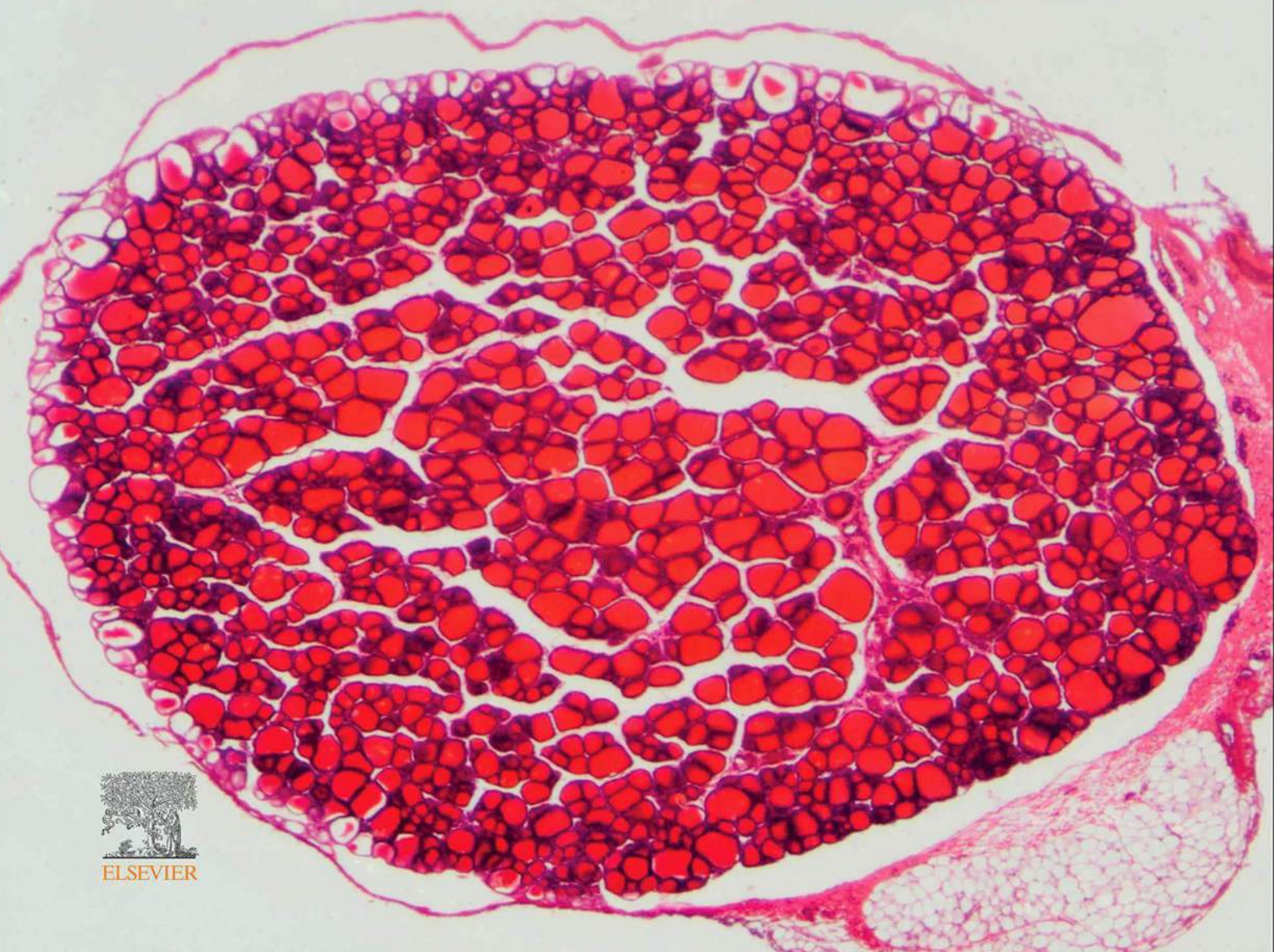


Shlomo Melmed | Richard J. Auchus | Allison B. Goldfine
Ronald J. Koenig | Clifford J. Rosen

Williams Tratado de
Endocrinología
14.^a EDICIÓN



Williams. Tratado de endocrinología

14.^a edición

Shlomo Melmed, MB ChB, MACP

Executive Vice President and Dean of the Medical Faculty
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

Richard J. Auchus, MD, PhD

Professor
Departments of Pharmacology and Internal Medicine
Division of Metabolism
Endocrinology, and Diabetes
University of Michigan
Endocrinology Service Chief
Ann Arbor VA Healthcare System
Ann Arbor, Michigan

Allison B. Goldfine, MD

Associate Physician, Division of Endocrinology, Diabetes,
and Hypertension
Brigham and Women's Hospital Lecturer, Part-Time
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Director, Translational Medicine Cardiometabolic Disease
Novartis Institute of Biomedical Research
Cambridge, Massachusetts

Ronald J. Koenig, MD, PhD

Professor
Department of Internal Medicine
Division of Metabolism, Endocrinology, and Diabetes
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Clifford J. Rosen, MD

Professor of Medicine
Tufts University School of Medicine
Boston, Massachusetts





ELSEVIER

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

Williams Textbook of Endocrinology, 14e

Copyright © 2020 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

Previous editions copyrighted 2016 by Elsevier Inc. and 2011, 2008, 2003, 1998, 1992, 1985, 1981, 1974, 1968, 1962, 1955, 1950 by Saunders, an affiliate of Elsevier Inc.

ISBN: 978-0-323-55596-8

This translation of *Williams Textbook of Endocrinology*, 14e, by Shlomo Melmed, Richard J. Auchus, Allison B. Goldfine, Ronald J. Koenig and Clifford J. Rosen, was undertaken by Elsevier España, S.L.U., and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta traducción de *Williams Textbook of Endocrinology*, 14.ª ed., de Shlomo Melmed, Richard J. Auchus, Allison B. Goldfine, Ronald J. Koenig y Clifford J. Rosen, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Williams. Tratado de endocrinología, 14.ª ed., de Sharon L. Lewis, Shlomo Melmed, Richard J. Auchus, Allison B. Goldfine, Ronald J. Koenig y Clifford J. Rosen

© 2021 Elsevier España, S.L.U., 2017

ISBN: 987-84-9113-851-8

eISBN: 978-84-1382-072-9

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

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

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidas en esta obra.

Revisión científica:

Susana Monereo Megías

Jefa del Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Profesora, Facultad de Medicina, Universidad Europea, Madrid.

José Ángel Díaz Pérez

Adjunto del Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. Profesor asociado del Departamento de Patología Médica, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Revisión ediciones anteriores:

Aniceto Luis Charro Salgado

Catedrático de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición, y director de la Unidad de Gestión Clínica Endocrinología Metabolismo y Nutrición, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. Director de la Unidad Médico-Quirúrgica de Investigación en Obesidad y Nutrición, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.

Servicios editoriales: GEA Consultoría Editorial S.L.

Depósito legal: B. 3.833 - 2021

Impreso en España

Colaboradores



John C. Achermann, MB, MD, PhD
Wellcome Trust Senior Research Fellow in
Clinical Science and Professor of Pediatric
Endocrinology
Department of Genetics and Genomic
Medicine
UCL GOS Institute of Child Health
University College London
London, Great Britain



Andrew J. Ahmann, MD, MS
Professor of Medicine
Division of Endocrinology, Diabetes, and
Clinical Nutrition
Director, Harold Schnitzer Diabetes Health
Center
Oregon Health & Science University
Portland, Oregon



Lloyd P. Aiello, MD, PhD
Professor of Ophthalmology
Harvard Medical School
Director, Beetham Eye Institute
Joslin Diabetes Center
Boston, Massachusetts



Erik K. Alexander, MD
Chief, Thyroid Section
Brigham and Women's Hospital
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts



Rebecca H. Allen, MD, MPH
Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Warren Alpert Medical School of Brown
University
Providence, Rhode Island



Bradley D. Anawalt, MD
Professor and Vice Chair
Department of Medicine
University of Washington
Seattle, Washington



Mark S. Anderson, MD, PhD
Professor
Diabetes Center
University of California
San Francisco, San Francisco, California



Ana María Arbeláez, MD, MSCI
Associate Professor
Department of Pediatrics
Washington University School of Medicine
Pediatrician, St. Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri



Mark A. Atkinson, PhD
American Diabetes Association Eminent
Scholar for Diabetes Research
Departments of Pathology and Pediatrics
Director, University of Florida Diabetes Institute
Gainesville, Florida



Richard J. Auchus, MD, PhD
Professor
Departments of Pharmacology and Internal
Medicine
Division of Metabolism
Endocrinology
and Diabetes
University of Michigan
Endocrinology Section Chief
Ann Arbor VA Healthcare System
Ann Arbor, Michigan



Jennifer M. Barker, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Colorado
Aurora, Colorado



Rosemary Basson, MD, FRCP (UK)
Clinical Professor
Department of Psychiatry
University of British Columbia
Director, University of British Columbia
Sexual Medicine Program
British Columbia Centre for Sexual Medicine
Vancouver, British Columbia, Canada



Sarah L. Berga, MD
Professor and Director
Division of Reproductive Endocrinology
and Infertility
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah



Sanjay K. Bhadada, MBBS, MD, DM
Professor
Department of Endocrinology
Nehru Hospital
Post Graduate Institute of Medical Education
and Research
Chandigarh, India



Arti Bhan, MD
Division Head, Endocrinology, Diabetes,
Bone and Mineral Disorders
Henry Ford Health System
Detroit, Michigan



Shalender Bhasin, MB, BS
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Director
Research Program in Men's Health: Aging
and Metabolism
Director, Boston Claude D. Pepper Older
Americans Independence Center
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts



Dennis M. Black, PhD
Department of Epidemiology and Biostatistics
University of California
San Francisco, San Francisco, California



Andrew J. M. Boulton, MD, FACP, FRCP
Professor
Centre for Endocrinology and Diabetes
University of Manchester
Manchester
Great Britain
Visiting Professor
Division of Endocrinology
Metabolism
and Diabetes
University of Miami
Miami, Florida



Glenn D. Braunstein, MD
Professor of Medicine
Cedars-Sinai Medical Center
Professor of Medicine Emeritus
The David Geffen School of Medicine
at University of California
Los Angeles, Los Angeles, California



Annabelle Brennan, MBBS, LLB (Hons)
Department of Obstetrics and Gynaecology
Royal Women's Hospital
Melbourne, Australia



Gregory A. Brent, MD
Professor of Medicine and Physiology
Chief
Division of Endocrinology
Diabetes
and Metabolism
The David Geffen School of Medicine
at University of California
Los Angeles, Los Angeles, California



F. Richard Bringham, MD
Physician and Associate Professor of Medicine
Endocrine Unit
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts



Juan P. Brito, MD, MS
Associate Professor
Department of Medicine
Division of Endocrinology
Knowledge and Evaluation Research Unit
in Endocrinology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota



Todd T. Brown, MD, PhD
Professor of Medicine and Epidemiology
Division of Endocrinology, Diabetes,
and Metabolism
Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland



Michael Brownlee, MD
Anita and Jack Saltz Chair in Diabetes
Research Emeritus
Professor Emeritus
Medicine and Pathology
Associate Director for Biomedical Sciences
Emeritus
Einstein Diabetes Research Center
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York



Serdar E. Bulun, MD
JJ Sciarra Professor of Obstetrics and
Gynecology and Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
Northwestern University Feinberg School
of Medicine
Chicago, Illinois



David A. Bushinsky, MD
 Professor of Medicine and of Pharmacology
 and Physiology
 Department of Medicine
 University of Rochester School of Medicine
 Rochester, New York



Philip E. Cryer, MD
 Professor of Medicine Emeritus
 Department of Medicine
 Washington University School of Medicine
 Physician
 Barnes-Jewish Hospital
 St. Louis, Missouri



Christin Carter-Su, ScB, PhD
 The Anita H. Payne Distinguished University
 Professor of Physiology
 The Henry Sewall Collegiate Professor
 of Physiology
 Professor of Molecular and Integrative
 Physiology
 Professor of Internal Medicine
 University of Michigan Medical School
 Associate Director
 Michigan Diabetes Research Center
 Ann Arbor, Michigan



Eyal Dassau, PhD
 Director, Biomedical Systems Engineering
 Research Group
 Senior Research Fellow in Biomedical
 Engineering in the Harvard John A.
 Paulson School of Engineering and Applied
 Sciences
 Harvard University
 Cambridge, Massachusetts



Yee-Ming Chan, MD, PhD
 Associate Physician
 Department of Pediatrics
 Division of Endocrinology
 Boston Children's Hospital
 Assistant Professor of Pediatrics
 Harvard Medical School
 Boston, Massachusetts



**Mehul T. Dattani, MD, MBBS, DCH,
 FRCPCH, FRCP**
 Professor
 Department of Paediatric Endocrinology
 Great Ormond Street Hospital for Children
 NHS Foundation Trust
 Genetics and Genomic Medicine Programme
 University College London Institute of Child
 Health
 London, Great Britain



Ronald Cohen, MD
 Associate Professor
 Department of Medicine
 University of Chicago
 Chicago, Illinois



Francisco J. A. de Paula, MD, PhD
 Associate Professor of Endocrinology
 and Metabolism
 Department of Internal Medicine
 Ribeirão Preto Medical School
 University of São Paulo
 Ribeirão Preto, Brazil



David W. Cooke, MD
 Associate Professor
 Department of Pediatrics
 Johns Hopkins University School of Medicine
 Baltimore, Maryland



Marie B. Demay, MD
 Physician and Professor of Medicine
 Endocrine Unit
 Massachusetts General Hospital
 Harvard Medical School
 Boston, Massachusetts



Mark E. Cooper, AO, MB BS, PhD, FRACP
 Professor and Head
 Department of Diabetes
 Central Clinical School
 Monash University
 Melbourne, Australia



Sara A. DiVall, MD
 Associate Professor
 Departments of Pediatrics
 Division of Endocrinology
 University of Washington
 Seattle, Washington



Ewerton Cousin, MSc
 Postgraduate Program in Epidemiology
 Universidade Federal do Rio Grande do Sul
 Porto Alegre, Brazil



Bruce B. Duncan, MD, MPH, PhD
Department of Social Medicine and
Postgraduate Program in Epidemiology
School of Medicine
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre, Brazil



Eva L. Feldman, MD, PhD
Russell N. DeJong Professor of Neurology
Director, Program for Neurology Research
and Discovery
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan



Ele Ferrannini, MD
Professor of Medicine
Institute of Clinical Physiology
National Research Council
Pisa, Italy



Heather A. Ferris, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine
University of Virginia
Charlottesville, Virginia



Sebastiano Filetti, MD
Full Professor of Internal Medicine
Department of Translational and Precision
Medicine
Sapienza University of Rome
Rome, Italy



Laercio J. Franco, MD, MPH, PhD
Professor of Social Medicine
Ribeirão Preto Medical School—University
of São Paulo
Ribeirão Preto, Brazil



Evelien F. Gevers, MD, PhD
Department of Pediatric Endocrinology
Royal London Children's Hospital
Barts Health NHS Trust
Centre for Endocrinology
William Harvey Research Institute
Queen Mary University of London
London, Great Britain



Ezio Ghigo, MD
Professor of Endocrinology
Division of Endocrinology
Diabetology
and Metabolism
University of Turin
Turin, Italy



Ira J. Goldberg, MD
Clarissa and Edgar Bronfman Jr. Professor
New York University School of Medicine
Director
Division of Endocrinology
Diabetes
and Metabolism
New York University Langone Health
New York, New York



Allison B. Goldfine, MD
Associate Physician, Division
of Endocrinology, Diabetes,
and Hypertension
Brigham and Women's Hospital
Lecturer, Part-Time
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Director, Translational Medicine
Cardiometabolic Disease
Novartis Institute of Biomedical Research
Cambridge, Massachusetts



Peter A. Gottlieb, MD
Professor
Department of Pediatrics
University of Colorado
Aurora, Colorado



Steven K. Grinspoon, MD
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chief
Metabolism Unit
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts



Sabine E. Hannema, MD, PhD
Paediatric Endocrinologist
Department of Paediatrics
Leiden University Medical Centre
Leiden, The Netherlands
Department of Paediatric Endocrinology
Erasmus University Medical Centre
Rotterdam, The Netherlands



Frances J. Hayes, MB BCh, BAO
Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Clinical Director
Endocrine Division
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts



Martha Hickey, MD, BA(Hons), MSc, MBChB, FRCOG, FRANZCOG
Professor
Department of Obstetrics and Gynaecology
University of Melbourne
Melbourne, Australia



Joel N. Hirschorn, MD, PhD
Chief
Division of Endocrinology
Concordia Professor of Pediatrics
and Professor of Genetics
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts



Ken Ho, MD, FRACP, FRCP (UK), FAHMS
Emeritus Professor
St. Vincent's Hospital
Garvan Institute of Medical Research
University of New South Wales
Sydney, Australia



Anthony Hollenberg, MD
Sanford I. Weill Chair
Joan and Sanford I. Weill Department
of Medicine
Professor of Medicine
Physician-in-Chief
New York Presbyterian/Weill Cornell Medical
Center
New York, New York



Ieuan A. Hughes, MD, MA
Emeritus Professor of Paediatrics
Department of Paediatrics
University of Cambridge
Cambridge, Great Britain



C. Ronald Kahn, MD
Chief Academic Officer
Joslin Diabetes Center
Mary K. Iacocca Professor of Medicine
Department of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts



Ursula Kaiser, MD, FACP
Chief, Division of Endocrinology, Diabetes,
and Hypertension
George W. Thorn, MD, Distinguished
Professor in Endocrinology
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts



Harshini Katugampola, PhD, BSc, MBBS, MRCPCH, MSc
Department of Paediatric Endocrinology
Great Ormond Street Hospital for Children
NHS Foundation Trust
Genetics and Genomic Medicine Programme
University College London Institute of Child
Health
London, Great Britain



Andrew M. Kaunitz, MD, FACOG
Professor and Associate Chairman
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Florida College of Medicine—
Jacksonville
Jacksonville, Florida



Ronald J. Koenig, MD, PhD
Professor
Department of Internal Medicine
Division of Metabolism
Endocrinology
and Diabetes
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan



Peter A. Kopp, MD
Professor of Medicine
Division of Endocrinology
Metabolism
and Molecular Medicine
Center for Genetic Medicine
Northwestern University
Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois



Henry M. Kronenberg, MD
Endocrine Unit
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts



Lori Laffel, MD, MPH
Chief, Pediatric, Adolescent and Young Adult
Section
Senior Investigator and Head, Section on
Clinical, Behavioral and Outcomes Research
Joslin Diabetes Center
Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts



Steven W. J. Lamberts, MD, PhD
Professor of Internal Medicine
Erasmus Medical Center
Rotterdam, The Netherlands



Fabio Lanfranco, MD, PhD
Division of Endocrinology
Diabetology
and Metabolism
Department of Medical Sciences
University of Turin
Turin, Italy



P. Reed Larsen, MD, FRCP
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Senior Physician
Division of Endocrinology
Diabetes
and Metabolism
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts



Sophie Leboulleux, MD, PhD
Department of Nuclear Medicine
and Endocrine Oncology
Gustave Roussy
Villejuif, France



Ronald M. Lechan, MD, PhD
Professor of Medicine
Department of Medicine
Division of Endocrinology
Tufts Medical Center
Boston, Massachusetts



Amit R. Majithia, MD
Assistant Professor
Departments of Medicine and Pediatrics
University of California San Diego School
of Medicine
La Jolla, California



Spyridoula Maraka, MD, MSc
Assistant Professor of Medicine
Division of Endocrinology and Metabolism
University of Arkansas for Medical Sciences
Department of Medicine
Central Arkansas Veterans Healthcare System
Little Rock, Arkansas
Knowledge and Evaluation Research Unit
in Endocrinology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota



Eleftheria Maratos-Flier, MD
Professor Emerita
Department of Medicine
Beth Israel Deaconess Medical Center
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Director Translation Medicine
Cardiovascular-Metabolic Disease
Novartis Institutes of Biomedical Research
Cambridge, Massachusetts



Andrea Mari, PhD
Institute of Neuroscience
National Research Council
Padua, Italy



Alvin M. Matsumoto, MD
Professor of Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington



Dayna E. McGill, MD
Research Associate, Section on Clinical,
Behavioral, and Outcomes Research
Pediatric Endocrinologist, Pediatric,
Adolescent, and Young Adult Section
Joslin Diabetes Center
Instructor of Pediatrics
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts



Shlomo Melmed, MB ChB, MACP
Executive Vice President and Dean
of the Medical Faculty
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California



Victor Montori, MD, MS
Professor of Medicine
Division of Endocrinology
Diabetes
and Nutrition
Knowledge and Evaluation Research Unit
in Endocrinology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota



Martin G. Myers, Jr., MD, PhD
Professor
Department of Internal Medicine
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan



John D. C. Newell-Price, MA, PhD, FRCP
 Professor of Endocrinology, Oncology,
 and Metabolism
 The Medical School
 University of Sheffield
 Sheffield, England



**Paul J. Newey, MBChB (Hons), BSc (Hons),
 DPhil, FRCP**
 Senior Lecturer in Endocrinology
 Division of Molecular and Clinical Medicine
 Jacqui Wood Cancer Centre
 Ninewells Hospital and Medical School
 University of Dundee
 Dundee, Scotland



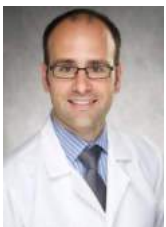
Joshua F. Nitsche, MD, PhD
 Associate Professor
 Division of Maternal-Fetal Medicine
 Department of Obstetrics and Gynecology
 Wake Forest School of Medicine
 Winston Salem, North Carolina



Kjell Öberg, MD, PhD
 Professor
 Department of Endocrine Oncology
 University Hospital
 Uppsala, Sweden



David P. Olson, MD, PhD
 Associate Professor
 Department of Pediatrics
 University of Michigan
 Ann Arbor, Michigan



Brian T. O'Neill, MD, PhD
 Assistant Professor
 Fraternal Order of Eagles Diabetes Research
 Center
 Department of Internal Medicine
 Division of Endocrinology
 University of Iowa
 Iowa City, Iowa



Naykky Singh Ospina, MD, MS
 Assistant Professor
 Department of Medicine
 Division of Endocrinology
 Department of Medicine
 University of Florida
 Gainesville, Florida



Jorge Plutzky, MD
 Director, Preventive Cardiology
 Director, The Vascular Disease Prevention
 Program
 Division of Cardiovascular Medicine
 Brigham and Women's Hospital
 Harvard Medical School
 Boston, Massachusetts



Kenneth S. Polonsky, MD
 Richard T. Crane Distinguished Service
 Professor
 Dean of the Division of the Biological
 Sciences and the Pritzker School of
 Medicine
 Executive Vice President for Medical Affairs
 University of Chicago
 Chicago, Illinois



Sally Radovick, MD
 Professor of Pediatrics
 Rutgers Robert Wood Johnson Medical
 School
 New Brunswick, New Jersey



Ajay D. Rao, MD, MMSc
 Associate Professor of Medicine
 Section of Endocrinology, Diabetes,
 and Metabolism
 Center for Metabolic Disease and Research
 Lewis Katz School of Medicine at Temple
 University
 Philadelphia, Pennsylvania



Sudhaker D. Rao, MBBS
 Section Head, Bone and Mineral Disorders,
 Division of Endocrinology, Diabetes,
 and Bone and Mineral Disorders
 Director, Bone and Mineral Research
 Laboratory
 Henry Ford Health System
 Detroit, Michigan



Matthew C. Riddle, MD
Professor of Medicine
Division of Endocrinology, Diabetes,
and Clinical Nutrition
Oregon Health & Science University
Portland, Oregon



Rene Rodriguez-Gutierrez, MD, MS
Professor of Medicine
Plataforma INVEST Medicina UANL-KER
Unit (KER Unit Mexico)
Facultad de Medicina
Endocrinology Division
Hospital Universitario "Dr. José E. Gonzalez"
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, México
Knowledge and Evaluation Research Unit
in Endocrinology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota



Clifford J. Rosen, MD
Professor of Medicine
Tufts University School of Medicine
Boston, Massachusetts



Evan D. Rosen, MD, PhD
Chief, Division of Endocrinology, Diabetes,
and Metabolism
Beth Israel Deaconess Medical Center
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Institute Member
Broad Institute of Harvard and MIT
Cambridge, Massachusetts



Stephen M. Rosenthal, MD
Professor of Pediatrics
Division of Endocrinology and Diabetes
Medical Director, Child and Adolescent
Gender Center
Benioff Children's Hospital
University of California San Francisco
San Francisco, California



Mahmoud Salama, MD, PhD
Adjunct Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Northwestern University
Chicago, Illinois



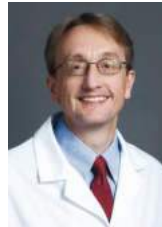
Domenico Salvatore, MD, PhD
Professor of Endocrinology
Department of Public Health
University of Naples "Federico II"
Naples, Italy



Victoria Sandler, MD
Clinical Assistant Professor
Division of Endocrinology
NorthShore University Health System
Evanston, Illinois



Maria Inês Schmidt, MD, PhD
Professor
Department of Social Medicine and
Postgraduate Program in Epidemiology
School of Medicine
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre, Brazil



Clay F. Semenkovich, MD
Irene E. and Michael M. Karl Professor
Washington University School of Medicine
Chief, Division of Endocrinology,
Metabolism, and Lipid Research
Washington University
St. Louis, Missouri



Patrick M. Sluss, PhD
Associate Director, Clinical Pathology Core
Pathology Service
Massachusetts General Hospital
Associate Professor of Pathology
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts



Christian J. Strasburger, MD
Professor of Medicine
Chief, Division of Clinical Endocrinology,
Department of Endocrinology, Diabetes,
and Nutritional Medicine
Charité Universitaetsmedizin
Berlin, Germany



Dennis M. Styne, MD
Yocha Dehe Chair of Pediatric Endocrinology
Professor of Pediatrics
University of California
Davis, California



Jennifer K. Sun, MD, MPH
Associate Professor of Ophthalmology
Harvard Medical School
Chief, Center for Clinical Eye Research
and Trials
Beetham Eye Institute
Investigator, Research Division
Joslin Diabetes Center
Boston, Massachusetts



Vin Tangpricha, MD, PhD
Professor of Medicine
Division of Endocrinology, Metabolism,
and Lipids
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia
Staff Physician
Atlanta VA Medical Center
Decatur, Georgia



Rajesh V. Thakker, MD, ScD, FRCP, FRC-Path, FRS, FMedSci
Academic Endocrine Unit
Radcliffe Department of Medicine
University of Oxford
Oxford Centre for Diabetes
Endocrinology and Metabolism (OCDEM)
Churchill Hospital
Oxford, United Kingdom



Robert L. Thomas, MD, PhD
Resident Physician
Department of Internal Medicine
University of California
San Diego, California



Christopher J. Thompson, MD, MBChB, FRCP, FRCPI
Professor of Endocrinology
Academic Department of Endocrinology
Beaumont Hospital/Royal College of Surgeons
in Ireland Medical School
Dublin, Ireland



R. Michael Tuttle, MD
Clinical Director
Endocrinology Service
Department of Medicine
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York



Annewieke W. van den Beld, MD, PhD
Department of Internal Medicine
Groene Hart Hospital
Gouda, The Netherlands
Department of Endocrinology
Erasmus Medical Center
Rotterdam, The Netherlands



Joseph G. Verbalis, MD
Professor of Medicine
Georgetown University
Chief, Endocrinology and Metabolism
Georgetown University Hospital
Washington, District of Columbia



Anthony P. Weetman, MD, DSc
Emeritus Professor of Medicine
Department of Human Metabolism
University of Sheffield
Sheffield, Great Britain



Wilmar M. Wiersinga, MD, PhD
Professor of Endocrinology
Department of Endocrinology
and Metabolism
Academic Medical Center
Amsterdam, The Netherlands



Teresa K. Woodruff, PhD
Thomas J. Watkins Professor of Obstetrics
and Gynecology
Northwestern University
Chicago, Illinois



William F. Young, Jr., MD, MSc
Professor of Medicine, Tyson Family
Endocrinology Clinical Professor, Division
of Endocrinology, Diabetes, Metabolism,
and Nutrition
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Prefacio

Es un verdadero placer para los editores dar la bienvenida al lector a la 14.^a edición, que marca su 69.^o aniversario, de *Williams. Tratado de endocrinología*. En esta nueva edición hemos hecho cuanto estaba en nuestra mano para mantener vigente el mandato original de Robert Williams, allá por 1950, de publicar un «análisis condensado y acreditado del abordaje de las endocrinopatías clínicas, basado en la aplicación de la información fundamental obtenida de la investigación química y fisiológica». Con el paso de las décadas, nuestro objetivo académico se ha visto enriquecido por la incorporación de los conocimientos científicos genéticos, moleculares, celulares y poblacionales que constituyen en conjunto la base de numerosas nuevas perspectivas, tanto de la patogenia como del tratamiento de los trastornos endocrinos. Los editores del presente tratado desean ofrecer un convincente recorrido por la ingente profusión de información surgida a partir de los nuevos descubrimientos médicos, que implica un radical avance en este campo y aporta nuevos enfoques terapéuticos para los pacientes con enfermedades endocrinas. Nuestro reto radica en continuar siendo tanto concisos como didácticos, dando una completa cobertura al mismo tiempo a la ciencia endocrinológica aplicada y clínica de una manera accesible.

Teniendo presentes estos objetivos, hemos reunido una vez más a un completo equipo de prestigiosas autoridades en la materia, cada una de las cuales contribuye con su experiencia y su saber a sintetizar el conocimiento actual sobre su respectiva área de trabajo. En esta edición hemos incorporado nuevos capítulos sobre la tasa global de

endocrinopatías y sobre el conocimiento y el manejo de las cada vez más abundantes directrices de práctica clínica especializadas en endocrinología, así como sendos capítulos dedicados a la endocrinología transgénero y la osteomalacia. La información sobre la diabetes mellitus se ha ampliado con capítulos específicos dedicados a la fisiología de la secreción de insulina, así como con una completa actualización del abordaje terapéutico de la diabetes mellitus de tipo 2. Estas nuevas contribuciones reflejan el cambiante énfasis de la práctica de la endocrinología actual y la disponibilidad de una abundancia de nuevos conocimientos y opciones terapéuticas que, en conjunto, afectan de manera sustancial a la práctica clínica. Cada una de las secciones se ha sometido a una revisión a fondo y a una minuciosa actualización, a fin de ofrecer a nuestros lectores la información más optimizada y reciente.

Agradecemos profundamente los denodados esfuerzos de nuestras valiosas colaboradoras en nuestras respectivas consultas, Shira Berman y Grace Labrado. Expresamos nuestra gratitud también a nuestras compañeras de Elsevier –Rae Robertson y Nancy Duffy– por haber atendido al proceso de producción editorial de un modo tan profesional. El resultado de este texto ejemplar es el fruto de su dominio de la edición médica. Confiamos en que nuestros esfuerzos combinados hayan alcanzado el éxito en la consecución de los elevados estándares establecidos en las ediciones previas, que han hecho de *Williams. Tratado de endocrinología* la obra de referencia clásica para todos los interesados en la endocrinología.

SECCIÓN I

Hormonas y acción hormonal

1. Principios de endocrinología
2. Principios de la acción hormonal
3. Genética de la endocrinología
4. Técnicas de laboratorio para el diagnóstico de las endocrinopatías
5. Tasa global de endocrinopatías
6. Navegación a través de las directrices de práctica clínica en endocrinología

Principios de endocrinología

SHLOMO MELMED, RICHARD J. AUCHUS, ALLISON B. GOLDFINE, RONALD J. KOENIG, CLIFFORD J. ROSEN, P. REED LARSEN, KENNETH S. POLONSKY Y HENRY M. KRONENBERG

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Perspectiva evolutiva, 2

Glándulas endocrinas, 4

Transporte de hormonas en la sangre, 5

Células diana como participantes activos, 6

Control de la secreción hormonal, 7

Medición de hormonas, 10

Enfermedades endocrinas, 10

Usos diagnósticos y terapéuticos de las hormonas, 11

Perspectivas futuras, 12

PUNTOS CLAVE

- La endocrinología es una disciplina científica y médica con un enfoque particular en las hormonas que precisa un enfoque multidisciplinario para comprender la producción y los mecanismos de acción normales y patológicos, así como las enfermedades relacionadas con la señalización hormonal anormal.
- Los sistemas endocrino y paracrino difieren en aspectos importantes que ilustran los procesos evolutivos sobre estas distintas estrategias de señalización celular.
- Las células diferenciadas secretoras de hormonas están diseñadas para sintetizar eficientemente hormonas y secretarlas de forma regulada.
- Las hormonas en el torrente sanguíneo habitualmente se ligan con proteínas de unión para mejorar su solubilidad, ser protegidas de la degradación y la excreción renal, y regular su estabilidad en el espacio extracelular.
- Las hormonas actúan sobre los receptores de las membranas plasmáticas de las células diana o difunden al citoplasma de las células para unirse a los receptores intracelulares; en cualquier caso, las células dianas no son receptores pasivos de señales, sino que tienen roles clave en la regulación de las respuestas hormonales.
- El control de la secreción hormonal implica una integración entre estímulos de múltiples dianas distantes, el sistema nervioso, y factores paracrinos y autocrinos locales, que conducen a patrones complejos de secreción circadiana, secreción pulsátil, secreción conducida por estímulos homeostáticos o estímulos que conducen a cambios a lo largo de la vida.
- Las enfermedades endocrinas pueden dividirse, a grandes rasgos, en hiperproducción o hipoproducción hormonal, respuestas tisulares alteradas ante hormonas o tumores en el seno de los tejidos endocrinos.
- Se pueden diagnosticar y tratar enfermedades con hormonas y moléculas sintéticas diseñadas para interactuar con receptores hormonales.

Hace unos 100 años, Starling acuñó el término *hormona* para describir la secretina, una sustancia secretada por el intestino delgado hacia el torrente sanguíneo para estimular la secreción pancreática. En su conferencia Croonian, Starling considera los sistemas endocrino y nervioso como dos mecanismos diferenciados de coordinación y control de la función de los órganos. De este modo, la endocrinología se integró inicialmente en la disciplina de la fisiología de los mamíferos.

Durante las siguientes décadas, bioquímicos, fisiólogos e investigadores clínicos caracterizaron las hormonas peptídicas y esteroideas secretadas en el torrente sanguíneo por las glándulas endocrinas y otros órganos. Las enfermedades como el hipotiroidismo y la diabetes podían tratarse con éxito mediante la reposición de determinadas hormonas. Estos triunfos iniciales del descubrimiento establecieron la base de la especialidad clínica de la endocrinología.

Los avances de la biología celular, la biología molecular y la genética a lo largo de los años siguientes comenzaron a revelar los mecanismos

subyacentes a la patogenia de las enfermedades endocrinas y de la secreción y acción hormonal. Aunque estos avances han enmarcado la endocrinología dentro de la biología celular molecular, no han cambiado su objeto de estudio fundamental, es decir, la transmisión de señales que coordina y controla las funciones de múltiples órganos y procesos. En este capítulo repasaremos los temas y principios generales en los que se basan clínicos, fisiólogos, bioquímicos, biólogos celulares y genetistas para comprender el sistema endocrino.

Perspectiva evolutiva

Las hormonas se definen en términos generales como señales químicas que se secretan al torrente sanguíneo y actúan sobre tejidos distantes, generalmente con fines reguladores. La señalización hormonal es un caso especial dentro del proceso más amplio de la señalización intercelular. Incluso los organismos unicelulares, como la levadura de

la cerveza, *Saccharomyces cerevisiae*, secretan pequeños péptidos que actúan sobre receptores de otras células de levadura para desencadenar el apareamiento entre las dos células. Estos receptores recuerdan a la extensa familia de los receptores de siete dominios transmembrana de los mamíferos, que responden a diversos ligandos como fotones y hormonas glucoproteicas. El hecho de que estos receptores de las levaduras activen proteínas G heterotriméricas, igual que los receptores de los mamíferos, indica que esta vía de señalización tan conservada es probable que haya estado presente en el antepasado común de la levadura y los seres humanos.

Las señales que emite una célula hacia las células vecinas, llamadas *señales paracrinas*, emplean a menudo las mismas vías moleculares utilizadas por las señales hormonales. Por ejemplo, el receptor *sevenless* controla la diferenciación de las células de la retina en el ojo de *Drosophila* al responder a una señal anclada en la membrana a partir de una célula vecina. El receptor *sevenless* es una proteína transmembrana con un dominio tirosina cinasa intracelular que se parece mucho a la señalización de algunos receptores de hormonas, como el receptor de insulina tirosina cinasa. Dado que los factores paracrinos y las hormonas comparten a veces sus mecanismos de señalización, no es sorprendente que las hormonas puedan, en algunos casos, actuar como factores paracrinos. La testosterona, por ejemplo, es secretada hacia el torrente sanguíneo, pero también actúa localmente sobre los testículos para controlar la espermatogénesis. El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) es una hormona polipeptídica secretada hacia el torrente sanguíneo por el hígado y otros tejidos, pero también es un factor paracrino sintetizado localmente en la mayoría de los tejidos con el fin de controlar la proliferación tisular. Además, un receptor puede mediar las acciones de una hormona, como la hormona paratiroidea (PTH), y de un factor paracrino, como la proteína relacionada con la hormona paratiroidea. En algunos casos, las acciones paracrinas de algunas «hormonas» tienen efectos que no guardan relación con sus funciones hormonales. Por ejemplo, los macrófagos sintetizan la forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D₃ (1,25[OH]₂D₃), que puede fijarse a los receptores de vitamina D de estas mismas células y estimular la producción de péptidos antimicrobianos.¹ Este ejemplo ilustra que la vitamina D 1 α -hidroxilasa (P450 27B1), responsable de la activación de la 25-hidroxitamina D, es sintetizada en tejidos en los que su función no está relacionada con las acciones en la homeostasis del calcio de la hormona 1,25(OH)₂D₃.

Las células diana responden igual a las señales que les llegan por el torrente sanguíneo (hormonas) o desde las células adyacentes (factores paracrinos); el mecanismo de respuesta celular no distingue entre los lugares de origen de las señales hormonales. El hecho de que las vías comunes finales sean compartidas por señales hormonales y paracrinas no debe hacernos olvidar, sin embargo, las importantes diferencias entre los sistemas de señalización hormonal y paracrino (fig. 1.1). La síntesis hormonal ocurre en células especializadas diseñadas específicamente para su producción, y la hormona posteriormente viaja por el torrente sanguíneo y se difunde en concentraciones efectivas a los tejidos. Por tanto, las hormonas deben producirse en cantidades mucho mayores para actuar como hormonas en relación con las cantidades necesarias para actuar como factores paracrinos, para ejercer su acción en ubicaciones locales específicas. Las hormonas deben poder viajar y estar protegidas de la degradación en el tránsito desde el sitio de la producción y el lejano sitio de acción. Por ejemplo, las hormonas lipófilas se unen a proteínas solubles que les permiten viajar en los medios acuosos de la sangre en concentraciones relativamente altas. La capacidad de las hormonas para difundir a través del espacio extracelular implica que las concentraciones hormonales locales en los tejidos diana disminuyen rápidamente cuando cesa la secreción glandular de la hormona. Como las hormonas se difunden rápidamente a través del líquido extracelular, el metabolismo hormonal puede ocurrir en órganos especializados, incluido el hígado y el riñón, de manera que determina la concentración efectiva de la hormona en otros tejidos.

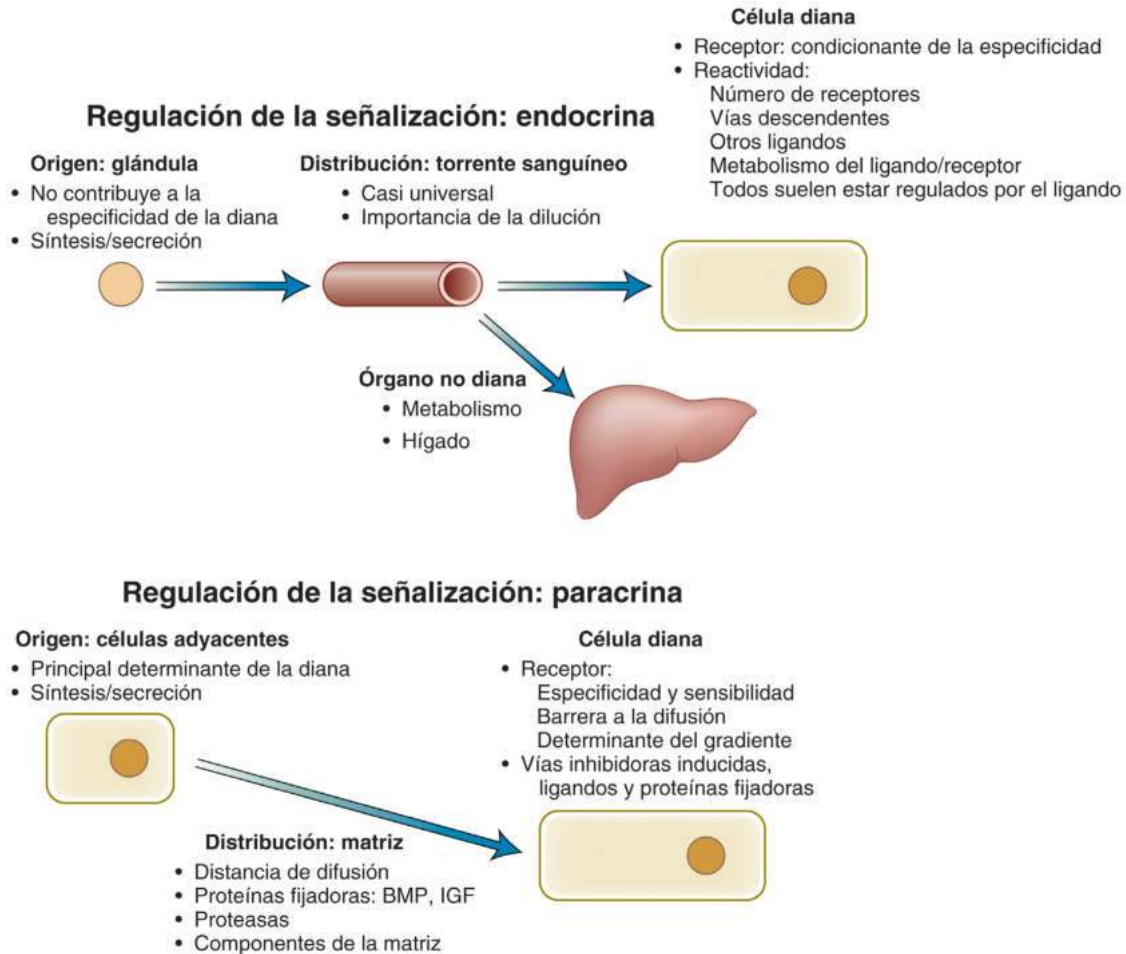
Los factores paracrinos tienen mecanismos de control bastante diferentes. Las señales paracrinas no viajan muy lejos; por tanto, el lugar de origen de un factor paracrino determina dónde actuará y confiere especificidad a esa acción. El factor paracrino proteína morfógena ósea 4 (BMP4), cuando es secretado por células del riñón en desarrollo, regula la diferenciación de las células renales; cuando el mismo factor es secretado por las células óseas, regula la formación de hueso. Por tanto, el lugar de origen del BMP4 determina su acción fisiológica. En el caso de las hormonas, sin embargo, al ser secretadas al torrente sanguíneo, los lugares de origen no guardan relación con sus funciones. La hormona tiroidea, por ejemplo, actúa sobre muchos tejidos, como BMP4, pero su lugar de origen en una glándula del cuello no es relevante desde el punto de vista funcional para los lugares de acción de la hormona.

Dado que la especificidad de la acción de los factores paracrinos va muy ligada a su lugar de origen exacto, se han desarrollado mecanismos muy elaborados para regular y limitar la difusión de estos factores. Los factores paracrinos de la familia *hedgehog*, por ejemplo, están unidos de forma covalente al colesterol para limitar la difusión de estas moléculas por el medio extracelular. La mayoría de los factores paracrinos interaccionan con proteínas fijadoras que bloquean su acción y controlan su difusión. Por ejemplo, la cordina, la nogina y muchas otras proteínas se fijan a diversos miembros de la familia BMP para regular su acción. Proteasas como la *tolloid* pueden entonces destruir las proteínas fijadoras en lugares específicos para liberar los factores BMP de modo que puedan actuar sobre células diana adecuadas.

Por consiguiente, los factores paracrinos y las hormonas tienen varias estrategias distintas para regular la biosíntesis, los lugares de acción, el transporte y el metabolismo. Estas diversas estrategias pueden explicar en parte por qué la acción de una hormona como IGF-1, a diferencia de su pariente cercana, la insulina, está controlada por múltiples proteínas fijadoras que regulan su acción en los tejidos. IGF-1 muestra una doble vida como hormona y como factor paracrino. Probablemente, las acciones de IGF-1 obliguen a la existencia de un elaborado sistema de proteínas fijadoras para llevar a cabo su señalización hormonal adecuada.

Todos los sistemas de señalización hormonal principales (receptores acoplados a proteínas G, receptores tirosina cinasa, receptores serina/treonina cinasa, canales iónicos, receptores de citocinas, receptores nucleares) son empleados también por factores paracrinos. Por el contrario, varios sistemas de señalización paracrina son utilizados solo por factores paracrinos y no por hormonas. Por ejemplo, los receptores Notch responden a ligandos de la membrana que controlan el destino de la célula, pero ningún ligando transportado por la sangre conocido emplea la vía de señalización de tipo Notch. Quizás la compleja estrategia intracelular empleada por Notch, que implica la escisión del receptor y acciones nucleares subsiguientes de la porción citoplásmica del receptor, no es lo bastante flexible como para servir a los objetivos de las hormonas.

El análisis de los genomas completos de múltiples especies de bacterias, la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, el gusano *Caenorhabditis elegans*, la planta *Arabidopsis thaliana*, el ser humano y muchas otras especies nos ha aportado una visión global de los mecanismos de señalización utilizados por diversas formas de vida. *S. cerevisiae* emplea receptores acoplados a proteínas G; este organismo, sin embargo, carece de tirosina cinasas, implicadas en las vías de señalización de la insulina, y de receptores nucleares como los de la familia del receptor de estrógenos/hormonas tiroideas. Por el contrario, el gusano y la mosca comparten con los seres humanos estas vías de señalización, aunque con una diferencia sustancial en el número de genes involucrados en cada vía. Por ejemplo, el genoma de *Drosophila* codifica 21 receptores nucleares, el genoma de *C. elegans* codifica alrededor de 284 y el genoma humano codifica 48 de esos receptores. Este patrón sugiere que los sistemas de señalización en los que se basa el sistema endocrino tal como lo conocemos en los mamíferos debió estar ya establecido en animales multicelulares antiguos.



• **Figura 1.1** Comparación de determinantes de la señalización endocrina y paracrina. *BMP*, proteína morfógena ósea; *IGF*, factor de crecimiento similar a la insulina.

Nuestra comprensión del sistema endocrino y la nueva biología fisiológica continúa expandiéndose. Incluso antes de secuenciarse el genoma humano, el análisis de secuencias ya había dejado claro que en los genomas de los mamíferos se encuentran muchos genes de receptores sin un ligando claro ni función conocida. El estudio de estos receptores «huérfanos» ha ampliado nuestro conocimiento sobre la señalización hormonal. Por ejemplo, el receptor hepático X (LXR) fue uno de estos receptores huérfanos descubiertos cuando se buscaban supuestos receptores nucleares desconocidos. Experimentos posteriores demostraron que los ligandos de LXR son derivados oxidados del colesterol, y que LXR regula genes implicados en el metabolismo del colesterol y los ácidos grasos.² Los ejemplos del LXR y muchos otros nos hacen preguntarnos acerca de qué constituye una hormona. El concepto clásico de hormona se refiere a moléculas que se sintetizan en ciertas glándulas y que no tienen otra misión que activar receptores en las membranas celulares o en el núcleo. El colesterol, que se convierte en las células en derivados oxidados que activan el receptor LXR, sin embargo, emplea una estrategia de tipo hormonal para regular su propio metabolismo. Otros receptores nucleares huérfanos responden de forma parecida a ligandos, como ácidos biliares y ácidos grasos. Estas «hormonas» tienen funciones metabólicas importantes muy distintas de sus propiedades de señalización, aunque la señalización de tipo hormonal permite regular su función metabólica. El receptor sensor de calcio es un ejemplo de miembro de la familia de receptores acoplados a proteínas G que responden a un ligando no clásico, el calcio iónico. El calcio es liberado al torrente sanguíneo a partir del hueso, el riñón y el intestino, y

actúa sobre el receptor sensor de calcio de las células paratiroides, las células tubulares renales y otras células para coordinar las respuestas celulares al calcio. Por tanto, muchos factores metabólicos importantes tienen propiedades hormonales como parte de una estrategia reguladora dentro de organismos complejos. Una mayor comprensión de estos nuevos factores metabólicos está conduciendo a nuevos enfoques terapéuticos para tratar o prevenir enfermedades humanas.

Glándulas endocrinas

Las hormonas pueden formarse en las glándulas endocrinas, que son agrupaciones localizadas de células específicas, o en células con funciones adicionales. Muchas hormonas proteicas, como la hormona del crecimiento (GH), la PTH, la prolactina (PRL), la insulina y el glucagón, se producen en células especializadas mediante los mecanismos de síntesis proteica comunes a todas las células. Estas células secretoras contienen gránulos secretores especializados diseñados para almacenar grandes cantidades de hormona y liberarlas en respuesta a señales específicas. Las hormonas sintetizadas en esas glándulas y en células especializadas se consideran sistemas endocrinos clásicos. La formación de las moléculas hormonales pequeñas se inicia a partir de precursores muy comunes, generalmente en glándulas específicas como las suprarrenales, gónadas o tiroideas. En el caso de las hormonas esteroideas, el precursor es el colesterol, que se modifica por varias hidroxilaciones reguladas por el citocromo P450 y reacciones de rotura de enlaces carbono-carbono, y por oxidorreductasas específicas para

formar los glucocorticoides, andrógenos, estrógenos y sus componentes derivados biológicamente activos.

Sin embargo, no todas las hormonas se forman en forma tan sutil y especializada en las glándulas endocrinas; ahora también se reconoce que el tejido adiposo y el sistema enteroendocrino son complejos sistemas endocrinos. Con el descubrimiento de nuevos péptidos y moléculas de aminoácidos o esteroides y de sus funciones reguladoras, el campo de la endocrinología y el metabolismo se ha ampliado recientemente. Por ejemplo, la hormona proteica leptina, que regula el apetito y el consumo energético, se sintetiza en los adipocitos y proporciona así al sistema nervioso central información específica sobre el estado nutricional del organismo. El sistema enteroendocrino constituye un sistema hormonal especial de hormonas peptídicas que regulan las respuestas metabólicas y de otro tipo ante los nutrientes orales, y que son secretadas por células endocrinas especializadas diseminadas por todo el epitelio intestinal. El derivado del colesterol, 7-deshidrocolesterol, precursor de la vitamina D₃, se convierte en los queratinocitos de la piel en previtamina D₃ mediante una reacción fotoquímica.

La síntesis de hormonas tiroideas se produce por una vía propia. La célula tiroidea sintetiza un homodímero de 660.000 kDa, la tiroglobulina, que posteriormente es yodada en tirosinas específicas. Algunas yodotirosinas se combinan de forma enzimática para formar moléculas de yodotironina dentro de la tiroglobulina, que se almacena en la luz del folículo tiroideo. Para que suceda la yodación de las tirosinas, la célula tiroidea debe concentrar yodo a partir de las mínimas cantidades presentes en la sangre y oxidarlo con una peroxidasa específica. Para que la tiroxina (T₄) se libere de la tiroglobulina es necesario que esta sea fagocitada y sometida a digestión catalizada por catepsina por las mismas células.

Las hormonas se sintetizan en respuesta a señales bioquímicas de diversos sistemas moduladores. Muchos de estos sistemas son específicos de cada hormona; por ejemplo, la síntesis de PTH está regulada por la concentración de calcio iónico y la síntesis de insulina está regulada por la concentración de glucosa. En otros casos, como el de las hormonas gonadales, suprarrenales y tiroideas, su síntesis está controlada por la función homeostática del eje hipotalámico-hipofisario. Las células del hipotálamo y la hipófisis monitorizan la concentración de hormona circulante y secretan hormonas tróficas que activan vías específicas de síntesis y liberación hormonal. Ejemplos típicos son la GH, la hormona luteinizante (LH), la hormona estimulante del folículo (FSH), la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la hormona adrenocorticotropa (ACTH).

Estas hormonas tróficas aumentan el ritmo de síntesis y secreción de hormonas, y pueden inducir la división de células diana, provocando el aumento de tamaño de diversas glándulas diana. Por ejemplo, en individuos hipotiroideos que viven en zonas del mundo con déficit de yodo, la secreción de TSH provoca una marcada hiperplasia de las células tiroideas. En estas zonas, la glándula tiroidea puede ser 20-50 veces mayor de lo normal. Los sujetos con trastornos genéticos de la síntesis de cortisol presentan hiperplasia suprarrenal. Los pacientes con insuficiencia renal o malabsorción de calcio presentan hipertrofia e hiperplasia de las células paratiroides, iniciada por una respuesta intrínseca a la hipocalcemia.

Las hormonas pueden ser liberadas al torrente sanguíneo en forma completamente activa (p. ej., GH o insulina), o pueden requerir de su activación por células específicas para producir efectos biológicos. Estos pasos activadores suelen estar muy regulados. Por ejemplo, la T₄ liberada por las células tiroideas es una prohormona que requiere una desyodación específica para convertirse en 3,5,3'-triyodotironina (T₃) activa. Esta desyodación puede ocurrir en tejidos diana, como el sistema nervioso central; en las células tirótropas, donde la T₃ regula la producción de TSH, o en las células hepáticas y renales, desde donde es liberada a la circulación para su captación por todos los tejidos. Una activación postsecretora similar, catalizada por una 5 α -reductasa, da lugar a la activación específica de testosterona a dihidrotestosterona

en determinados tejidos, entre ellos el aparato urogenital masculino, la próstata, la piel genital y el hígado. La vitamina D es hidroxilada en posición 25 en el hígado y en posición 1 en el riñón. Deben producirse ambas hidroxilaciones para que se forme la hormona activa, 1,25-dihidroxitiramina D. La actividad de la 1 α -hidroxilasa, a diferencia de la de la 25-hidroxilasa, es estimulada por la PTH y por la hipofosfatemia, pero es inhibida por el calcio, la 1,25-dihidroxitiramina D y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23).

La mayoría de las hormonas se sintetizan de acuerdo con sus necesidades diarias, horarias o minuto a minuto, y su almacenamiento es mínimo, aunque hay excepciones importantes. Una es la glándula tiroidea, que contiene hormona suficiente para unos 2 meses. Este almacenamiento permite el suministro constante de la hormona tiroidea a pesar de variaciones significativas en la disponibilidad de yodo. No obstante, si la carencia de yodo se prolonga, las reservas normales de T₄ pueden agotarse.

Los sistemas de autorregulación que hemos visto permiten la *homeostasis* hormonal característica de casi todos los sistemas endocrinos. La regulación puede involucrar al sistema nervioso central o mecanismos locales de reconocimiento de señales en las células glandulares, como el receptor sensor de calcio de las células paratiroides. La alteración de la homeostasis hormonal por trastornos glandulares o del sistema regulador central tiene consecuencias clínicas y analíticas. El reconocimiento y la corrección de las alteraciones de estos sistemas constituyen la esencia de la endocrinología clínica.

Transporte de hormonas en la sangre

Las hormonas proteicas y algunas moléculas pequeñas, como las catecolaminas, son hidrosolubles y se transportan fácilmente por el sistema circulatorio. Otras son casi insolubles en agua (p. ej., hormonas esteroideas y tiroideas) y su distribución presenta problemas especiales. Estas moléculas están fuertemente fijadas a glucoproteínas plasmáticas transportadoras de 50-60 kDa, como la globulina fijadora de tiroxina (TBG), la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y la globulina fijadora de corticosteroides (CBG), o fijadas débilmente a la albúmina abundante. Los complejos proteína-ligando sirven como reservorios de hormonas, aseguran la distribución por todo el organismo de los ligandos no hidrosolubles y protegen a las moléculas pequeñas de ser inactivadas rápidamente o excretadas con la orina o la bilis. Las hormonas fijadas a proteínas se encuentran en equilibrio con las generalmente mínimas cantidades de hormonas en el plasma acuoso y es la fracción «libre» de hormona circulante la que es captada por la célula diana. Por ejemplo, si se inyecta en la vena porta hormona tiroidea marcada y diluida en una solución sin proteínas, esta hormona se fija a los hepatocitos de la periferia de los sinusoides hepáticos. Cuando el mismo experimento se repite con una solución que contiene proteínas, se observa una distribución uniforme de la hormona marcada en todo el lobulillo hepático.³ A pesar de la gran afinidad de algunas de las proteínas fijadoras por sus respectivos ligandos, las proteínas específicas pueden no ser esenciales para la distribución de la hormona. Por ejemplo, en las personas con carencia congénita de TBG, otras proteínas, transtiretina (TTR) y albúmina, asumen su función. Puesto que la afinidad de estas proteínas transportadoras de hormona tiroidea secundarias es varios órdenes de magnitud inferior a la de la TBG, el sistema de autorregulación hipotalámico-hipofisario puede mantener la concentración de hormona tiroidea libre en cifras normales con una concentración de hormona total mucho menor. El hecho de que las concentraciones de hormona libre sean normales en individuos con deficiencia de TBG indica que el eje hipotalámico-hipofisario controla la hormona libre y activa.⁴

La disponibilidad de técnicas de selección de genes permite una evaluación específica de las funciones fisiológicas de las proteínas de unión a hormonas. Por ejemplo, se han generado ratones con inactiva-

ción de la proteína fijadora de vitamina D (DBP).⁵ Aunque la ausencia de DBP reduce mucho la concentración de vitamina D circulante, los ratones son, por lo demás, normales. Sin embargo, tienen una mayor susceptibilidad ante una dieta sin aporte de vitamina D, debido a que cuentan con menores reservas de este esteroide. Además, la ausencia de DBP reduce mucho la reserva de la 25-hidroxivitamina D al acelerar su captación hepática, lo que hace que los ratones sean menos susceptibles a la intoxicación por vitamina D.

Las hormonas proteicas y algunos pequeños ligandos (p. ej., las catecolaminas) producen sus efectos al interactuar con receptores de la superficie celular. Otros, como las hormonas esteroideas y tiroideas, deben entrar en la célula para fijarse a receptores citosólicos o nucleares. En el pasado se creía que el transporte de hormonas a través de las membranas era en gran medida pasivo. La evidencia actual demuestra que transportadores específicos están involucrados en la captación celular de hormonas tiroideas y algunas esteroideas,⁷ proporcionando así otro mecanismo para regular la distribución de una hormona en su lugar de acción. Estudios en ratones con carencia de megalina, una gran proteína de la superficie celular perteneciente a la familia del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), sugieren que los estrógenos y la testosterona fijados a SHBG utilizan la megalina para alcanzar tejidos periféricos mientras siguen fijados a SHBG.⁸ En este escenario, es la fracción de hormona fijada a SHBG, y no la hormona «libre», la que entra en las células. No se conoce muy bien con qué frecuencia se da esta aparente excepción a la hipótesis de la «hormona libre».

Recientemente se ha demostrado que los micro-ARN (miARN) también pueden provocar acciones metabólicas a distancia. Por ejemplo, el miRNA exosómico derivado del tejido adiposo regula la expresión genética, la tolerancia a la glucosa y los niveles de factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21) circulantes del tejido distante.⁹ Se están descubriendo otras pequeñas moléculas de señalización de lípidos, especialmente por su papel en activar o suprimir los que estaban previamente designados como receptores huérfanos.

Células diana como participantes activos

Las hormonas determinan acciones en sus células diana al fijarse con gran especificidad a proteínas receptoras. Que una célula periférica presente una respuesta hormonal depende en gran medida de la presencia y función de receptores hormonales específicos y selectivos, y de las cascadas de moléculas de la vía de señalización intracelular. Entonces la expresión de los receptores y la activación de las vías efectoras intracelulares activadas por la hormona son fundamentales para determinar qué células responderán y de qué manera. Las proteínas receptoras pueden localizarse en la membrana celular, el citoplasma o el núcleo. En general, los receptores de hormonas polipeptídicas están situados en la membrana celular, mientras que las hormonas esteroideas se fijan selectivamente a proteínas solubles intracelulares (fig. 1.2).

Las proteínas receptoras de la membrana suelen contener secuencias extracelulares que el ligando reconoce y a las que se fija, secuencias hidrófobas para el anclaje transmembrana y secuencias intracelulares, que inician la señalización intracelular. La señalización intracelular es mediada por la modificación covalente y la activación de moléculas señalizadoras intracelulares (p. ej., proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción [STAT]) o por la generación de pequeñas moléculas que actúan como segundos mensajeros (p. ej., monofosfato de adenosina cíclico) a través de la activación de proteínas G heterotriméricas. Las subunidades de estas proteínas G (subunidades α , β y γ) activan o suprimen enzimas efectoras y canales iónicos que generan los segundos mensajeros. Algunos de estos receptores (p. ej., los de la somatostatina) pueden mostrar, de hecho, actividad constitutiva baja, y se ha demostrado señalización en ausencia del ligando.

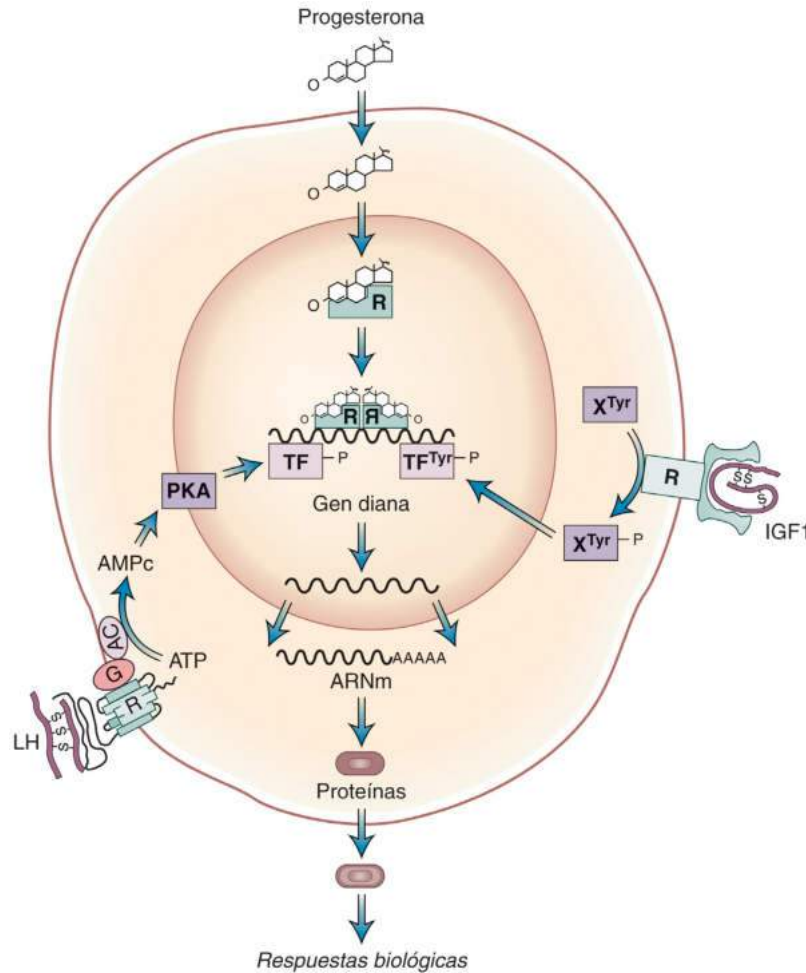
Varios factores de crecimiento y receptores hormonales (p. ej., el de la insulina) se comportan como tirosina cinasas intrínsecas o activan proteínas tirosina cinasas intracelulares. La activación del ligando puede provocar dimerización del receptor (p. ej., GH) o heterodimerización (p. ej., interleucina 6), seguidas de la activación de cascadas de fosforilación intracelulares. Estas proteínas activadas determinan en último término la expresión de determinados genes nucleares.

Están regulados el número de receptores expresados por cada célula y sus respuestas, lo que proporciona un nuevo nivel de control de la acción hormonal. La función de un receptor puede ser alterada por diversos mecanismos. La endocitosis de receptores provoca la internalización de receptores de la superficie celular; a continuación, el complejo hormona-receptor se disocia, anulando la señal hormonal. Los receptores internalizados pueden entonces reciclarse hacia la superficie celular (p. ej., como el receptor de la insulina) o sufrir degradación lisosómica. Ambos mecanismos, puestos en marcha por la activación de los receptores, dificultan la señalización hormonal al reducir el número de los receptores. La actividad de las vías de señalización hormonal puede disminuir también por desensibilización del receptor (p. ej., es el caso de la adrenalina); la fosforilación del receptor inducida por el ligando provoca una desactivación reversible del receptor. Los mecanismos de desensibilización pueden ser activados por el propio ligando (desensibilización homóloga) o por otra señal (desensibilización heteróloga) y atenúan la señalización por parte del receptor en presencia continuada del ligando. La función de los receptores también puede ser limitada por la acción de fosfatasa específicas (p. ej., fosfatasa de homología con Src [SHP]) o por regulación negativa intracelular de la cascada de señalización (p. ej., proteínas supresoras de la señalización de citocinas [SOCS] que inhiben transductores de señal/cinasas Janus y la señalización de activadores de la transcripción [JAK-STAT]). Ciertos complejos ligando-receptor también pueden translocarse al núcleo.

La acción hormonal también puede ser determinada por cambios mutacionales de la estructura del receptor. La activación constitutiva del receptor puede ser inducida por mutaciones activadoras (p. ej., del receptor de TSH), provocando una hiperfunción del órgano endocrino incluso en ausencia de ligando. Por el contrario, las mutaciones inactivadoras del receptor pueden provocar hipofunción endocrina (p. ej., receptores de testosterona o vasopresina). Estos síndromes están bien caracterizados (tabla 1.1) y se describen en los siguientes capítulos.

La diversidad funcional de la señalización por receptores da lugar a vías intracelulares superpuestas o redundantes. Por ejemplo, GH, PRL y algunas citocinas activan la señalización JAK-STAT, mientras que sus efectos distales son claramente diferentes. Entonces, a pesar de las habituales vías de señalización ascendentes, las hormonas pueden provocar una gran especificidad de efectos celulares. Los programas genéticos específicos del tejido o específicos de la célula, o interacciones receptor-receptor en la superficie celular (p. ej., heterooligomerización del receptor D2 de la dopamina con los receptores de somatostatina o el de la insulina con el receptor de IGF-1) también pueden conferir una respuesta celular específica a las hormonas y proporcionan un efecto celular aditivo.¹⁰ Adicionalmente, la expresión de la proteína efectora puede diferir en células seleccionadas para modular la respuesta hormonal. Por ejemplo, la proteína transportadora de glucosa de tipo 4 que conduce a la absorción de glucosa mediada por insulina está más abundantemente expresada en el tejido muscular, hepático y adiposo, y hace que estos tejidos sean los tejidos más sensibles para el aprovechamiento de la glucosa mediado por la insulina.

Un mecanismo final de modulación del receptor nuclear es la regulación prerreceptor a través de enzimas intracelulares que convierten las moléculas circulantes en hormonas más o menos potentes. Además de la activación de la T_4 y de la testosterona descrita anteriormente, la inactivación hormonal selectiva ocurre en algunas células. En la nefrona distal, la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2



• **Figura 1.2** Señalización hormonal por receptores de la superficie celular e intracelulares. Los receptores de hormonas polipeptídicas hidrosolubles, hormona luteinizante (LH) y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) son proteínas integrales de la membrana localizadas en la superficie celular. Se fijan a las secuencias extracelulares que reconocen a la hormona y transducen una señal a través de la generación de segundos mensajeros: monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en el caso del receptor de LH y sustratos con tirosinas fosforiladas en el caso del receptor de IGF-1. Aunque se representan solo los efectos sobre la expresión génica, también se observan efectos directos sobre las proteínas celulares (p. ej., canales iónicos). Por el contrario, el receptor de la hormona esteroidea lipófila progesterona se localiza en el núcleo celular. Al fijarse a la hormona se activa y adquiere la capacidad de modular directamente la transcripción de genes diana. AC, adenilato ciclasa; ARNm, ARN mensajero; ATP, trifosfato de adenosina; G, proteína G heterotrimérica; PKA, proteína cinasa A; R, molécula receptora; TF, factor de transcripción; Tyr, tirosina integrante de la proteína X; X, sustrato proteico desconocido. (Tomado de Mayo K. Receptors: molecular mediators of hormone action. In: Conn PM, Melmed S, eds. *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*. Totowa, NJ: Humana Press; 1997:11.)

convierte el ligando cortisol del receptor de mineralocorticoides a cortisona inactiva, evitando así la activación del receptor. Este mecanismo permite a la aldosterona, que no es un sustrato de la enzima, regular la actividad mineralocorticoide en el riñón a pesar de que las concentraciones de aldosterona circulante son 1.000 veces más bajas que las del cortisol.

Control de la secreción hormonal

Las glándulas endocrinas anatómicamente distintas están formadas por células muy diferenciadas que sintetizan, almacenan y secretan hormonas. Las concentraciones circulantes de hormonas dependen de los patrones de secreción glandular y de la velocidad de eliminación de la hormona. La secreción hormonal está estrechamente regulada de modo que se alcancen los niveles circulantes más adecuados para

obtener la respuesta tisular deseada. Por ejemplo, el crecimiento longitudinal del hueso es iniciado y mantenido por niveles exquisitamente regulados de GH circulante, de modo que incluso una hipersecreción leve de GH provoca gigantismo y una deficiencia de GH provoca retraso del crecimiento. Las concentraciones ambientales de hormona circulante no son uniformes, y los patrones de secreción determinan la función fisiológica adecuada. De este modo, la secreción de insulina se produce en pulsos cortos desencadenados por nutrientes y otras señales; la secreción de gonadotropinas es episódica, determinada por un generador de pulsos hipotalámico; y la secreción de PRL parece ser relativamente continua, con picos secretores estimulados durante el amamantamiento.

La secreción hormonal también sigue patrones rítmicos. Los ritmos circadianos sirven como respuesta adaptativa a señales ambientales y están controlados por un mecanismo temporizador circadiano.¹¹ La luz es la principal señal ambiental para el ajuste del reloj endógeno.

TABLA 1.1 Enfermedades causadas por mutaciones de receptores acoplados a proteínas G

Enfermedad ^a	Receptor	Herencia	Δfunción ^b
Retinitis pigmentaria	Rodopsina	AD/AR	Pérdida
Diabetes insípida nefrótica	Vasopresina V2	Ligada a X	Pérdida
Deficiencia de glucocorticoides familiar	ACTH	AR	Pérdida
Daltonismo	Opsinas roja/verde	Ligada a X	Pérdida
Pubertad precoz familiar	LH	AD (hombres)	Ganancia
Hipercalcemia familiar	Sensor de Ca ²⁺	AD	Pérdida
Paratiroidismo neonatal grave	Sensor de Ca ²⁺	AR	Pérdida
Hipocalcemia autosómica dominante	Sensor de Ca ²⁺	AD	Ganancia
Hipertiroidismo congénito	TSH	AD	Ganancia
Adenoma tiroideo hiperfuncionante	TSH	Somática	Ganancia
Condrodisplasia metafisaria	PTH-PTHrP	Somática	Ganancia
Enfermedad de Hirschsprung	Endotelina B	Multigénica	Pérdida
Alteración del color del pelo (locus <i>E</i> , ratones)	MSH	AD/AR	Pérdida y ganancia
Enanismo (locus <i>little</i> , ratones)	GHRH	AR	Pérdida

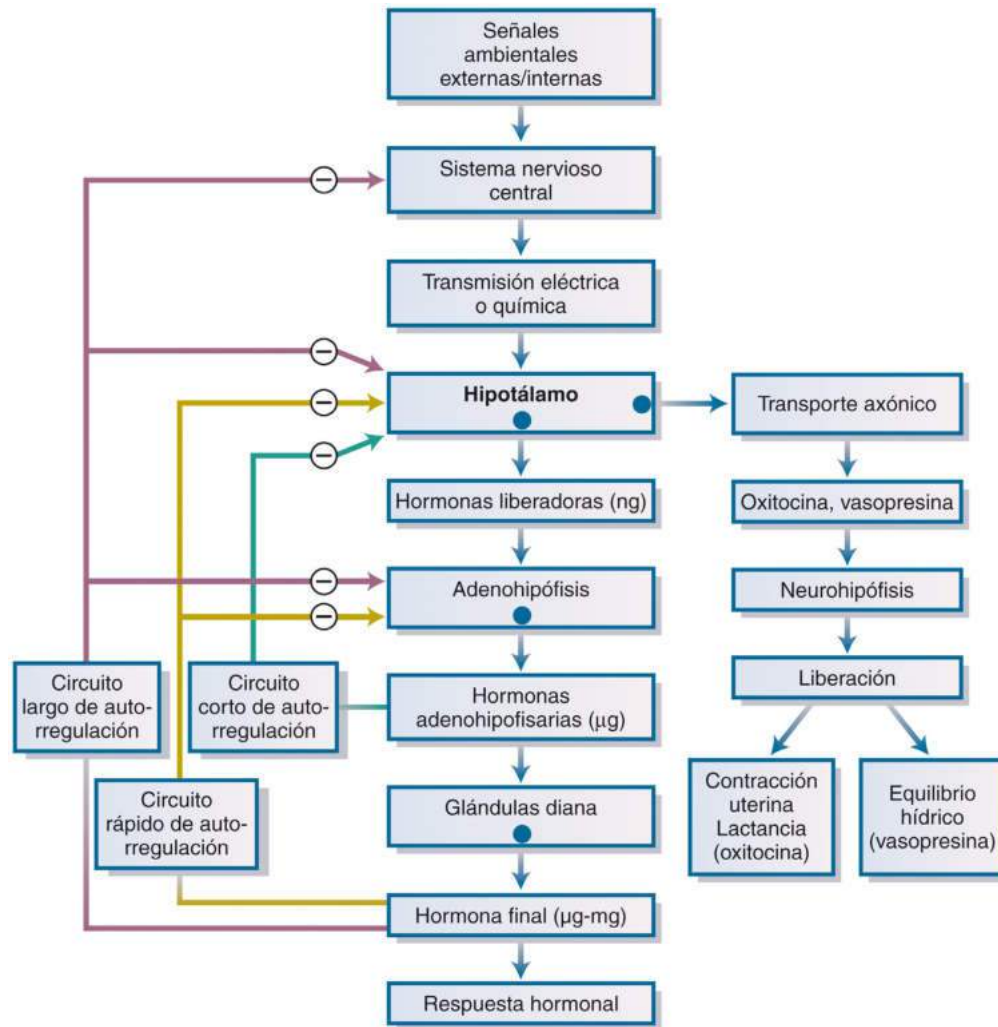
^aTodas son enfermedades humanas excepto las dos últimas, que se refieren al ratón.
^bPérdida de función se refiere a mutaciones inactivadoras del receptor, y ganancia de función, a mutaciones activadoras.
ACTH, hormona adrenocorticotropa; *AD*, herencia autosómica dominante; *AR*, herencia autosómica recesiva; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *GHRH*, hormona liberadora de hormona del crecimiento; *LH*, hormona luteinizante; *MSH*, hormona estimulante de los melanocitos; *PTH-PTHrP*, hormona paratiroidea y péptido relacionado con la hormona paratiroidea; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides.
Tomado de Mayo K. Receptors: molecular mediators of hormone action. In: Conn PM, Melmed S, eds. *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*. Totowa, NJ: Humana Press; 1997:27.

El tracto retinohipotalámico actúa sobre generadores de pulsos circadianos situados en los núcleos supraquiasmáticos hipotalámicos. Estas señales actúan como temporizadores del ciclo sueño-vigilia y determinan patrones de secreción y acción hormonal. Los trastornos del ritmo circadiano provocan disfunciones hormonales y pueden reflejar lesiones de los reguladores o generadores de los pulsos. Por ejemplo, la deficiencia de GH del adulto debida a lesiones del hipotálamo o la hipófisis se acompaña de elevaciones de las concentraciones integradas de 24 h de leptina y menor pulsatilidad de esta, aunque con el ritmo circadiano de la leptina conservado. La reposición de GH recupera la pulsatilidad de la leptina y promueve la pérdida de masa corporal grasa.¹² El sueño es un regulador importante de la pulsatilidad hormonal. Alrededor del 70% de la secreción total de GH tiene lugar durante el sueño de ondas lentas, y el envejecimiento se acompaña de una disminución del sueño de ondas lentas, y una disminución concomitante de GH y un aumento de la secreción de cortisol.¹³ La mayoría de las hormonas hipofisarias se secretan siguiendo un ritmo circadiano (día-noche), cuyo mejor ejemplo lo constituyen los picos de ACTH antes de las 9 a.m., mientras que los esteroides ováricos siguen un ritmo menstrual de 28 días. Los ritmos episódicos alterados suelen ser indicio claro de disfunción endocrina. Por ejemplo, la pérdida de la secreción circadiana de ACTH con concentraciones elevadas de cortisol a medianoche es típica de la enfermedad de Cushing.

La secreción hormonal es inducida por múltiples señales bioquímicas y nerviosas específicas. La integración de estos estímulos determina la secreción neta temporal y cuantitativa de la hormona (fig. 1.3). Las señales generadas por hormonas hipotalámicas (hormona liberadora de hormona del crecimiento [GHRH], somatostatina), hormonas periféricas (IGF-1, esteroides sexuales, hormona tiroidea), nutrientes, vías adrenérgicas, el estrés y otros neuropéptidos convergen sobre las células somatotropas, determinando en

último término el patrón y la cantidad de secreción de GH. Las redes de interacciones recíprocas permiten la adaptación dinámica a los cambios de las señales ambientales. Estos sistemas reguladores involucran al hipotálamo, la hipófisis y las glándulas endocrinas diana, así como los adipocitos y los linfocitos. La inflamación periférica y el estrés generan citocinas que interactúan con el sistema neuroendocrino y provocan la activación del eje hipotalámico-hipofisario. Las células secretoras paratiroideas y pancreáticas están controladas de forma menos estricta por el hipotálamo, pero sus funciones están estrechamente reguladas por sus propios efectos distales. Por ejemplo, la secreción de PTH se estimula cuando disminuyen las concentraciones séricas de calcio, y la señal para el mantenimiento de la secreción de PTH se desactiva cuando aumentan las concentraciones de calcio, mientras que la secreción de insulina es inducida cuando aumentan los niveles de glucosa en la sangre, pero suprimida cuando la glucosa desciende.

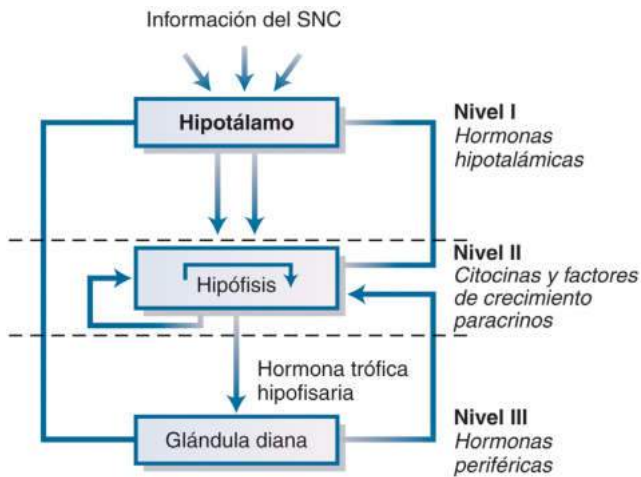
La secreción final de una glándula depende de varios niveles de control. En primer lugar, señales del sistema nervioso central, como estímulos aferentes, neuropéptidos y estrés, estimulan la síntesis y secreción de hormonas y neuropéptidos hipotalámicos (fig. 1.4). Cuatro hormonas liberadoras hipotalámicas (GHRH, hormona liberadora de corticotropina [CRH], hormona liberadora de tirotropina [TRH] y hormona liberadora de gonadotropina [GnRH]) atraviesan los vasos porta hipotalámicos y actúan sobre sus receptores transmembrana en las células secretoras de hormonas tróficas. Estas células expresan GH, ACTH, TSH y gonadotropinas, respectivamente. Por el contrario, la somatostatina y la dopamina hipotalámicas suprimen la secreción de GH o PRL y TSH, respectivamente. Las hormonas tróficas mantienen la integridad estructural y funcional de los órganos endocrinos, entre ellos las glándulas tiroideas y suprarrenales, y las gónadas. Las hormonas diana, a su vez, actúan como potentes inhibidores de su respectiva



• **Figura 1.3** Mecanismo de autorregulación periférica y cascada de amplificación de señales hormonales en un millón de veces. Las señales ambientales se transmiten al sistema nervioso central, que inerva el hipotálamo, el cual responde secretando nanogramos de una hormona liberadora específica. Estas son transportadas por un sistema porta cerrado, atraviesan la barrera hematoencefálica en ambos extremos a través de fenestraciones y se fijan a receptores específicos de la membrana de las células de la adenohipófisis, donde estimulan la secreción de microgramos de las hormonas específicas de la adenohipófisis. Estas hormonas entran en la circulación venosa a través de capilares locales fenestrados, se fijan a receptores específicos de las glándulas diana, estimulan la liberación de microgramos a miligramos diarios de hormona y desencadenan respuestas al fijarse a receptores de los tejidos diana distales. Los receptores de hormonas periféricos permiten una señalización celular generalizada a partir de una señal ambiental iniciadora, lo que facilita una íntima asociación homeostática con el ambiente externo. Las flechas con un círculo en su origen indican un proceso secretor. (Tomado de Normal AW, Litwack G. *Hormones*. 2nd ed. New York: Academic Press; 1997:14.)

hormona trófica; a menudo suprimen también la secreción de las hormonas liberadoras hipotalámicas. En algunas circunstancias (p. ej., durante la pubertad), los esteroides sexuales periféricos pueden estimular el eje hipotálamo-hipófisis-glándula diana. Por ejemplo, la LH estimula la secreción ovárica de estrógenos, que a su vez estimulan la secreción de más LH. Las propias hormonas hipofisarias, en un circuito corto de autorregulación, también controlan su propia hormona reguladora hipotalámica respectiva. La secreción de hormonas liberadoras hipotalámicas es del orden de nanogramos y su semivida es de pocos minutos. Las hormonas de la adenohipófisis se producen en cantidades del orden de microgramos y presentan semividas más prolongadas, pero las hormonas periféricas pueden producirse en cantidades diarias de miligramos y con semividas mucho más prolongadas.

Otro nivel de control de la secreción se produce dentro de la propia glándula. Existen péptidos de crecimiento paracrinos o autocrinos intraglandulares que autorregulan la secreción de hormonas hipofisarias, como, por ejemplo, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), que controla la PRL, o el IGF-1, que controla la secreción de GH. Dentro de la célula endocrina puede haber también moléculas que actúan a modo de circuito de autorregulación intracelular. Por ejemplo, la inducción de SOCS3 en la célula corticotropa por citocinas ligadas a gp130 anula la cascada JAK-STAT inducida por ligandos y bloquea la transcripción de proopiomelanocortina (POMC) y la secreción de ACTH. Esta rápida activación y desactivación de la secreción de ACTH proporciona una plasticidad para la respuesta endocrina ante cambios de las señales ambientales y sirve para mantener la integridad homeostática.¹⁴



• **Figura 1.4** Modelo de la regulación de la secreción de hormonas adenohipofisarias en tres niveles de control. Las hormonas hipotálámicas actúan directamente sobre sus células diana respectivas. Las citocinas y los factores de crecimiento intrahipofisarios regulan la función de las células tróficas mediante un control paracrino (y autocrino). Las hormonas periféricas ejercen una inhibición autorreguladora sobre la síntesis y la secreción de sus hormonas tróficas respectivas. *SNC*, sistema nervioso central. (Tomado de Ray D, Melmed S. Pituitary cytokine and growth factor expression and action. *Endocr Rev.* 1997;18:206–228.)

Además de la conexión entre el sistema nervioso central y el sistema neuroendocrino mediada por la transducción de señales químicas hipotálámicas, el sistema nervioso central controla directamente varios procesos de secreción hormonal. La secreción hormonal en la neurohipófisis se produce por efecto directo de las extensiones neuronales eferentes. Los nervios simpáticos posganglionares también regulan cambios rápidos de la secreción de renina, insulina y glucagón, mientras que los nervios simpáticos preganglionares transmiten señales que estimulan la liberación de adrenalina por las células de la médula suprarrenal.

Medición de hormonas

La función endocrina puede evaluarse determinando las concentraciones basales de hormona circulante, de hormona sometida a estimulación o supresión, o de proteínas fijadoras de la hormona. Como alternativa, puede evaluarse la función hormonal. Cuando existe un circuito de autorregulación entre el eje hipotálámico-hipofisario y una glándula diana, las concentraciones circulantes de la hormona trófica hipofisaria, como TSH o ACTH, son típicamente un indicador exquisitamente sensible del exceso o defecto de función de la glándula tiroidea o de la corteza suprarrenal, respectivamente. Las estrategias más adecuadas para situar en el tiempo las determinaciones hormonales varían de un sistema a otro. En algunos casos, las concentraciones de hormona circulante pueden medirse en muestras de suero obtenidas al azar. Esta medición, ajustada por ayuno, estrés ambiental, edad y sexo, refleja las verdaderas concentraciones hormonales solo cuando estas no fluctúan de modo apreciable. Por ejemplo, las concentraciones de hormona tiroidea, PRL e IGF-1 pueden medirse con exactitud en muestras de suero matutinas en ayunas. Por el contrario, cuando la secreción hormonal es claramente episódica, pueden ser necesarias muestras distribuidas a lo largo de un período de tiempo definido para reflejar la biodisponibilidad de la hormona. Por ejemplo, en el caso del cortisol, las determinaciones más adecuadas son por la mañana temprano y al final de la tarde. La obtención de muestras cada 2, 10 o 20 min, a lo largo de 24 h, para la determinación de GH es cara e incómoda, aunque puede aportar información diagnóstica muy valiosa.

Las muestras al azar pueden reflejar picos o puntos mínimos y dificultar la interpretación de los resultados.

En general, el fracaso de la función glandular se confirma intentando provocar la secreción hormonal con estímulos bien conocidos. La reserva de hormonas hipofisarias puede comprobarse inyectando las hormonas liberadoras hipotálámicas correspondientes. La inyección de hormonas tróficas, como TSH y ACTH, provoca la secreción de hormonas por la glándula diana específica. Algunos estímulos farmacológicos (p. ej., la metoclopramida para inducir la secreción de PRL) también pueden ser útiles para comprobar la reserva hormonal. Por el contrario, la hipersecreción hormonal puede diagnosticarse mejor tratando de suprimir la función de la glándula. La imposibilidad de suprimir suficientemente las concentraciones de GH con una sobrecarga normalizada de glucosa indica la existencia de hipersecreción de GH. La ausencia de supresión de la secreción de insulina durante la hipoglucemia indica la presencia de hipersecreción de insulina y la necesidad de buscar una causa, como un tumor secretor de insulina.

Los radioinmunoanálisis cuantifican las concentraciones hormonales utilizando anticuerpos altamente específicos que reconocen exclusivamente la hormona o un fragmento de esta. Los ensayos de inmunoanálisis de adsorción (ELISA) utilizan anticuerpos conjugados con enzimas, y la actividad enzimática refleja la concentración hormonal. Los ensayos inmunométricos utilizan dos anticuerpos dirigidos a diferentes epítopos de una hormona polipeptídica: un anticuerpo de «captura» que aísla la hormona en un soporte sólido y un anticuerpo «señal» acoplado a una molécula generadora de señales como el éster de acridinio o una enzima. Estas técnicas tan sensibles han permitido mediciones ultrasensibles de concentraciones fisiológicas de las hormonas. Los receptores hormonales específicos pueden ser usados en lugar del anticuerpo en un ensayo de radio-receptor. Sin embargo, todos los ensayos basados en anticuerpos pueden estar sujetos a artefactos, que deberíamos tener en cuenta especialmente cuando los resultados del ensayo son discordantes con el cuadro clínico.

Enfermedades endocrinas

Las enfermedades endocrinas se dividen en cuatro grandes clases: 1) hiperproducción hormonal; 2) hipoproducción hormonal; 3) respuestas tisulares alteradas a las hormonas, y 4) tumores de las glándulas endocrinas. Una quinta clase, aunque atípica, es la representada solo por un tipo de hipotiroidismo en el cual la hiperexpresión en un tumor de una enzima inactivadora de la hormona provoca una deficiencia de hormona tiroidea. Otros trastornos de inactivación hormonal inadecuada incluyen el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, la deficiencia de 24-hidroxilasa vitamina D y el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (deficiencia de PHEX).

Hiperproducción hormonal

En ocasiones, las hormonas se secretan en cantidades excesivas debido a alteraciones genéticas que condicionan una regulación anormal de la síntesis o liberación de hormonas. Por ejemplo, en el hiperaldosteronismo sensible a los glucocorticoides, un entrecruzamiento de un cromosoma anormal crea un gen de fusión que codifica una proteína con actividad de la aldosterona sintasa bajo el control del promotor de la 11 β -hidroxilasa regulado por la ACTH. Con mayor frecuencia, las enfermedades por hiperproducción hormonal se asocian a un aumento del número total de células productoras de la hormona. Por ejemplo, en el hipertiroidismo asociado a la enfermedad de Graves, en el que se generan anticuerpos que imitan a la TSH y activan los receptores de TSH de las células tiroideas, se observa una intensa proliferación de las células tiroideas y un aumento de la síntesis y

liberación de hormonas tiroideas por cada célula tiroidea. En este ejemplo, el aumento del número de células tiroideas representa una expansión policlonal de estas células, donde un gran número de ellas proliferan en respuesta a un estímulo anómalo. Sin embargo, la mayoría de los tumores endocrinos no son expansiones policlonales, sino que se trata de expansiones monoclonales de una sola célula mutada. Los tumores hipofisarios y paratiroides, por ejemplo, suelen corresponder a expansiones monoclonales secundarias a mutaciones somáticas de múltiples genes supresores tumorales y protooncogenes. Estas mutaciones provocan un aumento de la proliferación o supervivencia de las células mutantes. A veces esta proliferación se asocia a secreción anormal de hormonas por cada célula tumoral. Por ejemplo, las proteínas $G_s\alpha$ mutantes de las células somatotropas pueden estimular la proliferación celular y la secreción de GH por cada célula tumoral.

Hipoproducción hormonal

La hipoproducción de una hormona puede deberse a diversas causas, desde la extirpación quirúrgica de las glándulas paratiroides durante una cirugía cervical hasta la destrucción tuberculosa de las glándulas suprarrenales, pasando por la acumulación de hierro en las células β de los islotes pancreáticos en la hemocromatosis. Una causa frecuente de destrucción de las células productoras de hormonas es la autoinmunidad. La destrucción autoinmunitaria de las células β en la diabetes mellitus de tipo 1 y la de las células tiroideas en la tiroiditis linfocítica crónica (de Hashimoto) son dos de los trastornos que con mayor frecuencia tratan los endocrinólogos. Recientemente se ha demostrado que un paso directo de fragmentos de insulina por exocitosis desde los islotes pancreáticos a los tejidos linfáticos desencadena diabetes autoinmunitaria en ratones.¹⁵ Múltiples anomalías genéticas también pueden conducir a una disminución de la producción de hormonas. Estos trastornos pueden deberse al desarrollo anormal de las células productoras de hormona (p. ej., hipogonadismo hipogonadotrofo secundario a mutaciones del gen *KAL*), a la síntesis anormal de hormonas (p. ej., delección del gen de la GH) o a una regulación alterada de la secreción hormonal (p. ej., en el hipoparatiroidismo asociado con mutaciones activadoras del receptor sensor de calcio de las células paratiroides). Los fármacos son causas importantes de disfunción de las glándulas endocrinas, como lo demuestran las múltiples endocrinopatías producidas por los inhibidores de punto de control (*check-point*) inmunitarios.

Respuestas tisulares alteradas a hormonas

La resistencia a las hormonas puede deberse a diversos trastornos genéticos. Dos ejemplos son las mutaciones del receptor de GH en el enanismo de Laron y las mutaciones del gen $G_s\alpha$ en la hipocalcemia del pseudohipoparatiroidismo de tipo 1A. La resistencia a la insulina en el músculo y el hígado, muy importante en el origen de la diabetes mellitus de tipo 2, es de causa compleja, ya que se debe a variaciones heredadas en muchos genes, junto con agresiones fisiológicas teóricamente reversibles. La diabetes de tipo 2 es también un ejemplo de enfermedad en la cual la insensibilidad del órgano final se ve empeorada por señales de otros órganos, en este caso por señales que se originan en los adipocitos. En otros casos, el órgano diana de la acción hormonal está alterado de forma más directa, como en la resistencia a la PTH que ocurre con la insuficiencia renal.

Mutaciones de la recepción y propagación de las señales pueden provocar una estimulación de la función del órgano efector. Por ejemplo, las mutaciones activadoras de los receptores de TSH, LH y PTH pueden aumentar la actividad de las células tiroideas, las células de Leydig y los osteoblastos, incluso en ausencia del ligando. Del mismo modo, las mutaciones activadoras de la proteína $G_s\alpha$ pueden provocar pubertad precoz, hipertiroidismo y acromegalia en el síndrome de McCune-Albright.

Tumores de las glándulas endocrinas

Los tumores de las glándulas endocrinas a menudo provocan hiperproducción hormonal. Algunos tumores de las glándulas endocrinas producen poca hormona o nada, pero pueden generar enfermedad por síntomas compresivos locales o diseminación metastásica. Algunos ejemplos son los denominados tumores hipofisarios no funcionantes, que suelen ser benignos, pero provocan diversos síntomas debido a la compresión de estructuras adyacentes, y el cáncer de tiroides, que puede metastatizar sin producir hipertiroidismo.

Inactivación o destrucción hormonales excesivas

Aunque la mayoría de las enzimas importantes para los sistemas endocrinos activan una prohormona o proteína precursora, existen también algunas cuya función es inactivar la hormona de forma regulada fisiológicamente. Un ejemplo es la 3-yodotironina desyodasa (D3), que inactiva T_3 y T_4 eliminando un átomo de yodo del anillo interno de la yodotironina, bloqueando así su fijación al receptor nuclear. Los hemangiomas hepáticos infantiles de gran tamaño expresan niveles altos de D3, lo que provoca un «hipotiroidismo de consumo», porque la hormona tiroidea se inactiva a mayor velocidad de lo que se puede producir.^{16,17} Además, D3 puede ser inducida en otros tumores por los inhibidores de tirosina cinasa. En teoría, podrían existir procesos de destrucción acelerada similares de otras hormonas aún sin determinar.

Usos diagnósticos y terapéuticos de las hormonas

En general, las hormonas se emplean farmacológicamente por sus efectos sustitutivos o supresores. También pueden emplearse con fines diagnósticos por sus efectos estimuladores (p. ej., hormonas hipotálamicas) para desencadenar respuestas en los órganos diana, o para diagnosticar hiperfunciones endocrinas mediante la supresión de la hipersecreción hormonal (p. ej., T_3). La falta de funcionamiento de una glándula endocrina por causas genéticas o adquiridas puede revertirse mediante tratamiento sustitutivo hormonal. Las hormonas tiroideas y algunos esteroides pueden reemplazarse por vía oral, mientras que las hormonas peptídicas y sus análogos (p. ej., insulina, PTH, GH) se administran por vía parenteral o absorbidas a través de las mucosas (insulina inhalada, desmopresina intranasal). La absorción digestiva y la cinética de primer paso determinan la dosis y la disponibilidad de las hormonas orales. La sustitución fisiológica puede conseguir concentraciones adecuadas de hormona (p. ej., la hormona tiroidea) y patrones secretores aproximados (p. ej., administración intermitente de GnRH con una bomba). Las hormonas también pueden emplearse para tratar enfermedades por hiperfunción glandular. Las preparaciones farmacológicas depot de larga duración de los ligandos de los receptores de la somatostatina suprimen la hipersecreción de GH en la acromegalia y la hipersecreción de mediadores causantes de la diarrea en los tumores neuroendocrinos del páncreas y del intestino delgado. Los antagonistas del receptor de estrógenos (p. ej., tamoxifeno) son útiles en algunas pacientes con cáncer de mama, y los análogos de GnRH pueden reducir la actividad del eje de gonadotropinas beneficiando a los pacientes con cáncer de próstata.

Se están desarrollando clínicamente nuevas formulaciones de ligandos hormonales específicos de receptores (p. ej., agonistas/antagonistas de estrógenos, ligandos específicos de los distintos subtipos de receptores de somatostatina o ligandos del receptor α activado por proliferador de peroxisomas [PPAR α]) que permiten tratamientos más selectivos contra dianas terapéuticas específicas. Distintas formas de inyección de hormona (p. ej., para la PTH) pueden también determinar la especificidad y la eficacia terapéutica. Mejores sistemas de administración, como minibombas computarizadas, aerosoles intranasales (p. ej., para la desmopresina), inhaladores pulmonares, inyecciones intramusculares

de liberación lenta y formulaciones de péptidos biodisponibles por vía oral, favorecen la adhesión al tratamiento y hacen más sencilla la administración. Se investigan activamente también tratamientos con células humanas reprogramadas para llevar a cabo funciones diferenciadas, bien sea mediante diferenciación de células madre pluripotenciales o mediante diferenciación dirigida de un tipo de célula somática en otro.¹⁸ Estas nuevas tecnologías prometen prolongar mucho la semivida de las hormonas peptídicas, evitando la administración frecuente. Por ejemplo, un preparado de administración semanal de análogos del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP1) se utiliza para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

Se han logrado importantes avances en el uso terapéutico de las hormonas. Aunque la administración de insulina por lo general aún depende de la frecuencia de las inyecciones y del seguimiento estrecho por parte del paciente, la pureza de las preparaciones de insulina, así como los nuevos dispositivos, han mejorado el cumplimiento del paciente y su calidad de vida. Se dispone de preparados con distintos perfiles farmacocinéticos que permiten aproximarse más a la fisiología normal de la secreción de insulina. La administración continua mediante bomba de infusión subcutánea mejora mucho la eficacia terapéutica en pacientes bien seleccionados. Estos incluyen sistemas de circuito cerrado, en los que la dosis de insulina se ajusta automáticamente según la monitorización continua de las concentraciones intersticiales de glucosa. La implementación de estos sistemas tiene el potencial de reducir sustancialmente las complicaciones de esta enfermedad. Sin embargo, las hormonas son moléculas biológicamente poderosas que logran beneficios terapéuticos y sustituyen eficazmente déficits patológicos. No deben prescribirse sin una indicación clara ni deben administrarse sin una evaluación cuidadosa por un profesional cualificado.

Perspectivas futuras

Una introducción a los principios de la endocrinología debe acabar subrayando la rápidamente cambiante dinámica de los descubrimientos en este campo e intentando adivinar qué queda por descubrir. Se están descubriendo constantemente nuevas hormonas, desde la

reciente atención especial por los principales reguladores del metabolismo y de la homeostasis del fosfato (FGF19, FGF21, y FGF23) hasta la búsqueda constante para identificar ligandos de receptores «huérfanos» nucleares y acoplados a proteínas G.¹⁹ Probablemente existen otras hormonas igual de importantes pendientes de descubrir. La observación de que los receptores nucleares, como la mayoría de los factores de transcripción, se fijan a miles de lugares específicos dentro del núcleo celular pone de manifiesto lo poco que sabemos sobre la acción hormonal. Incluso el nombre de «receptores nucleares» puede verse en el futuro como engañoso, ya que hay un creciente conocimiento de las acciones extranucleares rápidas de los receptores nucleares. Muchas de nuestras pruebas diagnósticas se ven muy limitadas por la tecnología y por nuestra incapacidad de prever nuevas dianas diagnósticas. Por ejemplo, la «desaparición» de la deficiencia aislada de GH en muchos niños con este diagnóstico cuando alcanzan la edad adulta indica que no conocemos bien la etiología/patogenia de esa deficiencia infantil o que las pruebas diagnósticas actuales dan muchos falsos positivos. Aunque los endocrinólogos se enorgullecen de disponer de tratamientos lógicos para muchas enfermedades, estos tratamientos raramente corrigen las causas fundamentales. No disponemos de herramientas satisfactorias para prevenir deficiencias endocrinas autoinmunitarias o para prevenir los tumores benignos que originan muchas enfermedades caracterizadas por un exceso hormonal. Los tratamientos de enfermedades como la diabetes de tipo 1, aunque muy eficaces, todavía resultan muy engorrosos para los pacientes afectados.

Esta nueva edición describe los principales avances ocurridos en nuestro campo en los últimos 5 años, pero en nuestro conocimiento sobre la endocrinología persisten lagunas. Es importante destacar que enfermedades crónicas endocrinas debilitantes con morbilidad significativa (p. ej., diabetes y enfermedad de Cushing) todavía plantean importantes desafíos diagnósticos y terapéuticos.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

2

Principios de la acción hormonal

EVAN D. ROSEN Y CHRISTIN CARTER-SU

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción a la señalización hormonal, 13

Ligandos que actúan a través de receptores de la superficie celular, 14

Propiedades de fijación de los receptores de la superficie celular, 16

Receptores hormonales de la superficie celular, 16

Acoplamiento entre los receptores de la superficie celular y la señalización intracelular, 27

Enfermedades provocadas por receptores de superficie celular defectuosos, 31

Ligandos que actúan a través de receptores nucleares, 31

Mecanismos de señalización de los receptores nucleares, 34

Regulación de la transcripción génica por receptores, 37

Acciones no genómicas de los ligandos de receptores nucleares, 40

PUNTOS CLAVE

- Las hormonas transmiten señales a células diana a través de receptores de la superficie celular o del núcleo celular.
- Las hormonas polipeptídicas actúan en la superficie celular y ponen en marcha una cascada de sucesos en el citoplasma y en el núcleo que modifican la función de sus células diana.
- Además de las hormonas polipeptídicas, muchas hormonas no polipeptídicas, como las catecolaminas, transmiten señales a través de receptores de la superficie celular.
- Existen múltiples clases de receptores de superficie celular, incluidos los receptores de los canales iónicos activados por ligandos, los receptores acoplados a las proteínas G, los receptores con actividad enzimática intrínseca y los receptores asociados con enzimas.
- Algunos de los receptores de la superficie celular tienen actividad catalítica intrínseca, mientras que otros dependen de la interacción con otras proteínas de señalización, de las que dependen para ejercer sus acciones.
- La unión de los ligandos al dominio extracelular de los receptores de la superficie celular provoca cambios conformacionales en los receptores que activan la actividad enzimática y el reclutamiento de proteínas de señalización citoplásmicas.
- Las hormonas esteroideas y las tiroideas actúan a través de receptores nucleares.
- Algunos receptores nucleares transducen señales de vitaminas, metabolitos y fármacos que actúan como ligandos para regular procesos como la reproducción, el crecimiento y el metabolismo.
- Los receptores nucleares funcionan directamente en el núcleo de las células para regular la transcripción génica, actuando en el genoma y reclutando proteínas correguladoras llamadas correpresoras y coactivadoras.
- La unión de una hormona a los receptores nucleares provoca cambios conformacionales en el receptor que favorecen el reclutamiento de coactivadores a los genes específicos que están regulados.
- Algunos receptores nucleares pueden funcionar a través de vías adicionales que involucran mecanismos no genómicos.

Introducción a la señalización hormonal

La evolución de la multicelularidad permitió la especialización de los órganos y tejidos. A medida que los órganos asumían distintas funciones, fueron requeridos mecanismos para permitir la comunicación entre tejidos; este es el objetivo fundamental de las hormonas. Las hormonas codifican información sobre condiciones ambientales o desarrollan funciones en una localización y transmiten esa información a una ubicación separada. Este proceso finalmente requiere que la información se traslade desde el exterior al interior de la célula diana, para que la función celular pueda ser desarrollada para satisfacer las necesidades del organismo. Específicamente, la concentración de la molécula debe ser detectada por la célula diana y convertida en un cambio en la actividad celular, un proceso conocido como *transducción de señal*. Las estrategias empleadas por las hormonas para influir sobre

el funcionamiento celular son análogas y en muchos casos idénticas a las empleadas por otros agentes extracelulares, como los neurotransmisores, los fármacos y los metabolitos. Sin embargo, la endocrinología clásica se define a sí misma como el proceso a través del cual moléculas señalizadoras extracelulares utilizan el torrente sanguíneo para desplazarse desde su órgano de origen hasta el tejido diana. Por su propia naturaleza, este proceso provoca invariablemente la dilución de la molécula secretada en el espacio intravascular y, por tanto, con pocas excepciones, la célula diana debe ser capaz de detectar y responder a concentraciones muy bajas de la hormona.

A pesar de que las concentraciones de las hormonas presentes en la circulación sean sumamente pequeñas, los órganos endocrinos clásicos suelen estar bien preparados para secretar cantidades sustanciales de hormona. Gran parte de la historia de la endocrinología consiste en la purificación de las hormonas a partir de estos tejidos secretores

especializados. En sus primeros tiempos, al descubrimiento de una hormona generalmente le sucedía una serie estereotipada de hechos: 1) un síndrome, a menudo semejante a alguna enfermedad humana, se asociaba a la extirpación de una glándula endocrina; 2) el fenotipo anormal se corregía mediante la reimplantación del órgano ausente; 3) la curación se conseguía también administrando un extracto del órgano implicado, y 4) se purificaba el agente activo a partir del órgano. El descubrimiento de la insulina representa el prototipo de esta serie de observaciones, pero el mismo proceso llevó a identificar otras hormonas como la hormona tiroidea y el cortisol.

Las hormonas pueden dividirse en dos grupos dependiendo de dónde actúan en la célula diana. El primer grupo lo integran las hormonas que interactúan con receptores de la superficie celular. Todas las hormonas polipeptídicas (p. ej., la hormona del crecimiento [GH], insulina), monoaminas (p. ej., la serotonina) y prostaglandinas (p. ej., la prostaglandina E₂) utilizan receptores de superficie celular. El segundo grupo lo integran las hormonas que pueden entrar en las células. Estas hormonas se fijan a receptores intracelulares que actúan en el núcleo de la célula diana regulando la expresión génica. Entre las hormonas clásicas que usan receptores intracelulares están las hormonas tiroideas y esteroideas.

Vale la pena señalar que muchas moléculas se comportan tanto como hormonas clásicas que circulan por el torrente sanguíneo desde su lugar producción hasta el lugar de acción como moléculas de señalización, aunque no cumplan con esa estricta definición. Por ejemplo, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) es producido y secretado por el hígado bajo el control positivo de la GH y circula hacia los tejidos diana como el hueso, pero también es producido localmente por algunos tejidos (p. ej., en los condrocitos y en las placas de crecimiento óseo) para ejercer sus efectos sobre las células vecinas. Del mismo modo, la noradrenalina es un neurotransmisor que es liberado en las terminaciones nerviosas y se une a los receptores de la superficie celular en membranas postsinápticas, pero también es secretada por la médula suprarrenal a la sangre, lo que le permite actuar como una hormona endocrina clásica. La testosterona producida por las células de Leydig de los testículos es un ligando de un receptor nuclear; puede circular como una hormona y actuar en los músculos, los huesos u otros tejidos, pero también actúa como un agente paracrino en los túbulos seminíferos vecinos. Finalmente, muchas moléculas secretadas que no son consideradas como hormonas clásicas cumplen prácticamente todos los criterios para ser definidas como dichos agentes. Por ejemplo, las células inmunitarias liberan citocinas en el sitio de inflamación, pero también circulan en el plasma y se unen a la superficie celular de receptores cerebrales, produciendo fiebre. En este sentido, muchas moléculas circulantes, incluidas las producidas de forma exógena (es decir, obtenidas de la dieta o sintetizadas por bacterias comensales), podría considerarse que tienen propiedades hormonales. El punto clave es que un conocimiento completo de la superficie celular y la biología de los receptores nucleares requiere una perspectiva más amplia de lo que suele ser considerado por una definición con criterios estrictos desde hace décadas. Dicho esto, en aras de la brevedad, este capítulo se centra principalmente en los receptores a los que se unen los clásicos ligandos hormonales, con ejemplos extraídos de otros sistemas según sea necesario para proporcionar una imagen más completa que refleje nuestra actual comprensión de la biología de los receptores.

Ligandos que actúan a través de receptores de la superficie celular

La impermeabilidad de la membrana plasmática para los péptidos y pequeñas moléculas cargadas hidrosolubles requiere que los receptores que reconocen estas sustancias estén localizados en la superficie externa de la célula. La membrana limitante de una célula eucariota típica es una estructura de 5 a 8 nm formada por proteínas incluidas en una

TABLA 2.1 Hormonas que actúan sobre la superficie celular

Péptidos y proteínas

Calcitonina
 Colecistocinina
 Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)
 Gastrina
 Glucagón
 Hormona adrenocorticotropa (ACTH)
 Hormona antidiurética (ADH)
 Hormona del crecimiento (GH)
 Hormona estimulante del folículo (FSH)
 Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
 Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)
 Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)
 Hormona liberadora de tirotropina (TRH)
 Hormona luteinizante (LH)
 Hormona paratiroidea (PTH)
 Insulina
 Oxitocina
 Péptido natriurético auricular (ANP)
 Prolactina (PRL)
 Secretina
 Somatostatina (SS)
 Tirotropina u hormona estimulante de la tiroides (TSH)

Moléculas derivadas de aminoácidos

Adrenalina
 Dopamina (inhibe la prolactina)
 Noradrenalina
 Serotonina

Eicosanoides

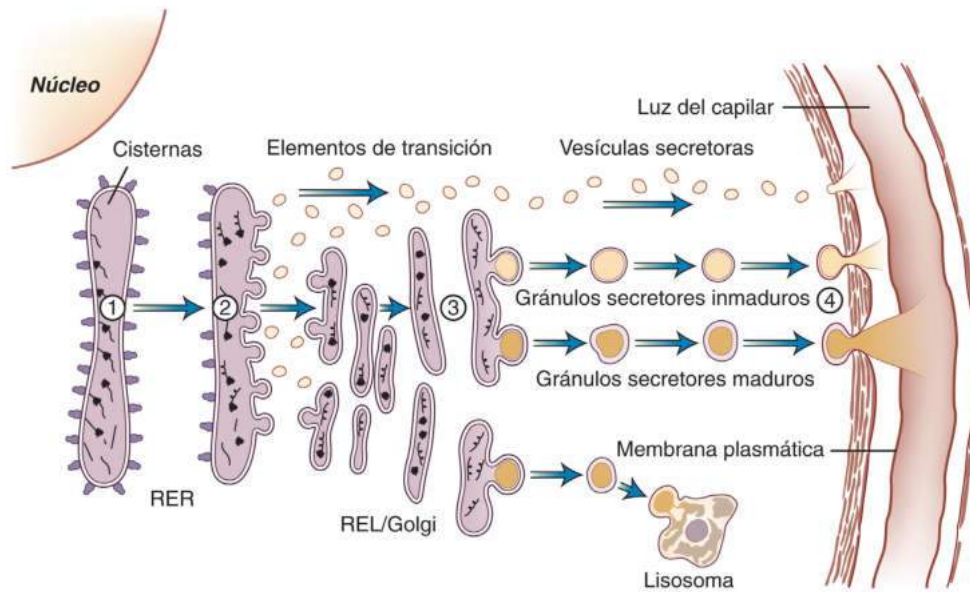
Prostaglandinas: PGA₁, PGA₂, PGE₂

bicapa de fosfolípidos y colesterol, que forma la membrana en mosaico fluido. Los grupos polares de la cabeza de los fosfolípidos se disponen hacia las superficies de la membrana, interactuando con el medio hidrófilo que constituyen el líquido extracelular y el citoplasma. Entre estas dos superficies cargadas se disponen las colas lipídicas hidrófobas de los fosfolípidos formadas por grupos acilo, que son largas cadenas de hidratos de carbono derivadas de los ácidos grasos. El ambiente fuertemente no polar impide la difusión de moléculas hidrosolubles, entre ellas muchas hormonas, a través de la membrana. Por ello es necesario que haya proteínas de superficie para detectar la presencia de ligandos extracelulares que no pueden entrar por difusión y no son transportadas dentro de la célula. La información de estas hormonas fijadas debe transmitirse a través de la membrana plasmática para que pueda ponerse en marcha la señalización intracelular.

Hormonas peptídicas clásicas

Entre las hormonas que se fijan a los receptores de la superficie celular, las más destacadas son las hormonas peptídicas, que varían de tamaño desde unos pocos hasta cientos de aminoácidos. Son ejemplos de hormonas peptídicas las glucoproteínas y la familia de la GH secretadas por la hipófisis, las hormonas pancreáticas glucagón e insulina, y numerosos péptidos secretados por órganos no glandulares, como la leptina de los adipocitos y el péptido natriurético auricular del corazón (tabla 2.1).

La velocidad de secreción de una hormona está perfectamente adaptada a su semivida en circulación y a su duración de acción. En general, las hormonas peptídicas son liberadas de forma rápida de las glándulas endocrinas, ya que son preformadas y almacenadas en vesículas secretoras o gránulos. En el transcurso de su síntesis, las hormonas peptídicas se transfieren hasta las vesículas secretoras a través



• **Figura 2.1** Órganulos subcelulares implicados en el transporte y la secreción de hormonas polipeptídicas u otras proteínas secretadas en una célula secretora de proteínas. (1) Síntesis de proteínas en polirribosomas unidos al retículo endoplásmico rugoso (RER) y descarga vectorial de las proteínas a través de la membrana hacia la cisterna. (2) Formación de vesículas transportadoras (elementos de transición) a partir del retículo endoplásmico, seguida de su transporte e incorporación por el complejo de Golgi. (3) Formación de gránulos secretores en el complejo de Golgi. (4) Transporte de gránulos secretores a la membrana plasmática, fusión con la membrana plasmática y exocitosis que da lugar a la liberación de los contenidos de los gránulos al espacio extracelular. Obsérvese que la secreción puede producirse por el transporte de vesículas secretoras y gránulos inmaduros o por el transporte de gránulos maduros. Algunos gránulos son captados e hidrolizados por los lisosomas (crinofagia). *Golgi*, complejo de Golgi; *REL*, retículo endoplásmico liso. (Tomado de Habener JF. *Hormone biosynthesis and secretion*. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, et al, eds. *Endocrinology and Metabolism*. New York: McGraw-Hill; 1981:29–59.)

de una vía secretora regulada (fig. 2.1). El citoplasma de las glándulas endocrinas que contienen este tipo de vesículas secretoras, como el páncreas endocrino, la adenohipófisis y las glándulas paratiroides, está lleno de gránulos electrodensos de 200 nm llenos de hormona en espera de ser secretada. Del mismo modo que la secreción de las hormonas almacenadas en las vesículas se puede estimular con rapidez, a menudo en milisegundos, esta liberación también se suele poder detener de golpe con gran eficiencia. Las hormonas peptídicas tienden a tener vidas medias muy cortas en la circulación, lo que permite que los niveles sanguíneos puedan cambiar rápidamente en respuesta a cambios en la secreción. Al igual que los cambios rápidos en la secreción y las concentraciones sanguíneas, la iniciación de la señalización tiende a ser rápida, lo que se ve facilitado por una alta *constante de afinidad* de la unión hormonal a los receptores. En contraste, la *constante de disociación* es a menudo lenta, lo que da lugar a una constante de unión de alto equilibrio que permite a los receptores detectar los niveles relativamente bajos de hormonas en la sangre. Sin embargo, una constante de disociación lenta no es compatible con la naturaleza transitoria relativamente rápida de la iniciación de la señalización de las hormonas peptídicas, lo que sugiere que deben existir mecanismos para apagar las señales hormonales distintos de la simple difusión de la hormona fuera del receptor.

Una notable excepción a la regla general de que las hormonas peptídicas actúan con rapidez y tienen duraciones de acción cortas es el IGF-1. A diferencia de la mayoría de las hormonas peptídicas, el IGF-1 circula en el torrente sanguíneo fijado a una o más proteínas fijadoras, lo que tiene dos consecuencias importantes. En primer lugar, la concentración total de IGF-1 en la sangre es mucho mayor que la de hormona no fijada, biológicamente activa. En segundo lugar, la vida del IGF-1 es muy prolongada, de modo que las concentraciones circulantes de esta hormona cambian lentamente a lo largo de horas o

días. Como predicen estas propiedades, el IGF-1 influye fundamentalmente sobre fenotipos que se modifican a lo largo de períodos de tiempo prolongados, como el crecimiento y la diferenciación, y en llamativo contraste con su prima la insulina, la mayoría de las dianas celulares del IGF-1 son transcripcionales.

Hormonas no peptídicas que actúan sobre receptores de la superficie celular

Además de las hormonas peptídicas, hay pequeñas hormonas hidrófilas relacionadas con los neurotransmisores monoamina que se unen a los receptores de la superficie celular. Entre ellos están moléculas adrenérgicas, como la noradrenalina, así como otras moléculas hidrosolubles derivadas de aminoácidos, como la melatonina, la serotonina y la histamina. Al igual que las hormonas peptídicas, estas hormonas pueden almacenarse en vesículas secretoras densas, pero con mayor frecuencia se depositan en pequeñas vesículas electrolúcidas de unos 50 nm similares morfológicamente a las vesículas de las células neurales y neuroendocrinas. La principal diferencia es que en la hendidura presináptica las vesículas están densamente agrupadas en la membrana.

De manera interesante, mientras que la mayoría de las moléculas lipófilas tienen receptores intracelulares, hay al menos una clase de lípidos que rompe esta regla. Los eicosanoides son un grupo de moléculas de señalización extracelular derivados de los ácidos grasos de 20 carbonos que incluyen los leucotrienos y las prostaglandinas. Muchos eicosanoides biológicamente activos se unen a receptores de la superficie celular, lo que inicia sus funciones.¹

La reciente expansión de los tipos de mensajeros y los modos novedosos de comunicación interórganos han cambiado dramáticamente la visión tradicional de la endocrinología, de tal manera que todos los tipos de células puedan potencialmente enviar y recibir mensajes. Una

TABLA 2.2 Receptores de metabolitos e iones

Metabolito	Receptor
Lactato	GPR81
Cuerpos cetónicos	GPR109A
3-hidroxi octanoato	GPR109B
Succinato	GPR91
α -cetoglutarato	GPR80/99
Ácidos grasos de cadena larga	GPR40, GPR120
Ácidos grasos de cadena media	GPR84
Ácidos grasos de cadena corta	GPR41, GPR43
Calcio	CASR

de las más interesantes recientes incorporaciones a la gama de moléculas similares a hormonas han sido los metabolitos circulantes, como el lactato, los cuerpos cetónicos y el succinato, así como iones como el calcio² (tabla 2.2). Una modificación más alejada de la definición original de *hormona* es la idea de que los metabolitos producidos por los microbios en el intestino, como los ácidos grasos de cadena corta, pueden producir señalización uniéndose a receptores de superficie celular.³

Propiedades de fijación de los receptores de la superficie celular

Cuando una hormona o molécula similar a hormona llega a una célula diana, son necesarios al menos tres componentes críticos para inducir la respuesta biológica adecuada. En primer lugar, debe reconocerse la hormona como algo diferente de todos los demás componentes del medio extracelular. Este es un tema de especificidad (la capacidad de distinguir la hormona de otras moléculas estructuralmente relacionadas). En segundo lugar, el receptor debe ser capaz de reconocer las bajas concentraciones de hormona que se encuentran en la sangre, lo que es un problema de suficiente afinidad del receptor por la hormona. En tercer lugar, el paso siguiente al reconocimiento inicial mediado por el receptor debe ser convertido en una sola acción o un conjunto definido de eventos celulares. Los estudios sobre las propiedades de fijación de hormonas y neurotransmisores cristalizaron en una regla fundamental que gobierna la acción de los agentes extracelulares: un efecto biológico es directamente proporcional a la ocupación del receptor por el ligando. Una modificación sutil, pero importante, de la teoría de la ocupación es la noción de *receptores libres*, que describe la situación en la cual se obtiene una respuesta biológica máxima mediante la ocupación de solo una porción de los receptores disponibles. Una consecuencia de la existencia de receptores libres es que la disminución del número de receptores celulares provoca un cambio de la DE_{50} (dosis eficaz para obtener una respuesta del 50%) para una hormona, pero no modifica necesariamente la respuesta biológica máxima, como se describe más adelante en el caso de la insulina.^{4,5}

Como se ha señalado, una característica fundamental de un receptor de superficie celular es la capacidad de unirse a la hormona con alta especificidad y alta afinidad. Además, debido a que hay un número limitado de receptores, la unión es saturable, de modo que, si se agrega ligando adicional por encima de cierto nivel, no se produce ninguna unión adicional ni incremento en la actividad biológica en las señales descendentes. La especificidad, la afinidad y la saturación se pueden establecer experimentalmente evaluando la unión de ligandos a receptores, usando ligandos radiactivos en una variedad de ensayos de unión *in vitro*.⁶ Los receptores fisiológicos auténticos para una hormona

determinada mostrarán mayor afinidad por la hormona relacionada que por otras moléculas circulantes potencialmente competidoras. Además, la fijación al 50% de la máxima de una hormona a su receptor propio se hallará siempre en el rango de las concentraciones libres circulantes de esa hormona.

Receptores hormonales de la superficie celular

Los receptores de la superficie celular pueden agruparse en cuatro clases: receptores de canales iónicos regulados por ligandos, receptores acoplados a proteínas G, receptores con actividad enzimática intrínseca y receptores acoplados a enzimas.

Canales iónicos regulados por ligandos

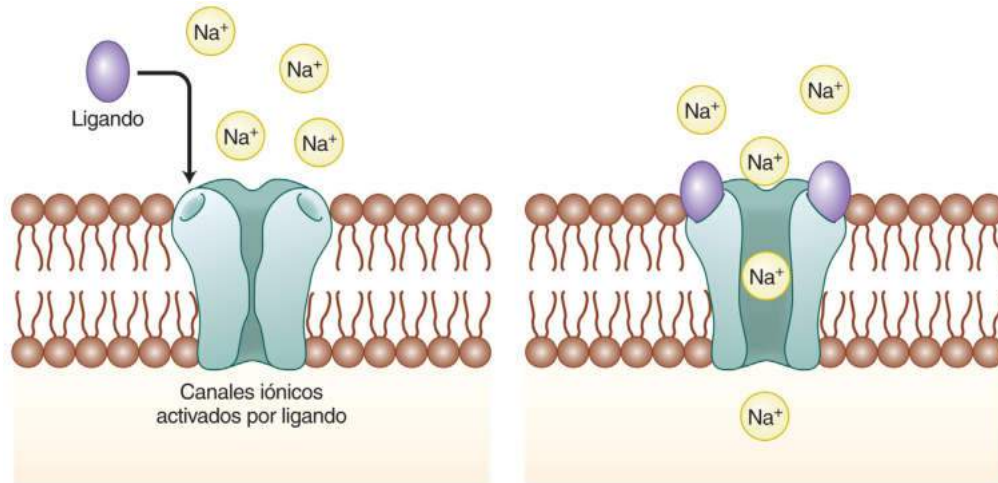
El sistema de señalización más sencillo de la superficie celular es aquel en el cual las funciones de fijación de la hormona y de generación de la señal radican en una sola proteína o complejo de proteínas. Los canales iónicos regulados por ligandos entran dentro de esta categoría. Están formados por dos componentes clave: un dominio de unión al ligando accesible desde la superficie de la célula y un dominio transmembrana que contiene un canal. La fijación del ligando a la superficie externa del receptor genera un cambio conformacional que da lugar a la apertura de un poro que permite el paso a través del canal de iones específicos a través de la membrana plasmática (fig. 2.2).

El prototipo y miembro fundador de la familia de canales iónicos regulados por ligandos es el receptor nicotínico de acetilcolina, que está presente en algunas neuronas y en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular.⁷ Cuando un impulso nervioso llega al terminal presináptico, la despolarización provoca aumento del calcio citosólico y secreción de acetilcolina. La acetilcolina secretada se une a su receptor en el músculo, lo que provoca un cambio conformacional que abre el poro y permite a los iones sodio y potasio entrar y salir de la célula, respectivamente. Esto conduce a la despolarización y la contracción muscular. La estructura del receptor de la acetilcolina, que se compone de cuatro diferentes péptidos que constituyen cinco subunidades, define una familia de receptores que incluyen también el tipo 5-hidroxitriptamina de tipo 3 (5-HT₃R), la glicina y los receptores inhibidores de GABA de tipo A. Otra característica compartida de los receptores pentaméricos es un bucle conservado de 15 aminoácidos de dímeros cisteína en el dominio de unión al ligando (LBD) extracelular, dando a esta familia su nombre alternativo, los *receptores cys-loop*.⁸

La mayoría de los canales iónicos activados por ligandos, que cuando se activan pueden provocar cambios de microsegundos en la transducción de señales, sirven como receptores de neurotransmisores en lugar de receptores para hormonas clásicas. Una notable excepción es la representada por los receptores de algunos factores liberadores hipotalámicos, que son vertidos por las neuronas hipotalámicas en la circulación porta para regular la secreción de hormonas de la adenohipófisis. Por ejemplo, se cree que la serotonina regula la liberación de prolactina al fijarse a receptores 5-HT₃R en las células lactótropas de la adenohipófisis.⁹ En la hipófisis hay receptores de glicina y GABA, pero sus funciones fisiológicas parecen complejas y no son bien conocidas. En la hipófisis se expresa también otro tipo de canal iónico regulado por ligandos, los receptores de cationes purinérgicos, que probablemente actúen de forma autocrina/paracrina en respuesta al trifosfato de adenosina (ATP) extracelular.

Receptores acoplados a proteínas G

La mayor familia de receptores de la superficie celular se caracteriza por el uso de proteínas G heterotriméricas para señalizar, por lo que se denominan *receptores acoplados a proteínas G* (GPCR). Estos receptores tienen siete segmentos en hélice α de 25 aminoácidos que atraviesan



• **Figura 2.2** Los canales iónicos regulados por ligandos son proteínas transmembrana que constan al menos de dos dominios, un dominio de unión al ligando y un dominio transmembrana capaz de actuar como poro. Cuando se fija el ligando, se induce un cambio conformacional en el receptor que le hace abrirse y permitir el paso de iones, en este caso iones sodio, a favor de su gradiente electroquímico.

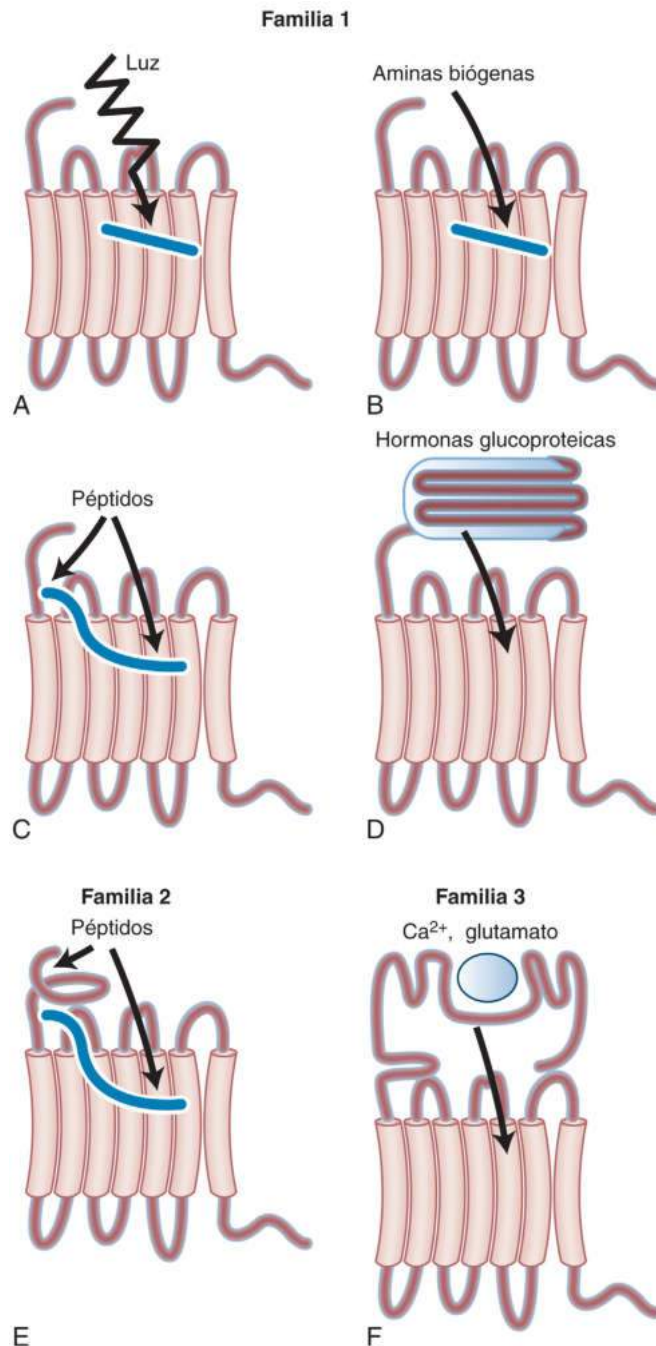
la membrana plasmática, con los extremos amino (N) y carboxilo (C) situados fuera de la célula y en el citoplasma, respectivamente, por lo que se les denomina proteínas de *siete dominios transmembrana* (7TM).¹⁰ Hay más de 800 miembros de la familia GPCR y la inmensa mayoría de ellos son receptores olfatorios. La diversidad de los ligandos capaces de fijarse a GPCR es llamativa, y va desde un único fotón hasta grandes proteínas, pasando por iones, odorantes, aminas, péptidos, lípidos, nucleótidos e intermediarios metabólicos. Las hormonas más pequeñas, entre ellas las catecolaminas, se fijan a sus GPCR en la región transmembrana, orientada paralela a la superficie celular; las hormonas de mayor tamaño se fijan al extremo N extracelular, que puede tener entre 10 y 600 aminoácidos,¹¹ además de interactuar con la región transmembrana (fig. 2.3). La familia GPCR se ha dividido en cinco subfamilias, según su secuencia primaria y filogenia, denominadas familia de receptores de glutamato, de rodopsina, de adhesión, *frizzled/taste2* y de secretina.¹² Muchas hormonas, incluidos algunos factores de liberación hipotalámicos, las hormonas glucoproteicas secretadas por la hipófisis y las aminas, se fijan a miembros de la familia de tipo rodopsina. Por el contrario, el glucagón, la hormona paratiroidea (PTH), la calcitonina y algunas hormonas hipotalámicas, como el factor liberador de GH y el factor liberador de corticotropina, se fijan a miembros de la familia de tipo secretina. Hay muchos GPCR cuyo ligando endógeno y su función son desconocidos, estos GPCR se conocen como *receptores huérfanos*.

Señalización mediante proteínas G heterotriméricas

Un avance importante en el conocimiento de los GPCR se produjo cuando Bourne et al. aprovecharon la letalidad del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) para las células del linfoma para seleccionar líneas mutadas resistentes a las acciones del fármaco β -adrenérgico isoproterenol.¹³ Dado que las líneas celulares mutadas perdían capacidad de responder ante diversos agonistas no adrenérgicos, era evidente que la lesión genética no residía en el receptor β -adrenérgico, sino en un componente posterior de la vía de acción. Cuando se purificó el módulo de señalización que restablecía la respuesta ante la hormona de las membranas afectadas, resultó que se trataba de un complejo de proteínas G heterotrimérico, conocido ahora como G_s ,¹⁴ G_s une un único trifosfato de guanosina (GTP) a su subunidad α , lo que hace que la subunidad α se disocie de sus otras dos subunidades (β , γ). El GTP, unido a la subunidad α de G_s , es necesario y suficiente para la

activación de la diana descendente, la adenilato ciclasa. Al igual que las G_s , todos los complejos de proteínas G están compuestos por un miembro de cada una de las familias de las subunidades α , β y γ . Cada subunidad de los miembros de la familia determina los efectos descendentes de la vía. Hay 16 genes distintos que codifican unas 20 subunidades α distintas de proteínas G, y pueden dividirse en cuatro grupos según su estructura y función: $G\alpha_s$, $G\alpha_i$, $G\alpha_{q/11}$ y $G\alpha_{12}$.¹⁰ La familia $G\alpha_s$ consta solo de dos miembros, $G\alpha_s$ y la proteína G del receptor olfatorio, $G\alpha_{olf}$; ambas acopladas a la activación de la adenilato ciclasa. El grupo de ocho $G\alpha_i$ incluye tres proteínas $G\alpha_i$, todas las cuales inhiben la adenilato ciclasa; dos proteínas $G\alpha_0$, proteínas abundantes en el cerebro y cuyas múltiples dianas aún no conocemos bien; dos proteínas $G\alpha_i$ que acoplan los fotorreceptores a la fosfodiesterasa de AMPc (PDE), y $G\alpha_z$, que inhibe los canales de potasio. La subfamilia $G\alpha_{q/11}$ consta de seis miembros y todos ellos activan la enzima fosfolipasa C β (PLC β), generando los segundos mensajeros diacilglicerol (DAG) y trifosfato de inositol (IP₃). El último grupo es el formado por $G\alpha_{12}$ y $G\alpha_{13}$, que inhiben y activan el factor de intercambio de nucleótidos de guanina, RhoGEF, respectivamente. Las posibilidades combinatorias son complejas, ya que hay 5 isoformas de la subunidad β y más de 12 isoformas de la subunidad γ .

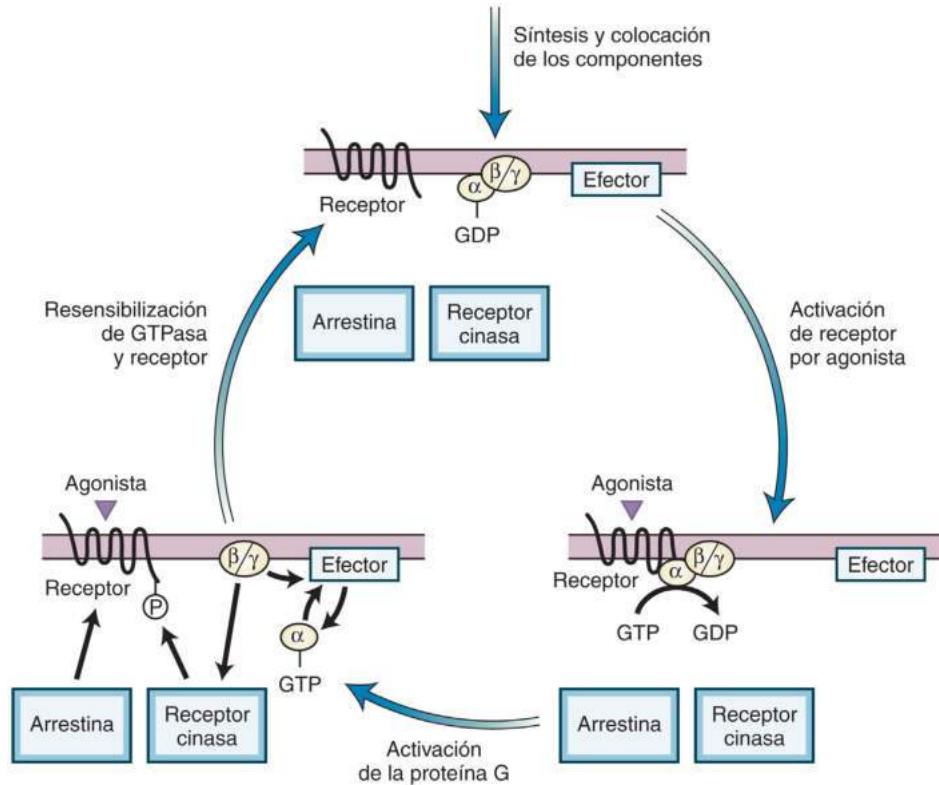
El rasgo operativo más distintivo de la señalización mediante proteínas G es que el sistema actúa como un interruptor regulado. La fijación de la hormona a su receptor correspondiente promueve su asociación con una proteína G heterotrimérica formada por subunidades $G\alpha$, $G\beta$ y $G\gamma$ (fig. 2.4). Esto estimula la disociación del difosfato de guanosina (GDP) de la subunidad α , lo que permite al GTP fijarse al lugar desocupado debido a su mayor concentración intracelular en comparación con la de GDP. El receptor ocupado se desprende de la proteína G. La carga de GTP de la proteína G también induce al complejo de proteína G trimérica a disociarse en subunidad α y una subunidad $\beta\gamma$ dimérica, al menos *in vitro*; no está claro que la disociación realmente ocurra en una célula intacta. En la mayoría de los casos, la subunidad α modula un amplificador asociado, que en el caso de G_s es la adenilato ciclasa, pero ya nos hemos referido previamente a otras dianas de las subunidades α . El dímero $\beta\gamma$ también puede interactuar y regular las moléculas de señalización descendentes. Por ejemplo, el dímero $\beta\gamma$ activa los canales de potasio después de la unión del ligando al receptor muscarínico de acetilcolina. Para la transducción de señales por parte de las proteínas G es fundamental que permanezca activo mientras está unido al GTP. La tasa de conversión de nucleótidos GTP a GDP determina tanto el tiempo de inactivación de la señalización como el



• **Figura 2.3** Superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR): diversidad de ligandos y de estructura. Cada imagen muestra un miembro de la superfamilia GPCR. Los segmentos de hélices α que atraviesan siete veces la membrana se muestran en forma de cilindros, con el extremo N-terminal y tres asas extracelulares por encima de ellos, y el extremo C-terminal y tres asas intracelulares por debajo. La superfamilia puede dividirse en tres subfamilias en función de la conservación de la secuencia de aminoácidos de las hélices transmembrana. A la familia 1 pertenecen las opsinas (**A**), en las cuales la luz (*flecha*) provoca la isomerización del retinal fijado covalentemente en el bolsillo creado por las hélices transmembrana (*barra*); los receptores de monoaminas (**B**), cuyos agonistas (*flecha*) se fijan de forma no covalente en el bolsillo creado por las hélices transmembrana (*barra*); los receptores de péptidos como la vasopresina (**C**), en los cuales la fijación de agonistas (*flechas*) puede involucrar a partes del extremo N-terminal y las asas extracelulares, y a las hélices transmembrana (*barra*), y los receptores de hormonas glucoproteicas (**D**), cuyos agonistas (*óvalo*) se fijan al gran extremo N-terminal extracelular, activando el receptor a través de interacciones mal definidas con las asas extracelulares o con las hélices transmembrana (*flecha*). **E**. La familia 2 incluye los receptores de hormonas peptídicas, como la hormona paratiroidea y la secretina. Sus agonistas (*flechas*) pueden fijarse a residuos del extremo N-terminal y las asas extracelulares, y a las hélices transmembrana (*barra*). **F**. La familia 3 incluye el receptor sensor de Ca^{2+} extracelular y los receptores de glutamato metabótrópos. Sus agonistas (*círculo*) se fijan en una hendidura del dominio similar a Venus atrapamoscas en el gran N-terminal extracelular, activando el receptor a través de interacciones mal definidas con las asas extracelulares o las hélices transmembrana (*flecha*).

reensamblaje de las subunidades. Por lo tanto, la proteína G puede existir en dos estados distintos: unida a GTP y activa, o unida a GDP e inactiva; el tiempo empleado en cada condición define la fuerza de la señalización. La subunidad α de la proteína G tiene bajos niveles

de actividad intrínseca de GTPasa, pero esto se puede mejorar por la asociación con los reguladores de la señalización de las proteínas G (RGS).¹⁵ Entonces las proteínas RGS, que funcionan como proteínas aceleradoras de GTPasa (GAP), sirven para acortar la duración de

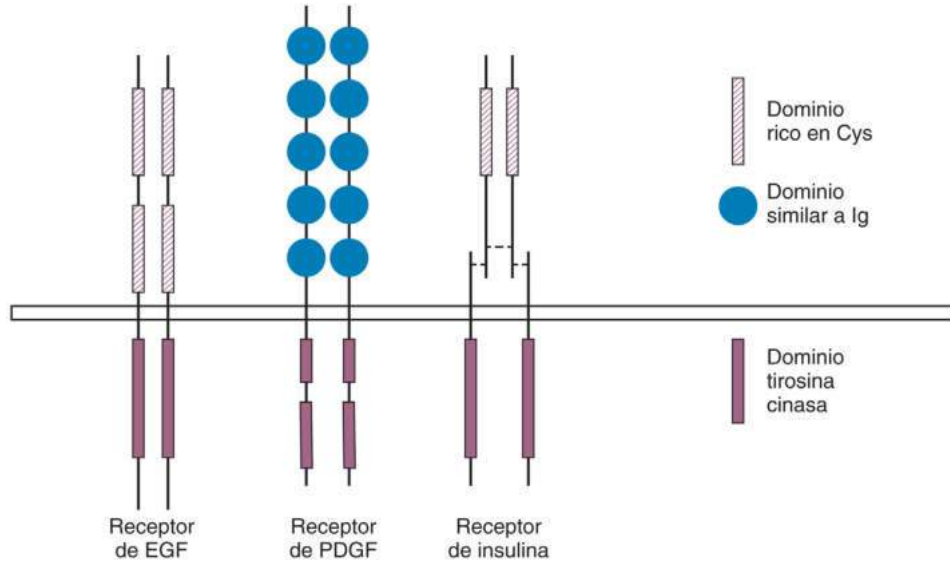


• **Figura 2.4** Ciclo de desensibilización-resensibilización de la proteína G guanosina trifosfatasa (GTPasa) y el receptor acoplado a proteína G (GPCR). En cada imagen, la zona sombreada representa la membrana plasmática, con la región extracelular por encima y la región intracelular por debajo. En estado basal, la proteína G es un heterotrímero con difosfato de guanosina (GDP) estrechamente unido a la subunidad α . El GPCR activado por su agonista cataliza la liberación de GDP, lo que permite la unión de trifosfato de guanosina (GTP). La subunidad α unida a GTP se disocia del dímero $\beta\gamma$. Las flechas que van de la subunidad α al efector y del dímero $\beta\gamma$ al efector indican la regulación de la actividad del efector por sus subunidades respectivas. La flecha que va del efector a la subunidad α indica la regulación de su actividad GTPasa por la interacción del efector. En condiciones fisiológicas, la regulación del efector por las subunidades de la proteína G es transitoria y se interrumpe por la actividad GTPasa de la subunidad α . Esta última convierte el GTP fijado en GDP, devolviendo así a la subunidad α a su estado inactivo de alta afinidad por el dímero $\beta\gamma$, que vuelve a reunirse para formar el heterotrímero del estado basal. En el estado basal se muestran el receptor cinasa y la arrestina como proteínas citosólicas. La disociación de la subunidad α unida a GTP del dímero $\beta\gamma$ permite al dímero facilitar la fijación del receptor cinasa a la membrana plasmática (flecha que parte del dímero $\beta\gamma$ hacia el receptor cinasa). La fijación a la membrana plasmática permite que el receptor cinasa fosforile el GPCR fijado al agonista (P, representado aquí sobre el extremo carboxiterminal del GPCR, aunque también puede acoplarse sobre sitios de las asas intracelulares). La fosforilación del GPCR facilita la fijación de arrestina al GPCR, provocando su desensibilización. No se muestran la endocitosis del GPCR unido a arrestina ni su reciclado hacia la membrana plasmática durante la resensibilización.

la señalización de las proteínas G, lo que supone otro mecanismo importante de regulación. Muchos miembros de la extensa familia de las proteínas RGS contienen en sus secuencias primarias dominios canónicos indicadores de otras funciones y sufren complejas modificaciones postraduccionales. La modulación de las concentraciones de proteínas RGS establece un mecanismo que permite a las vías de señalización comunicarse entre ellas. Por ejemplo, tanto la hormona estimulante de la tiroides (TSH, tirotrópina) como la PTH transmiten su señal a través de una vía de tipo G_s -AMPc, aumentando la expresión de RGS2, que inhibe a G_s y antagoniza otras vías que dependen de G_q .

Otro sistema regulador mediante GPCR emplea una familia de proteínas llamadas arrestinas (v. fig. 2.4). Dos de las cuatro arrestinas (1 y 4) han sido denominadas arrestinas visuales, porque se expresan solo en las células fotorreceptoras, mientras que dos arrestinas (2 y 3) son expresadas ubicuamente; las dos últimas también se llaman arrestinas β 1 y 2. La fijación del ligando a un GPCR no solo hace que el complejo de la proteína G se disocie, como se describe anteriormente, sino que también provoca un cambio conformacional en el GPCR que

a menudo conduce a la fosforilación del receptor por una cinasa del receptor de proteína G (GRK).¹⁶ Las GRK están representadas por una familia de siete cinasas relacionadas. La fosforilación de los residuos de serina y treonina de los GPCR por parte de las GRK permite la unión de una arrestina, que estéricamente desacopla el GPCR de la proteína G, produciendo la finalización de la señal. La fijación al receptor cambia también la conformación de la arrestina, de modo que interacciona con componentes del sistema de endocitosis, como la clatrina.¹⁷ El GPCR es trasladado al endosoma en formación, donde se recicla y vuelve a la superficie celular, o se lleva al lisosoma para ser degradado. Este sistema constituye un mecanismo eficaz para la desensibilización homóloga, en la que se produce una inhibición específica del receptor de las vías de señalización. Este mecanismo contrasta con la regulación negativa por proteínas cinasas dependientes de segundos mensajeros, que fosforilan e inhiben todos los GPCR susceptibles, independientemente de si están ocupadas por el ligando. Además de su función en la modulación de la señalización por proteínas G, la arrestina β tiene una función bien definida como intermediaria de la señalización. Ahora se sabe que la



• **Figura 2.5** Receptores de tirosina cinasa. Se representan 3 de las 16 familias de receptores de tirosina cinasa. Todos los receptores de tirosina cinasa poseen un dominio extracelular que contiene el sitio de unión al ligando, un único dominio transmembrana y una porción intracelular que contiene el dominio tirosina cinasa. A la derecha de la figura se indican diversas unidades estructurales de estos receptores de tirosina cinasa (dominio rico en cisteína, dominio similar a inmunoglobulina y dominio tirosina cinasa). Las líneas discontinuas indican enlaces disulfuro. *Cys*, cisteína; *EGF*, factor de crecimiento epidérmico; *Ig*, inmunoglobulina; *PDGF*, factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

arrestina β se une a varios miembros de la familia Src de las tirosina cinasas, así como a otras proteínas, como las proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK, también conocidas como cinasas extracelulares reguladas [ERK]), fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), Akt, PDE4 y cinasa c-Jun N-terminal 3.^{18,19}

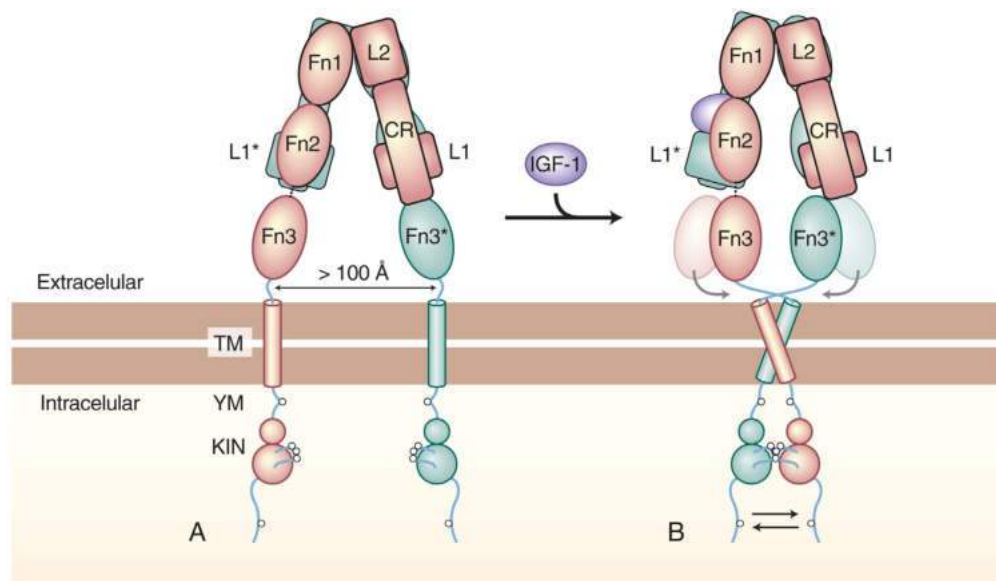
Uno de los aspectos más interesantes de la señalización a través de GPCR es su capacidad de experimentar selectividad funcional (también conocida como señalización sesgada), que se define como la capacidad de los ligandos de estimular vías de señalización descendentes distintas, probablemente debido a la estabilización de estados conformacionales distintos del receptor.²⁰ Para los GPCR que pueden activar múltiples proteínas G, la señalización sesgada se refiere a la capacidad de activar preferentemente por vía descendente de un subconjunto de proteínas G. Para los GPCR que pueden activar arrestinas, la señalización sesgada generalmente se refiere a la capacidad del receptor para favorecer la respuesta de las proteínas G y minimizar la respuesta de la arrestina. La mayoría de las investigaciones sobre la señalización sesgada han sido realizadas por la industria farmacéutica, donde este principio se ha aplicado al intento de desarrollar tratamientos más específicos. Por ejemplo, se ha intentado desarrollar agonistas opioides que activen los efectos analgésicos mediados por la señalización a través de proteínas G, pero que carezcan de desensibilización y tolerancia dependientes de arrestina.^{21,22} Se está intentando una estrategia similar para el estreñimiento y la depresión respiratoria producidos por la analgesia con opioides disociando la proteína G de la arrestina.^{21,22} Qué tipo de señalización de la vía descendente está iniciado por la activación de un GPCR determinado está influenciado por el tipo y concentración del propio ligando, y también por el reclutamiento de las GRK específicas, la ubicación subcelular del GPCR y el tiempo posterior a la exposición al ligando.²³

Receptores de tirosina cinasas como receptores de la superficie celular

Los receptores que integran la familia de los receptores de tirosina cinasa (RTK) emplean diversas estrategias para conseguir el mismo

objetivo: convertir la fijación del ligando a la porción exofacial del receptor en un cambio de la actividad de un dominio intracelular con acción tirosina cinasa. Todos estos receptores son proteínas transmembrana de tipo I con un dominio de fijación de la hormona N-terminal fuera de la célula, un segmento hidrófobo de 25 aminoácidos que atraviesa la membrana (el dominio transmembrana) y una porción carboxilo que contiene un dominio cinasa que se extiende hacia el citoplasma²⁴ (fig. 2.5). El dominio catalítico intracelular transfiere fosfato del ATP a residuos de tirosina de ciertas proteínas, entre ellas el propio receptor. Los 58 RTK expresados en el ser humano pueden dividirse en unas 20 subfamilias en función de sus características estructurales. Uno de estos grupos es el definido por el receptor de insulina, que a diferencia de otros RTK se encuentra en forma de tetrámero unido por puentes disulfuro en su estado basal. Los receptores en todos los demás subgrupos de RTK, incluidos los del factor de crecimiento fibroblástico, los de los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF) y los del factor de crecimiento epidérmico (EGF), existen en forma de monómeros, aunque hay datos sugestivos de que muchos se asocian no covalentemente en estructuras más grandes en su estado basal.

Experimentos bioquímicos con entrecruzamiento por afinidad y marcado de productos biosintéticos han podido identificar la estructura del receptor de insulina y de un receptor muy relacionado, el receptor de IGF-1, que consiste en un heterotetrámero formado por dos subunidades α de 125 kDa y dos subunidades β de 90 kDa unidas por puentes disulfuro^{25,26} (fig. 2.6; v. fig. 2.5). El receptor se sintetiza como un péptido único con una secuencia señalizadora que se escinde y dirige la inserción cotraducciona en la membrana, y que es glucosilada y escindida en cadenas α y β en el complejo de Golgi.²⁷ Aunque constituyen dos péptidos separados en la proteína madura, cada par de cadenas α y β se comporta en gran medida como los receptores monoméricos encontrados en otros receptores de factores de crecimiento. El marcaje por afinidad de la insulina muestra un entrecruzamiento entre las subunidades α y β , lo que indica que ambas son accesibles a las moléculas de la superficie celular. El acoplamiento de la insulina ha sido reconocido por mucho



• **Figura 2.6** Modo en que el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) activa su receptor. Cada receptor de IGF-1 está formado por dos medios receptores, unidos por puentes disulfuro (no se muestra). Los seis dominios de la región extracelular del primer medio receptor (naranja) son L1, CR, L2, Fn1, Fn2 y Fn3; los dominios de la segunda mitad del receptor (verde) son los mismos y se señalan con un asterisco. L1, CR, L2 y Fn1 se sitúan en la cadena α y Fn3, y los dominios transmembrana e intracelular forman la cadena β de cada medio receptor; el dominio Fn2 está formado por contribuciones de las dos cadenas. La región intracelular consta de la región yuxtamembrana (YM) y el dominio tirosina cinasa (KIN). Los sitios de transfosforilación se señalan con círculos. **A.** Cuando IGF-1 no está unido al receptor, se cree que una interacción entre L1* del segundo medio receptor y Fn2 y Fn3 de la primera mitad del receptor (y viceversa) mantiene la amplia separación entre las hélices transmembrana (TM) (*doble flecha*). **B.** Cuando IGF-1 se une a L1* (o a L1) rompe la interacción L1*-Fn2 (o L1-Fn2*). Esto permite que los dominios Fn2 y Fn3 de cada medio receptor pivoten (*flechas curvas*) acercándose entre sí (las posiciones previas de Fn2 y Fn3 se muestran en semitransparencia). Esto, a su vez, facilita la dimerización de las hélices TM en la membrana, con lo que se yuxtaponen los dominios cinasa, favoreciendo la transfosforilación (*flechas negras*). La fijación de una única molécula de IGF-1 (que se muestra fijándose al lado izquierdo) es suficiente para activar el receptor, aunque no se conoce bien cómo esta asimetría afecta exactamente a los cambios conformacionales del receptor. Se cree que la activación del receptor de insulina se produce por el mismo mecanismo. (Modificado de Hubbard SR, Miller WT. Closing in on a mechanism for activation. *eLife*. 2014;3:e04909.)

tiempo por mostrar una *cooperatividad negativa*, lo que significa que la afinidad por el exceso de hormona adicional disminuye a medida que las poblaciones de receptores se unen a más ligandos.²⁸ En términos estructurales, esto se explica por la presencia de cuatro lugares de fijación en cada holoreceptor, dos de baja afinidad y dos de alta afinidad. La insulina se fija inicialmente a un lugar de baja afinidad, antes de fijarse a un lugar de alta afinidad en el dímero α/β contralateral, entrelazando así eficazmente las dos mitades del receptor de modo que la estequiometría de este complejo de alta afinidad es de una molécula de insulina por receptor de insulina. Esta estructura estable impide la fijación de la hormona al segundo lugar de alta afinidad. Esta organización estructural muy similar en el caso de la fijación del IGF-1 a su receptor.²⁹ Otros tipos de RTK emplean estrategias distintas para la fijación al ligando. Por ejemplo, la activación del receptor de EGF parece requerir la unión no covalente de una molécula de EGF a la superficie exterior de una de las dos subunidades del receptor de EGF,^{30,31} mientras que el PDGF se une como un dímero de forma no covalente a dos receptores PDGF asociados.³²

En general, la activación de los RTK requiere la formación de un dímero de receptores. En algunos casos, como la insulina, el IGF-1, el FGF y los receptores EGF, los receptores no unidos parecen constar de dímeros preformados. En otros casos, se cree que el ligando bivalente unido a dos monómeros receptores promueve la formación de dímeros. Ejemplos de receptores que podrían actuar de esta manera incluyen los

receptores para el PDGF, el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento nervioso.

Debido a que algunos de los RTK existen como dímeros en el estado basal, está claro que la dimerización por sí sola no es suficiente para activar los RTK; también debe haber algún cambio fundamental en la interacción entre las dos mitades del receptor. En el caso de los receptores de insulina e IGF-1, las porciones extracelulares del receptor no unido se sitúan en una conformación en V invertida formada por las subunidades α y parte de las subunidades β .³³ La base se continúa con los dominios transmembrana de las subunidades β , que le proporcionan anclaje. La fijación de insulina o IGF-1 a su lugar de baja afinidad quita el freno a una bisagra molecular que permite a la V cerrarse y aproximar los dominios transmembrana entre sí^{34,35} (v. *fig. 2.6*). Este cambio conformacional se transmite a los dominios citoplásmicos, donde su efecto es la aproximación de los dos dominios cinasa. En estado no fijado, los dos dominios cinasa permanecen inactivos debido a un péptido intramolecular, el *asa de activación*, que está alojado en la hendidura catalítica e impide estéricamente la entrada de sustratos.³⁶ Cuando las dos porciones citoplásmicas de los dominios del receptor se aproximan lo suficiente, el dominio cinasa de una subunidad β fosforila al otro en un grupo de residuos de tirosina del asa de activación, forzando la salida del asa de la hendidura catalítica y activando así el dominio cinasa.³⁷ Esto es posible debido a la naturaleza cinética del estado inactivo del receptor, donde el lugar catalítico se encuentra alternando constantemente entre conformaciones cerradas y abiertas,

aunque en estado basal el asa de activación es inaccesible la mayor parte del tiempo. Sin embargo, cuando el dominio cinasa contralateral se acerca lo suficiente, puede fosforilar el asa de activación durante el breve período en que se encuentra en posición extendida, convirtiéndolo a una conformación más estable. De esta manera, la fosforilación de una de las mitades del receptor incrementa su actividad cinasa, permitiendo a la cinasa de esa mitad del receptor fosforilar el asa de activación en la otra mitad y, en última instancia, sustratos exógenos.³⁸ La fosforilación y la activación de un monómero por el otro impulsadas por la proximidad son una característica frecuente de la activación de los RTK, pero las estrategias precisas para ello varían. Por ejemplo, aunque las conformaciones activas de todas las tirosina cinasas son similares, la configuración en los estados inactivos difiere enormemente. Una excepción a la regla de la activación por transfosforilación es la del receptor EGF, cuya activación depende de la regulación alostérica del dominio cinasa de un monómero por el otro monómero, lograda una vez más por un cambio conformacional que aproxima entre sí los dos dominios. La interacción crítica es la que se produce entre el lóbulo C de la cinasa activadora y el lóbulo N de la cinasa receptora, que interrumpe la interacción autoinhibidora presente en el monómero inactivo.³⁹

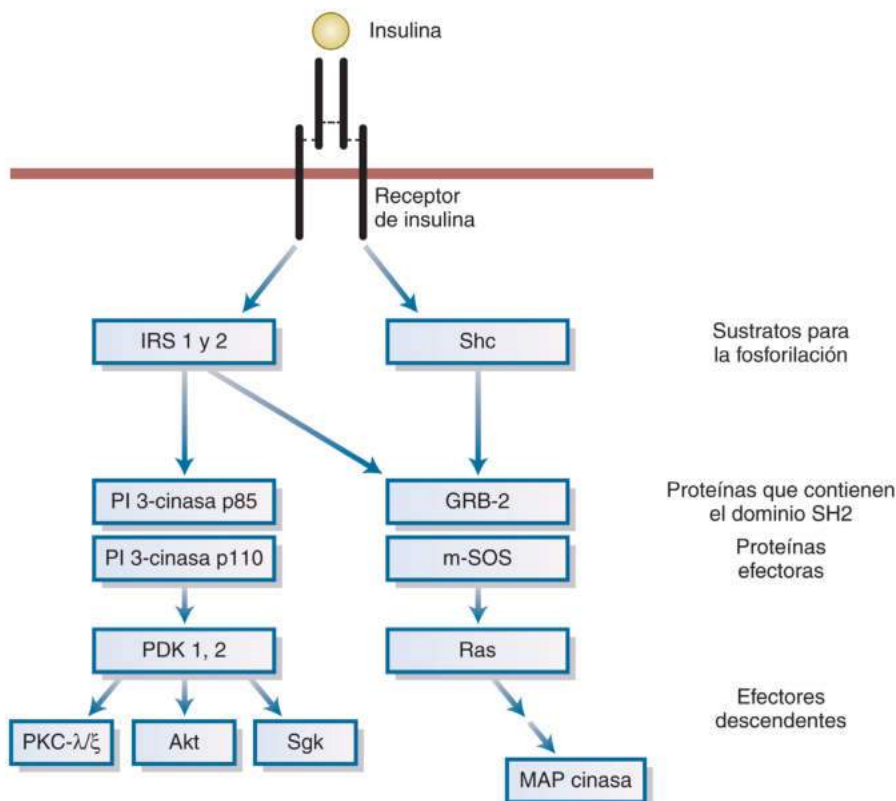
Señalización mediante receptores de tirosina cinasas

Puesto que el receptor de insulina es una enzima con actividad catalítica que reside en la superficie citoplásmica de la membrana plasmática, es lógico pensar que transmitirá su señal a través de la fosforilación de sustratos proteicos situados dentro de la célula. Sin embargo, aunque son bien conocidos los lugares de autofosforilación dentro y fuera del dominio cinasa citoplásmico de la subunidad β , ha sido difícil identificar fosforilaciones claras y fisiológicamente significativas en residuos de tirosina de otras proteínas. Esta aparente paradoja se explica en parte por el mecanismo involucrado en la activación de las vías de señalización de los RTK, cuya señal es la que recluta una variedad de proteínas de señalización para las diferentes tirosinas fosforiladas del receptor. Estas proteínas de señalización contienen regiones estructurales, como el dominio de homología Src 2 (SH2) y el dominio de unión a fosfotirosina (PTB), que se unen a tirosinas fosforiladas en situaciones específicas. En el caso del dominio SH2, un residuo de tirosina fosforilada, junto con algunos de los aminoácidos C-terminales de la fosfotirosina, sirve como interfaz de enlace para dominios SH2 y, por lo tanto, proporciona gran parte de la especificidad de la interacción.⁴⁰ Por ejemplo, después de que el PDGF se una a su receptor, la autofosforilación de tirosinas dentro del receptor del PDGF en un contexto definido por la secuencia tirosina-metionina-cualquier aminoácido-metionina (YMXM) genera un sitio de unión para los dominios SH2 de la subunidad reguladora de PI3K.⁴¹ La PI3K comprende una subunidad reguladora que contiene dos dominios SH2 en tándem y una subunidad catalítica. El reclutamiento de PI3K a un receptor fosforilado ocurre en la membrana plasmática, y ambos activan PI3K y acercan la PI3K a su principal sustrato fisiológico, el lípido fosfatidilinositol 4,5-difosfato (PI4,5P₂), que reside en la superficie interna de la membrana plasmática. PI3K fosforila a PI4,5P₂ en la posición 3' de su anillo de inositol, generando fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP₃), una molécula de gran potencia señalizadora en virtud de su capacidad de reclutar proteína cinasas y otras moléculas señalizadoras hacia la membrana. Esto ilustra un principio importante que gobierna la señalización de los RTK: la puesta en marcha de sucesos intracelulares suele estar dirigida sobre todo por relaciones espaciales entre proteínas y lípidos más que por cambios en la actividad específica de los componentes acoplados. Aunque en algunos casos el receptor fijado a la hormona modula la actividad de proteínas diana mediante la fosforilación, el hecho más importante es a menudo la aproximación entre dos o más

moléculas señalizadoras críticas, como PI3K y su sustrato, PI4,5P₂. Otro ejemplo de este mecanismo de señalización es la activación de otro protooncogén, c-Ras. En este caso, la señalización se inicia por el reclutamiento de la proteína adaptadora que contiene el dominio de la proteína SH2 (SHC) o proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (GRB2) a través de sus dominios SH2 y/o PTB. Cuando SHC es reclutada, esta se convierte en tirosina fosforilada en el RTK, lo que le permite reclutar a GRB2 a través de su dominio SH2. GRB2 contiene dos dominios de homología Src 3 (SH3) que permanecen constitutivamente unidos a una secuencia de poliprolina de la proteína *son of sevenless* (SOS), que entonces es atraída a la membrana plasmática.^{42,43} La unión de SOS con la membrana plasmática es necesaria y suficiente para la activación de Ras, una pequeña proteína G.⁴⁴ SOS es una proteína factor intercambiador de nucleótido de guanina (GEF) que activa Ras, catalizando la eliminación de GDP de Ras inactivo para permitir la unión de GTP. Como se señaló anteriormente, el evento crítico que determina la actividad de Ras es el posicionamiento de SOS cerca de Ras.^{45,46}

Los receptores de insulina e IGF-1 transmiten su señal a través de una variante de la estrategia descrita anteriormente para el receptor de PDGF (fig. 2.7). No ensamblan un complejo de señalización en el dominio citoplásmico del receptor, sino que lo hacen en miembros de una familia de proteínas de andamiaje denominadas proteínas sustrato del receptor de insulina (IRS).⁴⁷ Existen al menos tres miembros de esta familia en los seres humanos, pero se cree que IRS1 e IRS2 son los más importantes para la señalización fisiológica de insulina e IGF-1. Como otros miembros del grupo, IRS1 e IRS2 carecen de actividad enzimática intrínseca y sirven solo como proteínas de anclaje para reunir las moléculas de señalización en un complejo multimérico. IRS1 e IRS2 son fuertemente fosforiladas en sus tirosinas por el receptor de insulina activado, lo que genera lugares de fijación para los dominios SH2 de PI3K, GRB2 y la fosfotirosina fosfatasa, SHP2. Para que la proteína se una al receptor son fundamentales los dominios de homología con la pleckstrina (PH) y PTB localizados en el extremo N de IRS1/2.⁴⁸ Tras la fijación del ligando al receptor de insulina o de IGF-1, IRS1/2 es rápidamente fosforilada en residuos de tirosina y de forma más lenta en residuos de serina/treonina, estos últimos por diversas cinasas citoplásmicas, como la proteína cinasa C (PKC), la cinasa c-Jun N-terminal (JNK) y la proteína cinasa pp70 S6. La fosforilación en serinas/treoninas de proteínas IRS supone una fuerte señal inhibitoria, ya que se cree que bloquea la fosforilación de más tirosinas y en algunos casos induce la degradación de la proteína.

Existen datos sugestivos de que el receptor de insulina es capaz de transmitir señales a través de proteínas de andamiaje distintas a las proteínas IRS, aunque no se conoce bien la importancia fisiológica de estas vías. El receptor de insulina recluta la SHC a un residuo fosfotirosina a través del dominio PTB de SHC y fosforila SHC para generar un lugar de anclaje para el dominio SH2 de GRB2; esto conduce a la activación de Ras, como se describe anteriormente.⁴⁹ GRB10, y probablemente su pariente cercano GRB14, es una proteína que contiene el dominio SH2 y que se fija con gran afinidad al receptor de insulina.⁵⁰ Sin embargo, a diferencia de las proteínas IRS, GRB10 se fija a tres residuos de tirosina fosforilada del asa de activación y bloquea la actividad del receptor de insulina, inhibiendo la producción de PIP₃ dependiente de insulina.⁵¹ GRB10 se estabiliza mediante su fosforilación por el complejo 1 de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTORC1), activada a su vez por la insulina, lo que proporciona otra forma de autorregulación negativa.^{52,53} La eliminación de GRB10 en ratones provoca hipercrecimiento embrionario, lo que concuerda con su papel de regulador negativo de la señalización de IGF-1.⁵⁴ Tanto SH2B1 como SH2B2 (anteriormente conocido como APS) se unen directamente al receptor de insulina fosforilado, y ambos potencian las acciones de la insulina *in vivo*. La sensibilidad a la insulina disminuye en ratones deficientes en SH2B1, lo que sugiere que SH2B1 mejora las acciones de la insulina, pero la sensibilidad a la insulina está modestamente aumentada



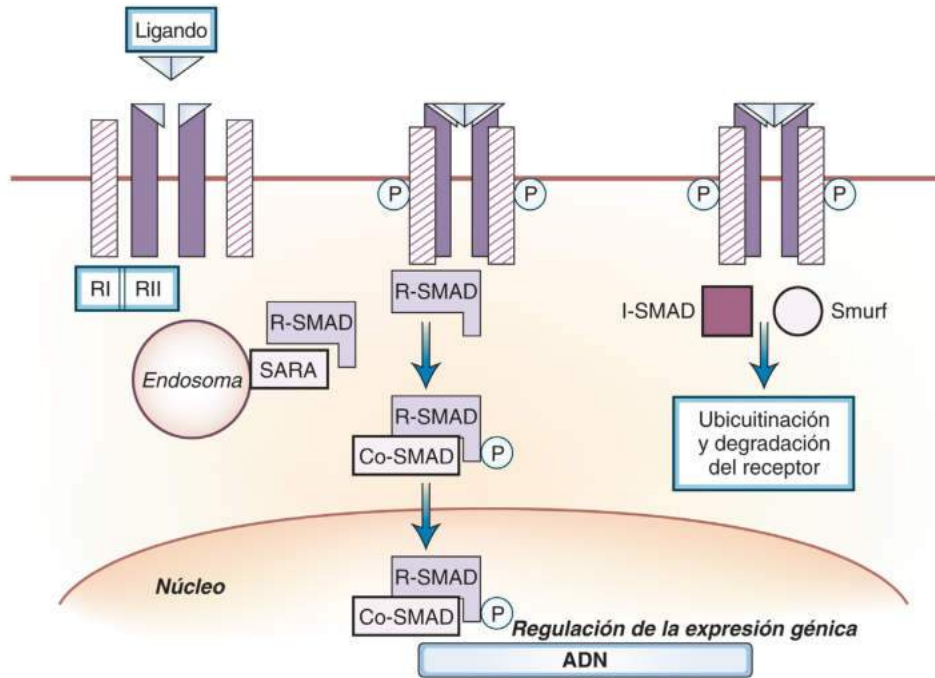
• **Figura 2.7** Modelo simplificado de las vías de señalización descendentes a partir del receptor de insulina. La insulina se fija al receptor de insulina, activando el receptor de tirosina cinasa que fosforila residuos de tirosina de los sustratos del receptor de insulina (IRS), entre ellos IRS1 y IRS2. Los residuos de fosfotirosina de las moléculas de IRS se unen a dominios de homología con Src 2 (SH2) de moléculas como la proteína de unión al receptor de factor de crecimiento 2 (GRB-2) y a la subunidad reguladora p85 de la fosfatidilinositol (PI) 3-cinasa (PI3K). Estas proteínas que contienen dominios SH2 dan inicio a dos ramas distintas de la vía de señalización. La activación de PI3K provoca la activación de cinasas dependientes de fosfoinosítidos (PDK) 1 y 2, que activan múltiples proteína cinasas, como la Akt/proteína cinasa B, las isoformas atípicas de proteína cinasa C (PKC) y las proteína cinasas inducidas por suero y glucocorticoides (Sgk). GRB-2 interacciona con m-SOS, un factor intercambiador de nucleótidos de guanina que activa Ras. La activación de Ras pone en marcha una cascada de proteína cinasas que provoca la activación de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP). *Shc*, proteína que contiene el dominio de homología con Src.

en ratones deficientes en SH2B2. Parece que los productos del gen SH2B2 pueden regular negativamente la sensibilidad a la insulina en animales.⁵¹

Receptores de serina/treonina proteína cinasas

Una de las variantes más interesantes de la señalización a través de proteína cinasas intracelulares es la representada por una clase de receptores integrales de membrana que poseen actividad intrínseca serina/treonina proteína cinasa. Los ligandos de estos receptores son miembros de la familia de primeros mensajeros del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Estos 42 agonistas codificados en el genoma humano pueden clasificarse en distintos grupos representados por el propio TGF- β , la activina, la inhibina, la proteína morfógena ósea (BMP)/factor de crecimiento y diferenciación (GDF), la nodal, la miostatina y la hormona antimülleriana. Cada ligando está formado por un dímero de dos péptidos unidos por interacciones hidrófobas y a menudo puentes disulfuro. La hormona inhibina se aisló al observar que el tejido gonadal bloqueaba la secreción de hormona estimulante del folículo (FSH) por la hipófisis.⁵⁵ Al igual que otros miembros de la familia del TGF- β , está formada por dos cadenas, una subunidad α y una o dos subunidades β . La hormona activina, que estimula la liberación de FSH, está formada por homodímeros

de la subunidad β acoplados.⁵⁶ Al igual que la inhibina, la activina se identificó inicialmente como producto de las gónadas, pero ahora sabemos que es secretada por muchos tejidos y que actúa también de forma autocrina o paracrina. La primera indicación de que los ligandos de la familia del TGF- β ejercen sus acciones a través de proteína cinasas de la membrana se obtuvo a partir de la clonación de un ADN complementario que codificaba el receptor de activina y que contenía un dominio cinasa clásico.⁵⁷ Como todos los receptores de ligandos de la superfamilia TGF- β , el receptor de activina está compuesto por cuatro glucoproteínas transmembrana, dos receptores de tipo 1 y dos receptores de tipo 2. Los receptores de tipo 1 y 2 tienen una estructura primaria similar, la principal diferencia es una inserción de una secuencia conservada de 30 aminoácidos rica en glicina y serina (el dominio GS) en el dominio de tipo 1 del citoplasma que precede al dominio de la cinasa, que une la inmunofilina FKBP12. La activina interactúa inicialmente con los receptores de tipo 2, acercando a los receptores de tipo 1 y tipo 2 para que los receptores de tipo 2 puedan fosforilar el dominio GS de su pareja de los receptores de tipo 1. Con esto se libera el bloqueo estérico del sitio catalítico del receptor cinasa de tipo 1 y libera FKBP12. Esto dos cambios funcionan conjuntamente para activar los receptores de tipo 1, lo que permite a los receptores fosforilar los sustratos diana.⁵⁸ La inhibina ejerce su acción inhibitoria mediante el reclutamiento de la



• **Figura 2.8** Mecanismo de acción de los receptores de serina cinasas. La unión de un ligando dimérico a una subunidad del receptor de tipo II (RII) pone en marcha el acoplamiento del receptor en su estado heterotetramérico [(RI)₂(RII)₂]. RII transfosforila el receptor de tipo I (RI), y activa así la fosforilación de la proteína SMAD regulada por receptor (R-SMAD), que está unida al anclaje SMAD para la activación de receptores (SARA) en los endosomas. La R-SMAD fosforilada se asocia a una SMAD comedidora (Co-SMAD). Finalmente, R-SMAD se transloca al núcleo, donde se une al ADN y hace posible regular la transcripción génica. La SMAD inhibidora (I-SMAD) también se une al receptor activado, favoreciendo la ubiquitinación y degradación del receptor. *P*, fosforilación; *Smurf*, factor regulador de la ubiquitinación de SMAD.

glucoproteína transmembrana β -glucano (también llamado receptor de tipo III) para formar un complejo estable con los receptores de tipo 2, secuestrando e impidiendo la activación de la pareja del receptor de tipo 1.⁵⁹

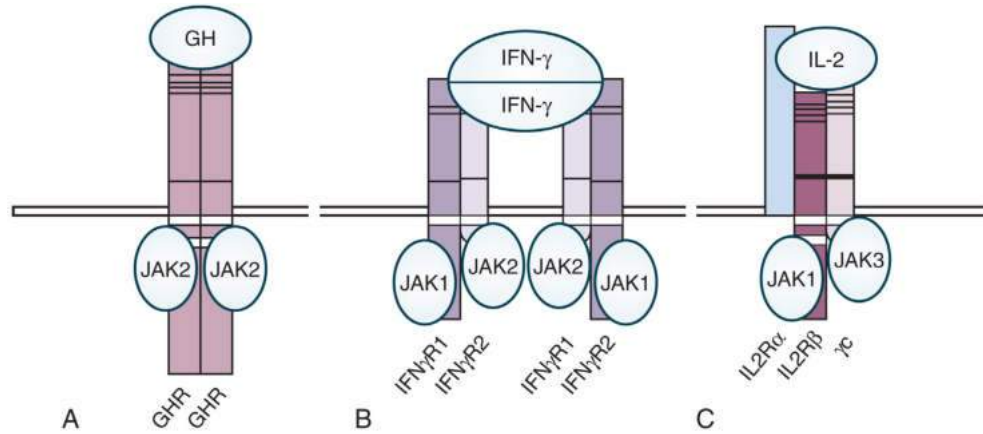
El principal mecanismo de señalización utilizado por todos los miembros de la familia del TGF- β involucra a las proteínas SMAD, que representan los principales sustratos de los receptores de tipo I (fig. 2.8). Existen ocho genes humanos que codifican proteínas SMAD. Cinco de las proteínas SMAD humanas, denominadas SMAD reguladas por receptor o R-SMAD (SMAD 1, 2, 3, 5 y 8/9), contienen un sitio de fosforilación Ser-X-Ser en su cola C-terminal y sirven como sustratos para los receptores de tipo I. El receptor de activina fosforila SMAD3 (y posiblemente SMAD2). Luego, dos R-SMAD forman un trímero con la compañera común SMAD o co-SMAD (SMAD4) y son transportados al núcleo.⁶⁰ Es probable que otras isoformas de SMAD contribuyan a la regulación por parte de la activina de la expresión génica *in vivo* específica de los tejidos. Al llegar al núcleo, las proteínas SMAD son modificadas en sus dominios denominados *linker* por una serie de eventos complejos de fosforilaciones que sirven tanto para estimular la fijación de proteínas SMAD a proteínas reguladoras de la transcripción como para dirigir a las proteínas SMAD hacia la degradación proteosómica dependiente de la ubiquitina. Las proteínas SMAD se fijan directamente al ADN a través de un dominio N-terminal conservado e interaccionan con otros factores de transcripción, que, junto con las proteínas SMAD, ejercen control sobre un mecanismo transcripcional determinado por el tipo celular y por el ligando activador. Una tercera clase de SMAD, los inhibidores o I-SMAD (SMAD 6 y 7), puede unirse al receptor activado y promover la ubiquitinación y degradación del receptor.

Un miembro especialmente interesante de la familia del TGF- β es la hormona miostatina, antes conocida como GDF8. La miostatina es secretada por el músculo esquelético e inhibe el crecimiento muscular

al fijarse al receptor de tipo II (ActR-IIB) y a los receptores de tipo 1 (ALK4 y ALK5), que fosforilan a SMAD2 y SMAD3.⁶¹ Una deficiencia de miostatina es la responsable del fenotipo de «doble musculatura» de las vacas azul belga y piemontesa, y la delección de este gen en ratones y seres humanos provoca hipertrofia e hiperplasia muscular masivas.⁶²

Señalización por receptores acoplados a enzimas

Otro tipo de transducción de señales a través de la membrana plasmática es la proporcionada por receptores sin actividad catalítica intrínseca, pero que se asocian a una tirosina cinasa citoplásmica no transmembrana. El mejor ejemplo es la familia de receptores de citocinas de clases I y II, que son proteínas transmembrana de tipo 1 con el extremo N hacia el exterior de la célula y el extremo C hacia el citoplasma (fig. 2.9). Como en el caso de los RTK, la dimerización u oligomerización de orden superior parece importante para la activación del receptor. En muchos casos, como el del receptor de GH, una única molécula de ligando contiene dos secuencias de reconocimiento distintas. La primera fijación se produce en un lugar de alta afinidad, seguida por una segunda fijación, de menor afinidad, a través de un lugar localizado en un segundo monómero acoplado. Los dos monómeros que constituyen el receptor activado establecen contactos significativos entre sí, también en el dominio exofacial, cerca de la inserción del receptor en la membrana. Para la GH, la prolactina, la leptina, la trombopoietina y la eritropoyetina (EPO), el receptor es un homodímero con dos subunidades idénticas. Sin embargo, para algunas citocinas, los receptores consisten en un monómero específico de ligando y una o más cadenas transmembrana compartidas con otros receptores de citocinas (v. fig. 2.9). Por ejemplo, el receptor de interleucina 2 (IL-2) consta de una subunidad específica del receptor de IL-2 (IL2R α), una



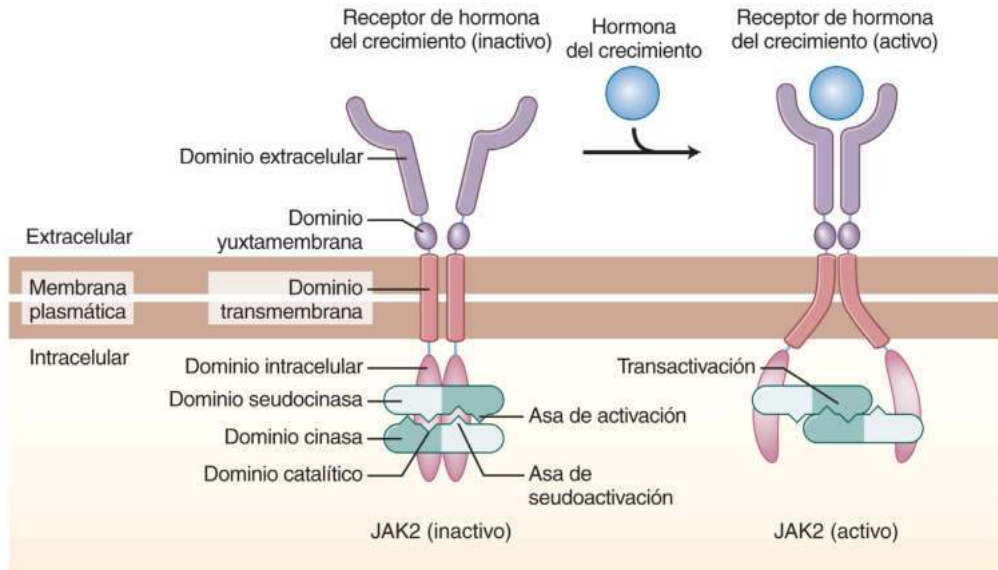
• **Figura 2.9** Los receptores de citocinas están formados por múltiples subunidades y se unen a uno o más miembros de la familia de tirosina cinasas de la cinasa Janus (JAK). **A.** La hormona del crecimiento (GH), al igual que la prolactina y la leptina, se une a homodímeros del receptor de hormona del crecimiento (GHR) y activa la JAK2. **B.** Homodímeros de interferón γ (IFN- γ) se unen a sus subunidades γ R1 de unión al ligando. A continuación se reclutan las subunidades γ R2, lo que da lugar a la activación de JAK1, que se une a la subunidad γ R1, y JAK2, que se une a la subunidad γ R2. Ambas subunidades y ambas JAK son necesarias para las respuestas a IFN- γ . **C.** La interleucina 2 (IL-2) se une con afinidad alta a receptores formados por tres subunidades: una subunidad γ C compartida con los receptores de IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 y IL-21; una subunidad IL2R β compartida con el receptor IL-15, y una subunidad receptora de no citocinas, IL2R α . La IL-2 activa la JAK3, unida a la subunidad γ C, y JAK1, unida a IL2R β . Las regiones homólogas extracelulares están señaladas por líneas negras y colores. Las regiones homólogas intracelulares están señaladas por las pequeñas zonas blancas. Las subunidades idénticas están en colores idénticos.

segunda subunidad compartida con el receptor de IL-15 (IL2R β) y una subunidad γ C que se comparte con los receptores para IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. El receptor de IL-6 tiene una subunidad única, pero comparte una subunidad de glucoproteína 130 (GP130) con al menos otros cinco receptores. Como sucede con los RTK, la oligomerización parece importante para la activación de estos receptores, como indica la observación de que los anticuerpos bivalentes son capaces de activar los receptores, pero no anticuerpos monovalentes. Sin embargo, también del mismo modo que los RTK, la dimerización por sí sola es insuficiente para activar esta clase de receptores. Esto se comprobó al estudiar el receptor de EPO y posteriormente los receptores de GH y prolactina *in situ*, y se encontró que existían como dímeros preformados incluso en estado de no unión.⁶³ La importancia de la dimerización del receptor de GH se ilustra por la efectividad del pegvisomant, un antagonista de GH utilizado en el tratamiento de la acromegalia, una enfermedad por secreción excesiva de GH. El pegvisomant compete con la GH nativa por su receptor y evita su dimerización funcional.⁶⁴

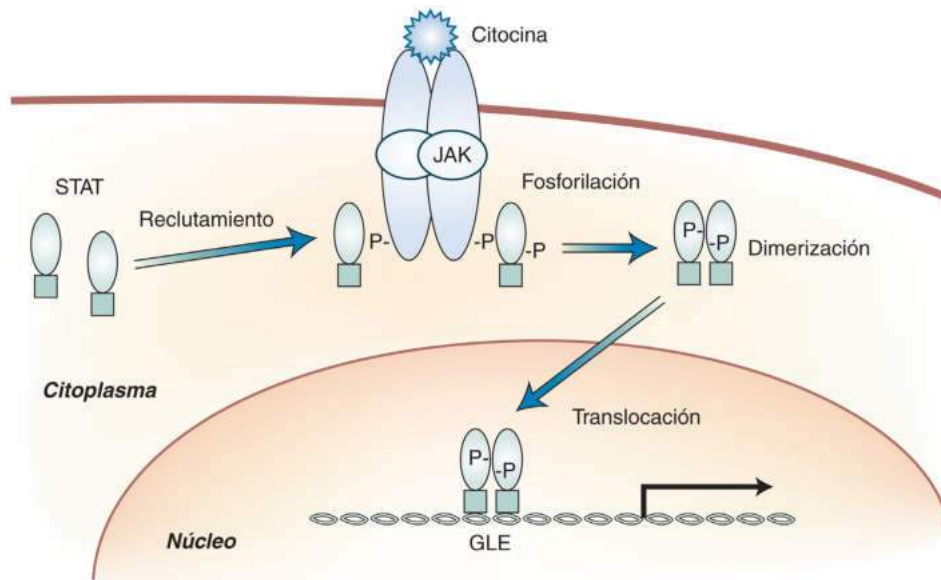
Proximalmente a la membrana en el interior de la célula, los receptores de citocinas de clases I y II poseen una secuencia conservada que resulta fundamental para la fijación a una proteína tirosina cinasa de la familia JAK. Esta familia cuenta con cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina cinasa 2 (TYK2), de los cuales JAK3 se encuentra casi solo en células de las líneas hematopoyéticas.⁶⁵ En los receptores que actúan como homodímeros, JAK2 es la isoforma predominante en la señalización. Los receptores de citocinas que funcionan como heterodímeros u oligómeros de orden superior tienden a unirse a más de un miembro de la familia JAK. Por ejemplo, la subunidad IFN γ R1 del receptor IFN- γ se une a JAK1, y la subunidad IFN γ R2 se une a JAK2, mientras que el receptor IL-2 recluta a JAK1 a la subunidad IL2R β y JAK3 a la subunidad γ C (v. fig. 2.9). Las proteínas JAK están asociadas a una porción citoplásmica y yuxtamembrana de los receptores de citocinas a través de una estructura conservada del dominio N-terminal llamada dominio FERM (llamado así por su presencia en las proteínas Banda 4.1, ezrina, radixina y moesina).⁶⁶ La mitad carboxilica de JAK consta de dos regiones homólogas en tándem, un dominio pseudocinasa seguido de un dominio cinasa. El primero posee muchas de las secuencias conservadas que definen una proteína cinasa, pero también

presenta mutaciones de aminoácidos fundamentales para la actividad catalítica. Se cree que en el receptor no fijado al ligando las porciones intracelulares de los dos monómeros están situadas de tal modo que cada dominio pseudocinasa se fija a la otra subunidad suprimiendo su actividad cinasa, y viceversa. La unión de GH a su receptor da como resultado un cambio conformacional en el dominio extracelular del receptor, que induce un movimiento intracelular como la apertura de unas tijeras, provocando el deslizamiento de las dos subunidades de JAK en direcciones opuestas. Esto mitiga la inhibición alostérica de las cinasas^{67,68} (fig. 2.10).

La principal consecuencia del desbloqueo de la actividad de JAK2 asociada al receptor de GH es la transfosforilación catalizada por JAK2 de la subunidad contralateral del receptor y de la JAK2 acoplada a este.⁶⁵ Esto permite que se puedan fijar los dominios SH2 y/o PTB de diversas moléculas señalizadoras, como IRS1/2 y PLC γ , reclutándolas así hacia el receptor y la membrana plasmática.⁶⁹ Sin embargo, para las acciones de la GH en el crecimiento, más importantes que estas son los miembros de la familia de transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) (fig. 2.11). El receptor de GH se une a varios miembros de la familia STAT, pero STAT5b es el más crítico al llevar a cabo sus acciones de promoción del crecimiento. Existen siete proteínas STAT con una estructura en dominios similar. Los extremos N están formados por cuatro hélices que intervienen en la fijación a otras proteínas, seguidas por un dominio de fijación al ADN (DBD).⁷⁰ La mitad carboxiterminal de las proteínas consta de una región de unión, un dominio SH2 y un dominio de transactivación transcripcional. Varios de los residuos de tirosina en el receptor de GH que sufren fosforilación por JAK2 en respuesta a la unión del ligando sirven como sitios de acoplamiento para STAT5b. Una vez reclutado para el receptor, STAT5b se fosforila a sí mismo, lo que da como resultado la dimerización, y cada proteína STAT5b se une a través de su tirosina fosforilada al dominio SH2 de su pareja. Al mismo tiempo, STAT5b se disocia del receptor y se desplaza al núcleo, donde puede regular la transcripción génica. Además de esta vía básica, existen muchos otros niveles de regulación. Las serina/treonina cinasas como los miembros de las familias MAPK y PKC también fosforilan proteínas STAT, en algunos casos esta última fosforilación es necesaria para alcanzar



• **Figura 2.10** Modelo de tijeras de la activación del receptor de hormona del crecimiento humana (hGH). En estado basal, el receptor de hGH se encuentra en forma de dímico inactivo con las dos subunidades unidas por interacciones débiles en el dominio transmembrana (DTM) y mantenidas en estado inactivo por la repulsión electrostática en el dominio yuxtamembrana (DYM) extracelular y por la inhibición pseudocinasa en el dímico JAK2 asociado (*izquierda*). La unión de hGH al receptor (*derecha*) cierra el DYM de forma que impide la repulsión electrostática y modifica mecánicamente el DTM, de manera que el dominio intracelular se abre. Esta apertura tracciona de las moléculas JAK2 alineando sus dominios cinasa. Esto pone en marcha una serie de fosforilaciones en las que participan las proteínas STAT, cruciales para la señalización por el receptor. (Modificado de Wells JA, Kossiakoff AA. New tricks for an old dimer. *Science*. 2014;344:703.)



• **Figura 2.11** Las citocinas activan transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT). Las proteínas STAT son factores de transcripción citoplásmicos en espera. Las STAT se unen a través de dominios de homología con Src 2 (SH2) a una o más tirosinas fosforiladas (P) en complejos receptor activado-cinasa Janus (JAK). Una vez unidas, las propias STAT son fosforiladas en tirosilos, probablemente por las JAK asociadas al receptor. Entonces, las STAT se disocian del complejo receptor-JAK, se homodimerizan o heterodimerizan con otras proteínas STAT, pasan al núcleo y se unen a elementos de pseudosecuencias γ -activadas (GLE) de los promotores de los genes que responden a las citocinas. P, fosforilación. (Modificado de J. Herrington, utilizado con autorización.)

la activación transcripcional máxima. SH2B1 se fija mediante un mecanismo diferente a JAK2 y estimula su actividad.^{69,71} Las proteínas STAT también pueden heterodimerizarse con otras proteínas STAT u otros factores de transcripción. Por ejemplo, se ha demostrado que STAT5b se dimeriza con el receptor de glucocorticoides, y este último actúa como un coactivador de STAT5b para promover la expresión de genes regulados por GH (p. ej., *IGF1*) implicados en el crecimiento corporal.⁷²

Otra hormona importante que emplea la vía de señalización JAK/STAT es la leptina. La leptina es secretada por los adipocitos y actúa en el núcleo arciforme del hipotálamo y en otras regiones del cerebro, suprimiendo el apetito, y en los roedores, aumentando el índice metabólico. Los seres humanos con deficiencia de leptina presentan obesidad masiva desde niños.⁷³ Al igual que la GH, la leptina se fija a homodímeros de un receptor de citocinas de clase I y activa a JAK2.⁷⁴ Sin embargo, al contrario que el receptor de la GH, el receptor de leptina recluta STAT3 como principal molécula señalizadora, que se fija a fosfotirosinas de una secuencia YXXQ. El receptor de leptina fosforilado se fija también a STAT5 y a tirosina fosfatasa 2 que contiene SH2 (SHP2; PTPN11). Se cree que este último actúa como un módulo de señalización positiva al mediar en el primer paso en la activación de la cascada de ERK.⁷⁵ Por su parte, la tirosina fosfatasa PTP1B desfosforila el receptor de la leptina e inhibe la acción de la leptina, por lo que su delección en el cerebro del ratón provoca obesidad y resistencia a la insulina.⁷⁶ JAK2 también fosforila las proteínas IRS, implicando así a la vía de la PI3K. La importancia de las diferentes vías de señalización activadas descendentes por leptina y JAK2 se ha investigado con ratones con mutaciones de residuos de tirosina específicos en el receptor. La sustitución de la tirosina 1138 por serina bloquea completamente el reclutamiento de STAT3 y da lugar a ratones similares en grado de obesidad a los que carecen de receptores de la leptina, lo que demuestra que la señalización a través de STAT3 es fundamental para la regulación del apetito y del metabolismo energético.⁷⁷

La finalización de la señalización de citocinas de clase I se produce en respuesta a la desfosforilación de fosfotirosinas clave; también es promovido por la inducción transcripcional de los supresores de la señalización de citocinas, o proteínas SOCS. Los ocho miembros de la familia SOCS son dianas directas de los factores de transcripción STAT y actúan como potentes inhibidores de la señal al fijarse a tirosinas fosforiladas en los receptores a través del dominio SH2 de las SOCS. Cuando interactúan con los receptores, las proteínas SOCS inhiben su acción reduciendo la actividad JAK, compiten por la fijación de otras moléculas señalizadoras y/o inducen la degradación del receptor a través de la vía de la ubiquitina debido a la porción conservada de SOCS, localizada en el extremo C-terminal de la proteína.⁷⁸ Los ratones con deficiencia de SOCS2 tienen aspecto normal de jóvenes, pero tras el destete adquieren un tamaño mucho mayor que sus congéneres indemnes, lo que concuerda con una estimulación de la señal de la GH.⁷⁹ La señalización de citocinas a través de proteínas STAT también puede ser regulada a la baja por miembros de la familia del inhibidor de la proteína de STAT activada (PIAS), que han mostrado que regula la transcripción a través de varios mecanismos, que incluyen el bloqueo de la actividad de unión de factores de transcripción al ADN, el reclutamiento transcripcional de correpresores y la promoción de la sumoilación de proteínas.

Acoplamiento entre los receptores de la superficie celular y la señalización intracelular

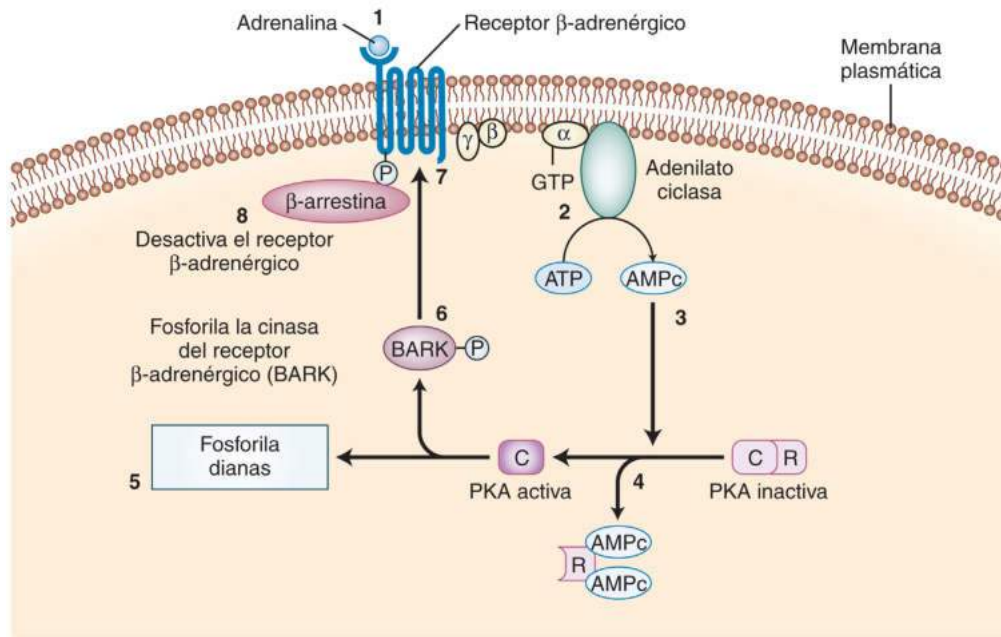
Señalización descendente por monofosfato de adenosina cíclico

Para que las muchas hormonas que se fijan exclusivamente a la superficie externa de las células lleven a cabo sus acciones debe existir algún modo de convertir la señal extracelular en una respuesta

intracelular. El primer ejemplo de sistema de transducción que se conoció con cierto detalle surgió de la investigación de una de las características clave de la respuesta de lucha o huida: la movilización de los hidratos de carbono almacenados en el hígado. La respuesta fisiológica frente al estrés requiere el aporte de energía lista para su consumo, a ser posible en forma de glucosa sanguínea, que se encuentra almacenada en forma de polisacárido glucógeno, sobre todo en el hígado. La estimulación adrenérgica β de los hepatocitos por la adrenalina provoca la hidrólisis rápida del glucógeno y la liberación de glucosa libre; el glucagón también estimula la degradación del glucógeno hepático. El mecanismo empleado para transmitir esta respuesta es el prototipo de un sistema de segundo mensajero, en el cual el agonista que interacciona con la superficie externa de la célula, en este caso el glucagón o la adrenalina, se considera el *primer mensajero*, y una molécula señalizadora intracelular soluble, generada por la unión entre la hormona y el receptor, es el *segundo mensajero*.⁸⁰ El segundo mensajero para la degradación del glucógeno hepático en respuesta al glucagón o a moléculas β -adrenérgicas es el AMPc, producido por una enzima de la membrana plasmática, la adenilato ciclasa, a partir de ATP (fig. 2.12). La adenilato ciclasa es una diana directa de $G\alpha_s$, que adquiere GTP y se activa en respuesta a la ocupación del receptor.

El alcance y la diversidad de hormonas y otras señales extracelulares que activan la adenilato ciclasa e incrementan la concentración de AMPc intracelular son enormes. La larga lista de hormonas que usan este mecanismo de señalización incluye los agentes adrenérgicos β , hormonas glucoproteicas como TSH, glucagón, hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormonas hipotalámicas y hormona antidiurética. Además, el abanico de cambios fisiológicos y bioquímicos modulados por el AMPc es también muy amplio. Así, aunque el segundo mensajero AMPc constituye un mecanismo frecuente para la transmisión de señales a partir de hormonas extracelulares, también presenta un problema: ¿cómo pueden las células mantener su selectividad en la respuesta a determinada hormona? Esto se logra en gran medida gracias a la compartimentalización subcelular de los complejos de señalización. Las proteínas de anclaje cinasa A (AKAP), que son proteínas de andamiaje localizadas en distintos lugares intracelulares, se fijan a diversas proteínas que modulan las acciones del AMPc, entre ellas enzimas degradadoras y cinasas diana.⁸¹ El acoplamiento regulado de estructuras de nivel superior confiere a la señalización a través del AMPc una resolución espaciotemporal que permite la existencia de múltiples respuestas biológicas en la misma célula. Por ejemplo, tanto los agentes adrenérgicos β como la prostaglandina E_1 actúan sobre el corazón mediante aumentos de AMPc, pero cada uno de ellos regula una función cardíaca diferente. Esto se logra mediante la estimulación de poblaciones distintas de cinasas diana del AMPc, de modo que los agentes adrenérgicos β son más potentes que las prostaglandinas en sus efectos sobre la fracción de partículas de las células cardíacas.⁸² Es probable que las AKAP confieran esta especificidad al miocardiocito.

El AMPc se degrada a AMP y fosfato por una PDE específica, y el equilibrio entre la síntesis y la degradación del AMPc determina los niveles del nucleótido cíclico. Aunque las hormonas generalmente usan adenilato ciclasa para modular la concentración intracelular de AMPc, las PDE proporcionan otro mecanismo de regulación.⁸³ Las PDE de nucleótidos cíclicos son una familia amplia y compleja de enzimas, cuya diversidad de localización tisular y subcelular las ha convertido en dianas favoritas para el desarrollo de fármacos. La cafeína y la teofilina fueron dos de los primeros fármacos que se reconoció que inhiben la PDE, aunque más recientemente se han utilizado ampliamente inhibidores selectivos de PDE5, una enzima que degrada el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), en el tratamiento de la disfunción eréctil. Además, se están empleando actualmente o se están desarrollando inhibidores de PDE para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades, como asma, enfermedades neurológicas e hipertensión pulmonar.



• **Figura 2.12** Activación por la adrenalina de adenilato ciclasa, proteína cinasa A (PKA) y cinasa del receptor β -adrenérgico (BARK). Paso 1: la fijación de la adrenalina al receptor β -adrenérgico activa G_s . Paso 2: $G_s\alpha$ se fija a la adenilato ciclasa, estimulándola. Paso 3: la adenilato ciclasa cataliza la conversión de ATP en AMPc. Paso 4: AMPc se une a la subunidad reguladora (R) de PKA, liberando la subunidad catalítica libre (C), que es activa. Paso 5: C fosforila varios sustratos intracelulares de manera determinada por su localización en la célula. Paso 6: C fosforila residuos de serina y treonina de BARK. Paso 7: BARK, que es ella misma una serina/treonina cinasa, fosforila residuos de serina y treonina del receptor β -adrenérgico. Paso 8: la β -arrestina se une al receptor fosforilado y esto bloquea la activación de G_s . La β -arrestina también pone en marcha cascadas de señalización que no se muestran aquí.

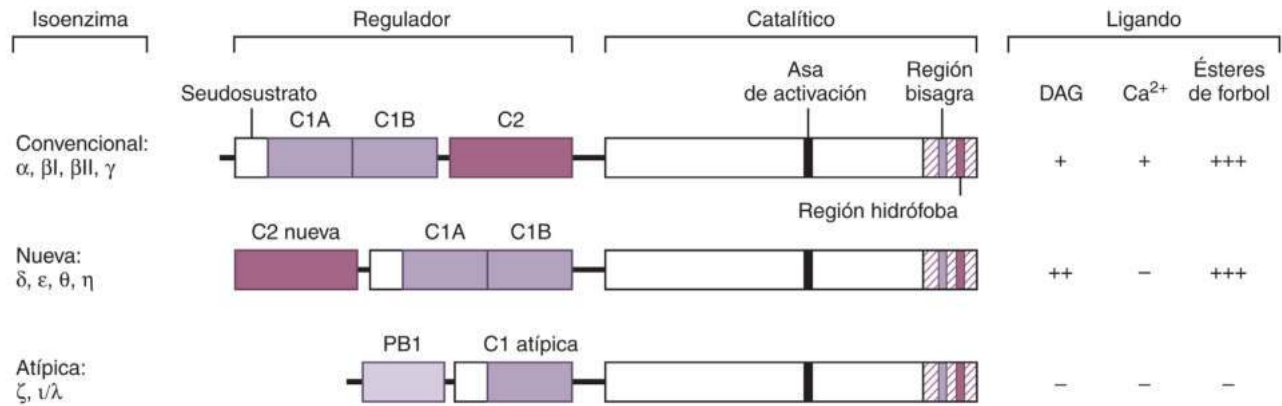
El metabolismo del glucógeno en el hígado y los músculos proporcionó el ejemplo inicial de un mecanismo común de señalización iniciado por segundos mensajeros: la activación de una cascada de proteínas cinasas intracelulares. La transducción de señales por fosforilación de proteínas se erige como uno de los mecanismos reguladores fundamentales en biología. El estado de una fosfoproteína se regula dinámicamente, determinado por las tasas relativas de fosforilación y desfosforilación por las proteínas cinasas y fosfatasas, respectivamente. En la mayoría de los casos, el recambio del fosfato es rápido, lo que permite la regulación por la cinasa o la fosfatasa, y en muchos casos por ambas de forma coordinada. Numerosas señales endocrinas controlan el metabolismo intracelular, el crecimiento y otras funciones a través de la modulación de la actividad proteína cinasa. Originalmente, se observó que las proteínas cinasas fosforilaban proteínas en residuos de serina y treonina, pero, como se ha descrito anteriormente, la fosforilación de tirosinas se ha revelado como otro modo de señalización.

Una ventaja de estas series de cinasas es la amplificación de la señal. La amplificación ocurre porque cada molécula de cinasa individual puede modificar muchas proteínas diana por vía de señalización descendente. Cuando estas dianas en la vía descendente también son cinasas que se activan con la fosforilación, cada una de ellas puede modificar y activar muchas más proteínas. En el caso de la señalización iniciada por AMPc, un par receptor/ligando crea múltiples moléculas de AMPc. Las múltiples moléculas del AMPc activan la serina/treonina proteína cinasa A (PKA), que a su vez fosforila múltiples proteínas efectoras de la vía descendente. En el caso del metabolismo del glucógeno, la PKA fosforila y activa la glucógeno fosforilasa cinasa, que a su vez fosforila y activa la glucógeno fosforilasa, que libera glucosa-1-fosfato del glucógeno. En el músculo, la fosforilasa cinasa también es estimulada por el calcio, que se libera del retículo sarcoplásmico durante la estimulación y contracción eléctrica.

El mecanismo por el cual el AMPc activa la PKA ilustra otro tema en la transducción de señales: desplazamiento o disociación de pseudosustratos o sustratos intramoleculares como un medio para activar proteínas cinasas, un mecanismo también utilizado por proteínas cinasas como la PKC y la miosina cinasa de la cadena ligera. El AMPc se une a las dos subunidades reguladoras de la PKA heterotetramérica, lo que hace que se disocien de dos subunidades catalíticas. Un dominio en la subunidad reguladora se asemeja a una secuencia de fosforilación de la PKA, pero con la serina crítica reemplazada por una alanina, que carece del grupo hidroxilo requerido para la transferencia del fosfato desde el ATP. Cuando la PKA se ensambla en un heterotetrámero de dos subunidades reguladoras y dos subunidades catalíticas, este pseudosustrato interactúa con la subunidad catalítica, evitando que fosforilen las proteínas diana.⁸⁴

Además de aumentar la degradación del glucógeno, la PKA es mediadora de los efectos de varias hormonas en diversos tejidos, entre ellos los efectos inótrpos y cronótrpos positivos de la adrenalina sobre el corazón, los efectos tróficos de las hormonas adenohipofisarias TSH y ACTH, y los efectos de la hormona antidiurética sobre la permeabilidad del conducto colector renal para el agua. La PKA también se transloca al núcleo para regular la transcripción génica.⁸⁵ La diana nuclear mejor estudiada de la PKA es la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB), aunque aún no se conoce bien cuántas de las acciones fisiológicas del AMPc requieren que se fosforile este factor de transcripción. La PKA fosforila también diversas proteínas correguladoras, que también contribuyen al resultado de la transcripción.

Hay que destacar que el AMPc también tiene acciones que son independientes de la PKA. Una de ellas es la regulación directa de los canales iónicos, otra implica a la proteína intercambiadora activada por AMPc (EPAC), que actúa como factor intercambiador de nucleótido de guanina (GEF) para la pequeña proteína fijadora



• **Figura 2.13** Estructura de dominios y ligandos de la proteína cinasa C (PKC). La familia de la PKC puede dividirse en tres clases: PKC convencionales o clásicas (PKCc); PKC nuevas (PKCn), y PKC atípicas (PKCa). Los dominios C1 se unen a diacilglicerol (DAG) o a éster de forbol; los dominios C2 se unen al calcio. Un nuevo dominio C2 de las PKCn no se une al calcio, sino que media interacciones proteína-proteína. También existe un dominio PB1 de una PKCa que participa en interacciones proteína-proteína. Las PKCa poseen solo un dominio C1 y, por tanto, no se unen a diacilglicerol. La unidad seudosustrato conservada está representada por los segmentos blancos en el dominio regulador. El asa de activación y las regiones bisagra e hidrófoba son sitios de fosforilación reguladora.

de GTP Rap1.⁸⁶ La regulación de la secreción de insulina en las células β pancreáticas por el péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP1) y la estabilización de la barrera endotelial por los agentes adrenérgicos β son dos procesos que se cree que están mediados por la EPAC.

Regulación por los segundos mensajeros calcio y PKC

Se han identificado muchos segundos mensajeros adicionales desde el descubrimiento del AMPc. Estos incluyen calcio, GMPc, polifosfatos de inositol, DAG y óxido nítrico. El ion calcio (Ca²⁺) es uno de los segundos mensajeros más comunes utilizados por distintos tipos de células y desempeña un papel particularmente importante en la secreción regulada de las hormonas.⁸⁷ El Ca²⁺ se mantiene en concentraciones micromolares bajas en el citoplasma, de modo que la apertura de canales que conectan el citoplasma con el exterior de la célula o con orgánulos de depósito intracelulares provoca un rápido incremento del Ca²⁺ citosólico. Las proteínas G heterotriméricas que contienen Gα_q o Gα₁₁ aumentan el calcio intracelular a través de la enzima de membrana PLC. La PLC cataliza la hidrólisis de fosfatidilinositol 4',5'-difosfato a DAG e IP₃. Algunas de las hormonas que transmiten su señal a través de la activación de PLC por una proteína G son la angiotensina II, las catecolaminas α-adrenérgicas, la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) y la vasopresina. El IP₃ se fija a un receptor localizado en la cara citoplásmica del retículo endoplásmico y provoca la liberación del Ca²⁺ de ese orgánulo. El Ca²⁺ interacciona también con el receptor de IP₃, lo que estimula aún más la salida de calcio del retículo endoplásmico y ejerce una fuerte autorregulación positiva. Otra fuente de Ca²⁺ citoplásmico es la entrada a través de canales operados por receptores en la membrana plasmática, como los activados por la noradrenalina, la endotelina o la histamina a través de proteínas G heterotriméricas.

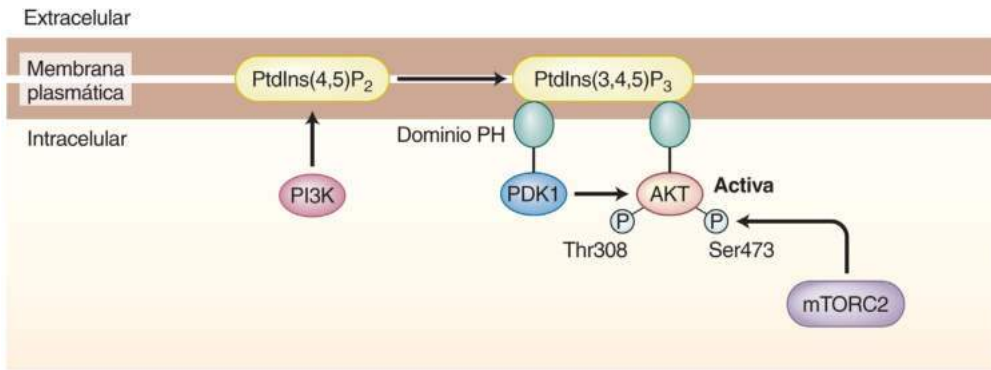
El Ca²⁺ transmite su señal a través de diversos efectores, algunos de ellos proteína cinasas, en la mayor parte de los casos a través de una proteína de unión intermediaria, la calmodulina, o de su pariente cercana, la troponina C. La calmodulina es una proteína ácida pequeña que contiene cuatro copias de un segmento fijador de calcio típico.⁸⁸ La calmodulina se asocia a y regula de forma dependiente del Ca²⁺ la glucógeno fosforilasa cinasa, la cadena

ligera de la miosina cinasa, y miembros de la familia de las cinasas dependientes del calcio/calmodulina. Además de proteínas cinasas, otras enzimas dependientes del calcio/calmodulina son la serina/treonina proteína fosfatasa, la calcineurina, algunas isoformas de adenilato ciclasa y PDE, y la óxido nítrico sintasa. El calcio interacciona directamente, e independientemente de la calmodulina, con dianas como la proteasa calpaína, la sinaptotagmina (un regulador de la exocitosis de neurotransmisores y hormonas) y las proteínas citoesqueléticas.

Un grupo importante de proteína cinasas activadas directamente por el calcio es la familia de la PKC. La PKC, identificada originalmente como diana del promotor tumoral éster de forbol, es una proteína cinasa independiente de nucleótidos cíclicos regulada a través de la fijación directa de DAG y calcio, dos segundos mensajeros producidos por la activación de PLC. La familia PKC se ha dividido en tres grupos: clásicas (reguladas por el DAG, la fosfatidilserina y el calcio), nuevas (reguladas por el DAG y la fosfatidilserina) y atípicas. Todas las proteínas PKC poseen un dominio cinasa conservado en su porción C-terminal y secuencias reguladoras en su dominio N-terminal. En las PKC clásicas, las últimas consisten en un dominio C1, que se fija a DAG o al éster de forbol, seguido de un dominio C2, que se asocia con lípidos aniónicos de forma dependiente del Ca²⁺.⁸⁹ (fig. 2.13). Las isoformas nuevas poseen una forma modificada del dominio C1 que les confiere mayor afinidad por DAG que las isoformas clásicas, pero carecen del dominio C2, lo que explica la ausencia de regulación del Ca²⁺. Las PKC atípicas presentan alteraciones del dominio C1 que eliminan la fijación de DAG y también carecen de lugar para la fijación de Ca²⁺. La regulación de las isoformas de PKC es compleja e involucra modificaciones covalentes, como la fosforilación y la proteólisis, así como interacciones con lípidos y moléculas hidrófilas distintas de las asociadas tradicionalmente con la activación de las PKC clásicas.⁹⁰

Regulación de proteína cinasas por PI3K

Otra vía de señalización importante implica a una familia de proteínas relacionadas que cataliza la fosforilación de fosfoinosítidos en la posición 3' del anillo de inositol.⁹¹ Todas las proteínas PI3K de clase I constan de una proteína catalítica asociada a una subunidad reguladora que emplea como sustrato preferente PI4,5P₂; estas isoformas son muy importantes para la señalización de RTK, GPCR y oncogenes tirosina



• **Figura 2.14** Mecanismos de activación de AKT. Cuando las concentraciones de fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PtdIns(3,4,5)P₃) son bajas en la membrana plasmática, AKT se halla en conformación inactiva en el citoplasma y no puede ser fosforilada por la proteína cinasa 1 dependiente de 3-fosfoinosítido (PDK1) (no se muestra). Las concentraciones de PtdIns(3,4,5)P₃ aumentan en la membrana plasmática tras el reclutamiento dependiente de insulina en IRS1 y 2 de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), que fosforila el fosfatidilinositol 4,5-difosfato (PtdIns(4,5)P₂). AKT se une a PIP₃ a través de su dominio de homología con pleckstrina (PH) e induce un cambio conformacional en el dominio cinasa de la AKT, que permite a PDK1 fosforilar el residuo crítico del asa de activación necesario para la actividad cinasa de la AKT, la treonina 308 (Thr308). El complejo 2 de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTORC2) también fosforila la AKT en la serina 473 (Ser473) C-terminal para activar por completo su actividad cinasa. PDK1 posee un dominio PH que se une a PtdIns(3,4,5)P₃, pero esta interacción no es fundamental para la actividad catalítica de PDK1. (Reproducido a partir de Finlay D, Cantrell DA. Metabolism, migration and memory in cytotoxic T cells. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:109.)

cinasa. Las PI3K de clase II fosforilan *in vivo* PI y PI4P, y carecen de subunidades reguladoras estables, aunque probablemente se asocian a otras proteínas como factores moduladores. Se han relacionado con un conjunto diverso de respuestas fisiológicas, pero no se conocen muy bien sus dianas. Las PI3K de clase III, que poseen una porción catalítica conocida como proteína de separación vacuolar 34 (Vps34), se fijan estrechamente a la proteína reguladora Vps15, utilizan exclusivamente PI como sustrato y están involucradas sobre todo en el tráfico de proteínas de la membrana relacionado con la endocitosis, fagocitosis y la autofagia.

Las PI3K de clase IA se definen por subunidades reguladoras que contienen dominios SH2, lo que las convierte en dianas de los RTK. El par de proteínas G heterotriméricas G_{βγ}, tras ser liberado, activa las PI3K de clase I que contienen subunidades reguladoras sin dominios SH2.

Se cree que las PI3K de clase IA son las PI3K más importantes para las acciones de las hormonas, sobre todo las de insulina e IGF-1.⁹² La activación de los receptores para cualquiera de las hormonas provoca la fosforilación de IRS1 o IRS2 en centros especializados en la fijación a los dominios SH2 de la subunidad reguladora p85 asociada con la subunidad catalítica p110α de PI3K. La PI3K fijada cataliza la producción de PIP₃ y quizás de PI3,4P₂, que sirven para reclutar proteínas adicionales, entre ellas proteína cinasas, en la membrana, al fijarse a sus dominios PH.⁹³ Los dominios de PH son más conocidos por su capacidad de unir fosfoinosítidos con alta afinidad y especificidad, aunque solo se ha demostrado que una pequeña porción lo hace. La serina/treonina proteína cinasa Akt, denominada también *proteína cinasa B* por sus similitudes estructurales con PKA y PKC, contiene un dominio PH N-terminal que se fija preferentemente a PIP₃ y PI3,4P₂.⁹⁴ Cuando la insulina actúa sobre una célula diana, el dominio PH de Akt se asocia al PIP₃ generado en la cara citoplásmica de la membrana plasmática. La unión del dominio PH a PIP₃ tiene dos propósitos: reclutar Akt a la membrana y liberar el impedimento estérico de los sitios de fosforilación de Akt y el dominio catalítico por el dominio PH. También se encuentra en la membrana, gracias a su propio dominio PH, la enzima proteína cinasa dependiente de 3-fosfoinosítido (PDK1), que fosforila Akt en

una treonina de su asa de activación (fig. 2.14). mTORC2 también fosforila la Akt en una serina de su extremo carboxílico. Juntas, las fosforilaciones de PDK1 y mTORC2 confieren a la Akt actividad completa. mTORC2 parece estar regulado por la insulina, aunque el mecanismo es desconocido.

Akt es fundamental para muchas de las acciones metabólicas de la insulina y para los efectos de IGF-1 sobre el crecimiento.^{95,96} Existen tres isoformas de Akt, cada una codificada por distintos genes. Akt1 es la isoforma más abundante y parece ser crucial para la regulación del crecimiento; Akt2 se encuentra en mayor cantidad en los tejidos diana de la insulina y resulta más importante para el control del metabolismo y Akt3 se expresa sobre todo en el cerebro, donde controla el crecimiento de ese tejido.⁹⁷ La activación indirecta de mTORC1 por Akt y la supresión de la transcripción impulsada por *forkhead box* (FOX)O son dos de las dianas cruciales para el crecimiento de órganos, y en concreto la ruta Akt/mTORC1 está especialmente involucrada en la regulación del tamaño celular.⁹⁸ Akt fosforila e inhibe los miembros de la familia de proteínas activadoras de Rab GTPasa, TBCD4 (también conocida como AS160) en los adipocitos y TBC1D1 en el músculo y la grasa, lo que contribuye a la activación del transporte de glucosa.⁹⁹

Regulación de proteína cinasas por Ras

Las rutas para la activación de Ras por GRB-SOS incluyen las RTK y las GPCR, que actúan a través de la arrestina β.¹⁰⁰ La proteína Ras fijada a GTP recluta varios receptores en la membrana plasmática, como la serina/treonina cinasa Raf, que es activada mediante dimerización y una serie de fosforilaciones/desfosforilaciones.¹⁰¹ Raf fosforila la MAPK/ERK cinasa (MEK1), una cinasa con especificidad doble, por tirosina y serina/treonina, que inicia una cascada de proteína cinasas centrada en las cinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2 (ERK1/2). Esta es una de las cuatro cascadas de MAPK, y en las otras participan cinasa c-Jun N-terminal (JNK), las cinasas de 38 kDa activadas por el estrés (p38) y ERK5. La especificidad por las MAPK se debe a proteínas de andamiaje que se fijan a todos o casi todos los integrantes de una vía determinada y que aseguran que cada

participante fosforile solo su cinasa diana adecuada.¹⁰² La hormona liberadora de gonadotropina, la PTH, la GH, la angiotensina y la gastrina son solo algunas de las muchas hormonas que se cree que transmiten sus señales, al menos en parte, a través de la regulación de MAPK.

Enfermedades provocadas por receptores de superficie celular defectuosos

Numerosas enfermedades se deben a alteraciones de la fijación a receptores hormonales o de la señalización por estos. Estos *síndromes de resistencia hormonal* simulan el fenotipo de la deficiencia de hormona, pero se acompañan de concentraciones circulantes elevadas de hormonas biológicamente activas.

Síndromes de resistencia a la insulina

La resistencia hormonal hereditaria mejor estudiada es la producida por mutaciones del receptor de insulina. Además del hiperinsulinismo y de las alteraciones metabólicas consiguientes, los pacientes con resistencia grave a la insulina muestran también acantosis pigmentaria (hiperpigmentación sobre todo de los pliegues cutáneos) y a menudo hiperandrogenismo.¹⁰³ Más allá de eso, existe una variedad de síndromes que se correlacionan con el grado de alteración de la señalización de la insulina. Las mutaciones con mayor pérdida de función producen el leprechaunismo, caracterizado por graves defectos del desarrollo presentes al nacer. Algunas mutaciones de genes del receptor de insulina producen una disminución del número de receptores en la membrana plasmática, acompañada en algunos casos por disminución del ARNm. Otras mutaciones afectan negativamente a la fijación de la hormona o al funcionamiento del dominio cinasa.¹⁰³ A diferencia de la resistencia a la insulina producida por mutaciones del gen del receptor, denominada a veces resistencia a la insulina de tipo A, la resistencia de tipo B se presenta en la madurez y se suele acompañar de signos de autoinmunidad, como vitíligo, alopecia y artritis. Este síndrome se define por la presencia de anticuerpos contra el receptor de insulina, y la concentración de anticuerpo se correlaciona con la intensidad de la enfermedad.

En muchos aspectos, el empleo del término resistencia a la insulina para describir el frecuente síndrome asociado con la obesidad o con el síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) es un nombre inadecuado. El término *resistencia* se acuñó originalmente para describir una situación con hiperglucemia acompañada de concentraciones elevadas de insulina en la sangre.^{105,106} Sin embargo, el descubrimiento de que la insulina ejerce numerosas acciones fisiológicas aparte de las que tiene sobre el metabolismo de los hidratos de carbono ha hecho que la nomenclatura sea ambigua. Por un lado, el término *resistencia a la insulina* se suele aplicar a alteraciones de todas las señales generadas por el receptor; esto sucede típicamente cuando hay mutaciones del receptor de insulina. Sin embargo, en la resistencia a la insulina de la obesidad y el SOPQ, algunas funciones de la insulina están conservadas. Esto se demuestra mediante la comparación del fenotipo de los individuos con diabetes mellitus de tipo 2 y otros con defectos parciales codificados genéticamente de la función del receptor de insulina.¹⁰⁷ Ambos grupos comparten la hiperglucemia, pero solo los individuos con resistencia a la insulina de tipo A presentan alteraciones de la regulación por la insulina del metabolismo hepático de los lípidos. Por tanto, el fenotipo metabólico asociado con la resistencia hereditaria a la insulina de tipo A no se refleja exactamente en la resistencia a la insulina de la obesidad. De acuerdo con esto, se han propuesto numerosos mecanismos patológicos para explicar la resistencia a la insulina asociada con la obesidad, casi todos los cuales implican un «defecto postreceptor».

Defectos de los receptores de la superficie celular que controlan el crecimiento

Uno de los síndromes más reconocibles clínicamente es la resistencia a las acciones de la GH, que provoca talla baja. La incapacidad para responder a la GH origina el síndrome de Laron, que se caracteriza por altos niveles de GH circulante, niveles muy bajos de IGF-1 y baja estatura.¹⁰⁸ Se han descrito diversas causas moleculares, entre ellas delecciones amplias, así como mutaciones de sentido alterado, con desplazamiento del marco de lectura y en sitios de corte y empalme en el receptor de la GH. Pueden producirse también síndromes similares con disminución del crecimiento por mutaciones en STAT5b y por deficiencia de IGF-1 o por alteraciones de la señalización de IGF-1. Recientemente se ha descrito un síndrome en el cual mutaciones del gen *PIK3RI*, que codifica la subunidad reguladora p85 α de la PI3K de clase I, ocasionan el síndrome SHORT, que consiste en rasgos faciales dismórficos y alteraciones del crecimiento (talla baja, hiperextensibilidad, depresión ocular, anomalía de Rieger y retraso de la dentición).¹⁰⁹ Como es de esperar, dadas las similitudes entre la señalización de IGF-1 y de insulina, los individuos con síndrome SHORT también presentan lipodistrofia y resistencia a la insulina.¹¹⁰

Enfermedades causadas por mutaciones de los GPCR y las proteínas G

Diversas enfermedades endocrinas pueden atribuirse a mutaciones del sistema de señalización de GPCR-proteínas G.^{111,112} Muchas mutaciones de los GPCR se acompañan de cierto grado de pérdida de función y se heredan de forma recesiva (tabla 2.3). Algunos ejemplos son el hipotiroidismo por mutaciones de la hormona liberadora de tirotrina o del receptor de TSH, la deficiencia de glucocorticoides por mutaciones del receptor de melanocortina 2, la obesidad extrema por disfunción del receptor de melanocortina 4 y la infertilidad por mutaciones del receptor de la hormona luteinizante o de FSH. Entre las mutaciones con ganancia funcional están las del receptor de TSH causantes de hipertiroidismo, las del receptor α_2 -adrenérgico causantes de diabetes mellitus y las del receptor sensor de calcio causantes de hipoparatiroidismo. Se han descrito mutaciones activadoras somáticas de los receptores de hormona luteinizante y de TSH.¹¹¹ Solo se conocen un número limitado de proteínas G heterotriméricas cuyas mutaciones produzcan patología humana, y en todos los casos afectan a la subunidad α . La mutación del gen que codifica la subunidad $G\alpha_t$ de la transducina provoca ceguera nocturna. Mutaciones activadoras dominantes de $G\alpha_s$ provocan adenomas hipofisarios, generalmente secretores de GH, y más raramente tumores de tiroides, paratiroides y glándulas suprarrenales.¹¹² Los pacientes que heredan la pérdida de un alelo funcional de $G\alpha_s$ desarrollan una osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA); los que heredan el alelo mutante de sus madres también presentan pseudohipoparatiroidismo de tipo 1a además de OHA. Esto se debe a impronta genética del gen $G\alpha_s$, por la cual se expresa preferentemente el alelo materno en algunos tejidos diana de la hormona, pero ambos alelos por igual en la mayoría de los otros tipos celulares.

Ligandos que actúan a través de receptores nucleares

Muchas moléculas de señalización comparten con las hormonas tiroideas y esteroideas la capacidad de actuar en el núcleo para transmitir señales intercelulares y ambientales. Las moléculas de señalización lipófilas que emplean receptores nucleares son los derivados de las vitaminas A y D, metabolitos endógenos como los oxisteroles y los ácidos biliares, y productos químicos artificiales encontrados en el medio ambiente (xenobióticos). Estas moléculas se conocen como

TABLA 2.3 Enfermedades producidas por mutaciones con pérdida de función de receptores acoplados a proteínas G

Receptor	Enfermedad	Herencia
V ₂ de vasopresina	Diabetes insípida nefrótica	Ligada a X
ACTH	Resistencia familiar a la ACTH	AR
GHRH	Deficiencia familiar de GH	AR
GnRH	Hipogonadismo hipogonadotrofo	AR
GPR54	Hipogonadismo hipogonadotrofo	AR
Receptor de procinética 2	Hipogonadismo hipogonadotrofo	AD ^a
FSH	Disgenesia ovárica hipergonadotrofa	AR
LH	46XY, intersexual	AR
TSH	Hipotiroidismo familiar	AR
Receptor sensible a Ca ²⁺	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	AD
	Hiperparatiroidismo primario neonatal grave	AR
Melanocortina 4	Obesidad	AR
PTH/PTHrP	Condrodisplasia de Blomstrand	AR

^aCon penetrancia incompleta.

ACTH, hormona adrenocorticotropa; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; FSH, hormona estimulante del folículo; GH, hormona del crecimiento; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; GPR54, receptor acoplado a proteína G huérfano 54; LH, hormona luteinizante; PTH, hormona paratiroidea; PTHrP, proteína relacionada con la hormona paratiroidea; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

ligandos de receptores nucleares. Los receptores nucleares de todas estas moléculas señalizadoras están relacionados estructuralmente y se conocen colectivamente como *superfamilia de los receptores nucleares*. Todos son factores de transcripción, que sirven para activar o reprimir conjuntos de genes específicos para mediar en sus efectos fisiológicos. El estudio de estos receptores es un campo en pleno desarrollo, sobre el que puede obtenerse información más detallada visitando la página web del Nuclear Receptor Signaling Atlas.^{113,114}

Características generales de los ligandos de receptores nucleares

A diferencia de las hormonas polipeptídicas que actúan a través de receptores de la superficie celular, ningún ligando de los receptores nucleares está directamente codificado en el genoma. Todos los ligandos de receptores nucleares son moléculas pequeñas (masa molecular < 1.000 Da) y lipófilas, lo que les permite entrar en las células por difusión pasiva, aunque en algunos casos participa una proteína de transporte de la membrana. Se han identificado, por ejemplo, varios transportadores activos específicos para las hormonas tiroideas, como el transportador de monocarboxilato 8 (MCT8), MCT10 y polipéptido transportador de aniones orgánicos 1C1 (OATP1C1).¹¹⁵

Todos los ligandos de receptores nucleares presentes en la naturaleza proceden de precursores de la dieta, ambientales o metabólicos. En este sentido, la función de estos ligandos y de sus receptores es convertir señales del ambiente externo e interno en cambios de la expresión génica. Su papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis en los organismos multicelulares se pone de manifiesto por el hecho de que

TABLA 2.4 Ligandos de receptores nucleares y sus receptores

Ligando	Receptor
Hormonas clásicas	
Hormona tiroidea	Receptor de hormona tiroidea (TR), subtipos α , β
Estrógenos	Receptor de estrógenos (ER), subtipos α , β
Testosterona	Receptor de andrógenos (AR)
Progesterona	Receptor de progesterona (PR)
Aldosterona	Receptor de mineralocorticoides (MR)
Cortisol	Receptor de glucocorticoides (GR)
Vitaminas	
1,25-(OH) ₂ -vitamina D ₃	Receptor de vitamina D (VDR)
Ácido holo- <i>trans</i> -retinoico	Receptor de ácido retinoico, subtipos α , β , γ
Ácido 9- <i>cis</i> -retinoico	Receptor X retinoico (RXR), subtipos α , β , γ
Intermediarios y productos metabólicos	
Ácidos grasos	Receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR), subtipos α , δ , γ
Oxisteroles	Receptor X hepático (LXR), subtipos α , β
Ácidos biliares	Receptor de ácidos biliares (BAR, también denominado FXR)
Hemo	Rev-Erb subtipos α , β
Fosfolípidos	Receptor homólogo al hígado 1 (LRH1) Factor esteroideogénico 1 (SF1)
Xenobióticos	Receptor X pregnano (PXR) Receptor de androstano constitutivo (CAR)

se encuentran receptores nucleares en todos los vertebrados e insectos, pero no en organismos unicelulares, como las levaduras.¹¹⁶

Dado que los ligandos de receptores nucleares son lipófilos, la mayoría de ellos se absorben fácilmente en el tubo digestivo. Esto hace que los receptores nucleares sean dianas excelentes para intervenciones farmacológicas. Además de los ligandos naturales, muchos fármacos usados clínicamente emplean como diana receptores nucleares, desde los usados para tratar ciertas deficiencias hormonales hasta los empleados para tratar trastornos multigénicos frecuentes, como la inflamación, el cáncer y la diabetes de tipo 2.

Subtipos de ligandos de receptores nucleares

La **tabla 2.4** presenta una clasificación de los ligandos de receptores nucleares que se describe en los siguientes párrafos.

Hormonas clásicas

Las hormonas clásicas que emplean receptores nucleares para su señalización son la hormona tiroidea y los esteroides. Las hormonas esteroideas endógenas comprenden cortisol, aldosterona, estradiol, progesterona y testosterona. En algunos casos (p. ej., genes α y β del receptor de hormona tiroidea [*THRA* y *THRB*], genes α y β del receptor de estrógenos [*ESR1* y *ESR2*]), existe más de un gen para cada tipo de receptor hormonal. Cada gen del receptor puede, a su vez, codificar otros receptores para la misma hormona utilizando promotores alternativos o corte y empalme alternativo (p. ej., *THRB1* y *THRB2*).

Algunos receptores median las señales de múltiples hormonas. Por ejemplo, el receptor de mineralocorticoides, también conocido como

receptor de aldosterona, presenta la misma afinidad por la aldosterona y el cortisol, y probablemente actúa como receptor de glucocorticoides en algunos tejidos, como el cerebro.¹¹⁷ Del mismo modo, el receptor de andrógenos se fija y responde a la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT).¹¹⁸

Vitaminas

Las vitaminas son constituyentes fundamentales de una dieta sana. Dos vitaminas liposolubles, A y D, son precursoras de moléculas de señalización importantes que actúan como ligandos de los receptores nucleares.

Los precursores de vitamina D se sintetizan y se almacenan en la piel y son activados por la luz ultravioleta; la vitamina D puede obtenerse también de fuentes de la dieta. La vitamina D es convertida después en el hígado a 25(OH)D (25-hidroxitamina D, calcidiol) y posteriormente en el riñón a 1,25(OH)₂D₃ (1,25-dihidroxitamina D₃, calcitriol), el ligando natural más potente del receptor de vitamina D (VDR).¹¹⁹ La 1-hidroxilación del calcidiol está regulada estrictamente y el calcitriol actúa como hormona circulante, que surge en el riñón y circula a través del torrente sanguíneo para actuar sobre tejidos diana como el intestino y el hueso.

La vitamina A se almacena en el hígado y es activada por el metabolismo a ácido holo-*trans*-retinoico, que es un ligando de alta afinidad para los receptores de ácido retinoico (RAR).¹²⁰ El ácido retinoico actúa como molécula de señalización de una manera tanto paracrina como endocrina. El ácido retinoico también se convierte en su isómero 9-*cis*, que es un ligando de otro receptor nuclear, el receptor X retinoide (RXR).¹²¹ Estos retinoides y sus receptores son fundamentales para el desarrollo de múltiples órganos y tejidos, y tienen utilidad farmacéutica en trastornos que van desde enfermedades de la piel hasta la leucemia.¹²²

Intermediarios y productos metabólicos

Ciertos receptores nucleares responden a productos metabólicos endógenos naturales. Los receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR) constituyen la subfamilia mejor definida de receptores nucleares activados por metabolitos.¹²³ Los tres subtipos de PPAR son activados por ácidos grasos poliinsaturados y, aunque algunos lípidos determinados pueden actuar como ligandos selectivos de PPAR, los PPAR pueden actuar también como integradores de la concentración de varios ácidos grasos.¹²⁴

El ligando natural de PPAR α no se ha identificado de manera clara, pero podría ser un ácido graso derivado de la lipólisis.^{125,126} Los fármacos hipolipidémicos de tipo fibrato son ligandos potentes de PPAR α , y el propio nombre de este receptor se debe a su capacidad de inducir la proliferación de peroxisomas en el hígado, orgánulos que descomponen los ácidos grasos de cadena muy larga a través de la β oxidación.¹²⁷ De hecho, la estimulación de la oxidación de ácidos grasos es una función fisiológica importante de PPAR α .

Los otros PPAR (δ y γ) están estructuralmente relacionados con PPAR α , pero no inducen a la proliferación de peroxisomas cuando son activados por sus respectivos ligandos. PPAR δ , también conocido como PPAR β , está muy extendido y sus ligandos, aparte de los ácidos grasos, no están bien caracterizados. La activación de PPAR δ aumenta el metabolismo oxidativo en la grasa y el músculo esquelético.¹²⁸ PPAR γ se expresa sobre todo en los adipocitos y es necesario para la diferenciación de las estirpes de adipocitos.¹²⁹ PPAR γ se expresa también en otros tipos celulares, como células epiteliales colónicas, macrófagos y células endoteliales vasculares, donde puede tener acciones fisiológicas y patológicas. No se conoce el ligando natural de PPAR γ , pero se trata de una de las principales dianas tisulares de los fármacos antidiabéticos tiazolidinedionas (TZD), que mejoran la sensibilidad a la insulina.^{130,131} Estos fármacos se fijan a PPAR γ con afinidades nanomolares. Hay ligandos de PPAR γ distintos a las TZD que son también sensibilizadores para la insulina, lo que involucra más aún a PPAR γ en esta función fisiológica.

Otro receptor nuclear que responde a metabolitos, el receptor X hepático (LXR), es activado por intermediarios oxisterol de la bio-

síntesis del colesterol. Los ratones con carencia de LXR α presentan una capacidad muy alterada de metabolizar el colesterol.¹³² Un receptor relacionado conocido como receptor X farnesoide (FXR) fija y es activado por los ácidos biliares, y participa en la regulación de la síntesis y la circulación de la bilis en condiciones normales y en estados patológicos.¹³²

Endobióticos y xenobióticos

Otros receptores nucleares parecen funcionar como integradores de señales ambientales exógenas, como endobióticos naturales (agentes medicinales y toxinas presentes en las plantas) y xenobióticos (compuestos que no se encuentran en la naturaleza). En estos casos, la función del receptor nuclear activado es inducir enzimas del citocromo P450 que facilitan la detoxificación de compuestos potencialmente peligrosos en el hígado. Entre los receptores de esta clase están el receptor de esteroides y xenobióticos (SXR), conocido también como *receptor X de pregnano* (PXR), y el receptor constitutivo de androstano (CAR).¹³³ A diferencia de otros receptores nucleares con alta afinidad por ligandos específicos, los receptores de xenobióticos poseen baja afinidad por un gran número de ligandos, lo que refleja su función en la defensa frente a un entorno variado y hostil. Aunque estos compuestos xenobióticos no son hormonas en el sentido clásico, la función de estos receptores nucleares participa del objetivo general de ayudar al organismo a hacer frente a los desafíos del entorno.

Receptores huérfanos

La superfamilia de los receptores nucleares es una de las mayores familias de factores de transcripción, con 48 miembros en los seres humanos. Las hormonas y vitaminas descritas anteriormente solo representan las funciones de una fracción de los receptores nucleares. Los receptores restantes se han denominado *receptores huérfanos* debido a que no se conocen sus posibles ligandos.¹³⁴

A partir del estudio de ratones y seres humanos con mutaciones de diversos receptores huérfanos se ha comprobado que muchos de ellos son necesarios para la vida o para el desarrollo de algunos órganos, que van desde núcleos cerebrales hasta glándulas endocrinas. Algunos receptores huérfanos parecen ser activos en ausencia de cualquier ligando (actividad constitutiva) y es posible que no respondan a ningún ligando natural. No obstante, todos los receptores que ahora sabemos que responden a metabolitos y compuestos ambientales se descubrieron inicialmente como huérfanos. Por tanto, investigaciones futuras encontrarán probablemente más receptores huérfanos que actúan como receptores de ligandos fisiológicos, farmacológicos o ambientales. Por ejemplo, se ha demostrado que el receptor nuclear NR1D1 (conocido también como Rev-Erb α), que es un regulador de los ritmos circadianos,¹⁷ es un receptor del hemo,^{135,136} aunque no se ha establecido el significado fisiológico de este hecho.

Variantes de receptores

El dominio C-terminal de los receptores nucleares es el responsable de la fijación a las hormonas. En unos pocos receptores nucleares, entre ellos THRA y el receptor de glucocorticoides, el corte y empalme alternativo produce variantes de receptores con extremos terminales C distintos, que no se fijan a los ligandos.^{137,138} Estas variantes de receptores se expresan normalmente, pero su importancia biológica es desconocida. Podrían modular la acción del receptor clásico con el que están relacionados inhibiendo su acción.

Otras variantes de receptores nucleares que se pueden encontrar carecen de un dominio DBD clásico (explicado más adelante). Entre ellos están NR0B1 (también conocido como DAX1), que está mutado en enfermedades humanas,¹³⁹ y PTPN6 (también conocido como SHP1).¹⁴⁰ Sus ligandos no se han identificado y es probable que tanto NR0B1 como PTPN6 se fijen a otros receptores e inhiban sus acciones.

TABLA 2.5 Mecanismos de regulación de la concentración de ligando

Disponibilidad de precursores
Síntesis
Secreción
Activación (prohormona → hormona activa)
Transporte
Desactivación (hormona activa → hormona inactiva)
Eliminación (hepática, renal)

Ciertas mutaciones naturales poco frecuentes de receptores hormonales pueden provocar resistencia a hormonas en los pacientes afectados. La herencia del fenotipo de resistencia hormonal es dominante si el receptor mutante inhibe la acción del receptor normal, como sucede en el caso de la resistencia a la hormona tiroidea o a los ligandos de PPAR γ .¹⁴¹ La herencia es recesiva si la mutación da lugar a pérdida completa de la función del receptor, como sucede en el síndrome de raquitismo hereditario resistente a calcitriol, que es provocado por mutaciones de VDR.¹⁴² La herencia puede ser también ligada a X, como en el caso del receptor de andrógenos mutado de los síndromes de insensibilidad a los andrógenos.¹⁴³

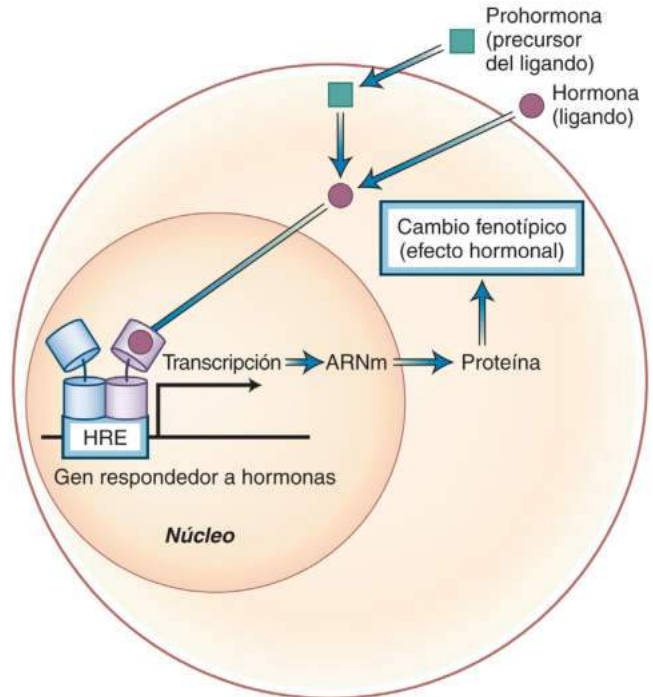
Regulación de las concentraciones de ligandos

Las concentraciones de ligandos pueden regularse de varias maneras (tabla 2.5). Un precursor alimentario puede no estar disponible en la cantidad requerida (p. ej., en el hipotiroidismo secundario a carencia de yodo). Las hormonas hipofisarias (p. ej., TSH) regulan la síntesis y secreción de hormonas tiroideas y esteroideas clásicas. Si fallan las glándulas que sintetizan estas hormonas, se puede producir una deficiencia hormonal.

Muchos de los ligandos de receptores nucleares se convierten enzimáticamente a partir de prohormonas inactivas a las hormonas biológicamente activas; algunos ejemplos son la desyodación 5' de la tiroxina (T_4) en triyodotironina (T_3) (v. capítulo 11). Esto puede ocurrir en la propia célula diana o dentro de otros tejidos que posteriormente liberan T_3 a la circulación para actuar en otras partes del cuerpo. En otros casos, una hormona es precursora de otra, como ocurre en el caso de la aromatización de testosterona a estradiol. La biotransformación se puede producir en un tejido específico que no es la diana principal de la hormona, como en el caso de la 1-hidroxilación renal de la vitamina D (v. capítulo 29), o puede ocurrir principalmente en los tejidos diana (p. ej., 5 α -reducción de la testosterona en DHT; v. capítulo 19). La deficiencia o la inhibición farmacológica de las enzimas responsables de estas reacciones pueden reducir las concentraciones de las hormonas.

El transporte a la célula diana también puede ser un proceso regulado. Por ejemplo, la T_3 y la T_4 no penetran en la membrana hidrófoba por sí mismas; requieren un transportador como MCT8 u OATP1. Las mutaciones en MCT8, por ejemplo, conducen a problemas neurológicos, incluyendo discapacidad intelectual grave y trastornos del movimiento con aumento de T_3 en el suero.¹⁴⁴ En esta condición, parece probable que la patología sea secundaria a la incapacidad de la T_3 para ingresar a las neuronas. Por el contrario, se cree que las hormonas esteroideas atraviesan la membrana mediante difusión pasiva, aunque sigue siendo posible que proteínas de unión no descubiertas desempeñen algún papel.

Los ligandos de los receptores nucleares pueden inactivarse mediante aclaramiento hepático o renal, o mediante procesos enzimáticos más específicos. Las mutaciones en los genes que codifican las enzimas inactivadoras o los agentes farmacológicos que inhiben estas enzimas pueden provocar síntomas de exceso hormonal, como la desactivación renal del cortisol por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β HSD). Puesto que el cortisol puede activar el receptor de mineralocorticoides, la actividad insuficiente de 11 β HSD debido a la ingesta de regaliz, a una mutación genética o a concentraciones extremadamente altas de cortisol da lugar a síndromes de exceso aparente de mineralocorticoides.¹⁴⁵



• **Figura 2.15** Mecanismo de transducción de señales por hormonas y otros ligandos que actúan a través de receptores nucleares. ARNm, ácido ribonucleico mensajero; HRE, elemento de respuesta a hormonas.

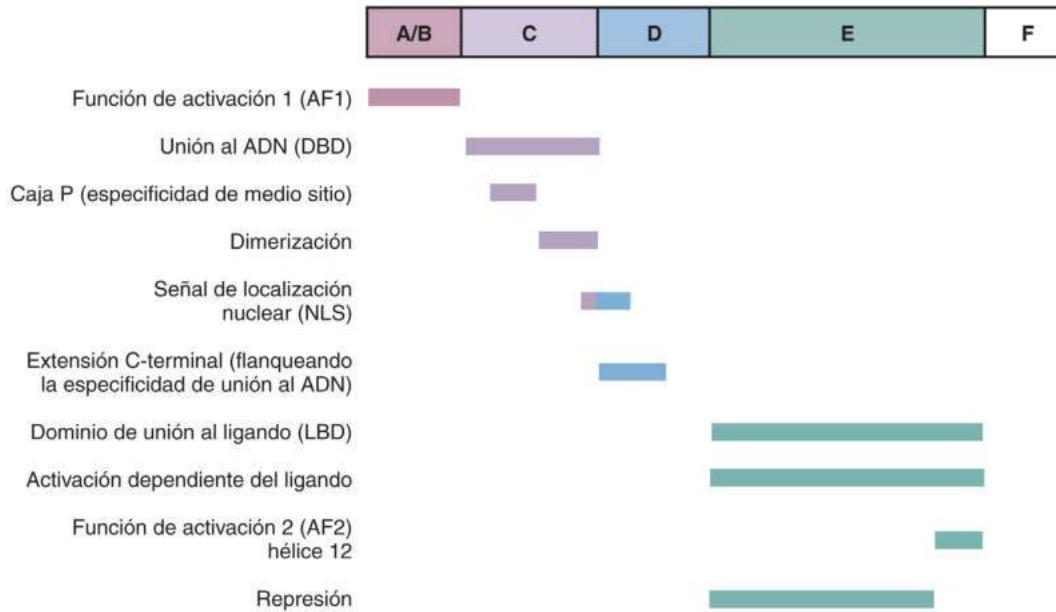
Mecanismos de señalización de los receptores nucleares

Los receptores nucleares son proteínas multifuncionales que transmiten las señales de sus ligandos correspondientes. Las características generales de la señalización mediante receptores nucleares se ilustran en la figura 2.15.

Para que la hormona ejerza su acción, tanto el ligando como el receptor nuclear deben entrar en el núcleo. El receptor nuclear también debe fijarse a su ligando con alta afinidad. Dado que una de las funciones principales del receptor es regular selectivamente la transcripción de genes, debe reconocer y fijarse a elementos promotores y potenciadores de sus genes diana específicos. Un mecanismo de discriminación es la dimerización del receptor con una segunda copia de sí mismo o con otro receptor nuclear. El receptor fijado al ADN debe actuar en el entorno de la cromatina para indicar al aparato de transcripción basal que aumente o disminuya la transcripción del gen diana. En la regulación de la señalización por receptores nucleares, algunos mecanismos básicos son empleados por muchos o por todos los miembros de la superfamilia de receptores nucleares, mientras que otros mecanismos confieren la especificidad que resulta crucial para conseguir la inmensa variedad de efectos biológicos que ejercen las muchas hormonas y ligandos que emplean estos receptores.

Estructura de dominios de los receptores nucleares

Los receptores nucleares son proteínas con masas moleculares entre 50.000 y 100.000 Da. Comparten una serie de dominios comunes, a los que se han asignado las letras A a F (fig. 2.16). Este gráfico lineal es útil para representar y comparar receptores, pero no capta bien la importancia del plegado de las proteínas y de su estructura terciaria en la mediación de varias funciones de los receptores. No se han desentrañado las estructuras de los dominios individuales de muchos receptores ni la estructura lineal de un número más limitado de receptores nucleares.



• **Figura 2.16** Estructura de los dominios de los receptores nucleares.

Localización nuclear

Los receptores nucleares, como todas las proteínas de la célula, se sintetizan en ribosomas situados fuera del núcleo. Para que los receptores nucleares pasen al núcleo es necesario que posean la señal de localización nuclear (NLS), localizada cerca del borde de los dominios C y D (v. [fig. 2.16](#)). Gracias a sus NLS, la mayoría de los receptores nucleares se encuentran dentro del núcleo, con o sin sus ligandos. Una excepción importante es el receptor de glucocorticoides; en ausencia de hormona, se encuentra en el citoplasma enganchado a un complejo de moléculas chaperonas, entre ellas las proteínas de choque térmico (HSP). La fijación de la hormona al receptor de glucocorticoides induce un cambio conformacional que da lugar a la disociación del complejo con la chaperona y permite así que el receptor de glucocorticoides activado por la hormona se transfiera al núcleo por medio de su NLS.

Fijación hormonal

La fijación de un ligando lipófilo con alta afinidad es mediada por el dominio de fijación al ligando (LBD) del extremo carboxílico, dominios D y E de la [figura 2.16](#). Esta región del receptor posee muchas otras funciones, entre ellas la inducción de la dimerización y la regulación de la transcripción (v. más adelante).

Se ha descifrado la estructura del LBD de varios receptores. Todos comparten una estructura general similar, que consiste en 12 segmentos de hélices α con una estructura terciaria muy plegada ([fig. 2.17A](#)). El ligando se fija en un bolsillo hidrófobo formado por aminoácidos de las hélices 3, 4 y 5 (H3, H4 y H5, respectivamente). El principal cambio estructural inducido por la fijación del ligando es un pliegue interno de la hélice más próxima al extremo carboxílico (H12), que tapona el bolsillo para la fijación del ligando ([fig. 2.17B](#)). Aunque el mecanismo general de fijación del ligando es similar para todos los receptores, los detalles moleculares son fundamentales para determinar la especificidad por el ligando.^{146,147} La fijación del ligando es el determinante principal de la especificidad del receptor.

Reconocimiento de los genes diana por los receptores

Otro factor de especificidad crucial de los receptores nucleares es su capacidad de reconocer y fijarse a los genes que van a ser regulados por

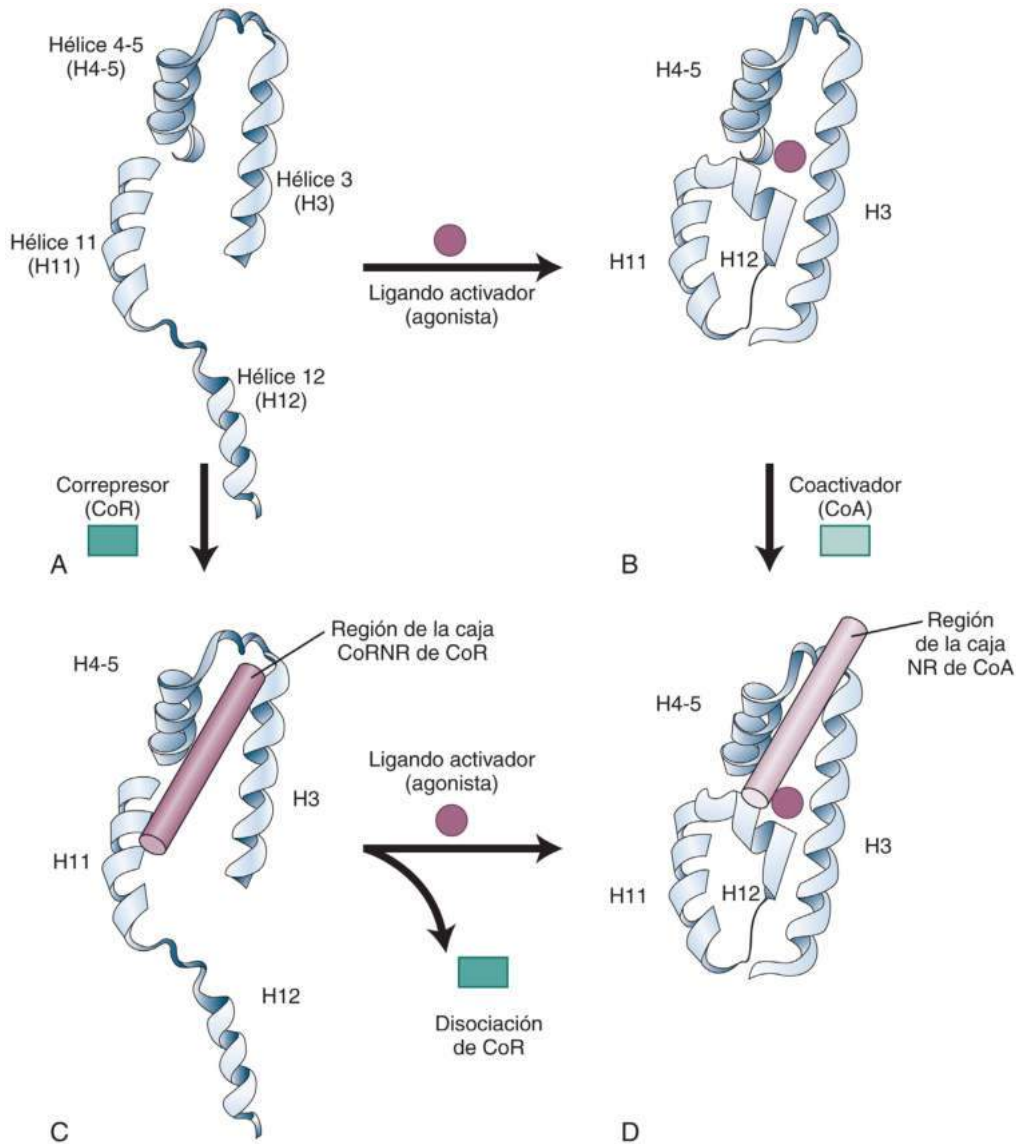
su ligando correspondiente. Los genes diana contienen secuencias de ADN específicas llamadas *elementos de respuesta a hormonas* (HRE). La fijación a los HRE está mediada por el dominio C central de los receptores nucleares (v. [fig. 2.16](#)). Esta región está compuesta típicamente por 66 a 68 aminoácidos, incluidos dos subdominios denominados *dedos de cinc*, porque la estructura de cada subdominio está mantenida por cuatro residuos de cisteína coordinados con un átomo de cinc.

El primero de estos módulos organizados por el cinc contiene aminoácidos básicos que contactan con el ADN; como sucede con el LBD, la estructura general del DBD es similar para todos los miembros de la superfamilia de los receptores nucleares. La especificidad de la fijación al ADN depende de múltiples factores ([tabla 2.6](#)). Todos los receptores de hormonas esteroideas, excepto el receptor de estrógenos, se fijan a la secuencia de ADN bicatenario AGAACA ([fig. 2.18](#)).

Por convención, la secuencia bicatenaria se describe por la secuencia de una de sus cadenas complementarias, con las bases ordenadas del extremo 5' al 3'. Otros receptores nucleares reconocen la secuencia AGGTCA. El principal determinante de esta especificidad es un grupo de residuos de aminoácidos de la *caja P* del DBD (v. [fig. 2.18](#)). Estas secuencias de ADN hexaméricas se conocen como *medios sitios*. La única diferencia entre estos medios sitios hexaméricos son las dos bases de pares centrales (subrayados en la [figura 2.18](#)). En algunos receptores nucleares, la extensión C-terminal del DBD aporta la especificidad por medios sitios extensos que contienen secuencias altamente específicas de ADN en la parte 5' respecto al hexámero. Otra fuente de especificidad por los genes diana es el espaciado y orientación de estos medios sitios, a los que se fijan en la mayoría de los casos receptores dimericos.

Dimerización de receptores

El DBD del receptor nuclear posee afinidad por el medio sitio hexamérico o medios sitios extendidos; sin embargo, muchos HRE están formados por repeticiones de la secuencia del medio sitio, y la mayoría de los receptores nucleares se unen a estos HRE en forma de dímeros.¹⁴⁸ Los receptores esteroideos, incluidos los receptores de estrógenos, actúan fundamentalmente como homodímeros, que se unen preferentemente a dos medios sitios orientados en sentidos opuestos (repeticiones invertidas [IR]) con tres pares de bases entre ellos (IR3) (v. [fig. 2.18A](#)). El principal dominio de dimerización de los receptores de esteroideos se sitúa dentro del dominio C, aunque también contribuye el LBD. La fijación del ligando facilita la dimerización y la unión al



• **Figura 2.17** Base estructural de la unión del ligando a receptor nuclear y del reclutamiento de cofactores. **A** y **C**. Aporreceptor (sin ligando). **B** y **D**. Receptor unido a ligando. **C** y **D**. Las estructuras muestran la fijación posicional de un correpresor (CoR) en **C** o un coactivador (CoA) en **D**. NR, receptor nuclear.

ADN de los receptores de hormonas esteroideas. La mayor parte de los receptores restantes, como THR, RAR, PPAR, LXR y VDR, se fijan al ADN en forma de heterodímeros con RXR (v. fig. 2.18B).

La heterodimerización con RXR está mediada por dos interacciones distintas, una de las cuales implica al LBD y la otra a los DBD. El LBD receptor genera la interacción más intensa, que se produce incluso en ausencia de ADN. Estos heterodímeros receptores se fijan a dos medios sitios organizados como repeticiones directas (DR) con un número variable de pares de bases entre ellos.

El espaciado de los medios sitios es un determinante importante de la especificidad de los genes diana, que se debe a la segunda interacción receptor-receptor, que involucra a los DBD y es muy sensible al espaciado de los medios sitios. Por ejemplo, los heterodímeros VDR/RXR se unen preferentemente a DR separados por tres bases (sitios DR3), TR/RXR se une a DR4 y RAR/RXR se une a DR5 con mayor afinidad.¹⁴⁹

Estudios sobre la fijación de DBD aislados al ADN han demostrado que estos requerimientos de espaciado se deben al hecho de que RXR se fija al medio sitio siguiente (el más alejado del punto de inicio de la transcripción). Dada la periodicidad de la hélice de ADN, cada par de bases que separa los medios sitios conlleva una rotación de unos 36° de

un medio sitio respecto del otro. Leves diferencias en la estructura del DBD del receptor hacen que las interacciones sean más o menos favorables a diferentes ángulos de rotación.¹⁵⁰ La solución de las estructuras cristalinas de los heterodímeros de receptores nucleares de longitud completa unidos al ADN ha demostrado una diversidad notable en la relación precisa entre las parejas heterodiméricas. Por ejemplo, el heterodímero PPAR γ -RXR forma un complejo no simétrico, que permite al LBD de PPAR γ colaborar con los dos DBD para estimular la fijación del elemento de respuesta,¹⁵¹ mientras que el heterodímero LXR-RXR se fija simétricamente a su secuencia diana.¹⁵² Es necesario descifrar más estructuras para comprender mejor el espectro de la fijación de heterodímeros RXR al ADN.

El descubrimiento de lugares de fijación de receptores nucleares ha sido en gran medida empírico, basado en el hallazgo de lugares de fijación en un pequeño número de genes diana conocidos. El análisis global de miles de localizaciones de unión de receptores nucleares en células vivas empleando la inmunoprecipitación de la cromatina seguida de la secuenciación con técnicas punteras ha confirmado las secuencias de fijación clásicas de muchos receptores nucleares, entre ellos los del receptor de estrógenos,¹⁵³ el receptor de andrógenos,^{154,155} el receptor

TABLA 2.6 Determinantes de la especificidad de los receptores nucleares por sus genes diana

Especificidad	Región del receptor
1. Unión al ADN	DBD (dominio C)
2. Unión a un hexámero específico	Caja P del dominio C (AGGTCA frente a AGAACA)
3. Unión a secuencias 5' hacia el hexámero	Extensión C-terminal del DBD
4. Unión a repeticiones de hexámero	Dominio de dimerización (dominio C para receptores de esteroides; D, E y F para otros)
5. Reconocimiento del espaciado del hexámero	Dominio de heterodimerización RXR (receptores de no esteroides, dominios D/E)
6. Factores específicos de células	Independiente de receptores (factores específicos de las células que abren la cromatina para facilitar la unión de los receptores según las propiedades intrínsecas de los receptores señaladas arriba)

DBD, dominio de unión al ADN; *RXR*, receptor X retinoide.

de glucocorticoides¹⁵⁶ y los heterodímeros PPAR γ /RXR.^{157,158} El conjunto de todos los lugares de fijación de la célula se denomina *cis-troma*.¹⁵⁹ Aunque la secuencia del genoma es la misma en casi todas las células del cuerpo, los cistromas son dependientes del contexto, debido a la cooperación con factores que abren la cromatina en un tipo de célula o de forma específica para el desarrollo, lo que permite que los receptores se unan.

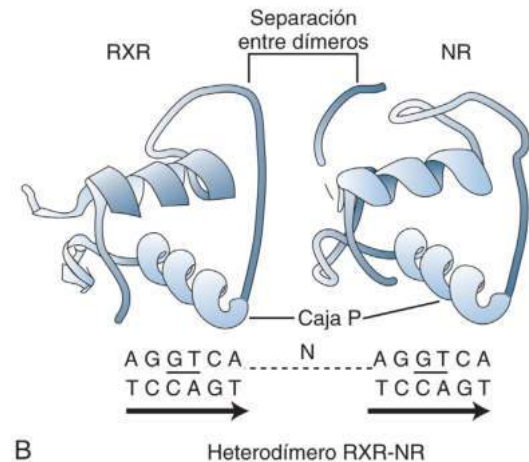
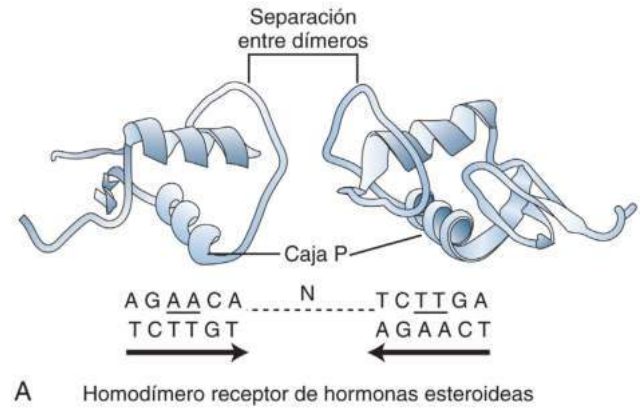
Regulación de la transcripción génica por receptores

Los receptores nucleares median diversos efectos sobre la transcripción génica. Los modos más frecuentes de regulación son la activación de genes dependiente de ligandos, la represión de la transcripción independiente de ligandos y la inhibición de la transcripción dependiente de ligandos (tabla 2.7). Gran parte de esta regulación está mediada por interacciones de los receptores nucleares con proteínas denominadas *correguladores*, que incluyen coactivadores y correpresores.¹⁶⁰

Activación dependiente de ligandos

La activación dependiente de ligandos es la función mejor conocida de los receptores nucleares y sus ligandos. El receptor unido al ligando incrementa la transcripción de un gen diana al que se fija. El DBD contiene los dominios del receptor que median la activación transcripcional de un gen específico. La activación transcripcional propiamente dicha es mediada fundamentalmente por el LBD, que puede actuar como unidad independiente incluso cuando se transfiere a una proteína de unión al ADN no relacionada con los receptores nucleares. La función de activación (FA) del LBD se denomina *AF2* (v. fig. 2.12).

La transcripción de los genes está mediada por un gran complejo de factores que regulan, en último término, la actividad de la polimerasa de ácido ribonucleico (ARN), la enzima que emplea la plantilla del ADN cromosómico para dirigir la síntesis del ARN mensajero. La mayoría de los genes de mamíferos son transcritos por la ARN polimerasa II empleando un gran conjunto de proteínas cofactores, entre las que están los factores de transcripción basales y otros factores



• **Figura 2.18** Diagramas en cinta de los dominios de unión al ADN (DBD) del receptor donde se muestra la base estructural de la especificidad de la unión del receptor nuclear (NR) al ADN. **A.** Unión del receptor de hormonas esteroides en forma de homodímero a la repetición invertida (*flechas*) del medio sitio AGAACA. Se han subrayado los pares de bases centrales. **B.** Fijación del heterodímero RXR-NR a la repetición directa de AGGTCA. Se muestra la posición de la caja P, la región del DBD que entra en contacto directo con el ADN. *N*, número de pares de bases entre los dos medios sitios; *RXR*, receptor X retinoide.

TABLA 2.7 Regulación de la transcripción génica por los receptores nucleares

Modo de regulación	Ejemplos
1. Activación de genes dependiente de ligando	Unión al ADN y reclutamiento de coactivadores
2. Represión de genes independiente de ligando	Unión al ADN y reclutamiento de correpresores
3. Regulación negativa de la expresión de genes dependiente de ligando	Unión al ADN y reclutamiento de correpresores o redistribución de coactivadores

llamados colectivamente *factores de transcripción generales* (FTG). Los detalles de los FTG son de importancia fundamental y se pueden encontrar en otros textos.

El receptor nuclear unido al ligando transmite señales estimuladoras a los FTG del gen al que se une. Los ligandos reclutan específicamente un grupo de correguladores en el LBD del receptor nuclear. Los correguladores de acción positiva, llamados *coactivadores*, reconocen

específicamente la conformación unida al ligando del LBD y se unen al receptor nuclear sobre el ADN solo cuando está unida una hormona o un ligando activador (agonista). Se han descrito múltiples proteínas coactivadoras que se fijan a receptor nucleares unidos a un ligando (tabla 2.8).¹⁶¹

El determinante más importante de la unión del coactivador es la posición de H12, que se modifica enormemente cuando se une a los receptores ligados activadores (v. fig. 2.17B). Junto con H3, H4 y H5, H12 forma una hendidura hidrófoba donde se fijan regiones polipeptídicas cortas de las moléculas coactivadoras.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Estos polipéptidos, denominados *cajas NR* (v. fig. 2.17D), poseen secuencias típicas LxxLL, donde L es leucina y xx pueden ser dos aminoácidos cualesquiera.¹⁶⁵

Los coactivadores aumentan la velocidad de transcripción de los genes. Esto se logra mediante funciones enzimáticas, como la actividad histona acetiltransferasa (HAT); algunos coactivadores poseen la actividad intrínseca de HAT, mientras que otros actúan como anclajes para reclutar proteínas de HAT.¹⁶⁶ La actividad HAT es de enorme importancia para la activación, ya que el ADN cromosómico está fuertemente envuelto en unidades nucleosómicas compuestas por proteínas histonas. La acetilación, así como algunas otras modificaciones de las histonas, abre esta estructura de la cromatina.

TABLA 2.8 Correguladores de los receptores nucleares

Coactivadores

Remodelación de la cromatina
Complejo SWI/SNF
Histona acetiltransferasa familia p160 (Src)
p300/CBP
PCAF (factor asociado a p300/CBP)
Mediador

Correpretores

NCoR (correptor de receptores nucleares)
SMRT (mediador silenciador de receptores de retinoides y de hormonas tiroideas)

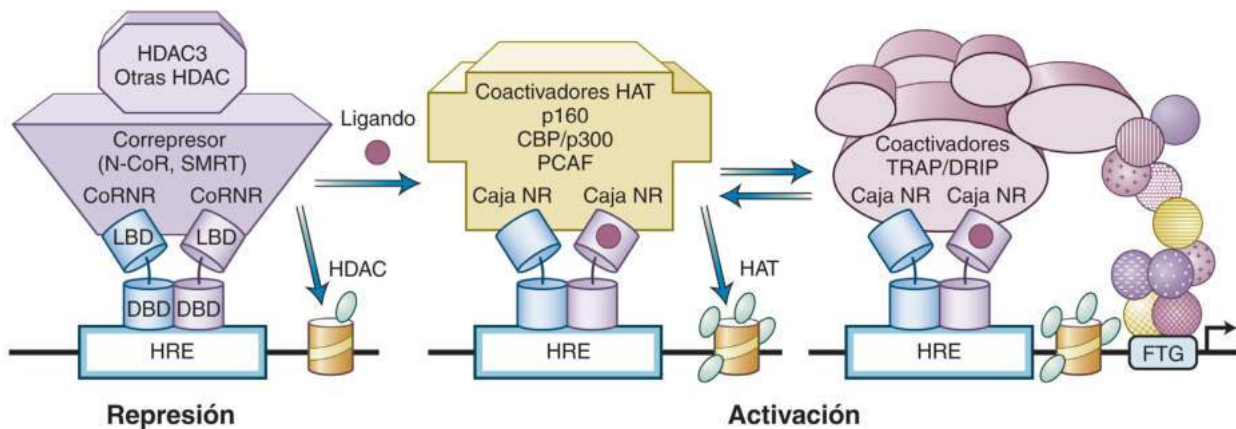
CBP, proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB).

La clase mejor conocida de proteínas coactivadoras es la familia p160, cuyo nombre se debe a su tamaño (aproximadamente 160 kDa). La familia contiene al menos tres moléculas que reciben muchos nombres (v. tabla 2.8).¹⁶⁷ Estos factores poseen actividad HAT y reclutan a otros coactivadores, como proteína de unión a CREB (CBP) y p300, que también son HAT. Una tercera HAT, p300/factor asociado a CBP (PCAF), también es reclutada por receptores unidos a ligando. Estas HAT, junto con un complejo de moléculas SMARC (reguladores de cromatina dependientes de actina, asociados a la matriz y relacionados con SWI/SNF) que controlan el desenrollado del ADN dependiente de ATP, hacen que la cromatina adquiera una estructura que favorece la transcripción (fig. 2.19).¹⁶⁸

El reclutamiento de múltiples HAT puede reflejar la diferente especificidad por las histonas nucleares y, posiblemente, por algunas proteínas no histonas. Algunas HAT interaccionan también directamente con FTG y estimulan aún más sus actividades. El complejo mediador, que se ha denominado también complejo de la proteína asociada con el receptor de hormona tiroidea (TRAP), y el complejo de la proteína que interacciona con el receptor de vitamina D (DRIP) unen los receptores nucleares a los FTG.¹⁶⁹ Los factores HAT y TRAP son reclutados en el receptor unido al ligando y al gen diana de una manera ordenada que implica también ciclos *on-off* del receptor diana con una escala temporal de minutos.¹⁷⁰ Las interacciones de los receptores nucleares con el genoma son incluso más complejas, con ciclos *on-off* del orden de milisegundos.¹⁷¹

Represión de la expresión de genes por receptores sin ligando

Aunque la unión al ADN en el caso de los receptores de hormonas esteroideas depende del ligando, otros receptores nucleares se fijan al ADN incluso en ausencia de su ligando particular. En muchos casos, el receptor unido a ADN y sin ligando reprime activamente la transcripción del gen diana. Al reducir la expresión del gen diana, esta función represora del receptor amplifica la magnitud de la activación subsiguiente por la hormona o el ligando. Por ejemplo, si el nivel de transcripción del gen en estado reprimido es del 10% del nivel basal en ausencia del receptor, la activación por la hormona a 10 veces el nivel basal representa una diferencia de 100 veces en la velocidad de transcripción entre los genes sin hormona (reprimidos) y los genes activados por la hormona (fig. 2.20).¹⁷² Este fenómeno



• **Figura 2.19** Coactivadores y correpretores en la regulación transcripcional por receptores nucleares. *CBP*, proteína de unión a CREB; *CoRNR*, caja correptora del receptor nuclear; *DBD*, dominio de unión al ADN; *DRIP*, proteína de interacción con el receptor de vitamina D; *FTG*, factores de transcripción generales; *HAT*, histona acetiltransferasa; *HDAC*, histona desacetilasa; *HRE*, elemento de respuesta a hormonas; *LBD*, dominio de unión al ligando; *N-CoR*, correptor del receptor nuclear; *NR*, receptor nuclear; *PCAF*, factor asociado a CBP/p300; *SMRT*, mediador silenciador de receptores de retinoides y hormonas tiroideas; *TRAP*, proteína asociada al receptor de hormonas tiroideas.

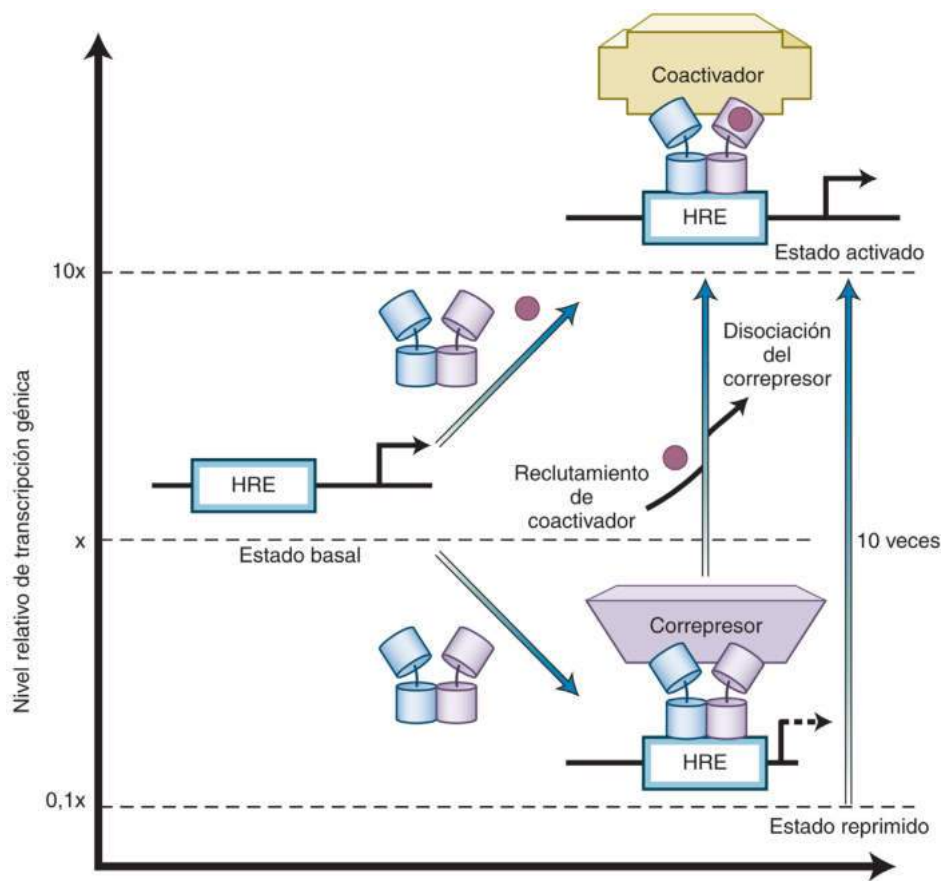
ayuda a explicar por qué la pérdida de producción de hormonas puede dar como resultado un fenotipo mucho más profundo que la pérdida del receptor. Por ejemplo, el hipotiroidismo debido a la disfunción o ablación de la glándula tiroidea o la deficiencia de yodo conduce a consecuencias graves, que pueden incluir cretinismo, coma y muerte. Esto es cierto tanto en ratones como en humanos. Por otro lado, los ratones que carecen de todos los receptores de hormonas tiroideas se ven afectados de forma relativamente leve, con problemas de crecimiento y fertilidad moderados.^{173,174} Esta discrepancia puede atribuirse al hecho de que un receptor no ligado en el estado de deficiencia hormonal ejerce una actividad represiva no controlada, que tiene más consecuencias graves que la pérdida de funciones represivas y activadoras de los THR.

En gran medida, el mecanismo molecular de la represión representa lo contrario de la activación dependiente del ligando. El receptor nuclear no unido al ligando recluta correpressores inhibidores, denominados *correpressores*, en el gen diana. Los dos correpressores principales son proteínas grandes (aproximadamente 270 kDa): correpressor del receptor nuclear (NCoR) y mediador silenciador de receptores de retinoides y de hormonas tiroideas (SMRT, también conocido como NCoR2).¹⁷⁵ NCoR y SMRT reconocen específicamente la conformación no unida al ligando de los receptores nucleares y emplean una secuencia helicoidal anfipática similar a la caja NR de los coactivadores para unirse a un bolsillo hidrófobo del receptor.

En los correpressores, el péptido responsable de la unión al receptor se llama *caja CoRNR* (v. fig. 2.17C) y contiene la secuencia (I o L)xx (I o V)I, donde I es isoleucina, L es leucina, V es valina y xx representa

dos aminoácidos cualesquiera.¹⁷⁶ El receptor usa las hélices 3 a 5 para formar el bolsillo hidrófobo, como en la unión a coactivadores, pero H12 no estimula, e incluso inhibe, la fijación de correpressores. Esto pone de manifiesto la importancia del cambio, dependiente del ligando, de la posición de H12, como interruptor que determina la represión frente a la activación por los receptores nucleares (v. fig. 2.19).¹⁷⁷

Las funciones transcripcionales de NCoR y SMRT son opuestas a las de los coactivadores. Los correpressores, por sí solos, no poseen actividad enzimática, pero reclutan histona desacetilasas (HDAC) en el gen diana, revirtiendo así los efectos de la acetilación de las histonas descritos anteriormente y dando lugar a una cromatina en estado reprimido, más compacta. Aunque el genoma de los mamíferos contiene múltiples HDAC, de los cuales varios participan en el funcionamiento de los receptores nucleares, el principal de los implicados en la represión es HDAC3, cuya actividad enzimática depende de la interacción con NCoR o SMRT.¹⁷⁸ La capacidad de NCoR de fijarse a HDAC3 y activarlo es necesaria para la fisiología metabólica normal y circadiana.¹⁷⁹ Los correpressores interactúan directamente con los FTG para inhibir sus actividades transcripcionales, y también se encuentran formando parte de grandes complejos de múltiples proteínas cuyas funciones no son bien conocidas. Sin embargo, la biología es compleja, y estudios recientes sugieren que en el tejido adiposo marrón, la HDAC3 renuncia a su función de correpressor y actúa como un coactivador en concierto con el receptor nuclear $ERR\alpha$. En este caso, el efecto de la HDAC3 está mediado, al menos en parte, por la desacetilación de la proteína coactivadora clave PGC-1, en lugar de una histona.¹⁸⁰



• **Figura 2.20** Las funciones de represión y activación multiplican el rango dinámico de la regulación transcripcional por parte de los receptores nucleares. Las magnitudes de la activación y la represión se fijaron arbitrariamente en 10 veces para este ejemplo teórico. En las células, estas magnitudes varían en función de la concentración de coactivadores y correpressores, y de manera específica para cada gen diana. HRE, elemento de respuesta a hormonas.

Regulación negativa de la expresión de genes dependiente de ligando: transrepresión

La oscilación dependiente del ligando entre las conformaciones reprimida y activada del receptor explica cómo los ligandos de los receptores nucleares activan la expresión de los genes. Sin embargo, muchos genes que son dianas importantes de estas hormonas están inactivos en presencia de ligando. Esta situación se conoce como *regulación negativa de la transcripción dependiente del ligando*, o *transrepresión*, para distinguirla de la represión de la transcripción basal por receptores no unidos a ligando.

El mecanismo de regulación negativa se conoce peor que la activación dependiente de ligando, y podrían, de hecho, existir varios mecanismos. Uno de los mecanismos sería la unión del receptor nuclear a lugares del ADN que inviertan el paradigma de activación dependiente de ligando (es decir, elementos de respuesta negativa). Por ejemplo, cuando al receptor tiroideo no unido al ligando se une al elemento de respuesta negativa de los genes de la subunidad β de la TSH o de la hormona liberadora de TSH, se activa la transcripción,¹⁸¹ aunque estudios más recientes sugieren que la participación y el reclutamiento de correguladores en este proceso son complejos.¹⁸² En otros casos, la regulación negativa puede deberse a los receptores nucleares que se unen a otros factores de transcripción (y los inhiben) y no al ADN. Esta interacción provoca la redistribución de coactivadores de los otros factores de transcripción que regulan positivamente el gen. Investigaciones recientes apoyan este modelo, en el cual la inhibición de la actividad de factores estimuladores da lugar a la regulación negativa observada.^{183,184} Los receptores nucleares también pueden conducir indirectamente a la inhibición de la expresión génica activando un gen que codifica un represor transcripcional.

Funciones de otros dominios de los receptores nucleares

El dominio N-terminal A/B de los receptores nucleares es la región más variable de todos los miembros de la superfamilia en cuanto a longitud y secuencia de aminoácidos. Subtipos del mismo receptor a menudo presentan dominios A/B completamente diferentes y la función de este dominio es la peor conocida. No es necesaria para la represión sin ligando ni para la activación dependiente del ligando. En muchos receptores, el dominio A/B contiene actividad transcripcional positiva, a menudo denominada función de activación 1 (AF1) (v. fig. 2.16). Su actividad es independiente de ligando, pero probablemente interactúa con coactivadores y puede influir sobre la magnitud de la activación por agonistas o agonistas parciales. Esta función de activación es específica del tejido y tiende a ser más importante para los receptores de hormonas esteroideas, cuyos dominios A/B son notablemente más largos que los de otros miembros de la superfamilia.¹⁸⁵ El dominio F de los receptores nucleares es de longitud y secuencia hipervariables, y su función no se conoce.

Comunicación cruzada con otras vías de señalización

Las hormonas y citocinas que transmiten señales mediante receptores de la superficie celular también regulan la transcripción génica, a menudo a través de la activación de proteína cinasas que fosforilan factores de transcripción, como la CREB. Este tipo de señales también pueden dar lugar a la fosforilación de receptores nucleares. Muchas cinasas dependientes de señales pueden fosforilar receptores nucleares, provocando cambios conformacionales que modifican su funcionamiento.¹⁸⁶ La fosforilación puede dar lugar a cambios en la unión al ADN, en la unión al ligando o en la unión a coactivadores, en función de la cinasa, el receptor y el dominio del receptor que se fosforilen. Las propiedades de coactivadores y correpresores también están reguladas mediante fosforilación.¹⁸⁷

TABLA 2.9 Factores moduladores de la actividad de los receptores en distintos tejidos

Concentración de receptores
Especificidad celular
Variación dentro de un mismo tipo celular
Modificación postraduccional del receptor (p. ej., fosforilación)
Regulación de las concentraciones intracelulares de ligando (v. tabla 2.5)
Factores específicos de tejidos que abren la cromatina
Funcionamiento del ligando
Agonista
Agonista parcial
Antagonista
Concentración y tipos de correguladores
Coactivadores
Correpresores

Antagonistas de receptores

Ciertos ligandos actúan como antagonistas de los receptores al competir con los agonistas por el lugar de fijación del ligando. En el caso de los receptores de hormonas esteroideas, la posición de H12 en el receptor fijado al antagonista no es idéntica a la que tiene en el receptor no unido al ligando o en el receptor unido a agonista. En receptores de esteroides unidos a antagonistas, H12, que posee una secuencia que recuerda a la de la caja NR, se une al bolsillo de fijación del coactivador del receptor, e impide así la fijación del coactivador.¹⁸⁸ Esta conformación del receptor unido al antagonista favorece también la unión de correpresores a los receptores de hormonas esteroideas.

Selectividad tisular de los ligandos que interaccionan con receptores nucleares

Muchas hormonas endógenas que actúan mediante receptores nucleares lo hacen de forma específica de tejidos. El mecanismo más evidente es la expresión diferencial de los receptores, tanto en el espacio (p. ej., especificidad de tipo celular)¹⁸⁹ como en el tiempo (p. ej., variación circadiana).¹⁹⁰ Las concentraciones de ligando pueden estar reguladas intracelularmente (v. explicación anteriormente y tabla 2.5), y la modificación postraduccional (p. ej., fosforilación) influye sobre la función de receptores específicos de la célula. Aunque los receptores nucleares se unen a miles de sitios del ADN genómico, los sitios de unión específicos están regulados de forma específica en cada tipo celular. Por ejemplo, el receptor de estrógenos se une a conjuntos solapados, pero claramente diferentes, de sitios genómicos en el útero y en la mama, probablemente debido a las acciones diferenciales de los denominados factores de transcripción pioneros, que abren la cromatina fuertemente compactada de una forma específica del tejido y permiten que el receptor nuclear y otros factores de transcripción se unan.¹⁹¹

Algunos ligandos actúan como antagonistas en ciertos tejidos y como agonistas completos o parciales en otros. Entre este tipo de moduladores selectivos de los receptores están compuestos como el tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM). Los SERM son antagonistas del receptor de estrógenos respecto a las funciones de AF2, incluida la unión de correguladores, y requieren AF1 para su actividad agonista.¹⁹² Este agonismo, al igual que la actividad AF1, tiende a ser específico de tejido y por ello posee gran utilidad terapéutica.¹⁹³ La tabla 2.9 resume los factores que contribuyen a la especificidad tisular de la actividad de los receptores.

Acciones no genómicas de los ligandos de receptores nucleares

Algunas acciones de los esteroides y otros ligandos de receptores nucleares ocurren en segundos o minutos, mucho más rápido de lo

que debería ser posible utilizando los mecanismos transcripcionales descritos en el capítulo. Esto sugiere que algunos ligandos de receptores nucleares tradicionales pueden tener un conjunto discreto de acciones no genómicas. Ahora hay evidencia razonable de que la hormona tiroidea, los estrógenos y los andrógenos, y posiblemente otros ligandos, pueden unirse y activar receptores fuera del núcleo. En la mayoría de los casos, estos receptores extranucleares son variantes de empalme alternativo de los mismos genes que codifican el receptor nuclear tradicional, a menudo con pérdida del dominio de unión al ADN y NLS. La unión de ligandos a estos receptores provoca la activación de

muchas vías de señalización clásicas, como las rutas Src, ERK y Akt.¹⁹⁴ En algunos casos puede haber unión de ligandos a receptores que no están relacionados completamente con los receptores nucleares, aunque esto es menos claro. Las acciones no genómicas y genómicas de los ligandos pueden actuar de manera cooperativa (p. ej., al provocar la fosforilación de la forma nuclear del receptor).¹⁹⁵

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

3

Genética de la endocrinología

ROBERT L. THOMAS, JOEL N. HIRSCHHORN Y AMIT R. MAJITHIA

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Función de la genética en endocrinología, 42

Principios de genética, 43

Genética de las endocrinopatías, 47

Consideraciones sobre el uso clínico de la información y secuenciación genética en endocrinología, 56

PUNTOS CLAVE

- La base genética de cada enfermedad/rasgo endocrino hereditario se cuantifica mediante su arquitectura genética: 1) el número de variantes genéticas/genes; 2) su frecuencia en la población, y 3) su respectiva contribución al riesgo de la enfermedad/variación fenotípica.
- Los trastornos endocrinos mendelianos son causados por variantes que se encuentran raramente en la población, generalmente por un número relativamente pequeño de genes, y cada variante tiene un gran efecto individual sobre el riesgo de la enfermedad, de modo que, en cualquier individuo, la mayor parte del riesgo de la enfermedad se explica por variantes en un solo gen. Las variantes mendelianas pueden tener alta penetración, pero esto no es siempre el caso.
- Las enfermedades/rasgos endocrinos frecuentes, como la estatura, la diabetes de tipo 2 y los lípidos séricos, son poligénicos (resultado de efectos combinados simultáneos de muchas variantes en muchos genes), a menudo se encuentran frecuentemente en la población general, y cada variante contribuye a un pequeño efecto individual de modo que el fenotipo en cualquier individuo resulta de variantes en muchos genes diferentes.
- La información genética permite que los endocrinólogos personalicen el tratamiento de los pacientes.
- Las pruebas genéticas exhaustivas (p. ej., secuenciación del genoma) pueden estandarizarse y automatizarse, pero la extracción de conclusiones válidas y clínicamente útil requiere su integración con la anamnesis del paciente, la exploración física y otros exámenes de laboratorio.
- Es más probable que la información genética sea de uso clínico directo en los pacientes con sospecha de síndromes mendelianos.

Función de la genética en endocrinología

La secuenciación del genoma humano ha marcado el inicio de la era de la medicina genómica. El catálogo de genes que codifican proteínas en el ser humano está completo en esencia, y el número de asociaciones entre genes y enfermedades específicas está creciendo rápidamente. Además, ahora es más factible identificar casi todas las variantes genéticas de los genes codificadores de proteínas de un individuo (secuenciación completa del exoma [WES]) o de todo su genoma (secuenciación completa del genoma) debido a los avances revolucionarios en las tecnologías de secuenciación (denominadas comúnmente secuenciación de nueva generación [NGS]). La capacidad para interpretar esta variación está menos avanzada, pero está mejorando, ya que las bases de datos de las variantes y sus asociaciones clínicas aumentan tanto en tamaño como en exactitud. Fundado en 1982, el National Center for Biotechnology Information's GenBank ahora contiene más de 200 millones de secuencias e incluye contribuciones mundiales del DNA Data Bank of Japan y del European Nucleotide Archive.¹ Los proyectos en curso incluyen la Genome Aggregation Database, el Exome Aggregation Consortium (ExAC), el United Kingdom 100,000 Genomes Project y la National Center for Biotechnology Information's Single Nucleotide Polymorphism Database. Los datos de secuenciación disponibles están creciendo exponencialmente, y el volumen de información aumenta la demanda de métodos para distinguir las variantes patológicas de las benignas.

Al alcanzar cada vez más la *medicina de precisión* –diagnóstico y tratamiento individualizado informado por la genética–, anticipamos que un número creciente de pacientes tendrá indicaciones clínicas para la secuenciación del exoma o el genoma, y otros acudirán a las citas clínicas con sus secuencias ya en mano. Se pedirá a los clínicos que interpreten estos datos genéticos para aclarar el riesgo de un individuo de desarrollar la enfermedad, el diagnóstico y el pronóstico de los ya afectados, las implicaciones para los miembros de la familia y la individualización del tratamiento. Por definición, es crítico que los clínicos sean capaces de extraer conexiones válidas y clínicamente útiles entre la variación en la secuencia del ADN y los rasgos y enfermedades humanas. Y, quizás lo más importante, es fundamental que los clínicos entiendan los límites de tal información.

En este capítulo presentamos una guía para ayudar a los clínicos a observar e interpretar críticamente la relación entre la secuencia del ADN (genotipo) y una presentación clínica individual (fenotipo). Primero tratamos los principios de la genética para aportar un marco de comprensión e interpretación de la variación del ADN en los pacientes. Después nos enfocamos en los trastornos endocrinos, y proporcionamos una perspectiva general de la genética de las endocrinopatías, con ejemplos ilustrativos tanto de los trastornos mendelianos (causados por mutaciones en genes únicos) como de los trastornos poligénicos (en los que la variación en muchos genes influye en el riesgo de enfermedad). Finalmente, examinamos los contextos para los usos clínicos de la

información genética en endocrinología y proporcionamos recomendaciones.

La mayor parte de las enfermedades, incluidos los trastornos endocrinos, son hereditarias, lo que significa que la variación genética contribuye al riesgo de enfermedad en una población. Estas enfermedades varían desde el espectro de los trastornos infrecuentes de un único gen, como la neoplasia endocrina múltiple (v. capítulo 42), el complejo de Carney (v. capítulo 15) y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) (v. capítulo 24), hasta las enfermedades poligénicas, como la diabetes de tipo 2 (v. capítulos 34 y 35), la enfermedad de Graves (v. capítulo 12) y la osteoporosis (v. capítulo 29). La información detallada de la genética de estos y otros trastornos puede encontrarse a lo largo de todo este libro de texto; este capítulo proporciona ejemplos ilustrativos que aclaran los conceptos clave y deriva al lector a los capítulos apropiados para los detalles adicionales.

Principios de genética

Breve perspectiva histórica

Según la concepción occidental, la relación entre herencia y características físicas (patológicas y no patológicas) se ha reconocido desde la época de Aristóteles (323 a. C.). Pero no fue hasta 1865 que el abad austríaco Gregor Mendel, después de décadas de experimentación metódica con plantas de guisante, expuso y proporcionó pruebas para el concepto moderno de *genes* (acuñado por el botánico Wilhelm Johannsen en 1909).² Mendel dedujo ciertas reglas que regían la transmisión del genotipo (las versiones colectivas de múltiples genes en un individuo) de padre a hijo, permitiendo la predicción de las características físicas resultantes (fenotipo) del hijo. A principios del siglo xx se reconoció que ciertos fenotipos humanos, incluidas enfermedades, se heredaban de acuerdo con las mismas reglas que había descrito Mendel; estas enfermedades se llaman *mendelianas*.

A lo largo del siguiente siglo, numerosos descubrimientos establecieron que los genes estaban formados por ADN y físicamente conectados en los cromosomas, y que codificaban las proteínas. La primera descripción de la base molecular de una enfermedad mendeliana se hizo para la anemia falciforme, que implicaba una mutación en un único gen. En los años setenta, la capacidad para secuenciar el ADN reveló la variación de la secuencia natural y heredable (polimorfismos genéticos) en cualquier gen dado entre individuos diferentes. Se observó que la base molecular de la variación en los genotipos de los individuos derivaba de polimorfismos en la secuencia del ADN, que, a su vez, tenían como efecto alteraciones en el fenotipo. Al marcar la transmisión de estos polimorfismos en las familias, se hizo posible identificar los genes que causaban trastornos mendelianos humanos (los causados por una función alterada de un único gen y que, en consecuencia, mostraban patrones distintivos de herencia en las familias).³

Sin embargo, la mayor parte de las enfermedades y los fenotipos humanos no son mendelianos. A principios del siglo xx, los biométricos observaron que la mayoría de los rasgos que varían de forma más continua y frecuente (como la altura y la presión arterial) no seguían patrones mendelianos de herencia. En 1919, R. A. Fisher⁴ creó un esquema general que explicaba los rasgos con variación continua como consecuencia de herencia poligénica; es decir, los fenotipos poligénicos son resultado de los efectos aditivos, pequeños y combinados de la variación en muchos genes simultáneamente. En este esquema, los rasgos monogénicos/mendelianos eran un caso especial. Durante los siguientes 80 años, y a pesar de su reconocimiento, solo unas pocas variantes genéticas se ligaron de forma convincente con enfermedades/rasgos poligénicos. Identificar sistemáticamente las causas genéticas de enfermedades poligénicas frecuentes implicaría una serie de avances tecnológicos, como la secuenciación del genoma humano (Proyecto Genoma Humano 1990-2003) y la catalogación sistemática de polimorfismos en la secuencia del ADN en diversas poblaciones humanas (Proyecto Internacional HapMap 2002-2005, fase 1).⁵

Heredabilidad: estimación de la importancia de los factores genéticos como causa de enfermedad

Los familiares se parecen entre sí de muchas formas. El parecido en relación con rasgos como la estatura o con enfermedades como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1) podría explicarse porque comparten genotipos que se transmiten a través de generaciones, porque comparten ambientes y por interacciones no lineales entre los genes y el ambiente. La heredabilidad cuantifica, en forma de proporción, en qué medida este parecido familiar se debe a factores genéticos. Un rasgo que no tiene influencia genética tendría una heredabilidad del 0%; un rasgo que está determinado completamente por factores hereditarios tendría una heredabilidad del 100%. La mayor parte de los rasgos clínicamente importantes tienen una heredabilidad que varía entre el 20 y el 80% (tabla 3.1). La observación de la heredabilidad de un rasgo es importante cuando se interpreta la contribución de los factores de riesgo genéticos en la enfermedad: los factores genéticos son menos influyentes en los rasgos con baja heredabilidad, y hay más probabilidad de que tengan más poder predictivo o explicativo para los rasgos con alta heredabilidad.

En el pasado, la prueba de elección para el cálculo de la heredabilidad era la comparación de la frecuencia de concordancia en gemelos monocigóticos y dicigóticos para enfermedades/rasgos. Estos estudios se fundamentaban en la lógica de que un exceso de correlación de la enfermedad entre individuos idénticos genéticamente (parejas de gemelos monocigóticos) en comparación con los que compartían solo un 50% de sus genes (parejas de gemelos dicigóticos) señalaba la intervención de factores genéticos. Sin embargo, la validez de la comparación entre la frecuencia de concordancia en gemelos en diferentes familias se basaba en asumir que el efecto del ambiente era el mismo para las parejas de gemelos, independientemente de si eran monocigóticos o dicigóticos. Los métodos más recientes de estimación de la heredabilidad pueden superar algunas de estas limitaciones haciendo uso de fluctuaciones sutiles en las similitudes genéticas entre parejas de hermanos.⁶

Independientemente de la metodología empleada, es fundamental tener en cuenta que la heredabilidad no es una propiedad fija de una enfermedad/rasgo. El cálculo de la heredabilidad en un estudio debe interpretarse en el contexto de la población en la que se mide, como el período histórico y la variabilidad de factores ambientales, como el estatus socioeconómico y la nutrición. Estos factores probablemente expliquen los amplios límites de estimación de la heredabilidad para la diabetes de tipo 2, que varían desde un 40% en Finlandia⁷ hasta un 80% en Japón.⁸ Un ejemplo ilustrativo de la importancia de la historia puede extraerse al examinar la frecuencia de la diabetes de tipo 1 en la región escandinava de Carelia. En 1940 esta región se dividió entre Finlandia y la antigua Unión Soviética, con escaso contacto entre las dos zonas durante los siguientes 60 años. Los carelianos finlandeses tienen una frecuencia seis veces mayor de diabetes de tipo 1 en comparación con los carelianos rusos.⁹ Como resultado, la heredabilidad de la diabetes de tipo 1 será diferente cuando se calcule en poblaciones carelianas combinadas y cuando se estime en carelianos finlandeses o rusos solos. La diferencia en la frecuencia de diabetes probablemente se deba a factores ambientales, porque ambas poblaciones carelianas se originaron recientemente de un ancestro común y, por tanto, es probable que tengan factores de riesgo genéticos similares para la diabetes de tipo 1.¹⁰

Variación de la secuencia del ADN humano: formas moleculares y efectos biológicos

Cada ser humano tiene dos versiones de su genoma (una de cada progenitor); cada versión consta de una secuencia de aproximadamente 3.000 millones de bases de ADN. Cuando se comparan dos versiones de un genoma humano, bien en la misma persona o bien entre personas diferentes, varían cerca de 1/1.000 de estas bases (es decir, un 99,9%

TABLA 3.1 Rasgos y enfermedades endocrinas heredables

Forma frecuente	Heredabilidad	Bibliografía ^a	Formas mendelianas seleccionadas
Diabetes de tipo 1	80%	132	<i>KCNJ11, ABCC8</i> (diabetes neonatal permanente)
Diabetes de tipo 2	40-80%	23, 28, 133	<i>AGPAT2</i> (lipodistrofia generalizada congénita), <i>LMNA</i> (lipodistrofia parcial familiar de tipo 1), <i>HNFA4, GCK, HNF1A</i> (MODY 1-3)
Obesidad	40-70%	134, 135	<i>MC4R, POMC</i>
Hipertensión	30-70%	136	<i>MEN1, RET</i> (MEN2A/B), <i>VHL, SCNN1A</i> (síndrome de Liddle), <i>CYP17A1</i> (17OHD), <i>HSD11B2</i> (EAM)
Altura	80%	24, 72	<i>GH1, FGFR3</i> (acndroplasia), <i>SHOX1</i> (síndrome de Ullrich-Turner), <i>FBN1</i> (síndrome de Marfan)
Momento de la pubertad	50-80%	137	<i>KAL1, KISS1R, FGFR1</i> (hipogonadismo hipogonadótropo)
Hipertiroidismo	80%	138	<i>TSHR</i> (hipertiroidismo no autoinmunitario familiar)
Hipotiroidismo	67%	139	<i>TSHR, SLC5A5, TG, TPO</i> y <i>TSHB</i> (hipotiroidismo congénito)
Osteoporosis	50-85%	140, 141	<i>COL1A1, COL1A2, IFITM5</i> (osteogenia imperfecta)
Calcio sérico	40%	142, 143	<i>CASR</i> (hipercalcemia hipocalciúrica familiar), <i>HRPT2</i> (síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular)
Lípidos	40-60%	85, 86	<i>Lipoproteína de baja densidad</i> : LDLR (hipercolesterolemia familiar) <i>Lipoproteína de alta densidad</i> : CETP <i>Triglicéridos</i> : APOE (disbetalipoproteinemia familiar)
Cálculos renales	56%	144, 145	<i>CLCN5</i> (nefrolitiasis recesiva ligada a X), <i>NKCC2</i> (síndrome de Bartter)

^aLos números de esta columna indican referencias bibliográficas enumeradas al final del capítulo.

TABLA 3.2 Características de la variación de la secuencia del genoma humano

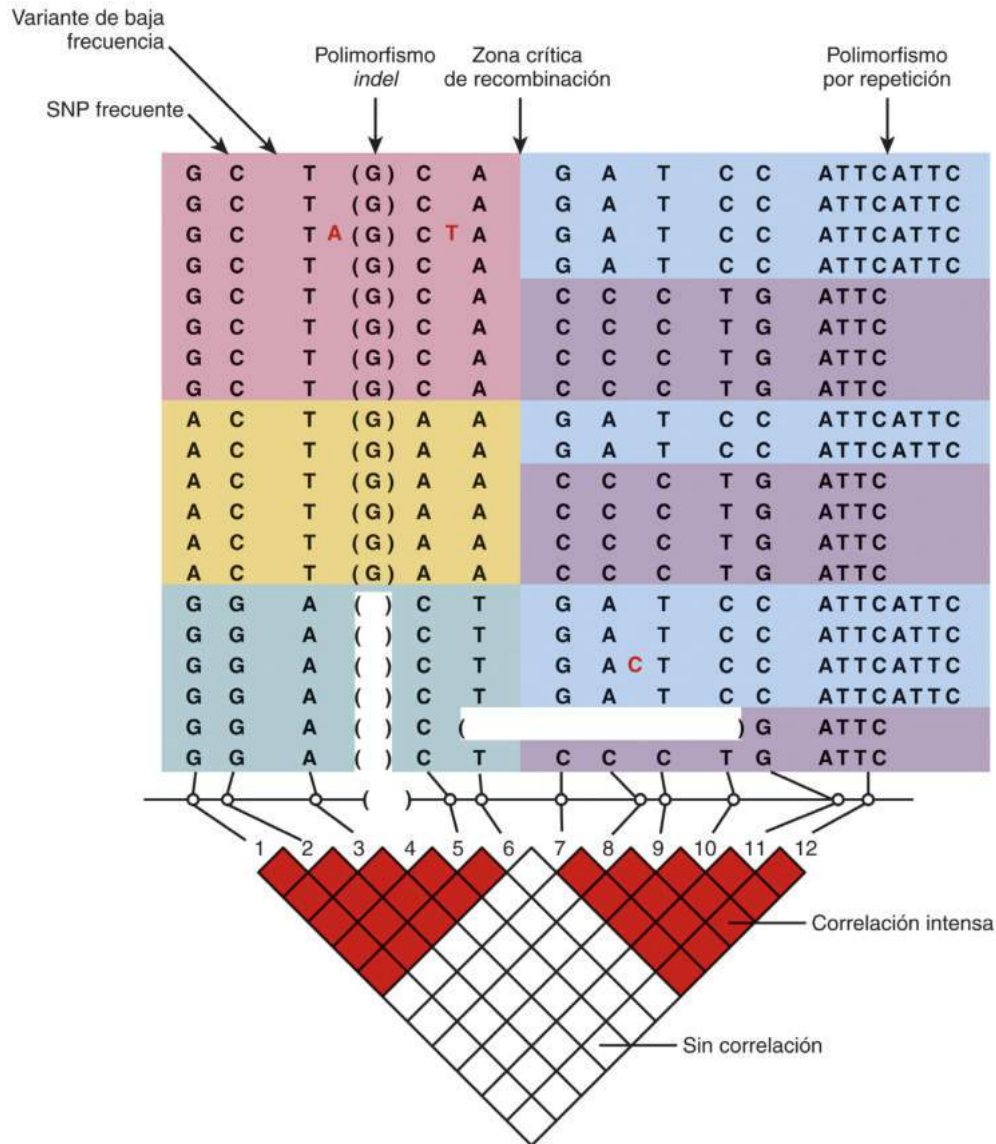
Característica	Frecuencia
Longitud de la secuencia del genoma humano (pares de bases)	3.000 millones
Número de genes humanos (estimados)	20.000
Fración de pares de bases que difieren entre la secuencia genómica de un ser humano y la de un chimpancé	1,3% (1:80)
Fración de pares de bases que varían entre la secuencia genómica de dos seres humanos cualesquiera	0,1% (1:1.000)
Fración de pares de bases de la región de codificación que varían de forma que altera considerablemente la secuencia de la proteína codificada	0,02% (1:5.000)
Número de variantes de la secuencia presentes en cada individuo como zonas heterocigóticas	3 millones
Número de variantes que alteran aminoácidos presentes en cada individuo como zonas heterocigóticas	12.000
Número de variantes de la secuencia en cualquier población humana dada con frecuencia > 1%	10 millones
Número de polimorfismos de aminoácidos presentes en el genoma humano con una frecuencia en la población > 1%	75.000
Fración de toda la heterocigosidad humana atribuible a variantes con frecuencia > 1%	98%

Adaptado de Altshuler D. The inherited basis of common diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2012.

de ellas son las mismas) (tabla 3.2). Las secuencias del ADN pueden variar de muchas formas posibles; frecuentemente se observan varios tipos específicos de variantes de secuencia del ADN (fig. 3.1).

La forma más frecuente de variación, el polimorfismo de nucleótido único (SNP), se refiere a la situación en la cual una única base en la secuencia de un individuo es diferente de la base que se observa en la misma posición en la secuencia de otro individuo. Los SNP pueden ejercer una gran variedad de efectos biológicos dependiendo de dónde se produzca la variante y de si altera la función de la secuencia del ADN. Algunos SNP aparecen en porciones de los genes que se transcriben a ARN y después se traducen en proteínas (regiones de codificación proteica). Los SNP sinónimos aparecen en la porción de codificación proteica del ADN, pero ambas versiones (alelos) del SNP codifican el mismo aminoácido, y por ello este tipo de variación generalmente no influye en la función. Los SNP pueden ser cambios de sentido erróneo (alteración de un único aminoácido en un gen de codificación proteica), como es el caso de la mutación C282Y en el gen *HFE* responsable de la hemocromatosis hereditaria autosómica recesiva (v. capítulo 19). Algunos SNP de sentido erróneo alteran mucho la función, mientras que otros parecen no tener consecuencias. Los SNP también pueden modificar las zonas de empalme, alterando la estructura del ARNm que se transcribe desde el ADN durante la expresión génica. Por ejemplo, la causa más frecuente de deficiencia aislada de hormona del crecimiento (GH) autosómica dominante son mutaciones de una única base que inactivan una zona donante de empalme del intrón 3 en el gen *GHI*, causando un salto en el exón 3 de *GHI* (v. capítulo 25). Los SNP también pueden introducir codones de parada, lo que lleva a la terminación prematura de la traducción y a una proteína truncada. Estas variantes sin sentido normalmente afectan dramáticamente o eliminan la función de la proteína.

El cambio en la secuencia de la proteína no es la única forma en que los SNP (y otros tipos de variaciones genéticas) pueden alterar la función del gen. La mayor parte del genoma humano no codifica proteínas (v. tabla 3.2), y la mayor parte de la variación genética aparece en



• **Figura 3.1** Variación de la secuencia de ADN en el genoma humano. Variación genética frecuente e infrecuente en 10 individuos que portan 20 copias diferentes del genoma humano. La cantidad de variación que se muestra aquí es característica de una elongación del genoma de 5 kb y está centrada en una zona crítica de recombinación intensa. Las 12 variaciones frecuentes consisten en 10 polimorfismos de nucleótido único (*SNP*), un polimorfismo por inserción-delección (*indel*) y un polimorfismo por repetición de tetranucleótido. Los seis polimorfismos frecuentes al lado izquierdo están fuertemente correlacionados. Aunque teóricamente estos seis polimorfismos podrían aparecer en 26 patrones diferentes, solo se observan tres modelos (que se indican en rosa, naranja y verde). Estos patrones se llaman *haplotipos*. Igualmente, los seis polimorfismos frecuentes en el lado derecho se correlacionan intensamente y solo residen en dos haplotipos (que se indican en azul y morado). Los haplotipos se producen porque no ha habido mucha recombinación genética entre las zonas. En cambio, entre los dos grupos de polimorfismos existe poca correlación, porque la zona crítica de recombinación genética se sitúa entre ellos. Además de los polimorfismos frecuentes, en el genoma humano aparecen polimorfismos de menor frecuencia. Se muestran cinco *SNP* infrecuentes; el nucleótido variante se marca en rojo y el nucleótido de referencia no se muestra. Además, del segundo al último cromosoma se observa una variante por delección más grande que elimina varias kilobases del ADN. Estos fenómenos de delección o duplicación mayor (es decir, variantes del número de copias) pueden ser frecuentes y segregarse como otras variantes del ADN. (Reproducido a partir de Altshuler D, Daly MJ, Lander ES. Genetic mapping in human disease. *Science*. 2008;322[5903]:881-888)

esta porción no codificadora del genoma. Por ejemplo, las variantes no codificadoras pueden alterar la cantidad, la localización o el momento de expresión del gen sin cambiar la secuencia de la proteína codificada. Las variantes no codificadoras a menudo dan lugar a efectos biológicos más sutiles, y los mecanismos aún se están descubriendo. Por ejemplo, algunos *SNP* influyen sutilmente en el riesgo de diabetes de tipo 1 y se encuentran en intensificadores (segmentos del ADN no codificadores

que activan la transcripción del gen a distancia) que parecen influir en la expresión del gen solo en las células linfocíticas.¹¹

Las inserciones y delecciones (llamadas en conjunto *indels*) consisten respectivamente en la adición o eliminación de una o más bases de la secuencia del ADN. Las *indels* en secuencias codificadoras de proteínas se llaman *mutaciones con desplazamiento del marco de lectura*, siempre que el número de bases insertadas o eliminadas no sea múltiplo de tres.

Puesto que el código genético está compuesto de tripletes (cada tres bases codifican un aminoácido), una mutación con desplazamiento del marco de lectura altera la forma en que se traduce cada base subsiguiente en una proteína, produciendo consecuencias moleculares y clínicas fundamentales. Por ejemplo, la HSC pierde-sal clásica a menudo está causada por deleciones con desplazamiento del marco de lectura en el gen *CYP21A2* que eliminan su función (v. capítulos 15 y 24). Los polimorfismos de repetición (a menudo denominados variantes del número de copias [VNC], si las repeticiones son grandes) son un caso especial de *indel* en el que las secuencias de ADN se repiten en tándem y el número de copias de la secuencia repetida varía. Por ejemplo, el gen *AR* (que codifica el receptor de andrógeno [*AR*]) contiene un polimorfismo de repetición en el cual un codón CAG que codifica glutamina está repetido de 11 a 31 veces (v. capítulo 24). La variación estructural puede consistir tanto en inserciones como en deleciones, así como en el reordenamiento de grandes trozos de secuencia de ADN (translocaciones y otras formas complejas de variación genómica). La variación estructural causa hiperaldosteronismo familiar de tipo 1; la región promotora de respuesta del gen *CYP11B1* a la hormona adrenocorticotropa (ACTH, corticotropina) está localizado incorrectamente adyacente al gen de la aldosterona sintasa (*CYP11B2*), lo que hace que se produzca aldosterona en respuesta a la estimulación por ACTH (v. capítulo 16).

Factores que influyen en el impacto biológico de las variantes genéticas de un gen particular

Como se comentó anteriormente, el impacto de una variante genética sobre la función de un gen dependerá del tipo de variante y su localización en relación con el gen. Por ejemplo, las deleciones con desplazamiento del marco de lectura en el gen *CYP21A2* eliminan la actividad de la 21-hidroxilasa, mientras que las variantes de sentido erróneo en *CYP21A2* a menudo conservan una actividad parcial de la 21-hidroxilasa (v. capítulo 24). Sin embargo, incluso una única variante específica puede tener efectos distintos en individuos diferentes. El efecto de cualquier variante genética (genotipo) dada sobre el fenotipo puede modificarse por variantes en otros genes (interacciones gen-gen) o por factores ambientales (interacciones gen-ambiente), o por posibilidades aleatorias. Generalmente no es posible medir o cuantificar estos factores en una persona cualquiera, pero su efecto combinado puede cuantificarse en valores de población como la *penetrancia*, la proporción de individuos que portan una variante genética y que muestran el fenotipo. La penetrancia de una variante genética depende mucho del contexto en relación con la definición fenotípica. Por ejemplo, el alelo C282Y asociado a hemocromatosis en el gen *HFE* presenta una elevada penetrancia para el fenotipo bioquímico de ferritina elevada (> 60% de los portadores homocigóticos manifiestan valores aumentados de ferritina), pero solo un 2% de penetrancia para el fenotipo clínico de cirrosis hepática. El contexto temporal también es una consideración importante, ya que la incidencia de la enfermedad a menudo aumenta con la edad. Los portadores de mutaciones que causan MEN1 tienen una penetrancia de cerca del 100% para los adenomas paratiroides hacia la edad de 40 años, pero solo del 20% hacia los 20 años de edad.

Una observación frecuente en los miembros de una familia que portan la misma variante genética causante de enfermedad es que no todos ellos están igualmente afectados. Esta variación de la expresión fenotípica resultante de un genotipo particular se denomina *expresividad variable* y, como ocurre con la penetrancia, surge de la diversidad del impacto de las variantes específicas, así como de las influencias modificadoras del trasfondo genético (interacciones gen-gen), ambiente (interacciones gen-ambiente) y posibilidades aleatorias. Por ejemplo, la misma mutación en el *AR* (que codifica una sustitución S703G) daba lugar a un espectro de insensibilidad clínica a andrógenos tal que algunos individuos surgían como mujeres 46,XY y otros como hombres; otras mutaciones en *AR* tienen diferentes gamas de efectos fenotípicos (v. capítulo 24).

TABLA 3.3 Orígenes de la variación en la secuencia del ADN en poblaciones humanas: variantes frecuentes frente a infrecuentes

El tipo de variante genética (de sentido erróneo sentido, con desplazamiento del marco de lectura, no codificante, etc.) aporta claves sobre sus posibles consecuencias. Además, la frecuencia de una variante en una población, ya sea frecuente o infrecuente, también puede proporcionar información acerca de su impacto probable sobre el fenotipo. El equilibrio relativo entre la variación genética frecuente e infrecuente está muy influenciado por la evolución y la historia demográfica humana. El hombre moderno probablemente se originó a partir de una pequeña población residente en África que se había desarrollado durante millones de años. Hace 50.000 años, los miembros de esta población ancestral migraron «fuera de África», se establecieron por el globo y, solo recientemente, en los últimos 5.000 o 10.000 años, se multiplicaron de forma exponencial.¹²⁷ Como consecuencia de estos antecedentes demográficos, la mayor parte de los 3 millones de variantes genéticas que un individuo hereda de sus padres son frecuentes (característicamente, de frecuencia > 1% en la población), pueden seguirse hasta la población africana antigua y son compartidas por muchos sujetos no relacionados. Los individuos también pueden heredar miles de variantes genéticas únicas de ellos y sus familiares. Estas variantes genéticas infrecuentes se originaron más recientemente a partir de mutaciones espontáneas en los últimos 10 milenios, después de la migración humana de África, y característicamente se observan de forma infrecuente (< 0,1% de todos los cromosomas) en la población.

El mosaicismismo, en el que las células de un único individuo tienen diferentes genotipos, es otro mecanismo que conduce a expresividad variable. La mayoría de las mutaciones que se sabe que influyen en la enfermedad son mutaciones de las *células germinales* —que se heredan a partir del espermatozoide o el óvulo y están presentes en todas las células—, pero algunas enfermedades pueden estar causadas por mutaciones somáticas que ocurren tras la fertilización y están presentes solo en algunas células, llevando a mosaicismismo. En estos casos, los tejidos u órganos que portan la mutación influirán en el pronóstico clínico. El mayor grupo de enfermedad familiar causada en gran parte por mutaciones somáticas es la neoplasia, incluyendo los síndromes de tumores endocrinos como el síndrome de Conn y la enfermedad de Cushing. Otro ejemplo clásico en endocrinología es el síndrome de McCune-Albright, en el que la misma mutación activadora en *GNAS1* muestra expresividad variable debido a un mosaicismismo poscigótico. El fenotipo de los pacientes con síndrome de McCune-Albright depende de los tejidos y la fracción de células que porten la mutación *GNAS1*. Una minoría de los individuos afectados (24%) presentan la tríada clásica de manchas café con leche, displasia fibrosa poliostótica y pubertad precoz independiente de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); la mayoría expresan dos o menos características de la tríada clásica (v. capítulo 26). Probablemente, el mecanismo de expresividad variable se corresponde con la fase cigótica en que se origina la mutación: una mutación precoz en la embriogénesis está presente en más líneas tisulares. Puesto que las mutaciones no están presentes en todas las células de un individuo con mosaicismismo, pueden ser difíciles de detectar en el ADN aislado de una muestra sanguínea si la célula en la que ocurrió la mutación no da lugar a los leucocitos sanguíneos. La mutación *GNAS1* responsable del síndrome de McCune-Albright se detecta solo en un 8-46% de las muestras sanguíneas de individuos afectados, pero se encuentra en el 90% de las muestras de tejido afectado independientemente de la presentación clínica (v. capítulo 26). Por el contrario, las células sanguíneas pueden contener variación somática que está ausente en otros tejidos o en las células germinales.¹²

Es importante recordar que la composición de la secuencia del ADN en pares de bases no es el único determinante molecular de la expresión

fenotípica (tabla 3.3). Además de la variación de la secuencia, el ADN está sometido a otras formas de modificación (denominadas *variación epigenética*), como la metilación de la citosina o el plegamiento de los nucleosomas con diversas histonas modificadas bioquímicamente. Por ello, la misma forma molecular de la variación de secuencia del ADN puede variar en su efecto celular y fenotípico mediante modificaciones epigenéticas. De hecho, la modificación epigenética es parte normal del desarrollo y es la razón por la que las diferentes células tienen propiedades distintas, aunque compartan idéntica secuencia de ADN. Un ejemplo llamativo del efecto de la epigenética es la impronta, la expresión de una variante genética de manera específica en uno de los progenitores. En los genes improntados de forma paterna, la copia que se hereda del padre se silencia y en el producto solo se expresa la copia de la madre. La impronta puede influir en el impacto de las mutaciones que causan enfermedad. Las mutaciones con inactivación de *SDHD* causan paraganglioma familiar de tipo 1. El *SDHD* tiene impronta materna, por lo que la mutación no causa enfermedad cuando se hereda de la madre, pero tiene una elevada penetrancia cuando se hereda del padre. La impronta también puede ser específica de tejido. Una mutación inactivadora heredada del padre en *GNAS1* causa osteodistrofia hereditaria de Albright (seudoseudohipoparatiroidismo; v. capítulo 29). La misma mutación, cuando se hereda de la madre, no solo se manifiesta con osteodistrofia hereditaria de Albright, sino también con hipocalcemia secundaria a resistencia a la hormona paratiroidea (seudohipoparatiroidismo de tipo 1a [SHP1a]), porque en los túbulos proximales renales solo se expresa la copia materna de *GNAS1*.

La evolución influye en la frecuencia de las variantes que afectan a los fenotipos humanos (como las endocrinopatías) a través del proceso de la selección natural. Las variantes que aumentan mucho el riesgo de una enfermedad que es deletérea desde un punto de vista reproductivo tienen menos probabilidad de transmitirse al embrión y serán raras en la población (a menos que tengan un beneficio compensador, como la resistencia a la malaria en los portadores de anemia falciforme). Si una enfermedad es al menos levemente deletérea desde el punto de vista evolutivo, entonces las variantes más frecuentes asociadas con esa enfermedad solo aumentarán modestamente el riesgo de enfermedad. Esto se debe a que esas variantes frecuentes, si hubieran aumentado intensamente el riesgo de enfermedad, entonces habrían estado sujetas a una fuerte selección evolutiva negativa y nunca habrían aumentado para hacerse frecuentes de entrada. En cambio, es más verosímil que las variantes infrecuentes/recientes ejerzan efectos intensos sobre el fenotipo y aumenten mucho el riesgo de enfermedad.

Finalmente, el número de genes que contribuyen a una enfermedad en un único individuo (enfermedad mendeliana o poligénica) estará relacionado con la intensidad del efecto de cada variante sobre el riesgo de enfermedad. Por definición, las variantes que causan trastornos mendelianos tienen efectos intensos, mientras que las variantes que contribuyen al riesgo de enfermedades poligénicas, característicamente tendrán efectos más moderados. Por tanto, la mayoría de las variantes con efectos intensos sobre la enfermedad serán infrecuentes, especialmente para las enfermedades que son claramente deletéreas desde un punto de vista evolutivo (mortales antes de la edad reproductiva). En cambio, las enfermedades y rasgos poligénicos frecuentes tendrán una contribución mucho más importante de las variantes genéticas habituales, aunque estas consideraciones no excluyen la importante función de las variantes más infrecuentes en los fenotipos poligénicos. Como veremos más adelante en este capítulo, estos modelos de variación genética tienen implicaciones importantes en la identificación de las variantes genéticas subyacentes a la enfermedad y en la interpretación del impacto de la variación genética sobre la enfermedad.

Resumen

Para resumir este apartado introductorio, hemos descrito brevemente varios principios básicos de genética. La heredabilidad describe la proporción de una enfermedad/rasgo que puede explicarse por factores

genéticos; la heredabilidad de la mayoría de las endocrinopatías varía entre un 20 y un 80% (v. tabla 3.1). Las variantes genéticas pueden tener muchas formas que varían desde cambios de una única base (SNP) hasta translocaciones de cromosomas completos (v. fig. 3.1). El efecto biológico de estas variantes depende del tipo, de dónde se localizan en el ADN (p. ej., en la secuencia de codificación, zonas de empalme, intensificadores), con qué gravedad afecta la variante a la función y, para las mutaciones somáticas, de las células y tejidos que portan la mutación. El impacto biológico también puede modificarse por la presencia de variantes genéticas en otros genes (interacciones gen-gen), el ambiente del organismo individual (interacciones gen-ambiente) y la posibilidad aleatoria. La historia demográfica de las poblaciones humanas modernas explica la presencia de variantes genéticas frecuentes e infrecuentes en el genoma humano (v. tabla 3.2). Las variantes frecuentes son las más antiguas, y característicamente tienen efectos relativamente moderados, mientras que las variantes infrecuentes tienden a haber surgido más recientemente y pueden ejercer efectos clínicos mayores (tabla 3.4).

Genética de las endocrinopatías

Como se describió anteriormente, las enfermedades y rasgos hereditarios, incluidos los fenotipos endocrinos, abarcan diversas arquitecturas genéticas que varían desde los trastornos mendelianos de un único gen hasta las enfermedades y rasgos poligénicos frecuentes. Los trastornos mendelianos y poligénicos representan los dos extremos de un espectro (fig. 3.2) de arquitecturas genéticas. Aunque distinguimos entre estos dos extremos de la arquitectura genética, es importante tener en cuenta que hay muchos trastornos que se encuentran entre ambos: las variantes infrecuentes de efecto moderado pueden influir en la forma habitual de la enfermedad, y los modificadores genéticos y no genéticos pueden influir intensamente el resultado de los trastornos mendelianos. Además, muchos trastornos endocrinos poligénicos también tienen formas mendelianas infrecuentes (v. tabla 3.1).

Se han mapeado los genes para una gran variedad de trastornos endocrinos mendelianos, revelando un gran entendimiento de los mecanismos. Aunque las enfermedades mendelianas han ofrecido una comprensión valiosa de la fisiopatología, no todos los conocimientos obtenidos de las formas mendelianas de enfermedad se traducen directamente en formas frecuentes de enfermedad. Por ejemplo, la obesidad mendeliana causada por mutaciones inactivadoras recesivas en el receptor de la leptina podría tratarse mediante leptina exógena, pero este conocimiento clínico no se aplicó a la mayoría de los individuos obesos que realmente muestran valores elevados de leptina y no responden al tratamiento exógeno con leptina (v. capítulo 40). La obesidad como rasgo frecuente es muy heredable (heredabilidad del 40-80%), y el análisis de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) ha empezado a identificar variantes de riesgo para la forma frecuente.¹³ Aunque parte de las variantes de riesgo se superponen con las que causan síndromes mendelianos (como ocurre también en otras enfermedades), los GWAS han señalado contribuciones genéticas adicionales aparte de los genes mendelianos. Y, naturalmente, las variantes que tienen efectos intensos sobre los síndromes genéticos bastante infrecuentes no explican mucho del riesgo de las formas frecuentes de enfermedad, si es que explican algo. Por ello, la genética tanto de las formas mendelianas como de las formas poligénicas frecuentes tendrá un impacto importante y a menudo complementario sobre nuestra comprensión de la enfermedad y sobre la atención del paciente.

Los apartados que siguen tratan ejemplos representativos de trastornos endocrinos mendelianos y poligénicos que ilustran conceptos importantes en el descubrimiento genético, la comprensión del impacto de la variación genética sobre la enfermedad, y las implicaciones para la atención clínica y los conocimientos en la nueva biología. Comentamos varias clases de enfermedades mendelianas y destacamos tres enfermedades/rasgos endocrinos poligénicos: 1) diabetes de tipo 2; 2) estatura, y 3) lípidos séricos. En cada apartado tratamos lo que se conoce acerca

TABLA 3.4 Realización e interpretación de estudios genéticos

Para cualquier enfermedad heredable, el éxito de los trabajos de mapeo genético, la técnica empleada y la utilidad clínica de cualquier mapa genotipo-fenotipo resultante pueden depender de su arquitectura genética: 1) el número de variantes genéticas/genes; 2) su frecuencia en la población, y 3) sus contribuciones respectivas al riesgo (es decir, penetrancia). En un extremo del espectro se sitúan las enfermedades mendelianas, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, caracterizada por: 1) pocas variantes, a menudo en un único gen; 2) frecuencia extremadamente baja en la población ($< 1:1.000$), y 3) penetrancia potencialmente alta (riesgo > 50 veces). En el otro extremo del espectro se encuentran las llamadas enfermedades frecuentes, como la diabetes de tipo 2, caracterizada por: 1) muchas variantes en muchos genes (poligénica); 2) alta frecuencia en la población ($> 1:20$), y 3) a menudo baja penetrancia (riesgo $< 1,5$ veces) (v. fig. 3.2).

Debido a su arquitectura genética sencilla, los trastornos endocrinos mendelianos se adaptaban de forma ideal al mapeo genético usando las técnicas de mapeo por ligamiento familiar desarrolladas en los años ochenta.³ Puesto que son infrecuentes y tienen efectos intensos sobre el fenotipo, las variantes mendelianas se identificaron de forma característica en familias. Como consecuencia, las correlaciones genotipo-fenotipo para estas variantes no podían generalizarse a la población en toda su extensión. Por ejemplo, la penetrancia de las variantes mendelianas solo podía calcularse de forma exacta si estas se confirmaban en la población general, y no solo en familias seleccionadas con un trasfondo genético específico. Los estudios de secuenciación a gran escala en la población general, que pueden identificar todas las variantes, frecuentes e infrecuentes, están permitiendo ahora estos cálculos. Estos estudios han encontrado que, cuando se confirman en la población general, las llamadas variantes mendelianas tienen menos penetrancia de lo que se calculó en estudios de familias.¹⁴⁶

En cambio, las variantes para trastornos poligénicos frecuentes se han identificado a través de estudios de asociación genética en la población general. Los estudios de asociación genética no requieren la identificación de familias infrecuentes con segregación de la enfermedad, porque simplemente comparan la frecuencia de una variante genética dada en casos con la enfermedad y controles. Por ello, pueden aplicarse para identificar los factores genéticos subyacentes a enfermedades que aparecen en una población de individuos no relacionados (es decir, enfermedades frecuentes). Al contrario que los estudios de asociación de factores/biomarcadores de riesgo, en los estudios de asociación genética, la correlación implica causación, porque el genotipo siempre precede al fenotipo. Durante los años ochenta se realizaron estudios de asociación genética usando polimorfismos de nucleótido único en genes candidatos seleccionados por hipótesis fundamentada. Estos estudios obtuvieron varias asociaciones de enfermedades frecuentes, pero eran poco reproducibles y confundieron los resultados falsos positivos originados en la estratificación de la población. El desarrollo de las técnicas modernas de secuenciación y genotipado, junto con la catalogación de más de 10 millones de variantes frecuentes (Proyecto Internacional HapMap¹⁴⁷), permitió los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), un abordaje sistemático simultáneo de todos los genes para las asociaciones que podrían suponer confusión basada en la población.⁵ Los GWAS han obtenido un gran número de asociaciones genéticas reproducibles para diversas enfermedades y rasgos frecuentes/poligénicos,¹⁴⁸ y aportan conocimientos sobre la biología y arquitectura genética de la enfermedad.

Cuando se interpreta el resultado de cualquier estudio genético, es importante tener en mente que la variante (generalmente un polimorfismo de nucleótido único) que se prueba en el estudio marca un haplotipo (una combinación de variantes genéticas heredadas juntas) que puede abarcar millones de bases. La variante causal, en el sentido de que es molecularmente responsable de la alteración en la función del gen que lleva al fenotipo celular y patológico, puede situarse en cualquier zona de este haplotipo. Al igual que en los estudios de ligamiento cromosómico del pasado, la identificación de las variantes/genes causantes en un haplotipo requiere una combinación de análisis adicionales de asociación (mapeo fino)^{149,150} y experimentación funcional en sistemas modelo.¹⁵¹

de los contribuyentes genéticos subyacentes, el impacto de la genética sobre nuestra comprensión de la biología de la enfermedad, y la traducción en la atención clínica a corto y largo plazo.

Endocrinopatías mendelianas

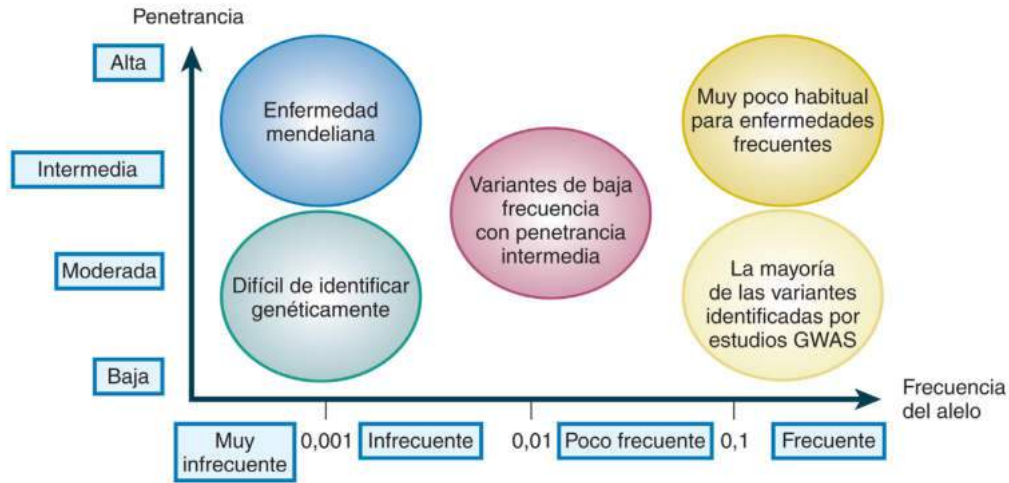
Arquitectura genética

Las enfermedades mendelianas representan un extremo de un espectro de las posibles arquitecturas genéticas (v. fig. 3.2). Los alelos que causan enfermedades mendelianas se encuentran en un *pequeño número de genes*, característicamente son *infrecuentes* ($< 1:1.000$), pueden tener (aunque no siempre) *alta penetrancia* y siguen patrones sencillos de herencia dominante y recesiva. Se consideran monogénicos porque una mutación en un único gen causa la enfermedad en un individuo o una familia. Pero cuando se identifican las diferentes familias con segregación de la misma enfermedad mendeliana y se mapean las variantes genéticas causantes, a menudo se observa *heterogeneidad genética*: diferentes alelos en diferentes genes pueden causar la misma enfermedad. Algunos trastornos mendelianos (p. ej., MEN2) muestran mutaciones recurrentes en el mismo gen, pero de diferente forma molecular y localización, fenómeno denominado *heterogeneidad alélica*. En otros trastornos (p. ej., paraganglioma familiar) están implicados múltiples genes en diferentes cromosomas, y cada uno de ellos causa la misma enfermedad o similar en diferentes individuos. Este fenómeno, las variantes en diferentes genes que causan la misma enfermedad, se denomina *heterogeneidad de locus*. Es importante tener en cuenta que la heterogeneidad de locus está intrínsecamente ligada a la precisión de la definición de la enfermedad. Por ejemplo, la HSC puede estar causada por defectos en múltiples genes que codifican las enzimas de la biosíntesis de corticoesteroides (*CYP21A2*, *CYP11B1*, *CYP17A1*, *HSD3B2*, *POR*, *StAR*; v. capítulo 15). Sin embargo, si se mejora el fenotipo de HSC para incluir las determinaciones bioquímicas (mineralocorticoides, hormonas sexuales y valores de electrolitos), aparecen subtipos individuales, cada uno de los cuales posee una arquitectura genética más sencilla (es decir, heterogeneidad de locus reducida).

Cuando se comparan con las enfermedades poligénicas frecuentes, los trastornos mendelianos muestran una heterogeneidad de locus relativamente menor. En otras palabras, una fracción considerable de los casos de enfermedad mendeliana pueden explicarse en gran medida por mutaciones de uno o unos pocos genes. Por ejemplo, las mutaciones recurrentes en un único gen (el *MEN1* epónimo) suponen un 70% de las familias con segregación del síndrome clínico MEN1. Incluso en este caso mendeliano clásico, sin embargo, la arquitectura genética sigue estando definida de forma incompleta, ya que el 30% de los casos no tienen mutación en *MEN1*. Por ello, gran parte de la arquitectura genética de las enfermedades mendelianas continúa siendo un territorio inexplorado para el mapeo genético. La tecnología de secuenciación moderna ha facilitado el renacer del mapeo genético de la enfermedad mendeliana y ayudará a mejorar nuestra comprensión de la base genética de los trastornos mendelianos. Mediante la secuenciación del exoma en dos individuos de una familia con hipolipidemia combinada familiar (v. capítulo 41), los investigadores identificaron dos mutaciones sin sentido en *ANGPTL3* que se segregaban con lipoproteínas séricas bajas cuando aparecía en el genotipo de otros miembros de la familia.¹⁴ Estas mutaciones y el gen *ANGPTL3* se encontraban en la región identificada mediante mapeo por ligamiento tradicional¹⁴ y podían detectarse rápidamente porque se había determinado la secuencia de todos los exones de esa región.

Biología de la enfermedad

Todas las glándulas endocrinas, desde la hipófisis hasta la suprarrenal, pueden estar afectadas por trastornos mendelianos bien descritos o menos caracterizados. El conocimiento de los mecanismos de la biología de la enfermedad se ha obtenido a partir del descubrimiento de la identidad de los genes que conducen a enfermedad. Cuando todas las mutaciones en varios genes diferentes pueden causar una enfermedad



• **Figura 3.2** Arquitectura genética de las enfermedades frecuentes y mendelianas. En un extremo del espectro están las enfermedades causadas por pocas variantes en pocos genes, cada una de ellas con un gran efecto individual sobre el riesgo de la enfermedad. En el otro extremo del espectro están las enfermedades y rasgos frecuentes causados por los efectos combinados de muchas variantes que se observan con frecuencia en la población, y cada una de ellas tiene un efecto individual moderado. GWAS, asociación del genoma completo. (Reproducido a partir de McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet.* 2008;9[5]:356-369.)

(heterogeneidad de locus), se hace posible el conocimiento adicional de los mecanismos en fisiopatología molecular. Esto tiene sentido intuitivo en el contexto de la comprensión molecular de los genes como proteínas codificadoras que actúan en conjunto para llevar a cabo funciones celulares. Por ejemplo, el síndrome de Noonan (caracterizado endocrinológicamente por estatura baja variable, pubertad tardía y criptorquidia, junto con características dismórficas y defectos cardíacos variables [v. capítulo 24]) está causado característicamente por la activación de la vía de señal RAS-MAPK (proteína cinasa activada por mitógenos). Se ha demostrado que todas las mutaciones dominantes de aumento de función en múltiples miembros de la vía (*PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *RAF1*, *BRAF*, *NRAS*) causan síndrome de Noonan. En otros trastornos surge un cuadro más complejo en el que están implicadas múltiples vías moleculares. Por ejemplo, el síndrome de Kallmann (v. capítulo 26), que se origina por un defecto de migración de las neuronas GnRH durante el desarrollo fetal, presenta herencia ligada a X (*KAL1*), autosómica dominante (*FGFR1*) y autosómica recesiva (*PROK2*). Se piensa que el producto génico de *KAL1*, una proteína secretada llamada *anosmina*, interacciona con el receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGF), mientras que el producto génico de *PROK2*, la proteína secretada prokinetina 2, interacciona con un receptor diferente. Ambas vías de señal son necesarias para la migración neuronal de la GnRH.

A nivel de un único gen/locus, las correlaciones genotipo-fenotipo con el mapeo de la heterogeneidad alélica para la heterogeneidad fenotípica pueden proporcionar un conocimiento detallado de cómo afectan las alteraciones de la función génica a la gravedad de la enfermedad. La HSC causada por deficiencia de *CYP21A2* es un caso clásico. Se han identificado varias variantes genéticas, como deleciones con desplazamiento del marco de lectura, alteraciones de la zona de empalme y mutaciones de sentido erróneo (v. capítulo 24) en *CYP21A2*. Este espectro de alelos se ha mapeado para un espectro bioquímico de actividad de la enzima 21-hidroxilasa, que a su vez se mapea para un espectro de características clínicas a lo largo de los ejes de suficiencia mineralocorticoide, exceso de andrógeno y elevación de ACTH (v. capítulo 24). En este trastorno es posible hacer predicciones acerca del fenotipo clínico (clasificado como pierde-sal, virilizante simple y no clásico) basándose en el genotipo. Especialmente, el valor predictivo positivo (VPP, la fuerza de correlación genotipo-fenotipo) es más intenso para las variantes que afectan gravemente la función del gen *CYP21A2*, y predice que causan enfermedad grave (pierde-sal, VPP

~100%). El poder predictivo es más débil para las variantes genéticas que se espera que tengan efectos más moderados sobre la función del gen y que, por tanto, dan lugar a enfermedad más leve (no clásica, VPP ~60%). Parte de esta complejidad se debe a la actividad enzimática 21-hidroxilasa potencialmente compensadora de *CYP2C19* y *CYP3A4*, una forma de interacción gen-gen. Las correlaciones genotipo-fenotipo deben establecerse empíricamente y en muchos casos no son posibles. Incluso cuando se identifican mutaciones de diferente gravedad molecular, puede que no afecten al fenotipo de forma predecible. Por ejemplo, se han identificado muchos individuos con variantes genéticas en el gen *SRD5A2* (que codifica la 5 α -reductasa de tipo 2) de diversa gravedad y localización molecular (v. capítulo 24), pero no existe una correlación evidente entre el genotipo y el grado clínico de virilización.

Un segundo ejemplo de sinergia entre la NGS y el diseño clásico de estudios genéticos reveló mutaciones de ganancia de función en los genes *KCNJ5* y *CACNA1D* como causas de hiperaldosteronismo.^{15,16} Mediante la secuenciación de exomas en una serie de adenomas productores de aldosterona procedentes de individuos con hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn), los investigadores identificaron mutaciones de sentido erróneo en el gen *KCNJ5* en cerca de un tercio de los tumores de individuos no relacionados. También identificaron una mutación de sentido erróneo separada en *KCNJ5* en una familia mendeliana con hipertensión, hiperaldosteronismo primario e hiperplasia suprarrenal masiva (hiperaldoosteronismo familiar de tipo 3; v. capítulo 16). Los estudios bioquímicos y electrofisiológicos de seguimiento mostraron que esta serie de mutaciones somáticas y hereditarias de sentido erróneo eliminaban la selectividad iónica en el producto génico de *KCNJ5*, un canal de potasio. El aumento de la conductancia de sodio a través de estos canales mutantes causaba despolarización de membrana de las células suprarrenales corticales de la zona glomerular, estimulando la liberación de aldosterona y la proliferación celular.

Como se ha demostrado anteriormente, las modernas técnicas de secuenciación del genoma facilitan la identificación de las mutaciones patógenas. Sin embargo, la traducción de las mutaciones en un mecanismo de enfermedad requiere sistemas relevantes de modelos experimentales y una correlación estrecha con el fenotipo humano. El SHP1a (v. capítulo 29) con pubertad precoz independiente de gonadotropina es un ejemplo clásico de la relación reiterativa entre mutaciones, fenotipos humanos y experimentos de laboratorio. Algunos individuos con SHP1a albergan la mutación de sentido erróneo Ala366Ser en una

proteína G estimuladora (G_s). Esta mutación desestabiliza la proteína, causando pérdida de función en la mayoría de los tejidos corporales y, por tanto, resistencia a la hormona. Pero estos portadores de la mutación también mostraban testotoxicosis paradójica congruente con el aumento de función de G_s . La paradoja de que la misma mutación cause tanto pérdida como aumento de función se resolvió con una serie de experimentos que mostraban que la mutación Ala366Ser causaba un efecto dependiente de la temperatura, fisiológicamente relevante a la temperatura normal para las células de Leydig. En la mayoría de los tejidos que se mantenían a 37 °C, la proteína G_s mutante se desestabilizaba, mientras que en las células de Leydig (dentro de los testículos, mantenidas a una temperatura 3-5 °C menor), la G_s mutante mostraba un aumento de actividad. La aclaración de este mecanismo requirió la observación del fenotipo discordante (testotoxicosis) y la caracterización bioquímica en el sistema fisiológico relevante (células de Leydig a menor temperatura).

Traducción clínica

Las posibles aplicaciones clínicas de la correlación genotipo-fenotipo son el descubrimiento de las dianas, la predicción del riesgo y la elaboración de farmacoterapia basada en el genotipo. La existencia de variantes con pérdida de función y aumento de función en una serie alélica y su concordancia con fenotipos opuestos puede proporcionar un fundamento para la modulación terapéutica de la función del gen.¹⁷ Por ejemplo, las mutaciones inactivadoras en el receptor KISS1R causan hipogonadismo hipogonadótropo, mientras que la variante de sentido erróneo Arg386Pro en *KISS1R* se asocia con pubertad precoz central. La kisspeptina, el ligando agonista del receptor KISS1R, ha demostrado ser prometedora como tratamiento de fertilidad.¹⁸

La correlación genotipo-fenotipo puede usarse para predecir el riesgo de enfermedad en portadores asintomáticos. Antes de la identificación y clonación del protooncogén *RET*, las familias con MEN2 se controlaban en busca de cáncer medular de tiroides (CMT) mediante pruebas de estimulación con calcitonina. Una vez establecido que las mutaciones en *RET* causaban MEN2A/B y CMT, se hizo evidente que podían mapearse las mutaciones específicas para los diferentes síndromes. El producto del gen *RET* codifica un receptor de superficie celular tirosina cinasa. Las mutaciones en el dominio extracelular predisponen a MEN2A (caracterizado por CMT, feocromocitomas e hiperparatiroidismo), mientras que las mutaciones en el dominio intracelular de tirosina cinasa predisponen a MEN2B (caracterizado por CMT, feocromocitomas y neuromas mucosos) (v. capítulo 42). La agresividad clínica del CMT, la condición *sine qua non* de los tres síndromes, es mayor en el tipo MEN2B y menor en el MEN2A, y el CMT familiar es el que muestra la menor propensión a crecer y metastatizar. Ahora, la correlación genotipo-fenotipo bien definida entre las mutaciones *RET* específicas y la agresividad clínica del CMT establece el momento de la tiroidectomía profiláctica salvadora en portadores de mutaciones *RET*.¹⁹ La clave para establecer clínicamente una predicción de riesgo sólida basada en las correlaciones genotipo-fenotipo es una serie alélica bien diferenciada derivada de múltiples individuos/familias. El consenso de la correlación genotipo-fenotipo para la tiroidectomía profiláctica en los portadores de la mutación *RET* derivó del análisis de más de 200 individuos de más de 100 familias (v. capítulo 42).

El diagnóstico genético también puede informar directamente de la farmacoterapia en varios trastornos mendelianos. Un ejemplo clásico es la obesidad causada por deficiencia de leptina (v. capítulo 40), que puede tratarse con inyecciones de leptina exógena. Otros ejemplos son la diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY) *HNF1A* y la diabetes neonatal (que se comenta en detalle más adelante), causadas por genes cuyas propiedades predicen una respuesta excelente a las sulfonilureas. En el caso del hiperinsulinismo congénito, las mutaciones autosómicas recesivas en *ABCC8* o *KCNJ11* se correlacionan con enfermedad difusa en la imagen espectroscópica y ausencia de respuesta al tratamiento médico (diazóxido); estos individuos requieren pancreatectomía casi total para controlar la hipoglucemia.²⁰

Diabetes de tipo 2

Arquitectura genética

La diabetes de tipo 2 (DM2) es un trastorno poligénico multifactorial cuya manifestación depende de la interacción de múltiples factores de riesgo genéticos y ambientales. Los cálculos de heredabilidad muestran una fuerte evidencia de agregación familiar, que varía entre el 40⁷ y el 80%.⁸ Aproximadamente el 5% de los casos de diabetes que pueden clasificarse como no autoinmunitaria se originan en un trastorno de un único gen, siguen patrones de herencia mendeliana y se agrupan en síndromes definidos clínicamente. Estos síndromes diabéticos mendelianos son la diabetes neonatal, la MODY y las lipodistrofias congénitas.²¹ Hasta la fecha, los estudios de ligamiento familiar han implicado con éxito aproximadamente a 30 genes como causas monogénicas de diabetes.²²

Los factores genéticos subyacentes a la mayor parte de casos de DM2 (el 95% de los casos) cumplen un modelo poligénico; el riesgo de enfermedad depende de la contribución independiente de variantes genéticas en múltiples genes, cada una de ellas con un efecto moderado. El esclarecimiento parcial de estos factores de riesgo genéticos requirió la aparición de los estudios de asociación genéticos/GWAS, y la reunión de cohortes de miles de casos y sujetos control.²³ A partir de 2014 se han identificado cerca de 70 locus de análisis agregados sobre aproximadamente 150.000 casos y controles. Tomados en conjunto, estos locus suponen aproximadamente un 6% de la heredabilidad para la DM2.²³ De estos locus, un SNP en *TCF7L2* (con aumento del riesgo de presentar el alelo con una frecuencia de ~30%) tiene el mayor efecto global sobre el riesgo, y confiere un aumento del riesgo de 1,4 veces por alelo.²³

En cambio, la diabetes de tipo 1 muestra una arquitectura genética algo diferente, con locus frecuentes de gran efecto (una variante en el locus *HLA* que se encuentra en el 61% de la población confiere un aumento del riesgo cinco veces mayor,²⁴ y una variante frecuente en el gen de la insulina produce un aumento del riesgo tres veces superior). Este hallazgo era congruente con los estudios anteriores de los años ochenta que calculaban que el 50% de la heredabilidad de la diabetes de tipo 1 se explicaba por los haplotipos frecuentes en el locus *HLA*.^{25,26} Es importante señalar que los genes implicados en las causas monogénicas de diabetes también contribuyen a las formas poligénicas, pero a través de variantes genéticas diferentes. Se halló que los genes asociados con síndromes diabéticos mendelianos, como *KCNJ11* (diabetes neonatal), *HNF1A* (MODY2) y *PPARG* (lipodistrofia parcial familiar 3),²⁷ albergaban variantes frecuentes que conferirían riesgo para la DM2.^{21,28} Por el contrario, los genes encontrados por primera vez asociados con diabetes mediante GWAS han identificado posteriormente que tienen alelos infrecuentes con alta penetrancia. Por ejemplo, las variantes frecuentes no codificadoras señalaban el gen *MTNR1B* (que codifica el receptor de melatonina) como un locus asociado a DM2 (riesgo 1,15 veces mayor).²⁹ Posteriormente, los estudios de resecuenciación a gran escala identificaron múltiples variantes codificadoras infrecuentes del mismo gen (presentes en < 1:1.000 individuos), que conferirían un aumento del riesgo de DM2 mayor de cinco veces.³⁰

Los estudios de mapeo realizados en diversas poblaciones revelan tanto similitudes como diferencias en los factores de riesgo genéticos que contribuyen a diabetes entre diferentes grupos ancestrales. Un GWAS de DM2 realizado en múltiples poblaciones/genealogías (europeas, del sur de Asia, del este de Asia, latinas, afroamericanas)³¹ reveló que muchas variantes frecuentes se comparten entre poblaciones con efectos equivalentes sobre el riesgo de enfermedad, independientemente de la ascendencia. Este modelo es congruente con el origen de la mayoría de las variantes frecuentes en una población africana ancestral (v. tabla 3.3), pero también se han identificado efectos llamativos específicos de la genealogía. Un GWAS de DM2 realizado en individuos de ascendencia latina y mexicana identificó un SNP frecuente en un locus que contenía los genes *SLC16A11/13* y que confiere un riesgo de diabetes 1,25 veces mayor.³² El mismo locus se identificó en otro GWAS

de DM2 llevado a cabo en individuos japoneses.³³ Puesto que los SNP asociados son infrecuentes en europeos, el locus no se ha detectado en GWAS en poblaciones de ascendencia europea. De forma similar, una variante frecuente en *TBC1D4* en individuos de Groenlandia (presente en un 17% de la población de Groenlandia) aumenta intensamente el riesgo de DM2 (aumento del riesgo 10 veces).³⁴ Esta variante, que causa un truncamiento prematuro y se asocia con resistencia elevada del músculo a la insulina, es extremadamente infrecuente en Europa continental y probablemente se hizo frecuente en Groenlandia porque estaba presente en los antepasados fundadores de la población actual de Groenlandia.

En resumen, los estudios de mapeo genético durante las últimas tres décadas han revelado una arquitectura genética para la DM2 con extensa heterogeneidad alélica y de locus. En relación con la cuantía del efecto y la frecuencia del alelo, hasta ahora la arquitectura genética de la DM2 consta de algunas variantes muy infrecuentes de gran efecto, algunas variantes frecuentes con efectos pequeños a moderados (aumento del riesgo 1,2 a 1,5 veces) y un mayor número de variantes comunes con efectos incluso más moderados sobre el riesgo de enfermedad, con variantes genéticas infrecuentes y frecuentes que se dispersan en múltiples locus del genoma. Esta arquitectura genética ha demostrado ser característica de otras enfermedades frecuentes²⁴ (v. fig. 3.2) y refleja tanto la arquitectura genética subyacente de la enfermedad como la capacidad de los grandes GWAS para detectar de forma fiable las variantes frecuentes de efecto moderado.

Biología de la enfermedad

En las últimas tres décadas, los descubrimientos genéticos en DM2 han originado un entendimiento molecular de los mecanismos de la enfermedad, han destacado las diferencias entre glucemia y DM2, y han involucrado a una fisiología previamente desconocida en la patogenia de la enfermedad.

Respaldo la concepción fisiológica actual de la DM2 como un trastorno por disminución de la producción de insulina, así como de disminución de la sensibilidad a esta, el mapeo genético ha señalado una base molecular para ambos ejes. Los individuos prediabéticos que albergan variantes asociadas con DM2 en los genes de las células β (*SLC30A8*, *HNF1A*) y en los genes supervivientes de las células (*CDKAL1*) presentan una disminución de la secreción de insulina (valoración del modelo homeostático B; v. capítulo 34).²⁸ Sin embargo, los individuos prediabéticos que albergan variantes asociadas a DM2 en genes de los adipocitos (*PPARG*, *KLF14*) tienden a un aumento en el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (v. capítulo 34).²⁸ Cerca del 30% de los SNP asociados a DM2 apuntan a la secreción de insulina/función de las células β , y un 15%, a la resistencia a la insulina.²² Es interesante que los SNP que se asocian con la secreción de insulina en individuos prediabéticos predigan la DM2 incidental, mientras que los SNP asociados a resistencia a la insulina no la predicen.³⁵ Estos hallazgos de epidemiología genética son congruentes con insuficiencia de las células β como vía final común para la manifestación de hiperglucemia y el diagnóstico de DM2. Es importante señalar que más de la mitad de los SNP y los genes asociados no pueden conectarse con la secreción o la sensibilidad a la insulina. Sus mecanismos patógenos siguen pendientes de dilucidar mediante investigación fisiológica y funcional.

Incluso sin una comprensión completa de su mecanismo causal molecular/celular, el gran número de locus asociados a DM2 (~70 a partir de 2014) se han utilizado para mejorar la clasificación de la enfermedad. El examen cuantitativo de rasgos glucémicos (producción de insulina, sensibilidad, procesamiento y glucosa en ayunas) en individuos no diabéticos con genotipo para 37 variantes genéticas frecuentes asociadas con DM2 permitió a los investigadores agrupar los genes con rasgos glucémicos para definir los subtipos diferenciados de diabetes.³⁶ Por ejemplo, los individuos que albergan variantes en *MNTR1B* y *GCK* manifestaron una combinación de hiperglucemia en ayunas y disminución de secreción de insulina, mientras que los que alojaban

variantes en *SLC30A8*, *CDKN2A/B*, *TCF7L2* y otros genes presentaban principalmente disminución de la secreción de insulina. En especial, muchos genes no se agrupaban con rasgos glucémicos predefinidos, lo que indica de nuevo que la descripción fisiológica actual de la DM2 sigue estando incompleta.

El mapeo genético también ha corroborado la intersección identificada epidemiológicamente entre DM2 y obesidad. Se identificó un SNP en el segundo intrón del gen *FTO* paralelamente en un GWAS para la DM2³⁷ y para la obesidad.³⁸⁻⁴⁰ La asociación para la DM2 desaparecía completamente con la corrección para el índice de masa corporal (IMC), lo que indica que este SNP aumentaba el riesgo de DM2 al aumentar el IMC. Es interesante que este locus ilustre algunas de las dificultades al proseguir desde la señal a la función en los GWAS. Aunque inicialmente se pensó que este SNP ejercía su efecto sobre el IMC y afectaba a la función del gen *FTO*, los estudios detallados de los mecanismos han revelado que puede funcionar alterando la cantidad de expresión de *IRX3*, un gen distante cerca de un millón de bases.⁴¹ Aunque los estudios iniciales en ratones mostraron que el aumento de la dosis de gen *Fto* incrementaba la ingesta alimentaria llevando a un aumento de la masa grasa,⁴² no se ha encontrado una relación entre los SNP asociados a enfermedad y el grado de expresión o función de *Fto*.⁴³

Incluso más recientemente, las variantes de empalme alternativo que generan codones de parada prematuros y pérdida de función en el *ADCY3* (un gen altamente expresado en el tejido adiposo visceral) se han identificado como causas de un mayor riesgo de IMC y DM2. Estudios funcionales concordantes en ratones con pérdida de función que causan obesidad, hiperfagia y resistencia a la insulina sugieren que el *ADCY3* puede ser un nuevo objetivo terapéutico.⁴⁴

Mientras que la DM2 se diagnostica sobre la base de la hiperglucemia, el mapeo genético ha revelado que los genes que determinan la glucosa en ayunas son en parte diferentes de los asociados a DM2. La comparación del GWAS realizado para las concentraciones de glucosa sanguínea en no diabéticos frente a DM2 en estudios de casos y controles reveló que la glucemia y la DM2 tienen diferentes asociaciones genéticas.⁴⁵ Algunos genes albergan variantes que aumentan las concentraciones de glucosa sanguínea y el riesgo de DM2, mientras que otras alteran las concentraciones de glucosa sanguínea, pero no confieren riesgo de DM2. Por tanto, los dos fenotipos tienen una biología tanto frecuente como distintiva. Además, es importante tener en cuenta que la base genética para sustituir las determinaciones de glucemia no siempre señala a genes que alteran específicamente la fisiología glucémica. Un ejemplo particularmente destacado es la asociación de los valores de hexocinasa 1 (*HK1*) con los de hemoglobina A_{1c}, pero no con las variaciones de la glucemia de ayunas o dinámica.⁴⁶ Se pensó que la variante genética en *HK1* altera los valores de la hemoglobina A_{1c} como consecuencia de una alteración del período de vida de los eritrocitos y anemia.⁴⁶

Traducción clínica

El principio de que la genética señala objetivos terapéuticos importantes en la DM2 está bien validado. Tanto las variantes genéticas infrecuentes como frecuentes se relacionan con *PPARG*, la diana terapéutica de las tiazolidinas para la DM2 sindrómica frecuente.²⁷ De forma similar, las variantes infrecuentes en el receptor de sulfonilurea (codificado por *ABCC8*) causan diabetes neonatal.⁴⁷ Aunque estos hipoglucemiantes orales se identificaron en la era pregenética, señalan un futuro optimista para el descubrimiento de fármacos guiados por la genética, lo que requerirá un entendimiento detallado del mecanismo de los genes mapeados por los estudios realizados hasta la fecha. Un objetivo particularmente atractivo propuesto por la genética es el gen *SLC30A8*, que codifica un transportador de cinc que se expresa casi exclusivamente en el páncreas endocrino (ZnT8). Se halló que la variante de sentido erróneo frecuente R325W en la proteína codificada por el gen *SLC30A8* (presente en ~1:3 de los individuos en la mayoría de poblaciones continentales) se asociaba con protección de la DM2 (disminución del riesgo 1,18 veces).⁴⁸ Las variantes infrecuentes en

SLC30A8 que truncan las proteínas (presentes en ~2:1.000 individuos) también se han asociado con protección de la DM2 con un mayor efecto (disminución del riesgo 2,6 veces).⁴⁹ El hallazgo de individuos heterocigóticos defectivos para *SLC30A8* que están protegidos contra la DM2 y no tienen otro fenotipo deletéreo ofrece una hipótesis terapéutica tentadora de que un inhibidor químico o un anticuerpo contra *SLC30A8* podrían tratar la diabetes y minimizar los efectos secundarios.

En el campo de la predicción del riesgo, la genética aún no ha tenido un impacto fundamental en la DM2, ya que los factores de riesgo clínicos existentes ya predicen bien la enfermedad. Las variantes genéticas frecuentes, por virtud de su frecuencia relativamente elevada, pueden explicar gran parte de la heredabilidad de un rasgo/enfermedad, pero tienen pocos efectos sobre el individuo. Por ejemplo, la variante P12A, frecuente en *PPARG*, se asocia con un riesgo de DM2 1,25 veces mayor.⁵⁰ Basándose en la elevada frecuencia en la población de la variante de riesgo (85% P), si teóricamente se sustituye cada P por A en la población, se eliminaría un 20% de la diabetes. A pesar de este increíble riesgo atribuible a la población, cualquier individuo dado que porte la variante P solo tiene un aumento del riesgo de diabetes del 25% en comparación con alguien que porte la variante A. Dada la alta frecuencia en la población de las variantes frecuentes, en el mismo individuo se encuentran muchas variantes de susceptibilidad a la enfermedad, y cada una de ellas confiere un aumento moderado del riesgo. La accesibilidad progresiva a la secuenciación del genoma hace factible confirmar todas las variantes conocidas que confieren riesgo en un individuo al mismo tiempo y combinarlas para la predicción del riesgo de forma más significativa clínicamente. Los investigadores han intentado combinar las variantes frecuentes en una puntuación de riesgo genético con éxito moderado. Para la DM2, una puntuación de riesgo que combinaba 18 variantes frecuentes (incluida *PPARG* P12A) mostraba un riesgo 2,6 veces mayor en el grupo de alto riesgo frente al de bajo riesgo.⁵¹ En cambio, la simple comunicación de los antecedentes familiares de diabetes aumenta el riesgo de tres a siete veces.⁵²

En la diabetes monogénica, ha tenido éxito la confección de la farmacoterapia basándose en el genotipo; la era de secuenciación del genoma promete beneficiar a un grupo de individuos más extenso. El ejemplo clásico de farmacoterapia guiada por el genotipo es el de los individuos con *MODY2* causada por mutaciones autosómicas dominantes en el gen *GCK*. Estos individuos cumplen criterios diagnósticos de diabetes, pero son capaces de regular la glucemia en un punto de ajuste más alto, evitando así todas las complicaciones secundarias (v. capítulo 35). Por ello, el diagnóstico genético de diabetes relacionada con *GCK* puede permitir que estos individuos eviten la farmacoterapia. Los sujetos con diabetes neonatal permanente causada por mutaciones en *ABCC8* o *KCNJ11* pueden tratarse con seguridad con altas dosis de sulfonilureas en lugar de insulina.^{53,54} Es probable que se encuentre que los individuos con mutaciones funcionales en *ABCC8* o *KCNJ11* no se manifiestan con el síndrome neonatal clásico y se clasifiquen como DM2 común, pero siguen respondiendo preferentemente a las sulfonilureas. Probar esto requerirá la identificación de estos pacientes y la realización de ensayos clínicos prospectivos. Los ensayos prospectivos con intervenciones basadas en el genotipo se han llevado a cabo en individuos con *MODY3* causada por mutaciones en *HNF1A* y han demostrado la superioridad de las sulfonilureas sobre la metformina.⁵⁵ Resulta interesante que la secuencia del exoma de grupos de casos y controles latinoamericanos con DM2 revelara la variante *HNF1A* E508K, previamente definida como *MODY3*, confiriendo un riesgo de DM2 cinco veces mayor aproximadamente en 1:1.000 individuos. Estos datos demuestran que E508K no tiene penetrancia completa; no obstante, los sujetos portadores pueden seguir beneficiándose preferentemente del tratamiento con sulfonilurea, al igual que sus homólogos con *MODY3* clínicamente definida.

La secuenciación a gran escala de los genes de las diabetes monogénicas conocidas ha descubierto muchas variantes nuevas de codificación de proteínas; estos presentan una oportunidad para la farmacogenética y un desafío. Por ejemplo, la secuenciación de *PPARG* aproximadamen-

te en 20.000 controles de casos de DM2 identificó 49 variantes raras de codificación de proteínas. Tres de las 49 habían sido identificadas anteriormente, se sabía que causaban pérdida de función y se habían asociado con lipodistrofia de origen mendeliano;⁵⁶ 46 variantes eran novedosas y de función desconocida. Las pruebas funcionales de cada una de las variantes con respecto a su capacidad para producir la diferenciación de adipocitos revelaron nueve de las variantes novedosas que causan la pérdida de la función *PPARG*, y el resto son indistinguibles del tipo silvestre.⁵⁶ Las variantes que causan la pérdida de función confieren un riesgo siete veces mayor de DM2, mientras que las variantes de tipo silvestre no confieren ningún riesgo adicional de DM2. Para abordar el desafío de interpretar nuevas variantes de codificación de proteínas en la escala en que se están descubriendo (1:500 individuos en las poblaciones generales portan una variante de codificación de proteínas rara en *PPARG*) y cuáles podrían ser susceptibles de farmacoterapia, los investigadores aplicaron biología sintética y secuenciación de nueva generación para sintetizar y probar funcionalmente todas las variantes de codificantes de proteínas posibles (~10.000) en *PPARG*.⁵⁷ Usando la «tabla de consulta» resultante para la función *PPARG*, los investigadores clínicos identificaron dos mutaciones *PPARG* (R308P y A261E) en pacientes afectados por diabetes y lipodistrofia parcial, y respuesta *in vivo* demostrada a las tiazolidinedionas.⁵⁸ Estos estudios demuestran una prueba de concepto para el uso de información genética y caracterización funcional de alto rendimiento para guiar la farmacoterapia en otros genes de enfermedades monogénicas.

Estatura baja

Arquitectura genética

La estatura del adulto es un rasgo cuantitativo poligénico con una heredabilidad del 80%.⁶ Muchos síndromes mendelianos (v. capítulo 25) se manifiestan con grandes variaciones fenotípicas de la estatura, y más de 150 genes se han asociado con estatura baja o sobrecrecimiento monogénicos. Característicamente, la cuantía del efecto de estos alelos infrecuentes con alta penetrancia es grande, hasta de 300 mm (con una desviación estándar [DE] para altura igual a 55-60 mm). Los factores genéticos subyacentes a la mayor parte de las variaciones en la altura humana son poligénicos. Reuniendo más 690.000 muestras europeas, los GWAS han identificado más de 3.290 locus independientes asociados con la altura⁵⁹ a través de la asociación de variantes frecuentes. Las variantes frecuentes suponen aproximadamente un 60% de la heredabilidad.^{59,60} La cuantía del efecto para estos alelos frecuentes está entre < 1 y 15 mm (< 0,02-0,2 DE). Tomados en conjunto, estos estudios de mapeo genético muestran que la genética de la altura consta de los efectos aditivos de alelos frecuentes y de efectos individuales moderados, excepto en los individuos muy bajos (> 2 DE por debajo de la media).⁶¹ En los sujetos extremadamente bajos, es probable que los alelos infrecuentes con un gran efecto tengan una mayor función.⁶¹ Muchos de los genes (más de los esperados por el azar) en locus asociados a la altura identificados por GWAS contienen alelos monogénicos raros. Estos genes asociados a la altura con frecuencia también albergan alelos comunes que contribuyen a las variaciones poligénicas de la estatura.⁵⁹ Un ejemplo clásico es *GHI* (deficiencia aislada 1a de GH; v. capítulo 25). Esta superposición considerable indica que los genes en locus asociados que demostrarán alelos infrecuentes con gran efecto pueden ser los candidatos principales para estudios de resecuenciación para descubrir nuevas causas monogénicas de alteraciones de la estatura.⁶²

Las causas genéticas de baja estatura incluyen el síndrome de Turner, mutaciones en la vía del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)/GH y mutaciones *SHOX*. Los GWAS previos identificaron 700 variantes comunes que explican aproximadamente el 20% de la variación de altura en la población, con un 1,7% adicional causado por variantes de codificación raras. Después de excluir factores ambientales como la nutrición, la causa del 60 al 80% de la variación de altura sigue siendo desconocida, pero gran parte de esto es atribuible a variantes comunes que aún no se han identificado como asociadas

con la altura.⁶² La estatura baja, pero no la estatura alta, se ha asociado con deleciones en el genoma. Mediante la comparación sistemática de VNC en genomas de más de 4.000 individuos con retraso del desarrollo y anomalías congénitas frente a 7.000 sujetos control de la población, los investigadores observaron que los individuos con estatura baja albergaban un número excesivo de deleciones de baja frecuencia (que se encuentran en < 5% de la población).⁶³ Los individuos de la cohorte clínicamente diagnosticada de baja estatura mostraron una pérdida media de 900.000 pb en el genoma.⁶³

En resumen, la arquitectura genética de la estatura es congruente con la teoría clásica y los modelos animales⁶⁴ para un rasgo cuantitativo poligénico: miles de variantes genéticas en cientos de genes contribuyen a la variabilidad genética de la altura. La mayor parte de la variación genética en la estatura (97%) se produce por los efectos aditivos de variantes frecuentes, cada una de las cuales contribuye con un efecto moderado. Las variantes infrecuentes de gran efecto a menudo causan síndromes mendelianos que se agrupan en el extremo inferior de variación de la estatura.

Biología de la enfermedad

El mapeo de los genes que influyen tanto en la variación normal como extrema de la estatura ha revelado diversas vías moleculares que actúan en múltiples tipos de tejidos y que operan mediante mecanismos tanto endocrinos como autónomos celulares.

El mapeo genético en individuos con valores bajos de GH y estatura baja ha definido los múltiples componentes del eje GH/IGF-1 como una vía endocrina clave en la regulación de la estatura humana (v. capítulo 25). Estos componentes incluyen hormonas, sus receptores, proteínas de unión y proteínas de señalización intracelular, como la GH, el receptor de GH (GHR), el receptor de hormona liberadora de GH (GHRHR), STAT5B, la subunidad ácido lábil de IGF (IGFALS), el IGF-1 y el receptor de IGF-1 (IGF-1R). La biodisponibilidad de el IGF varía de acuerdo con su asociación con proteínas de unión a IGF, incluido IGFBP3. Recientemente, la WES en dos familias con baja estatura y microcefalia descubrió el papel fundamental de la regulación de PAPP-A en la señalización de IGF. PAPP-A es una metaloproteinasas que escinde las proteínas de unión a IGF para liberar la hormona activa cerca de los receptores de IGF. Las mutaciones de pérdida de función homocigóticas heredadas en PAPP-A dieron como resultado un retraso de crecimiento progresivo en varios miembros de la familia a pesar de los elevados niveles circulantes de IGF total.⁶⁵ Un meta-análisis posterior sobre los datos de asociación de la matriz de exoma para la altura identificó variantes de codificación de baja frecuencia en *STC2* (estaniocalcina 2) con profundos efectos sobre la altura. *STC2* se une e inhibe covalentemente a PAPP-A.⁶⁶ Las mutaciones de sentido erróneo en *STC2* disminuyen la unión de PAPP-A, lo que da lugar a una mayor actividad de PAPP-A, mayor disponibilidad de IGF y un aumento asociado de altura de 2 cm de promedio. El mismo estudio identificó mutaciones raras del gen *AR*, *CRISPLD2* e *IHH*, todas las cuales disminuyeron el promedio de altura aproximadamente en 2 cm. Sorprendentemente, estas raras variantes de genes de la vía IGF tienen variedades de efectos que a menudo son 10 veces mayores que la magnitud de las variantes de altura comunes.⁶⁷

La genética también ha señalado la importancia de la hipófisis como una glándula endocrina clave reguladora de la altura, ya que las mutaciones en genes que codifican los reguladores transcripcionales del desarrollo hipofisario, como *HESX1*, *PITX1*, *PITX2*, *PROPI*, *POU1F1* y *LHX3*, también conducen a estatura baja en el ser humano.⁶⁸ A nivel paracrino y autónomo celular, el mapeo genético ha destacado la importancia de la proliferación celular, el depósito de matriz extracelular y el desarrollo de cartílago/hueso. Estos procesos celulares se relacionaron inicialmente debido a los síndromes de estatura baja monogénicos causados por mutaciones en genes como *FGFR3* (acrodrosplasia) y *SHOX* (displasia mesomélica de Langer) o síndromes de estatura alta como *FBN1* (síndrome de Marfan) y *EZH2* (síndrome de Weaver).

Los GWAS para la altura como rasgo poligénico, combinados con la agrupación sistemática de los genes en los locus asociados, han mejorado y ampliado los conocimientos obtenidos a partir de la genética mendeliana. Las variantes frecuentes asociadas con múltiples componentes del eje GH/IGF-1 demuestran la importancia de esta vía en la regulación de la altura dentro de los límites normales.⁶⁹ La asociación del propio TGF- β y de sus proteínas de unión, *LTBP1* a *LTBP3*, complementa el hallazgo de las mutaciones de *FBN1* en el síndrome de Marfan para resaltar la señal que ejerce el TGF- β .⁷⁰ De forma similar, también se destacan las vías de señal de FGF, ya que las variantes frecuentes cercanas a *FGF4* se asocian con la altura, complementando el hallazgo de que las mutaciones monogénicas en *FGFR3* causan acondrosplasia. La combinación de GWAS-genes asociados también ha involucrado en el control genético de la estatura a la vía *hedgehog* (*GLI2*, *LAMA5*), la vía de señal Wnt (*CTNND1*, *FBXW11*, *WNT4*, *WNT5A*) y las cascadas de señal (*SMAD3*, *MTOR*) de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR). Muchos locus asociados no se asocian con las vías anteriores ni con otros procesos tisulares/celulares conocidos, como la formación de hueso/cartílago, lo que implica una biología previamente desconocida en la regulación de la estatura. Un ejemplo importante es la agrupación de micro-ARN *MIR17HG*, que también se identificó como una causa sindrómica de estatura baja.⁷¹ Mediante referencia cruzada de GWAS-genes asociados con micromatrices de expresión génica de miles de muestras de tejido humano, los investigadores han encontrado genes asociados a la altura que se expresan de forma predominante en la placa de crecimiento, y en menor extensión en el cartílago, el hueso y las glándulas endocrinas.^{59,72}

Traducción clínica

El mapeo genético y la caracterización funcional en los trastornos monogénicos de la estatura han dado lugar a avances terapéuticos en las enfermedades de sobrecrecimiento y estatura baja. Un ejemplo clásico es el síndrome de Marfan, en el cual un exceso de señal del TGF- β resultante de los efectos de mutaciones disruptivas en *FBN1* ha conducido al desarrollo de tratamientos antagonistas de TGF- β .⁷³ Los ensayos humanos con el bloqueante del receptor de angiotensina losartán, que presenta propiedades antagonistas del TGF- β en modelos preclínicos *in vivo*, se iniciaron en cohortes de pacientes con síndrome de Marfan.⁷⁴ Los resultados 3 años después del tratamiento mostraron una disminución del diámetro de la raíz aórtica, pero no mayor que con el tratamiento convencional con β -bloqueantes.⁷⁵ La identificación de la mutación activadora G380N en *FGFR3* que causa un 95% de acondrosplasia ha impulsado el desarrollo de inhibidores de la actividad de tirosina cinasa de *FGFR3* a través de pequeñas moléculas,⁷⁶ así como a través de análogos del péptido natriurético de tipo C.⁷⁷

Debido a la magnitud de su efecto sobre la altura, *STC2* representa un nuevo objetivo terapéutico interesante para la baja estatura y la enfermedad asociada a IGF. La sobreexpresión transgénica de *STC2* en ratones causa un retraso del crecimiento posnatal grave que se elimina cuando *STC2* se reemplaza con una proteína mutante que no tiene la capacidad de unirse a PAPP-A. La sobreexpresión de *STC2* puede tratar el exceso de IGF en afecciones que incluyen acromegalia y neoplasias malignas, mientras que bloquear *STC2* con siARN puede ayudar a promover el crecimiento para tratar la baja estatura.^{66,78} El diagnóstico de la estatura baja es una aplicación importante de las pruebas genéticas, particularmente en la población pediátrica. Por ejemplo, la correlación genotipo-fenotipo en la deficiencia de *SHOX* muestra un espectro clínico que varía desde mutaciones homocigóticas con pérdida de función que causan el síndrome grave de displasia mesomélica de Langer hasta defectos heterocigóticos que se encuentran en pacientes con enfermedad sindrómica más leve (discondrosteosis de Léri-Weill, síndrome de Ullrich-Turner) o estatura baja idiopática.⁷⁹ El diagnóstico genético cualifica a estos pacientes para el tratamiento con GH. El diagnóstico genético también permite el cribado dirigido para enfermedades concomitantes. Por ejemplo, los hombres con el probablemente poco diagnosticado síndrome 3-M (causado por mutaciones

en *CUL7*, *OBSL1* o *CCDC8*), clínicamente definido por retraso grave del crecimiento posnatal, *facies* característica y hallazgos radiográficos de anomalías esqueléticas, tienen un riesgo elevado de hipogonadismo primario y deben controlarse.⁷⁹ Igualmente, los individuos con estatura baja secundaria a síndrome de Noonan también se diagnostican con poca frecuencia y tienen un alto riesgo de cardiopatía.⁸⁰ Un trabajo reciente agregó estudio de WES a las pruebas genéticas específicas para evaluar si la secuenciación mejoraría sustancialmente el diagnóstico genético. De 565 pacientes con baja estatura remitidos para evaluación genética, las pruebas genéticas específicas revelaron la etiología genética subyacente en el 13,6% de los pacientes. De los 491 pacientes restantes sin un diagnóstico conocido, 200 se sometieron a estudios de WES, y se encontró una variante en un gen que se sabe que causa baja estatura en un 16,5% adicional de pacientes en esta población, lo que sugiere que agregar estudios de WES puede aumentar el rendimiento diagnóstico.⁶² El diagnóstico genético podría mejorar la atención para la estatura baja al facilitar la identificación temprana, la intervención antes de la pubertad, el cierre de la placa de crecimiento, la detección de comorbilidades conocidas asociadas con el diagnóstico y la posible predicción de la eficacia de intervenciones, como la terapia con GH.

En los trastornos de la estatura monogénicos, la confección de farmacoterapia basada en el genotipo es un tratamiento útil complementario a las pruebas bioquímicas. La estimulación fisiológica y la bioquímica sérica son las pruebas de elección para valorar la sensibilidad y la resistencia a GH, orientando su uso farmacológico. Pero la información genética tiene una función importante para un diagnóstico sólido indicado por las pruebas bioquímicas y para proponer un tratamiento farmacológico alternativo. Por ejemplo, los niños con defectos del receptor de GH o de la vía de señal postreceptor de GH (*STAT5B*) serán candidatos para el tratamiento con IGF-1 recombinante (mecasermina).⁸¹ Los niños con defectos en *IGFALS*, una proteína sérica que estabiliza los IGF, responden mal a ambas medicaciones.⁸² El tratamiento con GH se usa para tratar la estatura baja que se origina en ciertos defectos genéticos fuera del eje GH/IGF-1, pero es costoso y no está indicado en muchos otros. Dada la expresividad variable en muchos trastornos sindrómicos de la estatura, la distinción clínica entre los síndromes que se manifiestan con estatura baja puede constituir un desafío y ser imprecisa. El diagnóstico genético puede resolver la ambigüedad, particularmente en los niños antes de que estén presentes todas las características de un síndrome. Por ejemplo, la GH está contraindicada en los trastornos por rotura cromosómica. El síndrome de Bloom (causado por mutaciones con pérdida de función en *BLM*, que codifica una helicasa de ADN) es uno de estos trastornos que se manifiestan con estatura baja. En ausencia de diagnóstico genético, y solo con pruebas clínicas y bioquímicas, existen ejemplos de niños que han sido tratados durante años con GH hasta desarrollar su manifestación clínica y diagnosticarse el síndrome de Bloom.⁸³

Lípidos y arteriopatía coronaria

Arquitectura genética

Las concentraciones séricas de lípidos constituyen un rasgo poligénico complejo influenciado significativamente por factores ambientales como la dieta. Los cálculos de heredabilidad indican una función importante de los factores genéticos: aproximadamente un 40-60% para el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), cerca de un 40-50% para el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y aproximadamente un 35-48% para los triglicéridos (TG).⁸⁴ Los trastornos monogénicos que causan alteraciones extremas de la lipemia se han asociado con unos 20 genes. Los síndromes dislipidémicos mendelianos pueden manifestarse con anomalías aisladas o combinadas de las lipoproteínas (v. capítulo 41). En el extremo hiperlipidémico, estas anomalías son los síndromes de LDL elevada (hipercolesterolemia familiar, sitosterolemia), TG elevados (deficiencia de lipoproteína lipasa, deficiencia de APOCII), HDL elevada (deficiencia de CETP) y elevación combinada de LDL/TG (hiperlipidemia combinada fami-

liar, disbetalipoproteinemia). También se han identificado trastornos monogénicos que se manifiestan con valores de lípidos extremadamente bajos y consisten en LDL baja (hipobetalipoproteinemia familiar, mutaciones *PCKSK9*), HDL baja (hipoalfalipoproteinemia familiar, deficiencia de lecitina colesterol aciltransferasa, enfermedad de Tangier) y disminución combinada de colesterol/TG (abetalipoproteinemia, síndrome de retención de quilomicrones).

Los factores genéticos subyacentes a la mayoría de variaciones de los lípidos séricos son poligénicos. Los GWAS, que reúnen aproximadamente 200.000 muestras multiétnicas, han identificado aproximadamente 150 locus independientes asociados con los lípidos séricos a través de la asociación de variantes frecuentes que suponen aproximadamente un 15% de la heredabilidad.⁸⁵ La cuantía de los efectos de las variantes frecuentes sobre los valores de lípidos varían desde menos de 1 mg/dl hasta cerca de 15 mg/dl (SNP rs964184 en *APOA1* y TG).⁸⁶

Entre los locus identificados, muchos alteran una de las lipoproteínas identificadas, unos pocos (*CETP*, *TRIB1*, *FADS1-2-3*, *APOA1*) alteran todos los valores de lipoproteínas y un subgrupo altera diversas combinaciones de ellas.⁸⁵ Estas superposiciones son congruentes con las observaciones en trastornos mendelianos y corroboran el metabolismo y los constituyentes lipoproteicos compartidos de LDL, HDL y TG.

Muchos de los genes identificados como causas monogénicas de dislipidemia también alteran los valores lipídicos en la población general a través de variantes tanto frecuentes como infrecuentes. *LDLR*, que codifica el receptor de LDL, proporciona un caso en relación con cómo el espectro alélico de la variación genética oscila desde alelos mendelianos infrecuentes hasta alelos frecuentes de pequeño efecto cuya cuantía es inversamente proporcional a la frecuencia de la variante. Las mutaciones disruptivas (que desplazan el marco de lectura o terminan prematuramente la proteína) en *LDLR*, como las que se encuentran en la hipercolesterolemia familiar, se hallan en 2-7:1.000 individuos y aumentan los valores de LDL en 150-200 mg/dl.⁸⁷ Las variantes de sentido erróneo que reducen la función de *LDLR* en modelos celulares se encuentran en cerca de 1:100 individuos, y aumentan los valores de LDL aproximadamente en 100 mg/dl.⁸⁸ Un SNP intrónico frecuente en *LDLR*, que se halla en 1:10 individuos, disminuye la concentración de LDL en unos 7 mg/dl.⁸⁶

En resumen, la arquitectura genética de los lípidos séricos consta de un espectro completo de alelos infrecuentes y frecuentes en cientos de genes a lo largo de todo el genoma que actúan de forma poligénica. Las diferentes variantes en el mismo locus, según el diverso impacto en la función del gen, pueden alterar los valores lipídicos en límites amplios. La frecuencia de una variante en la población está relacionada inversamente con la magnitud del efecto sobre las concentraciones séricas de lípido. Muchos locus tienen un impacto simultáneo sobre múltiples valores de lipoproteínas.

Biología de la enfermedad

El mapeo genético de los rasgos lipídicos tiene una extensa historia de sinergias con la investigación bioquímica y fisiológica para revelar los mecanismos moleculares del metabolismo de las lipoproteínas y su relación con la enfermedad cardiovascular en el ser humano.

Los síndromes de hiperlipidemia mendelianos fueron los primeros en aportar conocimientos fisiopatológicos, comenzando con los estudios clásicos de Brown y Goldstein que mostraron que la LDL no podía suprimir la actividad de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) reductasa en fibroblastos de sujetos con hipercolesterolemia familiar.⁸⁹ Los estudios posteriores en familias con hipercolesterolemia grave (*LDLR*, *APOB*, *ABCG5*, *ABCG8*, *ARH*, *PCKSK9*) cosecharon una visión sobre los mecanismos de absorción y excreción biliar del colesterol, y contribuyeron al entendimiento biológico básico de la endocitosis mediada por receptor, el reciclaje y la regulación por retroalimentación.^{90,91} En estas familias también se observó la asociación entre LDL-C elevado y aumento de la frecuencia de infarto de miocardio (IM), y se complementó con la observación de bajas frecuencias de enfermedad coronaria en familias con segregación

de concentraciones inusualmente bajas de LDL-C (hipobetalipoproteinemia familiar: *APOB*, *PCSK9*, *ANGPTL3*).⁹¹ La asociación epidemiológica y el éxito del tratamiento con estatinas para prevenir la arteriopatía coronaria (AC) amplió la relación de LDL-C y AC en la población general,⁹² ya que tienen SNP frecuentes asociados a LDL-C identificados por los GWAS.⁸⁶

El gran número de locus asociados para LDL-C, HDL-C y TG, junto con los datos de resultados en cohortes de individuos de la población en los que se realizó genotipo, han permitido pruebas de causalidad para la asociación epidemiológica con importantes consecuencias sanitarias. La elevación de los valores de HDL-C se ha asociado con protección para el IM, pero la causalidad de esta asociación es controvertida. ¿Debería trabajar la sanidad pública para elevar los valores de HDL en la población? ¿Deberían continuar desarrollándose fármacos que aumenten las concentraciones de HDL-C después de un fracaso clínico inicial?⁹³ Haciendo uso de las variantes frecuentes asociadas con los valores de HDL-C, la causalidad de HDL-C puede probarse en la cardiopatía utilizando un método llamado *aleatorización mendeliana*.⁹⁴ Como se describió anteriormente, las asociaciones genéticas implican causalidad, porque el genotipo precede al fenotipo, atenuando los problemas epidemiológicos de confusión, sesgo y causalidad inversa. La aleatorización mendeliana puede concebirse como un ensayo clínico realizado por la naturaleza en el que los sujetos se aleatorizan en la concepción para variantes genéticas asociadas con un factor de riesgo (p. ej., los SNP que aumentan los valores de HDL-C). Los sujetos aleatorizados a genotipo son evaluados por el evento (p. ej., IM), y su riesgo relativo para eventos se compara entre grupos de pacientes con y sin las variantes genéticas en cuestión.

Aunque estudios observacionales anteriores mostraron una fuerte correlación entre HDL-C elevado y AC,⁹⁵ investigadores testaron la causalidad de esta asociación usando un enfoque de aleatorización mendeliana con SNP cuantitativamente asociados con los niveles de lípidos. Descubrieron que las variantes genéticas que aumentaban el HDL-C no protegían del IM, mientras que las variantes genéticas que disminuían el LDL-C protegían del IM.^{96,97} Estos hallazgos son consistentes con los resultados de los ensayos farmacológicos que muestran que los agentes reductores de LDL-C protegen del IM, mientras que múltiples agentes destinados a aumentar el HDL-C no lo hacen.⁹⁸ Estos resultados indican que los objetivos con el apoyo de la genética humana tienen más probabilidades de ser clínicamente efectivos en humanos.^{99,100}

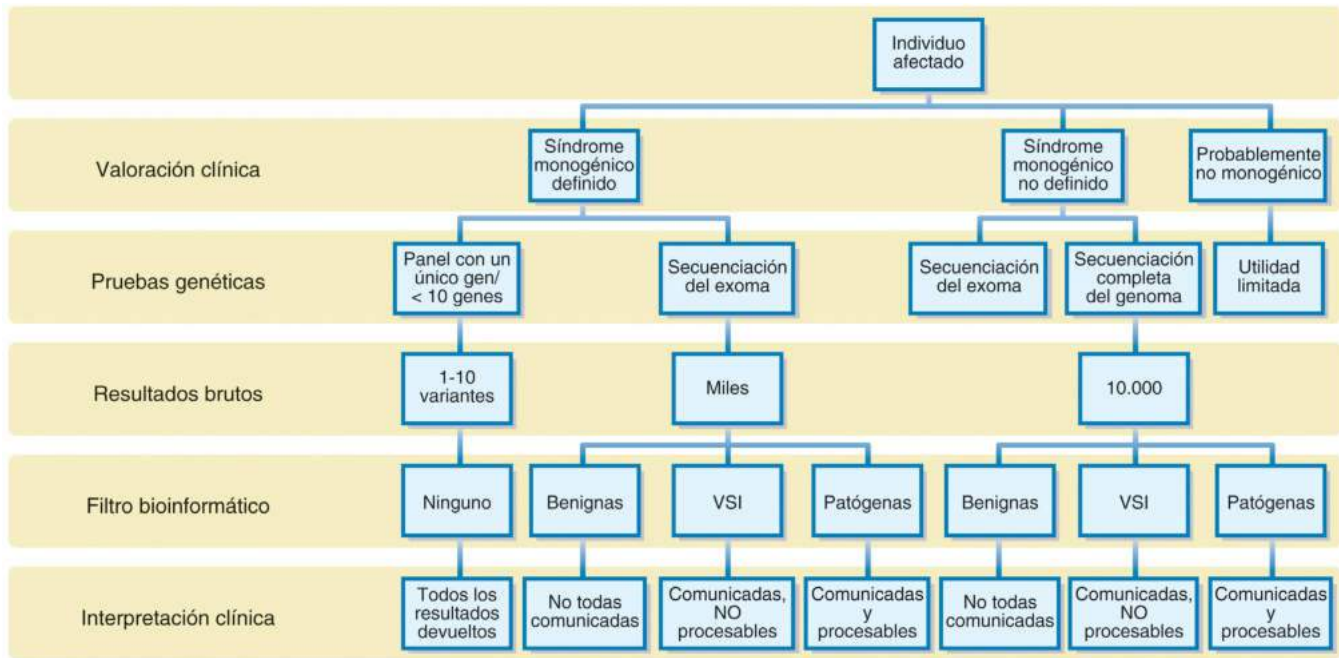
Sin embargo, para los TG hay múltiples líneas de evidencia genética que han apoyado una relación causal con la AC. En primer lugar, las mutaciones infrecuentes con pérdida de función en *APOC3* se asocian con valores bajos de TG, y también son protectoras para la enfermedad cardiovascular isquémica en cohortes europeas¹⁰¹ y americanas.¹⁰² Segundo, un estudio de aleatorización mendeliana mostró que los SNP que elevaban las concentraciones séricas de TG también aumentaban la frecuencia de AC.¹⁰³ Finalmente, debido a las interrelación de TG, LDL-C y HDL-C, los investigadores han examinado sistemáticamente todos los locus asociados con los lípidos en cohortes con fenotipo de AC para diseccionar la contribución de los TG al riesgo de AC separadamente de LDL-C y HDL-C.⁸⁵ Construyendo un marco estadístico para representar los efectos pleótrofos de los SNP sobre los tres valores de lipoproteínas, demostraron que: 1) los SNP que alteran el LDL-C y los TG en la misma dirección del efecto se asocian con riesgo de AC; 2) los SNP que alteran exclusivamente los valores de los TG también se asocian con AC, y 3) la intensidad del efecto de un SNP sobre los valores de los TG se correlaciona independientemente con la magnitud del efecto sobre el riesgo de AC.⁸⁵

Traducción clínica

En el área terapéutica, el mapeo de los genes que influyen en los valores lipídicos ha servido como ejemplo de un método prometedor en la identificación de las dianas farmacológicas: los genes que protegen de la enfermedad cuando son inactivados por la naturaleza podrían ser útiles como dianas terapéuticas. Las estatinas, que inhiben la HMG-CoA reductasa (codificada por *HMGCR*), están entre los fármacos con

más éxito terapéutico para disminuir los valores de LDL-C y reducir el riesgo de AC tanto en el contexto de la prevención primaria como secundaria. Los GWAS identificaron *HMGCR* como un locus que altera las concentraciones de LDL-C (con una cuantía del efecto de aproximadamente 3 mg/dl),⁸⁶ pero ¿este locus particular sería prioritario como candidato terapéutico entre los más de 100 locus asociados? En algunos casos pueden usarse experimentos en la naturaleza (es decir, en series alélicas) para deducir una curva dosis-respuesta de la función de un gen, que indique cómo aumenta o disminuye el riesgo de enfermedad la intensificación o supresión de actividad de la proteína codificada. En el caso bien conocido de *PCSK9*, por ejemplo, las mutaciones con pérdida de función disminuyen el LDL-C y el riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que las mutaciones con aumento de función incrementan el LDL-C y el riesgo de enfermedad cardiovascular.¹⁰⁴ Los ensayos clínicos iniciales indican que la inhibición de la proteína codificada por *PCSK9* es una estrategia prometedora para la reducción del LDL-C y la prevención de enfermedad cardiovascular.¹⁰⁵ La identificación de los genes que protegen de enfermedad cuando son inactivados por la naturaleza ofrece varias ventajas para las dianas terapéuticas: 1) la diana ya está validada en el ser humano; 2) el diseño de inhibidores de la función del gen/proteína es más manejable que el aumento de dicha función del gen/proteína, y 3) la naturaleza ha llevado a cabo un ensayo clínico de por vida de la función de inhibición del gen, y se conocen los efectos secundarios de hacerlo. En el caso de *PCSK9*, los individuos con mutaciones con pérdida de función no mostraron anomalías fenotípicas aparte de valores bajos de LDL-C y disminución de riesgo de infarto. En un ejemplo similar, se encontró que las mutaciones naturales que alteran la función de *NPC1L1*, la diana inhibidora de ezetimiba, se asociaban con concentraciones plasmáticas reducidas de LDL-C y un menor riesgo de AC.¹⁰⁶

Históricamente, los predictores de riesgo genético de AC basados solo en locus asociados con lípidos han agregado poco a la excelente predicción de riesgo ya proporcionada por los factores de riesgo clínicos, pero un trabajo reciente ha mostrado unos resultados prometedores significativos al usar combinaciones de SNP para identificar individuos de alto riesgo. Trabajando en el U. K. BioBank, los investigadores validaron una puntuación de riesgo poligénico que contenía combinaciones de SNP que confieren un triple riesgo de AC, equivalente al riesgo conferido por la hipercolesterolemia familiar. Estas combinaciones poligénicas de alto riesgo se identificaron en el 8% de la población del estudio, lo que las hace 20 veces más prevalentes que la hipercolesterolemia familiar. Dadas las extensas indicaciones de las estatinas en prevención primaria y secundaria de AC,¹⁰⁷ la genética puede ayudar a predecir la eficacia del tratamiento y aclarar los efectos secundarios. El GWAS ha identificado unos pocos locus reproducibles (*APOE*, *LPA*, *SLCO1B1* y *SORT1/CELSR2/PSRC1*) para el rasgo de respuesta de LDL-C tras el tratamiento con estatina.¹⁰⁸ *SLCO1B1* codifica el transportador de anión orgánico OATP1B1, que ha demostrado regular la captación hepática de estatinas.¹⁰⁹ Cuando se exponen a una dosis única de simvastatina, los individuos portadores de una variante de sentido erróneo en *SLCO1B1* (V174A), que causa pérdida de función, tienen un aumento 2,5 veces mayor de las concentraciones plasmáticas de estatina.¹⁰⁹ Un GWAS para la miopatía inducida por estatinas realizado en una cohorte de prevención secundaria que recibió altas dosis de simvastatina identificó la misma señal genética (a través de un SNP no codificante en el mismo haplotipo) en *SLCO1B1*, que confería un riesgo de miopatía 4,5 veces mayor para un alelo y 16,9 veces mayor en los individuos homocigóticos.¹¹⁰ Los investigadores calcularon que un 60% de los casos de miopatía en su cohorte eran debidos a esta variante en *SLCO1B1*.¹¹⁰ Realizaron un GWAS solo en 200 casos y controles para miopatía, y es probable que en estudios futuros con un tamaño mayor de las muestras se identifiquen locus farmacogenéticamente relevantes adicionales, como *SLCO1B1*. Varios estudios observacionales y de intervención también han asociado el tratamiento con estatinas con un aumento del riesgo de DM2. Una cuestión importante es si el riesgo está mediado por un efecto de las estatinas fuera de la diana o en



• **Figura 3.3** Indicaciones para el uso de las pruebas genéticas de diana y extensas del genoma en individuos con sospecha de albergar una enfermedad monogénica/mendeliana. VSI, variantes de significado incierto (v. texto).

la diana a través de la HMG-CoA reductasa. Un efecto fuera de la diana indica que las nuevas estatinas más específicas podrían desarrollarse sin este efecto secundario, mientras que el efecto sobre la diana implica que el desarrollo de estatinas más potentes y específicas aumentaría el riesgo de DM2. La genética ha comenzado a aclarar esta cuestión. Mediante un método de aleatorización mendeliana, los investigadores han encontrado que los SNP en *HMGCR* que disminuyen los valores de LDL-C también aumentan el IMC, la resistencia a la insulina y el riesgo de DM2, lo que indica un mecanismo sobre la diana en el riesgo de DM2 mediada por estatinas.

Consideraciones sobre el uso clínico de la información y secuenciación genética en endocrinología

En términos generales, la aplicación médica de pruebas de laboratorio requiere tres componentes. En primer lugar, se debe establecer una prueba validada con suficiente precisión y exactitud para obtener una medición coherente en los centros de las pruebas y a lo largo del tiempo (ensayo de grado clínico). En segundo lugar, las poblaciones de control representativas que deben someterse a pruebas serán de tamaño muestral suficiente para establecer un rango de referencia clínica normal. En tercer lugar, el mapeo entre los valores del test y el resultado fenotípico debe establecerse mediante estudios clínicos sólidos. Idealmente, estos deberán desarrollarse como ensayos prospectivos controlados aleatorizados. Costosos por sus características, estos estudios fueron prohibitivos con las nuevas tecnologías de secuenciación. La NGS ha proporcionado el primer requisito, proporcionando secuenciación de alto rendimiento y alta fiabilidad a un coste cada vez más razonable. El segundo requisito está actualmente en curso. Las bases de datos genómicas están creciendo en todo el mundo, proporcionando un «rango de referencia» para secuencias genéticas comunes en individuos sanos.

Como se detalló anteriormente, las aplicaciones clínicas de la información genética abarcan el diagnóstico, el pronóstico, la predicción del riesgo y el tratamiento personalizado (p. ej., farmacogenética). Al disminuir cada año las barreras del coste y la viabilidad, creemos que el uso de la información genética llegará a tener un lugar habitual en la práctica

clínica. Para maximizar los beneficios para los pacientes al tiempo que se minimiza la carga de resultados falsos positivos y falsos negativos, los clínicos tendrán que seleccionar los pacientes correctos, hacer uso de la tecnología apropiada en pruebas genéticas e interpretar adecuadamente los resultados. Se están proponiendo algoritmos clínicos específicos para la selección del paciente/prueba genética en varias endocrinopatías (p. ej., estatura baja),⁷⁹ pero llevará tiempo validarlos. Teniendo esto en mente, presentamos una serie de contextos amplios de pacientes que varían desde aquellos sin enfermedad clínicamente evidente hasta individuos afectados por síndromes genéticos clínicamente identificables, resumiendo los beneficios y las advertencias para las pruebas genéticas en cada supuesto. Posteriormente revisamos los temas relacionados con las pruebas de diana y extensas del genoma, y aportamos cierta orientación para la selección del paciente y la prueba. Finalmente, proporcionamos una perspectiva general sobre la clasificación de hallazgos genéticos relevantes de enfermedades, examinamos la interpretación de la información genética tal como se presenta en un informe de laboratorio clínico y hacemos indicaciones para la toma de decisiones clínicas (fig. 3.3).

Cribado del genoma en la población general

El cribado de la población para mutaciones mendelianas que se sabe que causan enfermedad podría parecer una aplicación ventajosa de la secuenciación del genoma. Como se mencionó anteriormente, ciertas mutaciones en el gen *RET* predisponen a CMT agresivo con penetrancia tan alta que la American Thyroid Association recomienda tiroidectomía profiláctica en lactantes menores de 1 año de edad.¹⁹ A medida que la secuenciación del genoma llegue a ser habitual, parece razonable que podrán examinarse los genomas de la población general (p. ej., como parte del cribado neonatal) para las mutaciones *RET* que causan esta enfermedad infrecuente, pero potencialmente mortal. Podrían prevenirse los casos de cáncer y salvarse vidas. Sin embargo, debe considerarse que los datos clínicos de las mutaciones en el gen *RET* se han obtenido de familias afectadas de MEN2A/B y CMT familiar (v. capítulo 42). ¿Son aplicables las correlaciones genotipo-fenotipo entre las mutaciones *RET* y el CMT, o entre otras mutaciones genéticas y el riesgo de otras enfermedades, para alguien de la población general sin antecedentes familiares de enfermedad?

Una investigación de mutaciones mendelianas para diabetes confirmadas en la población general indica que las correlaciones genotipo-fenotipo identificadas en familias con la enfermedad mendeliana generalmente pueden no mantenerse para la población en toda su extensión. Como caso concreto, la secuenciación del genoma de una cohorte de la población de EE. UU. fenotipada longitudinalmente para diabetes identificó 25 individuos con mutaciones que previamente se sabía que causaban diabetes autosómica dominante (MODY). A pesar de albergar mutaciones de un catálogo seleccionado de genes patológicos (Human Gene Mutation Database Professional¹¹¹), solo uno de estos sujetos cumplía criterios clínicos de MODY, y globalmente este grupo de portadores de la mutación MODY desarrollaron diabetes con una frecuencia similar a la población general. A medida que se haga más frecuente la secuenciación de la población, se hará necesario volver a examinar los cálculos de penetrancia y las correlaciones genotipo-fenotipo en el contexto de los diferentes trasfondos genéticos (p. ej., ascendencia) y del ambiente. Las pruebas y el estado de los conocimientos en la actualidad no apoyan la secuenciación del genoma para cribado de la población.

Información genética y secuenciación en pacientes individuales

Individuos asintomáticos

A los endocrinólogos pueden derivarse individuos sin síntomas evidentes en los que puede estar aumentado el riesgo de enfermedad: 1) aquellos con antecedentes familiares de enfermedad genética conocida a los que aún no se han realizado pruebas, y 2) aquellos sin antecedentes familiares a los que se han hecho pruebas y se ha encontrado una mutación aparentemente patógena (es decir, un «incidentaloma genético»). En la actualidad, esta historia familiar sirve como un indicador de la predisposición genética o de riesgo utilizado para calcular la probabilidad pretest para el cribado. Al igual que en cualquier prueba médica, la relación de las pruebas genéticas con la probabilidad de desarrollar enfermedad en el individuo depende de una combinación de características inherentes a la prueba (cuantificadas por la sensibilidad/especificidad) y de la probabilidad de enfermedad previa a la prueba. Para los individuos con antecedentes familiares de enfermedad genética, la probabilidad de enfermedad previa a la prueba puede ser tan elevada como 1 de cada 2 para un trastorno autosómico dominante con alta penetrancia o de 1 de cada 4 para el hermano de un individuo con un trastorno recesivo. Por ello, en general, en los individuos con antecedentes familiares de endocrinopatía mendeliana está indicada una prueba genética (dependiendo de los riesgos y beneficios para el paciente individual que nos ocupa, incluidos los factores psicosociales); esto se ajusta bien a la práctica clínica actual para los individuos asintomáticos de familias con trastornos mendelianos.

Sin embargo, en los individuos sin antecedentes familiares que presentan un «incidentaloma genético» de tipo mendeliano, la probabilidad de enfermedad antes de la prueba es la de la población (1:10.000 a 1:100.000). Incluso con una mutación que confiera un aumento del riesgo 50 veces mayor, el individuo tiene mucha más probabilidad de permanecer libre de enfermedad. De modo que, ¿qué reconfirmación puede ofrecerse a estos individuos que portan mutaciones mendelianas? Los sondeos de secuenciación de la población revelan que, como media, el genoma de un individuo aparentemente sano contiene aproximadamente 100 mutaciones disruptivas de tipo mendeliano (es decir, *indels* con desplazamiento del marco de lectura y SNP que dan lugar a codones con parada prematura), y hasta 20 de ellas se inactivan de forma homocigótica.¹¹² Por tanto, incluso la porción codificadora de proteínas del genoma humano (que comprende solo un 1-2% del genoma total) contiene una redundancia inesperada que protege de la enfermedad. Dependiendo de la gravedad de las consecuencias clínicas y del cálculo de la penetrancia en la población general, la observación vigilante puede ser una acción prudente en el tratamiento.

Individuos sintomáticos

Los individuos con enfermedad sintomática pueden presentar síndromes clínicamente definidos o desconocidos. En ambos casos, un diagnóstico genético puede tener beneficio psicológico, informar sobre la planificación familiar y, en ocasiones, dirigir el cribado/intervención terapéutica. Las NGS tienen el potencial de mejorar la eficacia del diagnóstico en estos individuos sintomáticos. Las técnicas que incluyen GWAS y WES cambian el flujo de trabajo del diagnóstico de una búsqueda secuencial de genes candidatos a paneles de secuencia paralela. Al probar simultáneamente genes diana del mismo individuo, la NGS evita un largo proceso de diagnóstico por exclusión. Además, los paneles NGS pueden diseñarse para determinar simultáneamente mutaciones modificadoras de enfermedades de segundo orden que se pierden en el análisis secuencial clásico.

La correlación genotipo-fenotipo de los síndromes tumorales endocrinos (MEN1, MEN2; v. comentario previo) es un ejemplo clásico de los beneficios del diagnóstico genético para el cribado y las intervenciones profilácticas dirigidas tanto en individuos afectados como en familiares cercanos. Por ejemplo, la correlación genotipo-fenotipo de las mutaciones del oncogén *RET* dicta la urgencia de tiroidectomía profiláctica (entre < 1 año y > 5 años de edad) en los niños.¹⁹ Por ello, incluso con un diagnóstico clínico, las pruebas genéticas pueden tener un gran valor pronóstico. Otro ejemplo es el síndrome 3-M (definido clínicamente por estatura baja, dismorfia facial y anomalías esqueléticas) causado por mutaciones en el gen *CUL7* (entre otros). Los hombres con este síndrome tienen un alto riesgo de hipogonadismo y debe hacerse un cribado más atento como resultado del diagnóstico genético para prepararse para una infertilidad futura. En ocasiones, un diagnóstico genético puede permitir que un paciente evite tratamiento y pruebas de por vida. Los individuos con diabetes por mutaciones *GCK* (MODY2) manifiestan hiperglucemia, pero siguen siendo capaces de regular las concentraciones sanguíneas de azúcar, de modo que no requieren tratamiento hipoglucemiante ni tienen riesgo elevado de complicaciones secundarias de la diabetes. De modo más general, y especialmente para endocrinopatías heterogéneas como la diabetes, la clasificación genética tiene el potencial de orientar la farmacoterapia. Un ejemplo existente de farmacoterapia guiada genéticamente puede encontrarse en individuos con diabetes causada por mutaciones *HNF1A*. En ensayos clínicos, los portadores de esta mutación *HNF1A* eran mucho más sensibles a las sulfonilureas que los no portadores, y mantenían un control glucémico más duradero sin fármacos adicionales.⁵⁵

Como en los casos descritos anteriormente, es probable que las pruebas genéticas de pacientes afectados sean más informativas cuando se identifica una variante genética de alta penetrancia (es decir, enfermedades infrecuentes de tipo mendeliano). Aportamos los siguientes criterios que deben despertar la sospecha clínica de un trastorno mendeliano: 1) más grave de lo habitual para la enfermedad; 2) segregación —múltiples miembros de la familia afectados o antecedentes familiares de consanguinidad—; 3) características sindrómicas, como dismorfia, anomalías del desarrollo y fenotipos bioquímicos infrecuentes, y 4) edad de inicio precoz. El rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas es muy variable debido tanto a razones tecnológicas como a la heterogeneidad genética (locus) subyacente. Incluso en síndromes mendelianos bien descritos como el síndrome MEN1, el 30% de las familias no tienen mutaciones identificables mediante secuencia del gen *MEN1*. En los individuos afectados con síndromes desconocidos, o en aquellos cuya secuenciación diana no ha conseguido hacer el diagnóstico, se requeriría secuenciación genética sistemática usando métodos de NGS, y característicamente el rendimiento diagnóstico es más bajo. Un estudio de los National Institutes of Health de secuenciación del exoma para trastornos infrecuentes encontró el diagnóstico en el 20% de los casos.¹¹³

Evitación de diagnósticos invasivos

A medida que la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética continúan mejorando, el número de hallazgos endocrinos

incidentales también aumenta. La NGS proporciona una herramienta para evaluar estos hallazgos sin recurrir a cirugías invasivas. Los nódulos tiroideos presentan un clásico dilema diagnóstico para el endocrinólogo. Aunque la mayoría de los nódulos son benignos, la punción por aspiración con aguja fina identifica 100.000 nódulos con citología indeterminada en EE. UU. cada año.¹¹⁴ Varias sociedades endocrinológicas recomiendan el diagnóstico quirúrgico mediante lobulectomía o tiroidectomía total para casos indeterminados, aunque solo del 5 al 30% de estos nódulos acaban siendo malignos.¹¹⁵ En estos casos, el diagnóstico genético puede ayudar a reducir la necesidad de cirugía y el tratamiento con hormona tiroidea de por vida. Un estudio reciente aplicó pruebas genéticas a 176 citologías de tiroides con citología indeterminada. Para estos nódulos, el abordaje típico incluye lobulectomía, tiroidectomía total u observación periódica. Además, las citologías por punción por aspiración con aguja fina se analizaron usando paneles de NGS para verificar las mutaciones asociadas con la neoplasia maligna tiroidea. El análisis resultante demostró una especificidad del 91% y evitó la hemitiroidectomía en 49 pacientes. De 46 pacientes que se seleccionaron para un seguimiento ecográfico posterior, 45 tenían nódulos cuyo tamaño permanecía estable, y las biopsias repetidas fueron casi siempre benignas. La aplicación clínica exitosa de herramientas de detección genética puede evitar a los pacientes morbilidades y disminuir el coste del diagnóstico de la cirugía invasiva.¹¹⁶

Las NGS también pueden ayudar a distinguir el cáncer papilar de tiroides (CPT) de los nódulos adenomatosos benignos. Al analizar pacientes con nódulos benignos coincidentes y CPT, Ye et al. pudieron identificar mutaciones somáticas *BRAF* (22/32) que solo se encuentran en los CPT, mientras que mutaciones en *SPOP* (4/38), *ZNF148* (6/38) y *EZH1* (3/38) aparecían más en los nódulos adenomatosos.¹¹⁷ Se descubrió que varios de los marcadores de los nódulos adenomatosos eran mutuamente excluyentes, y el análisis de árbol filogenético demostró que los CPT se desarrollan de forma independiente en lugar de progresar a partir de nódulos adenomatosos. Este modelo revela un origen genético distinto para las neoplasias tiroideas invasivas que difiere de la displasia progresiva evidente en tejidos como el colon. Los datos sugieren que los estudios de secuenciación tiroidea pueden descartar el potencial maligno en los nódulos adenomatosos y reducir la necesidad de una mayor vigilancia. En el futuro, las firmas genéticas específicas pueden aumentar la especificidad de las biopsias por aspiración y reducir el coste, la presión asistencial y las morbilidades de por vida derivadas de las tiroidectomías.¹¹⁷

Selección de las pruebas genéticas: técnicas de diana frente a técnicas extensas del genoma

Si el coste no fuera un problema, podría considerarse hacer uso de la secuenciación completa del genoma para maximizar la sensibilidad y encontrar una mutación que sea la «prueba irrefutable» en cada caso. La utilización de la secuenciación del genoma de esta forma es equivalente a realizar miles de pruebas genéticas de una vez y análogo clínicamente a solicitar todos los valores hormonales posibles para cada paciente endocrinológico. Intuitivamente no se persigue este método, porque toda prueba conlleva la posibilidad de resultados falsos positivos. Cuantas más pruebas se soliciten, mayor probabilidad de que al menos un resultado sea falso. La misma lógica se aplica a las pruebas genéticas y a la secuenciación del genoma. Incluso si se identifican variantes genéticas con una sensibilidad y especificidad del 100%, su sensibilidad y especificidad clínicas para el riesgo de enfermedad son mucho menores debido a una penetrancia incompleta, a una expresividad variable y a nuestro conocimiento incompleto de las correlaciones genotipo-fenotipo.

Limitaciones de las pruebas genómicas

El tipo molecular de variación genética (cambios de una única base o variaciones más complejas, como inserciones/deleciones/duplicaciones) influye intensamente en la sensibilidad y la especificidad analíticas. Los paneles de genes y las pruebas genómicas extensas más frecuente-

mente utilizadas se basan en la tecnología de NGS, que actualmente está bien adaptada para la detección de variaciones en bases únicas o múltiples, pero pobremente optimizada para la detección de variantes estructurales (reordenamientos cromosómicos), grandes inserciones/deleciones, expansiones de repetición de tripletes, secuencias poli T y A, nuevos puntos de corte y variación del número de copias.¹¹⁸ Por ejemplo, todas las variantes genéticas falsas positivas identificadas en un estudio piloto de grado clínico de secuenciación del genoma eran *indel* o estaban cerca de elongaciones repetitivas del ADN.¹¹⁹ A medida que mejoren la tecnología de NGS y los algoritmos de reconstrucción del genoma, también lo hará la capacidad para detectar con exactitud estas variantes genéticas más complejas, reduciendo los resultados falsos negativos y falsos positivos. Actualmente, los métodos alternativos de pruebas, como las micromatrices cromosómicas (matriz CGH), se usan para identificar variantes estructurales y VNC grandes (> 50 kb).¹²⁰

Aun cuando la tecnología aborda las limitaciones de la secuenciación, la clasificación adecuada de las variantes genéticas limita el despliegue de la secuenciación en la práctica clínica. Los datos recientes de la base de datos ExAC se centraron en el análisis de mutaciones de línea germinal en regiones raras no codificantes, mutaciones no sinónimas, variaciones de un solo nucleótido (SNV) en 38 genes de enfermedades endocrinas. El estudio concluyó que las herramientas de predicción de variantes actuales adolecen de sesgo de verificación y dependencia en la predicción de patogenicidad *in silico*. El sesgo de evaluación resulta de la dependencia de estudios que identificaron SNV raras en cohortes de enfermedades. A medida que el cribado genético se expande a la población general, la prevalencia de referencia de las SNV «patógenas» debe validarse en el control de grandes poblaciones sanas. Una vez más, una variante verdaderamente patógena debería estar muy presente en los individuos afectados y ausente en los controles. En esta etapa, demasiadas variantes se han denominado *patógenas* utilizando cohortes de enfermedades sin ser excluidas adecuadamente debido a su presencia en controles sanos. Mientras tanto, la predicción *in silico* de los efectos funcionales de las mutaciones es mucho menos robusta para las mutaciones de sentido erróneo que las mutaciones más importantes con desplazamiento del marco de lectura y sin sentido. Como resultado de estos dos factores, los modelos de predicción genética con frecuencia clasifican erróneamente las variantes benignas como patógenas, y el número de variantes genéticas patógenas identificadas supera con creces la prevalencia de la enfermedad. Varios ejemplos de este tipo surgen del estudio ExAC, en el que no se incluyen individuos con enfermedad mendeliana. Para *MEN1*, las mutaciones de sentido erróneo aparentemente «patógenas» ocurren en 1:2.000 individuos secuenciados, mientras que la prevalencia de la enfermedad es de 1:30.000.¹²¹ Finalmente, las personas sanas son portadoras de una gran cantidad de «alelos patógenos» mal clasificados inicialmente identificados como variantes raras en individuos con enfermedad. A medida que las pruebas genéticas se generalicen, nuestra definición de variaciones patógenas y mutaciones que clínicamente supongan recomendaciones requerirá un rigor creciente.¹²¹

Las pruebas dirigidas (ya sea midiendo la variación en un conjunto de genes solicitados o enmascarando/solo informando la variación en el conjunto de genes solicitados) es una solución para disminuir los resultados de falsos positivos. Además, los laboratorios clínicos que se centran en probar conjuntos específicos de genes pueden estar particularmente bien entrenados en la interpretación de la variación en estos genes, lo que podría mejorar la sensibilidad y la especificidad. Por supuesto, cuando las pruebas específicas son negativas, entonces se pueden requerir pruebas más exhaustivas para hacer un diagnóstico. Sin embargo, incluso más allá del tema de los resultados falsos positivos, las pruebas dirigidas pueden ofrecer un rendimiento analítico superior. La detección de variantes puede ser muy variable en las versiones actuales de la secuenciación de todo el genoma, en las que millones de variantes genéticas se identifican simultáneamente.¹²² A menudo existe una compensación entre el número de variantes identificadas y la sensibilidad/especificidad para detectar y designar a cualquier variante

individual. Esta sensibilidad/especificidad analítica se relaciona con la cobertura, que es la profundidad de secuenciación realizada, o el número de veces independientes que un nucleótido particular ha sido secuenciado en una sola prueba. La profundidad puede variar mucho en todo el genoma. Por ejemplo, un ensayo clínico de secuenciación del genoma completo informó la secuenciación del genoma de grado clínico con «30× cobertura en promedio y al menos 8× de cobertura para más del 95% de las bases». ¹¹⁹ Esto significa que de los 3.000 millones de bases en el genoma humano, cada base fue secuenciada independientemente 30 veces en promedio, y se observó más del 95% de las bases en al menos 8 veces. Sin embargo, el 5% del genoma humano todavía estaba pobremente estudiado o estaba ausente. Por lo tanto, si la sospecha clínica motivó el examen de ciertos genes o regiones genómicas, un enfoque dirigido podría tener una mayor sensibilidad y especificidad analítica. El genoma de grado clínico descrito anteriormente es suficiente para detectar variantes a una frecuencia encontrada con la heterocigosidad de la línea germinal (en promedio, el 50% de las moléculas secuenciadas contendrían la base de la variante), pero para los trastornos que requieren detección por debajo de la heterocigosidad de la línea germinal, como las pruebas de mutación somática en tumores, se requeriría una mayor cobertura.

Interpretación de las variantes genéticas identificadas

Una vez identificadas las variantes genéticas (a partir de secuenciación o de otra manera), deben interpretarse para conocer su impacto sobre la salud y la enfermedad. Esta interpretación requiere la integración de datos de la población (para conocer si una variante se observa con mayor frecuencia de lo esperado para una variante patógena), predicciones computacionales, evidencias experimentales y comparaciones familiares. Se están estableciendo bases de datos seleccionadas para empezar a catalogar con exactitud esta información y ayudar a su interpretación. El archivo ClinVar añade información acerca de la variación genómica y su relación con la salud humana. ¹²³

Las variantes identificadas pueden clasificarse en tres categorías clínicas amplias: variantes benignas, variantes patógenas y variantes de significado incierto (VSI), pero también se han identificado categorías intermedias. ¹²⁴ En las pruebas de un único gen o dirigidas a la enfermedad (diana), el número de variantes identificadas es lo suficientemente bajo para permitir la valoración individual de todas las variantes en cada paciente una vez seleccionadas las variantes benignas frecuentes. Sin embargo, la secuenciación del exoma identifica decenas de miles de variantes, y la secuenciación del genoma detecta varios millones en cada individuo. ¹²⁵ Por ello, es necesario un filtro automático para señalar unas pocas variantes patógenas en un pajar de benignas. Basándose en la suposición de que la prueba se hiciera para una variante mendeliana con alta penetrancia, la mayoría de las variantes genéticas pueden filtrarse como benignas basándose en que se han observado con una frecuencia mayor de un 1% (o incluso con umbrales más bajos para los trastornos infrecuentes) en poblaciones de referencia apropiadas. El análisis computacional puede respaldar una clasificación benigna demostrando que una variante es *silente* (p. ej., codifica el mismo aminoácido que la base de referencia). Este supuesto, sin embargo, tiene raras excepciones, como la mutación *LMNA* Gly608Gly en el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford. Aunque la mutación de la citosina a timina en la posición 1824 codifica glicina, esta variante introduce un nuevo sitio de empalme en el exón 11 que elimina 50 aminoácidos de la proteína final progerina. ¹²⁶ Por el contrario, los datos experimentales pueden proporcionar evidencia de que una variante de sentido erróneo en realidad no altera función proteica en bioensayos relevantes de la enfermedad. Además, los datos de familias pueden ser extremadamente poderosos para la interpretación; por ejemplo, la mayoría de las variantes para enfermedades dominantes pueden clasificarse como benignas si también se observan en familiares sanos.

Característicamente, el filtro de las variantes benignas da lugar a una reducción 100 a 1.000 veces del número de variantes, lo que requiere un análisis posterior de 30 a 300 variantes. ^{119,127}

Entre estas, una jerarquía similar de evidencias puede respaldar la designación de *patógena*, o bien la evidencia puede no ser concluyente, dando lugar a la designación VSI. El análisis computacional que muestra una alteración génica predicha (variantes por detención prematura o con desplazamiento del marco de lectura) en un gen que se sabe que causa enfermedad cuando se inactiva proporciona una fuerte evidencia de patogenicidad. Los experimentos en bioensayos relevantes para una enfermedad pueden demostrar el efecto deletéreo de una variante, y los datos basados en la familia pueden aumentar la capacidad de los hallazgos de obtener conclusiones, mostrando que la variante patógena se segrega con la enfermedad o que está ausente en ambos padres en los casos *de novo* de la misma. La presencia de la variante en bases de datos como la Human Gene Mutation Database también puede aportar evidencias de apoyo, pero la calidad de la evidencia puede cambiar mucho entre variantes. Antes del informe final, las variantes clasificadas como patógenas se validan característicamente mediante resecuenciación utilizando métodos tradicionales (es decir, secuenciación de Sanger), ¹²⁴ aunque esta práctica puede desplazarse dependiendo del estado de la tecnología de secuenciación. En un estudio piloto reciente de casos y controles de 20 pacientes con miocardiopatía y sujetos control sometidos a secuenciación del genoma, se clasificaron como patógenas entre dos y cuatro variantes por individuo (tanto en los casos como en los controles), ¹²⁵ lo que ilustra el desafío de la interpretación de la variación genética de forma aislada.

Uso del informe del laboratorio genético para la toma de decisiones clínicas

En el ámbito clínico, las pruebas genéticas se utilizan para identificar o confirmar la causa de la enfermedad y para ayudar a los médicos a tomar decisiones de tratamiento individualizadas (tabla 3.5). Dada la complejidad de las pruebas genéticas, especialmente a escala genómica (exoma o genoma), los médicos y los laboratorios clínicos tendrán que trabajar en colaboración para conseguir resultados útiles. Por ejemplo, cuando un laboratorio halla una variante infrecuente o nueva durante la secuenciación genómica, no puede asumir que sea relevante para un paciente únicamente porque sea infrecuente o nueva. El contexto de los antecedentes del paciente, las exploraciones físicas y las pruebas de laboratorio previas es clave para distinguir entre variantes causantes del trastorno del paciente, hallazgos incidentales y variantes benignas.

¿Cómo deben usarse las variantes identificadas en la toma de decisiones clínicas? El análisis de las variantes contiene incertidumbres implícitas que se definen en la clasificación descrita anteriormente en tres tipos: variantes benignas, patógenas y VSI. Las directrices del American College of Medical Genetics ¹²⁴ recomendaron que las variantes clasificadas como patógenas pueden usarse en la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, la evidencia genética no debería ser la única prueba de enfermedad y, cuando sea posible, debe utilizarse junto con la información clínica complementaria, especialmente porque algunas variantes patógenas pueden clasificarse erróneamente. Son ejemplos de datos clínicos corroborativos los análisis enzimáticos, los hallazgos físicos y los estudios de imagen. Las VSI generalmente no deberían usarse en la toma de decisiones clínicas. Debe trabajarse para resolver la clasificación de la variante como patógena o benigna, y la interpretación en el contexto del escenario clínico del paciente es fundamental. Generalmente puede asumirse que las variantes clasificadas como benignas no causan el trastorno del paciente. La detección de variantes patógenas de forma incidental a la motivación diagnóstica para la secuenciación, pero con posible relevancia clínica, será una consecuencia inevitable de las pruebas genómicas. Este contexto es análogo a la inevitable detección de masas suprarrenales en las tomografías computarizadas o de nódulos tiroideos en la exploración física.

TABLA 3.5 Examen de un informe de laboratorio de genética clínica

Cuando se examina un informe de laboratorio de genética clínica, el clínico considera varios puntos.

Resumen técnico de la prueba genética

Para las pruebas de diana, la lista de genes que se estudian y la cobertura para cada gen pueden encontrarse en el registro de pruebas genéticas (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests>). Para las pruebas genómicas, debe considerarse la cobertura media (p. ej., $> \times 30$) y la cobertura mínima (p. ej., $> \times 8$ para el 95% de las bases) para evaluar la calidad de la prueba. Los genes con poca cobertura o sin cobertura no deberían enumerarse en la lista. Tanto para las pruebas de diana como genómicas deben describirse las limitaciones específicas de detección para diferentes clases moleculares de variantes genéticas, dada la tecnología utilizada (p. ej., la secuenciación de nueva generación no captura bien las variantes del número de copias).

Interpretación clínica

En relación con la indicación clínica de la prueba, ¿la prueba fue positiva (una variante explicativa identificada para la enfermedad del paciente), negativa (no se identificaron variantes explicativas) o no concluyente (solo se identificaron variantes de significado incierto)? ¿La variante potencialmente explicativa encaja con el contexto clínico o al menos explica parte del fenotipo del paciente? En relación con los hallazgos incidentales, ¿existe riesgo del portador para la futura descendencia o riesgo futuro de enfermedad monogénica para el paciente? Puede encontrarse un compendio de las enfermedades monogénicas y sus patrones de herencia en la página web Online Mendelian Inheritance in Man (<https://www.omim.org/>).

Informe y clasificación de las variantes

Cuando es aplicable, debe proporcionarse el nombre del gen, el transcripto, la forma molecular de la variante (polimorfismo de nucleótido único, *indel*, etc.), los cambios de bases, el cambio del aminoácido, la cigosidad, la frecuencia en la población y la clasificación (benigna, patógena, variantes de significado incierto). Los nombres están determinados por convención por el HUGO Gene Nomenclature Committee (<http://www.genenames.org>). La frecuencia de las variantes en la población puede encontrarse en el 1000 Genomes Project (<http://www.1000genomes.org>), y la de los exomas, en el Exome Aggregation Consortium (<http://exac.broadinstitute.org/>). Debe aportarse una justificación para las clasificaciones de la variante teniendo en cuenta los datos de la familia, si están disponibles, y la información de las bases de datos clínicas. Las relaciones entre variantes y fenotipos comunicadas con anterioridad pueden encontrarse en ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>).¹²³ Debe comunicarse la exactitud analítica de cada variante informada en términos de cobertura y validación (p. ej., resecuenciación de Sanger).

Un clínico que solicita una prueba genómica debe ser consciente de las normas del laboratorio y de las directrices éticas actuales en relación con los hallazgos incidentales o secundarios. Las recomendaciones actuales consisten en ofrecer al paciente la opción de no ser informado de dichos hallazgos incidentales, y los informes de los laboratorios pueden variar en cuanto a la comunicación de tales hallazgos. Desde la perspectiva tanto del clínico como del paciente, los hallazgos incidentales también pueden solicitarse o rechazarse específicamente. El laboratorio debería aportar una información clara acerca de lo que constituye un hallazgo incidental comunicable y de cómo puede solicitarse o rechazarse. Las directrices se han establecido en las recomendaciones del American College of Medical Genetics para la comunicación de hallazgos incidentales en la secuenciación clínica del exoma y el genoma.¹²⁸

Perspectivas futuras y resumen

Anticipamos que en el futuro la secuencia del genoma se convertirá en un acompañante habitual de la historia clínica; por ello, la cuestión «¿debemos secuenciar?» se transformará en «¿qué parte de la secuencia debemos mirar?» Un abordaje clínico racional requerirá la disciplina de no mirar todo o al menos de interpretar rigurosamente los datos de la secuencia en el contexto clínico. Como se detalló anteriormente, todo el genoma humano está contaminado por miles de VSI y por múltiples variantes clasificadas como patógenas; la sospecha clínica es esencial para ayudar a dirigir a dónde mirar y cómo interpretar la variación genética. Este abordaje recapitula los algoritmos clínicos actuales para las pruebas genéticas. Por ejemplo, el paraganglioma familiar muestra heterogeneidad de locus como un trastorno mendeliano, con casos atribuibles a mutaciones en múltiples genes que codifican proteínas para el complejo succinato deshidrogenasa. El algoritmo actual de pruebas genéticas es jerárquico, comenzando con el gen que mejor se adapta a la presentación clínica del caso índice (p. ej., secuenciación del gen *SDHB* si la neoplasia es abdominal o maligna, frente a *SDHD* si se encuentra en la cabeza o en el cuello). Si no se encuentran mutaciones en el gen candidato más probable, se prueban otros miembros del complejo (p. ej., *SDHC*). En la era de la secuenciación genómica, un algoritmo clínico podría buscar mutaciones jerárquicamente en los miembros del complejo succinato deshidrogenasa de un individuo con síndrome de paraganglioma familiar mediante secuenciación. Las pruebas consecutivas en cada gen no incurrir en costes adicionales de secuenciación, pero centrarse en el objetivo de las zonas apropiadas e interpretables del genoma reducirá la carga clínica de resultados falsos positivos.

Como se mencionó anteriormente, los cambios en la secuencia de ADN no son el único medio para transmitir información heredada. Más allá de los datos de la secuenciación primaria, es probable que los cambios epigenéticos, incluida la metilación de bases de ADN y la modificación de histonas, se vuelvan esenciales para un diagnóstico genético preciso. Los cambios epigenéticos pueden alterar de forma permanente y hereditaria la expresión de genes y, por lo tanto, de fenotipos clínicos. La metilación de los residuos de citosina en los dinucleótidos CpG del ADN es tan omnipresente en el genoma que se conoce como la «quinta base».¹²⁹ La hipermetilación en los promotores reduce la expresión del gen al disminuir la afinidad por los factores de transcripción y aumentar el reclutamiento del gen de unión al ADN metilado represor. Las metiltransferasas de ADN reproducen estos patrones de metilación en las células hijas y generan nuevos patrones de metilación de acuerdo con las influencias ambientales y la señalización extracelular.

El impacto clínico de la metilación en la enfermedad genética hereditaria apenas comienza a entenderse. Un trabajo reciente evaluó el estado de metilación de todo el genoma en más de 5.000 individuos con respecto a la DM2 y la obesidad en un proceso analíticamente similar a los GWAS. De los 187 sitios de metilación asociados con una mayor adiposidad y DM2, 38 se encontraron en locus que albergan genes como *ABCG1*, un conocido regulador de la homeostasis de los lípidos y de la resistencia a la insulina. Estos locus de metilación predijeron la obesidad y la DM2, independientemente de la variación de SNP, y superaron a los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva.¹³⁰

En resumen, la información genética tiene más probabilidad de ser de uso clínico en los individuos con sospecha de síndromes mendelianos (v. los cuatro criterios enumerados anteriormente). Para los individuos con síndromes clínicamente definidos para los que existen paneles específicos y están bien validados, actualmente se recomienda el método de diana (pruebas de un único gen o panel de genes) como abordaje inicial. Por ejemplo, la secuenciación completa del genoma probablemente no sea necesaria cuando se sospecha MEN2B sobre fundamentos clínicos; la secuenciación de *RET* generalmente hará el diagnóstico. Si los resultados con las pruebas genéticas de diana

no son informativos y la sospecha de un trastorno genético es alta, la secuenciación del exoma o del genoma hará el diagnóstico adicional en algunos pacientes (v. [fig. 3.3](#)). Nosotros recomendamos principalmente los métodos extensos del genoma que valoran tanto la variación estructural como la variación de la secuencia, para individuos con síndromes genéticos clínicamente inclasificables o cuando no se dispone de paneles diana o no están validados. Dependiendo del progreso tecnológico, esto puede consistir simplemente en un desenmascaramiento de los datos que no habían sido comunicados en una prueba de diana o que pueden requerir una nueva secuenciación. El exoma comprende un 1-2% del genoma y contiene cerca del 85% de las mutaciones conocidas que causan enfermedad.¹³¹ Por ello, dadas las técnicas actuales, la secuenciación del exoma complementada o seguida de matriz CGH es un abordaje extenso del genoma inicial razonable.

Muchos otros métodos mejores perfeccionarán el resultado del diagnóstico genético mediante secuenciación. En condiciones ideales debería obtenerse el ADN de ambos progenitores, si es posible, y el ADN de otros familiares también puede ayudar a la interpretación. Si se

identifican tejidos afectados y no afectados, deben obtenerse muestras pareadas de tejido afectado-sangre cuando sea posible. Las variantes identificadas pueden clasificarse como benignas, patógenas o VSI, basándose en la referencia cruzada con bases de datos de individuos y miembros de la familia enfermos y no enfermos, análisis computacional y evidencias experimentales. De hecho, para maximizar la capacidad de interpretación de cualquier método genómico, será vital interpretar la variación en el contexto de un número masivo de secuencias genómicas obtenidas de individuos sanos y de pacientes con enfermedad. Finalmente, la clasificación exacta requerirá el trabajo en colaboración de médicos y laboratorios clínicos, y la información genética resultante siempre debería usarse junto con los datos complementarios (química, imagen, etc.) para la toma de decisiones clínicas.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

4

Técnicas de laboratorio para el diagnóstico de las endocrinopatías

PATRICK M. SLUSS Y FRANCES J. HAYES

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Métodos de laboratorio, 63

Validación analítica, 78

Control de la calidad, 89

Garantía de la calidad, 89

Tipos de métodos, 90

Conclusiones, 90

PUNTOS CLAVE

- La práctica de la endocrinología depende en gran medida de la posibilidad de disponer de medidas exactas de laboratorio. Pequeños cambios en las concentraciones de hormonas o de marcadores biológicos o moleculares suelen ser indicadores más específicos y precoces de la enfermedad que la aparición de los síntomas físicos.
- Los métodos analíticos utilizados para evaluar las endocrinopatías no cesan de aumentar. A las determinaciones tradicionales de factores endocrinos, proteínas, hormonas esteroideas y factores relacionados con estas, se han ido añadiendo una gran cantidad de marcadores biológicos de enfermedad, especialmente en el campo de los tumores endocrinos.
- Los sistemas más modernos se fabrican de espaldas al laboratorio. Aunque suelen ser de fácil utilización, no dejan de ser una especie de «cajas negras» en las que se encuentran escondidos la mayoría de los componentes del sistema. Los valores numéricos, especialmente cuando se expresan con varias cifras decimales, pueden dar lugar a la falsa impresión de que la tecnología empleada posee un grado de exactitud y reproducibilidad superior al real.
- Para que los endocrinólogos sean capaces de evaluar la fiabilidad y robustez de los valores numéricos notificados y para que puedan cooperar de manera eficaz con el laboratorio para descifrar datos analíticos discordantes con las presentaciones clínicas, es esencial la comprensión de los principios básicos de validación de métodos y de control de la calidad.
- Las pruebas de laboratorio modernas constituyen, tanto de forma directa como indirecta, una parte importante del coste total de la asistencia sanitaria, un coste que a lo largo de la última década ha aumentado más rápidamente que los avances en los resultados clínicos. Es cada vez más importante que clínicos y patólogos comprendan el funcionamiento interno de los laboratorios clínicos y trabajen en equipo para desarrollar estrategias óptimas de tratamiento con las que contener el gasto sanitario sin que se resienta la calidad.

La endocrinología es una rama de la medicina que depende en gran medida de la disponibilidad de resultados exactos de laboratorio. Pequeños cambios en las concentraciones de hormonas o de marcadores biológicos o moleculares suelen ser más específicos y sensibles para la detección precoz de la enfermedad (o de su riesgo) que los signos y síntomas físicos clásicos. La mayoría de los endocrinólogos ya no disponen de instalaciones donde llevar a cabo y validar pruebas de laboratorio. Ahora dependen de laboratorios hospitalarios centralizados o comerciales de referencia. Comprender las sutilezas de las pruebas de laboratorio puede facilitar mucho al clínico su colaboración con el laboratorio, especialmente cuando se obtienen resultados de laboratorio que no concuerdan con las observaciones clínicas.

Las pruebas llevadas a cabo en el laboratorio en la actualidad constituyen, tanto de manera directa como indirecta, una parte importante del gasto sanitario, que a lo largo de la última década se ha ido incrementando más rápidamente que los avances en los resultados clínicos.¹ Las directrices

de tratamiento actuales, y muy especialmente las relativas a la práctica endocrinológica, se basan de forma importante en pruebas de laboratorio realizadas precozmente. Por ello, cada vez es más necesario que los clínicos y los patólogos comprendan el funcionamiento interno de los laboratorios clínicos y trabajen en equipo para desarrollar estrategias de tratamiento óptimas que contengan el gasto sanitario sin poner en entredicho la calidad.

Este capítulo trata sobre las técnicas analíticas utilizadas habitualmente para el diagnóstico y monitorización del progreso de las endocrinopatías. Históricamente, el objetivo principal ha consistido en la determinación cuantitativa en sangre y en orina de factores endocrinos, proteínas, hormonas esteroideas y factores relacionados con estas últimas, como las proteínas fijadoras de esteroides. Más recientemente se han ido introduciendo en el laboratorio clínico determinaciones de una extensa serie de marcadores biológicos de enfermedad, especialmente en el campo de los tumores endocrinos. A continuación se aborda el tema de la validación analítica. Los parámetros de validación analítica no son específicos para cada método.

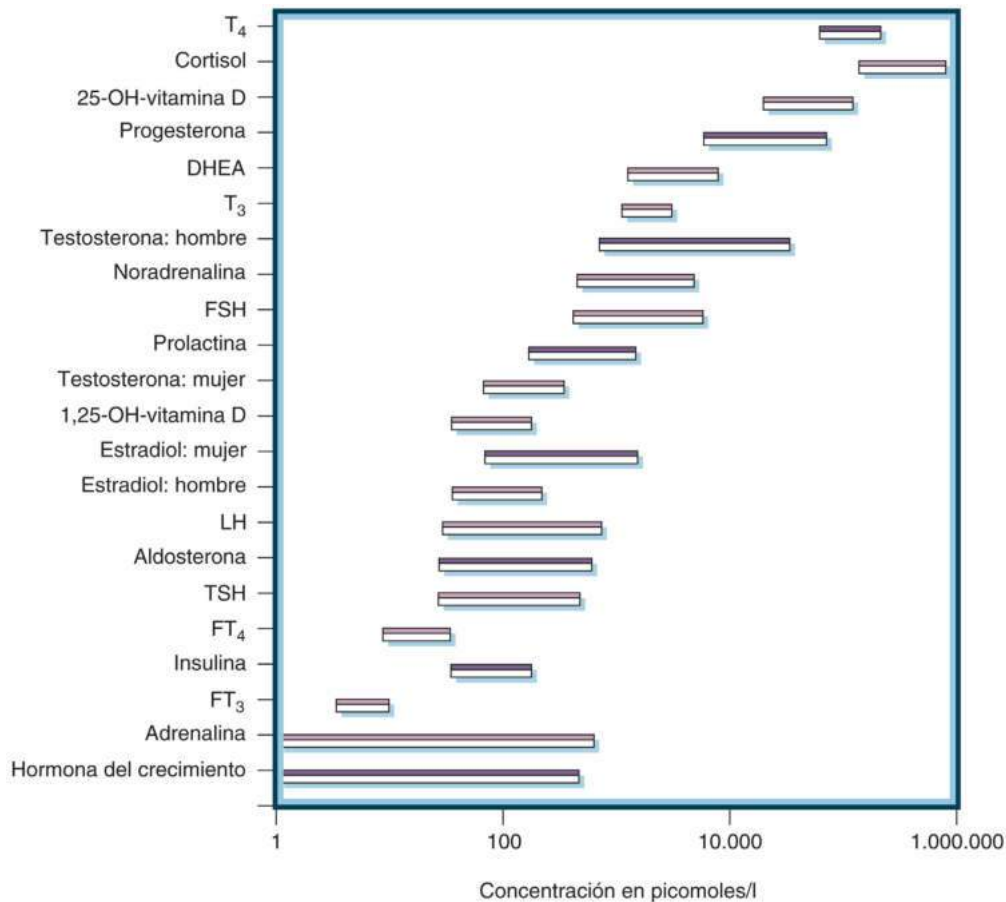
Aquí se presentan los principios que pueden servir a los endocrinólogos para evaluar con más rigor el comportamiento de los sistemas analíticos que estén utilizando. A continuación se explican las técnicas utilizadas en los laboratorios clínicos para controlar y garantizar la calidad de los resultados de las pruebas y servicios ofertados, con objeto de hacer posible la valoración de la fiabilidad y robustez de los resultados numéricos obtenidos, así como de que se pueda colaborar con el laboratorio a la hora de interpretar resultados de pruebas que no cuadren con la presentación clínica. Finalmente, y pensando fundamentalmente en el ámbito académico, se describen los tipos de métodos utilizados, para poner de manifiesto los requisitos legales que deben cumplir los laboratorios que emiten resultados dirigidos al cuidado de los pacientes, a estudios en seres humanos subvencionados por el estado y a ensayos clínicos autorizados por este.

Métodos de laboratorio

Históricamente, los métodos de laboratorio utilizados en la práctica clínica de la endocrinología consistían en la medida de las concentraciones periféricas de hormonas o de metabolitos de hormonas en el suero, el plasma y/o la orina. Estas determinaciones constituyen un reto analítico, ya que las concentraciones de la mayoría de las hormonas son muy inferiores a las de los analitos propios de los estudios bioquímicos generales. Esto hace necesaria la utilización de técnicas analíticas especiales para medir estas bajas concentraciones, que pueden ser expresadas en unidades molares, de masa, o estandarizadas; entre estas últimas se encuentran, por ejemplo, las unidades internacionales (UI) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En la [figura 4.1](#) se muestran las concentraciones plasmáticas en individuos sanos de una serie de hormonas representativas. Todas están

expresadas en unidades molares, para poder compararlas directamente, y el rango de concentraciones periféricas de estas hormonas oscila entre 10^{-6} y 10^{-12} mol/l (es decir, entre concentraciones micromolares y picomolares). Por ello, los métodos analíticos con utilidad clínica han de caracterizarse por una extraordinaria sensibilidad. Además, y como también se observa en la [figura 4.1](#), el rango de concentraciones es muy amplio (muchas veces de varios órdenes de magnitud), por lo que es preciso que los métodos presenten un gran rango dinámico de medida. Los métodos basados en la utilización de anticuerpos cumplen perfectamente estos requisitos de sensibilidad y rango dinámico amplio, por lo que fueron los primeros utilizados con éxito tanto para el estudio de los sistemas endocrinos como para el tratamiento clínico de los pacientes. Su rentabilidad, su idoneidad para la implementación de alto rendimiento y sus posibilidades de automatización hicieron que los métodos con anticuerpos sustituyesen rápidamente a los métodos más antiguos basados en cromatografía/espectrometría de masas, que habían sido utilizados para el descubrimiento y la caracterización de hormonas, particularmente las hormonas esteroideas. Inicialmente se desarrollaron métodos de análisis competitivo en que se empleaban anticuerpos policlonales; más adelante, como consecuencia de la irrupción de la tecnología de anticuerpos monoclonales durante la década de los ochenta, se empezaron a utilizar métodos inmunométricos o de doble anticuerpo. Estas dos variantes analíticas son automatizables y se siguen usando mucho en la actualidad: la modalidad de unión competitiva se utiliza para la determinación de moléculas pequeñas, mientras que los métodos inmunométricos sirven para medir antígenos que contienen múltiples epítomos fijadores de anticuerpos (es decir, hormonas proteicas y marcadores biológicos).

Como se explicará detalladamente más adelante, los métodos en que se utilizan anticuerpos tienden a presentar interferencias y carecen



• **Figura 4.1** Rango de seis órdenes de magnitud logarítmicos que abarcan las concentraciones plasmáticas normales en pruebas de endocrinología. DHEA, deshidroepiandrosterona; FSH, hormona estimulante del foliculo; FT₃, triyodotironina libre; FT₄, tiroxina libre; LH, hormona luteinizante; T₃, triyodotironina; T₄, tiroxina; TSH, tiotropina.

de especificidad, lo que puede dar lugar a mediciones inexactas. Incluso cuando un determinado método ha sido bien validado y se conocen sus intervalos de referencia (v. «Validación analítica»), estas limitaciones se manifiestan en el hecho de que los resultados son específicos para cada método, lo que impide que los médicos puedan comparar valores obtenidos utilizando técnicas diferentes para la determinación de una misma hormona o marcador biológico (p. ej., resultados de distintos laboratorios). Aunque en el ámbito de la investigación se ha intentado mejorar la exactitud de los inmunoanálisis mediante la aplicación de técnicas preanalíticas como la extracción o la cromatografía, estas son poco utilizadas hoy en día en los laboratorios clínicos debido a su alto coste, complejidad y no disponibilidad comercial; todas ellas son por definición técnicas desarrolladas en el laboratorio (v. «Tipos de métodos»).

Desde principios del siglo actual, los avances tecnológicos en el campo de los métodos analíticos basados en la espectrometría de masas han conducido a un rápido declive de las técnicas basadas en anticuerpos para la determinación con fines clínicos de hormonas y marcadores biológicos relevantes en la práctica endocrinológica. Debido a su complejidad y elevado coste, en la actualidad estos métodos se usan principalmente en laboratorios comerciales de referencia y en grandes laboratorios de hospitales universitarios, pero es evidente que, cuando los avances tecnológicos mejoren su relación coste-efectividad y faciliten su ejecución, la utilización de estas técnicas aumentará considerablemente. Por tanto, es importante que los médicos conozcan los principios tanto de estos métodos de análisis como de los más antiguos basados en anticuerpos, que todavía se siguen utilizando extensamente.

Las últimas tecnologías que se analizan en este apartado son las de índole molecular. Estos métodos no han sido diseñados especialmente para su utilización en endocrinología, sino que sirven para identificar y en algunos casos cuantificar cualquier tipo de variación genética. A raíz de la secuenciación del genoma humano y de los continuos avances en los conocimientos y en los métodos moleculares, estas tecnologías se están introduciendo rápidamente en la práctica endocrinológica. Aunque se trata de métodos que se encuentran todavía en las primeras fases de utilización clínica y que generalmente requieren sistemas informáticos especiales y asesoramiento para su interpretación, los laboratorios cada vez ofrecen más pruebas de naturaleza molecular relacionadas con los campos de los tumores endocrinos, las enfermedades hereditarias y los tratamientos individualizados.

Métodos basados en anticuerpos

Inmunoanálisis competitivos clásicos

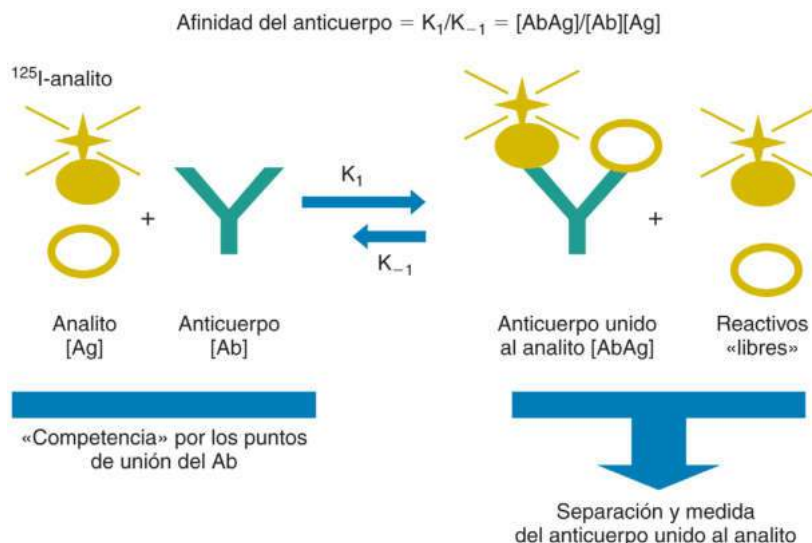
El término *inmunoanálisis competitivo* se utiliza para designar un método de medida en el que un analito (p. ej., una hormona o marcador biológico)

presente en una muestra compete con un analito marcado presente en el reactivo para ocupar un número limitado de puntos de unión existentes en una proteína fijadora. En las primeras determinaciones clínicas de concentraciones circulantes de hormonas endocrinas se emplearon analitos marcados radiactivamente y anticuerpos, un formato clásico de radioinmunoanálisis que se muestra en la figura 4.2. Los tres componentes fundamentales de un inmunoanálisis competitivo son el anticuerpo, el analito marcado y el analito no marcado.^{2,3} El principio en que se basa esta metodología es el establecimiento de una situación de equilibrio o estado estacionario (es decir, competencia) en relación con su unión al anticuerpo entre el analito marcado y el no marcado presente en los calibradores o las muestras. La reacción obedece a la ley de acción de masas y es impulsada por la afinidad del anticuerpo (Ab) por el analito objetivo, o antígeno (Ag), como se muestra en la figura 4.2. Si se mantienen constantes las concentraciones de anticuerpo y de analito marcado, la cantidad de este último que se fije al anticuerpo será inversamente proporcional a la concentración del analito no marcado que compite con él, como se puede apreciar en la figura 4.3. La cantidad de analito en una muestra se puede calcular comparando el porcentaje de antígeno fijado (% [unido/total]) generado por una muestra no conocida con la curva dosis-respuesta generada con concentraciones conocidas del analito (v. fig. 4.3B).

Los análisis competitivos en que se utilizan anticuerpos se denominan genéricamente inmunoanálisis. La sensibilidad analítica de un inmunoanálisis competitivo se relaciona inversamente y de forma aproximada con la afinidad del antisuero, de tal forma que con un antisuero con una constante de afinidad de 10^9 L/M es posible determinar analitos con concentraciones del orden de nanomoles. Esta metodología ha evolucionado notablemente desde el desarrollo de los radioinmunoanálisis prototípicos a finales de la década de los cincuenta. Aunque los radioinmunoanálisis se siguen utilizando en el ámbito de la investigación, los inmunoanálisis más usados en la actualidad en el campo de la endocrinología clínica se llevan a cabo en instrumentos plenamente automatizados y sin emplear isótopos; la fabricación de los sistemas y los reactivos utilizados está regulada por la Food and Drug Administration (FDA). Más adelante se explica detalladamente cada uno de los componentes de un inmunoanálisis competitivo.

Anticuerpo

Los anticuerpos son idóneos como componente fijador para análisis de unión competitiva altamente específicos y capaces de medir concentraciones muy bajas de analito en mezclas complejas de suero o plasma. Los anticuerpos se caracterizan por su especificidad, y tanto esta como su afinidad se pueden manipular durante el desarrollo de un inmunoanálisis. Para los inmunoanálisis desarrollados antes de mediados de la década de



• **Figura 4.2** Componentes de un radioinmunoanálisis; metodología prototípica de unión competitiva.

los ochenta se utilizaban antisueros policlonales producidos en animales. Se obtenían cantidades limitadas de antisuero de alta afinidad y específico del antígeno en cuestión, que se utilizaban diluyendo el antisuero o, con más frecuencia, en forma de inmunoglobulinas purificadas.

Un antisuero policlono es el producto de muchos clones de células inmunitarias; cada uno de ellos da lugar a anticuerpos con diferente afinidad y con especificidad por distintos epítopos del antígeno. La afinidad de la mayoría de ellos está comprendida entre 10^7 y 10^9 L/M. La afinidad por el analito (es decir, el inmunógeno) del antisuero o de las inmunoglobulinas purificadas es igual a la suma de las afinidades de las de todos los diferentes clones. Los antisueros utilizados en inmunoanálisis suelen presentar constantes de afinidad superiores a los 10^{12} L/M, y con ellos es posible medir fácilmente concentraciones de analitos en líquidos biológicos del orden picomolar. Un antisuero específico se puede obtener mediante diversas técnicas. Por ejemplo, se puede alterar químicamente el antígeno antes o después de la inmunización para bloquear los epítopos que presenten reactividad cruzada. Desde un principio, los antisueros se purificaron mediante técnicas de inmunoafinidad para obtener inmunoglobulinas específicas del epítipo deseado. Esta técnica también puede ser utilizada durante la fase preanalítica de la prueba para aumentar la especificidad de los inmunoanálisis, así como enriquecer las muestras para las determinaciones llevadas a cabo mediante cromatografía o espectrometría de

masas; mediante este sistema se seleccionan o eliminan los factores que pudieran dar lugar a reacciones cruzadas.⁴⁻⁶ El principal inconveniente de los antisueros policlonales es la pequeña cantidad que se puede producir. Los fabricantes comerciales necesitan grandes cantidades de reactivo para soportar el alto volumen de pruebas clínicas realizadas en un gran número de laboratorios, y además se trata de productos que requieren una rigurosa validación. Por ello, la mayoría de los sistemas de inmunoanálisis de los que se dispone en la actualidad se basan en la utilización de anticuerpos monoclonales, que pueden ser producidos en cantidades prácticamente ilimitadas.

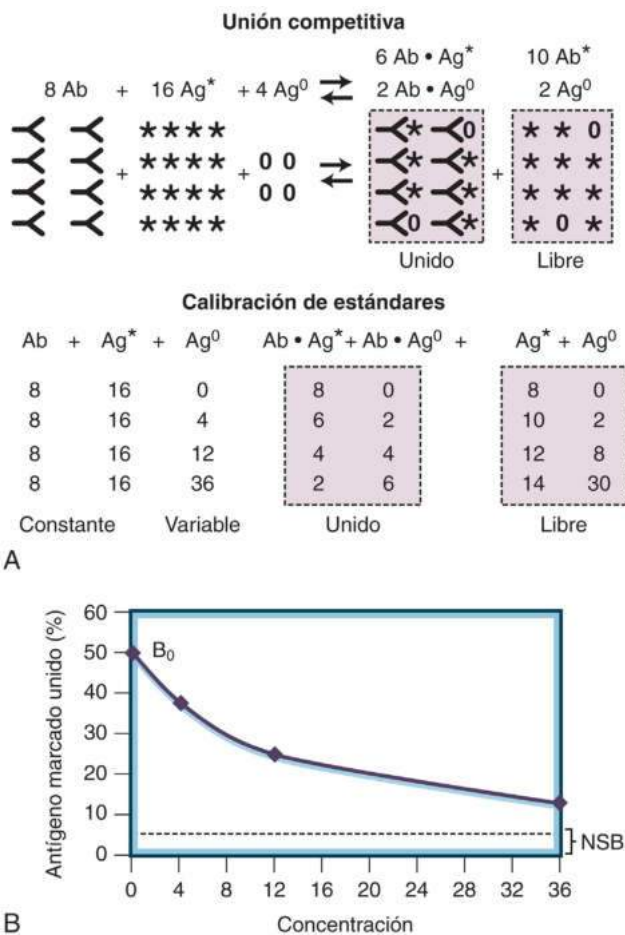
Los anticuerpos monoclonales se utilizan en la actualidad en la mayoría de los inmunoanálisis y son imprescindibles para los análisis inmunométricos, ya que son específicos de un epítipo concreto, y no de un antígeno, y pueden además producirse en grandes cantidades. Estos anticuerpos se obtienen inmunizando animales mediante técnicas parecidas a las empleadas en la producción de anticuerpos policlonales. En lugar de separar el antisuero de la sangre, se extraen linfocitos del bazo y se fusionan con células de mieloma, y se obtienen de esta manera nuevas células (hibridomas) capaces de crecer indefinidamente en cultivo y de producir anticuerpos mono-específicos.⁷⁻¹⁰ Estas células obtenidas mediante fusión se separan en clones mediante técnicas de dilución en placa parecidas a las utilizadas en los subcultivos bacterianos. El sobrenadante de las líneas celulares monoclonales puras (o el líquido ascítico, si las células se trasplantan a ratones portadores) contiene anticuerpos monoclonales. Los procesos de selección utilizados para separar los clones iniciales pueden servir también para identificar clones específicos que produzcan anticuerpos de alta afinidad y baja reactividad cruzada con compuestos parecidos.¹¹

La especificidad por un único epítipo de los anticuerpos monoclonales permite diseñar sistemas de análisis para analitos de gran tamaño (que contienen múltiples epítopos no solapados) que no están basados en la competencia; estos sistemas inmunométricos se denominan habitualmente *análisis de dos sitios* o *de tipo sándwich* (v. más adelante). No obstante, la alta especificidad de las pruebas en que se usan anticuerpos monoclonales puede suponer un problema en algunas determinaciones endocrinas. Muchas hormonas circulan en la sangre en forma de mezclas heterogéneas de múltiples formas con actividad biológica. Algunas de estas formas son consecuencia de diferencias genéticas entre los pacientes, mientras que otras están relacionadas con precursores metabólicos o productos de degradación de la hormona. Las diferencias genéticas hacen que algunos pacientes produzcan variantes de algunas hormonas, como ocurre en el caso de la hormona luteinizante (LH). Estas diferencias genéticas pueden dar lugar a importantes variaciones en las mediciones llevadas a cabo con anticuerpos monoclonales específicos, en comparación con los valores más uniformes obtenidos cuando se usan sueros policlonales, que tienden a presentar reactividad cruzada con las diferentes formas de la hormona.¹² Es posible mezclar anticuerpos monoclonales bien caracterizados para obtener anticuerpos policlonales artificiales de sensibilidad y especificidad mejoradas.¹³

La reactividad cruzada con los precursores del analito y con sus productos de degradación también puede provocar diferencias acusadas entre los resultados obtenidos con diferentes inmunoanálisis. Por ejemplo, el grado de reactividad cruzada entre seis formas moleculares distintas de la gonadotropina coriónica humana (hCG) da lugar a discrepancias entre los inmunoanálisis de la hCG. De manera similar, la reactividad cruzada entre varios fragmentos metabólicos circulantes causa diferencias específicas del método en los ensayos de la hormona paratiroidea (PTH).^{14,15} El cortisol es un ejemplo de un analito con el que se observan importantes interferencias en los inmunoanálisis, debido a su reactividad cruzada con otros esteroides, entre los que se encuentran la corticosterona, el 11-desoxicortisol, la cortisona y numerosos corticoides sintéticos.¹⁶ Los análisis del cortisol también se pueden ver afectados por el efecto matriz ejercido por la albúmina (v. «Espectrometría de masas», donde se describe una metodología más robusta para la determinación de esteroides).¹⁷

Antígeno marcado

Originalmente, en los radioinmunoanálisis el antígeno se marcaba con yodo radiactivo (^{125}I o ^{131}I). Con posterioridad se han desarrollado méto-



• **Figura 4.3** Cuantificación mediante análisis competitivo. **A.** Principios de los análisis competitivos. Ab, anticuerpo; Ag*, antígeno marcado; Ag⁰, antígeno natural. Véanse los detalles en el texto. **B.** Curva dosis-respuesta típica. El punto marcado como B₀ en la curva representa el porcentaje de unión del antígeno marcado radiactivamente en presencia del antígeno natural cero. El grado de unión inespecífica (NSB) es el grado mínimo de unión del antígeno marcado radiactivamente en presencia de concentraciones elevadas del antígeno natural.

dos muy diversos para marcar los analitos.¹⁸⁻²³ Hoy en día, la mayoría de los equipos comerciales y todos los inmunoanálisis automatizados para la determinación de la concentración de hormonas hacen uso de sistemas de señalización no isotópicos. La cuantificación de la cantidad relativa de antígeno fijada al anticuerpo utilizado en el sistema se realiza utilizando señales colorimétricas, fluorimétricas o quimioluminiscentes en lugar de radiactividad. Entre las ventajas de estas técnicas de marcado no isotópico se encuentran la bioseguridad, un período más prolongado de vida útil de los reactivos, la sencillez de la automatización y el reducido coste. Por el contrario, pueden producirse más interferencias debidas a la matriz que en el caso de los sistemas de detección mediante radiactividad. La radiactividad no se ve afectada por cambios de la concentración de proteínas, la hemólisis, el color ni los fármacos (con la excepción de otros compuestos radiactivos), mientras que muchos de los sistemas de señalización utilizados actualmente pueden dar lugar a falsos resultados cuando estos factores se encuentran presentes. Más adelante en este mismo capítulo se enumeran los pasos que se deben seguir para enfrentarse a estos problemas y ayudar a los médicos a evaluar la veracidad de los datos obtenidos en situaciones en que se sospecha que estos puedan ser erróneos.

La especificidad y la exactitud de los análisis con antígeno marcado (p. ej., análisis competitivos) dependen de la pureza de dicho antígeno marcado. La purificación del antígeno marcado puede ser complicada, especialmente en el caso del marcado de moléculas pequeñas, como los esteroides, y sin duda alguna son causa de la variabilidad entre diferentes lotes de reactivo. Además, la sensibilidad de este tipo de análisis depende de la actividad específica del producto marcado (es decir, de la cantidad de marcador incorporado al antígeno en términos molares). En el caso de los análisis competitivos, un diseño alternativo consiste en unir el antígeno a una fase sólida y marcar el anticuerpo. De esta manera se obtiene un sistema analítico de unión competitiva en el que el antígeno no marcado compite con el antígeno en fase sólida por unirse al anticuerpo marcado. Aunque esto soluciona algunos de los problemas asociados al marcado de antígenos, está sujeto a problemas parecidos debidos a la modificación de las características de unión del antígeno fijado a una fase sólida o a las restricciones conformacionales que origina la fijación de dicho antígeno.

Antígeno no marcado

El antígeno marcado y el no marcado deben competir por un número limitado de puntos de unión. La competencia no siempre es en igualdad de condiciones, ya que el antígeno marcado (trazador) y el antígeno natural pueden presentar distinta reactividad con el anticuerpo. Esta disparidad de reactividad puede ser debida a alteraciones del antígeno inducidas por el proceso de marcado, como se ha señalado anteriormente, o a diferencias entre el antígeno endógeno y la forma del antígeno marcado para su uso como reactivo del ensayo. Este último problema es frecuente en el caso de hormonas proteicas o marcadores biológicos, que suelen presentar un amplio rango de isoformas y productos de degradación en la circulación periférica. Por esta razón, los diseños de ensayos inmunométricos son preferibles para proteínas con múltiples epítopos de unión a anticuerpos.

Como en las determinaciones se lleva a cabo una calibración con materiales de referencia certificados de concentración conocida, las diferencias de reactividad entre los antígenos marcado y no marcado no impiden la obtención de resultados clínicamente útiles, siempre y cuando las reacciones sean reproducibles y se establezcan unos intervalos de referencia adecuados. No obstante, estas diferencias traen como consecuencia que los resultados sean específicos de cada método, por lo que no pueden ser extrapolados cuando los reactivos utilizados no sean los mismos en todos los casos.

Separación de reactivos/automatización

Como se muestra en las figuras 4.2 y 4.3, los inmunoanálisis se basan en la detección del antígeno marcado fijado por el anticuerpo. Por ello, es preciso recuperar la totalidad de antígeno unido a anticuerpo utilizado en la prueba separándolo del resto de reactivos presentes en forma libre (es decir, del antígeno marcado y no marcado no fijado al anticuerpo). Desde la introducción inicial del radioinmunoanálisis se han desarrollado

muchas tecnologías diferentes para llevar a cabo dicha separación. Los métodos van desde aquellos en que se separan mediante centrifugación o filtración de las inmunoglobulinas precipitadas, hasta abordajes innovadores en que se utilizan anticuerpos en fase sólida (es decir, anticuerpos unidos a superficies sólidas que pueden ser lavadas para eliminar los reactivos no fijados una vez completado el proceso de unión).

La separación de los complejos inmunitarios mediante precipitación y centrifugación es laboriosa y, al igual que la utilización de la radiactividad, no apta para ser automatizada totalmente. Es un método que se sigue utilizando en el ámbito de la investigación, pero rara vez en pruebas diagnósticas. Por el contrario, la utilización de fases sólidas está muy extendida y puede ser automatizada por lotes o de forma integral. Tres materiales de fases sólidas utilizadas con frecuencia son las placas para microtitulación, las esferas de poliestireno o látex y las partículas paramagnéticas. En los últimos tiempos, la utilización de sistemas de inmunoanálisis en la cabecera del enfermo y la miniaturización de los dispositivos analíticos han conducido al desarrollo de nuevos sistemas que utilizan anticuerpos en fase sólida.^{21,23-25} La separación de los complejos inmunitarios fijados a la fase sólida de los productos no unidos a esta se lleva a cabo mediante lavadores de placas, lavadores de esferas, dispositivos magnéticos de lavado o técnicas de microfluídica.

Los anticuerpos se pueden fijar a la fase sólida de forma directa o indirecta. Los anticuerpos se pueden fijar directamente y de forma pasiva a las superficies plásticas en virtud de interacciones hidrófobas, y este es el método utilizado en la fabricación de los enzimoanálisis de adsorción (ELISA). Los ensayos automatizados, que requieren sistemas de captura y lavado en línea, generalmente implican procedimientos químicos en los que los grupos de aminoácidos o grupos de hidratos de carbono en la porción Fc de las inmunoglobulinas se acoplan covalentemente a fases sólidas, como esferas o partículas magnéticas. Esto se puede conseguir de forma directa, fijando el anticuerpo que se va a utilizar en la determinación a la fase sólida, o indirectamente, en cuyo caso se fija de forma covalente a la fase sólida un compuesto de captura universal. Entre estos compuestos de captura universal se encuentran las partículas sólidas recubiertas de estreptavidina, que captura anticuerpos conjugados con biotina, o las recubiertas de IgG frente a ratón obtenida en cabras, que se utilizan en inmunoanálisis con anticuerpos monoclonales de ratón. Otra forma novedosa de llevar a cabo esta separación es uniendo compuestos puente de alta afinidad al antisuero, que después se pueden acoplar con otro compuesto puente complementario al primero fijado a la fase sólida.

Cuantificación

En la figura 4.3 se muestran los principios de la medición cuantitativa que se emplean en las técnicas de inmunoanálisis competitivo. En este diagrama esquemático, 8 unidades del anticuerpo reaccionan con 16 unidades de antígeno marcado y 4 unidades de antígeno natural. Suponiendo que la reactividad sea idéntica, en el equilibrio se unen a la cantidad limitada de anticuerpo 6 unidades de antígeno marcado y 2 de antígeno natural. El antígeno unido al anticuerpo se separa del antígeno en fase líquida por cualquiera de los métodos reseñados, y se cuantifica la cantidad de antígeno marcado presente en la porción ligada (v. fig. 4.3A). El sistema se calibra analizando estándares de concentración conocida y representando gráficamente la señal obtenida (es decir, el recuento de radiación gamma que emite el marcador radiactivo) frente a la concentración de los estándares, y se obtiene así una curva dosis-respuesta. Cuanto mayor sea la concentración, la señal disminuye exponencialmente (v. fig. 4.3B).

Para transformar las señales observadas en concentraciones se recurre a técnicas estadísticas de procesamiento de datos. Estas curvas dosis-respuesta se caracterizan por no ser lineales, y se han desarrollado numerosos algoritmos de ajuste de las curvas. Antes de la introducción de los microprocesadores, para transformar matemáticamente los datos obtenidos en modelos lineales eran precisos tediosos cálculos manuales, en los que era frecuente cometer errores. Hoy en día, el ajuste de las curvas se suele realizar de forma electrónica mediante programas que comprueban la calidad de ajuste de estas curvas multiparamétricas tras eliminar mediante métodos estadísticos los valores discordantes

obtenidos.^{26,27} No obstante, los usuarios de estos sistemas deben ser conscientes de sus limitaciones y deben prestar atención a cualquier indicación que proporcionen los programas durante el procesamiento de los datos. En la actualidad, en la mayoría de los laboratorios clínicos se utilizan inmunoanalizadores comerciales, que constituyen sistemas cerrados. El fabricante valida no solamente el método (v. «Validación analítica»), sino también el *software* de ajuste de la curva, que no puede ser modificado por el usuario. Por ello, los laboratorios clínicos y los médicos solo tienen acceso a los valores finales de la señal generada y a la concentración de analito calculada para cada muestra concreta.

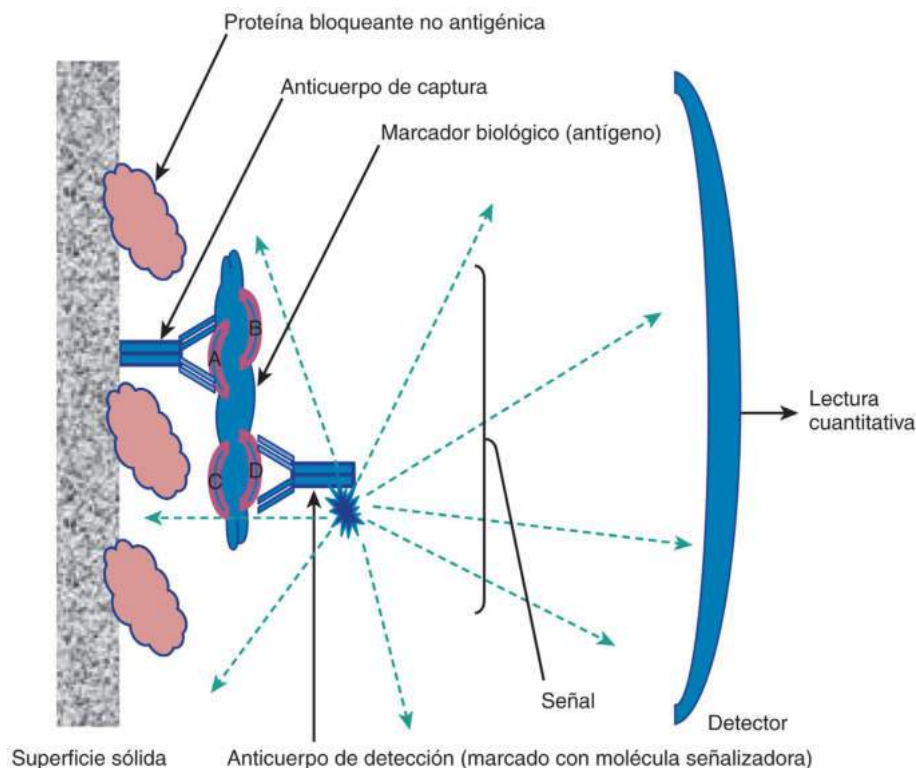
En la práctica clínica, los métodos competitivos se utilizan principalmente hoy en día para la determinación de moléculas pequeñas, como las hormonas esteroideas o los péptidos biológicamente activos, que presentan un único epítipo antigénico. En el caso de moléculas en las que existen varios epítipos, y que permiten, por tanto, que se unan varios anticuerpos a una misma molécula, se utilizan los inmunoanálisis de dos sitios o inmunométricos. Los análisis inmunométricos, que se explican detalladamente en el siguiente apartado, presentan ciertas ventajas, ya que no es preciso que transcurra el largo espacio de tiempo necesario para que se establezca el estado estacionario y, por tanto, se pueden llevar a cabo mucho más velozmente. La rapidez con que se pueden llevar a cabo las pruebas es importante en laboratorios clínicos en que se trabaja con muestras de pacientes agudos. La rapidez también está directamente relacionada con el rendimiento analítico, que es un componente importante del coste y que, por tanto, se debe intentar optimizar en los laboratorios clínicos modernos.

Los inmunoanálisis miden concentraciones de antígenos en lugar de actividad biológica. La región que reacciona con la mayoría de los anticuerpos es relativamente pequeña, de entre 5 y 10 aminoácidos en el caso de los péptidos lineales. Algunas reacciones con anticuerpos son específicas para una determinada estructura terciaria, que corresponde a configuraciones moleculares únicas. En cualquiera de estos casos, epítipos antigénicos lineales o conformacionales, los elementos estructurales de la hormona relacionados con la activación de receptores y la señalización biológica no tienen por qué coincidir con los epítipos antigénicos reconocidos en el análisis. El médico ha de tener esto presente al interpretar los resultados de análisis basados en anticuerpos. Cuando se solicitan

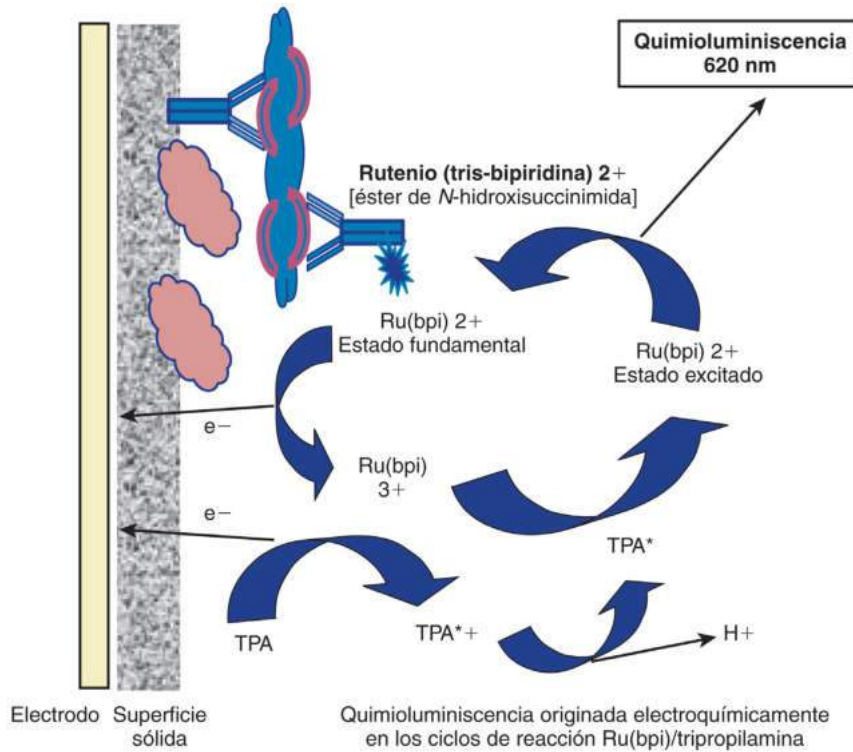
pruebas para detectar un problema de secreción anormal de hormonas, la posible disparidad entre los epítipos antigénico y biológico no tiene tanta importancia como cuando la determinación se solicita para evaluar la estimulación endocrina a que se ven sometidas las glándulas diana.

Análisis inmunométrico específico de epítipo

Como se ha mencionado brevemente con anterioridad, en el caso de analitos de gran tamaño que contienen más de un epítipo antigénico no solapado, el desarrollo de métodos para la producción de anticuerpos monoclonales permite utilizar diseños de análisis especiales en los que se utilizan dos anticuerpos. Este formato se muestra en la [figura 4.4](#). El analito de este ejemplo presenta cuatro epítipos no solapados: A, B, C y D. Se puede utilizar un anticuerpo monoclonal en fase sólida (denominado anticuerpo de captura) frente a uno de los puntos de unión específico (A, en este ejemplo) para unir el antígeno en los calibradores o muestras. Utilizando un segundo anticuerpo monoclonal marcado (denominado anticuerpo de detección) frente a otro de los epítipos (D, en este caso), se puede cuantificar el antígeno capturado una vez eliminados mediante lavado los reactivos no fijados. Debido a que hay cuatro sitios de unión de anticuerpos distintos en el analito, se pueden configurar 12 ensayos diferentes usando anticuerpos monoclonales específicos de epítipo que no se superponen a cada uno de estos epítipos. Es importante comprender que cada uno de estos 12 formatos de análisis se trata de un método diferente, con características propias y que ha de ser validado individualmente. Entre los sistemas de detección utilizados se encuentran todos los descritos anteriormente para el caso del marcado de antígenos proteicos en los distintos formatos de inmunoanálisis. En la [figura 4.5](#) se muestra uno de los sistemas de señalización utilizado con mayor frecuencia en la actualidad, ya sea en inmunoanalizadores clínicos totalmente automatizados o como ensayos de placa de pocillos múltiples. El anticuerpo de detección se encuentra marcado covalentemente con rutenio (tris-bipiridina) y se puede excitar mediante un circuito eléctrico que captura un electrón de la molécula, lo que conduce en última instancia a un estado de alta energía que emite luz al retornar al estado fundamental; se trata, por tanto, de un sistema de detección mediante electroquimioluminiscencia.²⁸ El tampón utilizado en estas pruebas



• **Figura 4.4** Componentes y principios de un análisis inmunométrico. Véanse los detalles en el texto. (Tomado de Sluss PM. Methodologies for measurement of cardiac markers. *Clin Lab Med.* 2014;34:167–185.)



• **Figura 4.5** Sistema de detección mediante electroquimioluminiscencia empleado en un análisis inmunométrico. Véanse los detalles en el texto. *bpi*, bipiridina; *TPA*, tripropilamina. (Tomado de Sluss PM. Methodologies for measurement of cardiac markers. *Clin Lab Med.* 2014;34:167–185.)

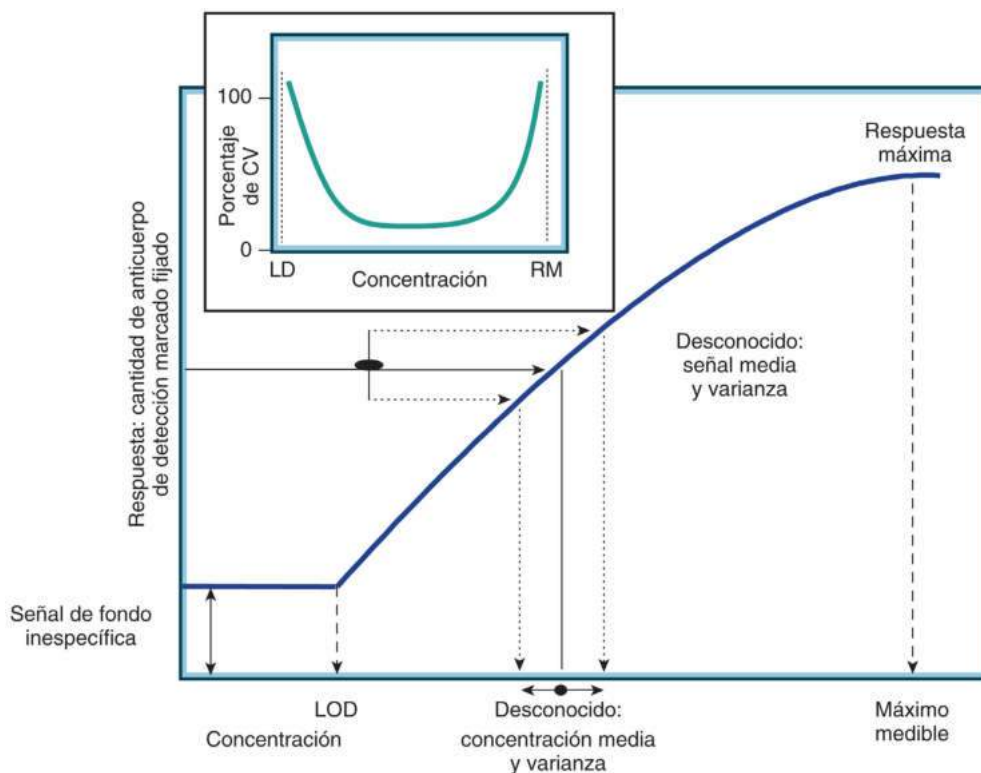
contiene tripropilamina (TPA) en exceso, un donador de electrones. El complejo de Ru^{2+} (catión metálico rutenio tris-bipiridina) se utiliza como marcador quimioluminiscente. El Ru^{2+} experimenta una reacción de oxidación electroquímica en la superficie del electrodo, y se produce una transición a un estado excitado que lo transforma en Ru^{3+} . Al retornar al estado fundamental desde este estado excitado emite luz. Las partículas magnéticas capturadas en el electrodo son complejos inmunitarios que contienen la muestra y el complejo metálico de Ru (Ru^{2+}), y que emiten luz a determinado voltaje. La cantidad de luz emitida es proporcional a la cantidad del complejo inmunitario y, por tanto, a la concentración de analito en la muestra. En consecuencia, puede ser utilizado para determinaciones cuantitativas. Este es un esquema típico de los sistemas modernos de detección, en los que la señal generada se controla en el analizador (en este caso la producción de luz al activar el electrodo) y en los que emplea un sistema regenerador (en este caso, el TPA del tampón analítico) para amplificar la señal generada, con lo que se consigue una alta sensibilidad de detección.

A diferencia de los inmunoanálisis competitivos, los ensayos inmunométricos (p. ej., de dos sitios, de doble anticuerpo) utilizan un gran exceso de sitios de unión de anticuerpos en relación con la concentración de antígeno. Los anticuerpos de captura extraen el antígeno de la muestra, y el anticuerpo marcador se une al complejo formado por el anticuerpo de captura y el antígeno, dando lugar a un complejo terciario. Estas pruebas se denominan *inmunométricas* porque la reacción de unión es muy rápida (cinética de primer grado, debido al exceso de anticuerpo) y no es necesario que la unión se prolongue hasta alcanzar el estado estacionario (requisito que sí que es necesario en los análisis competitivos) antes de cuantificar la cantidad de marcador asociado al complejo inmunitario. Los análisis inmunométricos pueden ser llevados a cabo muy rápidamente (5-20 min, en comparación con los 30 min y hasta días que pueden durar los análisis competitivos) y suelen presentar rangos de medida muy amplios (varios órdenes logarítmicos).

Al contrario de lo que ocurre en los análisis competitivos, la curva dosis-respuesta generada en un análisis inmunométrico es directamente

proporcional a la concentración del analito (fig. 4.6). La señal aumenta progresivamente con la concentración del analito, porque la cantidad de anticuerpo marcado aumenta proporcionalmente a la cantidad de analito presente. Las mediciones cuantitativas se logran de la misma manera que las utilizadas en ensayos competitivos. La señal generada por la muestra («Desconocido») en la figura 4.6 se compara con la curva de calibración obtenida analizando cantidades conocidas del analito (que se representan en el eje x de la figura 4.6).

Como ocurre con cualquier determinación, existe un límite de detección inferior (denominado límite de detección [LD]) por debajo del cual la señal generada por el analito no difiere significativamente de la generada en ausencia del analito (que se denomina señal inespecífica). Obsérvese que, en un análisis inmunométrico, el LD se asocia a una señal baja, mientras que, en un análisis competitivo, el LD está relacionado con señales altas (compare la curva dosis-respuesta de la figura 4.6 con la que se muestra en la figura 4.3B). Todos los análisis basados en anticuerpos presentan también un límite de medida superior que coincide con la señal máxima que puede generar el sistema. La zona de trabajo o rango dinámico de la prueba es la comprendida entre el LD y la respuesta máxima. Las concentraciones de analito superiores a la respuesta máxima o inferiores al LD no generan cambios de señal (es decir, no existe una relación dosis-respuesta). Por ello, la distribución de la varianza a lo largo del rango dinámico de una prueba basada en anticuerpos es de naturaleza heterocedástica. En el recuadro de la figura 4.6 se muestra la varianza expresada en forma de porcentaje de coeficiente de variación (CV) para medidas repetidas de la misma muestra. El CV se calcula dividiendo la desviación estándar (DE) de estas medidas repetidas entre el valor medio de estas. Los CV más altos (es decir, $CV \times 100$) aparecerán en los extremos, donde la respuesta no depende de la concentración de analito. Tener esto en cuenta es esencial a la hora de interpretar los resultados de las pruebas o de monitorizar el comportamiento de los controles de la calidad. La varianza observada en el punto central del rango dinámico de una prueba siempre será inferior a la varianza en los extremos.



• **Figura 4.6** Características de la señal generada en un análisis inmunométrico. La señal generada en una prueba inmunométrica por el anticuerpo de detección que se fija al complejo formado por el anticuerpo de captura y el analito es directamente proporcional a la concentración del analito. La concentración se puede extrapolar a partir de la respuesta (señal detectada) analizando las concentraciones conocidas de los «calibradores». Como se muestra en el recuadro, la varianza asociada a esta determinación es de naturaleza heterocedástica y aumenta de forma importante al irse aproximando los valores a los límites superior e inferior. CV, coeficiente de variación; LD, límite de detección; RM, respuesta máxima. (Tomado de Sluss PM. Methodologies for measurement of cardiac markers. *Clin Lab Med.* 2014;34:167–185.)

Aunque el laboratorio puede controlar la varianza asociada a concentraciones elevadas de analito determinando cuándo es preciso diluir y volver a analizar la muestra, la varianza asociada a concentraciones relativamente bajas no se puede modificar para una determinada prueba sin alterar los parámetros cinéticos del sistema (es decir, la concentración de los reactivos y/o las condiciones de incubación). El laboratorio no puede cambiar la cinética de un ensayo clínico comercial, porque los sistemas están «bloqueados» para cumplir con las regulaciones de buenas prácticas de fabricación de la FDA.

La especificidad combinada de dos anticuerpos permite producir inmunoanálisis de extraordinaria sensibilidad y especificidad. Uno de los problemas de los inmunoanálisis competitivos que se presentaba frecuentemente en el pasado era la reactividad cruzada entre hormonas glucoproteicas con estructuras parecidas: la LH, la hormona estimulante del foliculo (FSH), la tirotrópina (hormona estimulante de la tiroides [TSH]) y la gonadotropina coriónica humana. Las subunidades α de cada una de estas hormonas son idénticas, y las subunidades β , aunque únicas, comparten una homología estructural considerable. Los anticuerpos policlonales que se usaban para medir una de estas hormonas en muchos de los inmunoanálisis más antiguos presentaban una importante reactividad cruzada con las demás gonadotropinas. La reactividad cruzada de un par de anticuerpos es menor que la de cada uno de los dos anticuerpos por separado, porque, para que una sustancia dé lugar a interferencias, es preciso que posea los dos epítopos correspondientes, para poder unirse de esta forma a los dos anticuerpos. Por ejemplo, considere dos anticuerpos frente a la LH, cada uno de ellos con un 1% de reactividad cruzada con la hCG. La reactividad cruzada conjunta de ambos es menor que el producto de las dos reactividades cruzadas o, en este caso, inferior al 0,01%. La mayoría de los inmunoanálisis emplea-

dos en la actualidad para la determinación de la LH presentan reactividades cruzadas inferiores al 0,01%. Las bajas reactividades cruzadas son importantes en las pacientes embarazadas o con coriocarcinoma, ya que pueden presentar concentraciones muy altas de hCG que podrían interferir en la determinación de otras gonadotropinas. La mayoría de las hormonas circulan en la sangre en diversas formas. Algunas (p. ej., la prolactina, la hormona del crecimiento) circulan en formas macro, lo que puede dificultar su análisis si no se llevan a cabo tratamientos previos de las muestras.^{29,30} En el caso de hormonas compuestas de subunidades (p. ej., las gonadotropinas), circulan en la sangre tanto la forma intacta como las subunidades libres. Los análisis inmunométricos pueden medir específicamente las moléculas intactas si se combina un anticuerpo específico frente al puente α - β de las subunidades con un segundo anticuerpo específico frente a la subunidad β . Las pruebas en que se utilizan estos pares de anticuerpos conservan la baja reactividad cruzada necesaria para determinar gonadotropinas y no detectan las subunidades libres de las hormonas.

Las formas heterogéneas de las hormonas circulantes y las diferencias de especificidad de los distintos inmunoanálisis frente a estas formas dificultan la calibración y la armonización de métodos. Dos sistemas calibrados con el mismo material de referencia pueden dar resultados muy dispares cuando se analizan muestras de pacientes. Considere el ejemplo de la hCG en la tabla 4.1. Los tres sistemas se calibran con un preparado puro de hCG intacta, del tipo de la Third International Reference Preparation de la OMS. Los tres difieren en su reactividad cruzada frente a la β -hCG libre (0, 100 y 200%, respectivamente). Estas pruebas dan exactamente el mismo resultado cuando se analizan muestras que contienen exclusivamente hCG intacta, pero los valores van siendo cada vez más dispares al irse incrementando

el porcentaje de β -hCG libre en la muestra. En realidad, la cuestión de la estandarización es mucho más compleja, ya que las hormonas circulan en los pacientes en múltiples formas (p. ej., hormona intacta, subunidades libres, formas truncadas, formas glucosiladas, productos de degradación), y cada prueba concreta presenta diferentes características de reactividad cruzada frente a cada una de estas formas.³¹⁻³⁴

Debido a su velocidad, especificidad y sensibilidad, los métodos de análisis inmunométrico se han aplicado también con éxito a dispositivos analíticos para uso en la cabecera del paciente. En la figura 4.7 se muestra un diseño típico de estos sistemas. En este ejemplo se muestra un sistema de análisis de flujo lateral con dos anticuerpos monoclonales en fase sólida fijados al dispositivo de flujo. Uno de los anticuerpos es específico frente al analito, y el otro, situado en una zona diferente de la tira reactiva, es específico frente al propio anticuerpo de captura. La tira contiene también un reservorio de anticuerpo de detección unido covalentemente a micropartículas de oro. En uno de los extremos de la tira se coloca una gota de muestra (p. ej., sangre, suero, plasma, orina), que se desplaza a lo largo de toda la tira mediante flujo lateral, atravesando en primer lugar el reservorio del anticuerpo de detección y después, de forma secuencial, los anticuerpos de captura. Como se muestra en la figura 4.7, al final aparece una banda de partículas de oro sobre la zona de anticuerpos de captura, cuya intensidad es proporcional a la cantidad de analito presente en la muestra, y una

banda de partículas de oro sobre la zona de anticuerpo frente al detector que actúa como control positivo. Estas pruebas suelen ser de naturaleza cualitativa, pero, utilizando dispositivos medidores de la intensidad de las bandas de oro y los calibradores, pueden ser también cuantitativas. Cada vez más, estos sistemas están siendo minimizados, y los métodos de detección, optimizados para permitir mediciones cuantitativas exactas en los lugares de asistencia y en otros entornos que no son de laboratorio (p. ej., pruebas de campo y entornos de bajos recursos). Aunque todavía se trata de herramientas empleadas exclusivamente en el entorno de la investigación, estas tecnologías se están utilizando también para desarrollar sistemas de análisis matriciales (p. ej., análisis de tipo «laboratorio en un chip»), que probablemente pasarán a estar disponibles para el laboratorio clínico en el futuro.^{19,24,25,35,36}

Métodos basados en la estructura molecular

Métodos de extracción

La extracción de las hormonas de las muestras de suero y orina antes del análisis es una técnica que se usa para mejorar tanto la sensibilidad como la especificidad de los inmunoanálisis y de las determinaciones llevadas a cabo mediante espectrometría de masas. Los ensayos basados en espectrometría de masas son generalmente de sensibilidad limitada en comparación con los inmunoanálisis. Su aplicación en pruebas endocrinas se basa en volúmenes de muestra relativamente grandes a partir de los cuales se puede concentrar el analito por extracción. La extracción, especialmente en combinación con la cromatografía, también da como resultado la eliminación de sustancias interferentes, que pueden producir mediciones imprecisas en inmunoanálisis o ensayos basados en espectrometría de masas.

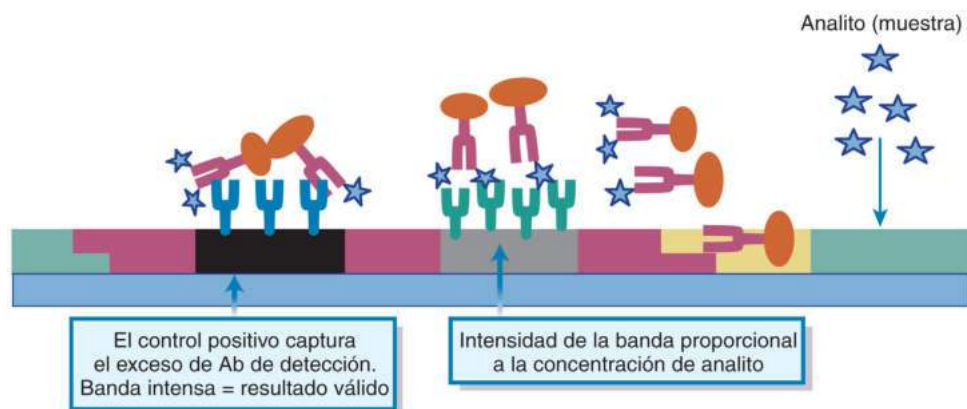
Los métodos de extracción para la determinación de esteroides séricos se basan generalmente en la polaridad o hidrosolubilidad de los analitos. La extracción de proteínas y péptidos puede llevarse a cabo según su tamaño molecular o su polaridad. Es esencial que el rendimiento (es decir, cantidad de analito extraído) de cualquier método de extracción sea el mismo para todas las muestras o sea ajustado cuantitativamente para cada muestra analizada. Si el rendimiento es inferior al 100%, pero es consistente de muestra a muestra, el método dará lugar a resultados sesgados y dependientes de la técnica empleada, pero aun así útiles. Si el rendimiento es diferente para cada muestra y no se puede corregir mediante monitorización, el método de análisis no es válido.

Se han desarrollado numerosos sistemas de extracción, entre los que se encuentran los de reparto entre fase orgánica y acuosa para eliminar la interferencia de productos hidrosolubles en el análisis de esteroides, la extracción en fase sólida mediante adsorción y elución selectiva en resinas de tipo gel de sílice, y la cromatografía de afinidad con anticuerpos. En los primeros inmunoanálisis para esteroides era imprescindible realizar un proceso de extracción antes del proceso analítico; estas pruebas sirvieron posteriormente para evaluar las interferencias de los métodos

TABLA 4.1 Efecto de la especificidad de los inmunoanálisis sobre la calibración de las determinaciones de gonadotropina coriónica humana

Muestra de hCG	Sistema 1	Sistema 2	Sistema 3
Especificidad por el estándar de hCG (%)	100	100	100
Reactividad cruzada con la β -hCG libre (%)	0	100	200
Valores medidos (UI/l)			
Muestra con el 0% de β -hCG libre	10	10	10
Muestra con el 10% de β -hCG libre	9	10	11
Muestra con el 50% de β -hCG libre	5	10	15

hCG, gonadotropina coriónica humana.



• **Figura 4.7** Principios de un análisis inmunométrico de flujo laminar. Véase la explicación en el texto. Ab, anticuerpo. (Tomado de Sluss PM. Methodologies for measurement of cardiac markers. *Clin Lab Med.* 2014;34:167-185.)

de análisis directo.^{37,38} Sin embargo, hoy en día es poco frecuente llevar a cabo procesos de extracción antes de los análisis clínicos. Las técnicas de extracción son difícilmente automatizables, requieren una pericia y unos equipos de los que no disponen la mayoría de los laboratorios, y generalmente es preciso introducir correcciones según el rendimiento. La monitorización del rendimiento en los inmunoanálisis automatizados es muy difícil y hace problemático el cumplimiento de las normas legales establecidas (es decir, la prohibición de introducir modificaciones en el método del fabricante). Por el contrario, los métodos de extracción son un paso fundamental en el procesamiento preanalítico en los análisis realizados mediante espectrometría de masas, en los que es posible medir el rendimiento de la extracción mediante la adición de un estándar interno a cada una de las muestras analizadas. La extracción también se puede utilizar para el análisis de proteínas y péptidos. La mayoría de los métodos de análisis para esteroides basados en espectrometría de masas y utilizados en la actualidad requieren la desproteinización de la muestra (extracción de los esteroides) antes de subsiguientes procesos preanalíticos de extracción y purificación. De la misma forma, en el análisis de proteínas y péptidos mediante espectrometría de masas se suele llevar a cabo una extracción por lotes basada en el tamaño molecular o en la polaridad. Se han producido importantes avances en el desarrollo de métodos de extracción previos al análisis.³⁹⁻⁵⁰

Sistemas cromatográficos

El segundo sistema más importante de determinación de las concentraciones de hormonas consiste en separar cromatográficamente las diversas formas bioquímicas y en cuantificar características específicas de las moléculas. En los sistemas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se utilizan varios sistemas de detección, entre los que se encuentran los fotométricos, los fluorimétricos y los electroquímicos.⁵¹⁻⁵³ También es frecuente acoplar la cromatografía con la espectrometría de masas. Estas técnicas presentan dos ventajas principales: se pueden utilizar para determinar simultáneamente múltiples formas de un analito y no dependen de la utilización de reactivos inmunológicos específicos. Por ello, la armonización de los resultados obtenidos con diferentes sistemas es más sencilla. Las principales desventajas de estos métodos son su complejidad y su escasa disponibilidad.

Muchas técnicas de separación química se basan en la cromatografía, pero las dos utilizadas más frecuentemente en cromatografía líquida son la HPLC en fase normal y la HPLC en fase reversa. En ambos casos se prepara una columna rellena de una fase sólida que interacciona con los analitos mientras discurren a través de esta disueltos en un líquido. En la HPLC en fase normal, los grupos funcionales de la fase estacionaria son de naturaleza polar (p. ej., iones amino o nitrilo) en relación con la fase móvil apolar (p. ej., hexano); en la HPLC en fase reversa se utiliza una fase estacionaria apolar (p. ej., moléculas de octadecilsilano [C18] unidas a sílice). Para mejorar la estabilidad a lo

largo de un amplio rango de pH se han utilizado rellenos poliméricos formados por mezclas de copolímeros con grupos funcionales C4, C8 y C18 incorporados directamente. Las fases móviles y estacionarias se seleccionan de tal forma que se optimice la adsorción de los analitos por parte de la fase estacionaria. Las moléculas retenidas se pueden eluir diferencialmente desde la fase sólida, mediante lavados destinados a separar formas específicas del analito de las sustancias interferentes. Se dice que la elución es isocrática si la composición de la fase móvil permanece constante a lo largo de cada análisis. Si la composición de la fase móvil experimenta un cambio brusco en un momento del proceso, la elución es por pasos. Finalmente, si la composición va variando gradualmente a lo largo del proceso, la elución es en gradiente.

La eficiencia de la separación en un sistema cromatográfico es función de la velocidad a la que fluyen las diferentes sustancias. La resolución del sistema se mide por la separación de las dos bandas de soluto según sus volúmenes de retención relativos (V_r) y la anchura de las bandas (ω). La resolución (R_s) para los solutos A y B se calcula de la siguiente manera:

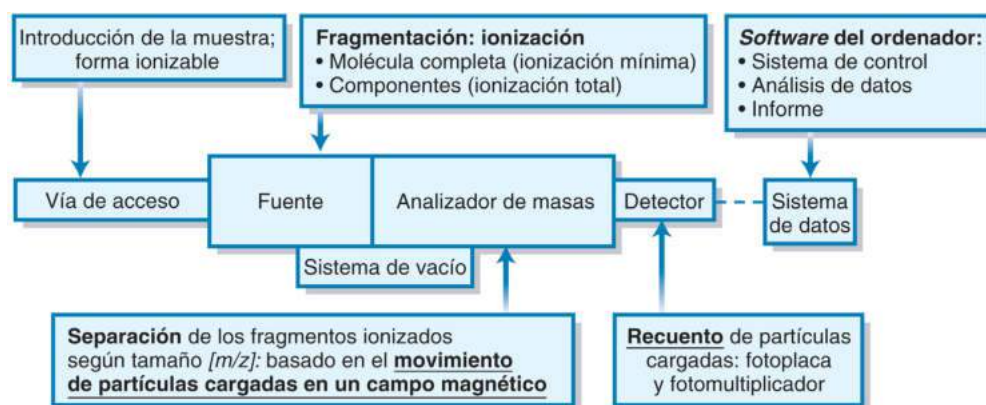
$$R_s = \frac{2[V_r(B) - V_r(A)]}{\omega(A) + \omega(B)}$$

Cuando el valor de R_s es inferior a 0,8, la separación es inadecuada, mientras que los valores superiores a 1,25 corresponden a separaciones de las líneas base. La resolución de una columna cromatográfica es función de la velocidad de flujo y de factores termodinámicos.

La HPLC sigue siendo el método de elección para la determinación de catecolaminas en líquidos biológicos.^{54,55} Es posible determinar simultáneamente las concentraciones de las tres catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina). La especificidad se puede mejorar mediante un proceso previo de absorción sobre alúmina activada seguido de elución en medio ácido. Como estándar interno se puede usar dihidroxibencilamina, una molécula parecida a las catecolaminas endógenas.

Espectrometría de masas

La espectrometría de masas se basa en el movimiento de partículas cargadas a través de un campo magnético con objeto de separarlas y cuantificarlas según su masa o, más exactamente, en función de la relación entre su masa y su carga (m/z).⁵⁶ Un espectrómetro de masas es un aparato diseñado para ionizar los analitos, acelerarlos en el interior de un dispositivo (analizador de masas) que los separa en función de su m/z y cuantificar su abundancia relativa. En la figura 4.8 se muestran los componentes y los principios de funcionamiento de un espectrómetro de masas genérico. El alma del sistema es el analizador de masas, en el que, mediante campos magnéticos ajustables, se aceleran o desvían iones volátiles (p. ej., en forma gaseosa); estos procesos se suelen llevar a cabo en el vacío, para que la trayectoria de cada ion sea consecuencia exclusivamente del campo magnético. Los analitos son ionizados y, si



• **Figura 4.8** Componentes y principios de un espectrómetro de masas genérico. Véase la explicación en el texto. m/z , relación entre masa y carga.

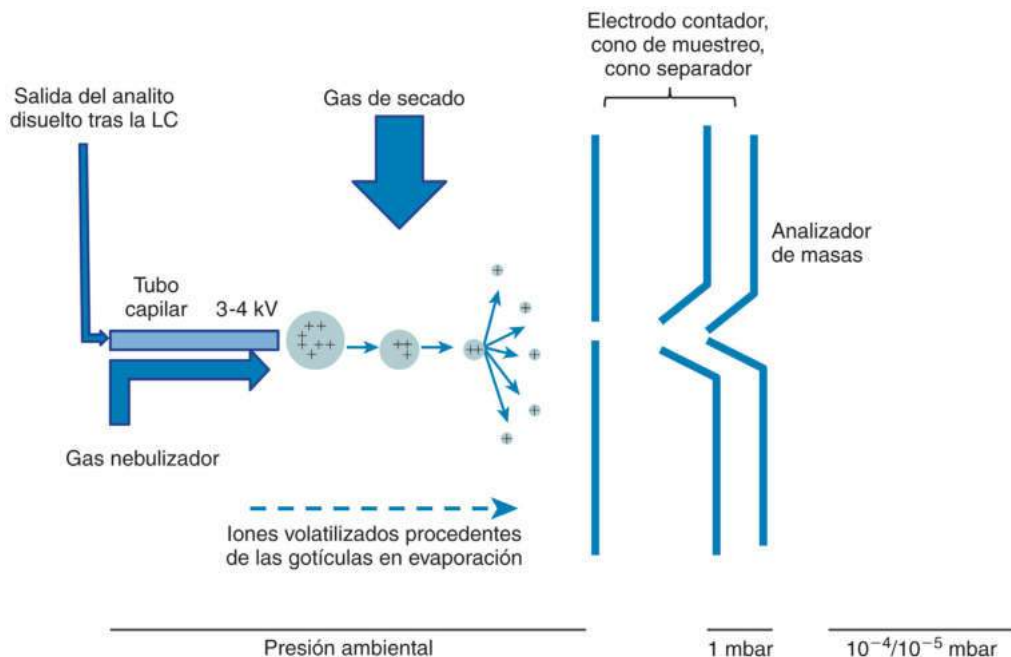
es necesario, volatilizados y fragmentados en una fuente de ionización, desde donde se dirigen al analizador de masas. Los analitos se introducen previamente en la fuente de ionización a través de una vía de acceso que puede ser tan simple como un puerto de inyección o tan sofisticada como un sistema de desorción mediante láser asistida por matriz o una cámara de fotoionización. Las partículas cargadas que atraviesan el analizador de masas se recuentan mediante un sencillo detector de copa de Faraday, que genera una corriente eléctrica cuya intensidad es proporcional a la frecuencia (abundancia) de iones que inciden sobre el detector. Los espectrómetros de masas utilizados para llevar a cabo determinaciones clínicas endocrinológicas son bastante complejos: los analitos son depositados en la vía de acceso a través de un sistema cromatográfico, los iones con valores m/z propios del analito son seleccionados mediante técnicas muy sutiles, y las mediciones realizadas se basan en la calibración del sistema y en la recuperación de los estándares internos. Todas estas cuestiones son controladas desde el sistema de datos (*software* del ordenador), que también es el encargado de generar informes que cumplan los requisitos que se exigen a los datos para uso clínico; cada vez es más frecuente que estos sistemas estén además integrados en los sistemas informáticos del laboratorio y en los de gestión de historias clínicas. Estos componentes se describen con mayor detalle más adelante.

La espectrometría de masas analítica se desarrolló al mismo tiempo en que se descubrieron y caracterizaron las hormonas esteroideas, allá por las décadas de los años treinta, cuarenta y cincuenta.⁵⁷ Las fuentes de estos instrumentos ionizaban el analito mediante el impacto de electrones (es decir, bombardeando moléculas de la muestra en fase gaseosa con electrones emitidos desde un filamento incandescente), lo que provocaba una fragmentación total del analito y la generación de múltiples partículas cargadas de cada uno de los átomos que lo componían. Determinando la abundancia relativa y la masa de cada partícula ionizada se podía reconstruir la estructura molecular del esteroide. No obstante, esta metodología requería la volatilización y purificación de los esteroideos, o, de hecho, de cualquier otro analito, antes de fragmentarlos e ionizarlos en la fuente. La mayoría de las hormonas esteroideas son destruidas rápidamente por el calor, por lo que antes de los análisis de masas se deben obtener derivados combinándolos con moléculas que se puedan volatilizar e ionizar fácilmente. Esta metodología se utilizó exclusivamente en proyectos de investigación y resultó muy útil a la hora de descifrar la fisiología de los esteroideos sexuales. El desarrollo

de la cromatografía de gases, unido al de los analizadores de masas por impacto electrónico (GC/MS), condujo a que la espectrometría de masas se comenzase a utilizar clínicamente, aplicándose en primer lugar a los esteroideos endocrinos y posteriormente a otras moléculas pequeñas con importancia biológica. La GC/MS con analizadores cuádrupolares en modo escáner (v. más adelante) sigue siendo en la actualidad una tecnología clave en los laboratorios de investigación, y es probablemente el método de elección para el estudio de los metabolitos de las hormonas esteroideas.⁵⁸ El análisis de esteroideos endocrinos mediante GC/MS en el entorno clínico se vio desplazado por los inmunoanálisis, más baratos y con mayor rendimiento, que siguen siendo hoy en día el método más utilizado en casi todos los grandes hospitales universitarios o los laboratorios de referencia. Sin embargo, los espectaculares avances que se han producido en el diseño de métodos basados en la espectroscopia de masas han llevado a la fabricación de instrumentos que están desplazando rápidamente de los laboratorios clínicos a muchos análisis basados en anticuerpos, especialmente a los inmunoanálisis competitivos.

Los avances tecnológicos que han dado lugar a los espectrómetros de masas modernos están relacionados fundamentalmente con la fuente de ionización y el analizador de masas. El avance más espectacular en cuanto a las fuentes ha sido la introducción de la ionización mediante electroespray (ESI), que ha afectado directamente a las aplicaciones clínicas de la espectrometría de masas en endocrinología.^{59,60} Esta tecnología se basa en el acoplamiento directo de sistemas de cromatografía líquida con la espectrometría de masas, y es en la actualidad el método de elección para determinar algunos analitos con importancia endocrinológica en líquidos biológicos, como las hormonas esteroideas. El principio de la ESI se muestra en la [figura 4.9](#). La muestra efluente de un sistema cromatográfico es transportada a baja velocidad a lo largo de una columna capilar hasta la fuente del espectrómetro, de tal manera que se genere un aerosol al aplicar al tubo un voltaje elevado (positivo o negativo) en presencia de un gas nebulizador. Al irse evaporando las gotículas del aerosol, generalmente mediante la ayuda de un gas de secado, las moléculas de la muestra adquieren carga y se volatilizan. A continuación, estas moléculas penetran en el analizador de masas en forma gaseosa.

La ESI ha traído como consecuencia el desarrollo de sistemas que están desplazando rápidamente del laboratorio clínico a los análisis basados en anticuerpos. La ventaja más evidente es la posibilidad de acoplar directamente sistemas de cromatografía líquida a un espec-



• **Figura 4.9** Principio de la ionización mediante electroespray para introducir directamente en el espectrómetro de masas los analitos separados mediante cromatografía líquida (LC).

trómetro de masas. De esta manera se pueden aplicar directamente los amplios conocimientos que se tienen sobre purificación de esteroides y péptidos mediante cromatografía líquida a los sistemas de espectrometría de masas, que así, por vez primera, pueden ser automatizados y ofrecer un elevado rendimiento analítico. Como el tiempo requerido para el análisis en un analizador de masas (segundos) es mucho menor que el que es preciso para las separaciones cromatográficas (minutos), se pueden acoplar varios sistemas independientes de cromatografía líquida a un único espectrómetro de masas. De esta forma, se pueden aprovechar en la práctica clínica todas las ventajas técnicas de la espectrometría de masas (determinaciones basadas exclusivamente en la composición molecular del analito, y no en la competición indirecta de este último para unirse a un anticuerpo).

La ionización que se consigue mediante la ESI es también un importante avance tecnológico. Aunque todavía no se conocen los mecanismos exactos, la ESI se caracteriza por producir ionización a temperaturas y presiones bajas, con lo que el analito resulta relativamente poco fragmentado y siempre se genera un ion molecular. Mediante este procedimiento se han podido desarrollar métodos de extraordinaria especificidad. En lo relativo a los análisis clínicos actuales, el avance más importante es la espectrometría de masas en tándem, especialmente el acoplamiento de tres analizadores de masas cuadrupolares.

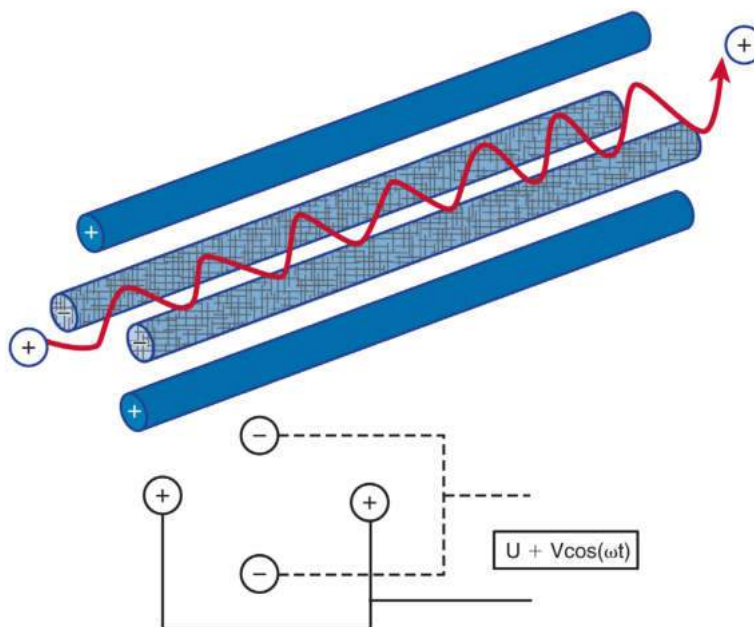
El diseño de un analizador de masas cuadrupolar se muestra en la [figura 4.10](#). El analizador está formado por cuatro electrodos redondos. Se aplica voltaje de la misma polaridad a los electrodos opuestos, y voltaje de polaridad opuesta a los adyacentes. Al aplicar una corriente alterna (voltaje V , frecuencia ω , tiempo t) con una corriente continua superpuesta (voltaje U), en el seno del cuadrupolo se genera un campo magnético oscilante. De esta manera, las partículas cargadas (iones) que se mueven a través del cuadrupolo recorren trayectorias oscilantes, y solo los iones con una relación m/z determinada atraviesan finalmente el detector. Los iones con m/z mayor o menor colisionan con los electrodos y no son detectados. Controlando los voltajes aplicados se puede conseguir que el analizador seleccione iones con una m/z para la detección (o el descarte). Como los iones se mueven velozmente y el voltaje se puede controlar rápidamente, la duración del análisis es muy corta. Por tanto, el analizador puede ser utilizado en tres modalidades diferentes: 1) para filtrar iones y cuantificar los que presenten una determinada m/z ; 2) a modo de escáner para cuantificar secuencialmente todos los iones según su m/z , y 3) para capturar iones en el seno del cuadrupolo.

Combinar tres analizadores de cuadrupolo resulta ser un sistema muy potente ([fig. 4.11](#)), a menudo denominado *espectrómetro de masas triple cuadrupolo*, y en la literatura clínica simplemente denominado LC-MS/MS o LC-MS en tándem. Los iones moleculares generados mediante ESI se filtran en el primer analizador de masas (cuadrupolo), capturando después en un segundo analizador de masas el ion molecular cuya m/z coincide con la del analito que se va a estudiar. Este ion molecular capturado se fragmenta e ioniza en el segundo analizador, que se convierte en la fuente para el tercer analizador, que, o bien analiza todos los nuevos fragmentos, o selecciona uno que sea exclusivo del ion original. Manejando adecuadamente el primer y el segundo cuadrupolo, se pueden solucionar diferentes problemas analíticos. Las modalidades más importantes empleadas en pruebas endocrinas son la monitorización de reacciones múltiples y el escaneado de productos iónicos.

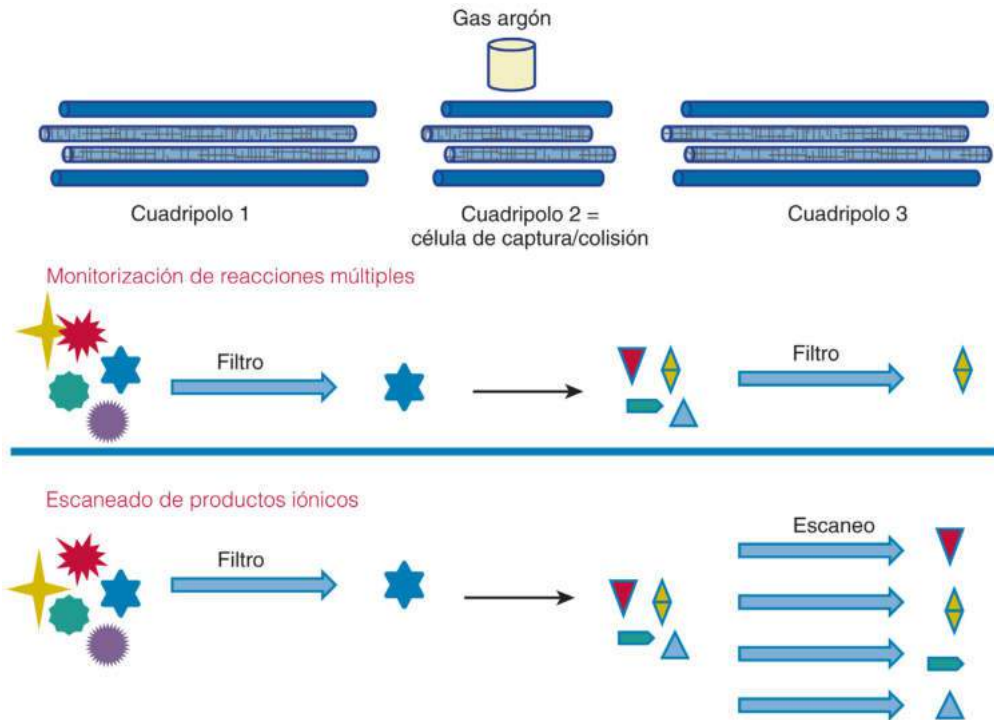
En la monitorización de reacciones múltiples, los analizadores analíticos (cuadrupolos 1 y 3) se pueden fijar de forma que seleccionen una relación m/z específica. Este tipo de ajuste incrementa la especificidad y la sensibilidad. Esta modalidad se emplea para monitorizar analitos específicos y para confirmar de forma inequívoca la presencia de un compuesto en una matriz. Por ejemplo, dos iones (primer/segundo analizador) exclusivos de la testosterona son el 289.221/97.140 y el 289.222/109.130. Como los tiempos de retención de las hormonas esteroideas en los sistemas de cromatografía líquida son bien conocidos, esta modalidad también se utiliza extensamente para descifrar perfiles de esteroides, como se explica en la [figura 4.12](#).

El escaneado de productos iónicos permite seleccionar un ion original o precursor en el cuadrupolo 1, y cuantificar todos los iones producidos en la fragmentación de dicho ion en el escaneado llevado a cabo en el cuadrupolo 3. Se trata de un método especialmente útil para obtener información estructural acerca de moléculas orgánicas pequeñas, o para generar datos sobre secuencias de péptidos.

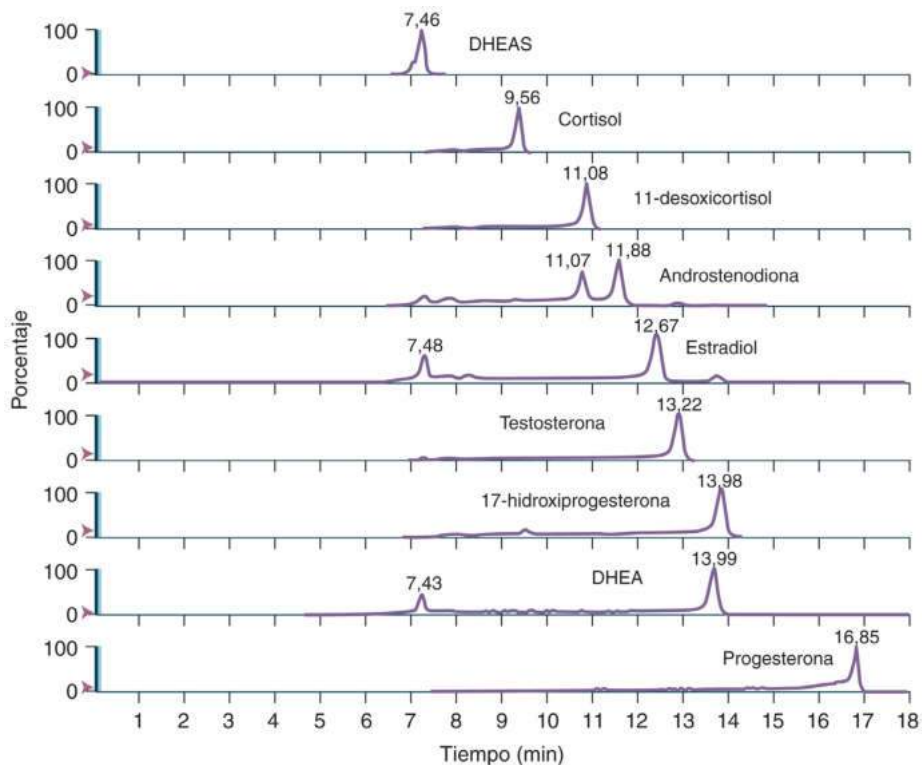
El diseño de los analizadores de masas sigue evolucionando rápidamente. Otro sistema que merece ser mencionado por su importancia en las pruebas clínicas endocrinas es la espectrometría de masas de tiempo de vuelo (TOFMS). Como se muestra en la [figura 4.13](#), los instrumentos utilizados en la TOFMS son sencillos, aunque con mayor desarrollo ingenieril; están diseñados para determinar m/z según el tiempo requerido para atravesar un tubo de vacío. La fuente está diseñada de tal forma que alinee y acelere los iones tras el proceso de ionización para que todos penetren en el tubo de vacío al mismo tiempo. El tiempo necesario para atravesar el tubo de vacío es proporcional a m/z (más exactamente, a



• **Figura 4.10** Principios de un analizador de masas cuadrupolar. Véase la explicación en el texto.



• **Figura 4.11** Principios de un analizador de masas cuadrupolo triple y modos de operación útiles en el cribado endocrino. Véase la explicación en el texto.



• **Figura 4.12** Perfiles de nueve esteroides obtenidos mediante cromatografía líquida-espectroscopia de masas en tándem. DHEA, deshidroepiandrosterona; DHEAS, 3-sulfato de deshidroepiandrosterona.

la raíz cuadrada de m/z); los iones más pequeños o con mayor carga se mueven más velozmente hacia el detector. La mayoría de las TOFMS modernas tienen reflectores electrónicos para aumentar efectivamente la longitud de su camino y, por lo tanto, la resolución; este diseño a menudo se denomina TOF-TOFMS. Los espectrómetros de tiempo de vuelo son especialmente adecuados para la medición de moléculas

grandes, incluidas proteínas más grandes que el rango de analizadores de cuadrupolo. La gama de TOFMS incluye fragmentos de ADN e incluso microorganismos completos. Otra ventaja particular de las TOFMS es su compatibilidad con las fuentes de ionización de pulso, como la desorción/ionización mediante láser asistida por matriz (MALDI) o los sistemas de desorción/ionización láser de superficie mejorada (SELDI). Desde la

introducción de la espectrometría TOF a mediados de la década de los ochenta, se ha desarrollado y utilizado una amplia gama de analizadores combinados, como los instrumentos MALDI-TOF o SELDI-TOF, en estudios genómicos, proteómicos y de metabolómica, así como en el descubrimiento de biomarcadores e identificación de microorganismos.⁶¹⁻⁶⁶

La traducción del progreso logrado por las aplicaciones de investigación de TOFMS en diagnósticos clínicos todavía se limita a la identificación de microorganismos, principalmente bacterias y hongos basados en bibliotecas espectrales. Los procesos preanalíticos, analíticos y postanalíticos mejorados, incluidas la estandarización, la sensibilidad clínica mejorada sin pérdida de especificidad para la identificación de microorganismos y la medición cualitativa de la sensibilidad a los antibióticos, siguen siendo desafíos para aplicaciones clínicas más amplias.⁶⁷⁻⁷¹ En el futuro cercano, es probable que la TOFMS aumente las aplicaciones en laboratorios clínicos endocrinológicos. Por ejemplo, los métodos inmunológicos utilizados en la actualidad para la determinación de proteínas como la TSH, la prolactina y la tiroglobulina resultan muchas veces inexactos en presencia de anticuerpos endógenos. La espectrometría de masas, y en concreto la MALDI-TOF, constituye una alternativa muy atractiva en este sentido, dada su capacidad para cuantificar grandes proteínas.

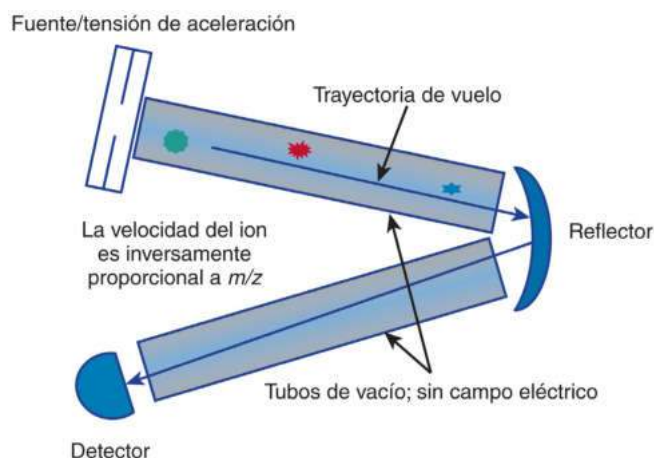
Determinación de hormonas libres

El diseño de los análisis para determinar hormonas esteroideas y esteroides (como la vitamina D), ya sean basados en anticuerpos o en espectrometría de masas, presentan ciertas características que conviene comprender. Estos analitos, a los que para simplificar nos referiremos como hormonas esteroideas, son extremadamente hidrófobos. En entornos acuosos, y especialmente en la sangre y los derivados sanguíneos, que es donde se pretende analizarlas, las hormonas esteroideas se encuentran asociadas a las regiones hidrófobas de ciertas proteínas o unidas fuertemente a proteínas transportadoras específicas de alta

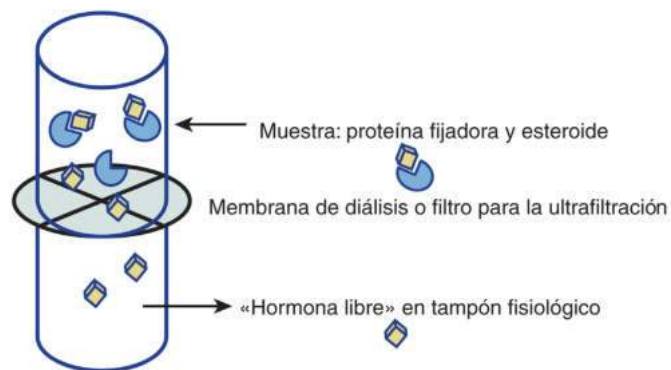
afinidad. Entre las primeras se encuentran la albúmina, la prealbúmina, la transtiretina y las apolipoproteínas, y entre las segundas las proteínas transportadoras específicas que se enumeran en la tabla 4.2. Menos del 5-10% de la mayoría de las hormonas esteroideas circula como analitos libres (no ligados), por lo que el diseño de los análisis debe contemplar la liberación del analito unido a proteínas o, al menos, que este no interfiera en la prueba, con objeto de obtener una medida exacta de la cantidad total de hormona presente. Aunque no siempre es así, en muchos casos los efectos fisiológicos de las hormonas esteroideas dependen de la concentración de hormona libre, y no de la concentración de hormona total. Por supuesto, en condiciones normales, la concentración de hormona libre y la de hormona total se encuentran directamente relacionadas. Este concepto, denominado hipótesis de la hormona libre, es la base para el diseño de métodos dirigidos específicamente a medir de forma exclusiva la concentración de hormona libre.⁷²⁻⁷⁷ La hipótesis de la hormona libre es en sí controvertible, y una discusión a fondo excede los límites de este capítulo; no obstante, se remite al lector a las presentaciones de aplicaciones específicas en los capítulos clínicos de este libro. Aquí confiamos en que la explicación de los aspectos tecnológicos permita al lector conocer los diversos métodos que se han utilizado y que se siguen utilizando para la determinación de hormonas libres.

Existen dos tipos principales de métodos para la determinación de hormonas libres: 1) métodos en los que la fracción ligada y la fracción libre de las hormonas se separan físicamente antes de la cuantificación, y 2) técnicas basadas en la unión a anticuerpos diseñadas de tal manera que solo se mide las hormonas libres.

En la figura 4.14 se muestra el diseño de los métodos basados en la separación física de las hormonas esteroideas libres y unidas a proteínas. Antiguamente se utilizaba una membrana de diálisis que separaba dos cámaras llenas de líquido (p. ej., tubos). El tamaño de los poros de la membrana de diálisis depende del analito y las proteínas fijadoras, pero



• **Figura 4.13** Principios de un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo. m/z , relación entre masa y carga.



• **Figura 4.14** Principios de un método para la determinación de hormonas libres: separación física de la hormona libre. Las membranas de diálisis o la ultrafiltración permiten separar la hormona libre de la hormona unida a proteínas antes de la cuantificación directa de la hormona libre o de la determinación del porcentaje de distribución de hormona marcada añadida a la muestra antes del proceso.

TABLA 4.2 Proteínas transportadoras de hormonas esteroideas de alta afinidad presentes en la sangre

Proteína transportadora	Ligandos principales	Observaciones
Globulina fijadora de corticoesteroides (CBG)	Glucocorticoides, mineralocorticoides	También se une a las membranas celulares
Globulina fijadora de hormonas sexuales	Dihidrotestosterona, testosterona, estradiol	También se une a las membranas celulares
Globulina fijadora de tiroxina (TBG)	Tiroxina (T_4), triyodotironina (T_3)	
Proteínas fijadoras de vitamina A	Vitamina A (retinol)	
Proteína fijadora de vitamina D	25(OH)-vitamina D_2 , 25(OH)-vitamina D_3 , 1,25(OH)-vitamina D_2 , 1,25-vitamina D_3	También se une a las membranas celulares

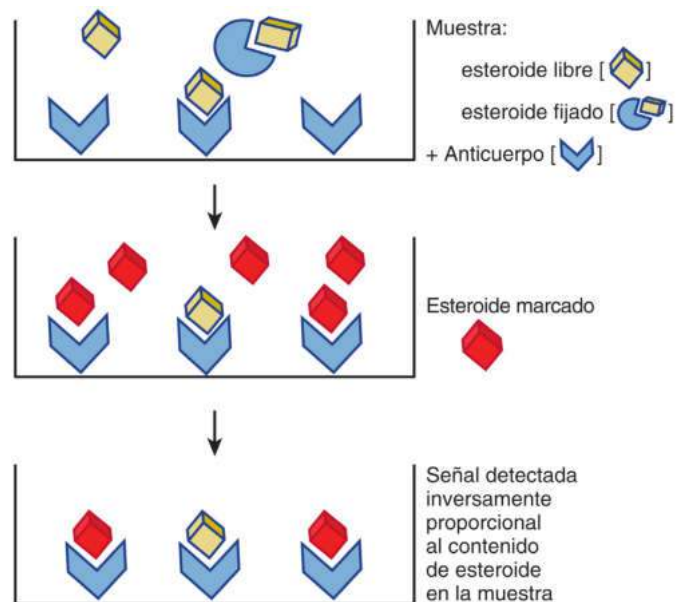
en principio debe permitir la libre difusión de las hormonas esteroideas libres e impedir la de las proteínas fijadoras de mayor peso molecular y la de los complejos formados por dichas proteínas fijadoras y la hormona esteroidea. Así, al añadir la muestra a una de las cámaras (parte superior de la figura 4.14) y un tampón adecuado para la matriz utilizada a la otra, y tras permitir la difusión de la hormona libre hasta que se alcance el equilibrio, se puede determinar directamente la concentración de hormona libre mediante este método de diálisis en equilibrio. Entre las variantes de este método se encuentran la utilización de membranas de ultrafiltración para conseguir una separación más rápida de la hormona libre de la hormona unida a la proteína (p. ej., sin que sea preciso que llegue a establecerse el equilibrio; v. fig. 4.14) o la separación química de la hormona de alto peso molecular y la hormona libre (p. ej., mediante precipitación del esteroide unido a la globulina fijadora de hormonas sexuales mediante sulfato de amonio). El mayor reto que plantean estos métodos, independientemente de cuál sea la forma en que se separe la hormona esteroidea libre de la ligada, es determinar después de la separación las extremadamente bajas concentraciones de hormona esteroidea libre (p. ej., en el dializado o cámara inferior de la figura 4.14). Por ello, una variante del sistema de diálisis en equilibrio consiste en añadir a la muestra hormona esteroidea marcada antes de proceder a la diálisis. Los marcadores con alta actividad específica, como los radioisótopos, permiten detectar tras la diálisis cantidades traza de hormona libre. A continuación, calculando el porcentaje de hormona libre a partir de la distribución de hormona esteroidea marcada, es posible deducir la masa de hormona libre tras medir la concentración total de hormona mediante métodos tradicionales.

Puede dar la impresión equivocada de que con el desarrollo de sistemas de alta sensibilidad, como la LC-MS/MS, la combinación entre estos y la diálisis de equilibrio podría ser el método de elección para la determinación de hormonas en forma libre.^{57,78,79} Sin embargo, se debe hacer hincapié en el hecho de que en la actualidad no existe método de referencia alguno para la determinación de hormonas esteroideas libres, y que la mayoría de los métodos de separación, incluido el de diálisis en equilibrio, no se han utilizado de manera que sea forzosamente válida ni directamente extrapolable a las condiciones *in vivo*.^{73,77,80,81}

Los inmunoanálisis diseñados para medir exclusivamente la hormona libre son de dos clases: 1) inmunoanálisis en dos pasos, y 2) inmunoanálisis en un solo paso.

En los inmunoanálisis en dos pasos se utiliza esteroide marcado, y su funcionamiento se ilustra en la figura 4.15. La hormona libre presente en la muestra se captura mediante anticuerpo en fase sólida. La cantidad de hormona ligada capturada, si es que se captura algo, depende de la afinidad relativa del esteroide entre el anticuerpo y la proteína fijadora. Si la afinidad por el anticuerpo es mucho mayor, el esteroide ligado será arrebatado a la proteína fijadora. Si la afinidad del anticuerpo es relativamente baja en comparación con la de la proteína fijadora, solo se capturará hormona libre. En cualquier caso, una vez lavado el anticuerpo en fase sólida, se determina mediante el esteroide marcado el número de puntos de unión del anticuerpo no ocupados por la hormona, cuantificándolos después de un segundo lavado. La señal generada por el esteroide marcado capturado es inversamente proporcional a la cantidad de hormona libre en las muestras. Es importante recalcar que en esta modalidad de análisis el término *libre* viene definido por la afinidad relativa entre el anticuerpo utilizado y las proteínas endógenas fijadoras de esteroides.

En los inmunoanálisis en un solo paso se utiliza esteroide marcado o anticuerpo marcado. Los formatos básicos se muestran en la figura 4.16. Debido a su sencillez, estas pruebas son rápidas y fáciles de llevar a cabo, y se pueden automatizar sin problemas. En la figura 4.16A se explica el sistema cuando se utiliza un análogo de esteroide marcado. Este análogo marcado no es reconocido por la proteína fijadora, pero es capaz de competir con la hormona libre por los puntos de unión al anticuerpo en fase sólida. La validez de este tipo de pruebas depende de la presunción de que la señal generada, que es inversamente proporcional a la concentración de esteroide libre en la muestra, se debe exclusivamente a la competencia con la forma libre de la hormona. Se ha demostrado que esto no es así en el caso de las determinaciones de testosterona libre, y



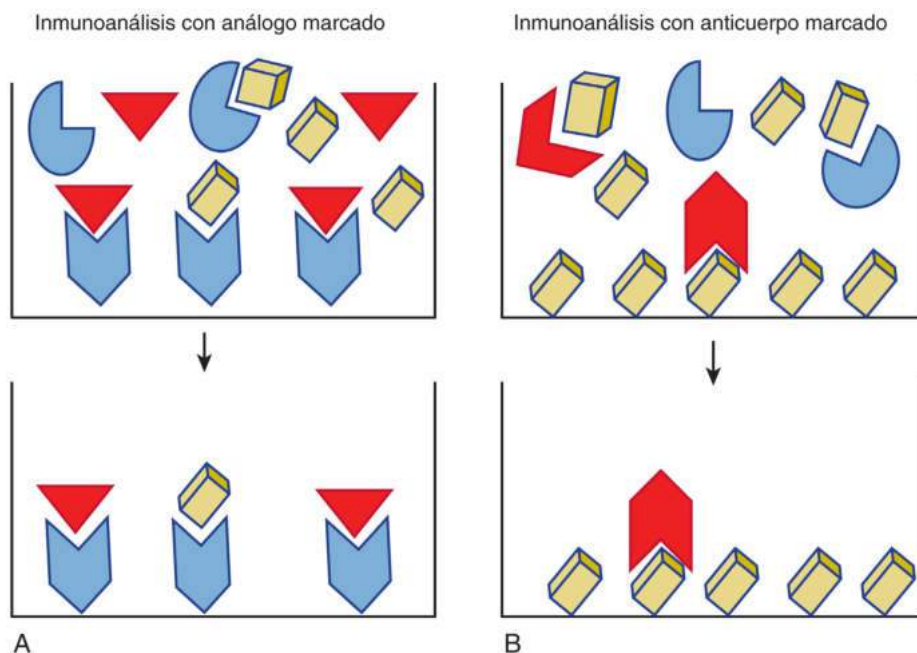
• **Figura 4.15** Principios de un método para la determinación de hormonas libres: inmunoanálisis indirecto en fase sólida. En el paso 1 de este método, el exceso de anticuerpo en fase sólida fija la hormona esteroidea libre. Tras un lavado, se lleva a cabo una incubación con hormona esteroidea marcada (paso 2) que se fija a los puntos de unión del anticuerpo que permanecen libres. Tras un segundo lavado, la cantidad de esteroide marcado unido al anticuerpo en fase sólida es inversamente proporcional a la cantidad de hormona libre en la muestra.

que probablemente en el caso de las determinaciones de tiroxina libre el método solo es válido dentro de un determinado rango de concentración de proteína fijadora.^{77,82-87} Un sistema alternativo es el que se muestra en la figura 4.16B, en el que se utiliza un anticuerpo marcado en una prueba basada en la unión de este último a un antígeno en fase sólida (p. ej., al analito en cuestión). En este caso, la señal generada refleja la cantidad de anticuerpo marcado unido a la fase sólida, que, una vez alcanzado el estado estacionario, es inversamente proporcional a la concentración de hormona esteroidea libre presente en la muestra. La ventaja de este nuevo sistema es que la señal detectada es relativamente más intensa (es decir, mayor sensibilidad y precisión) y, además, no es necesaria la alteración de la estructura del esteroide (con la salvedad de la que se pueda producir por la unión a la fase sólida).

Es importante comprender que en cualquier análisis de esteroides libres las cinéticas de competición y de unión son muy complejas, dado el gran número de proteínas que interactúan con las hormonas esteroideas y la diferente afinidad de cada una de estas interacciones. Las muestras con bajas concentraciones de proteínas fijadoras, incluidas las de baja afinidad, pero alta capacidad de fijación, como la albúmina, presentan los desafíos más complejos. Como ocurre con cualquier otro sistema de análisis, para que estos métodos de determinación de hormonas en forma libre sean clínicamente útiles son precisos una minuciosa validación y el establecimiento de intervalos de referencia específicos para cada método.^{73,74,80,81,88,89}

Métodos basados en ácidos nucleicos

El objetivo de los métodos de análisis basados en ácidos nucleicos es detectar variantes de las secuencias de ADN o ARN de un individuo que reflejen la variabilidad molecular (p. ej., mutaciones, reordenaciones) que alteren de alguna forma la expresión de los genes, las vías reguladoras o las moléculas con actividad biológica, y que se manifiesten de forma relevante para el estudio de las enfermedades humanas (p. ej., diagnóstico precoz, mayor susceptibilidad a la enfermedad). La variabilidad genética provoca alteraciones que van desde las que afectan al cromosoma completo, que pueden visualizarse mediante técnicas



• **Figura 4.16** Principios de un método para la determinación de hormonas libres: inmunoanálisis en un paso. **A.** Se emplea un análogo marcado de la hormona esteroidea que se une al anticuerpo, pero no a la proteína fijadora, para llevar a cabo un inmunoanálisis competitivo clásico en el que se cuantifica exclusivamente la hormona libre presente en la muestra. **B.** Se utiliza un anticuerpo marcado para llevar a cabo un inmunoanálisis competitivo en un solo paso en el que la hormona esteroidea libre presente en la muestra compete con la hormona esteroidea en la fase sólida para unirse al anticuerpo. La cantidad de anticuerpo marcado que permanece unido a la fase sólida tras el lavado es inversamente proporcional a la cantidad de hormona libre presente en la muestra. El color rojo indica análogo de hormona esteroidea marcada en **(A)** y anticuerpo marcado en **(B)**.

de cariotipado o citogenéticas, hasta mutaciones puntuales que traen como consecuencia final cambios en la expresión o funcionalidad de las proteínas. Como el metabolismo de moléculas pequeñas como los esteroides depende de la acción de enzimas proteicas, las alteraciones genéticas pueden afectar a cualquier aspecto del funcionamiento endocrino y son, por tanto, un importante objetivo analítico. Existen técnicas muy diversas para analizar los ácidos nucleicos.

La descripción de todos estos métodos excede el marco de esta revisión, pero pueden ser agrupados en tres grandes categorías: 1) métodos de visualización de los cromosomas, con o sin aplicación de técnicas de fragmentación enzimática específica de secuencia; 2) métodos basados en la hibridación de sondas de ácido nucleico marcado, que se comportan de acuerdo con las reglas de emparejamiento de bases de Watson y Crick, y son, por tanto, específicas de secuencias determinadas, y 3) secuenciación directa del ADN o el ARN. Los métodos de las categorías 2 y 3 se suelen combinar con métodos de amplificación o enriquecimiento selectivo de las secuencias diana, mientras que los de la categoría 1 suelen estar basados en microscopía (análisis de cromosomas completos), fragmentación, electroforesis en gel y técnicas de transferencia por adsorción (p. ej., inmunotransferencia de Southern para el ADN o inmunotransferencia de Northern para el ARN). Por tanto, los elementos clave para la manipulación de los ácidos nucleicos que es preciso conocer son la hibridación, la fragmentación mediante enzimas de restricción, la separación electroforética, la amplificación y la secuenciación. Combinando estas técnicas de distintas maneras es posible detectar nuevas variantes en las secuencias de ADN, buscar secuencias de ADN conocidas o analizar la expresión de secuencias conocidas de ADN o de ARN. Mediante la secuenciación directa se pueden detectar nuevas variantes, así como constatar la presencia de secuencias conocidas.

En la actualidad, los métodos moleculares que se utilizan en los laboratorios clínicos tienen principalmente por objeto la detección de enfermedades hereditarias bien conocidas, el diagnóstico y tratamiento del cáncer y, cada vez más, el estudio de las enfermedades infecciosas. Es muy probable que

los avances que se están realizando en los laboratorios de investigación, especialmente en lo que respecta a las nuevas técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS), tengan muy pronto un importante impacto en las técnicas de laboratorio que se utilizan en endocrinología.⁹⁰⁻⁹² La mayoría de las pruebas basadas en ácidos nucleicos son métodos desarrollados en el laboratorio que se utilizan en el ámbito de la investigación o en laboratorios de referencia altamente especializados. No obstante, el panorama está cambiando rápidamente debido a la creciente disponibilidad de dispositivos adecuados para su utilización en laboratorios clínicos hospitalarios.

Pruebas de hibridación (análisis de mutaciones, genotipado)

Las moléculas de los ácidos nucleicos tienen la particularidad de ser capaces de unirse con alta afinidad a otras cuya secuencia de bases sea complementaria. Cuando se mezclan en determinadas condiciones un fragmento de secuencia conocida (sonda) y una muestra que contenga una secuencia complementaria, se produce la hibridación. Este fenómeno es análogo a la unión entre anticuerpo y antígeno en que se basan los inmunoanálisis. Muchas de las estrategias utilizadas para el diseño de inmunoanálisis se han adaptado para el análisis de ácidos nucleicos, como es el caso de los sistemas de señalización (p. ej., radiactividad, fluorescencia, quimioluminiscencia) o de captura en fase sólida (p. ej., esferas magnéticas, unión entre biotina y estreptavidina). La hibridación *in situ*, en la que las sondas se unen a tejidos y células intactos, proporciona información sobre la localización morfológica de forma parecida a como lo hacen las técnicas inmunohistoquímicas. La combinación de métodos de hibridación con procedimientos enzimáticos de amplificación, extensión y ligado de dianas o sondas de ADN aumenta extraordinariamente la sensibilidad y especificidad analítica de los métodos basados en hibridación. Al igual que otras técnicas analíticas basadas en procesos de unión, estos métodos de hibridación son fácilmente automatizables y se pueden incorporar a dispositivos relativamente simples aptos para su utilización en laboratorios clínicos.

Fragmentación mediante enzimas de restricción

Las enzimas de restricción escinden el ADN en determinados puntos que presentan secuencias específicas de nucleótidos. Por tanto, en la digestión con una cierta enzima de restricción o una combinación de estas se generan fragmentos de diferentes tamaños, cuya composición depende de la secuencia del ADN escindido. Las mutaciones que implican modificaciones de la secuencia del punto o puntos de escisión provocan modificaciones del tamaño de los diversos fragmentos; estas se conocen como polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) y se pueden poner de manifiesto mediante la separación de los fragmentos por electroforesis en gel o cualquier otro método parecido. En el caso de mutaciones conocidas, el ADN en cuestión se puede amplificar (v. más adelante) antes del análisis de RFLP (también se puede utilizar la técnica de extensión en un único nucleótido si la mutación no altera el punto de escisión de alguna enzima de restricción). Existen en la red un gran número de herramientas para facilitar el diseño por parte de los investigadores de métodos en que se utilicen enzimas de restricción.^{93,94} Estas herramientas también pueden ser útiles para el diseño de estudios de validación de los sistemas disponibles comercialmente de análisis de la variabilidad molecular.

Separación electroforética

E. M. Southern fue el inventor de una técnica de separación electroforética denominada inmunotransferencia de Southern.⁷⁷ En ella se digiere con enzimas de restricción una muestra de ADN, y los fragmentos obtenidos son separados mediante electroforesis. Las bandas de ADN obtenidas de esta manera son transferidas después a un soporte sólido y sometidas a hibridación. La inmunotransferencia de Northern es una técnica parecida en la que el producto de partida es ARN en lugar de ADN. En la inmunotransferencia de Western, son proteínas lo que se separa mediante electroforesis y se transfiere. En la actualidad están disponibles comercialmente y son muy utilizadas en métodos de análisis clínicos muchas técnicas de separación electroforética y transferencia de ADN, ARN y proteínas. Todas ellas son sistemas desarrollados en el laboratorio y de una cierta complejidad.

Amplificación

Las pruebas basadas en ácidos nucleicos tienen la ventaja de que se pueden amplificar *in vitro* pequeñas concentraciones de estos antes de proceder a la cuantificación. El método de amplificación más conocido es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las tres fases de que consta el proceso (desnaturalización, hibridación y elongación) se suceden rápidamente a diferentes temperaturas. Mediante la modificación cíclica de la temperatura se puede completar cada ciclo de amplificación en menos de 90 s. El ADN bicatenario que constituye la diana se desnaturaliza a alta temperatura y da lugar a dos fragmentos de ADN monocatenario. Seguidamente, al descender la temperatura, se hibridan a sus secuencias diana los oligonucleótidos cebadores específicos de estas. La adición de ADN polimerasa desencadena la elongación a partir de los cebadores y a lo largo de la región de amplificación, con lo que se duplica el número de copias de ADN.

Si la eficiencia del procedimiento se encuentra comprendida entre el 85 y el 90%, mediante este sistema se puede amplificar el ADN unas 250.000 veces tras 20 ciclos. Esta enorme capacidad de amplificación puede dar lugar a problemas de contaminación si no se adoptan las adecuadas precauciones.

Métodos de secuenciación

La secuenciación se ha llevado a cabo tradicionalmente utilizando ADN polimerasa e incorporando de forma selectiva didesoxinucleótidos (que provocan la terminación de la cadena) durante el proceso de replicación *in vitro* del ADN. Este método, desarrollado por Sanger y que en la actualidad se denomina método de secuenciación de Sanger, sigue siendo el método de referencia en este sentido.^{95,96} Este sistema fue el utilizado cuando se secuenció por primera vez el genoma humano

y, aunque es sencillo y fiable, solo se suele utilizar para secuenciar fragmentos de ADN de longitud relativamente pequeña.

La NGS que se está desarrollando en la actualidad aborda esta cuestión de forma muy diferente; con este término se hace referencia a sistemas para la secuenciación de genomas completos, la secuenciación de exones, el estudio de interacciones entre ADN y proteínas, y la secuenciación de ARN.^{90,97-99} Los métodos de NGS implican la identificación simultánea (es decir, secuenciación paralela) de ácidos nucleicos liberados de fragmentos de ADN o ARN en lugar de la identificación de ácidos nucleicos liberados/identificados en serie como se hace en los procedimientos anteriores (p. ej., secuenciación de Sanger). Los enfoques de NGS tienen un enorme potencial de diagnóstico clínico, porque la secuenciación paralela es más rápida y las órdenes de magnitud más baratas que la secuenciación en serie.^{100,101}

Los métodos incluidos en la NGS evolucionan muy rápidamente, pero actualmente incluyen secuenciación paralela masiva de la firma, secuenciación de colonia, pirosecuenciación, secuenciación de tinte, y secuenciación por ligadura, así como una gran cantidad de métodos más modernos.¹⁰²⁻¹⁰⁷ Actualmente, el objetivo de los nuevos enfoques de secuenciación es desarrollar métodos capaces de secuenciar fragmentos de ADN más grandes, más complejos (p. ej., secuencia del genoma de alta redundancia). En particular, las regiones de megabases de ADN complejas y repetitivas están sujetas a limitaciones técnicas y computacionales para evaluar con precisión la variabilidad de la secuencia.^{102,108,109}

La NGS sigue siendo principalmente una herramienta de investigación que proporciona información única sobre los mecanismos de la enfermedad. La NGS ya ha proporcionado información valiosa sobre las enfermedades endocrinas al identificar variantes de secuencia asociadas con: 1) tumores endocrinos; 2) trastornos del metabolismo óseo y mineral; 3) trastornos suprarrenales; 4) trastornos gonadales; 5) enfermedades hipofisarias e hipotalámicas; 6) trastornos de la tiroides; 7) trastornos del desarrollo sexual, y 8) síndromes de endocrinopatía múltiple.¹⁰⁹⁻¹¹⁹ El valor clínico de la NGS es claro, y su uso clínico es un «cambio en el juego», ya que permite el diagnóstico de la enfermedad a nivel personal en lugar de a nivel poblacional, y puede contribuir al pronóstico y/o sugerir las intervenciones más efectivas individualizadas para pacientes.^{104,120,121} Sin embargo, para lograr realmente un valor clínico, los diagnósticos basados en NGS deben estar completamente validados, estandarizados, ser coste-efectivos, proporcionar seguridad en el almacenamiento de datos, producir resultados prácticos y cumplir con los estándares éticos de atención al paciente.^{101,122-130}

Validación analítica

En este apartado se aborda el estudio de los elementos básicos de la validación de métodos, explicando cómo pueden aplicarse a cualquiera de los métodos cuantitativos de análisis descritos en los apartados anteriores. Los diferentes métodos o tipos de análisis solo difieren entre sí en el nivel de significación con que se determinan los parámetros y en la frecuencia con la que hay que verificarlos. Es obvio que para ser clínicamente útil un método ha de ser válido, lo que significa que los resultados o medidas obtenidos han de ser exactos y reproducibles en el contexto en que se realizan (es decir, considerando los límites de concentración especificados, los tipos de muestra, la situación clínica). Muchas veces esto se expresa diciendo que el método es «apto para el uso». De una manera más directa, se puede afirmar que un método solo es válido dentro de sus especificaciones de uso. En términos prácticos, los métodos se validan o, más exactamente, su validez es verificada por los laboratorios clínicos para garantizar que estén en conformidad con las directrices publicadas por los organismos reguladores competentes (v. «Tipos de métodos»).

El proceso de validación comienza con el diseño y desarrollo del método, independientemente de cuáles sean los procesos tecnológicos que se utilicen. Los laboratorios clínicos abordan la validación de maneras diferentes, dependiendo de cuáles sean las tecnologías y los reactivos

empleados. Los sistemas comerciales (instrumentación y reactivos) son validados por el fabricante, que también es el responsable del control de la calidad de los lotes de reactivos y de los cambios en los instrumentos que se vayan produciendo subsiguientemente. Los laboratorios clínicos se limitan a realizar estudios que solo tienen por objeto verificar la validación. Cuando se utilizan instrumentos o reactivos fabricados o modificados por el propio laboratorio clínico, es preciso llevar a cabo una validación completa. En ambos casos, el laboratorio clínico se guía por directrices profesionales específicas para cada tecnología.

No comprender bien estas sutilezas puede conducir a perspectivas muy equivocadas acerca de los resultados obtenidos en un determinado laboratorio o mediante un cierto método. Por ejemplo, la mayoría de las pruebas que se emplean para el diagnóstico de las enfermedades endocrinas solo son exactas dentro de un cierto rango de concentraciones del analito, cuando se calculan utilizando calibradores específicos y generalmente no estandarizados, y cuando se llevan a cabo utilizando determinados tipos de muestra. En muchos casos hay resultados que, siendo esenciales para proporcionar al paciente una atención adecuada, dependen del método utilizado y no son extrapolables ni entre métodos ni entre laboratorios.

En la [tabla 4.3](#) se enumeran los elementos básicos de la validación de métodos, junto con los estudios que suelen llevarse a cabo para evaluar cada uno de los parámetros. Los parámetros que definen el comportamiento analítico de una prueba dependen de la tecnología y los reactivos utilizados, y son denominados frecuentemente características intrínsecas. Entre ellas se encuentran la sensibilidad, la especificidad, la precisión y la exactitud. En la validación también se debe especificar la utilidad de la prueba y se deben aportar datos que faciliten la interpretación clínica de los resultados obtenidos; estos se muestran en la [tabla 4.3](#) bajo la denominación de parámetros de utilidad e interpretación. Como se puede comprobar en la [figura 4.17](#), los parámetros intrínsecos están interrelacionados. Por ejemplo, en la [figura 4.18](#) se aprecia que la exactitud y la precisión son parámetros relacionados entre sí que deben ser optimizados y validados conjuntamente. En el ámbito del desarrollo de métodos, la validación de pruebas suele ser un proceso iterativo, como se muestra en la [figura 4.19](#). Solamente una vez que un método haya sido optimizado analíticamente en lo relativo a especificidad, sensibilidad, precisión y exactitud, y haya sido utilizado en el entorno clínico, se puede proceder a una evaluación completa de estos parámetros y a establecer las especificaciones para la interpretación de resultados.

TABLA 4.3 Parámetros y estudios para la validación de métodos

Parámetro de comportamiento	Estudio de validación
Especificidad	Reactividad cruzada Interferencias
Sensibilidad	Sensibilidad analítica Límites
Precisión	Variabilidad en un análisis Variabilidad entre análisis
Exactitud	Recuperación Desviación Linealidad Arrastre
Utilidad (robustez)	Estabilidad de las muestras Estabilidad de los reactivos Estabilidad de la metodología
Interpretación	Rango de resultados aceptables Intervalos de referencia Potencia diagnóstica

Parámetros de comportamiento intrínseco

Especificidad analítica

La especificidad analítica se puede definir sencillamente como la capacidad de un método para medir exclusivamente la concentración del analito que se pretende determinar. Dicho de otra forma, el valor obtenido tras una medición refleja solamente la concentración del analito diana. Por tanto, es evidente que la especificidad está estrechamente relacionada con la exactitud; un método no puede ser exacto si no es específico. Por el contrario, un método puede ser específico, pero no exacto; esto ocurre, por ejemplo, cuando el método mide exclusivamente el analito de interés, pero da lugar a un resultado que sobrestima o infravalora su concentración verdadera, ya sea debido a problemas de calibración, de recuperación o de cualquier otra índole. Desde un punto de vista más práctico, la especificidad se suele definir atendiendo a la señal generada durante la prueba (es decir, considerando si la señal producida en una prueba concreta se debe exclusivamente al analito diana). En este sentido, e independientemente de la tecnología que se emplee, muy pocos métodos son verdaderamente específicos; lo normal es que, además del analito, existan otros componentes de la muestra o del sistema de análisis que se utiliza que también sean capaces de generar la señal. Por ello, al validar la especificidad en la práctica se deben analizar no solamente la propia especificidad *per se*, sino también las interferencias, como las derivadas de efectos de la matriz o de la supresión iónica, que pueden alterar la concentración calculada y, por tanto, dar lugar a un resultado inexacto. Es importante hacer hincapié en que las interferencias pueden ser específicas de una muestra, por lo que constituyen un importante reto a la hora de validar un método, así como cuando se llevan a cabo los procedimientos de control y garantía de la calidad.

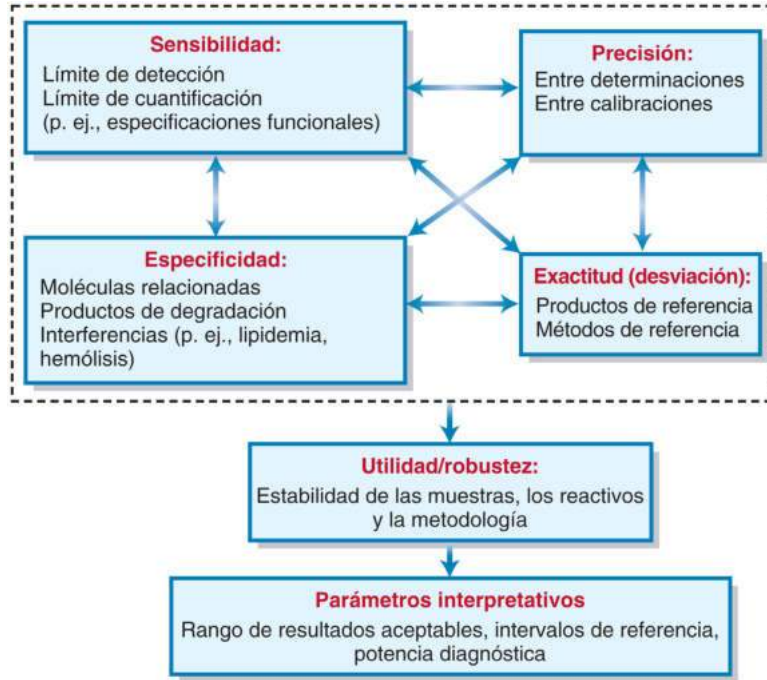
Reactividad cruzada

La reactividad cruzada de un método puede ser definida de forma general como la generación de señal por parte de sustancias similares al analito. Suele ser una característica definible y predecible del método (p. ej., cualquier muestra que contenga analitos que presenten reactividad cruzada no dará lugar a mediciones exactas).

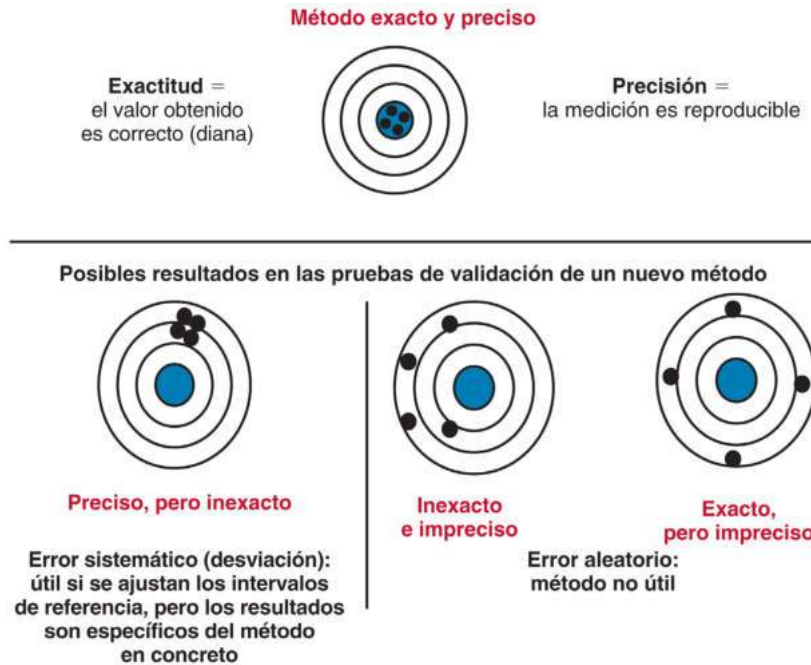
En los inmunoanálisis, la reactividad cruzada depende principalmente de la especificidad de los puntos de unión del anticuerpo utilizado. Por ejemplo, esteroides con estructuras parecidas a las del analito se pueden unir al anticuerpo, compitiendo de esta forma con el analito marcado y dando lugar a la misma señal (disminución de la unión de analito marcado), como la que produce el analito que se pretende cuantificar. De manera parecida, las proteínas que contienen un epítipo parecido a los que intervienen en un determinado método inmunométrico pueden incrementar la señal (es decir, una mayor unión del anticuerpo de detección). El término reactividad cruzada no suele aplicarse cuando se hace referencia a análisis estructurales o de ácidos nucleicos, aunque el concepto sí que sería utilizable en este terreno. Por ejemplo, si el fragmento utilizado para la cuantificación puede ser generado por más de un analito, la señal generada es inespecífica. De forma parecida, si la secuencia diana de una prueba de hibridación con un ácido nucleico es de gran tamaño, la sonda de detección se puede unir a más de un analito. En todos estos casos, la reactividad cruzada no tiene por qué ser completa, en el sentido de que la señal generada por el analito causante de la reacción cruzada puede ser igual, mayor o menor que la generada por el analito en estudio. Por tanto, el grado en que un fenómeno de reactividad cruzada altera las mediciones depende tanto de la concentración del analito que presenta reactividad cruzada como de la magnitud de esta.

Para validar un método en lo que respecta a la reactividad cruzada se utilizan principalmente dos sistemas: 1) comparación de curvas de respuesta, y 2) análisis de muestras tras la adición de la sustancia que presenta reactividad cruzada.

Las comparaciones entre curvas de respuesta se llevan a cabo añadiendo a una matriz adecuada cantidades conocidas de los analitos que se crea que pueden presentar reactividad cruzada (según la naturaleza del método), y generando una curva dosis-respuesta para cada uno de



• **Figura 4.17** Relaciones y estructura secuencial de los parámetros para la validación de métodos.



• **Figura 4.18** La exactitud y la precisión de un método son parámetros estrechamente interrelacionados que deben ser optimizados y validados conjuntamente.

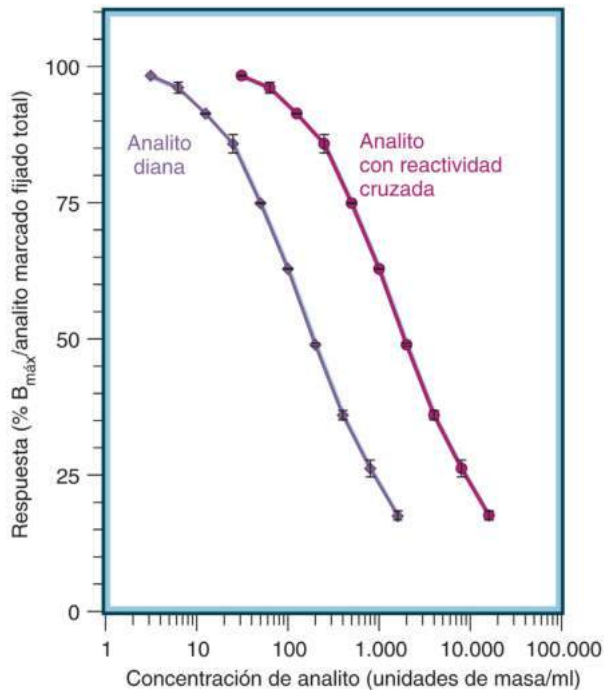
estos analitos. Estas curvas de respuesta se comparan con las utilizadas para cuantificar el analito que se va a determinar (es decir, con la curva de calibración). Siempre que sea posible, conviene comparar las curvas en el punto equivalente a la mitad de la respuesta máxima, donde la precisión y la sensibilidad son máximas (v. más adelante). De esta manera, se puede expresar el grado de reactividad cruzada en forma de porcentaje. En la [figura 4.20](#) se muestra un ejemplo de este procedimiento. La mitad de la respuesta máxima (50% $B_{m\acute{a}x}$ /cantidad total de anticuerpo fijado) es generada por una concentración de 200 unidades de masa/ml del analito diana. Por el contrario, son precisas 2.000 unidades de masa/ml del analito que presenta reactividad cruzada para generar la mitad de la respuesta máxima. Por tanto, la reactividad cru-

zada de esta sustancia es del 10% (es decir, porcentaje de reactividad cruzada = $[200/2.000] \times 100$). Es importante tener en cuenta que este sistema solo es válido si las curvas de respuesta son paralelas.

La reactividad cruzada de un analito se suele determinar mediante el análisis de muestras a las que se añaden cantidades conocidas de este. El sistema consiste en añadir la sustancia que se piensa que puede presentar reactividad cruzada a una muestra previamente analizada, volviendo a continuación a llevar a cabo el análisis para comprobar si la adición de dicha sustancia modifica el resultado. Los resultados obtenidos utilizando este sistema suelen venir reflejados en los prospectos de los equipos de reactivos comerciales. En la [tabla 4.4](#) se muestran como ejemplo los datos relativos a un equipo comercial para el análisis de cortisol en el



• **Figura 4.19** Naturaleza iterativa del proceso de desarrollo y validación de métodos.



• **Figura 4.20** Método para determinar la reactividad cruzada de un analito. Véase la explicación de la reactividad cruzada en el texto.

sueros o el plasma humanos. En ella se muestran las concentraciones alcanzadas tras la adición al suero humano de cada una de las sustancias con presunta reactividad cruzada. Al determinar mediante este método la concentración de cortisol endógeno en el suero humano sin adición previa de ninguna otra sustancia, se obtuvo un resultado de 12 µg/dl. Por tanto, el que la fludrocortisona presente una reactividad cruzada del 36,6% significa que, tras la adición de 100 µg/dl de fludrocortisona a la muestra, se obtuvo un resultado de 16,4 µg/dl en la determinación de cortisol. Los datos basados en la adición de cantidades conocidas de la sustancia cuya reactividad cruzada se pretende determinar deben ser interpretados con precaución, ya que se calculan dando por supuesto que no varían según la concentración de la sustancia añadida y que las concentraciones de esta última son clínicamente significativas.

Interferencias

Como se ha mencionado anteriormente, las interferencias pueden ser debidas a la influencia que ejerce un componente presente en la muestra sobre la señal generada por el analito problema o a la generación de señal por parte de la sustancia interferente. En este último caso, la diferencia entre interferencia y reactividad cruzada es la falta de paralelismo en la generación de señales por parte de las sustancias interferentes. A menudo, las sustancias interferentes o los mecanismos de interferencia pueden ser

TABLA 4.4 Ejemplo de datos de reactividad cruzada obtenidos mediante adición de una sustancia de un equipo de inmunoanálisis comercial para la determinación de cortisol

Compuesto	Concentración (µg/ml)	Reactividad cruzada (%)
Aldosterona	1.000	0
Beclometasona	1.000	0
Budesonida	1.000	0
Canrenona	1.000	0,1
Corticosterona	1.000	0,9
Cortisol, 21-glucuronato	1.000	0,2
Cortisona	1.000	2,7
β-cortol	1.000	0
β-cortolona	1.000	0
11-desoxicorticosterona	100	0
11-desoxicortisol	100	1,9
Dexametasona	1.000	0
DHEA	1.000	0
DHEAS	1.000	0
β-estradiol	1.000	0
Estriol	1.000	0
Estrona	1.000	0
Fludrocortisona	100	36,6
Propionato de fluticasona	1.000	0

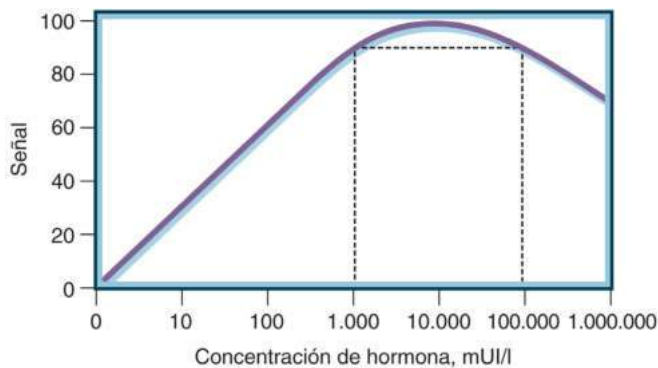
DHEA, deshidroepiandrosterona; *DHEAS*, 3-sulfato de deshidroepiandrosterona.

conocidos; en los párrafos siguientes se explican ejemplos que se presentan con frecuencia en la práctica. En otros casos, por el contrario, no se conocen ni el mecanismo ni la sustancia interferente; en estos casos, la interferencia se denomina efecto matriz. Los efectos matriz solo suelen ser puestos de manifiesto al validar la exactitud (v. más adelante). Pueden ser específicos de una muestra concreta, en cuyo caso solo son detectados al investigar resultados inconsistentes con los datos clínicos o con otros resultados analíticos. Es esencial que el personal del laboratorio clínico tenga siempre presente que cualquier método analítico puede estar sujeto a interferencias específicas de muestra desconocidas y no detectables mediante los métodos rutinarios de control de la calidad. Por tanto, todo valor numérico, muchas veces con varios decimales y obtenido mediante un método validado debe ser siempre interpretado dentro del contexto clínico global.

Entre las interferencias más conocidas que afectan a métodos en que se miden señales lumínicas o fluorescentes se encuentran las que presentan las muestras hemolizadas, lipídicas o ictericas. Las interferencias también pueden ser debidas a factores físicos que afectan al sistema. Por ejemplo, una lipemia extrema puede dar lugar a una cuantificación inexacta de los analitos hidrosolubles. Las interferencias también pueden ser específicas de un determinado analito. Algunas proteínas se miden de forma inexacta en muestras hemolizadas debido a la digestión por proteasas liberadas durante la hemólisis (más que a una interferencia de color inespecífica con la detección de luz).

Dos tipos bien conocidos de interferencia que afectan a las pruebas inmunométricas (y en cierta medida a todos los inmunoanálisis) son el efecto gancho y las interferencias por anticuerpos heterófilos.

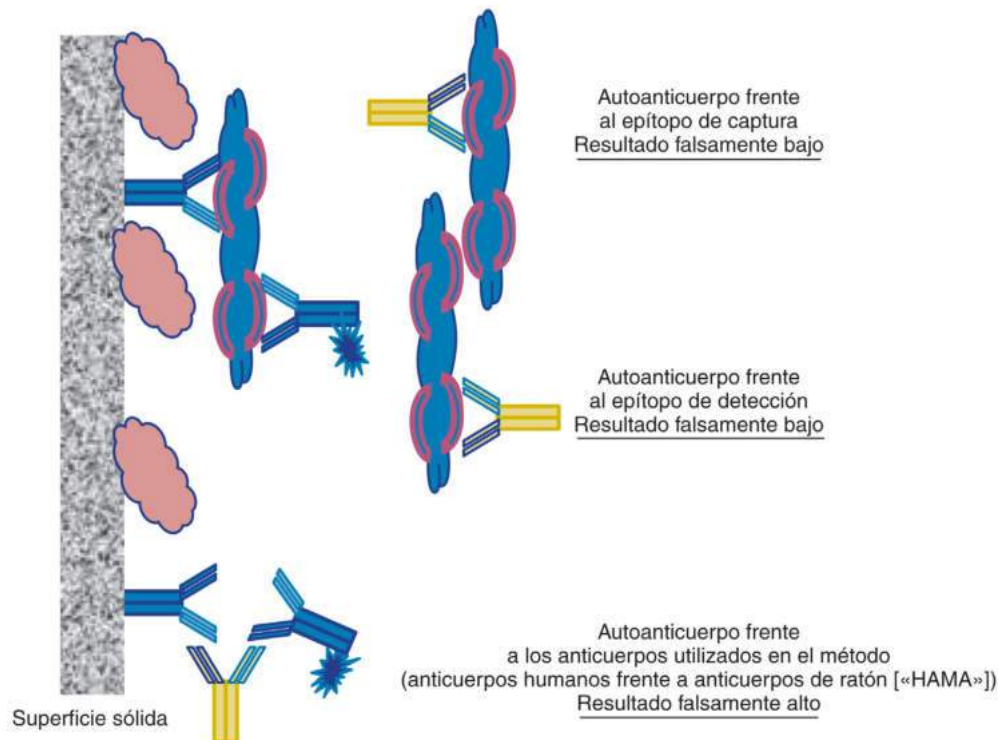
El mecanismo del efecto gancho se muestra en la [figura 4.21](#). Al ir aproximándose la concentración del antígeno a la capacidad máxima de captura del anticuerpo, la señal no puede seguir aumentando. A partir de ese punto se superan las especificaciones del laboratorio que establecen cuál es la máxima señal útil, y para obtener resultados exactos es preciso diluir la muestra. Sin embargo, si la concentración de analito es mucho mayor que la capacidad de fijación del anticuerpo de captura se puede bloquear también el anticuerpo de detección, lo que provoca una disminución de la señal, que podría de esta manera volver a estar situada dentro del rango aceptable. En los casos más extremos es posible teóricamente que llegue un momento en que haya tanto analito que saturé completamente los puntos de unión de los anticuerpos de captura y de detección; en este caso, la unión del anticuerpo de detección a la fase sólida es nula y la señal detectada volvería a ser la basal, ¡con lo que daría la impresión de que no hay analito presente en la muestra! Los efectos gancho son una realidad, y es muy importante tenerlos en cuenta al analizar muestras de pacientes con tumores que secretan enormes cantidades de hormonas. Se han descrito con frecuencia efec-



• **Figura 4.21** Efecto gancho que aparece con altas concentraciones en las pruebas inmunométricas. La señal de respuesta alcanza un máximo y a continuación va disminuyendo cuando la concentración de antígeno supera el límite del método.

tos gancho en las determinaciones de prolactina, hCG, tiroglobulina, calcitonina y α -fetoproteína.^{29,30,131-139}

Si bien el término interferencia por anticuerpos heterófilos no se puede considerar totalmente erróneo, sí que es cierto que con él se hace referencia a un fenómeno no atribuible exclusivamente a la capacidad de algunos anticuerpos endógenos frente a inmunoglobulinas animales de interferir en las determinaciones inmunométricas. El mecanismo es sencillo y se muestra en la [figura 4.22](#). Cualquier proceso no relacionado con el analito que modifique la cantidad de anticuerpo de detección que se une a la fase sólida dará lugar a resultados analíticos inexactos. Como se muestra en la [figura 4.22](#), los anticuerpos endógenos frente a inmunoglobulinas animales (denominados anticuerpos heterófilos) pueden, debido a su bivalencia, fijar anticuerpo de detección al anticuerpo de captura en fase sólida en ausencia de analito, dando lugar a valores falsamente elevados. Las inmunoglobulinas de origen animal son reconocidas como proteínas ajenas por los seres humanos, por lo que cabe esperar que cualquier individuo presente bajos títulos de anticuerpos frente a inmunoglobulinas de animales. En el diseño de los métodos inmunométricos se introducen agentes bloqueantes para eliminar las interferencias debidas a anticuerpos heterófilos. No obstante, algunos individuos presentan títulos elevados de anticuerpos heterófilos que desbordan la capacidad de neutralización de estos bloqueantes y dan lugar a resultados inexactos. En algunos casos, como el de los pacientes tratados con fármacos que contienen inmunoglobulinas animales (p. ej., anticuerpos monoclonales), el origen de estos títulos elevados está claro; otras veces es difícil identificar *a priori* a los pacientes cuyas muestras pueden verse afectadas por este artefacto.¹⁴⁰⁻¹⁵⁰ Los anticuerpos heterófilos no son los únicos anticuerpos endógenos que pueden interferir en las determinaciones inmunométricas mediante este mecanismo (es decir, causar interferencias debidas al anticuerpo e independientes del analito). En la [figura 4.22](#) se muestra cómo anticuerpos endógenos frente a epítomos presentes en el analito también pueden dar lugar a resultados inexactos, en este caso valores anormalmente bajos, debido a que dichos anticuerpos endógenos impiden la detección cuantitativa del analito. Aunque las hormonas y los marcadores biológicos de naturaleza proteica con importancia en endocrinología no inducen la formación de



• **Figura 4.22** Interferencia por anticuerpos heterófilos. Véanse los detalles en el texto. (Tomado de Sluss PM. Methodologies for measurement of cardiac markers. *Clin Lab Med*. 2014;34:167-185.)

anticuerpos endógenos en individuos sanos, estos sí que pueden aparecer en pacientes con diversos trastornos autoinmunitarios o de otra naturaleza, y su presencia puede dar lugar a interferencias en la realización de análisis inmunométricos. Un ejemplo clásico de interferencia por anticuerpos endógenos no heterófilos es la que se detecta en los análisis de tiroglobulina en pacientes con cáncer, que se debe a la presencia de anticuerpos frente a la tiroglobulina.¹⁵¹⁻¹⁵³

Los anticuerpos y las proteínas fijadoras endógenos también pueden interferir en la interpretación de los resultados obtenidos en los inmunoanálisis. Por ejemplo, la unión de anticuerpos endógenos a la prolactina da lugar a un complejo denominado *macroprolactina*. La macroprolactina carece de actividad biológica, pero es detectada en muchos análisis inmunométricos. En consecuencia, se obtienen valores de prolactina en discrepancia con las manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia.^{155,154} Otra situación parecida afecta a los métodos competitivos, que son capaces de detectar moléculas pequeñas, como las hormonas tiroideas o sexuales, unidas a proteínas transportadoras de alta afinidad, como la globulina fijadora de tiroxina o la globulina fijadora de hormonas sexuales, formas en las que estas hormonas carecen de actividad biológica. En estos casos, los resultados obtenidos en el inmunoanálisis pueden ser mucho más elevados que los que corresponderían a la fracción de hormona con actividad biológica.

Los ensayos basados en anticuerpos que utilizan anticuerpos biotinilados o analitos son susceptibles a la interferencia de altos niveles de biotina en la muestra del ensayo, que puede ocurrir si el paciente está tomando dosis muy grandes de biotina como suplementos para la salud. Esto puede dar como resultado valores de la muestra falsamente elevados en inmunoanálisis de unión competitiva y valores de muestra falsamente bajos en ensayos inmunométricos. Si, por ejemplo, los ensayos de tiroxina libre y TSH usan biotina, la tiroxina libre obtenida puede ser falsamente alta y la TSH puede ser falsamente baja, una situación que podría interpretarse erróneamente como indicativa de tirotoxicosis. La interferencia de biotina puede ser especialmente difícil de sospechar cuando el artefacto causa una tiroxina libre alta (FT_4) y una TSH baja.¹⁵⁵ Existe una creciente toma de conciencia de que la biotina oral puede interferir en la precisión de los resultados no solo de los análisis de tiroides, sino también en la gama de analitos medidos por métodos que utilizan la unión de biotina y estreptavidina.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ Dado que la información sobre el uso de biotina oral no suele estar disponible

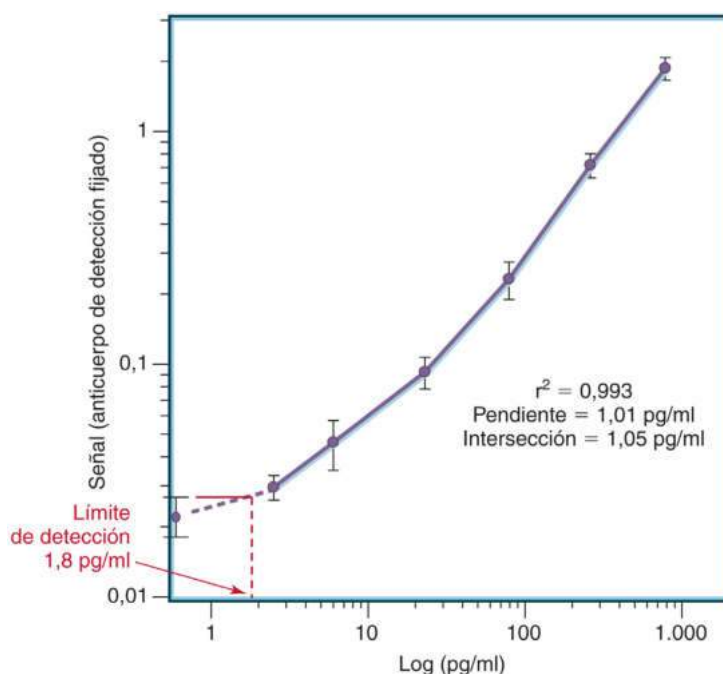
para el laboratorio, es importante que los médicos encargados estén al tanto de este problema.

Sensibilidad analítica

En sentido estricto, la sensibilidad analítica es la pendiente de la curva de respuesta. Se trata simplemente de la magnitud del cambio de señal en función del cambio de concentración del analito, y representa el cambio más pequeño de la concentración del analito que es posible detectar. En la [figura 4.23](#) se muestra un ejemplo de curva de calibración. La pendiente de esta curva de calibración calculada mediante análisis de regresión lineal con el método de mínimos cuadrados es de 1,01 pg/ml, con un coeficiente de determinación $r^2 = 0,993$ y una intersección igual a 1,05. Por ello, la diferencia de concentración más pequeña que se puede detectar es de 1,01 pg/ml, con un LD (intersección) de 1,08 pg/ml. Este sistema solo es aplicable cuando la curva de calibración es lineal (o se transforma en lineal representando logarítmicamente la concentración del analito) y el calibrador cero se puede medir con exactitud (es decir, no existe efecto matriz al analizar el blanco). Independientemente de la tecnología que se utilice, en los análisis clínicos las curvas dosis-respuesta rara vez son lineales, y las imprecisiones debidas al sistema de detección pueden ser importantes. Por ello, suele ser preferible describir el comportamiento de un método determinado en términos de su límite de detección y de la estimación directa de la variabilidad en el rango de concentraciones con importancia clínica.

El LD analítico, que alguna vez se denomina con menor rigor sensibilidad, es la manera de definir estadísticamente la cantidad mínima que puede ser medida (es decir, diferenciada de una cantidad cero de analito mediante el método en cuestión). Esta concentración se expresa matemáticamente como el límite superior de confianza al 95% de una serie de determinaciones repetidas del estándar de concentración cero, y se calcula añadiendo 2 DE a la señal media. El LD en el caso de la curva de la [figura 4.23](#) es de 1,8 pg/ml. Este límite de detección mínimo solo es válido para la media de múltiples medidas repetidas. Cuando se llevan a cabo determinaciones individuales en una muestra cuya concentración verdadera coincide exactamente con el límite de detección mínimo, la probabilidad de que la medición supere el nivel de ruido del método solo alcanza aproximadamente el 50%.

Un segundo parámetro relacionado con la concentración más baja a la que un método determinado puede proporcionar resultados fiables



• **Figura 4.23** Determinación de la sensibilidad analítica y del límite de detección. Véanse los detalles en el texto.

es el límite de detección funcional, o límite de cuantificación. Para determinar su valor se preparan varias mezclas de sueros de baja concentración y se analizan repetidamente. Un gráfico de dispersión del coeficiente de variación de las mediciones frente a la concentración permite generar un perfil de precisión. El límite de detección funcional es la concentración de analito que corresponde a un coeficiente de variación del 20%. Este término se suele aplicar a la variación entre sesiones de análisis independientes, pero también se puede utilizar para determinar la variación en una única sesión aplicando la metodología a los resultados obtenidos en (p. ej., en las pruebas de estimulación o supresión).

Precisión

La precisión es la medida en que se parecen los resultados obtenidos en determinaciones repetidas llevadas a cabo con una misma muestra; depende del tiempo transcurrido entre las determinaciones y de la concentración del analito. Se debe verificar tanto la precisión a corto plazo (para cada sesión de análisis o para todas las determinaciones realizadas a lo largo de un solo día) como a largo plazo (después de cada calibración y entre diferentes lotes de reactivos) con concentraciones con relevancia clínica.¹⁵⁹ En los estudios de precisión se suelen utilizar muestras con valores normales, anormalmente bajos y anormalmente altos; no obstante, para algunos analitos puede ser más interesante utilizar muestras con concentraciones próximas a los límites de los que dependen las decisiones clínicas.

Se considera que para la validación de la precisión a corto y largo plazo son necesarias como mínimo 20 determinaciones para cada una de las muestras de control. La precisión se suele expresar en forma de coeficiente de variación, y se calcula multiplicando por 100 el cociente entre la DE y la media de los resultados obtenidos en las determinaciones repetidas.¹⁶⁰ No existe acuerdo general sobre los criterios que ha de satisfacer la precisión analítica, aunque se han publicado numerosas recomendaciones. Dos de las principales aportaciones en este sentido son: 1) comparar la precisión con la variabilidad biológica, y 2) solicitar la opinión de expertos clínicos acerca del impacto que consideran que puede tener la variabilidad de los resultados de laboratorio sobre la toma de decisiones clínicas.

La variabilidad clínica total que se observa en las determinaciones es una combinación de la variabilidad analítica y de la biológica. Por ejemplo, si la DE analítica es menor de una cuarta parte de la DE biológica,

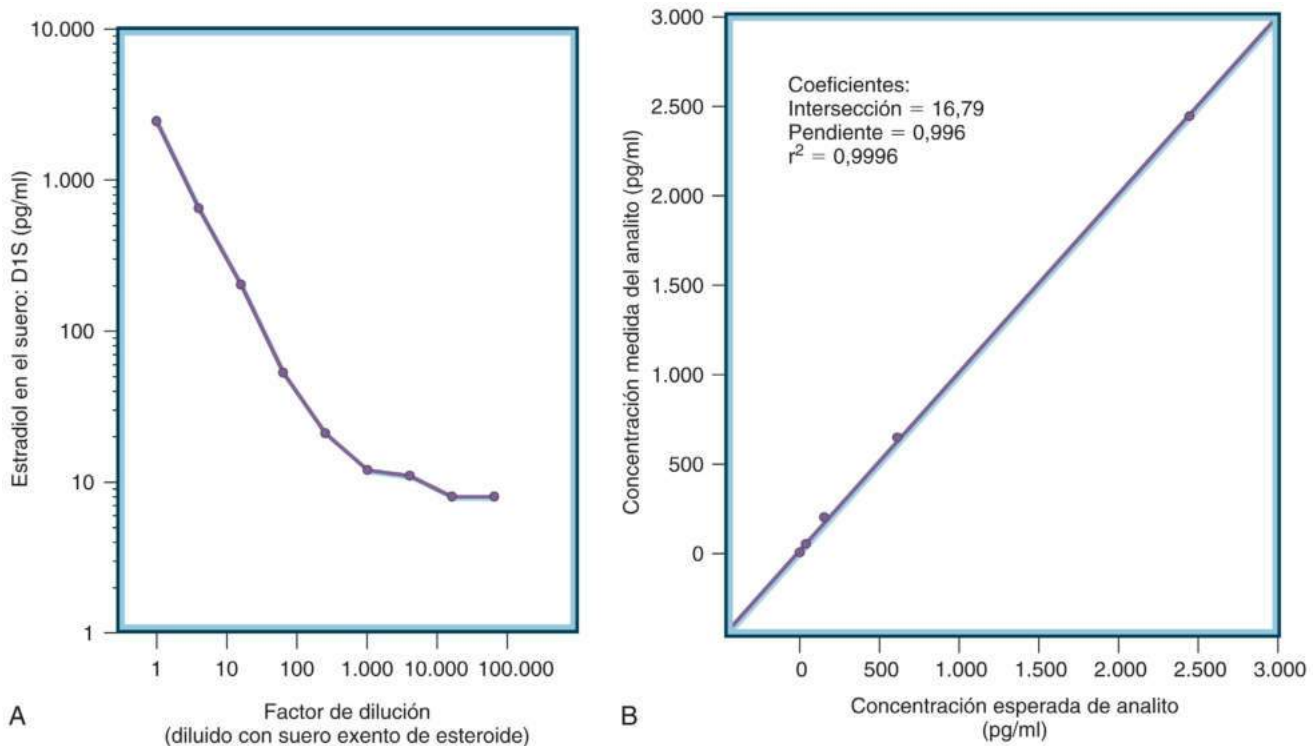
el componente analítico solo aumenta la DE del error total menos de un 3%. Si la precisión analítica es menor de la mitad de la DE biológica, el error total solamente se incrementa en un 12%. Estas observaciones han llevado a recomendar que se debe mantener la precisión por debajo de la cuarta parte o la mitad de la variabilidad biológica.

Las recomendaciones relativas a la precisión por parte de expertos se basan en estimar qué magnitud de cambio de un resultado analítico provocaría una modificación de las decisiones clínicas.

Exactitud

Dos formas de evaluar la recuperación de un método analítico son: 1) medir los cambios proporcionales que se producen al mezclar muestras de alta y baja concentración, y 2) determinar el incremento de los resultados después de la adición de una preparación de referencia del analito. Algunos analitos circulan en la sangre en diversas formas, y algunas de ellas se pueden encontrar unidas a proteínas transportadoras. La tasa de recuperación de sustancias puras añadidas a una muestra puede ser baja si el método no detecta alguna de las formas ligadas. Las mezclas de muestras de pacientes pueden no ser medidas correctamente si una de las muestras contiene sustancias que provoquen reacciones cruzadas, como autoanticuerpos. Para analizar correctamente los datos de recuperación es preciso conocer de forma exhaustiva las formas químicas que presenta el analito y sus respectivas reactividades cruzadas.

La medición de los cambios proporcionales que se producen al mezclar muestras de alta y baja concentración se denomina *validación de la linealidad*. En la [figura 4.24](#) se muestra un ejemplo. Se diluye una muestra que contiene una elevada cantidad de analito con otra «exenta» de este. En la práctica, «exenta» significa una concentración de analito inferior al límite de detección del método, ya que no suele ser posible encontrar muestras que no contengan absolutamente nada de analito. En la [figura 4.24A](#) se representan los resultados obtenidos con las muestras diluidas en función de la dilución. El punto a partir del cual la concentración no disminuye más al seguir diluyendo se denomina *límite del blanco* (en este ejemplo, 10 pg/ml). En algunos métodos, el límite del blanco puede ser considerablemente más alto que el LD o el límite de cuantificación. Los datos sobre linealidad de la dilución (como los de la [figura 4.24A](#)) se pueden volver a representar (de la forma que se ve en la [figura 4.24B](#)) para evaluar la exactitud de un método en



• **Figura 4.24** Determinación de la exactitud de un método. **A.** Recuperación tras la dilución lineal. **B.** Recuperación tras la adición del analito.

términos de recuperación analítica de un analito añadido. Generalmente, los datos se ajustan mediante regresión lineal. Suponiendo que las escalas de los ejes de ordenadas y de abscisas sean iguales, el porcentaje de recuperación analítica es el resultado de multiplicar la pendiente por 100. Las recuperaciones analíticas mayores o menores de 100 indican el sesgo de los resultados que presenta un determinado método.

La *validación de la recuperación tras la adición de una preparación de referencia del analito* se lleva a cabo midiendo el incremento de los resultados obtenidos tras la adición. El sistema analítico es idéntico al que se muestra en la *figura 4.24B*, con la excepción de que la concentración analítica esperada depende del analito añadido a las muestras, y no de cálculos basados en la dilución de las muestras. Los analitos más adecuados para estos estudios de recuperación analítica son las preparaciones de referencia certificadas, como las de la OMS o las del National Institute of Standards and Technology (NIST), aunque no existen preparaciones tan bien caracterizadas para todos los analitos. Un método de validación riguroso debería incluir también una comparación con un método de referencia (es decir, un método validado cuidadosamente con anterioridad). Estas comparaciones suelen ser realizadas en laboratorios muy especializados y, además, existen muchos analitos interesantes desde el punto de vista endocrinológico y muchos marcadores biológicos descubiertos recientemente para los que no se dispone todavía de un método de referencia.¹⁶¹⁻¹⁶⁹

La evaluación de la exactitud mediante cualquiera de los métodos que se han descrito debería llevarse a cabo utilizando como mínimo muestras procedentes de individuos sanos y de pacientes con las enfermedades que se estén investigando.¹⁷⁰ Siempre que sea posible, el método se debe evaluar con métodos o estándares de referencia bien estudiados. Para las comparaciones entre métodos se recomienda analizar entre 100 y 200 muestras diferentes que abarquen todo el rango de validez del método.¹⁷¹⁻¹⁷⁵ Aunque no existe acuerdo sobre cuáles son los criterios con que se debe valorar la comparación de métodos, algunas de las características importantes que se deben evaluar son las siguientes:

- Cualquier resultado extremadamente discordante.
- El grado de dispersión alrededor de la curva de regresión.
- El valor de la ordenada en el origen.
- El número de puntos desplazados entre valores bajos, normales y altos de los intervalos de referencia para cada uno de los métodos.

La Unión Europea ha publicado la directiva sobre productos sanitarios para el diagnóstico *in vitro* que exige a los fabricantes que operan en la Unión Europea comercializar productos garantizados «mediante procedimientos de medida de referencia disponibles o materiales de referencia disponibles de grado superior».¹⁷⁶ Es de esperar que las características de comportamiento con relevancia médica con las que se definen los rangos permisibles de diferencia entre los valores obtenidos con un determinado método y el método estándar se armonicen también con esta normativa publicada. Contemplando de forma conjunta los aspectos relacionados con la validación mediante métodos y materiales de referencia y la adecuación a los márgenes de error clínicamente aceptables, se podría llegar a un consenso internacional en lo que respecta a muchos métodos utilizados en todo el mundo, ya que la mayoría de las compañías son de ámbito multinacional. La estandarización y la armonización de los métodos de determinación de hormonas son en la actualidad una de las prioridades de la atención sanitaria de calidad.^{164,169,176,177}

Arrastre

Muchos sistemas para diagnóstico llevan incorporados dispositivos automatizados de manejo de muestras. Si una muestra que se va a analizar va precedida de otra con una concentración muy elevada, trazas procedentes de la primera muestra pueden dar lugar a un resultado erróneamente elevado al analizar la segunda muestra. La concentración que se debe elegir para comprobar si existe o no arrastre depende de la fisiopatología de la enfermedad, pero puede ser preciso utilizar concentraciones muy elevadas debido a que determinadas enfermedades endocrinas pueden dar lugar a estos valores extremadamente altos. En la validación también se debe evaluar si existe arrastre atribuible a la pipeta de muestreo y, en el caso de los métodos en placa, arrastre por parte del detector de un pocillo a los adyacentes.

Parámetros de utilización

Una vez que un método ha sido validado analíticamente, es preciso validar su forma de utilización. Los aspectos clave de la utilización son la definición de límites relacionados con la muestra y la estabilidad de los reactivos, y garantizar la estabilidad del método a lo largo del tiempo.

Estabilidad de las muestras

La validación de la estabilidad de la muestra generalmente implica probar una serie de alícuotas expuestas a diferentes condiciones de manejo para determinar si la medición del analito cambia con el tiempo. En este tipo de evaluación se deben incluir muestras que representen a la totalidad de tipos de muestra que puedan ser analizadas (v. más adelante), y se deben utilizar tiempos y temperaturas parecidos a los que cabe esperar que se vean sometidas las muestras a lo largo del proceso de obtención y transporte, durante el procesamiento preanalítico y en el analizador en el curso del propio proceso de análisis. Este es un aspecto esencial del proceso de validación que puede resultar muy caro y laborioso.

Estabilidad de los reactivos

La estabilidad de los reactivos que se utilizan en un método también debe ser definida. En los sistemas automatizados comerciales que se utilizan en los laboratorios clínicos modernos esto implica la validación de la estabilidad de los reactivos tanto en el analizador como durante su almacenamiento. Aunque los reactivos tienen unas fechas de caducidad concretas fijadas por el fabricante, estas deben ser verificadas en las condiciones de trabajo reales del laboratorio, y teniendo en cuenta los procedimientos propios del flujo de trabajo, como la reconstitución de calibradores liofilizados o la recongelación de alícuotas de calibradores o controles. En el caso de métodos desarrollados en el laboratorio, como la LC-MS/MS, el laboratorio debe determinar también las fechas de caducidad de todos los reactivos componentes y soluciones madre.

Robustez (estabilidad del método)

La robustez se suele definir como la estabilidad de las mediciones a lo largo del tiempo, y está relacionada con la variabilidad asociada a los cambios de lote de reactivos, a los cambios de instrumentación y a la forma de trabajar de los técnicos de laboratorio.¹⁷⁸ La validación de la robustez proporciona especificaciones acerca de la fiabilidad del método durante períodos prolongados de utilización normal. Estas especificaciones constituyen la base para fijar los límites de variabilidad, y es esencial que los laboratorios mantengan informados a los médicos de los cambios que puedan modificar cualquier límite relevante desde el punto de vista clínico. Por ejemplo, los cambios de antisero pueden acarrear alteraciones importantes del comportamiento de los inmunoanálisis, lo que a su vez hace preciso revisar los intervalos de referencia y los puntos clave para la toma de decisiones clínicas.

Parámetros interpretativos

Rango de trabajo

El rango de medición de un método suele estar comprendido entre el límite de cuantificación y la concentración del calibrador más alto. Si se detectan señales superiores a la generada por el calibrador más concentrado, es preciso diluir y repetir la determinación. Este proceso se suele llevar a cabo de forma automática cuando se trabaja con analizadores, pero ha de realizarse manualmente en los sistemas de análisis en microplaca. En cualquiera de los casos, un aspecto importante de la validación de métodos es la evaluación de la exactitud cuando se hace preciso diluir la muestra. La dilución suele ir asociada a modificaciones del efecto matriz y a otras interferencias. Por ello, un método que es exacto a lo largo de todo el rango de calibración puede no serlo en todo el rango de trabajo si es preciso llevar a cabo diluciones para obtener datos cuantitativos. La validez del rango analítico se evalúa mediante estudios de linealidad y recuperación. La mayoría de los laboratorios clínicos llevan a cabo una confirmación del rango de trabajo de cada método al menos dos veces al año.

Intervalos de referencia

Los intervalos de referencia, denominados algunas veces intervalos de normalidad, delimitan los valores de concentración del analito que cabe esperar al analizar muestras de pacientes sanos.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ Esto no es lo mismo que los puntos para la toma de decisiones clínicas, o puntos de corte, que son los que caracterizan a pacientes con trastornos clínicos concretos (v. «Potencia diagnóstica»). El establecimiento y validación de los intervalos de referencia en el caso de pruebas endocrinas puede ser una tarea muy compleja, ya que requiere definir mediante evaluación clínica qué población se puede considerar sana^{182,183} y analizar muestras de gran cantidad de individuos sanos,^{179,181} lo que suele conllevar la obtención de consentimientos informados, así como la realización de otras actividades cuyo coste suele ser elevado. Se suele requerir a los fabricantes que proporcionen intervalos de referencia de las pruebas que comercializan, pero estos intervalos de referencia no tienen por qué coincidir con los de la población a la que atiende un determinado laboratorio.

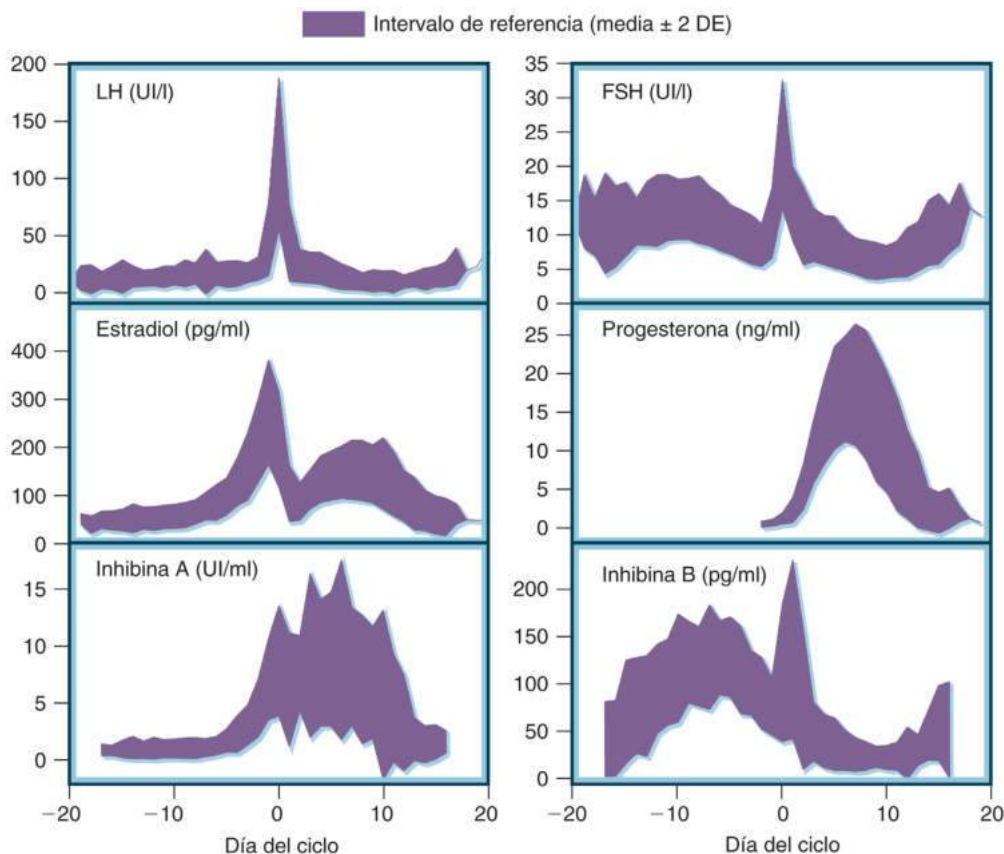
El intervalo de referencia normal de la mayoría de las pruebas de laboratorio se calcula en base a estimaciones de los límites del percentil 95 central de determinaciones llevadas a cabo en individuos sanos. Para definir con fiabilidad los percentiles 2,5 y 97,5 es necesario incluir en el estudio al menos a 120 individuos. Suele ser preciso recurrir a asesoramiento estadístico para determinar correctamente el número de individuos necesario para el estudio, así como para desarrollar modelos estadísticos para establecer rangos de referencia multivariable.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶

Los intervalos de referencia de muchas pruebas endocrinas dependen del género, la edad, el grado de desarrollo y otras variables. En la [figura 4.25](#) se ilustra esta complejidad. Se muestran los rangos de valores (áreas sombreadas) que cabe esperar día a día en las determinaciones de hormonas en mujeres jóvenes sanas a lo largo del ciclo menstrual.

Potencia diagnóstica

La determinación de la utilidad clínica de un método suele ser la última etapa de la validación. En el caso de las pruebas disponibles comercialmente, es el fabricante el que debe llevarla a cabo. El grado hasta el cual un método queda validado de esta manera depende de los requisitos legales específicos dictados por la FDA (v. «Tipos de métodos»). Los laboratorios clínicos que realicen estas pruebas deben comprobar la utilidad clínica que atribuye a sus métodos el fabricante, según los requisitos de su correspondiente organización de acreditación, pero este proceso suele consistir en verificar la sensibilidad y especificidad clínicas utilizando muestras de pacientes con y sin las enfermedades para cuyo estudio está diseñado el método en cuestión. Por el contrario, en el caso de métodos desarrollados en el laboratorio, entre los que se encuentran la espectrometría de masas y muchas pruebas de biología molecular, es preciso que el propio laboratorio determine los puntos para la toma de decisiones clínicas (puntos de corte). En cualquier caso, las buenas prácticas de laboratorio exigen la verificación periódica de la utilidad clínica como parte de los programas de control de la calidad y de garantía de la calidad del laboratorio. Los detalles acerca de la manera de llevar a cabo la validación de la utilidad clínica exceden los límites de este capítulo, pero es importante comprender bien estos conceptos, ya que la sensibilidad y la especificidad clínicas, así como los parámetros de corte, pueden ayudar a los médicos a determinar la importancia relativa que se ha de dar a los resultados de laboratorio en el contexto del cuadro clínico global. Los lectores que estén interesados disponen de muchas publicaciones excelentes en que se abordan estas cuestiones.¹⁸⁶⁻¹⁹¹

La sensibilidad y la especificidad clínicas no deben confundirse con la sensibilidad y la especificidad analíticas, que son características del método. Por el contrario, la sensibilidad y la especificidad clínicas cuantifican la capacidad de una prueba, o de cualquier procedimiento diagnóstico,



• **Figura 4.25** Intervalos de referencia de alta resolución necesarios para interpretar los resultados de las determinaciones de las hormonas relacionadas con la reproducción a lo largo del ciclo menstrual. DE, desviación estándar; FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante.

para identificar correctamente la existencia o inexistencia de enfermedad, y se trata de parámetros que se expresan en forma de porcentaje. La sensibilidad clínica es el porcentaje de pacientes con resultados positivos en la prueba que realmente padecen la enfermedad que se pretende diagnosticar con dicha prueba; es la tasa verdadera de diagnóstico exacto. Sustrayendo la sensibilidad clínica de 100, se obtiene la tasa de resultados falsamente positivos para una prueba (es decir, el porcentaje de pacientes en los que la prueba es positiva y que realmente no padecen la enfermedad).

La especificidad clínica se refiere a los pacientes cuyos resultados en la prueba son negativos. Es igual al porcentaje de los que realmente no padecen la enfermedad (es decir, los que son identificados correctamente como negativos por la prueba). Sustrayendo la especificidad clínica de 100, se obtiene la tasa de resultados falsamente negativos a que da lugar la prueba.

Es obvio que para determinar la sensibilidad y la especificidad clínicas el laboratorio ha de disponer de dos cosas: 1) muestras de pacientes de los que se conozca si padecen o no la enfermedad, y 2) bien intervalos de referencia, bien puntos de corte clínicos para interpretar de forma positiva o negativa los resultados cuantitativos de la prueba. Conseguir muestras de pacientes que padezcan una determinada enfermedad para llevar a cabo estudios de validación y/o verificación no es tarea sencilla, ya que para ello se necesita información clínica exacta, se han de cumplir los requisitos de la Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA), y las muestras han de ser obtenidas y procesadas como si de un flujo de trabajo rutinario se tratara. El coste de todo ello puede ser elevado y la tarea compleja, y para que su realización sea factible es imprescindible la colaboración de los médicos que utilizan habitualmente los servicios del laboratorio.

Los médicos han de ser conscientes de que las sensibilidades y especificidades clínicas calculadas en el laboratorio pueden presentar sesgos debido a distintas causas. En primer lugar, en muchos casos, los laboratorios se basan en métodos bien establecidos para proporcionar información sobre el curso de la enfermedad; es decir, sus comparaciones se apoyan en los resultados obtenidos en sus dispositivos y no en la información clínica disponible. Incluso cuando las muestras se obtienen a partir de individuos en los que la enfermedad está confirmada clínicamente, pueden existir sesgos si el grupo de individuos sanos no se ajusta en cuanto a edad y sexo. Finalmente, tanto el uso de puntos de corte como el de intervalos de referencia para determinar si una prueba es positiva o negativa están sujetos a sesgos estadísticos, como la distribución normal o no normal de las observaciones.

Parámetros operativos (consideraciones preanalíticas)

Tipos de muestra

La determinación de analitos en líquidos corporales se lleva a cabo de forma rutinaria en muchos tipos de muestra diferentes. Los más habituales son la sangre entera, el suero, el plasma, la orina y la saliva. Con menor frecuencia se solicitan al laboratorio clínico análisis de líquidos o células obtenidos mediante aspiración con aguja fina. Es esencial comprender que cada tipo diferente de muestra debe ser sometido a una validación rigurosa para garantizar la exactitud de los resultados. El hecho de que un método sea válido para un determinado tipo de muestra no significa que lo sea para cualquier otro. Incluso cuando un método es capaz de medir de forma reproducible y específica un analito en diversos tipos de muestra, pueden producirse sesgos importantes dependiendo del tipo de muestra de que se trate. Los intervalos de referencia y los puntos de corte clínicos deben ser verificados para cada tipo de muestra que se analice.

Sangre entera

Las muestras de sangre entera tienen al mismo tiempo las ventajas y los inconvenientes de su dependencia del tiempo. La posibilidad de detectar cambios rápidos frente a un determinado estímulo supone una gran ventaja, pero los cambios inesperados debidos a secreciones

pulsátiles pueden suponer un serio inconveniente. La sangre entera es una muestra interesante cuando el analito es muy lábil, ya que puede ser extraída y analizada rápidamente. Las determinaciones llevadas a cabo en sangre entera en la cabecera del paciente, sin necesidad de procesamiento alguno, presentan una buena relación coste-efectividad y pueden mejorar la calidad de la atención, además de resolver el problema de la estabilidad de la muestra cuando se analizan sustancias muy lábiles.

Las gotas de sangre entera recogidas en papel de filtro tras la punción del dedo o del talón son un buen sistema para la toma, el transporte y el análisis de muestras en que se desee determinar hormonas.^{192,193}

Si se utilizan técnicas de obtención y extracción estandarizadas, estas mediciones presentan muy buena correlación con las llevadas a cabo en el suero. La integración de la inmunohistoquímica con la tecnología de chips informáticos ha llevado al desarrollo de inmunchips capaces de determinar varios analitos en una sola gota de sangre.¹⁹⁴

La utilización de sangre entera se ve limitada por diversos factores, sobre todo: 1) es preciso evitar que la sangre entera se coagule durante la determinación, lo que hace preciso el uso de anticoagulantes, que muchas veces interfieren en las pruebas, y 2) la sangre entera es una mezcla muy compleja y contiene componentes que pueden interferir en los métodos analíticos. Para solucionar estos problemas se puede: 1) diluir la muestra de sangre entera antes de analizarla, lo que a su vez requiere que el analito que se va a determinar se encuentre presente en una alta concentración o que el método de análisis sea extraordinariamente sensible, y 2) someter la muestra a un procesamiento preanalítico para eliminar la fracción celular o reducir la complejidad de la muestra. Debido a estas limitaciones, los tipos de muestras más utilizados para determinar sustancias con interés en endocrinología son el suero y el plasma.

Suero

El suero se obtiene a partir de muestras de sangre entera simplemente dejando que la sangre se coagule. Tras la coagulación de la sangre entera en tubos de vidrio es fácil separar el suero totalmente mediante centrifugación. La muestra de suero resultante no contiene células, y en el proceso también quedan eliminadas muchas de las proteínas que intervienen en la coagulación. Este ha sido el método de elección para el análisis de grandes proteínas, como las inmunoglobulinas, o de analitos muy estables, como las hormonas esteroideas. En la mayoría de los laboratorios, los tubos de flebotomía de vidrio han sido reemplazados por tubos de plástico más seguros que no se rompen durante la manipulación, especialmente en laboratorios totalmente automatizados. Desgraciadamente, la sangre no se coagula tan limpia ni rápidamente en estos tubos de plástico, por lo que a estos se les añaden activadores o promotores de la coagulación. Estos factores pueden interferir en algunos métodos analíticos, por lo que solo deben utilizarse después de una cuidadosa validación.

Plasma

El plasma se obtiene previniendo la coagulación mediante sustancias químicas y centrifugando a continuación la sangre para separar sus componentes celulares. Existen muchas maneras de impedir la coagulación; lo más habitual es inhibirla mediante la adición de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), citrato o heparina. Estos productos químicos, especialmente el EDTA, tienen la ventaja adicional de ser inhibidores de la proteólisis, por lo que resultan especialmente adecuados cuando se pretende analizar sustancias lábiles como la hormona adrenocorticotropa (ACTH) o la PTH. Para la determinación de algunos analitos se puede estabilizar el plasma añadiendo otras sustancias; por ejemplo, cuando se desea determinar glucosa, se puede añadir a los tubos de EDTA fluoruro, que inhibe la glucólisis. Por supuesto, todos estos aditivos pueden generar interferencias en determinados métodos de análisis.

La separación de los elementos celulares en sangre entera anticoagulada se puede mejorar mediante la utilización de geles separadores. Estos suelen ser los tubos elegidos para los sistemas de alícuotación automática. Lamentablemente, el gel puede interferir directa o indirectamente (p. ej., capturando analito) en determinados métodos analíticos.

También hay que tomar especiales precauciones cuando en una extracción de sangre se utilizan varios tubos para flebotomía con aditivos diferentes. Los tubos se deben llenar siguiendo una secuencia específica para evitar que se contaminen con aditivos cuya capacidad de interferencia en pruebas estándar de laboratorio esté demostrada. Una vez que los tubos son remitidos al laboratorio, ya no es posible detectar los errores que puedan haberse cometido en el orden de extracción, y pueden producirse graves inexactitudes en los resultados. En la [figura 4.26](#) se muestra el orden correcto en que se deben ir llenando los tubos utilizados más frecuentemente en flebotomía.¹⁹⁵ El color de los tapones está estandarizado para indicar qué aditivos contiene cada tubo. Por ejemplo, el tubo de tapón rojo (3) contiene solamente activadores de la coagulación, mientras que el de tapón amarillo (2) contiene activadores de la coagulación y gel separador. El tubo con tapón de color lavanda (6) contiene EDTA, y debe ser llenado después de los tubos destinados a la obtención de suero (2 o 3) y de los tubos que contienen heparina (4 y 5).

Orina

Además de la hormona original, la orina suele contener metabolitos clave que pueden tener o no actividad biológica. Para muchas pruebas endocrinas se utilizan muestras de orina de 24 h. Estas muestras de orina integran en el tiempo los múltiples picos de secreción pulsátil que se producen a lo largo del día. Las muestras de orina de 24 h también tienen la ventaja de presentar una mayor sensibilidad analítica para ciertas hormonas y metabolitos.^{55,196-203}

Entre sus inconvenientes se encuentran la incomodidad que supone realizar una recogida de 24 h y el tiempo que dicha recogida retrasa el análisis. Otro problema es la incertidumbre acerca de si la obtención de la muestra ha sido o no completa. La determinación de la concentración urinaria de creatinina sirve para constatar si la recogida ha sido completa, especialmente si se compara dicha concentración con la masa muscular del individuo. Muchas hormonas presentes en la orina experimentan un proceso de conjugación con proteínas transportadoras antes de su excreción. Por tanto, la concentración de hormonas en la orina se puede ver afectada tanto por el estado funcional hepático como, en menor medida, por el renal.

Saliva

La saliva es una interesante muestra alternativa para la determinación de hormonas no ligadas a proteínas y de moléculas pequeñas.²⁰⁴⁻²⁰⁷ Los analitos de pequeño tamaño presentes en la sangre pasan al líquido de la cavidad oral a través de las paredes capilares, las membranas basales y las membranas lipófilas de las células epiteliales.²⁰⁸ En este proceso pueden

intervenir la difusión pasiva, la ultrafiltración, el transporte activo o una combinación de todo ello. La concentración en la saliva depende de la concentración en la sangre de analito no ligado a proteínas, del pH salival, de la constante de disociación ácido-base (pKa) del analito y de su tamaño. Los analitos que acceden a la saliva mediante difusión pasiva suelen tener pesos moleculares inferiores a 500 Da, no estar unidos a proteínas y no estar ionizados. Como ocurre con cualquier otro tipo de muestra, es esencial validar completamente la utilización de la saliva para cada método analítico, así como definir los datos que sean necesarios para poder interpretar los resultados, como los intervalos de referencia.

Se ha descrito una buena correlación entre las concentraciones de cortisol, progesterona, estradiol y testosterona en la saliva y en la sangre, pero hay otras hormonas en las que esto no ha sido posible (p. ej., las hormonas tiroideas e hipofisarias).²⁰⁹⁻²¹⁷ Las mediciones en la saliva se pueden ver afectadas por muchas variables preanalíticas. La inducción de la producción de líquido oral mediante el masticado, o caramelos o estimulantes como el ácido cítrico sirve para aumentar el volumen de líquido oral y estabilizar el pH, pero puede alterar la concentración de algunos analitos. Existen diversos dispositivos comerciales para la obtención de líquido oral; sin embargo, estos dispositivos deben ser validados para cada analito y para cada método de análisis, con objeto de garantizar una recuperación adecuada de cada uno de los analitos.

La saliva también es una buena muestra para la obtención de ADN genómico y para otros métodos basados en ácidos nucleicos. Su utilidad en este sentido está bien establecida en la actualidad y los avances se suceden de forma imparable.²¹⁸⁻²²⁰

Líquidos y tejidos obtenidos mediante punción y aspiración con aguja fina

La punción y aspiración con aguja fina (PAAF) consiste en la inserción de una aguja hueca en un tejido, generalmente en algún abultamiento sospechoso o región inflamada, para extraer líquidos o células con los que llevar a cabo una evaluación diagnóstica. Cuando se trata de un abultamiento palpable o de un tejido que esté a la vista (p. ej., durante una intervención quirúrgica), el procedimiento suele llevarse a cabo manualmente por parte de un cirujano o un citopatólogo. La toma de muestras de regiones profundas se puede realizar guiándose, por ejemplo, mediante sistemas ecográficos. El análisis de las muestras obtenidas mediante PAAF se lleva a cabo en el laboratorio de anatomía patológica, donde las células se examinan mediante procedimientos histológicos e inmunohistoquímicos.

Por tanto, los líquidos obtenidos mediante PAAF constituyen un tipo de muestra muy especial para el análisis de marcadores biológicos mediante los métodos tradicionales de inmunoanálisis y LC-MS/MS. No obstante, al analizar estos líquidos hay que tener en cuenta algunas cuestiones en lo relativo a su manipulación, estabilidad, validación e interpretación. Generalmente, el volumen de líquido aspirado que se obtiene es demasiado pequeño como para poder ser analizado directamente, y muchas veces se coagula debido a la presencia de sangre entera. La estabilidad del analito y los parámetros de validación del método se deben determinar utilizando el líquido aspirado y todas las sustancias que sea necesario añadir antes del análisis para conseguir un volumen suficiente y evitar la coagulación. Muchas veces la interpretación no resulta sencilla, ya que rara vez se dispone de intervalos de referencia aplicables a las concentraciones sanguíneas, y muchas veces la cantidad de analito presente es tan elevada que provoca artefactos en el análisis, como ocurre con la tiroglobulina en los aspirados de masas del cuello (estos artefactos pueden ser efectos gancho cuando se utilizan inmunoanálisis).

A partir de las células aspiradas se puede extraer suficiente ADN y ARN para llevar a cabo análisis genéticos. En la actualidad se investiga muy activamente en este campo, aunque la introducción de este tipo de técnicas en los laboratorios clínicos se encuentra aún en sus inicios. Entre los métodos que se están comenzando a utilizar se encuentran las matrices para el análisis de la expresión génica, la PCR en tiempo



• **Figura 4.26** Orden en que se deben llenar los tubos de sangre con o sin aditivos para evitar contaminaciones y posibles interferencias que den lugar a resultados inexactos. Tipos de tubo: 1, citrato; 2, tubo para sangre coagulada (suero) con gel separador; 3, tubo para sangre coagulada sin gel separador; 4, heparina; 5, heparina con gel separador; 6 y 7, EDTA; 8, fluoruro de sodio/EDTA. (Por cortesía de Michael Purugganan.)

real y las técnicas de análisis de la metilación del ADN; también existen métodos tradicionales y muy extendidos, como el análisis inmunohistoquímico para la detección de marcadores biológicos específicos.²²¹ Por ejemplo, mediante las matrices de expresión se puede obtener información clínicamente valiosa para aproximadamente el 15-30% de los nódulos tiroideos estudiados mediante PAAF que son clasificados como indeterminados en las pruebas citológicas.²²²

Otras aplicaciones clínicas de la PAAF utilizadas en la actualidad en conjunción con técnicas diagnósticas son el estudio de las vellosidades coriónicas^{223,224} y la cuantificación de marcadores biológicos en aspirados de tumores pancreáticos.²²⁵⁻²²⁷

Control de la calidad

Los procedimientos de control de la calidad en el laboratorio clínico tienen por objeto garantizar que los análisis que se realizan se llevan a cabo dentro de unos límites establecidos durante la validación del método.²²⁸⁻²³² El objetivo de estos procedimientos es detectar situaciones en las que los resultados obtenidos pudieran ser inexactos. Se fundamentan principalmente en el análisis de materiales con concentraciones de analito conocidas. La obtención de valores anómalos en el control de la calidad indica la existencia de problemas instrumentales (del *hardware* o del analizador), defectos de los reactivos o de calibración, o errores humanos (manejo incorrecto de reactivos o muestras, formación insuficiente o fallos en la comunicación entre trabajadores de diferentes turnos de trabajo).

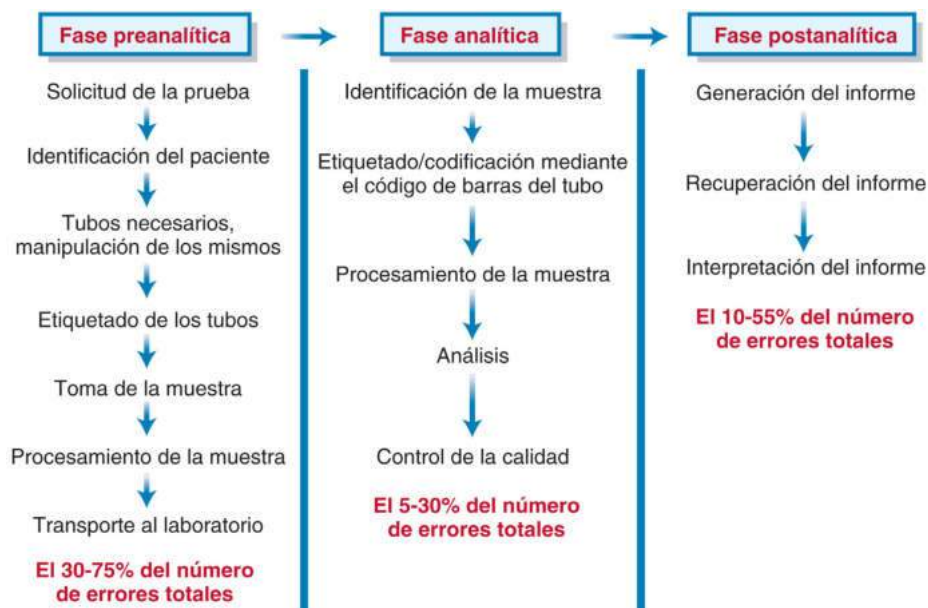
Desde un punto de vista estadístico existen dos tipos principales de errores analíticos: los aleatorios y los sistemáticos. Los errores aleatorios están relacionados con la reproducibilidad, mientras que los errores sistemáticos reflejan deriva o desviaciones entre los valores obtenidos en el análisis y el valor verdadero o de referencia. Se pueden definir criterios de comportamiento para cada uno de estos parámetros y programar sistemas de control de la calidad para monitorizar la conformidad con dichos criterios. Los sistemas de control deben presentar una baja incidencia de resultados falsamente positivos, así como una alta potencia estadística para detectar desviaciones en los análisis. En los algoritmos de reglas múltiples desarrollados por Westgard et al. se utilizan combinaciones de reglas de control (como dos controles consecutivos que incumplan los límites de alerta, un único control fuera del rango de acción o una tendencia de la media de los resultados a desplazarse hacia los límites establecidos) para conseguir

detectar eficazmente errores estadísticos.²²⁹⁻²³² Los programas de control de la calidad se han centrado tradicionalmente en la medida de la precisión; sin embargo, la deriva analítica también puede ocasionar importantes problemas clínicos. Si se utilizan unas concentraciones fijas para la toma de decisiones clínicas (p. ej., tratamientos, estudios adicionales), los cambios en el punto de ajuste analítico de un determinado método pueden originar cambios importantes en el número de casos que se van a seguir. Los sistemas de control de calidad más modernos incluyen el uso de porcentajes de los cambios de los valores de las pruebas del paciente para ayudar a controlar los cambios en el sesgo analítico. Cada vez existen más sistemas en la red mediante los cuales los laboratorios pueden compartir datos relativos a estas cuestiones, lo que permite llevar a cabo mejores evaluaciones estadísticas (mayor número de valores para detectar desviaciones y derivas en los resultados del control de la calidad).

Garantía de la calidad

Los procedimientos de garantía de la calidad van más allá de la simple monitorización de los resultados obtenidos al analizar materiales de control. El análisis de estos materiales de control solo pone de manifiesto errores que se producen durante el propio proceso de análisis (es decir, durante la fase analítica del proceso global, que va desde el momento en que un médico solicita una prueba hasta que recibe los resultados). Un examen de los errores que suelen producirse durante el proceso analítico global es muy esclarecedor en este sentido. Como se observa en la [figura 4.27](#), los errores que se producen durante el proceso analítico suponen menos de la tercera parte del número total de los errores que se producen en el laboratorio.

Los procedimientos de garantía de la calidad que ha de cumplir un laboratorio clínico están regulados legalmente. Todos los laboratorios han de disponer de procedimientos para monitorizar aspectos como los tiempos de transporte de las muestras o la exactitud de los informes, procedimientos que solamente pueden ser establecidos por el propio laboratorio. Un elemento clave de la garantía de la calidad es la identificación e investigación de los resultados discordantes con los datos clínicos; es esencial que los médicos sepan que su colaboración es necesaria para que este objetivo pueda llevarse a cabo con éxito. Algunos de estos resultados discordantes pueden ser analíticamente correctos, pero otros pueden ser erróneos. Los médicos deben colaborar en la detección e investigación de estos resultados sospechosos mediante la



• **Figura 4.27** Distribución de errores durante el proceso completo de análisis en el laboratorio clínico.

solicitud al laboratorio de la ejecución de algunos procedimientos de validación sencillos.

El primer paso consiste en la repetición del análisis utilizando la misma muestra. El laboratorio supone que la muestra se ha almacenado en condiciones estables y permite la propagación o el error durante mediciones repetidas. Típicamente, un resultado se considera confirmado si el valor absoluto de la diferencia entre las mediciones iniciales y repetidas es inferior a 3 DE del error analítico asociado con la medición inicial.

La linealidad y la recuperación son técnicas muy útiles para evaluar la validez de una prueba en cada muestra concreta. Si el resultado inicial es elevado, se debe considerar la posibilidad de diluir de forma seriada la muestra con un diluyente adecuado para el método y volver a analizar la muestra. Si el resultado inicial es bajo, se pueden añadir cantidades conocidas de analito a una alícuota de la muestra. El análisis de estas muestras reforzadas o diluidas, junto con el de la muestra original, permite evaluar tanto la reproducibilidad como la recuperación. Puede ser útil investigar al mismo tiempo la linealidad o la recuperación analizando los estándares del método, para disponer de controles internos de los procedimientos de adición o dilución y comprobar si el diluyente y el analito añadidos son adecuados. Si los experimentos de replicación, dilución o recuperación no revelan anomalías, los siguientes pasos en la investigación dependerán del método utilizado. Por ejemplo, los inmunoanálisis pueden verse afectados por interferencias debidas a anticuerpos heterófilos o efectos gancho, como se ha explicado anteriormente. La adición de suero de ratones no inmunizados o de soluciones bloqueantes de los anticuerpos heterófilos puede neutralizar estos efectos. Los métodos cromatográficos son generalmente más robustos que los inmunoanálisis, pero muchas veces carecen de especificidad. Las muestras en las que se sospeche que existen interferencias al ser analizadas mediante un determinado método pueden ser analizadas de nuevo utilizando una técnica alternativa. Las interferencias con fármacos y productos metabólicos que presentan reacciones cruzadas se pueden atenuar mediante extracción selectiva o detectar mediante la adición de fármacos a muestras que no muestren discordancias.

Tipos de métodos

En EE. UU., la legislación reguladora de los laboratorios clínicos se divide en varias subcategorías, dependiendo de la forma en que se fabrican los componentes del método, del uso que se pretende hacer de este y de la forma en que se facturan los servicios que se prestan utilizándolo. Para que Medicare y otras compañías de seguros médicos reembolsen el coste de los análisis a los laboratorios, estos deben cumplir una serie de normas federales denominadas Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA). Este cuerpo legislativo exige que los laboratorios sean certificados por determinadas organizaciones (p. ej., el College of American Pathologists o la Joint Commission for the Accreditation of Hospital Organizations), y velan por su cumplimiento los Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), dependientes del Department of Health and Human Services (DHHS) de EE. UU. Los CMS administran también la HIPAA de 1996 y otros estándares de calidad que los laboratorios deben satisfacer por imperativo federal. La certificación de la CMS/CLIA exige que cada 2 años se lleven a cabo inspecciones de calidad para garantizar que los laboratorios cumplen los estándares marcados por las directrices

federales de las CLIA y por las agencias encargadas de inspeccionar a cada laboratorio concreto. Los estándares que fijan estas últimas están basados en las directrices de las CLIA.

Por el contrario, la fabricación y la venta de los reactivos y analizadores están reguladas por directrices denominadas Current Good Manufacturing Practices (cGMP), que se refieren a temas muy concretos y son corregidas periódicamente.²³³⁻²³⁸ Las leyes federales encomiendan a la FDA garantizar el cumplimiento de las cGMP.²³⁹ Aparte de la fabricación y venta de analizadores y reactivos, la FDA es responsable también de los métodos desarrollados en el laboratorio y utilizados en la atención sanitaria a los pacientes. La FDA no certifica el cumplimiento de las normas, sino que lleva a cabo sus propias inspecciones de calidad. El incumplimiento de las cGMP es un delito federal (al contrario que los requisitos para el reembolso de las CLIA) y puede conducir al cierre de los laboratorios, así como a la imposición de multas y el inicio de acciones legales. La venta de analizadores y reactivos requiere la aprobación previa de la FDA o la autorización de la FDA según lo expuesto en la sección 510(k), dependiendo de cuál vaya a ser el uso clínico del producto y de su posible impacto en la atención a los pacientes.

Los elementos comunes de los estándares del laboratorio clínico, las pautas de CLIA y las regulaciones cGMP incluyen la evaluación del laboratorio y la documentación de verificación de validación para reactivos e instrumentos disponibles comercialmente, que han sido autorizados o aprobados por la FDA y cuya fabricación es supervisada periódicamente por la FDA. Los requisitos para los métodos desarrollados en el laboratorio, entre los que se incluye cualquier modificación de procedimientos comerciales autorizados por la FDA, son más extensos y requieren procedimientos de validación *per se*.

Conclusiones

Los métodos analíticos para evaluar problemas endocrinos en pacientes se encuentran en continua expansión. Los sistemas más modernos suelen estar basados en técnicas analíticas parecidas a las que se han explicado en este capítulo, pero las configuraciones son generalmente de manejo más sencillo por parte de los usuarios. Estos avances hacen que los sistemas resulten más cómodos, pero también hacen que se conviertan en «cajas negras» en cuyo interior se encuentran ocultas la mayoría de las características del sistema. Se han expuesto los métodos, sus descripciones y una aproximación a su validación, para que el médico disponga de información acerca del funcionamiento interno de estos sistemas y para promover un mayor grado de colaboración con el laboratorio clínico que conduzca finalmente a proporcionar una atención sanitaria con una mejor relación entre coste y efectividad sin que quede mermada su calidad.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Antony Morrison, Kannan Alpadi DVM y Ajay Jumar PhD la lectura del borrador del manuscrito y sus útiles sugerencias.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

5

Tasa global de endocrinopatías

MARIA INÊS SCHMIDT, LAERCIO J. FRANCO, EWERTON COUSIN Y BRUCE B. DUNCAN

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción, 91

Obesidad y sobrepeso, 91

Tasa de diabetes, 97

Tasa de enfermedades tiroideas, 98

Perspectivas para la próxima década, 100

PUNTOS CLAVE

- El índice de masa corporal elevado, incluida la obesidad, es ahora uno de los primeros cinco factores de riesgo que causan tasa de enfermedad.
- Con el inexorable ascenso en la prevalencia del exceso de peso, esta tasa está creciendo en todas las regiones del mundo.
- La incidencia, la prevalencia y la tasa de diabetes han aumentado en las décadas recientes, y el envejecimiento de la población es un motivo principal de estas tendencias. El escenario para el aumento, mientras que se está estabilizando en países con el mayor grado de desarrollo, es más preocupante en los que están en vías de desarrollo.
- Dado este escenario, la diabetes, cuando se une a estados intermedios de hiperglucemia intermedia, es ahora también uno de los cinco principales factores de riesgo en el mundo.
- Las enfermedades tiroideas se encuentran dentro de las endocrinopatías más prevalentes en todo el mundo.
- El déficit de yodo es un problema de salud pública con alta prevalencia en muchos países.
- La incidencia de cáncer de tiroides se ha incrementado globalmente a lo largo de las últimas tres décadas, aunque se ha notado un descenso reciente en países con el nivel más alto de desarrollo.
- La tasa de cáncer de tiroides es superior en países de ingresos bajos o medio-bajos.

Introducción

Los siglos xx e inicios del xxi han sido testigos de importantes cambios sociales que han producido grandes transiciones demográficas, nutricionales y epidemiológicas. Como se puede apreciar en la [figura 5.1A](#), desde 1990 a 2015, la tasa de enfermedad (expresada en años de vida ajustados por discapacidad [AVAD]) causada por trastornos transmisibles maternos, neonatales y nutricionales ha disminuido marcadamente, mientras que la debida a enfermedades no transmisibles (ENT) ha aumentado.¹ El incremento en la tasa de ENT es resultado, en parte, del crecimiento poblacional y del envejecimiento de la población. La [figura 5.1B](#) muestra que los AVAD, cuando se expresan en tasas por 100.000, lo que da cuenta del crecimiento poblacional, son estables, y la [figura 5.1C](#) muestra que los AVAD estandarizados según edad, los cuales también dan cuenta del envejecimiento de la población a lo largo del período, están disminuyendo. El progreso social y los avances del conocimiento científico se tradujeron en intervenciones clínicas y poblacionales, que fueron los principales motivadores del descenso que se observa en la [figura 5.1C](#). Sin embargo, dado que las mediciones crudas (v. [fig. 5.1A](#) y B) son los verdaderos indicadores de la tasa poblacional, las ENT, muchas de las cuales son causadas por factores de riesgo

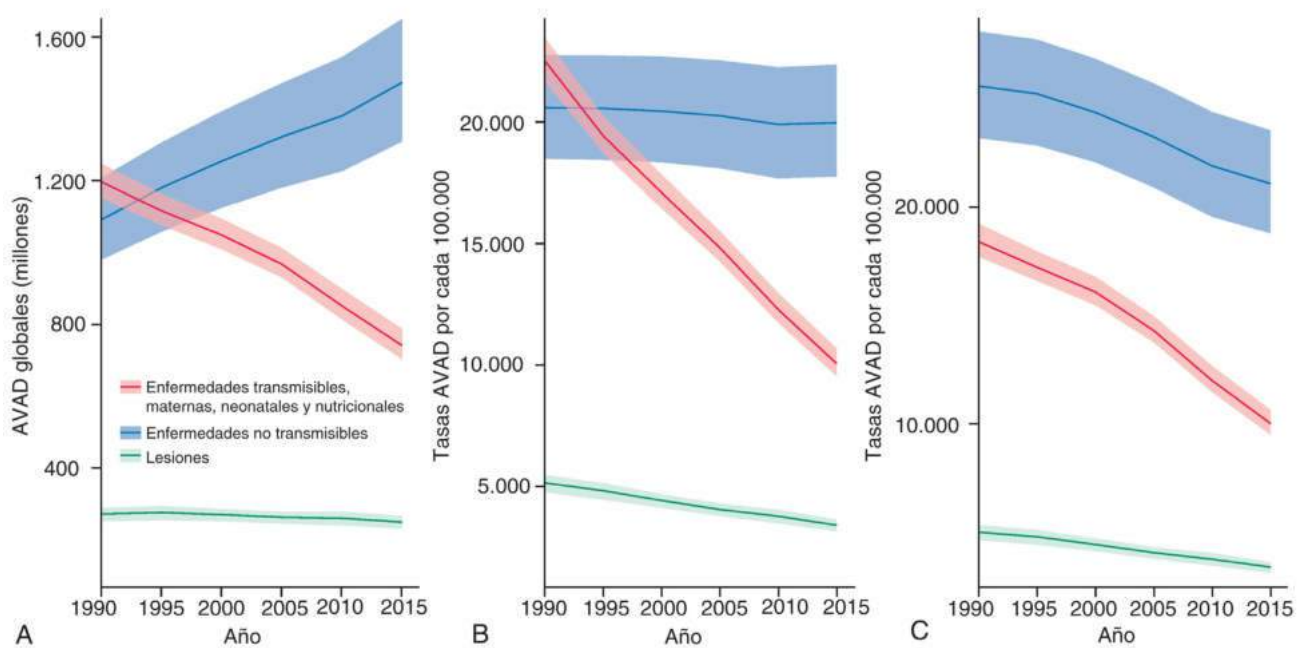
metabólicos e incluyen las principales endocrinopatías, se han vuelto, a nivel global, la mayor causa de tasa de enfermedad.

El siglo xxi se enfrenta a nuevas y complejas demandas de acción tanto a nivel poblacional como clínico. El mayor problema, el progreso en el alivio de la tasa de enfermedad, no ha resuelto inequidades de larga duración, dejando a menudo a los países menos desarrollados con una doble cantidad de tasa de enfermedad, las más antiguas no resueltas y las nuevas, suponiendo así desafíos difíciles para quienes hacen las políticas y para la sanidad global. En este capítulo se tratará la tasa de endocrinopatías, es decir, obesidad y sobrepeso, diabetes, déficit de yodo/bocio de la tiroides y cáncer de tiroides, seleccionadas basándose en su importancia y la disponibilidad de datos confiables. Para facilitar la interpretación de la tasa presentada, la [tabla 5.1](#) resume la métrica utilizada en su cuantificación a lo largo del capítulo.

Obesidad y sobrepeso

Prevalencia y tendencia

Como ya se ha documentado extensamente, la prevalencia de obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²) se ha incrementado dramáticamente a lo largo de las últimas décadas en todo el mundo.



• **Figura 5.1** Tendencias desde 1990 hasta 2015 por grupos de enfermedad de nivel 1 del GBD, en (A) AVAD global, (B) tasas de AVAD crudas y (C) tasas de AVAD estandarizadas según edad. La diferencia en tendencias entre A y B es causada por el crecimiento de la población, y la diferencia entre B y C es causada por cambios en la distribución de edad de la población. Las áreas sombreadas muestran intervalos de confianza del 95%. AVAD, años de vida ajustados por discapacidad. (Tomado de GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years [DALYs] for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy [HALE], 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1603-1658.)

TABLA 5.1 Indicadores epidemiológicos de presencia y tasa de enfermedad

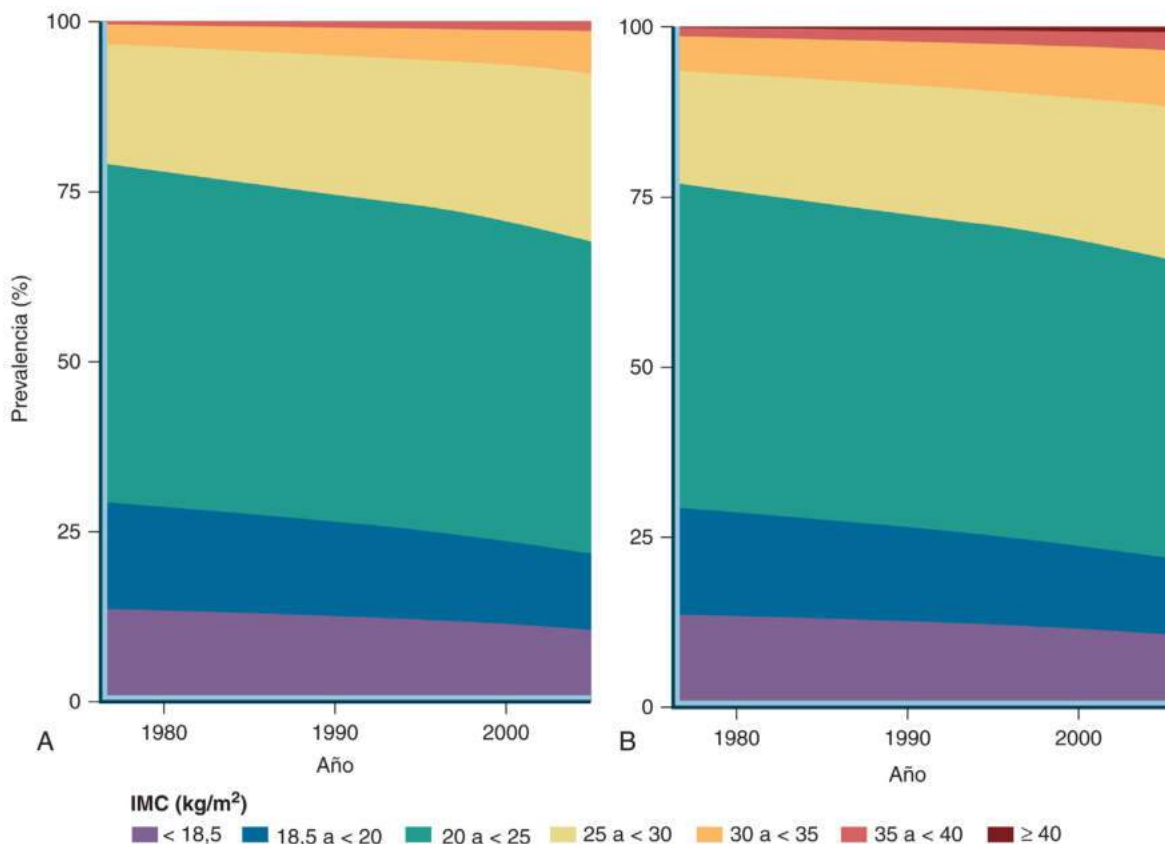
Indicador (métrica)	Abreviación	Definición
Incidencia	—	Número de casos nuevos de una enfermedad dada durante un período dado en una población específica
Prevalencia	—	Número total de casos de una enfermedad dada en una población especificada en un tiempo designado
Años vividos con discapacidad	AVD	Tasa de morbilidad: los AVD consideran la pérdida de salud a corto o largo plazo. Se calculan multiplicando la prevalencia de la enfermedad que causa la pérdida de salud (p. ej., ceguera debida a diabetes) por el peso de la discapacidad (0,19) estimado para esa enfermedad (p. ej., 1 año vivido con ceguera cuesta el 81% de 1 año vivido con salud plena)
Años de vida perdidos debido a mortalidad prematura	AVP	Tasa de mortalidad: los AVP se calculan sustrayendo la edad al morir a la expectativa de vida más larga posible para una persona de esa edad
Años de vida ajustados por discapacidad	AVAD	Tasa de enfermedad global: suma de años perdidos debido a muerte prematura (AVP) y años de vida con discapacidad (AVD)

Datos tomados del Institute for Health Metrics and Evaluation.^{11,12} Se puede encontrar información más detallada en los suplementos de metodología para GBD de los artículos de Capstone publicados en *The Lancet* in 2017;¹³ e Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Términos definidos. <http://www.healthdata.org/terms-defined>; Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Preguntas más frecuentes. <http://www.healthdata.org/gbd/faq>; Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD publications. <http://www.healthdata.org/gbd/publications>.

Desde 1975 a 2014, según estimaciones de la NCD Risk Factor Collaboration,² el IMC global medio estandarizado según edad se ha incrementado 3,5 kg/m² en hombres, desde 21,7 kg/m² (IC del 95% 21,3-22,1 kg/m²) a 24,2 kg/m² (24-24,4 kg/m²), y 2,3 kg/m² en mujeres, desde 22,1 kg/m² (21,7-22,5 kg/m²) a 24,4 kg/m² (24,2-24,6 kg/m²). Estos cambios, expresados en las categorías de estados nutricionales habituales, se visualizan en la figura 5.2. De

igual manera, desde 1990 a 2017, según estimaciones del Global Burden of Disease Study (GBD), la suma de riesgo entre niveles altos de IMC se incrementó un 70%, y a lo largo de la última década se incrementó un 39%, teniendo este incremento una tasa constante de aproximadamente el 2% por año.³

Actualmente, el GBD estima que el 15,2% de todos los adultos –766 (758-774) millones de adultos– son obesos, con mayor preva-



• **Figura 5.2** Tendencia mundial en categorías de estado nutricional, 1975 a 2015. **A.** Hombres. **B.** Mujeres. *IMC*, índice de masa corporal. (Tomado de NCD Risk Factor Collaboration [NCD-RisC]. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387:1377–1396.)

lencia en mujeres que en hombres. Adicionalmente, el 5,3% de los niños y adolescentes del mundo –130 (125-134) millones– son obesos. A lo largo de la vida, las tasas de obesidad disminuyen ligeramente desde los 2 años hasta el comienzo de la adolescencia, después se incrementa continuamente desde los 15 años y tiene su pico entre la cuarta y séptima décadas de vida. Este pico ocurre antes y a niveles inferiores en los hombres que en las mujeres y en países de menor frente a mayor desarrollo sociodemográfico. Al final de la vida, la prevalencia disminuye,⁴ en gran parte debido a mayor mortalidad prematura entre los obesos.

Aunque las tasas de obesidad se están incrementando en todas las regiones geográficas, tanto los valores basales como las tasas de incremento varían tremendamente. Como resultado, la prevalencia de obesidad en los países se extiende a lo largo de un amplio rango de valores, como se puede ver en mapas del mundo codificados por color (fig. 5.3). En 2016, los países isleños del Pacífico, seguidos por los de Oriente Medio y después otros de mayores ingresos de origen anglosajón, presentaron la mayor incidencia de obesidad. Las menores frecuencias se observaron en países de Asia. Algunos ejemplos de diferencias extremas entre países en tasas de obesidad en mujeres se aprecian comparando Samoa Americana (65,3%), Kuwait (47,1%) y EE. UU. (36,5%) con Vietnam (2,7%) y Japón (3,9%).⁵

Parte de esta variabilidad entre naciones puede ser explicada por diferencias en el desarrollo socioeconómico, como describen las categorías de índice sociodemográfico (ISD) del GBD, las cuales se basan en logros educativos, ingresos y fertilidad. Como se aprecia en la figura 5.4, las tasas de obesidad entre niños y hombres en locali-

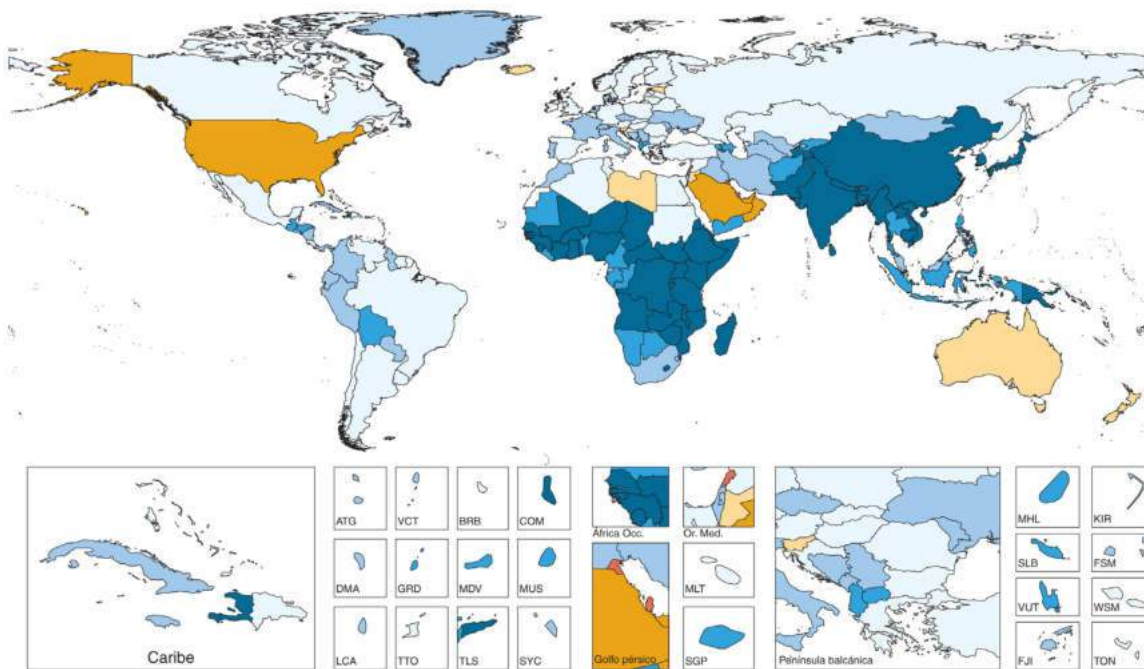
zaciones con bajo ISD han permanecido relativamente estables a lo largo del tiempo, mientras que las tasas en todos los otros grupos se han incrementado constantemente, tanto en niños y adolescentes como en adultos.

Tasa de sobrepeso

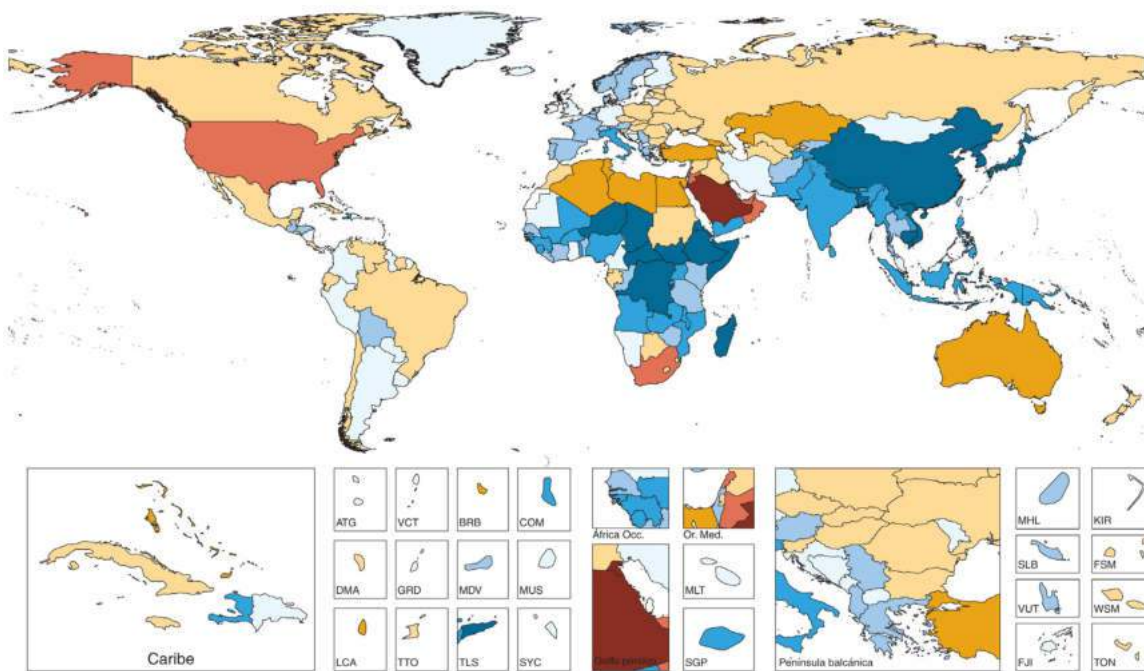
La figura 5.5 muestra la tasa debida a IMC elevado en relación con la causada por otros factores de riesgo cardiometabólicos mayores en 1990 y 2017. Dentro de esta comparación, la tasa debida a IMC elevado mostró el mayor incremento a lo largo de este período. Actualmente, considerando los factores de riesgo para todas las patologías, el IMC elevado se posiciona en el 5.º puesto en términos de tasa de enfermedad en el mundo, y ha subido desde el puesto 13.º en 1990.

Un IMC elevado causa tanto una pérdida prematura de la vida (72% de su tasa) como discapacidad entre los que quedan con vida (28% remanente). La parte debida a discapacidad ha aumentado del 22% al 28% en las décadas recientes y se anticipa que continuará aumentando. En términos relativos, considerando tasas no estandarizadas para toda la población mundial, se estima que el IMC elevado ha causado un 8,4% de las muertes, un 6,5% de la mortalidad prematura (años de vida perdidos [AVP]), un 4,8% de morbilidad (años vividos con discapacidad [AVD]) y un 5,9% de la tasa total de enfermedad (AVAD). En relación con 1990, la tasa de enfermedad que causa ha incrementado el 82% de las muertes, el 155% de los AVP, el 90% de los AVD y el 133% de los AVAD para 2017.

Tasas de obesidad estandarizadas según la edad para adultos mayores de 20 años, 2017



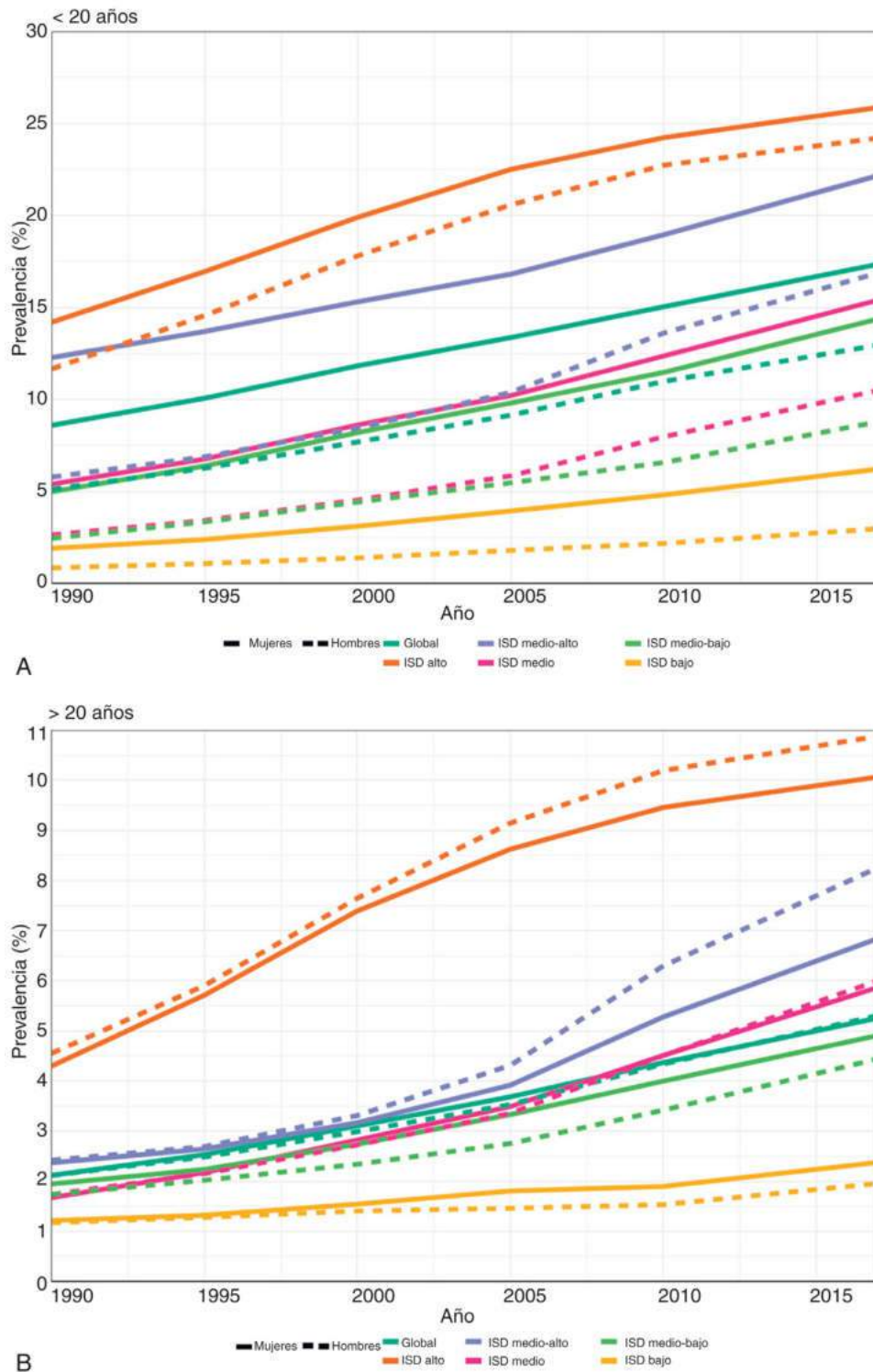
A Hombres



B Mujeres



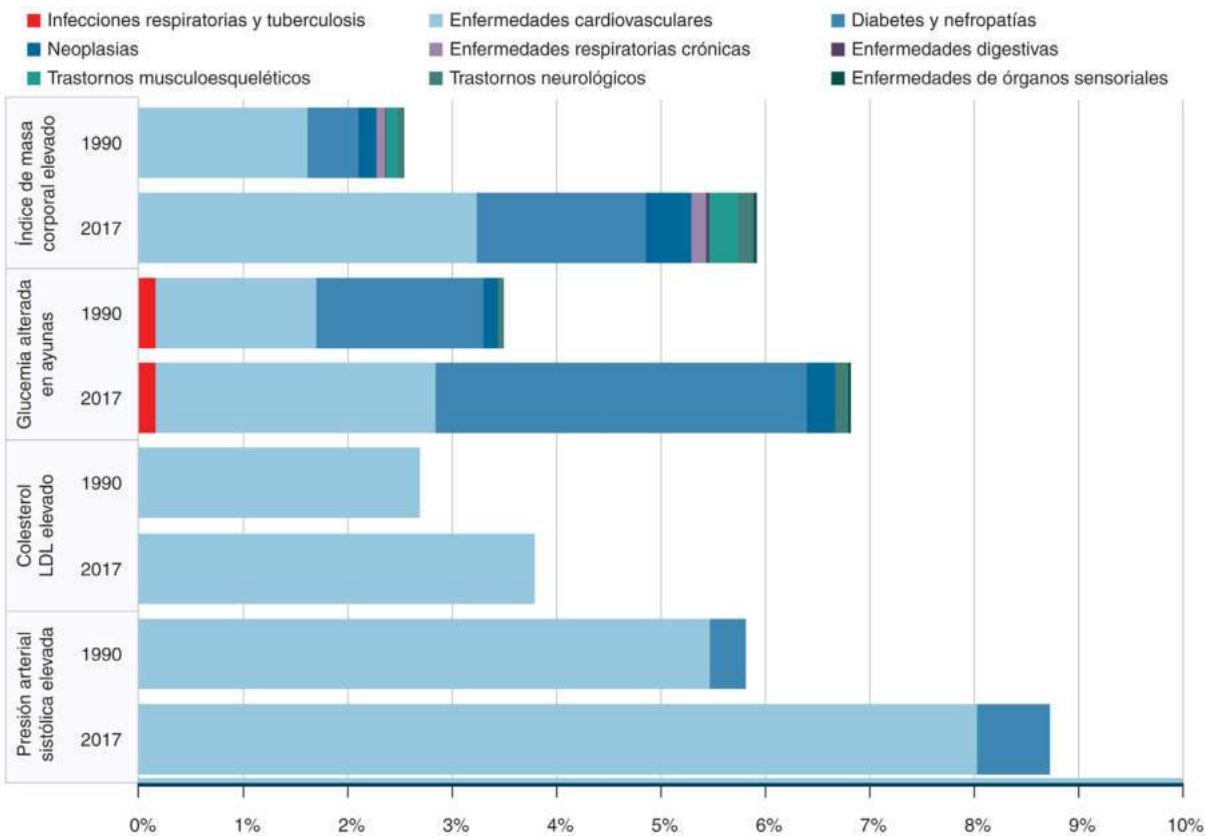
• **Figura 5.3** Fracción estandarizada según la edad de la población que presenta obesidad por país, 2017. **A.** Hombres. **B.** Mujeres. (Tomado de Institute for Health Metrics and Evaluation; Global Burden of Disease [GBD] Group. www.healthdata.org/gbd.)



• **Figura 5.4** Tendencias en la prevalencia de obesidad entre niños (**A**, edad < 20) y adultos (**B**, edad > 20) desde 1990 a 2017 globales y según nivel de desarrollo sociodemográfico (ISD), por separado para hombres y mujeres. (Tomado de Institute for Health Metrics and Evaluation; Global Burden of Disease [GBD] Group. www.healthdata.org/gbd.)

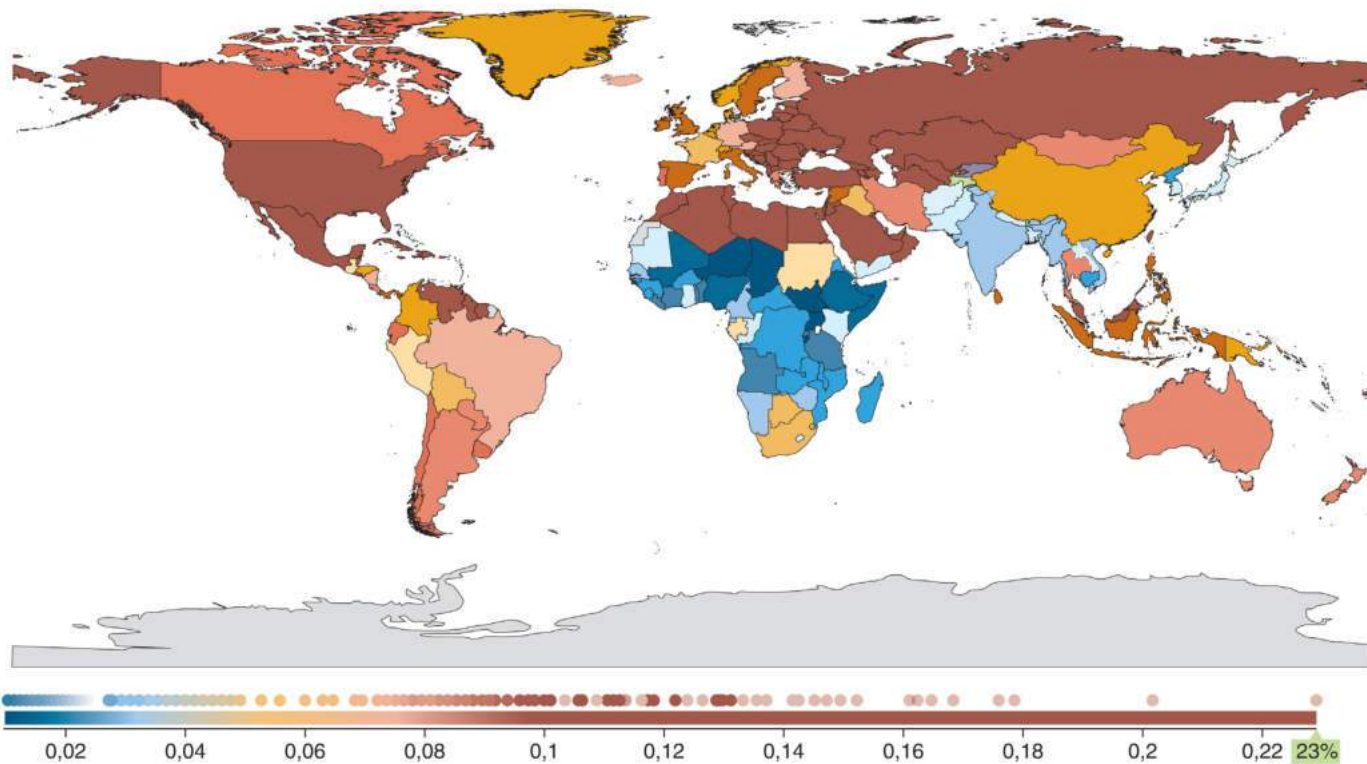
Como también se puede apreciar en la [figura 5.5](#), los colores de la barra de IMC elevado de 2017 indican que el 55% se debieron a enfermedades cardiovasculares; el 2%, a enfermedades pulmonares crónicas; el 28%, a diabetes y nefropatías; el 5%, a alteraciones musculoesqueléticas; el 7%, a cáncer; el 3%, a alteraciones neurológicas (demencia), y el 1%, a los problemas restantes.

Al igual que su prevalencia, la tasa de sobrepeso, aunque crezca en todas las regiones, no está distribuida de manera homogénea entre las naciones. La [figura 5.6](#) muestra la tasa de IMC elevado, expresada como tasa de enfermedad para los países del mundo en 2017. Para los países en marrón oscuro más del 10% de la tasa de enfermedad total se debió a IMC elevado. Para los que están en



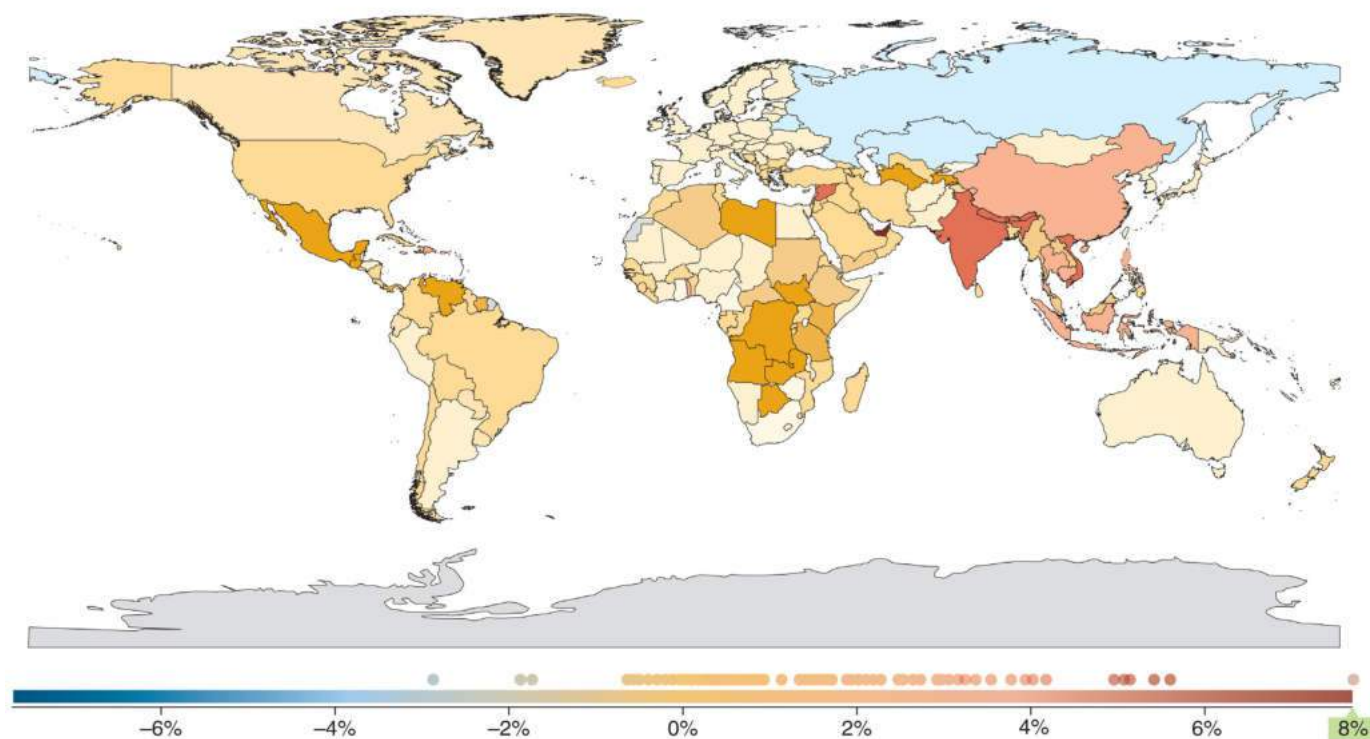
• **Figura 5.5** Porcentaje de tasa de enfermedad atribuible a factor de riesgo total debido a los factores de riesgo mayores para enfermedades no transmisibles, 1990 y 2017. Las enfermedades que causan esta tasa se muestran de acuerdo con un código de colores. *LDL*, lipoproteína de baja densidad. (Tomado de Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME]. GBD compare data visualization. 2017. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.)

Fracción de AVAD totales por todas las causas atribuibles a índice de masa corporal elevado, ambos sexos, todas las edades



• **Figura 5.6** Fracción cruda de todos los AVAD debidos a IMC elevado, hombres y mujeres, 2017. (Tomado de Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME]. GBD compare data visualization. 2017. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.)

Índice de masa corporal elevado, ambos sexos, todas las edades, cambio % anual, 2010 a 2017, AVAD por cada 100.000



• **Figura 5.7** Cambio porcentual anual relativo en la tasa cruda de AVAD atribuibles a IMC elevado, hombres y mujeres, 2010 a 2017. (Tomado de Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME]. GBD compare data visualization. 2017. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.)

marrón claro, aproximadamente un 8% se debió a IMC elevado; los de amarillo oscuro, aproximadamente un 6%, y los de azul, menos del 4%.

La **figura 5.7** muestra las variantes tasas de crecimiento, en términos de AVAD, desde 2010 a 2017. Los pocos países que se muestran en azul tuvieron un descenso en la tasa durante este período, y la pequeña fracción de países en amarillo, una estable. Para los de color café, marrón, marrón chocolate claro y marrón oscuro, la tasa se ha incrementado a tasas anuales de aproximadamente el 1, el 3, el 4 y el 6%. Los mayores incrementos se observan a lo largo de los países del sur de Asia y gran parte de África, tanto por encima como por debajo del Sáhara. La mayoría de América y gran parte de África han experimentado un incremento anual en el rango de 1,5 al 3%. Europa y el norte de Asia, en general, han experimentado los incrementos más bajos.

Tasa de diabetes

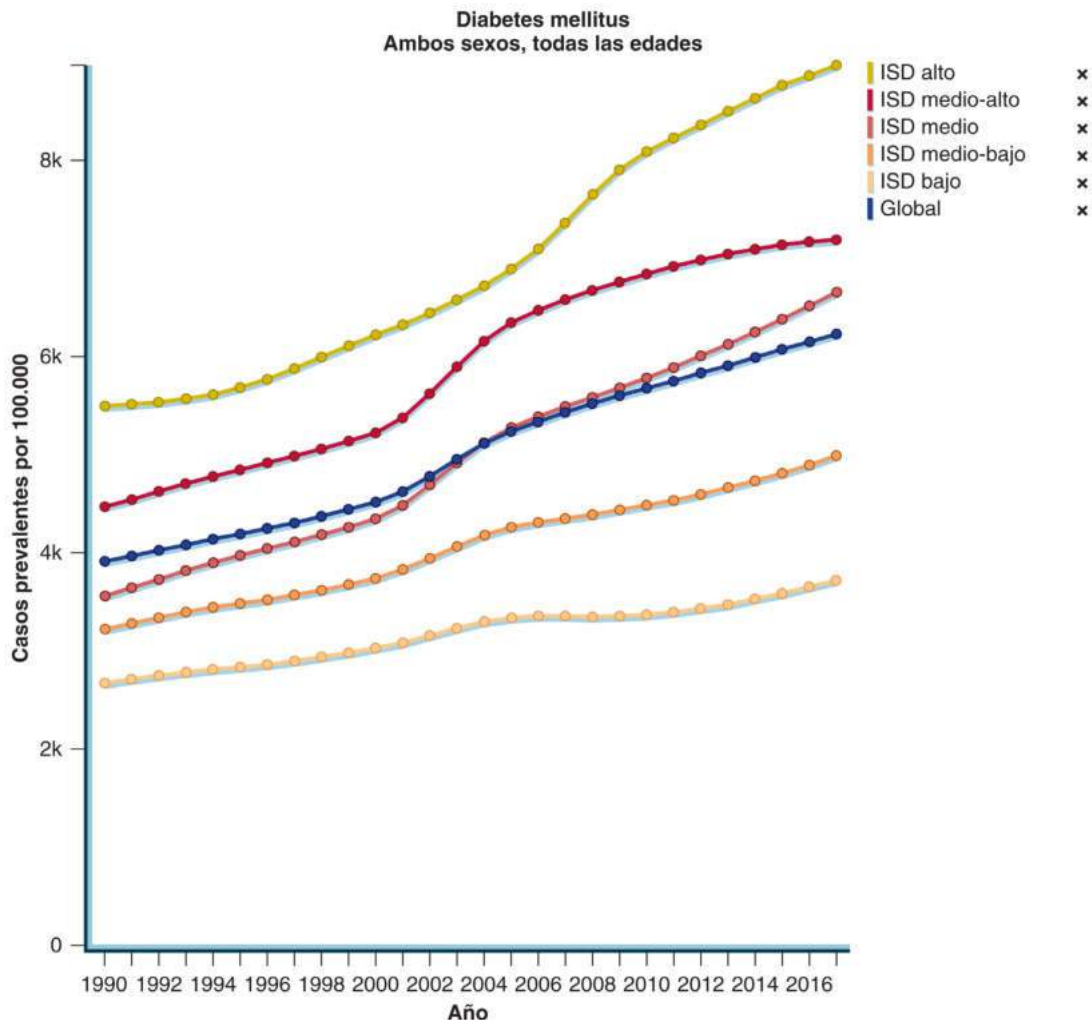
Prevalencia, incidencia y tendencias de mortalidad

Desde 1980 a 2014, de acuerdo con estimaciones de la NCD Risk Factor Collaboration,⁶ la prevalencia global de diabetes estandarizada según edad en adultos de 20 años o más se ha duplicado en los hombres, del 4,3% (2,4-7%) al 9% (7,2-11,1%), y se ha incrementado casi un 60% en mujeres, del 5% (2,9-7,9%) al 7,9% (6,4-9,7%). Dado el gran tamaño de sus poblaciones, China, India, EE. UU., Brasil e Indonesia han dado cuenta de la mitad de todos los adultos con diabetes en 2014.

Como se puede apreciar en la **figura 5.8**, desde 1990 a 2017, la prevalencia de diabetes se ha incrementado a nivel global a lo largo de todos los niveles de desarrollo.³ En gran parte, esto se

debe al envejecimiento de la población mundial. En la **figura 5.9** pueden verse las tasas de incidencia crudas de diabetes generalmente incrementadas también a lo largo de este período, causadas por el envejecimiento de la población y el incremento de ciertos factores de riesgo, notablemente obesidad. Lo que también se desprende de la **figura 5.9** es la estabilización de la incidencia en el grupo de poblaciones con alto ISD y la disminución en la incidencia en las de ISD medio-alto. Cabe destacar que la estabilización/disminución en la incidencia en grupos de ISD alto no ha sido suficiente para compensar su creciente prevalencia de diabetes. El reciente incremento acentuado en prevalencia en el grupo de ISD alto es estimulado en gran parte por el notable descenso en la mortalidad por diabetes observada en este grupo desde 2003, como se puede ver en la **figura 5.10**. Lo que llama la atención en esta figura es que el resto de los grupos de ISD continúan mostrando un aumento en la mortalidad debido a diabetes.

Un inconveniente que ha generado gran preocupación en los últimos años es la creciente prevalencia/incidencia de diabetes entre poblaciones jóvenes. Mientras que la incidencia de diabetes de tipo 1 se ha elevado a nivel mundial, el incremento también resulta del aumento en la incidencia de diabetes de tipo 2 en jóvenes.⁷ Debido al inicio de enfermedad precoz de la diabetes de tipo 2, los sujetos afectados estarán expuestos a alteraciones metabólicas y vasculares durante períodos más largos, lo que da lugar a un pronóstico ominoso, estimado a ser peor que el predicho para diabetes de tipo 1 que se manifiesta en un período similar.⁸ Esta nueva tasa de diabetes de inicio joven acoplada al envejecimiento de la población anuncia la emergencia de poblaciones crecientes de pacientes con diabetes de duración extremadamente larga manifestando complicaciones prematuras, incluyendo insuficiencia renal, múltiples morbilidades y fragilidad, lo que impone nuevas presiones a los individuos, familias, sistemas sanitarios y sociedades.



• **Figura 5.8** Tendencias en la prevalencia cruda de diabetes global y a través de quintiles de índices sociodemográficos (ISD), 1990 a 2017. (Tomado de Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME]. GBD compare data visualization. 2017. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.)

Tasa

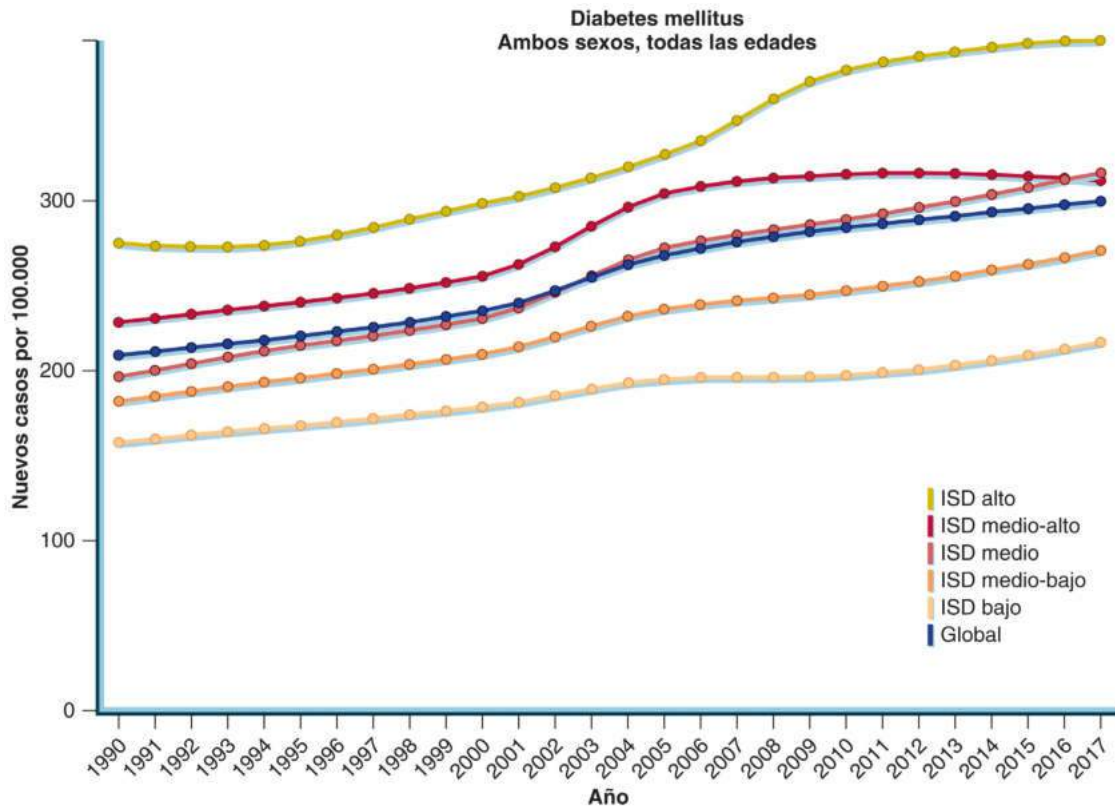
Para caracterizar la tasa de hiperglucemia a lo largo de su espectro continuo, el GBD une la tasa de diabetes junto con los estados intermedios de hiperglucemia, etiquetándolos como tasa debida a «glucemia alterada en ayunas», definida por valores por encima de 4,5 a 5,4 mmol/l, su rango establecido para riesgo mínimo. La glucemia alterada en ayunas fue el cuarto factor de riesgo en importancia de tasa de enfermedad por todas las causas (AVAD crudos) en el mundo, y ha ascendido desde la novena posición en 1990.

Considerando tasas no estandarizadas para la población mundial, se estima que la glucemia alterada en ayunas ha causado el 11,7% de las muertes, el 7,4% de AVP, el 5,8% de AVD y el 6,8% de AVAD en 2017. En relación con 1990, esta tasa ha aumentado el 57% para las muertes, el 116% para los AVP, el 50% para los AVD y el 95% para los AVAD. La [figura 5.5](#) muestra que las complicaciones agudas o microvasculares (incluyendo nefropatía) y vivir con diabetes en general produjeron un 52% de la tasa; enfermedades cardiovasculares, 39%; cáncer, 4%; tuberculosis, 2,5%; trastornos neurológicos (demencia), 2%, y cataratas y glaucoma, < 1%.

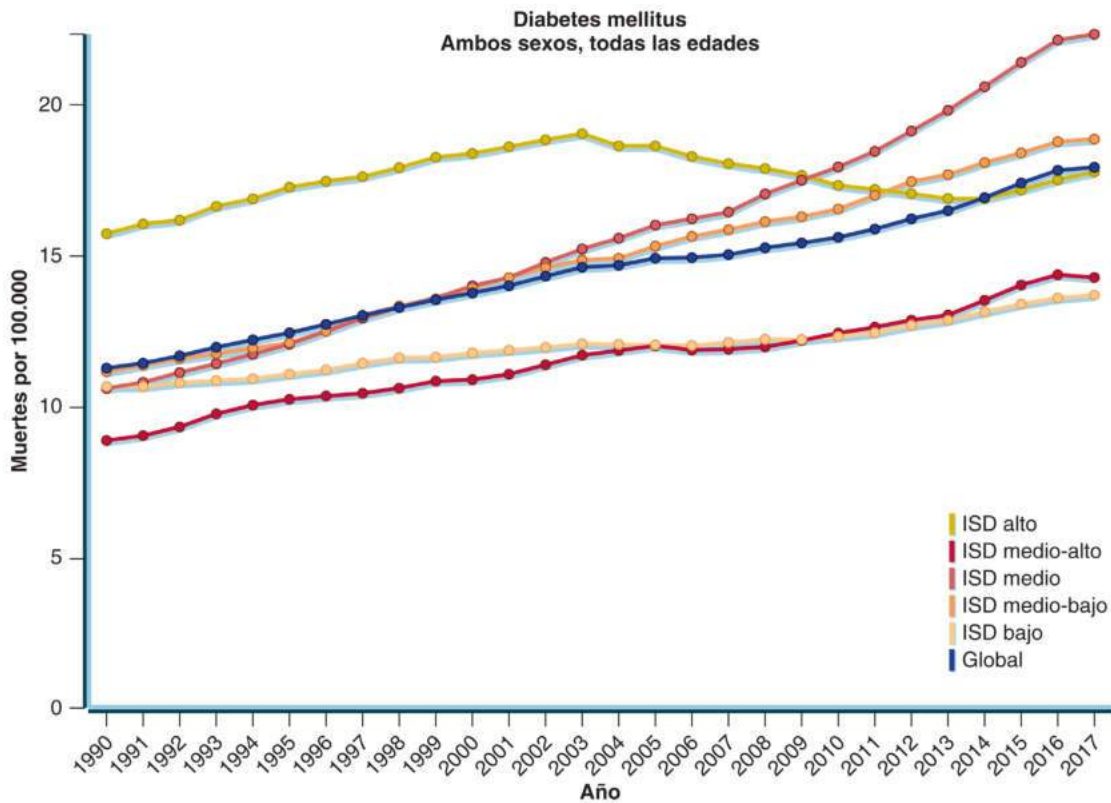
Tasa de enfermedades tiroideas

Datos de 2017 del GBD aportan información respecto a los dos subgrupos clínicamente importantes de enfermedades tiroideas: déficit de yodo/bocio de la tiroides y cáncer de tiroides.³

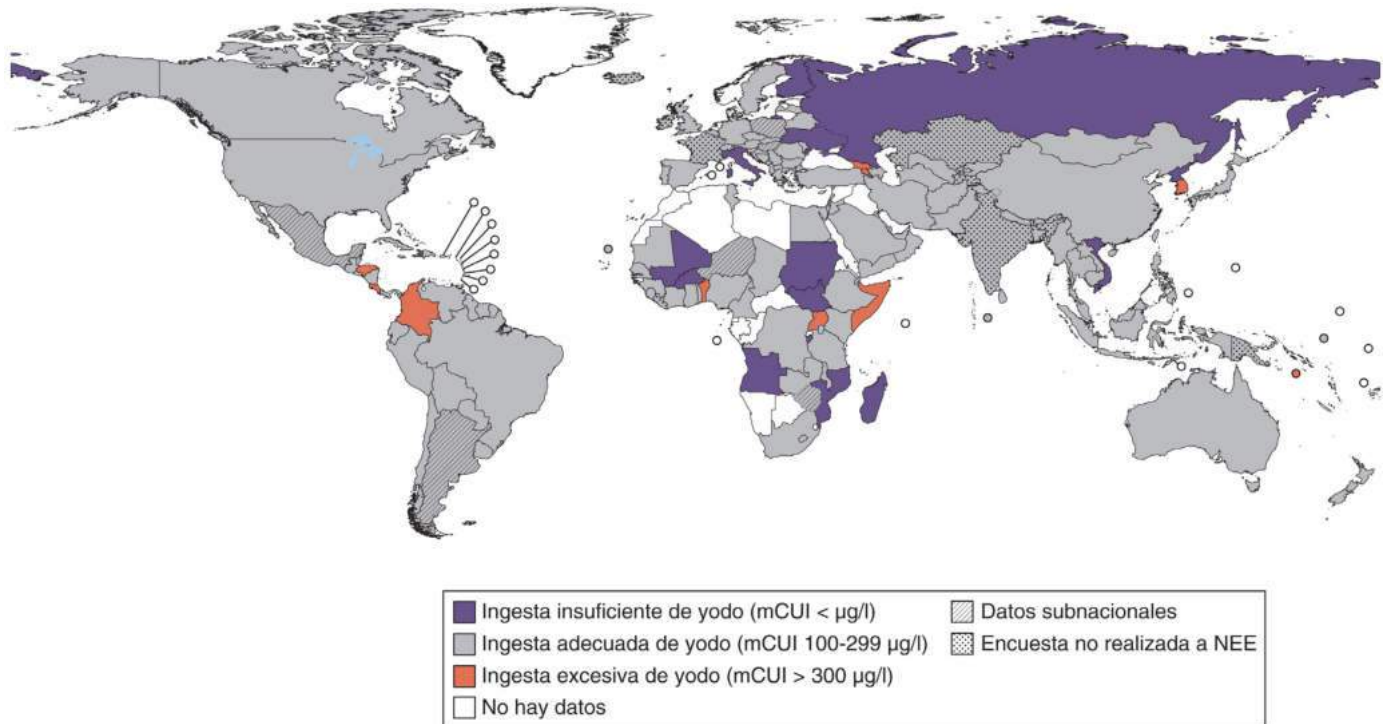
El déficit de yodo, un componente esencial de las hormonas tiroideas, lleva a una producción inadecuada de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas y, por tanto, el yodo son necesarios para muchas actividades en el cuerpo. El déficit de yodo produce varias consecuencias en humanos, de forma conjunta llamadas *trastornos por déficit de yodo*. Es una de las deficiencias nutricionales prevenibles más prevalentes en el mundo. Aunque el número de países en los cuales la ingesta de yodo es adecuada se ha incrementado en décadas recientes, muchas naciones aún presentan una prevalencia clínicamente relevante de deficiencia. La mayoría de ellos son países con ingresos bajos y medios, como Angola, Burkina Faso, Burundi, Haití, Mozambique, Sudán y Sudán del Sur. Sin embargo, incluso países en transición, como Rusia y Ucrania, y algunos países con ingresos altos (Finlandia, Israel e Italia) presentan niveles problemáticos.⁹ La [figura 5.11](#) presenta una tarjeta de valores global de nutrición de yodo basada en la concen-



• **Figura 5.9** Tendencias en la incidencia cruda de diabetes global y a través de los quintiles de índices sociodemográficos (ISD), 1990 a 2017. (Tomado de Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME]. GBD compare data visualization. 2017. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.)



• **Figura 5.10** Tendencias en mortalidad cruda por diabetes global y a través de quintiles de índices sociodemográficos (ISD), 1990 a 2017. (Tomado de Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME]. GBD compare data visualization. 2017. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.)



• **Figura 5.11** Tarjeta de puntuación global de nutrición con yodo basada en la concentración media de yodo en la orina en niños en edad escolar (NEE) y adultos, 2017. (Tomado de Iodine Global Network [IGN]. <http://www.ign.org/index.cfm>.)

tración media de yodo en la orina en niños durante la edad escolar y adultos en 2017.

La definición de déficit de yodo en el GBD 2017 incluye la estimación del subgrupo de deficiencia de yodo asociada con bocio visible (grado 2), y sus secuelas asociadas debido a la mayor fiabilidad y consistencia del diagnóstico clínico de bocio de grado 2 a nivel mundial. No incluye estimaciones de déficits de yodo subclínicos o bocio no visible (grado 1) inducido por deficiencia de yodo. La tasa global de trastornos de déficit de yodo, expresado en AVAD para todas las edades, ha mostrado mejoría durante el período 1990-2017, descendiendo un 43,6% de 61,7/100.000 (37,7-98,7/100.000) a 26,9/100.000 (16,3-42,6/100.000).³

La incidencia de cáncer de tiroides se ha incrementado en todos los continentes, excepto en África. De hecho, las tasas de incidencia son más del doble en países de altos ingresos en comparación con países de ingresos medio-bajos.¹⁰ La **figura 5.12** ilustra las diferencias en las tasas de incidencia ajustadas según edad para cáncer de tiroides en el período 1990-2017, en países categorizados por el ISD. A pesar del incremento global de la incidencia en las tres últimas décadas, se ha notado un descenso reciente en países con ISD alto y medio-alto. La **figura 5.12** también resalta la discrepancia a lo largo del desarrollo continuo en la incidencia de cáncer de tiroides. Esta discrepancia socioeconómica se debe probablemente a diferencias en el acceso al diagnóstico, el cual tiene mayor disponibilidad en países de ingresos altos.

A pesar de este incremento global, las tasas de mortalidad globales estandarizadas según edad de cáncer de tiroides han disminuido en países con ISD alto, medio-alto y bajo (18%, 11% y 5%, respectivamente), mientras que sufrieron un ligero incremento en países con ISD medio y medio-bajo (6% y 8%, respectivamente), como se muestra en la **figura 5.13**. Dado que el descenso es más evidente en países con ISD alto y medio alto, es probable que se deba a diagnóstico precoz con rápida intervención terapéutica.

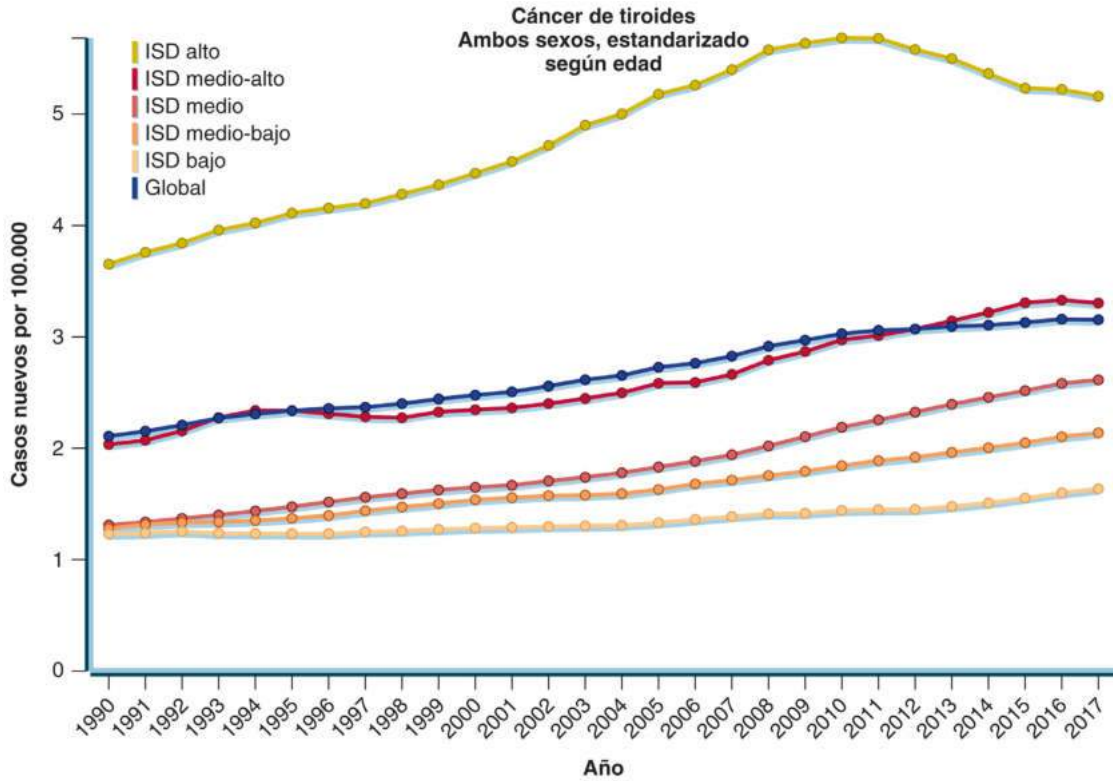
De acuerdo con los datos del GBD 2017,⁴ la tasa global cruda de cáncer de tiroides evaluado según los AVAD en el período 1990-2017

se incrementó de 12/100.000 (11-13,2) a 14,8/100.000 (14-16,1). La **figura 5.14** muestra los AVAD estandarizados según edad debido a cáncer de tiroides en países categorizados por el ISD en este período. Los AVAD estandarizados según edad globales disminuyeron de 14,4/100.000 (13,4-15,8/100.000) a 14,1/100.000 (13,3-15,3/100.000). A pesar de la disminución relativamente acentuada en países con bajo ISD, la tasa de cáncer de tiroides (AVAD) continúa siendo mayor en los países con ISD bajo o medio-bajo. Esta discrepancia socioeconómica refleja las diferencias en acceso al diagnóstico y tratamiento adecuado.

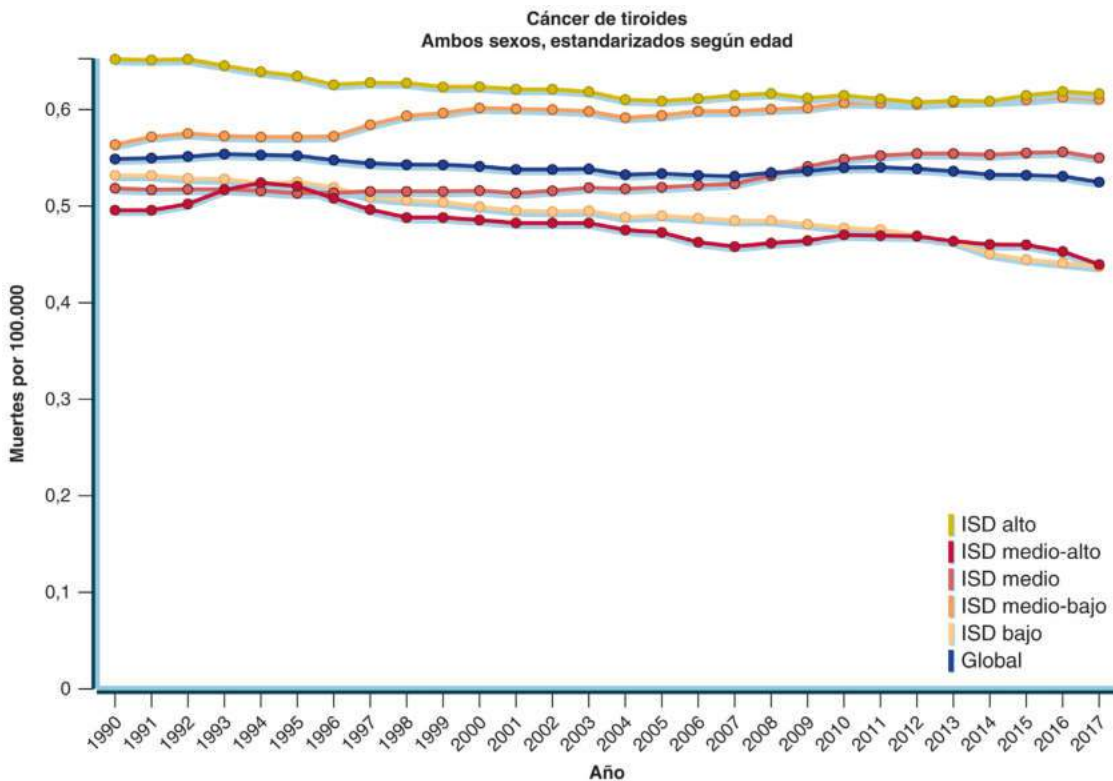
Estos datos resaltan la necesidad de mejorar los programas de yodación y el acceso a la atención para pacientes con enfermedades tiroideas a través del desarrollo de infraestructura y abordaje apropiado de paciente en el mundo en desarrollo. Estas acciones podrían ahorrar costes, mejorar la calidad de vida y producir personal de trabajo más saludable. Estos resultados del GBD llaman la atención sobre la necesidad de incluir la enfermedad tiroidea en la agenda de salud pública.

Perspectivas para la próxima década

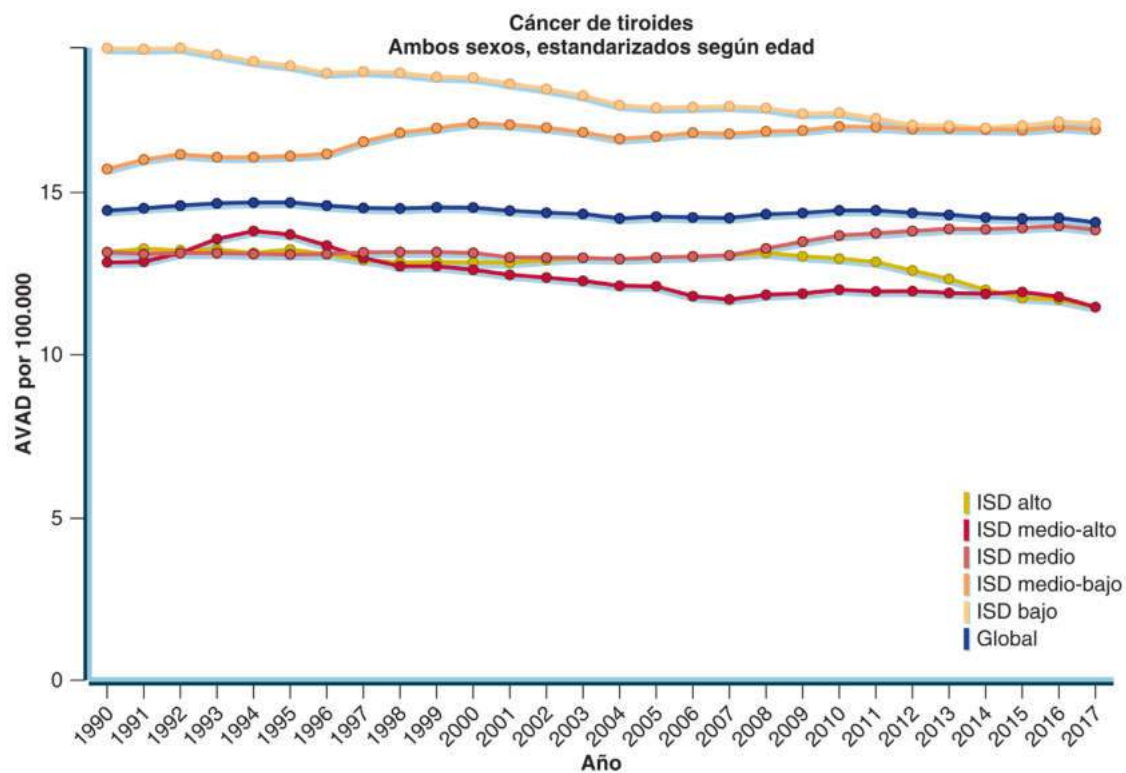
Tendencias recientes en la prevalencia de IMC elevado e hiperglucemia sugieren que, a menos que ocurra un cambio mayor en salud pública o clínica, la tasa de obesidad y diabetes continuará creciendo y demandará compromiso de recursos incluso más grandes en un futuro próximo. El continuo envejecimiento de la población mundial será un causante principal de estas tendencias. Por otro lado, la extensión de políticas que impliquen suplementación de yodo probablemente continúe disminuyendo la tasa de enfermedad tiroidea relacionada con el yodo y sus complicaciones. El acceso precoz al diagnóstico y tratamiento de cáncer de tiroides, especialmente en países en niveles de desarrollo bajo y medio, llevará a una disminución continua en la tasa de enfermedad.



• **Figura 5.12** Tendencias en tasas de incidencia estandarizadas según edad (por 100.000) de cáncer de tiroides, para ambos sexos, en países categorizados en quintiles por el índice sociodemográfico (ISD), 1990 a 2017. (Tomado del Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME]. GBD compare data visualization. 2017. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.)



• **Figura 5.13** Tendencias en tasas de mortalidad estandarizadas según edad (por 100.000) por cáncer de tiroides en países categorizados en quintiles por el índice sociodemográfico (ISD), 1990 a 2017. (Tomado del Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME]. GBD compare data visualization. 2017. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.)



• **Figura 5.14** Tendencias en AVAD atribuibles a cáncer de tiroides en países categorizados en quintiles por el índice sociodemográfico (ISD), 1990 a 2017. (Tomado de Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME]. GBD compare data visualization. 2017. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.)

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en [ExpertConsult.com](https://www.expertconsult.com).

6

Navegación a través de las directrices de práctica clínica en endocrinología

NAYKKY SINGH OSPINA, SPYRIDOULA MARAKA, RENE RODRIGUEZ-GUTIERREZ, JUAN P. BRITO Y VICTOR MONTORI

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción, 103

Desarrollo de directrices de práctica clínica confiables, 103

Recomendaciones de las directrices de práctica clínica, 106

Directrices de práctica clínica en endocrinología, 108

Uso de las directrices de práctica clínica en la atención del paciente, 109

Estudio de caso: abordaje de diabetes gestacional utilizando directrices de práctica clínica en la atención de la paciente, 109

Limitaciones de las directrices de práctica clínica, 109

Directrices como herramientas que respaldan (no dictan) la atención, 109

Directrices específicas de patologías y cegadas de contexto, 110

Directriz enfocada en resultados sustitutos (no en resultados importantes para el paciente), 110

Calidad y confiabilidad de las directrices de práctica clínica, 111

Conclusiones, 111

PUNTOS CLAVE

- Las directrices de práctica clínica aportan recomendaciones procesables para que los médicos brinden atención.
- El sistema GRADE aporta un marco de referencia sistemático para una evaluación en profundidad de la calidad de la evidencia y considera factores importantes utilizados en la toma de decisiones clínicas para determinar la fuerza de las recomendaciones para la práctica clínica.
- Una evaluación sistemática de la literatura disponible (cuerpo de evidencia) y un panel multidisciplinario son características importantes de directrices dignas de confianza.
- Las recomendaciones tienen una dirección (a favor o en contra de una intervención), una fuerza (fuerte o débil) y un juicio sobre la calidad de la evidencia que apoya la recomendación (muy baja, baja, moderada, alta).
- Para proveer atención apoyada por directrices clínicas, los médicos deben involucrarse en conversaciones significativas con sus pacientes para comprender su situación debido a que la evidencia por sí sola no es suficiente para brindar atención.

Introducción

La toma de decisiones clínicas es un proceso complejo en el cual, idealmente, médicos y pacientes crean un plan de atención que refleja la mejor evidencia de investigación disponible mientras que también considera los valores, preferencias y contexto de los pacientes.¹⁻³ El creciente número de ensayos y estudios publicados, las fuentes de evidencia poco claras, el número creciente de intervenciones, pacientes con más y complejas comorbilidades, y limitaciones de tiempo hacen la toma de decisiones clínicas y la atención de pacientes incluso más desafiante.⁴⁻⁷ Las directrices de práctica clínica son enunciados que aportan recomendaciones procesables con la intención de dar soporte a los médicos en el proceso de toma de decisiones y mejorar la atención brindada al paciente.^{8,9} Debido a sus potenciales beneficios, la producción de directrices de práctica clínica se ha incrementado durante los últimos años. De hecho, la página web de National Guideline Clearinghouse cuenta con alrededor de 1.500 directrices disponibles,

y son más de 100 las directrices relacionadas con endocrinopatías.¹⁰ La disponibilidad de este extenso número de directrices clínicas hace imperativo para los médicos entender el proceso asociado con su desarrollo, aplicabilidad y desventajas en la práctica clínica; al mismo tiempo, los médicos deben reconocer en qué directrices se puede confiar y cuáles es probable que causen una mejoría en la atención prestada al paciente cuando son implementadas.

Desarrollo de directrices de práctica clínica confiables

Para ser confiables, las directrices de práctica clínica deberían basarse en una o habitualmente múltiples revisiones sistemáticas de la evidencia disponible e incluir un panel multidisciplinario de directrices (libre o transparente respecto a relaciones financieras).⁸ Este panel debería incluir miembros con experiencia metodológica y clínica que puedan

evaluar sistemáticamente los factores que pueden influir en una decisión clínica y aportar recomendaciones que sean claras y procesables. Además, pueden incluirse pacientes en representación.^{8,11-14} Aunque el modo ideal de involucrar pacientes en el desarrollo de directrices de práctica clínica no ha sido definido, su integración en estos paneles es factible. Además, los paneles de pacientes formulan recomendaciones similares cuando se comparan con paneles de médicos frente a la presentación de evidencia que garantiza confianza moderada a alta.¹⁴ El Institute of Medicine ha sugerido una serie de criterios que pueden ayudar a diferenciar a las partes interesadas la calidad del proceso utilizado para desarrollar directrices de práctica clínica y su confiabilidad (tabla 6.1).

Muchos sistemas han sido desarrollados para aportar un marco de referencia que permita analizar la evidencia clínica y aportar recomendaciones prácticas. Inicialmente, muchas directrices de práctica clínica fueron desarrolladas basándose en opiniones de expertos sin una evaluación sistemática de la literatura disponible, volviéndolas más propensas a sesgo e inclusión de recomendaciones no confiables.⁹ Además, muchos de estos abordajes proveyeron recomendaciones basadas solo en el diseño del estudio y no incluían juicios explícitos respecto a la fuerza de las recomendaciones (p. ej., cómo la compensación entre los beneficios esperados, los daños y el coste influye durante el desarrollo de la recomendación). Además, se halló que la mayoría de los sistemas poseían baja reproducibilidad de los juicios (lo que sugería evaluación de diferentes factores cuando se realizan recomendaciones) y no se ajustaba a las necesidades de las partes interesadas.¹⁵ Para superar las limitaciones de estos sistemas, fue desarrollado el sistema Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE).¹¹ El sistema GRADE provee un marco de referencia sistemático para una evaluación en profundidad de la calidad de la evidencia que se

basa en más de un diseño de estudio (ensayo clínico aleatorizado frente a estudios observacionales).^{11-13,16,17} Este abordaje también incluye factores adicionales que afectan a la calidad de la evidencia (tabla 6.2), así como otros factores que hay que tener en consideración cuando se realiza una recomendación, como el equilibrio entre beneficios y perjuicios, la integración de los valores, preferencias y contexto del paciente, los recursos y los efectos en la equidad sanitaria (tabla 6.3).^{12,17} Este marco de referencia fue adoptado por primera vez por la Endocrine Society (tabla 6.4) y ahora lo utilizan más de 100 organizaciones para el desarrollo de directrices confiables.^{9,18,19}

El sistema GRADE sugiere varios pasos para desarrollar recomendaciones en directrices de práctica clínica confiables.^{11-13,16,17,20-27}

Identificación de la pregunta clínica

Los panelistas de directrices deben seleccionar preguntas clínicas importantes e identificar la población a la cual aplicarán las recomendaciones, la intervención y la comparación que hay que estudiar, y los resultados de salud que hay que evaluar. Los resultados seleccionados deben clasificarse de acuerdo con su importancia clínica. Cuando sea posible, los resultados importantes para el paciente deberían recibir más valor en la toma de decisiones que los marcadores sustitutos (p. ej., tasa de fractura comparada con cambios en la densidad mineral ósea).^{11,20,21}

Revisión sistemática de la literatura

Una vez identificada la pregunta clínica, se realiza una búsqueda sistemática de la literatura para identificar todos los ensayos clínicos disponibles (p. ej., el cuerpo de la evidencia). Esta evaluación sistemática

TABLA 6.1 Criterios sugeridos para el desarrollo de directrices confiables

Criterio	Observaciones
Incluye una evaluación sistemática de la evidencia clínica	Permite la identificación de toda la evidencia disponible y previene recomendaciones basadas en un solo estudio u opinión de experto Permite la comparación de efectos estimados a través de diferentes estudios (probablemente incluyendo diferentes poblaciones y escenarios)
Incluye un panel multidisciplinario con expertos clínicos y metodológicos y otras importantes partes interesadas	Un panel colaborativo y multidisciplinario crea un espacio para evaluación de la evidencia y las recomendaciones desde diferentes perspectivas Se recomienda la inclusión de pacientes. Esto puede ayudar a aclarar los valores y preferencias de los pacientes esperados
Considera la importancia de los valores y preferencias de los pacientes	La evidencia clínica no es suficiente para brindar atención centrada en el paciente. Como tal, se requiere la consideración de cómo los valores y preferencias de los pacientes pueden afectar a la toma de decisiones clínicas Esto es extremadamente importante cuando se espera variabilidad en los valores y preferencias de los pacientes
Sigue un proceso transparente	Las directrices pueden tener impacto significativo en el paciente y políticas sanitarias. Seguir un abordaje transparente y sistemático incrementa nuestra confianza en que las recomendaciones se están haciendo para mejorar la atención del paciente y están libres de conflictos de interés Las directrices deben reportar claramente sus fuentes de financiación y potenciales conflictos de interés de los miembros del panel
Explica la relación lógica entre opciones alternativas de atención y resultados de salud	Se requieren explicaciones claras del razonamiento detrás de las recomendaciones, incluyendo daños/beneficios, clasificación de la calidad de la evidencia, el valor de las preferencias del paciente y la fuerza de la recomendación También pueden incluirse diferencias de opinión entre miembros del panel Esta transparencia permite entender cómo se derivan las recomendaciones
Aportan clasificación explícita de la calidad de la evidencia de respaldo y la fuerza de las recomendaciones	Debe seguirse un abordaje sistemático cuando se evalúa la calidad de la evidencia que respalda las diferentes fuerzas de recomendaciones y claramente presentado con cada recomendación
Revisado como nueva evidencia asegura la modificación de las recomendaciones	Las directrices de práctica clínica deben actualizarse para reflejar la mejor evidencia disponible

TABLA 6.2 Dominios utilizados para evaluar la calidad de la evidencia

Dominio	Observaciones
Disminuye la calidad de la evidencia	
1. Riesgo de sesgo	Ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales pueden estar en mayor riesgo de sesgo dependiendo de las características de sus diseños o ejecución que puedan llevar a desviación sistemática de sus resultados de la verdad (sesgo) La presencia de múltiples fuentes de sesgo disminuye la calidad de la evidencia
2. Inconsistencia	Se refiere a la diferencia en la magnitud del efecto a lo largo de los estudios. La inconsistencia está presente cuando estimaciones puntuales varían ampliamente a lo largo de los estudios o si no hay, o solo mínimamente, solapamiento entre los intervalos de confianza Además, las pruebas estadísticas, como el test de heterogeneidad y el I^2 , pueden ayudar a identificar la inconsistencia
3. Indirección	Esto está presente cuando existen diferencias significativas entre las poblaciones, intervenciones y resultados evaluados en un estudio comparado con los que queremos estudiar Además, la falta de comparación «frente a frente» entre dos estrategias terapéuticas alternativas es una causa de indirección
4. Imprecisión	Los intervalos de confianza de una estimación son utilizados para juzgar la imprecisión. Si el intervalo de confianza del 95% es amplio, esto sugiere que el rango en el cual yace la verdad posiblemente también es amplio Además, si el número de sucesos y el tamaño de la muestra son pequeños o si el intervalo de confianza atraviesa la línea de ausencia de efecto, la calidad de la evidencia también se ve disminuida por imprecisión
5. Sesgo de publicación	Es más probable que se publiquen los estudios con resultados estadísticamente significativos que los que presentan resultados negativos; como tal, la evaluación de la literatura publicada puede llevar a una estimación imprecisa respecto al efecto de una intervención El sesgo de publicación puede considerarse cuando solo un pequeño número de estudios está disponible y si la mayoría son patrocinados por la industria El diagrama de embudo es un método comúnmente utilizado para evaluar el sesgo de publicación
Aumentan la calidad de la evidencia	
1. Magnitud del efecto grande	Una magnitud de efecto se considera grande cuando el riesgo relativo se encuentra entre 2 y 5 o 0,5 y 0,2 sin posibles confundidores o muy grande si el riesgo relativo se encuentra por encima de 5 o por debajo de 0,2 sin problemas de riesgo grave de sesgo o precisión
2. Relación dosis-respuesta	Esta respuesta se considera cuando se evalúan las relaciones causa-efecto. Estas están presentes cuando el efecto se incrementa con la dosis/exposición
3. Evaluación de un posible confundidor residual	Los estudios observacionales rigurosos realizarán un análisis ajustado basado en factores pronóstico importantes. Si un efecto positivo o negativo se halla después de este ajuste, el cuidadoso análisis clínico puede ayudar a identificar efectos grandes, a pesar de la presencia de grupos no apareados que se espera que den lugar a ausencia de efecto

y reproducible de la literatura permitirá a los panelistas informar sus recomendaciones basados en el espectro completo de la literatura disponible y no solo en los ensayos clínicos más recientes. Además, las revisiones sistemáticas ayudan a generar una mejor estimación del efecto de la intervención clínica basada en el cuerpo de evidencia (y no en un único ensayo), y permite la comparación de esta estimación a lo largo de diferentes ensayos, lo cual, en conjunto, a menudo engloba un amplio rango de poblaciones y escenarios. Además, contar con un resumen del cuerpo de evidencia permite la evaluación de la posibilidad de sesgo de publicación.^{11,20,21,23}

Evaluación de la calidad de la evidencia

Un paso fundamental en el desarrollo de directrices de práctica clínica es la evaluación de la calidad de la evidencia. La calidad de la evidencia refleja la extensión de nuestra confianza en que las estimaciones de un efecto son adecuadas para respaldar una recomendación. Cuando está disponible una evidencia clínica de alta calidad entre los resultados de mayor importancia, existe buena certeza de los efectos potenciales de una intervención, permitiendo a los panelistas y médicos sentirse confiados respecto a los resultados esperados de las recomendaciones. Cuando la calidad de la evidencia es pobre, los panelistas tienen menos confianza en las estimaciones de efecto y resultados esperados de las recomendaciones.^{12,13,16,21-26}

Esta evaluación comienza por identificar el diseño del estudio. En general, los ensayos clínicos aleatorizados y controlados (EAC) aportan

evidencia de alta calidad. Sin embargo, para que esto sea cierto, estos estudios deben realizarse siguiendo los estándares aceptados para EAC, que apuntan a protegerlos de sesgos como adecuado ocultamiento de la asignación, doble ciego, seguimiento, análisis y reporte completo de los resultados. Por otro lado, se considera que los estudios observacionales aportan evidencia de baja calidad debido a que los grupos no son equilibrados en términos de factores pronóstico conocidos y desconocidos al inicio del estudio (p. ej., confundidores). Sin embargo, similar a los EAC, detalles específicos respecto a estos estudios fueron llevados a cabo para mejorar su valoración inicial (p. ej., adecuada selección de pacientes, ajuste de factores no equilibrados y confundidores, y seguimiento).^{12,13,16,21-26}

Después de esta evaluación inicial de los estudios basada en sus diseños, el cuerpo de evidencia es sistemáticamente evaluado en ocho dominios (v. tabla 6.2), que permitirán a los miembros del panel categorizar la calidad de la evidencia asociada con una recomendación específica en calidad alta, calidad moderada, calidad baja o calidad muy baja a lo largo de cada resultado de interés. Es posible que la calidad de la evidencia varíe entre resultados. En tal caso, la calidad de la evidencia asociada con el resultado más importante debería guiar la calidad de la evidencia para una recomendación en particular.^{12,13,16,21-26}

Estos niveles de calidad de la evidencia hacen referencia al nivel de confianza del panel de que el verdadero efecto de una intervención yace dentro un rango particular o a un lado de un umbral clínico importante.²⁸

TABLA 6.3 Factores que contribuyen a la clasificación de las recomendaciones

Factores	Efecto
Balance entre resultados deseados y no deseados	Cuando la relación entre efectos deseados y no deseados es grande, los paneles son más propensos a realizar una recomendación fuerte Cuando el gradiente entre efectos deseados y no deseados es estrecho, los paneles son más propensos a realizar una recomendación débil
Calidad de la evidencia (en resultados importantes para el paciente)	Cuando está disponible evidencia de calidad alta para los resultados importantes para el paciente, los paneles son más propensos a realizar una recomendación fuerte Cuando solo está disponible evidencia de calidad muy baja para marcadores sustitutos o resultados menos importantes, los paneles son propensos a realizar una recomendación débil
Confianza en los valores y preferencias esperados por los pacientes	Los valores y preferencias hacen referencia a los procesos que los pacientes utilizan cuando consideran entre opciones terapéuticas alternativas (beneficios, daños, coste e impacto en la vida diaria). Se puede argumentar que siempre existe un grado de incertidumbre en términos de los valores y preferencias de cada paciente individual Cuando los valores y preferencias del paciente se desconocen o se espera gran variabilidad, los paneles son más propensos a realizar una recomendación débil Cuando se espera que la variabilidad en los valores y preferencias de los pacientes sea baja, los paneles son más propensos a realizar recomendaciones fuertes
Recursos	La evidencia confiable respecto al uso de recursos debe ser identificada, e importantes diferencias en el uso de recursos estrategias de abordaje alternativas deben considerarse cuando se clasifican las recomendaciones
Aceptabilidad y factibilidad de implementación	Los panelistas deberían considerar si las recomendaciones propuestas serán aceptadas e implementadas en la práctica clínica. Por ejemplo, ellos pueden considerar la carga de tratamiento de un agente terapéutico particular comparado con la alternativa (p. ej., múltiples inyecciones por día, necesidad de tomarlo en un momento específico del día)
Inequidades sanitarias (diferencias en la atención sanitaria que son evitables e injustas)	Los panelistas deberían considerar el impacto de recomendaciones en inequidades sanitarias y grupos considerados como en desventaja

De calidad de la evidencia a fuerza de recomendación

En contraste con la construcción de la calidad de la evidencia, la fuerza de una recomendación hace referencia a la confianza del panel respecto a que los efectos deseados de una intervención sobrepasan a los efectos no deseados. Para realizar esta valoración, los miembros del panel toman en consideración la calidad de la evidencia respecto a los beneficios y daños esperados de una intervención además de otros factores que son importantes en la toma de decisiones médicas, como los valores y las preferencias de los pacientes, el contexto donde la intervención tendrá lugar y los recursos disponibles^{12,13,17} (fig. 6.1; v. también tabla 6.3).

Recomendaciones de las directrices de práctica clínica

Las recomendaciones tienen una dirección (a favor o en contra de una intervención), una fuerza (fuerte o débil) y un juicio respecto a la calidad de la evidencia que respalda la recomendación (muy baja, baja, moderada, alta)^{12,13,21} (v. «Estudio de caso», más adelante).

Recomendaciones fuertes

Las recomendaciones fuertes son aquellas en las cuales el panel confía en que los efectos deseados de seguir una recomendación claramente superan los efectos no deseados. En general, estas recomendaciones están basadas en una evidencia de calidad alta o calidad moderada. Los miembros del panel habitualmente enmarcan estas recomendaciones como «Se recomienda...»^{12,13,21} (v. «Estudio de caso», más adelante).

Las recomendaciones fuertes asumen que la mayoría de los pacientes con esta decisión de atención sanitaria elegirán la intervención propuesta, dada la certeza de potenciales beneficios en resultados importan-

tes.^{12,13,21} Se alienta a los médicos a seguir estas recomendaciones, los políticos pueden considerarlas como parte del estándar de atención, y habitualmente sirven como la base para la evaluación de calidad o desempeño.

En algunas circunstancias, las recomendaciones fuertes pueden estar basadas en una evidencia de calidad baja.^{12,13,21} Por ejemplo:²⁹

- Cuando la evidencia de calidad baja sugiere beneficio en una situación con riesgo de muerte (p. ej., incrementar la dosis de glucocorticoides en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita durante el agravamiento de la enfermedad).
- Cuando la evidencia de calidad baja sugiere beneficio o equivalencia de dos alternativas y la evidencia de calidad alta sugiere daños para una de las alternativas (p. ej., recomendación de adrenalectomía unilateral laparoscópica en pacientes con hiperaldosteronismo primario documentado, en vez de adrenalectomía abierta).
- Cuando la evidencia de calidad alta sugiere equivalencia y la evidencia de calidad baja sugiere daño en una alternativa terapéutica (p. ej., utilizar propiltiouracilo en vez de metimazol durante el primer trimestre del embarazo).

Recomendaciones débiles (también llamadas condicionales o discrecionales)

Las recomendaciones débiles son aquellas en las cuales el panel concluye que los efectos deseados de seguir estas recomendaciones probablemente superan los efectos no deseados, pero no tienen confianza respecto a esta conclusión. Las recomendaciones débiles habitualmente están basadas en evidencia de calidad baja o calidad muy baja. Los miembros del panel habitualmente enmarcan estas recomendaciones como «Se sugiere...»^{12,13,21} (v. «Estudio de caso», más adelante).

Además, en casos donde la evaluación sistemática de la evidencia aporta evidencia de calidad alta respecto a que los beneficios y riesgos de tratamiento alternativo están equilibrados, puede hacerse

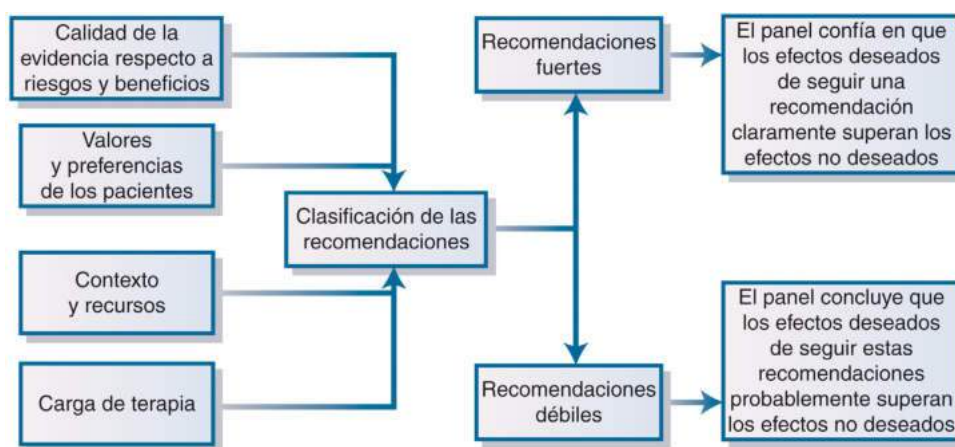
TABLA 6.4 Directrices de práctica clínica de la Endocrine Society

Tópico	Año de publicación
Enfermedad suprarrenal	
Abordaje del hiperaldosteronismo primario: detección, diagnóstico y tratamiento de casos	2016
Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal primaria	2016
Tratamiento del síndrome de Cushing	2015
Diagnóstico y tratamiento del feocromocitoma y el paraganglioma	2014
Hiperplasia suprarrenal congénita debida a déficit de 21-hidroxilasa	2018
Diagnóstico del síndrome de Cushing	2008
Salud ósea y osteoporosis	
Abordaje farmacológico de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas	2019
Enfermedad ósea de Paget	2014
Osteoporosis en hombres	2012
Evaluación, tratamiento y prevención del déficit de vitamina D	2011
Endocrinología cardiovascular	
Evaluación y tratamiento de la hipertrigliceridemia	2012
Prevención primaria de enfermedad cardiovascular y diabetes de tipo 2 en pacientes con riesgo metabólico	2008
Diabetes y metabolismo de la glucosa	
Tratamiento de la diabetes en adultos mayores	2019
Tecnología en diabetes, terapia de infusión subcutánea continua de insulina y monitorización continua de la glucosa en adultos	2016
Diabetes y embarazo	2013
Abordaje de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados en un contexto de cuidados no críticos	2012
Monitorización continua de la glucosa: directriz de práctica clínica de la Endocrine Society	2011
Evaluación y abordaje de trastornos hipoglucémicos en adultos	2009
Neoplasia cáncer endocrinos	
Trastornos hipotalámico-hipofisarios y del crecimiento en supervivientes de cáncer infantil	2018
Diagnóstico y tratamiento del feocromocitoma y el paraganglioma	2014
Endocrinología reproductiva femenina	
Evaluación y tratamiento del hirsutismo en mujeres premenopáusicas	2018
Amenorrea hipotalámica funcional	2017
Tratamiento sintomático de la menopausia	2015
Terapia androgénica en mujeres	2014
Diagnóstico y tratamiento del síndrome de ovario poliquístico	2013
Endocrinología reproductiva masculina	
Terapia con testosterona en hombres con hipogonadismo	2018
Neuroendocrinología	
Terapia sustitutiva hormonal en adultos con hipopituitarismo	2016
Acromegalia	2014
Diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia	2011
Evaluación y tratamiento del déficit de la hormona del crecimiento adulta	2011
Incidentaloma hipofisario	2011
Obesidad	
Tratamiento farmacológico de la obesidad	2015
Abordaje endocrino y nutricional de paciente poscirugía bariátrica	2010

(Continúa)

TABLA 6.4 Directrices de práctica clínica de la Endocrine Society (cont.)

Tópico	Año de publicación
Endocrinología pediátrica Obesidad pediátrica; evaluación, tratamiento y prevención	2017
Tiroides Abordaje de la disfunción tiroidea durante el embarazo y el posparto	2012
Medicina transgénero Tratamiento endocrino de personas con disforia/incongruencia de género	2017



• Figura 6.1 Clasificación de recomendaciones.

una recomendación débil (v. pregunta 2 en «Estudio de caso», más adelante).^{12,13,21} En general, los valores y preferencias de los pacientes afectarán significativamente a la decisión médica cuando se realizan recomendaciones débiles. Se alienta a los médicos a explorar estos valores y preferencias al involucrar al paciente en la toma de decisiones para alcanzar la decisión médica óptima basada en la mejor evidencia disponible y los valores del paciente.^{3,12,13,30,31} En la toma conjunta de decisiones, médicos y pacientes trabajan juntos para determinar la mejor manera de resolver la situación del paciente.^{3,30,31} Las ayudas de decisión son herramientas que han demostrado incrementar el conocimiento y el nivel de satisfacción del paciente con su decisión médica y permiten la atención centrada en el paciente; también pueden ayudar a los médicos a explorar los valores y preferencias de los pacientes.^{30,32} Estas herramientas habitualmente presentan un resumen de la mejor evidencia disponible respecto a las opciones médicas para un escenario clínico particular y deberían ayudar a respaldar la conversación entre pacientes y médicos.^{30,32}

Declaración de buena práctica

Esta es una categoría especial de declaraciones de buenas prácticas en la cual no es necesaria una evaluación formal de la literatura, dado que existe un extenso cuerpo de evidencia indirecta para respaldar el beneficio de la recomendación y donde la evaluación de alternativas en ensayos clínicos resultaría improductiva e innecesaria. Estas recomendaciones deben ser claras, necesarias y justificadas por los miembros del panel. Además, un panelista de directrices raramente debería utilizar este tipo de recomendación, ya que incurre en el riesgo de utilizarse para dar respaldo a recomendaciones fuertes en ausencia de evidencia clínica.³³ El siguiente es un ejemplo de declaración de buena práctica por parte de la Endocrine Society, titulado «Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons».³⁴

Se recomienda que el médico responsable del tratamiento endocrino y el médico de atención primaria aseguren apropiados criterios de aclaramiento médico de los individuos para cirugía genital de reasignación de sexo y colaboren con el cirujano respecto al uso de hormonas durante y después de la cirugía.

En este caso, no sería razonable llevar a cabo un ensayo en el cual el equipo de endocrino, el médico de atención primaria y el cirujano no colaboren para alcanzar unos resultados quirúrgicos adecuados; además, existe evidencia indirecta de que la colaboración clínica es beneficiosa para la atención del paciente.

Directrices de práctica clínica en endocrinología

Un análisis de las directrices de práctica clínica de la Endocrine Society desde 2008 a 2014, incluyendo 25 directrices, halló que hasta un 20% de las recomendaciones estaban basadas en evidencia de calidad muy baja.³⁵ Un estudio similar, que incluyó 17 directrices de práctica clínica de la Endocrine Society publicadas entre 2005 y 2011, halló que el 58% de las recomendaciones fueron calificadas como fuertes (59% basadas en evidencia de calidad baja o calidad muy baja) y el 42% se consideraban débiles (92% basadas en evidencia de calidad baja o calidad muy baja).²⁹ Estos hallazgos deberían resaltar la importancia de explorar los valores y preferencias del paciente y comprometerlos en la toma conjunta de decisiones en endocrinología, dado que un gran número de recomendaciones son débiles (condicionales) y basadas en evidencia de calidad baja o calidad muy baja.^{1,29,35} Además, existe una necesidad urgente de investigación clínica dirigida a mejorar la calidad de la evidencia que respalda las directrices de práctica clínica en la endocrinología. De hecho, una evaluación de los ensayos clínicos actuales en endocrinología halló que solo una de cinco recomendaciones que están

basadas en evidencia de calidad muy baja poseen un protocolo clínico para intentar resolver esta brecha de conocimiento.³⁵

Uso de las directrices de práctica clínica en la atención del paciente

En la práctica clínica, las directrices pueden ayudar a los médicos a prestar atención que esté basada en la mejor evidencia disponible, e idealmente respalda la atención centrada en el paciente.^{9,12,13,36} Recomendaciones fuertes basadas en una evidencia de calidad alta pueden informar a los médicos respecto a las intervenciones más efectivas y menos efectivas, permitiéndoles discutir de manera adecuada los riesgos/beneficios con sus pacientes.⁹ Recomendaciones débiles basadas en evidencia de calidad baja deberían llevar a la cooperación entre pacientes y médicos cuando se decide el próximo paso en el abordaje.^{3,30,31} La integración de la decisión y otras herramientas para respaldar la toma conjunta de decisiones puede ayudar a la adecuada implementación de las directrices de práctica clínica.^{37,38}

Estudio de caso: abordaje de diabetes gestacional utilizando directrices de práctica clínica en la atención de la paciente

Una embarazada de 28 años y sana nulípara de 25 semanas de gestación presentó un test de tolerancia oral a la glucosa (50 g) (160 mg/dl, 8,8 mmol/l) seguida de un test de tolerancia oral a la glucosa (100 g) de 3 h confirmando el diagnóstico de diabetes gestacional. Después de 1 semana siguiendo terapia médica nutricional y ejercicio moderado a diario durante más de 30 min, continúa con glucemias alteradas en ayunas (95-109 mg/dl, 5,3-6 mmol/l) e hiperglucemia posprandial (140-160 mg/dl, 7,8-8,8 mmol/l).

Pregunta clínica 1: ¿Qué deberíamos hacer para mejorar los resultados del embarazo y del feto en esta mujer embarazada con diabetes gestacional?

Respuesta: Según las directrices de la Endocrine Society, «Diabetes y embarazo»,³⁹ se recomienda utilizar una terapia con hipoglucemiante farmacológico si la terapia de estilo de vida es insuficiente para mantener valores normales de glucemia en mujeres con diabetes gestacional. (Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta.)

El cuerpo de evidencia es claro respecto a que la hiperglucemia materna posee un efecto deletéreo en los resultados fetales, neonatales y maternos.^{40,41} La corrección de la hiperglucemia materna, sin embargo, reduce o previene resultados adversos.⁴² Si esto no es posible con abordaje no farmacológico, ensayos clínicos aleatorizados adecuadamente realizados han demostrado que la terapia farmacológica con hipoglucemiantes es efectiva para mejorar resultados importantes para el paciente en esta población (p. ej., muertes, distocia de hombro, feto grande para la edad gestacional).⁴²⁻⁴⁵ Por lo tanto, como médico de la paciente, usted puede recomendar de manera fuerte el inicio de medicación hipoglucemiante, dado que se espera que la mayoría de las pacientes embarazadas, por lo demás sanas, que se enfrenten a esta recomendación clínica preferirían iniciar una medicación hipoglucemiante.

Pregunta clínica 2: De las opciones terapéuticas disponibles, ¿qué medicamento hipoglucemiante recomendaría?

Respuesta: Prestar atención basada en la evidencia a pacientes con diabetes gestacional continúa siendo un desafío debido a la falta de ensayos clínicos bien diseñados en este tipo de población. Incluso entre las principales sociedades médicas profesionales, incluidas Endocrine Society, American Diabetes Association y American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), a menudo falta un consenso respecto al abordaje.

En lo que respecta a las directrices de la Endocrine Society, «Diabetes y embarazo»,³⁹ el análogo de la insulina de acción prolongada dete-

mir puede iniciarse durante el embarazo en las mujeres que requieren insulina basal y para las cuales la insulina NPH, en dosis apropiada, ha causado previamente hipoglucemias o se piensa que pueda causarlas. (Recomendación débil, evidencia de calidad alta.)

También se sugiere que los análogos de insulina de acción rápida lispro y asparta pueden utilizarse junto con insulina regular. (Recomendación débil, evidencia de calidad moderada.)

Además, las directrices de la Endocrine Society sugieren que la glibenclamida, un fármaco oral, es una alternativa adecuada a la terapia con insulina para el control de la glucemia en mujeres con diabetes gestacional que fracasan en alcanzar suficiente control glucémico después de 1 semana de prueba con terapia médica nutricional y ejercicio, excepto para mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional antes de las 25 semanas de gestación y para mujeres con niveles de glucemia en ayunas por encima de 110 mg/dl (6,1 mmol/l), en cuyo caso se prefiere la terapia con insulina. (Recomendación débil, evidencia de calidad baja.)

También sugieren que la terapia con metformina se utilice para el control de la glucemia solo en las mujeres con diabetes gestacional que no consiguen control satisfactorio de la glucemia a pesar de terapia médica nutricional y que prefieren no utilizar insulina o glibenclamida y no se encuentran en el primer trimestre. (Recomendación débil, evidencia de calidad baja.)

Por lo tanto, en contraste con la confianza para recomendar una terapia hipoglucemiante en mujeres con diabetes gestacional basada en la evidencia de calidad alta que respalda las directrices médicas, la decisión respecto a qué fármaco elegir requiere mayor discusión de la evidencia clínica y situación de la paciente. Los profesionales de atención sanitaria deberían discutir de manera completa y franca con mujeres diagnosticadas de diabetes gestacional respecto a las ventajas y posibles desventajas de las opciones hipoglucemiantes farmacológicas terapéuticas disponibles y alcanzar una decisión que tenga sentido intelectual, práctico y emocional para ellas.

Limitaciones de las directrices de práctica clínica

Aunque las directrices de práctica clínica están dirigidas a ayudar a que los pacientes y médicos cooperen en la toma de mejores decisiones de salud, siguen existiendo limitaciones en el desarrollo e implementación de las directrices clínicas para mejorar la atención.

Directrices como herramientas que respaldan (no dictan) la atención

Existe evidencia de calidad alta de que la terapia con estatinas en pacientes con diabetes de tipo 2 reduce el riesgo de eventos adversos cardiovasculares (CV), incluida la mortalidad.^{46,47} Consecuentemente, las directrices de práctica clínica sobre diabetes abogan de manera unánime, en forma de recomendación fuerte, el uso de estatinas en esta población de pacientes.⁴⁸ Sin embargo, no todos los pacientes valorarán el uso de estatinas del mismo modo que lo hacen los panelistas. Por ejemplo, consideremos el caso del Sr. Jones, un hombre de 54 años de raza blanca con antecedentes de diabetes de tipo 2, obesidad, hipertensión controlada, depresión, lumbalgia, apnea del sueño y dislipidemia de inicio reciente. Su riesgo de CV a 10 años según el American College of Cardiology/American Heart Association es del 10%.⁴⁹ Si 100 pacientes como el Sr. Jones (fig. 6.2) fuesen de hecho a *no tomar* una estatina durante 10 años, 10 de ellos tendrían un suceso adverso CV, mientras que 90, a pesar de no seguir la recomendación, no tendrían un suceso adverso CV. Alternativamente, si los 100 pacientes *tomasen* una estatina durante una década, 6 pacientes aún tendrían un infarto miocárdico fatal o no fatal y 4 pacientes evitarían un evento CV mayor. Este suceso ocurriría a pesar de tomar la estatina cada día durante 10 años seguidos, con el riesgo de daño (p. ej., dolor muscular),

los gastos y la monitorización requerida con perfil lipídico y consulta al menos una o dos veces al año.⁵⁰ Mientras que para el Sr. Jones quedan pocas dudas de que el uso de una estatina podría tener algún beneficio CV, en el momento, el hecho de tomar una estatina no se ajusta a su vida. Él presenta una elevada carga de enfermedad (comorbilidades), toma más de 15 medicamentos con muchos y potenciales efectos adversos, tiene dificultades sociales y financieras, y para el Sr. Jones un riesgo a 10 años del 10% frente a un 6% simplemente no es suficiente para comenzar a tomar estatinas. Aunque las directrices recomiendan prescribir una estatina para gente *como* el Sr. Jones, la terapia con estatina puede no ser correcta *para* el Sr. Jones.

Directrices específicas de patologías y cegadas de contexto

Aunque casi un cuarto de los estadounidenses padece múltiples enfermedades crónicas, las directrices clínicas son a menudo específicas para la patología y no consideran todos los aspectos de la atención, como multimorbilidad, contexto sociopersonal y preferencias del paciente. Una búsqueda sistemática de directrices de práctica clínica para pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 publicada entre 2006 y 2012 demostró que había una completa ausencia de la incorporación del impacto de las comorbilidades, contexto sociopersonal y preferencias del paciente en 8 (29%), 11 (39%) y 16 (57%) de las 28 directrices, respectivamente.⁵¹ En otras palabras, muchas recomendaciones de directrices son contextualmente ciegas. Esta limitación puede ser secundaria a la evidencia clínica obtenida a partir de estudios que excluyeron a pacientes con comorbilidades. Los panelistas de las directrices deben estar, por lo tanto, al corriente de esta limitación y pugnar por la creación de recomendaciones débiles o condicionales que promuevan un abordaje centrado en el paciente, como puede ser la toma

compartida de decisiones.¹ Este abordaje permite a los médicos ver cómo una recomendación en particular se ajusta a la vida del paciente que hay frente a ellos.¹

Directriz enfocada en resultados sustitutos (no en resultados importantes para el paciente)

Los beneficios idealmente deberían sentirse, mejorar la calidad de vida o reducir del riesgo de un resultado no deseado importante para el paciente (p. ej., resultados duros); si no, deberían al menos aportar la certeza de que, tratando el factor de riesgo (p. ej., resultado sustituto) –por ejemplo, hemoglobina A_{1c} o densidad mineral ósea–, el riesgo de resultados importantes para el paciente (p. ej., mortalidad y fractura, respectivamente) será reducido.⁸ Aunque no existen dudas respecto a que los resultados sustitutos pueden ayudar a los médicos e investigadores a dilucidar cómo y en qué extensión una intervención puede afectar a la salud, existe una serie de EAC que han demostrado una relación no lineal entre un marcador sustituto (que fisiológicamente parece razonable) y resultados importantes para el paciente.^{8,52,53} Los resultados importantes para el paciente se han vuelto más significativos en pacientes con múltiples enfermedades crónicas en los cuales la mejoría del marcador sustituto puede no siempre traducirse en mejoría de otro marcador sustituto de otra enfermedad y puede incluso ser dañino para el paciente.⁵⁴ Sin embargo, este problema ha sido sistemáticamente pasado por alto. Mientras que no existen datos en las directrices, en alrededor de 200 ensayos de diabetes de alto impacto en las revistas científicas solo 1 de 5 ensayos se enfocó en un resultado importante para el paciente como objetivo principal.⁵⁵



• **Figura 6.2** Asistencia en la decisión para pacientes en quienes se considera terapia con estatina. (Tomado de Mayo Foundation for Medical Education and Research. Statin choice decision aid [website]. Disponible en <https://statindecisionaid.mayoclinic.org/index.php/statin/index>.)

Calidad y confiabilidad de las directrices de práctica clínica

Idealmente, las directrices de práctica clínica ofrecen a los médicos una vía fácil y accesible de estar actualizados con la mejor evidencia disponible respecto a una patología en particular. Sin embargo, es importante reconocer que brindar atención obtenida a partir «la mejor evidencia disponible» no es una tarea fácil y directa, ya que realizarlo significa que cada recomendación debería estar vinculada a la mejor evidencia disponible, preferiblemente basada en una revisión sistemática. Además, como ya se mencionó en la discusión previa respecto a cómo se desarrollan las directrices clínicas, existen pasos estrictos que deben seguirse, y las directrices deberían ser desarrolladas sistemáticamente por autores sin conflictos de interés para que sean confiables.

El instrumento The Appraisal of Guidelines and Research Evaluation II (AGREE II) (por la AGREE Collaboration) puede ayudar a los médicos a evaluar la calidad de las directrices de práctica clínica; se correlaciona con los principios descritos por el Institute of Medicine respecto a la confiabilidad de las directrices.⁵⁶ Además, se encuentran disponibles otras herramientas que pueden ayudar a evaluar las directrices clínicas.⁵⁷

Cuando se evalúa la calidad de las directrices de práctica clínica, es importante considerar los siguientes dominios:^{56,58}

1. Alcance y propósito de la directriz: donde es importante evaluar si los objetivos globales, las preguntas clínicas y los pacientes a los que se aplicará la directriz están específicamente descritos.
2. Involucramiento de las partes interesadas: evaluar si el grupo de desarrollo de la directriz o fuerza de tarea incluye individuos de todos los grupos profesionales pertinentes y pacientes que aporten las visiones y preferencias de la población objetivo.

3. Rigor en el desarrollo: observar si se emplean métodos sistemáticos para buscar la evidencia, si los métodos para formular las recomendaciones son válidos y adecuadamente descritos, si existe un vínculo explícito entre las recomendaciones y la evidencia que la respalda, y si se ha proporcionado un procedimiento claro para la actualización de la directriz.
4. Claridad de presentación: evaluar si las recomendaciones son específicas o inequívocas, que cuando corresponda, diferentes opciones para el abordaje de la patología estén claramente presentadas y que las recomendaciones clave sean fácilmente identificables.
5. Aplicabilidad: evaluar si la directriz aporta consejos o herramientas que faciliten la práctica clínica de la recomendación, y las potenciales barreras y costes de aplicar dichas recomendaciones.
6. Independencia editorial: es crítico reconocer la fuente de financiación y conflictos de interés por parte de los desarrolladores de la directriz.

Conclusiones

Las directrices de práctica clínica que son desarrolladas siguiendo métodos rigurosos y sistemáticos por un panel multidisciplinario pueden aportar recomendaciones que respaldan la atención centrada en el paciente. Además de ser capaces de evaluar la confiabilidad de las directrices de práctica clínica, los médicos deberían comprender cómo estas recomendaciones pueden respaldar la atención y colaborar con sus pacientes a superar sus limitaciones.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

SECCIÓN II

Hipotálamo e hipófisis

7. Neuroendocrinología
8. Fisiología y evaluación diagnóstica de la hipófisis
9. Masas y tumores hipofisarios
10. Neurohipófisis

7

Neuroendocrinología

RONALD M. LECHAN

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Perspectiva histórica, 114

Control neural de la secreción endocrina, 115

Unidad hipotalámico-hipofisaria, 117

Órganos periventriculares, 122

Glándula pineal, 124

Hormonas hipofisótropas y ejes neuroendocrinos, 126

Termorregulación y ciclo sueño-vigilia, 169

Enfermedades neuroendocrinas, 173

PUNTOS CLAVE

- Un principio clave de la neuroendocrinología es que las moléculas de transmisión peptidérgicas y monoaminérgicas son secretadas por neuronas especializadas directamente en la circulación.
- La secreción de las hormonas adenohipofisarias y la expresión de los genes que las codifican está regulada principalmente por factores inhibidores y estimuladores producidos por neuronas hipotalámicas hipofisótropas que son secretados hacia un sistema de vasos porta localizados en la eminencia mediana.
- La homeostasis de cada uno de los ejes hipotalámico-hipofisarios respectivos se mantiene gracias a la compleja interacción de unos circuitos de retroalimentación positivos y negativos en los que participan las propias hormonas hipofisarias, señales distales, incluidas las hormonas esteroideas, y aferencias sinápticas de otras regiones cerebrales sobre las neuronas hipofisótropas.
- Los neuropéptidos hipotalámicos se expresan en neuronas de todo el encéfalo para modular la actividad de los circuitos neurales y coordinar una amplia gama de eferencias conductuales que complementan las acciones hormonales de los ejes hipotalámico-hipofisarios.
- Además de regular la hipófisis, el hipotálamo desempeña otras importantes funciones homeostáticas, como la termorregulación y el ciclo sueño-vigilia.
- Las mutaciones génicas, las alteraciones epigenéticas, los tumores, los cuadros inflamatorios, las infecciones, los trastornos vasculares, los traumatismos y situaciones psicógenas pueden ocasionar una enfermedad neuroendocrina que afecte al hipotálamo.
- La enfermedad hipotalámica puede presentarse con manifestaciones no endocrinas, además de alteraciones en la función hipotalámico-hipofisaria.

Perspectiva histórica

El campo de la neuroendocrinología ha crecido desde su interés inicial en el control de la secreción de hormonas hipofisarias por el hipotálamo para incluir las múltiples interacciones recíprocas entre el sistema nervioso central (SNC) y los sistemas endocrinos en el control de la homeostasis y las respuestas psicológicas frente a estímulos ambientales. Aunque muchos de estos conceptos son relativamente recientes, la relación entre el hipotálamo y la hipófisis ya era conocida en el siglo II d. de C. por Galeno de Pérgamo, como señala en su obra *De Usu Partium*, su más extenso tratado de fisiología, y en *Anatomicae Administrationes*, donde describe una conexión física entre el infundíbulo del tercer ventrículo hipotalámico y la hipófisis, y su asociación con una red vascular circundante que denominó *rete mirabilis*. No obstante, Galeno creía que la hipófisis no era sino un receptáculo de «desechos» cerebrales en forma de moco o flema (*pituita*, en latín) que llegan hasta la hipófisis, son «filtrados» en ella, y finalmente expulsados a través de las cavidades nasales. Estos conceptos prevalecieron

durante más de 1.000 años, hasta que en 1543 Andreas Vesalius precisó las relaciones anatómicas entre el infundíbulo hipotalámico y la hipófisis en su obra *De Humani Corporis Fabrica*, y en el siglo XVII Thomas Willis, en su obra *Cerebri Anatome*, propuso que los «humores» sanguíneos que perfunden la superficie ventral del cerebro son transportados hasta la hipófisis. El término *tallo hipofisario* fue introducido en 1742 por Joseph Lieutaud, y en 1893 el anatomista suizo Wilhelm His hace referencia por primera vez al *hipotálamo*. A finales del siglo XIX y principios del siglo XX, una serie de importantes descubrimientos sentaron las bases de rápidos avances en la comprensión del hipotálamo como regulador de la secreción hormonal y de la homeostasis energética, avances que se han ido sucediendo a lo largo de todo el siglo XX y hasta la actualidad (v. Anderson y Haymaker¹ y Toni², para una perspectiva histórica más amplia.). Entre ellos se encuentran el descubrimiento de la conexión entre el hipotálamo y la neurohipofisis (tracto supraóptico-hipofisario) por parte de Ramón y Cajal en 1894, y los posteriores trabajos de Scharer³ publicados en 1928 sobre la neurosecreción del hipotálamo de los peces, con los

que demostró concluyentemente que las neuronas hipotalámicas son el origen de los axones que conforman la adenohipófisis; la demostración por parte de Popa y Fielding⁴ en 1930 de la existencia de una conexión entre hipófisis e hipotálamo a través de los «vasos porta hipofisarios»; las observaciones de Wislocki y King⁵ y de Harris⁶ en el sentido de que en los vasos porta la sangre fluye desde la eminencia mediana hipotalámica hacia la hipófisis, y de que la estimulación eléctrica del hipotálamo no es capaz de inducir una respuesta hipofisaria cuando se ha cortado el tallo hipofisario, y los estudios pioneros de Hetherington y Ranson⁷ en 1940, que demostraron que la destrucción del hipotálamo basal medial manteniendo intacta la hipófisis origina obesidad mórbida y alteraciones neuroendocrinas reminiscentes del síndrome de obesidad, hipogonadismo hipogonadotrópico, y retraso del crecimiento descrito por Alfred Fröhlich⁸ en 1901.

Posteriormente, varios estudios importantes, sobre todo los realizados por Schally et al. y el grupo de Guillemin, establecieron que la adenohipófisis está controlada de forma estrecha por el hipotálamo.^{9,10} Ambos grupos identificaron varios posibles factores liberadores de hormonas de tipo peptídico (v. apartados posteriores). Estos estudios clave condicionaron la concesión del Premio Nobel de Medicina a Andrew Schally y Roger Guillemin en 1977. Actualmente sabemos que estos factores liberadores son el vínculo fundamental entre el SNC y el control de la función endocrina. Además, estos neuropéptidos están muy conservados entre las especies y son clave para la reproducción, el crecimiento y el metabolismo. La anatomía, fisiología y genética de estos factores constituyen la mayor parte de este capítulo.

Durante las últimas décadas, el trabajo en el campo de la neuroendocrinología ha seguido avanzando en diversos frentes. La clonación y la caracterización de varios receptores acoplados a la proteína G (GPCR) utilizados por los factores liberadores hipotalámicos han permitido definir los mecanismos de transmisión de señales empleados por dichos factores liberadores. La caracterización de la distribución de estos receptores ha demostrado de forma universal su expresión en el encéfalo y en tejidos periféricos distintos de la hipófisis, lo que sugiere que los factores liberadores neuropeptídicos realizan múltiples funciones fisiológicas. Por último, se han producido enormes avances en nuestros conocimientos sobre las aferencias neuronales y humorales reguladoras de las neuronas hipofisótropas.

La hormona adipostática leptina, descubierta en 1994,¹¹ es un ejemplo de un factor humoral que tiene importantes efectos sobre múltiples circuitos neuroendocrinos.¹² La reducción de la leptina circulante es responsable de la supresión de los ejes tiroideos¹³ y reproductores¹⁴ durante la respuesta al ayuno. El posterior descubrimiento de la grelina,¹⁵ una hormona gástrica que regula el apetito y también actúa sobre múltiples ejes neuroendocrinos, demuestra que todavía falta mucho por aprender sobre la regulación de las hormonas liberadoras hipotalámicas. Tradicionalmente ha resultado extremadamente difícil estudiar la expresión de los genes de los factores de liberación o la regulación específica de las neuronas de los factores liberadores por su escasa cantidad y, en algunos casos, su distribución difusa. La tecnología de transformación genética, como el desarrollo de ratones transgénicos que expresan proteínas marcadoras fluorescentes específicamente en neuronas productoras de hormonas, como las que producen hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)¹⁶ o las del núcleo arciforme productoras de proopiomelanocortina (POMC)¹⁷ (entre otras muchas), o la introducción de vectores virales en poblaciones seleccionadas de neuronas productoras de hormonas para modular la actividad celular y los perfiles de proyección, ha proporcionado técnicas nuevas y potentes para el estudio de las neuronas hipotalámicas tanto *in vitro*, en forma de cultivos organotípicos o de cortes histológicos, más semejantes al contexto real, o *in vivo*.

Aunque gran parte del campo de la neuroendocrinología se ha centrado en los factores liberadores hipotalámicos y el control por parte de estos de la reproducción, el crecimiento, el desarrollo, el equilibrio hídrico y la respuesta al estrés gracias al control de la producción de hormonas hipofisarias, el término *neuroendocrinología*

ha pasado a significar estudio de la interacción entre los sistemas endocrino y nervioso en la regulación de la homeostasis. El campo de la neuroendocrinología se ha ampliado todavía más con diversas áreas de la investigación básica, fundamentales para comprender el sistema neuroendocrino como el estudio de la estructura, función y mecanismo de acción de los neuropéptidos; la secreción neural; la neuroanatomía hipotalámica; la estructura, la función y la transmisión de señales de los GPCR; el transporte de sustancias al encéfalo, y la acción de las hormonas sobre el encéfalo. Además, los mecanismos homeostáticos suelen implicar la integración de las respuestas endocrinas, autónomas y conductuales. En muchos de estos sistemas (p. ej., homeostasis de la energía, función inmunitaria), los ejes neuroendocrinos clásicos son importantes, pero no autónomos, y estos temas también se suelen estudiar en el contexto de la neuroendocrinología.

En este capítulo se presentan los conceptos de la secreción neural, neuroanatomía de la unidad hipotalámico-hipofisaria, incluidas las estructuras del SNC especialmente importantes para el control de la neurohipófisis y la adenohipófisis y otros mecanismos homeostáticos regulados por el hipotálamo. Se describe el eje hipotalámico-hipofisario clásico, incluyendo un comentario sobre el sistema inmunitario y la integración de la función neuroendocrina. Por último se revisa la fisiopatología de los trastornos de la regulación neural de la función endocrina. A continuación, se explican algunos conceptos modernos sobre los mecanismos de la termorregulación y el ciclo sueño-vigilia. Por último, se revisa la fisiopatología de los trastornos de la regulación neural de la función endocrina. La neuroendocrinología de la homeostasis de la energía se analiza en detalle en el capítulo 39.

Control neural de la secreción endocrina

Un principio fundamental de la neuroendocrinología es la secreción regulada de las hormonas, los neurotransmisores o los neuromoduladores por las células especializadas.³ Las células endocrinas y las neuronas son células secretoras prototípicas. Ambas tienen membranas plasmáticas con capacidad de excitación eléctrica y conductancias iónicas específicas que regulan la excitación de las moléculas transmisoras de señales desde las vesículas de almacenamiento. Las células secretoras se clasifican en sentido amplio por sus mecanismos topográficos de secreción. Por ejemplo, las *células endocrinas* secretan su contenido directamente al torrente circulatorio, lo que permite a estas sustancias actuar como hormonas a nivel global. Las células que se clasifican como *paracrin* secretan el contenido al espacio extracelular e influyen sobre todo sobre la función de las células más cercanas. Las células *autocrinas* influyen sobre su propia función por la acción local de su secreción. Por el contrario, las células secretoras de las glándulas *exocrinas* secretan sustancias proteináceas, incluidas enzimas, y lípidos hacia la luz de los sistemas de conductos.

Neurosecreción

Las neuronas son células excitables que envían sus axones por todo el sistema nervioso para liberar los neurotransmisores y los neuromoduladores predominantemente en las sinapsis químicas especializadas. Las células neurohumorales o neurosecretoras representan un grupo de neuronas únicas, cuyos axones terminales no se asocian a sinapsis clásicas. Dos ejemplos de células neurosecretoras hipotalámicas son las células neurohipofisarias y las hipofisótropas. Las células neurohipofisarias prototípicas son las neuronas magnocelulares del núcleo hipotalámico paraventricular (HPV) y del núcleo supraóptico (NSO). Las *células hipofisótropas* comprenden todas las neuronas que secretan sus productos en los vasos porta hipofisarios de la eminencia mediana (fig. 7.1).

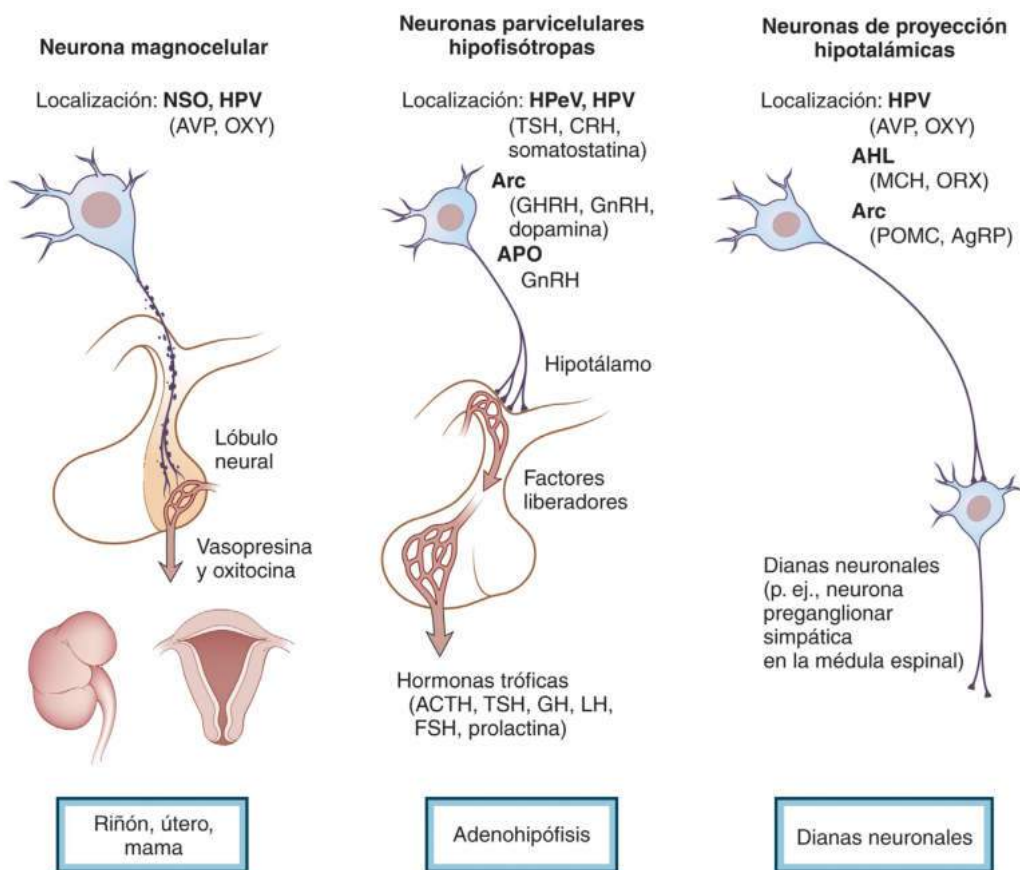
En sentido básico, las células neurosecretoras son neuronas que secretan sustancias directamente hacia el torrente circulatorio para

comportarse como hormonas. La teoría de la neurosecreción evolucionó a partir del trabajo original de Scharer,³ que emplearon técnicas morfológicas para identificar los gránulos secretores teñidos en las neuronas de los NSO y HPV. Observaron que al cortar el tallo hipofisario se acumulaban estos gránulos en el hipotálamo, y esto les hizo plantearse que las neuronas hipotalámicas eran el origen de las sustancias secretadas por el lóbulo neural (neurohipófisis). Ahora está bien establecido que las terminales axónicas del lóbulo neural se originan en las neuronas magnocelulares de los NSO y HPV, que contienen oxitocina y la hormona antidiurética arginina vasopresina (AVP).

La definición moderna de *neurosecreción* ha evolucionado y ahora incluye la liberación de cualquier producto de secreción neuronal por una neurona. De hecho, un paradigma fundamental de la neurociencia es que todas las neuronas del SNC, incluidas las neuronas que secretan AVP y oxitocina en el lóbulo neural, reciben múltiples

afereencias sinápticas fundamentalmente a través de las dendritas y el cuerpo neuronal. Además, las neuronas tienen la capacidad básica de detectar e integrar las aferencias de múltiples neuronas a través de receptores específicos. Estos activan potenciales de acción, que determinan la liberación de neurotransmisores y neuromoduladores hacia las sinapsis formadas con las neuronas postsinápticas. La inmensa mayoría de las comunicaciones entre las neuronas se consigue mediante neurotransmisores de acción rápida clásicos (p. ej., glutamato, ácido γ -aminobutírico [GABA], acetilcolina) y neuromoduladores (p. ej., dopamina, adrenalina, noradrenalina, neuropéptidos) que actúan a nivel de las sinapsis químicas.^{18,19} La neurosecreción representa un concepto fundamental para comprender los mecanismos que utiliza el sistema nervioso para controlar la conducta y mantener la homeostasis.

En la era de la optogenética, las «-ómicas» multidimensionales y la medicina personalizada, con frecuencia no se aprecia la importan-



• **Figura 7.1** Tres tipos de células neurosecretoras hipotalámicas. *Izquierda.* Una neurona magnocelular que secreta arginina vasopresina (AVP) u oxitocina (OXY). El cuerpo celular, que se localiza en el núcleo supraóptico (NSO) o el núcleo hipotalámico paraventricular (HPV), proyecta sus prolongaciones neuronales hacia el lóbulo neural y la neurohormona se libera de las terminaciones nerviosas de la neurona. *Centro.* Las neuronas peptidérgicas parvicelulares se localizan en el hipotálamo medial basal y dorsal en los grupos nucleares, incluidos el núcleo hipotalámico periventricular (HPEV), el HPV, el núcleo infundibular o arciforme del hipotálamo (Arc) y área preóptica (APO). En este caso, los neuropéptidos se liberan hacia la irrigación especializada de la hipófisis para regular su secreción. *Derecha.* Una tercera categoría de neuronas peptidérgicas hipotalámicas termina en las sinapsis químicas sobre otras neuronas. Estas neuronas de proyección se localizan en sitios como el HPV, el Arc y el área hipotalámica lateral (AHL), que inervan múltiples núcleos del sistema nervioso central, incluidas las neuronas autónomas preganglionares en el tronco del encéfalo y la médula espinal. Estas sustancias se comportan como neurotransmisores o neuromoduladores. *ACTH*, hormona adrenocorticotropina; *AgRP*, péptido relacionado con el agutí; *CRH*, hormona liberadora de corticotropina; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *GH*, hormona del crecimiento; *GHRH*, hormona liberadora de hormona del crecimiento; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *LH*, hormona luteinizante; *MCH*, hormona concentradora de melanina; *ORX*, orexina-hipocretina; *POMC*, proopiomelanocortina; *TRH*, hormona liberadora de tirotrina; *TSH*, tirotrina.

cia de estas primeras observaciones. Sin embargo, los resultados de estos primeros estudios son iluminadores y no se puede olvidar que la hipótesis de la neurosecreción representó uno de los principales avances en la neurociencia y la neuroendocrinología. De hecho, este y otros experimentos iniciales, incluido el trabajo pionero de Geoffrey Harris,⁶ llevaron a desarrollar el concepto fundamental de que el hipotálamo libera las hormonas directamente al torrente circulatorio (células neurohipofisarias). Estas observaciones representaron los principios sobre los cuales se construyó la moderna disciplina de la neuroendocrinología.

Contribución del sistema nervioso autónomo al control endocrino

Otro precepto clave de la neuroendocrinología es que el sistema nervioso controla o modifica la función de las glándulas endocrinas y exocrinas. El control exquisito de la adenohipófisis se consigue mediante la acción de las hormonas de tipo factores liberadores (v. «Hormonas hipofisótropas y ejes neuroendocrinos»). Otros órganos endocrinos y exocrinos (p. ej., páncreas y suprarrenal, pineal y salivales) se regulan también mediante la innervación directa a partir de aferencias colinérgicas y noradrenérgicas del sistema nervioso autónomo. Resulta fundamental conocer la anatomía funcional y la farmacología de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático para comprender el control neural de la función endocrina.²⁰

Los brazos eferentes del sistema nervioso autónomo incluyen el sistema simpático y el parasimpático. Sus diagramas de transmisión son similares y se caracterizan por una neurona preganglionar que inerva una neurona posganglionar, que a su vez activa un órgano diana.²¹ Las neuronas preganglionares y posganglionares parasimpáticas son colinérgicas. Por el contrario, las neuronas preganglionares simpáticas son colinérgicas y las posganglionares son noradrenérgicas (salvo las que inervan las glándulas sudoríparas, que son colinérgicas). Otro concepto básico es que las neuronas autónomas coexpresan varios neuropéptidos. Esta coexpresión es una característica frecuente de los sistemas nerviosos central y periférico.¹⁸ Por ejemplo, las neuronas noradrenérgicas posganglionares pueden coexpresar somatostatina y neuropéptido Y (NPY), mientras que las neuronas colinérgicas posganglionares pueden coexpresar polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

La mayor parte de las neuronas preganglionares simpáticas se encuentran en la columna de células intermediolateral de las regiones toracolumbares de la médula espinal.²¹ La mayor parte de las neuronas posganglionares se localizan en los ganglios simpáticos situados cerca de la columna vertebral (es decir, los ganglios de la cadena simpática y cervicales superiores). Las fibras posganglionares inervan los órganos diana. En general, las fibras preganglionares simpáticas son relativamente cortas y las fibras posganglionares son largas. Por el contrario, las neuronas preganglionares parasimpáticas se localizan en el mesencéfalo (área periculomotora, que se confundió durante mucho tiempo con el núcleo de Edinger-Westphal²²), el bulbo raquídeo (p. ej., el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo ambiguo) y la médula espinal sacra. Las neuronas posganglionares que inervan el ojo y las salivales se originan en los ganglios ciliar, pterigopalatino, submandibular y ótico. Las neuronas posganglionares parasimpáticas del tórax y el abdomen se encuentran situadas típicamente en los órganos diana, incluidos la pared del intestino y el páncreas.²¹ En consecuencia, las fibras preganglionares parasimpáticas son relativamente largas y las fibras posganglionares son cortas.

La innervación autónoma doble del páncreas ilustra la importancia del control neural coordinado de los órganos endocrinos. El páncreas endocrino recibe innervación simpática (noradrenérgica) y parasimpática (colinérgica).^{21,23} Esta última actividad depende del nervio vago (núcleo motor dorsal del vago) y es un ejemplo excelente de

modulación neural, porque el tono colinérgico de las células β influye sobre la secreción de insulina. Por ejemplo, se cree que las aferencias vagales modulan la secreción de insulina antes (fase cefálica), durante o después de la ingesta de alimento.²⁴ Además, la estimulación noradrenérgica del páncreas endocrino puede influir sobre la secreción de glucagón e inhibir la liberación de insulina.²³ Por supuesto, un regulador clave de la secreción de insulina es la concentración extracelular de glucosa,²⁵ y la glucosa puede inducir la secreción de insulina en ausencia de aferencias neurales. No obstante, la sutileza del control que ejerce el sistema nervioso queda ilustrada por el hecho de que hay poblaciones neuronales hipotalámicas, como las de neuronas ventromediales y perifornicales hipotalámicas, así como poblaciones de neuronas catecolaminérgicas de la médula rostral ventrolateral del tronco del encéfalo, capaces de percibir la concentración sanguínea de glucosa de la misma manera que las células pancreáticas β .²⁶ Esta información es especialmente importante para desencadenar respuestas contrarreguladoras para prevenir la hipoglucemia modificando la actividad del sistema nervioso autónomo que inerva el páncreas y las glándulas suprarrenales, y facilitando al mismo tiempo la excitación de proyecciones hacia neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar (NTM) y promoviendo respuestas relacionadas con la alimentación.^{27,28}

La regulación autónoma de la homeostasis de la glucosa se modula también mediante interacciones entre intestino e hipotálamo y por sustancias producidas en el tejido adiposo como la leptina (v. más adelante). Así, el hipotálamo es capaz de percibir la presencia de ácidos biliares, ya que, una vez que estos son liberados en el intestino delgado, estimulan la secreción de FGF19, que actúa sobre neuronas del hipotálamo mediobasal e induce respuestas autónomas que reducen la concentración sanguínea de glucosa a través de una vía multisináptica.²⁹ No cabe duda de que para diagnosticar y tratar clínicamente las enfermedades endocrinas sería muy útil conocer con más profundidad las complejas interacciones entre señales periféricas, el SNC y el sistema endocrino; esto sería particularmente importante en el caso del tratamiento de la diabetes mellitus.

Unidad hipotalámico-hipofisaria

El hipotálamo es una de las regiones más conservada a lo largo de la evolución y esencial en el encéfalo de los mamíferos. De hecho, el hipotálamo es la última estructura cerebral que permite a los mamíferos conservar la homeostasis y su destrucción es incompatible con la vida. El control hipotalámico de la homeostasis se debe a la capacidad de esta colección de neuronas de organizar respuestas endocrinas, autónomas y conductuales coordinadas. Un principio clave es que el hipotálamo recibe aferencias sensitivas del entorno externo (p. ej., luz, nocicepción, temperatura, olores) e información sobre el ambiente interno (p. ej., presión arterial, osmolalidad de la sangre, concentración de glucosa en la sangre). Especial importancia para el control neuroendocrino tienen las hormonas (p. ej., glucocorticoides, esteroides gonadales, hormonas tiroideas, leptina) que ejercen un efecto directo de retroalimentación negativa y positiva sobre el hipotálamo.

El hipotálamo integra distintas aferencias sensitivas y hormonales, y consigue respuestas coordinadas mediante eferencias motoras hacia sitios reguladores clave. Entre estos se incluyen la adenohipófisis, la neurohipófisis, la corteza cerebral, las neuronas premotoras y motoras del tronco del encéfalo y la médula espinal, estructuras del sistema límbico (como la amígdala, el tabique, el hipocampo y los núcleos talámicos) y las neuronas preganglionares parasimpáticas y simpáticas. Este patrón ordenado de eferencias hipotalámicas hacia estos sitios efectores consigue en último término una serie de respuestas endocrinas, conductuales y autónomas coordinadas, que mantienen la homeostasis. El control hipotalámico de la hipófisis es un sistema elegante clave para la capacidad de los mamíferos de coordinar las funciones endocrinas necesarias para la supervivencia.

Desarrollo y diferenciación de los núcleos hipotalámicos

En las últimas décadas se han producido avances tremendos en los conocimientos sobre las bases moleculares y genéticas del desarrollo embrionario de la unidad hipotalámico-hipofisaria como consecuencia de los proyectos de secuenciación del genoma y el uso de sistemas de modelo transgénico. El desarrollo de la hipófisis se detalla en el capítulo 8, y aquí solo se analizan unos pocos puntos clave relevantes para la fisiología y fisiopatología del hipotálamo neuroendocrino.

Se ha producido una gran discusión sobre el grado de aplicabilidad de los estudios de desarrollo en el modelo del sistema hipotalámico-hipofisario de los ratones a los humanos. Sin embargo, los datos acumulados sugieren que las similitudes superan a las diferencias. Los análisis ontogénicos de la organización del hipotálamo humano usando una batería de marcadores neuroquímicos han reforzado estas homologías con el modelo de rata mejor estudiado.³⁰ Los límites citoarquitectónicos de los núcleos hipotalámicos son mucho más fáciles de definir en el encéfalo del feto humano que en el adulto, y en su mayoría se corresponden con estructuras homólogas en el hipotálamo de los roedores. Este hallazgo tiene importantes implicaciones para la validez de los análisis comparativos entre las especies. Dos ejemplos ilustran mejor este aspecto. En primer lugar, el núcleo ventromedial del centro del hipotálamo (hipotálamo ventromedial [HVM]), que participa en el equilibrio energético y la conducta sexual femenina, se diferencia de los neuroblastos en los humanos y los roedores en un momento temporal intermedio entre la diferenciación más precoz de los núcleos hipotalámicos laterales y la posterior diferenciación de los núcleos de la línea media, que incluyen el núcleo supraquiasmático (NSQ), el núcleo arciforme y el HPV.^{30,31} Se ha demostrado que la expresión del factor de transcripción SF1 (factor esteroideogénico 1) se limita tanto temporal como espacialmente a células en el HVM, y los ratones *knockout* para el gen *Sf1* tienen alteraciones en el desarrollo del HVM que modifican la migración de las células y en último término su localización definitiva.³¹ Un segundo ejemplo de la homología entre las especies en el desarrollo del hipotálamo es la migración de las neuronas secretoras de GnRH desde sus orígenes en el neuroepitelio rostral a la parte anterior del hipotálamo.³² Como se comenta más adelante, las mutaciones espontáneas y hereditarias en los genes que influyen sobre la migración de estas neuronas son una causa importante de síndrome de Kallmann o hipogonadismo hipogonadotrópico asociado a anosmia.

Además del SF1 y los genes asociados al síndrome de Kallmann, existe una lista cada vez mayor de genes que codifican principalmente factores de transcripción implicados en los trastornos neuroendocrinos humanos y caracterizados a nivel experimental en los modelos murinos (v. capítulo 3).^{33,34} Entre ellos se encuentra el factor de transcripción homeótico OTP y el complejo heterodimérico formado por los factores de transcripción hélice-bucle-hélice básicos (bHLH) SIM1 y ARNT2, que actúan como mediadores de la expresión de los genes homeóticos de tipo POU III, entre los que se encuentra Brn2. Se necesitan estos factores para el correcto desarrollo de los HPV y NSQ y la expresión de muchos genes clave para los neuropéptidos hipofisotropos. La importancia fisiológica de SIM1 se ilustra por el desarrollo de un fenotipo de obesidad en ratones y humanos con una haploinsuficiencia de la expresión de SIM1.³³ Un avance clave en la comprensión de los factores que controlan el desarrollo y la diferenciación terminal de las neuronas hipotalámicas humanas es su capacidad de generar estas neuronas *in vitro* a partir de células madre pluripotenciales inducidas.^{35,36}

Dos conceptos clave implicados en el desarrollo del SNC, que también se aplican al hipotálamo, son el equilibrio entre la neurogenia y la muerte celular en el establecimiento de los núcleos y el papel de las hormonas circulantes en la generación de señales organizativas que regulan el número de células y el remodelado sináptico. Los ejemplos mejor caracterizados son los efectos de las hormonas esteroideas

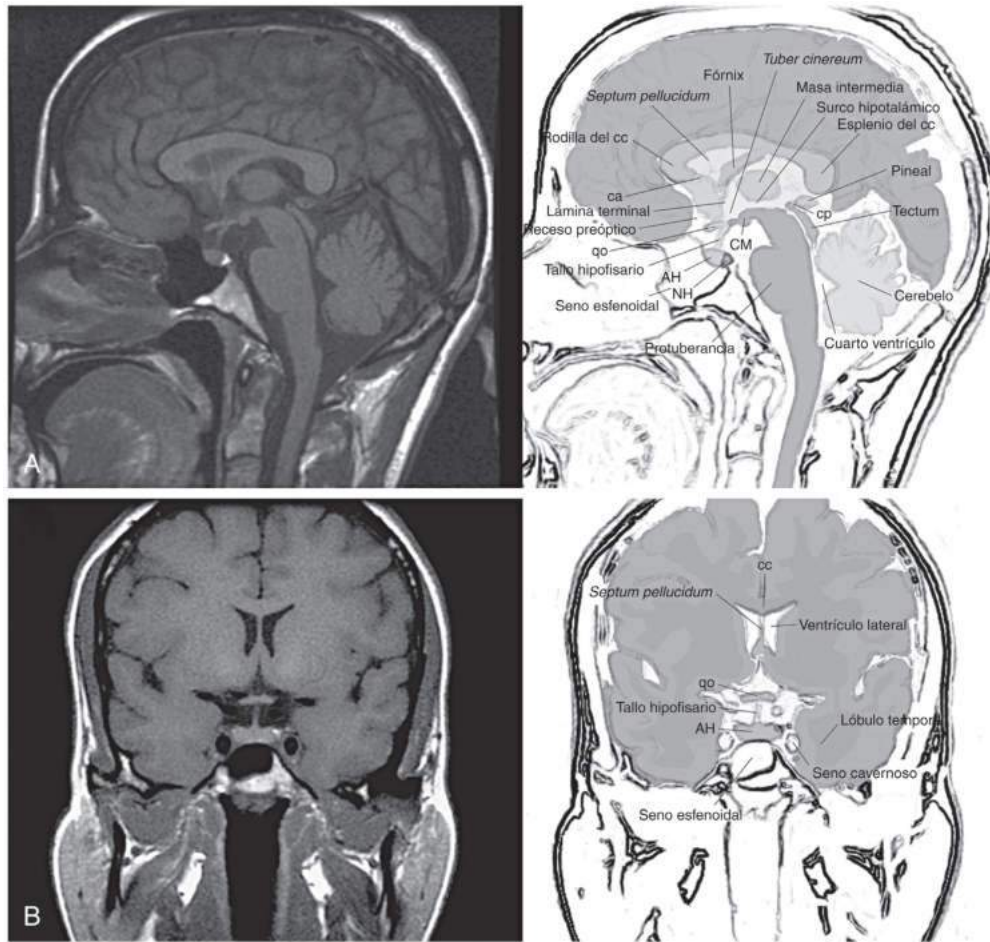
sexuales sobre el encéfalo en desarrollo que se traduce en el dimorfismo sexual clave con repercusión funcional en las conductas sexuales posteriores.³⁷ Este principio se ha ampliado recientemente a los efectos organizativos de otros tipos de hormonas. Por ejemplo, la leptina juega un importante papel en el desarrollo de los circuitos hipotalámicos medial-basales importantes para la homeostasis de la energía.³⁸

Anatomía de la unidad hipotalámico-hipofisaria

La hipófisis se regula por tres elementos que interactúan: aferencias hipotalámicas (factores liberadores u hormonas hipofisótropas), efectos de retroalimentación de las hormonas circulantes, y secreciones autocrinas y paracrinas de la propia hipófisis. La hipófisis de los seres humanos se divide en dos partes principales, un lóbulo anterior de naturaleza epitelial o adenohipofisis, y un lóbulo posterior neural o neurohipofisis, que se distinguen fácilmente entre sí mediante resonancia magnética (RM) ponderada en T1 debido a la señal hiperintensa característica de la neurohipofisis (fig. 7.2).³⁹ La hipófisis de las mujeres suele ser ~20% más grande que la de los hombres, y el tamaño y el peso de la adenohipofisis aumentan durante el embarazo debido a hiperplasia lactotropa.^{40,41} La adenohipofisis se puede subdividir en tres lóbulos diferentes: la parte distal (lóbulo anterior), la parte intermedia (lóbulo intermedio) y la parte tuberal; la parte distal constituye la mayor parte de la adenohipofisis y contiene todas las células secretoras de hormonas de la adenohipofisis. Aunque en la mayor parte de los mamíferos existe un lóbulo intermedio bien desarrollado, en los adultos solo se detectan vestigios rudimentarios de este, dado que la mayor parte de las células de este lóbulo quedan dispersas por el lóbulo anterior.

La neurohipofisis está constituida por la parte nerviosa (llamada también lóbulo neural o posterior), el tallo infundibular y la eminencia mediana, que constituye la parte central de una protrusión, o tubérculo cinéreo, situada en la base del hipotálamo (v. fig. 7.2). El tallo infundibular se rodea de la parte tuberal y en conjunto constituye el *tallo hipofisario*. La hipófisis se localiza en la silla turca del hueso esfenoides y está situada por debajo de la base del hipotálamo. También puede aparecer tejido hipofisario en la nasofaringe, que se suele denominar hipófisis faríngea, y que son restos de la migración de la bolsa de Rathke desde la cavidad oral hasta la fosa craneal media (v. más adelante).

Los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis se originan en una invaginación dorsal del epitelio faríngeo, llamada bolsa de Rathke. Durante el desarrollo, la bolsa de Rathke forma tres divertículos, uno medial y dos laterales. Las células precursoras de la bolsa sufren una serie de pasos de determinación orgánica, las células quedan comprometidas a un fenotipo hipofisario, proliferan y migran, diferenciándose las células del divertículo medial en corticotropas y tirótropas, las de las porciones inferiores de los divertículos laterales en somatotropas y gonadotropas, y las de los tres divertículos en lactótropas. La región superior de los divertículos laterales se convierte en la parte tuberal, que se diferencia en tirótropas y gonadotropas. El lóbulo intermedio está en contacto directo con el lóbulo neural y es el menos prominente de los tres lóbulos. Con la edad, el tamaño del lóbulo intermedio humano disminuye y termina siendo una pequeña colección residual de células POMC. En las especies distintas de los primates, estas células son responsables de secretar la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH) derivada de POMC.⁴² El contacto temprano entre la bolsa de Rathke y el tejido primitivo neurohipofisario es esencial para la diferenciación histológica de los tipos celulares de la adenohipofisis, como demuestra la ausencia de corticotropas y gonadotropas en fetos anencefálicos.⁴³ Cada vez se conocen más factores de transcripción que intervienen en el desarrollo de la adenohipofisis y que se asocian a anomalías genéticas causantes de trastornos del desarrollo y de la secreción hipofisaria en los seres humanos; la causa genética más común de deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias son las mutaciones de PROP1.⁴⁴

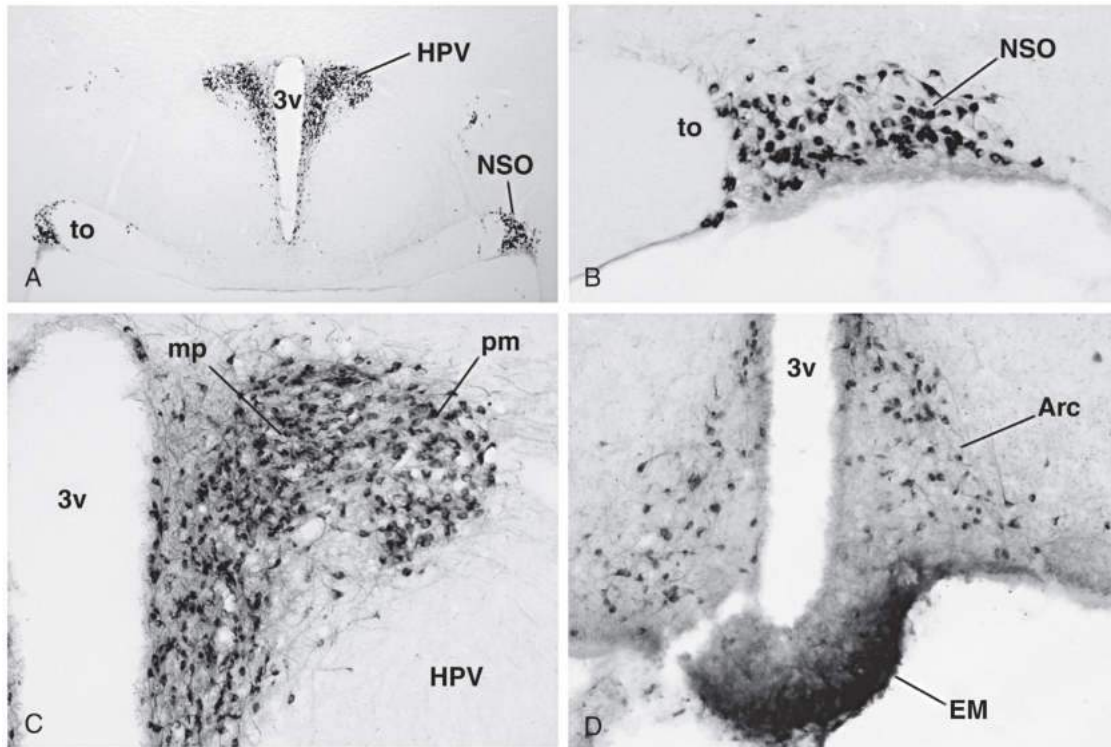


• **Figura 7.2** Anatomía normal de la unidad hipotalámico-hipofisaria humana en los planos sagital (A) y frontal (B). Las estructuras visibles en la RM ponderada en T1 (*paneles izquierdos*) se identifican en los correspondientes diagramas (*paneles derechos*). El hipotálamo está limitado en la parte anterior por el quiasma óptico, en la parte lateral por el surco formado por los lóbulos temporales y en la parte posterior por los cuerpos mamilares (donde se localizan los núcleos mamilares). En la parte dorsal, el hipotálamo se separa del tálamo por el surco hipotalámico. La base lisa y redondeada del hipotálamo es el *tuber cinereum*; el tallo hipofisario desciende desde su región central, que se denomina *eminencia mediana*. La eminencia mediana destaca en relación con el resto del *tuber cinereum* por su densa vascularización, que está formada por el plexo principal del sistema porta hipotalámico-hipofisario. Las venas porta largas circulan por la superficie ventral del tallo hipofisario. Obsérvense la localización de dicho tallo hipofisario, la señal hiperintensa (*blanca*) de la neurohipófisis (NH) (A, izquierda), y las relaciones anatómicas entre la hipófisis y el quiasma óptico (qo) y los senos esfenoidales y cavernosos. AH, adenohipófisis; ca, comisura anterior; cc, cuerpo caloso; CM, cuerpo mamilar; cp, comisura posterior. (Resonancias magnéticas por cortesía del Dr. D. M. Cook.)

El principal componente del lóbulo neural es una colección de terminales axónicas originadas en las neuronas magnocelulares secretoras localizadas en el HPV y el NSO del hipotálamo (fig. 7.3; v. fig. 7.1).⁴⁵ Estas terminales axónicas se encuentran en estrecha asociación con un plexo capilar y secretan sustancias, incluidas AVP y oxitocina hacia las venas hipofisarias y la circulación general (tabla 7.1). La irrigación de la neurohipófisis se origina en la arteria hipofisaria inferior (una rama de la arteria carótida interna). Los pituiticos son células de tipo glial que constituyen aproximadamente un 25% de la neurohipófisis y desempeñan un papel importante en la regulación de la secreción de vasopresina y oxitocina mediante al menos dos mecanismos importantes. En primer lugar, se encuentran las modificaciones estructurales mediante invaginación o retracción desde las terminaciones axónicas neurosecretoras y, en segundo lugar, la liberación de moduladores hormonales, como el péptido similar a galanina (GALP) y la taurina, que estimulan o inhiben, respectivamente, la secreción de vasopresina.⁴⁶ Como fuente de AVP para la circulación general, el HPV y el NSO

y sus terminales axónicas en el lóbulo neural son los brazos efectores principales para la regulación central de la osmolalidad de la sangre, el equilibrio hídrico y la presión arterial (v. capítulo 10).

La secreción de oxitocina por las neuronas magnocelulares es clave en el parto, porque produce las contracciones del miometrio uterino. Además, la secreción de oxitocina se regula por el clásico reflejo de la bajada de la leche. La información mecanosensitiva del pezón llega a las neuronas magnocelulares de forma directa o indirecta, desde el asta dorsal de la médula espinal, y produce una explosión sincronizada de potenciales de acción en toda la población de neuronas productoras de oxitocina, seguida de la liberación de esta sustancia hacia la circulación general.⁴⁷ La oxitocina actúa sobre receptores en las células mioepiteliales de los ácinos mamarios, condiciona la liberación de leche hacia el sistema de conductos y consigue al final la salida de leche por la mama. La oxitocina actúa también sobre otras regiones cerebrales, como el área preóptica medial, el área tegmentaria ventral, el núcleo *accumbens* y la amígdala, afectando al comportamiento social (fundamentalmente al



• **Figura 7.3** El sistema tuberoinfundibular se puede estudiar mediante el transporte retrógrado de la subunidad B de la toxina del cólera (CtB). La localización de los cuerpos de las células hipotálamicas de las neuronas que se proyectan hacia la eminencia mediana (EM) y la neurohipófisis puede identificarse mediante la microinyección de un pequeño volumen del trazador retrógrado CtB hacia la eminencia mediana de la rata. **A.** Se pueden ver las células marcadas de forma retrógrada en los núcleos del hipotálamo paraventricular (HPV) y supraóptico (NSO). **B.** Se observan neuronas magnocelulares en el NSO. **C.** Se encuentran neuronas marcadas en el grupo magnocelular posterior (mp) y en la subdivisión parvicelular medial (pm). Las células marcadas del HPV incluyen las que contienen hormona liberadora de corticotropina (CRH) y hormona liberadora de tirotropina (TRH). **D.** Se encuentran también células marcadas de forma retrógrada en el núcleo arciforme del hipotálamo (Arc). Estas incluyen neuronas que liberan hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) y dopamina. *to*, tracto óptico; *3v*, tercer ventrículo.

comportamiento parental) mediante la atenuación de las respuestas de estrés y el incremento de la empatía, entre otros efectos, mientras que la vasopresina puede ser mediadora de distintas conductas agresivas.⁴⁸ La vasopresina actúa también de forma sinérgica con la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y da lugar a la secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH; v. más adelante). La oxitocina ha sido propuesta como posible tratamiento del autismo.⁴⁹

Eminencia mediana y sistema neuronal hipofisótropo

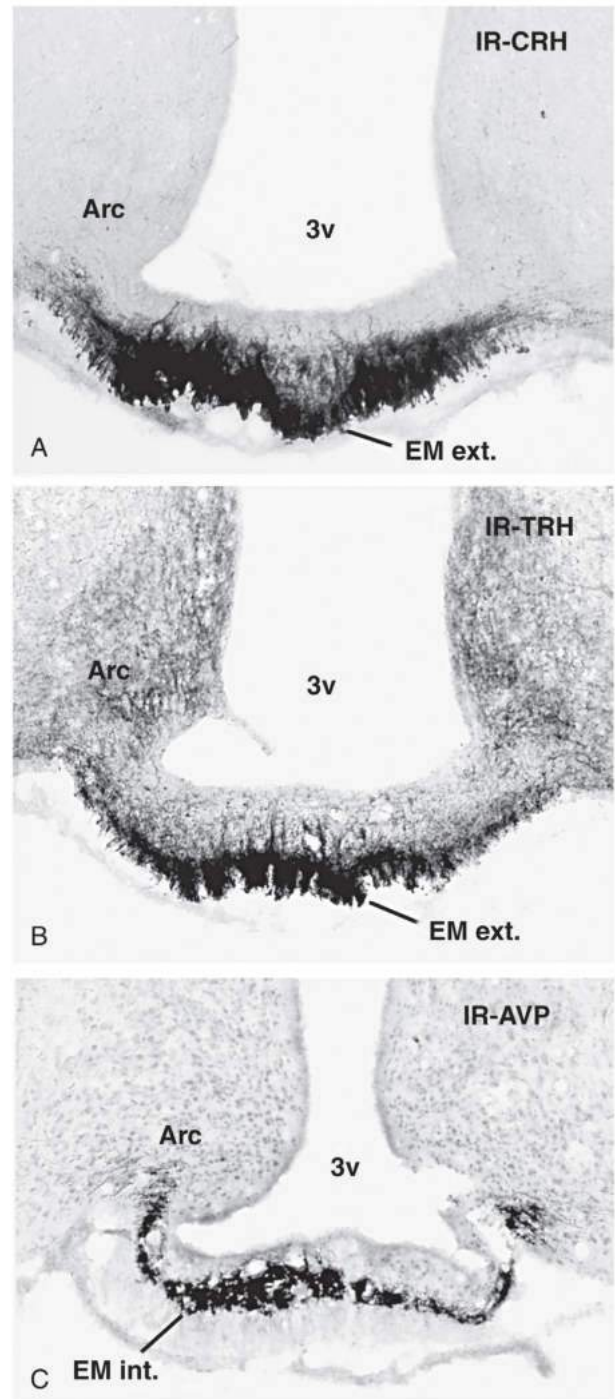
La eminencia mediana es el vínculo funcional entre el hipotálamo y la adenohipófisis. Se localiza en el centro del *tuber cinereum* y está constituida por una amplia red de vasos y terminaciones nerviosas (fig. 7.4; v. fig. 7.2).⁵⁰ Su extremadamente rica irrigación se origina en la arteria hipofisaria superior (una rama de la arteria carótida interna), que emite muchas ramas pequeñas que forman las asas capilares. Las pequeñas asas capilares se extienden hacia las zonas interna y externa de la eminencia mediana, forman anastomosis y drenan en sinusoides, que se convierten en las venas porta hipofisarias que entran en el lecho vascular de la hipófisis. El flujo de sangre en estos cortos circuitos se produce principalmente (cuando no exclusivamente) desde el hipotálamo a la hipófisis. Este plexo bien desarrollado consigue un tremendo aumento de la superficie vascular. Además, los vasos son fenestrados, lo

que permite la salida por difusión de los factores liberadores de péptidos hacia su lugar de acción en la adenohipófisis. Dado que este complejo vascular en la base del hipotálamo y su drenaje venoso «arteriolizado» hacia la hipófisis constituyen un sistema circulatorio análogo al sistema venoso porta del hígado, se ha denominado *circulación porta hipotalámico-hipofisaria*.

Se reconocen tres compartimentos distintos en la eminencia mediana: la capa endimaria interna, la zona interna y la zona externa (v. fig. 7.4).⁵⁰ Las células endimarias forman el suelo del tercer ventrículo y son especiales porque tienen microvellosidades en lugar de cilios. Las uniones estrechas en el polo ventricular de las células endimarias impiden la difusión de sustancias de alto peso molecular entre el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el espacio extracelular de la eminencia mediana. La capa endimaria también contiene células especializadas, llamadas *tanicitos*,⁵¹ que envían prolongaciones hacia otras capas de la eminencia mediana y hacia el hipotálamo mediobasal. Desde el punto de vista funcional, los tanicitos forman parte de las barreras hematoencefálica y sangre-LCR, ya que expresan proteínas de uniones estrechas, como ocludinas, ZO1 y claudinas,⁵² que regulan el acceso al hipotálamo o el LCR de sustancias circulantes y/o de sustancias secretadas hacia el interior de la eminencia mediana.⁵³ No obstante, cada vez está más claro que los tanicitos ejercen una serie de importantes funciones neuroendocrinas. Entre ellas se encuentran el transporte de hormonas, la regulación de la liberación de hormonas

TABLA 7.1 Neurotransmisores y neuromoduladores en los núcleos paraventricular y arciforme del hipotálamo

Núcleo paraventricular	Núcleo arciforme
División magnocelular	Acetilcolina
Angiotensina II	Ácido γ -aminobutírico (GABA)
Colecistocinina (CCK)	Dopamina
Dinorfinas	Dinorfina
Espexina	Enkefalinas
Foenixina	Endocannabinoides
Glutamato	Foenixina
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Galanina
Óxido nítrico (NO)	Glutamato
Oxitocina	Grelin
Urocortina 1	Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)
Vasopresina (AVP)	Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)
Divisiones parvicelulares	Kisspeptinas
Ácido γ -aminobutírico (GABA)	Melanocortinas (ACTH, α -MSH, β -MSH, γ -MSH)
Angiotensina II	Nesfatina 1
Colecistocinina (CCK)	Neurocinina B (NKB)
Dopamina	Neuromedina U
Enkefalinas	Neuropéptido Y (NPY)
Endocannabinoides	Neurotensina
Factor natriurético auricular (ANF)	Nociceptina/orfanina FQ (OFQ)
Galanina	Péptido piroglutamil-Rfamida (QRFP)
Glutamato	Péptido relacionado con el agutí (AgRP)
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Péptido relacionado con la galanina (GALP)
Hormona liberadora de tirotrópina (TRH)	Péptidos opioides (β -endorfina)
Interleucina 1 (IL-1)	Polipéptido pancreático
Nesfatina 1	Prolactina (PRL)
Neuropéptido Y (NPY)	Proopiomelanocortina (POMC)
Neurotensina	Somostatina (SST)
Óxido nítrico (NO)	Sustancia P
Péptido histidina isoleucina (PHI)	Transcrito relacionado con la cocaína y las anfetaminas (CART)
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	VGF
Péptidos parecidos a la bombesina	
Péptidos relacionados con la RF-amida (RFRP)	
Polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP)	
Somostatina (SST)	
Vasopresina (AVP)	



• **Figura 7.4** La eminencia mediana es el vínculo funcional entre el hipotálamo y la hipófisis. **A** y **B**. Distribución de la inmunorreactividad de las hormonas liberadora de corticotropina y liberadora de tirotrópina (IR-CRH e IR-TRH) en la capa externa de la eminencia mediana (ME ext.) de la rata. Los cuerpos celulares de las células productoras de CRH y TRH se localizan en la división medial del núcleo hipotalámico paraventricular. **C**. Inmunorreactividad para arginina vasopresina (IR-AVP) en las terminaciones nerviosas de la capa interna de la eminencia mediana (EM int.). Arc, núcleo arciforme; 3v, tercer ventrículo.

y de las extensiones citoplásmicas y pies terminales de los tanicitos, contiene abundantes axones no mielinizados de pequeño calibre y terminales axónicos de neuronas hipofisótropas que contienen todas las sustancias hipotalámicas liberadoras e inhibitoras. Hay dos tipos principales de neuronas que se proyectan hacia la zona externa y que

hipofisótropas, la homeostasis de la hormona tiroidea, la regulación de la reproducción, la percepción de los nutrientes, los cambios en la homeostasis energética y su capacidad para actuar como células madre/progenitoras en la neurogenia y la gliogenia, incluso en animales adultos.⁵⁴⁻⁵⁷ Algunas de estas funciones se explican con más detalle más adelante en este capítulo.

La zona interna de la eminencia mediana está formada por axones de las neuronas magnocelulares del NSO y el HPV en los que se aprecian gránulos neurosecretorios característicos, de gran tamaño, o cuerpos de Herring desplazándose hacia la neurohipófisis (v. fig. 7.4C). Además, se observan axones de las neuronas hipofisótropas y tanicitos que se dirigen hacia la capa externa de la eminencia mediana (v. fig. 7.4A y B).

Por último, la zona externa de la eminencia mediana representa el lugar de intercambio entre los factores liberadores hipotalámicos y los vasos porta hipofisarios.⁵⁰ Además de los capilares porta fenestrados

constituyen el denominado sistema tuberoinfundibular hipotalámico: 1) neuronas secretoras de péptidos (peptidérgicas), incluidas las productoras de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), la CRH y la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), somatostatina y GnRH (v. fig. 7.1), y 2) neuronas que contienen monoaminas (p. ej., dopamina, serotonina). Aunque la secreción de estas sustancias hacia la circulación porta es un mecanismo de control importante, algunos péptidos y neurotransmisores en las terminaciones nerviosas no se liberan hacia la circulación porta hipotalámico-hipofisaria, sino que regulan la secreción de otras terminaciones nerviosas. Además, algunas terminales nerviosas, como las terminaciones GnRH, están envueltas en tanicitos, que ocultan o exponen las terminaciones axónicas en respuesta a cambios en el estado funcional.^{58,59} Por tanto, hay elementos de apoyo, con sus propios conjuntos de receptores, que pueden modificar el medio neuroregulador en el hipotálamo, la eminencia mediana y la hipófisis (v. «Funciones fisiológicas de la melatonina» y «Hormona liberadora de gonadotropina y control del eje reproductor» [concretamente «Sistemas reguladores»]). Al igual que lo que ocurre en la neurohipófisis con la secreción neurohormonal, en la eminencia mediana, la despolarización de las neuronas hipotalámicas desencadena la liberación de neuropéptidos y monoaminas.

El lugar de producción, la genética y la regulación de la síntesis y la liberación de los factores liberadores de péptidos concretos se comentan en detalle en apartados posteriores. Brevemente, existen varios grupos celulares en el hipotálamo medial que contienen factores liberadores que se secretan hacia la circulación porta hipofisaria (tabla 7.2). Estos grupos celulares incluyen el núcleo infundibular (llamado *núcleo arciforme* en los roedores) (v. fig. 7.3D), el HPV (v. fig. 7.3A y C), el núcleo periventricular y un grupo de células en el área preóptica medial cerca del órgano vasculoso de la lámina terminal (OVL) (fig. 7.5). Como se ha comentado antes, las neuronas magnocelulares del NSO y el HPV emiten axones que principalmente atraviesan la zona interna de la eminencia mediana para terminar en el lóbulo neural de la hipófisis. Sin embargo, un menor número de axones magnocelulares se proyectan de forma directa hacia la zona externa de la eminencia mediana y pueden facilitar la secreción de ACTH.

Además de los terminales axónicos de la zona externa de la eminencia mediana, en la zona ventral de esta, rodeando a los vasos porta e inervando la musculatura lisa de las arteriolas precapilares que nutren al plexo capilar porta, existen haces densos de fibras procedentes del ganglio esfenopalatino que contienen péptido intestinal vasoactivo (VIP) y óxido nítrico sintasa, la enzima encargada de la síntesis de óxido nítrico (NO).⁶⁰ Como tanto el VIP como el NO son potentes vasodilatadores, estas sustancias pueden desempeñar un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo hacia la eminencia mediana, y, por tanto, hacia la adenohipófisis.

La tercera estructura que se suele agrupar como componente de la eminencia mediana es una subdivisión de la adenohipófisis llamada *parte tuberal*. Se trata de una delgada lámina de tejido glandular que rodea el infundíbulo y el tallo hipofisario. En algunos animales, el componente epitelial representa hasta un 10% de todo el tejido glandular de la adenohipófisis. La parte tuberal contiene células que producen hormona luteinizante (LH) y la tirotrópina (hormona estimulante de la tiroides [TSH]). No obstante, al contrario que los tirótrofos de la parte distal, las células productoras de TSH de la parte tuberal son más pequeñas y carecen de receptores de TRH.⁶¹ Las funciones fisiológicas de la parte tuberal en los seres humanos siguen siendo una incógnita, pero no cabe duda de que interviene en la vía de percepción lumínica en el SNC, ya que expresa altas concentraciones de receptores de melanocortina 1. Además, se sabe que en algunos mamíferos y aves, la parte tuberal interviene en la regulación de la reproducción estacional, el equilibrio energético y el peso corporal, a través de la liberación de melatonina.⁶²⁻⁶⁵ La parte tuberal secreta también una serie de sustancias, como neurocinina A, sustancia P y endocannabinoides, que intervienen en la liberación estacional de prolactina en algunas especies animales mediante su efecto directo sobre la parte distal.⁶⁶

TABLA 7.2 Fórmulas estructurales de los principales péptidos hipotalámicos humanos relacionados con la secreción de hormonas hipofisarias^a

Vasopresina

Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂ (PM = 1.084,38)

Oxitocina

Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂ (PM = 1.007,35)

Hormona liberadora de tirotrópina

pGlu-His-Pro-NH₂ (PM = 362,42)

Hormona liberadora de gonadotropina

pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ (PM = 1.182,39)

Hormona liberadora de corticotropina

Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Met-Glu-Ile-Ile-NH₂ (PM = 4.758,14)

Hormona liberadora de hormona del crecimiento

Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH₂ (PM = 5.040,4)

Somatostatina

Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys (PM = 1.638,12)

Péptido intestinal vasoactivo

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn-NH₂ (PM = 3.326,26)

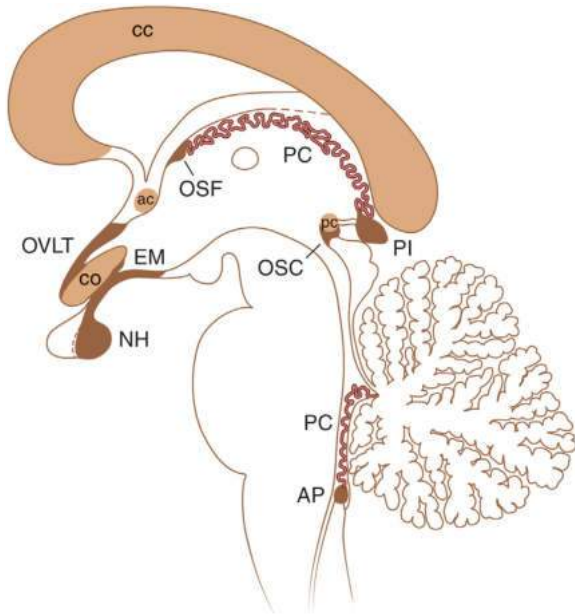
^aLos enlaces disulfuro entre los pares de cistina que producen una ciclación de los péptidos se indican con una cursiva en los residuos Cys.

pGlu, piroglutamilo; PM, peso molecular.

Órganos periventriculares

Un principio clave en neurofisiología y neurofarmacología es que el encéfalo, incluido el hipotálamo, se localiza en un entorno protegido de las señales humores.^{58,67} La exclusión de las macromoléculas se consigue por las especializaciones vasculares estructurales que constituyen la barrera hematoencefálica.⁶⁸ Estas especializaciones incluyen las uniones estrechas y adherencias de las células endoteliales de los vasos cerebrales que impiden el paso libre de las macromoléculas polarizadas, incluidas los péptidos y las hormonas. Además, los pedicelos de los astrocitos y las células microgliales perivasculares contribuyen a la integridad de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, para poder realizar el control homeostático, el encéfalo debe controlar información sensitiva clave obtenida del torrente circulatorio y que incluye las concentraciones de hormonas, metabolitos y posibles toxinas. Por ejemplo, para monitorizar señales clave, el encéfalo dispone de «ventanas hacia la circulación» u órganos periventriculares (OPV), que sirven como conducto para transportar datos periféricos hacia los grupos de neuronas clave para mantener la homeostasis.⁶⁷

Como su propio nombre indica, los OPV son estructuras especializadas que se localizan en la línea media del encéfalo a lo largo de los ventrículos tercero y cuarto. Estas estructuras incluyen el OVL, el órgano subfornical (OSF), la eminencia mediana, la neurohipófisis (neurohipófisis), el órgano subcomisural (OSC) y el área postrema



• **Figura 7.5** Corte sagital mediano del encéfalo humano para ver los órganos periventriculares (marrón oscuro). Las áreas marrón claras son el quiasma óptico (co), el cuerpo caloso (cc) y las comisuras anterior (ca) y posterior (cp). AP, área postrema; EM, eminencia mediana; NH, neurohipófisis; OSC, órgano subcomisural; OSF, órgano subfornical; OVLT, órgano vasculoso de la lámina terminal; PC, plexo coroideo; PI, glándula pineal. (Adaptado de Weindl A. Neuroendocrine aspects of circumventricular organs. In: Ganong WF, Martini L, eds. *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol 3. New York: Oxford University Press; 1973:3–32.)

(v. fig. 7.5). A diferencia de los vasos del resto del encéfalo, los vasos de los OPV tienen capilares fenestrados, que permiten el paso relativamente libre de moléculas, como las proteínas y las hormonas peptídicas. Por tanto, las neuronas y las células gliales que se localizan en el OPV tienen acceso a estas macromoléculas. Además de las características especiales de los propios vasos, los OPV disponen de una irrigación inhabitualmente rica, lo que les permite comportarse como integradores en la superficie de contacto de la barrera hematoencefálica. Varios de los OPV tienen proyecciones mayores hacia los grupos nucleares hipotalámicos que regulan la homeostasis. Por tanto, los OPV sirven como un vínculo clave entre los datos metabólicos periféricos, las hormonas, y las posibles toxinas y los grupos celulares del encéfalo, que regulan las respuestas endocrinas, autónomas y conductuales coordinadas. Un comentario detallado de las funciones fisiológicas de los OPV individuales queda fuera del ámbito de este capítulo, pero la función de cada uno de ellos se ha analizado en profundidad en varias revisiones.^{67,69-71}

Eminencia mediana

La eminencia mediana (descrita anteriormente) desempeña un papel esencial en la regulación de la parte distal. La localización anatómica de la eminencia mediana le permite servir como órgano sensitivo aferente y también como vínculo funcional entre el hipotálamo y la hipófisis. En concreto, la eminencia mediana se localiza adyacente a varios núcleos neuroendocrinos y autónomos reguladores a nivel tuberal en el hipotálamo (v. fig. 7.3). Los grupos nucleares incluyen los núcleos infundibular o arciforme, ventromedial, dorsomedial y paraventricular.

El papel que desempeñan los núcleos hipotalámicos que rodean la eminencia mediana como centros sensoriales aferentes viene avalado

por la observación de que se trata de una puerta de entrada para hormonas circulantes en el torrente sanguíneo, como la leptina, y otras procedentes del intestino, como la grelina. Se sabe con certeza que la leptina y la grelina son reguladores del peso corporal y del funcionamiento neuroendocrino, y que actúan sobre neuronas productoras de POMC y/o proteína relacionada con el agutí (AgRP)/neuropeptido Y (NPY) presentes en el núcleo arciforme.^{17,72-74} Por tanto, es probable que la eminencia mediana participe en la transferencia de información de los factores humorales a las neuronas hipotalámicas reguladoras clave del hipotálamo medial basal.⁵⁸

Órgano vasculoso de la lámina terminal y órgano subfornical

El OVLT y el OSF se localizan en la pared anterior del tercer ventrículo, la lámina terminal. El OVLT y el OSF se localizan, respectivamente, en los límites ventral y dorsal del tercer ventrículo (v. fig. 7.5). Como se localiza en la punta rostral y ventral del tercer ventrículo, el OVLT se rodea por grupos celulares de la región preóptica del hipotálamo. Igual que otros OPV, el OVLT está constituido por neuronas, células gliales y tanicitos. El OVLT se inerva por terminales axónicas que contienen varios neuropeptidos y neurotransmisores, incluidas somatostatina, angiotensina, dopamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina, oxitocina, AVP y TRH. No obstante, y al contrario de lo que ocurre en la eminencia mediana, la sangre procedente de OVLT no vierte al plexo porta, sino fundamentalmente a la región preóptica medial. Sin embargo, en los roedores, existen neuronas que contienen GnRH y rodean el OVLT que tienen proyecciones únicas con propiedades combinadas de dendritas y axones, llamadas *dendronas*, que cubren la distancia entre el OVLT y la eminencia mediana.⁷⁵ Además, el OVLT del encéfalo de la rata contiene receptores de estrógenos, y la aplicación de estrógenos o la estimulación eléctrica de este punto pueden estimular la ovulación a través de unas neuronas que contienen GnRH y que se proyectan sobre la eminencia mediana.

Las neuronas del OVLT se proyectan hacia muchas regiones cerebrales, entre las que se encuentran el núcleo preóptico, el órgano subfornical, el núcleo arciforme, el núcleo supraóptico, el tálamo medial y ciertas partes del sistema límbico. Por tanto, el OVLT está situado estratégicamente para recibir información a través del flujo sanguíneo y transmitir después esta información a regiones específicas del cerebro. En consecuencia, no es de extrañar que el OVLT esté involucrado en un conjunto de procesos muy diverso. Por ejemplo, las lesiones del OVLT y el área preóptica que lo rodea provocan una alteración en la respuesta febril tras una estimulación inmunitaria y trastornos en el equilibrio hidroelectrolítico, de la presión arterial, de la reproducción y de la termorregulación. Las lesiones grandes del OVLT atenuaron la fiebre inducida por lipopolisacáridos.⁷⁶ En concordancia con este hallazgo, se ha demostrado que los receptores para la prostaglandina E₂ se localizan dentro y alrededor del OVLT.⁷⁷ Dado que se cree que la prostaglandina E₂ es un pirógeno endógeno obligado, el OVLT puede ser un regulador clave de las respuestas febriles.

Parece que el OVLT también es capaz de percibir la osmolalidad sérica mediante células osmorreceptoras que expresan los genes de las subfamilias 1 y 4 de receptores de potencial transitorio vainilloides (TRPV),⁷⁸ y de responder a las concentraciones circulantes de angiotensina II y relaxina.^{79,80} Además, las lesiones del OVLT reducen la secreción de AVP y oxitocina en respuesta a estímulos osmóticos, mientras que la administración de solución salina hipertónica induce la activación de neuronas del OVLT.⁸¹

El OSF se localiza en el techo del tercer ventrículo por debajo del fórnix. Este OPV es clave en la regulación de la homeostasis de los líquidos y participa en la regulación de la presión arterial.⁶⁷ En concordancia con estas funciones, el OSF tiene receptores para la

angiotensina II y el péptido natriurético auricular.^{85,83} Las neuronas del OSF, a través de proyecciones directas hacia los núcleos paraventricular y supraóptico, inducen la liberación de vasopresina en la neurohipófisis y activan las neuronas del núcleo paraventricular que descienden hasta los centros simpáticos de la médula espinal que regulan la vasoconstricción y hasta otras regiones neuronales relacionadas con el equilibrio hídrico y la presión arterial, como el núcleo preóptico mediano y el OVLT.⁸⁴

El papel crucial que desempeña el OSF en el mantenimiento del equilibrio hídrico fue puesto de manifiesto por Simpson y Routenberg, que demostraron que sustancias como la angiotensina II promueven la ingesta de líquidos cuando se administran en bajas dosis mediante microinyecciones directas en el OSF.⁸⁵ En estudios posteriores se demostró que las neuronas del OSF presentan respuestas electrofisiológicas a la angiotensina II y que la estimulación del OSF induce la secreción de AVP.⁸² Al igual que el OVLT, el OSF se activa tras la administración de solución salina hipertónica.⁸¹ Es destacable el hecho de que la utilización de la tecnología de la recombinasa Cre junto con las técnicas optogenéticas ha permitido a los investigadores demostrar que la excitación de las neuronas del OSF que expresan óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) y/o calmodulina cinasa II (CaMKII), producen sed, mientras que la excitación de las neuronas que expresan el transportador vesicular de GABA la suprime.⁸⁶ En estudios posteriores se ha llegado a la conclusión de que la activación quimiogénica de las neuronas CaMKII del OSF promueve la ingesta de NaCl, lo que implica que el OSF es también el centro más importante en que se controlan las concentraciones de sodio.⁸⁷ El sodio se controla mediante el NaX, el sensor cerebral de la concentración de sodio, que es expresado por las células gliales del OSF y que, mediante la liberación de lactato, activa las neuronas GABAérgicas del OSF.⁸⁸ Aunque la mayor parte del trabajo experimental para determinar el papel que desempeña el OSF en el equilibrio hidroelectrolítico se ha llevado a cabo en roedores, la descripción de un paciente pediátrico con hipernatremia adípsica debida a autoanticuerpos frente a NaX demuestra que el OSF ejerce funciones parecidas en los seres humanos.⁸⁹

Área postrema

El área postrema se localiza en el extremo caudal del cuarto ventrículo adyacente al núcleo del tracto solitario (NTS) (v. fig. 7.5). En los roedores se trata de una estructura en la línea media situada por encima del NTS.^{67,90} Sin embargo, en los humanos, el área postrema es una estructura bilateral. Dado que esta área está situada por encima del NTS, también recibe aferencias viscerales directas de los nervios glossofaríngeo y vago. Además, el área postrema recibe aferencias directas de varios núcleos hipotalámicos. Las proyecciones eferentes hacia el área postrema incluyen proyecciones al NTS, la parte ventral y lateral del bulbo raquídeo y el núcleo parabraquial. En concordancia con su función como órgano sensitivo, el área postrema es rica en receptores para varios neuropéptidos, incluidos el péptido 1 parecido al glucagón y la amilina.⁹¹ También contiene neuronas quimiosensibles que incluyen osmorreceptores. Se cree que el área postrema es clave para la detección de posibles toxinas y la inducción de vómitos en respuesta a sustancias extrañas. De hecho, a menudo se denomina al área postrema zona gatillo de los quimiorreceptores.⁹¹

El papel fisiológico mejor conocido del área postrema es el control coordinado de la presión arterial.⁶⁷ El área postrema contiene sitios de unión para la angiotensina II, la AVP y el péptido natriurético auricular. Las lesiones del área postrema en ratas amortiguan el aumento de la presión arterial inducida por la angiotensina II.⁹² Por último, la administración de angiotensina II induce la expresión de c-Fos en las neuronas del área postrema, una señal de su activación. También se ha planteado que el área postrema interviene en la respuesta a las citocinas inflamatorias durante la respuesta febril aguda, la percepción de la glucosa en el SNC y los efectos saciantes de la amilina.⁹²

Órgano subcomisural

El OSC se localiza cerca de la unión del tercer ventrículo y el acueducto cerebral por debajo de la comisura posterior y la glándula pineal (v. fig. 7.5). Está constituido por células endimarias especializadas que secretan una proteína muy glucosilada de función desconocida. La secreción de esta proteína condiciona la agregación y formación de las denominadas fibras de Reissner.⁹³ Las glucoproteínas se extruyen a través del acueducto, el cuarto ventrículo y la luz de la médula espinal para terminar en el conducto raquídeo caudal. En el ser humano, se identifican gránulos secretores intracelulares en el OSC, pero no existen fibras de Reissner. Por eso se asume que la secreción del OSC en los humanos es más soluble y se absorbe directamente desde el LCR. En comparación con los otros OPV, se ignora en gran medida el papel fisiológico del OSC. Entre los papeles que se plantean destacan la eliminación de sustancias, incluidas las monoaminas del LCR.⁹³

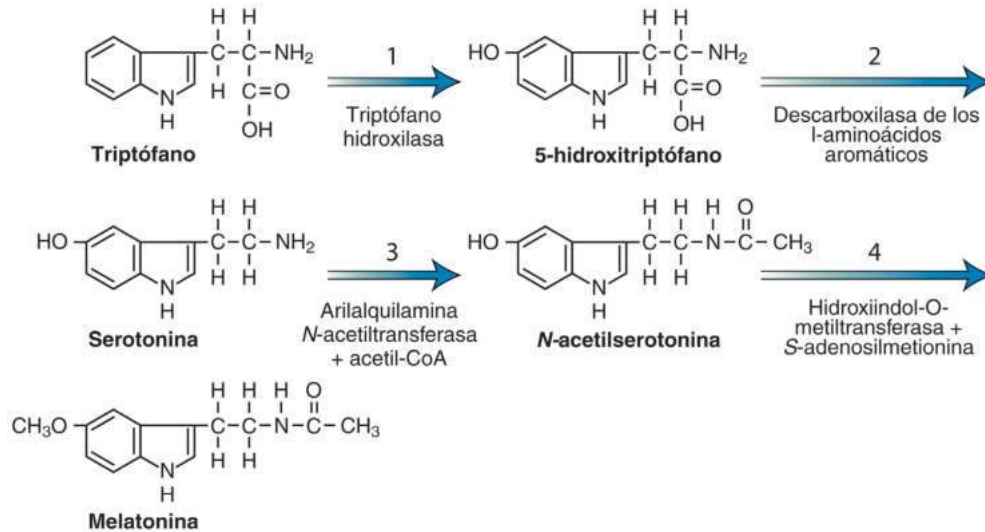
Glándula pineal

Descartes llamaba a la glándula pineal el «lugar del alma». Una perspectiva más moderna, aunque menos colorida, es que la glándula pineal integra la información codificada por la luz en las secreciones coordinadas que subyacen a los ritmos biológicos.⁹⁴ La glándula pineal es una glándula endocrina y también un OPV; deriva de células situadas en el techo del tercer ventrículo y se encuentra situada por encima de la comisura posterior cerca del nivel del complejo habenular y el acueducto de Silvio. La glándula comprende dos tipos de células, pinealocitos y células intersticiales (parecidas a la glía). Los estudios histológicos sugieren que las células de la glándula pineal son secretoras y, de hecho, esta glándula es la principal fuente de melatonina en mamíferos.

La glándula pineal es una estructura epitalámica y está constituida principalmente por células fotorreceptoras primordiales. La glándula conserva la sensibilidad a la luz en los vertebrados inferiores, como los peces y los anfibios, pero no tiene fotosensibilidad directa en los mamíferos y se ha convertido en un órgano estrictamente sensitivo en los vertebrados superiores. Sin embargo, estudios neuroanatómicos han establecido que la información codificada por la luz se transmite directamente hacia la glándula pineal a través de una vía polisináptica.⁹⁵ Esta serie de sinapsis determina en último término la innervación de la glándula por terminaciones nerviosas simpáticas noradrenérgicas, que son reguladores clave de la producción y liberación de la melatonina. De forma específica, las células ganglionares retinianas inervan directamente el NSQ del hipotálamo a través del tracto retinohipotalámico. El NSQ, a su vez, aporta aferencias al HPV parvicelular dorsal, un grupo celular clave en el control autónomo y neuroendocrino. Esta vía incluye proyecciones intrahipotalámicas directas e indirectas. El HPV, a su vez, aporta innervación directa a las neuronas preganglionares simpáticas de la columna de células intermediolateral de las regiones torácicas de la médula espinal. Las neuronas preganglionares simpáticas inervan las neuronas posganglionares del ganglio cervical superior y al final aportan la innervación noradrenérgica a la glándula pineal (v. «Unidad hipotalámico-hipofisaria»). Este circuito representa el sustrato anatómico por el que la luz regula la secreción de melatonina mediante la liberación de noradrenalina. En presencia de luz, ya sea la iluminación matinal o un rayo lumínico, se inhibe la liberación de noradrenalina, con lo que la síntesis de melatonina queda interrumpida. En ausencia de estímulos lumínicos, los ritmos de la glándula pineal persisten, pero no se ajustan al ciclo luz-oscuridad externo.

La glándula pineal es la fuente de la melatonina

La principal hormona secretada por la glándula pineal es la melatonina. Sin embargo, en la glándula pineal existen otras aminas biógenas, péptidos y GABA. La melatonina procedente de la glándula pineal se sintetiza a partir de triptófano, que, en primer lugar, es transfor-



• **Figura 7.6** Biosíntesis de melatonina a partir del triptófano en la glándula pineal. El paso 1 lo cataliza la triptófano hidroxilasa; el paso 2, la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos; el paso 3, la arilalquilamina N-acetiltransferasa, y el paso 4, la hidroxiindol-O-metiltransferasa. (Tomado de Wurtman RJ, Axelrod J, Kelly DE. Biochemistry of the pineal gland. In: Wurtman RJ, Axelrod J, Kelly DE, eds. *The Pineal*. New York: Academic Press; 1968:47–75.)

mado en 5-hidroxitriptófano mediante triptófano hidroxilasa y después descarboxilado, y da lugar a serotonina (5-HT). Dos pasos más conducen a la conversión de la 5-HT en melatonina; el primero, que es el paso limitante de la velocidad del proceso, es catalizado por la enzima arilalquilamina N-acetiltransferasa (AANAT) y da lugar a N-acetilserotonina, al que sigue la transferencia de un grupo metilo desde la S-adenosilmetionina al grupo 5-hidroxilo de la N-acetilserotonina, catalizada por la enzima hidroxiindol-O-metiltransferasa (HIOMT) (fig. 7.6).⁹⁶ La melatonina interviene de forma clave en la regulación de muchos ritmos circadianos, y un principio fundamental de la biología circadiana es que la síntesis de melatonina está controlada de forma exquisita.⁹⁷ Las concentraciones de ARNm de AANAT, la actividad de AANAT, y la síntesis y liberación de la melatonina se regulan de forma circadiana y dependen del ciclo luz-oscuridad, de forma que se cree que la señal más importante es la oscuridad.^{94,96} Las concentraciones de melatonina y AANAT son máximas durante la oscuridad y disminuyen de forma abrupta cuando aparece la luz. No se produce ningún almacenamiento relevante de melatonina; se libera hacia la sangre o el LCR nada más sintetizarse en proporción a la actividad de la AANAT, pero posee una semivida muy corta (minutos) debido a la 6-hidroxilación hepática.

La ausencia de luz determina en último término la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas posganglionares, que actúan sobre los receptores β-adrenérgicos de los pinealocitos, con el consiguiente aumento de la actividad adenilato ciclasa y síntesis de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) a partir de trifosfato de adenosina. El aumento de las concentraciones de AMPc intracelular activa cascadas de transducción de señales distales, incluidas las subunidades catalíticas de la proteína cinasa A y la fosforilación del elemento de respuesta al AMPc (ERC). Los ERC se han identificado en el promotor de AANAT.⁹⁸ Por tanto, la luz (o su ausencia), actuando a través del sistema nervioso simpático, induce un incremento del AMPc, que es un regulador fundamental de la transcripción de AANAT y la síntesis de melatonina, que al final se traduce en un incremento espectacular de las concentraciones de esta sustancia a lo largo del día.⁹⁵ No obstante, en los estudios comparativos entre especies de las funciones fisiológicas de la melatonina, se deben tener en cuenta las importantes diferencias de la regulación de la melatonina en roedores y seres humanos. Por ejemplo, para inducir una supresión nocturna equivalente de la

melatonina, en los seres humanos es precisa una cantidad de luz significativamente mayor, hasta de cuatro unidades logarítmicas más,⁹⁹ y el control de la AANAT en los seres humanos es fundamentalmente postranscripcional, y no transcripcional.⁹⁶

Funciones fisiológicas de la melatonina

Una de las funciones mejor caracterizadas de la melatonina es la regulación del eje reproductor, incluida la secreción de gonadotropinas,¹⁰⁰ y la cronología y aparición de la pubertad (v. «Hormona liberadora de gonadotropina y control del eje reproductor»). La potente regulación del eje reproductor por la melatonina está bien establecida en roedores y animales domésticos, como las ovejas. Se observó a nivel experimental que la extirpación de la glándula pineal producía pubertad precoz. Además, las ratas macho expuestas a una oscuridad constante o ciegas por enucleación tenían atrofia testicular y menores concentraciones de testosterona. Estos efectos profundos de involución gonadal se normalizan al extirpar la glándula pineal.⁹⁵ La importancia fisiológica de la melatonina posiblemente sea máxima en especies que se definen como reproductoras estacionales. De hecho, ahora se conoce la importancia de esta sustancia en la regulación de la capacidad reproductora de especies como ovejas o caballos. Este tipo de estrategia reproductora posiblemente ha evolucionado para sincronizar la duración del día con el período gestacional de la especie, de forma que se asegure que la descendencia nace en momentos favorables del año y así maximizar la viabilidad de los jóvenes. Es interesante destacar que, a pesar de la potente y constante correlación entre la alteración de la secreción de melatonina, la duración del día y la reproducción estacional en diversas especies, el signo de esta señal puede ser positivo o negativo en función del nicho ecológico de cada especie.

Cada vez se va comprendiendo mejor la vía de señalización mediante la cual la melatonina regula la reproducción y la pubertad en especies estacionales. Los cambios en la duración nocturna de la melatonina proporcionan información fotoperiódica a las células de la parte tuberal a través de los receptores MT1, que se expresan en grandes cantidades en estas células y regulan proteínas como Cry1, que están asociadas al reloj biológico y de las que depende la síntesis de TSH-β.^{101,102} La TSH-β actúa como señal paracrina procedente de la parte tuberal, y se une a los receptores de TSH de los tanicitos, cuyos pies terminales se encuentran en posición inmediatamente dorsal con respecto a la

parte tuberal. La TSH- β regula la expresión de las yodotironina desyodasas de tipo 2 (D2) y de tipo 3 (D3) en los tanicitos, enzimas que activan o inactivan, respectivamente, la hormona tiroidea, por lo que controlan la biodisponibilidad de hormona tiroidea en el hipotálamo mediobasal.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Cuando los días son largos (o la duración de la melatonina corta), se incrementa la expresión de D2, con lo que la disponibilidad de T_3 es mayor, mientras que cuando los días son cortos (o la duración de la melatonina larga), se incrementa la expresión de D3, y se reduce la disponibilidad de T_3 en el hipotálamo mediobasal. Un incremento de la biodisponibilidad de T_3 da lugar a la activación de la reproducción, fenómeno que puede ser replicado mediante la inserción de un implante de T_3 en el hipotálamo de reproductores estacionales mantenidos en condiciones de días cortos en las que, sin el implante, la reproducción se encontraría inactivada.¹⁰⁶ En el mecanismo mediante el que la hormona tiroidea afecta a la secreción de GnRH interviene la regulación del confinamiento de los terminales axónicos GnRH en la región externa de la eminencia mediana por parte de los pies terminales de los tanicitos. Cuando se administra hormona tiroidea directamente en el hipotálamo, estos pies de los terminales axónicos se retraen, con lo que la GnRH secretada puede acceder directamente a los vasos porta fenestrados para ser transportada hasta la parte distal.^{107,108} Los receptores de hormona tiroidea abundan también en todo el hipotálamo, y es posible que intervengan en la regulación de la kisspeptina,¹⁰⁹ una hormona que desempeña un papel esencial en la liberación pulsátil de la GnRH (v. «Hormona liberadora de gonadotropina y control del eje reproductor»).

Receptores de melatonina

La melatonina media algunos de sus efectos actuando sobre una familia de GPCR, que se han caracterizado por abordajes farmacológicos, neuroanatómicos y moleculares.^{94,96,97} El primer miembro de esta familia, MT1 (Mel_{1a}), es un receptor de alta afinidad aislado originalmente en melanóforos de *Xenopus*. El segundo, MT2 (Mel_{1b}), tiene una homología aproximada del 60% con MT1. Un tercer receptor en los mamíferos, MT3, no es un GPCR, sino un sitio de unión de alta afinidad en la enzima citosólica quinona reductasa 2, que participa en la detoxificación celular y que puede explicar algunos de los efectos antioxidantes de la melatonina.^{94,96} La melatonina se comporta también como eliminador directo de radicales libres en la detoxificación de especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno.⁹⁵

Cada vez se comprenden mejor los mecanismos de los efectos de la melatonina en la regulación y mantenimiento de los ritmos circadianos. Por ejemplo, la melatonina inhibe la actividad de las neuronas en el NSQ del hipotálamo, el principal marcapasos circadiano en el encéfalo de los mamíferos.^{97,110,111} La melatonina puede regular varios ciclos circadianos en los mamíferos, posiblemente mediante la inhibición de las neuronas del NSQ. Las evidencias neuroanatómicas sugieren que muchos de los efectos de la melatonina sobre los ritmos circadianos se deben a su acción sobre los receptores MT1, dado que la distribución del ARNm de MT1 se corresponde con los sitios de unión de melatonina radiomarcada en las regiones cerebrales importantes, entre las cuales se incluyen el NSQ, la retina y la parte tuberal de la adenohipófisis. El receptor MT2 se expresa también en la retina y el encéfalo, sobre todo en el NSQ, pero evidentemente en concentraciones muy inferiores y más en relación con los efectos de desplazamiento de fase de la melatonina.^{96,97,110}

Los estudios genéticos en ratones han ayudado también a aclarar las funciones relativas de los distintos receptores de melatonina en los efectos de esta hormona. La delección selectiva (deficiencia) del receptor MT1, pero no del MT2, abolió por completo la capacidad de la melatonina de inhibir la actividad de las neuronas del NSQ.^{111,112} Varios estudios han indicado que la inhibición de las neuronas del NSQ por la melatonina tiene gran importancia fisiológica. La melatonina puede explicar el mecanismo por el cual la luz induce cambios de fase. Sin embargo, se debe recordar que la ausencia del gen *MT1* no

bloquea la capacidad de la melatonina de inducir estos cambios de fase. Estos resultados inesperados y en cierta medida confusos han llevado a plantear la posibilidad de que MT2 participe en los desplazamientos de fase inducidos por la melatonina, dado que este receptor puede expresarse en el NSQ en el encéfalo humano.⁹⁶

Tratamiento con melatonina en seres humanos

Se plantea que la melatonina realiza múltiples funciones beneficiosas, incluidas el retraso o la reversión del envejecimiento, la regulación del sistema autónomo cardiovascular de la presión arterial, la protección frente a las lesiones isquémicas tras la perfusión vascular y el fomento de la función inmunitaria.^{94-96,113,114} Sin embargo, la función mejor establecida y estudiada de la melatonina en los humanos es el desplazamiento de fase y el reajuste de los ritmos circadianos. En este contexto se ha empleado la melatonina como tratamiento del desfase horario, y puede ser eficaz como tratamiento de los trastornos de sueño de base circadiana.¹¹⁵ Además, se ha demostrado que la administración de melatonina regula el sueño en los humanos, aunque dos metaanálisis de los trabajos publicados sobre la melatonina en el tratamiento de los trastornos del sueño primarios o secundarios llegaron a la conclusión de que existen evidencias limitadas sobre su eficacia clínica, aunque este compuesto es seguro cuando se usa a corto plazo (≤ 3 meses).^{116,117} También se ha señalado que el tratamiento con melatonina puede ejercer efectos oncostáticos sobre diversos tumores, al actuar como antioxidante y reducir la presión arterial en pacientes hipertensos, mejorar los trastornos depresivos mayores y la ansiedad, actuar como antiinflamatorio en la artritis reumatoide y en la osteoartritis, y debido a su función protectora frente al estrés oxidativo, ser potencialmente útil para tratar las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson y de Huntington, así como la esclerosis amiotrófica.^{118,119}

Hormonas hipofisótropas y ejes neuroendocrinos

Tras la demostración en la primera mitad del siglo xx de que la secreción hipofisaria está regulada por hormonas hipotalámicas liberadas hacia la circulación porta, empezaron los esfuerzos por identificar los factores liberadores hipotalámicos. Esta búsqueda de las neurohormonas hipotalámicas con capacidad de regular la adenohipófisis se centró en extractos de la eminencia mediana, el lóbulo neural y el hipotálamo de ovejas y cerdos. Para hacerse idea del enorme esfuerzo que esta tarea representó, basta decir que se necesitaron aproximadamente 250.000 fragmentos de hipotálamo para purificar y caracterizar el primero de estos factores, la TRH.¹⁰ Estas sustancias hipofisótropas se llamaron inicialmente *factores liberadores*, pero actualmente se conocen más como *hormonas liberadoras*.

Todas las hormonas hipotalámicas reguladoras de la hipófisis más importantes son péptidos, con la notable excepción de la dopamina, que es una amina biógena y el factor inhibidor de la prolactina (PIF; v. comentario posterior y tabla 7.2). Todas ellas están disponibles para la investigación clínica o los estudios diagnósticos, y se prescriben de forma general agonistas de la dopamina, análogos GnRH y análogos somatostatina con fines terapéuticos.

Además de regular la liberación de hormonas, algunos factores hipofisótropos controlan la diferenciación y proliferación de las células hipofisarias y la síntesis hormonal. Algunos actúan sobre más de una hormona hipofisaria. Por ejemplo, TRH es un potente liberador de prolactina (PRL) y de TSH, y en algunas circunstancias libera corticotropina (ACTH) y hormona del crecimiento (GH). GnRH libera tanto la LH como la estimulante del foliculo (FSH). La somatostatina inhibe la secreción de GH, TSH y una amplia variedad de hormonas no hipofisarias. El principal inhibidor de la secreción de PRL, la dopamina, también inhibe la secreción de TSH, gonadotropina y, en determinadas circunstancias, GH. El control doble se ejerce por la

interacción de hormonas hipotalámicas estimuladoras e inhibidoras. Por ejemplo, la somatostatina interactúa con la hormona liberadora de hormona del crecimiento y TRH para controlar la secreción de GH y TRH, respectivamente, mientras que la dopamina interactúa con los factores liberadores de prolactina (PRF) para regular la secreción de PRL. Algunas hormonas hipotalámicas se comportan de forma sinérgica; por ejemplo, CRH y AVP cooperan para regular la liberación de ACTH hipofisaria.

La secreción de las hormonas liberadoras se regula a su vez por neurotransmisores y neuropéptidos liberados por una compleja serie de neuronas que establecen sinapsis con las neuronas hipofisótropas. El control de la secreción se consigue también gracias a un control de retroalimentación por hormonas como los glucocorticoides, los esteroides gonadales, la hormona tiroidea, las hormonas de la adenohipófisis (control mediante un asa de retroalimentación corta) y los propios factores hipofisótropos (control mediante un asa de retroalimentación ultracorta).

La distribución de hormonas hipofisótropas no se limita al hipotálamo, y se puede encontrar también en muchas otras regiones cerebrales y periféricas, siendo producidas en este caso por células no hipofisótropas y ejerciendo allí funciones no relacionadas con la regulación hipofisaria. La mayor parte de los péptidos, hormonas y neurotransmisores implicados en la regulación del control hipotalámico-hipofisario ejercen sus acciones mediante señales transmitidas por miembros de la extensa familia de GPCR.

Conceptos de retroalimentación en neuroendocrinología

Para comprender la regulación de cada eje hipotálamo-hipófisis-órgano diana, es importante entender algunos conceptos básicos de los sistemas homeostáticos. Aquí se presenta una explicación sencilla del control mediante retroalimentación en relación con la regulación neuroendocrina. Los sistemas hormonales forman parte de un asa de retroalimentación en la que la variable controlada (en general, la concentración de la hormona en la sangre o algún marcador bioquímico asociado a esta) determina la velocidad de secreción de la hormona. En los sistemas de retroalimentación negativos, la variable controlada inhibe la secreción de hormona, y en los positivos, la aumenta. Tanto los sistemas de retroalimentación endocrina positivos como negativos pueden ser parte de un asa cerrada, en cuyo caso la regulación se limita totalmente a las glándulas reguladoras que interactúan, o abierta, en la que el sistema nervioso influye sobre el circuito de retroalimentación. En todos los sistemas de retroalimentación hipofisarios existen aferencias del sistema nervioso que pueden modificar el punto de ajuste del sistema de control o introducir elementos de asa abierta que pueden influir o predominar sobre los elementos del circuito de asa cerrada.

A la hora de organizar los sistemas de retroalimentación se pueden identificar tres variables controladas: un elemento sensor, que detecta la concentración de la variable controlada; una aferencia de referencia, que define las concentraciones control adecuadas, y una señal de error, que determina la respuesta del sistema. La aferencia de referencia es el punto de ajuste del sistema.

Los sistemas de control mediante retroalimentación de las hormonas recuerdan a sistemas de ingeniería en el sentido de que la concentración de la hormona en la sangre (o alguna función de esta) regula la producción por parte de la glándula controlada. Sin embargo, los sistemas de retroalimentación hormonal se diferencian de los sistemas de ingeniería en que el elemento sensor y el elemento de aferencia de referencia no se distinguen con claridad. El punto de ajuste de la variable controlada viene determinado por una compleja cascada que empieza con la cinética de unión al receptor y las actividades de sucesivos mensajeros intermedios. Existen modelos sofisticados que incorporan elementos de control, análisis de compartimentos y velo-

cidad de producción y eliminación para muchos sistemas. De hecho, este tipo de modelos aplicados en la programación del desarrollo, las cascadas de transmisión de señales intracelulares y los circuitos neurales, además de en los sistemas de retroalimentación endocrinos, se suelen conocer como *biología de sistemas*.¹²⁰

Ritmos endocrinos

Virtualmente todas las funciones de los animales vivos (independientemente de su puesto en la escala evolutiva) están sujetas a cambios periódicos o cíclicos, muchos de los cuales vienen condicionados principalmente por el sistema nervioso (tabla 7.3).^{121,122} La mayor parte de los cambios periódicos se producen libremente, en el sentido de que son intrínsecos al organismo, independientes del entorno y vienen controlados por un reloj biológico.

La mayoría de los ritmos libres son coordinados por signos externos (pistas), como los cambios luz-oscuridad, los patrones de ingesta, los ciclos de los períodos lunares o la relación entre la duración del día y la noche. Las señales externas de este tipo (*cronómetro*) no son las responsables del ritmo, sino que aportan la pista temporal que lo sincroniza. Muchos ritmos endógenos siguen un período de ~24 h (circadiano o ritmo diurno). Los cambios circadianos siguen un programa intrínseco de ~24 h de duración, mientras que los ritmos diurnos pueden ser

TABLA 7.3 Términos empleados para describir los fenómenos endocrinos cíclicos

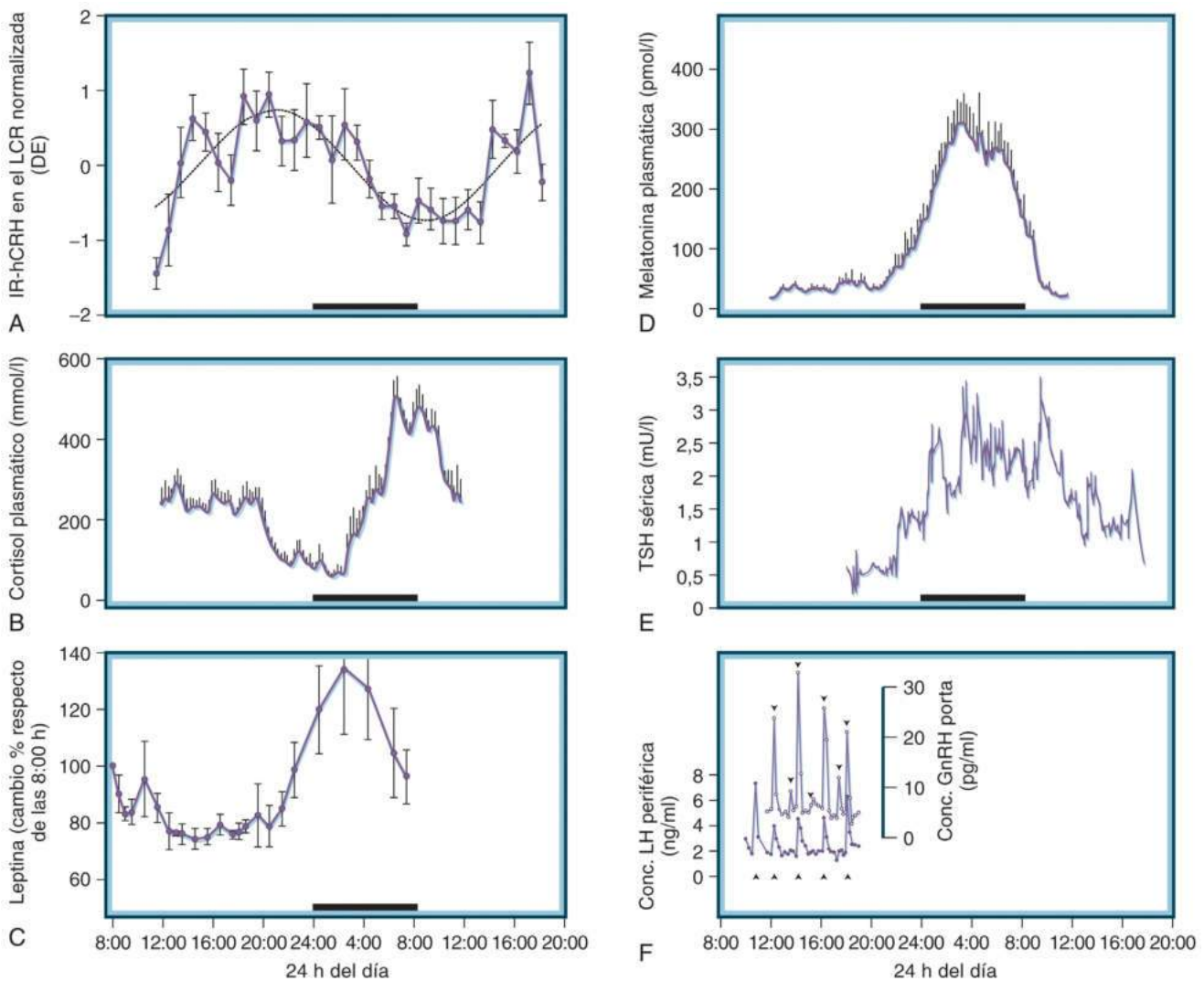
Término	Definición
Período	Duración del ciclo
Circadiano	Aproximadamente 1 día (24 h)
Diurno	Exactamente 1 día
Ultradiano	Menos de 1 día (minutos u horas)
Infradiano	Más de 1 día (mes o año)
Media	Media aritmética de todos los valores en un ciclo
Rango	Diferencia entre los valores máximos y mínimos
Valle	Nivel mínimo (estimado a partir de los cálculos matemáticos de ajuste de la curva)
Acrofase	Tiempo hasta los niveles máximos (estimado a partir del ajuste de la curva)
Cronómetro	Referencia externa, que suele ser el ciclo luz-oscuridad, que sincroniza los ritmos endógenos
Sincronización	Proceso de regulación de un ritmo endógeno por un cronómetro
Desplazamiento de fase	Cambio inducido en un ritmo endógeno
Reloj intrínseco	Estructuras neurales que tienen la capacidad intrínseca de generar ritmos espontáneos; en el caso de los ritmos circadianos, estos se localizan en el núcleo supraquiasmático

Modificado de Van Cauter E, Turek FW. Endocrine and other biological rhythms. In: DeGroot LJ, ed. *Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1995:2497–2548.

circadianos o depender de los cambios en la luz y la oscuridad. Los ritmos que suceden con una frecuencia mayor de una vez al día se llaman ultradianos. Los ritmos infradianos ocurren con una frecuencia menor de una vez al día, como sucede con el ciclo menstrual humano, que dura ~27 días, o los patrones de reproducción anual de algunos animales.

La mayoría de los ritmos endocrinos son circadianos (fig. 7.7). La secreción de GH y PRL en el ser humano es máxima poco después de conciliarse el sueño, y la de cortisol alcanza el máximo entre las 2 y las 4 de la madrugada. La secreción de TSH es mínima entre las 4 y las 7 de la tarde y máxima entre las 9 de la noche y las 5 de la madrugada. La secreción de gonadotropinas en adolescentes aumenta por la noche. Sobre el ciclo circadiano se superponen brotes de secreción

hormonal ultradianos. La secreción de LH durante la adolescencia se caracteriza por pulsaciones rápidas y de gran amplitud durante la noche, mientras que en los individuos sexualmente maduros estos brotes de secreción tienen una amplitud menor y ocurren durante las 24 h del día. La GH, la ACTH y la PRL se secretan también en pulsos breves bastante regulares. Las fluctuaciones a corto plazo de la secreción hormonal tienen una importante significación funcional. En el caso de LH, el ritmo de secreción endógeno normal de la hipófisis refleja la liberación pulsátil de GnRH. El período de ~90 min entre los picos de LH se corresponde con la programación óptica de los pulsos de GnRH para inducir la máxima estimulación hipofisaria. La secreción episódica de GH también aumenta su potencia biológica,



• **Figura 7.7** Ritmos diurnos de (A) la hormona liberadora de corticotropina, (B) el cortisol, (C) la leptina, (D) la melatonina y (E) la tirotrina (TSH) en los humanos; (F) relación entre la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y de hormona luteinizante (LH) en las ovejas. IR, inmunorreactivo; LCR, líquido cefalorraquídeo. (Tomado de Kling MA, DeBellis MD, O'Rourke DK, et al. Diurnal variation of cerebrospinal fluid immunoreactive corticotropin-releasing hormone levels in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:233–239, Fig. 3; van Coevorden A, Mockel J, Laurent E, et al. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiol.* 1991;260:E651–E661, Fig. 1A y C; Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest.* 1996;97:1344–1347, Fig. 2; Brabant G, Prank K, Ranft U, et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:403–409, Fig. 2B; y Clarke IJ, Cummins JT. The temporal relationship between gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes. *Endocrinology.* 1982;111:1737–1739, Fig. 2A.)

aunque en muchos ritmos no está clara la función. La mayor parte de las actividades homeostáticas también son rítmicas, incluida la temperatura corporal, el equilibrio hídrico, el volumen de sangre, el sueño y la actividad.^{123,124}

La valoración de la función endocrina debe tener en cuenta la variabilidad de las concentraciones de la hormona en la sangre. Por tanto, la obtención de muestras en momentos diferentes durante el día o la noche puede servir como indicador dinámico útil de la función hipotalámico-hipofisaria. Por ejemplo, la pérdida del ritmo diurno de secreción de GH y ACTH puede ser un signo precoz de disfunción hipotalámica. Además, el momento óptimo para administrar los glucocorticoides para la supresión de la secreción de ACTH (como tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita) debe tener en consideración el grado variable de supresibilidad del eje en distintos momentos del día.

Las estructuras neurales mejor conocidas como responsables de ritmos circadianos son los NSQ, estructuras pares en el hipotálamo anterior por encima del quiasma óptico.^{121,124} Las células individuales del NSQ tienen una capacidad intrínseca de oscilar con un patrón circadiano debido a la existencia de un circuito de retroalimentación transcripción-traducción autónomo de la célula en el que participan los factores de transcripción CLOCK y BMAL1, que interactúan con los promotores de los genes *período* (*PER*) y *criptocromo* (*CRY*).¹²⁵ Cuando se producen lesiones bilaterales, los ritmos circadianos discurren libremente, lo que conlleva la perturbación del ciclo sueño-vigilia y de los ritmos diarios normales de alimentación, bebida, y secreción de melatonina y otras hormonas adenohipofisarias.^{126,127} Los ritmos normales se pueden recuperar trasplantando el NSQ de nuevo a los animales lesionados.¹²⁸

Además de la proyección masiva de la retina al hipotálamo que se ha descrito anteriormente y a través de la cual se transporta péptido activador de adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP) y óxido nítrico, el NSQ recibe señales neuronales procedentes de muchos núcleos, entre ellas las derivadas de proyecciones axónicas que contienen GABA y NPY y que proceden de la hojuela intergeniculada del tálamo, así como neuronas serotoninérgicas del rafe mesencefálico, el sistema límbico (hipocampo, núcleo del lecho de la estría terminal [NLET], área septal) y el propio hipotálamo. Estas señales son importantes para la modulación de los ritmos endógenos de cada una de las células del marcapasos del NSQ e intervienen en los efectos de desplazamiento de fase de la actividad de este marcapasos.¹²⁹ El NSQ también está organizado de forma que permite muchas interacciones recíprocas entre las neuronas mediadas por GABA en contactos sinápticos directos. Es especialmente rico en neuropéptidos, incluidos AVP, VIP, péptido liberador de gastrina (GRP) y calretinina. El NSQ responde también a la melatonina a través de los receptores de melatonina.^{94,96} Algunos estudios han indicado que la función de marcapasos intrínseco no es única de las neuronas del NSQ; se encuentran también osciladores circadianos en muchos tejidos periféricos.¹²⁴

Los cambios metabólicos en el NSQ, como el aumento de la captación de 2-desoxiglucosa y el aumento de la concentración de VIP, se asocian a los ritmos circadianos. Este núcleo se proyecta indirectamente hacia la glándula pineal a través del HPV y el sistema nervioso autónomo (v. anteriormente) y regula su actividad, y también indirectamente hacia el hipotálamo preóptico medial a través de la zona subparaventricular dorsal, donde regula el punto de ajuste de la temperatura corporal y la ingesta calórica alimenticia.^{129,121} Sin embargo, la mayor parte de las eferencias del NSQ se produce a través de un tronco que se dirige en sentido dorsolateral a través de la zona subparaventricular ventral y que termina en el núcleo hipotalámico dorsal medial. Las vías polisinápticas que participan en estas estructuras son responsables de las acciones del NSQ sobre los ritmos circadianos de la termorregulación, la secreción de glucocorticoides, el sueño, el despertar y la ingesta.^{121,125}

Los ritmos circadianos durante la vida fetal son regulados por los ritmos circadianos maternos.¹³⁰ Los cambios circadianos se pueden detectar 2-3 días antes del nacimiento, y el NSQ de los fetos de esta edad

muestra ritmicidad espontánea *in vitro*. La regulación materna de los ritmos circadianos fetales puede venir mediada por la melatonina circulante o por cambios cíclicos en la ingesta de alimentos por parte de la madre. La programación temporal del marcapasos circadiano puede modificarse en el ser humano mediante la administración de triazolam, una benzodiacepina de acción rápida, por la melatonina (descrita anteriormente) o también por las alteraciones en los patrones con iluminación intensa.⁹⁹

Hormona liberadora de tirotrópina

Estructura química y evolución

La TRH, la hormona hipofisotropa peptídica corta, es el tripéptido piroGlu-His-Pro-NH₂. Seis copias de la secuencia de péptidos de la TRH se codifican en el gen de la prohormona de la TRH humana (fig. 7.8).¹³¹ El precursor pro-TRH de la rata contiene cinco repeticiones del péptido de TRH flanqueadas por residuos dibásicos (Lys-Arg o Arg-Arg), junto con siete o más péptidos distintos de TRH.¹³² Dos prohormona convertasas, PC1 y PC2, rompen el extremo carboxiterminal (extremo COOH) de estos residuos dibásicos cuando la molécula de prohormona atraviesa la vía secretora regulada. La carboxipeptidasa E elimina entonces los residuos dibásicos, dejando la secuencia Gln-His-Pro-Gly. Este péptido a continuación se amida en el extremo COOH por la monooxigenasa α -amidante de peptidilglicina (PAM), en la que Gly se comporta como el donante de amidas. El residuo piroglutamato aminotermino (NH₂-terminal) se produce por ciclación de la Gln.

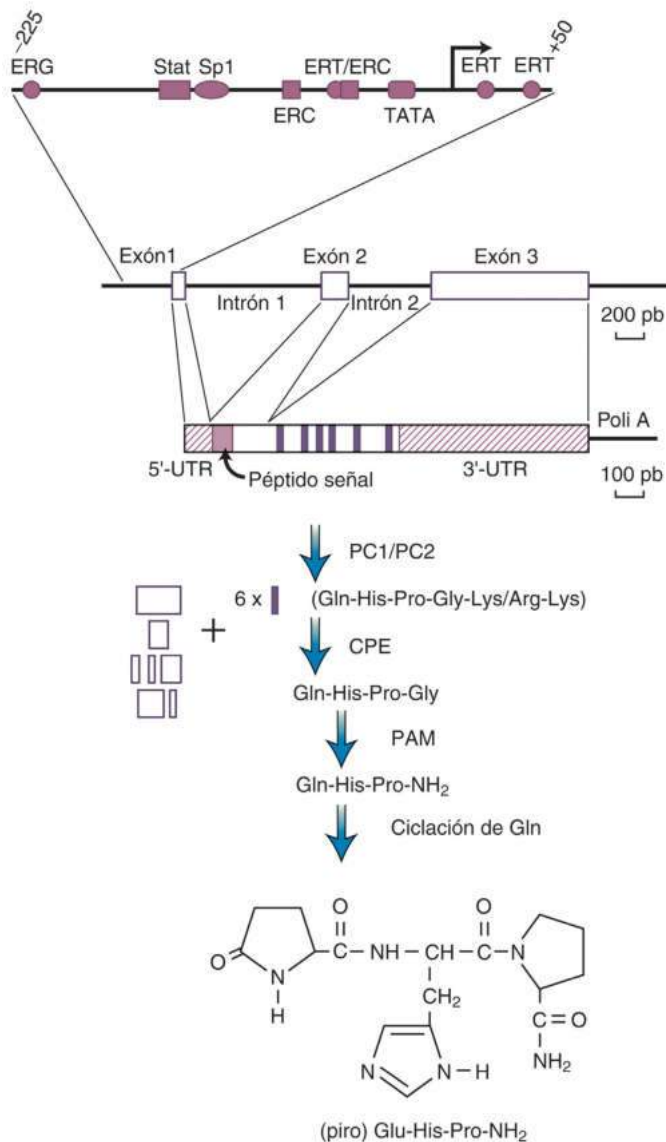
La TRH es un péptido antiguo desde un punto de vista filogenético; se ha aislado de vertebrados primitivos, como la lamprea, e incluso de invertebrados, como el caracol. La TRH se expresa de forma amplia tanto en el SNC como en su periferia en los anfibios, reptiles y peces, pero no estimula la liberación de TSH en estos vertebrados poiquilothermos. Por tanto, la TRH realiza múltiples actividades centrales y periféricas, y fue considerada un factor hipofisotrofo intermedio durante la evolución de los vertebrados, quizá, en concreto, un factor necesario para la regulación coordinada de la homeostasis de la temperatura.

Aunque el tripéptido de TRH es la única hormona establecida codificada dentro de esta gran prohormona, la pro-TRH de la rata genera otros siete péptidos más, con distribuciones tisulares únicas. Se han descrito varias actividades biológicas de estos péptidos: pro-TRH (160-169) puede ser un factor hipofisotrofo porque se libera en secciones del hipotálamo y potencia los efectos liberadores de TSH de TRH. La pro-TRH (178-199) se libera también en la eminencia mediana y se ha descrito que estimula la liberación de PRL o posiblemente actúe como un factor inhibitorio de la liberación de la corticotropina.¹³⁴

Efectos sobre la hipófisis y mecanismo de acción

Tras la inyección intravenosa de TRH en humanos, las concentraciones séricas de TSH aumentan en pocos minutos,¹³⁵ tras lo cual se produce un aumento de las concentraciones de triyodotironina (T₃); también aumenta la liberación de tiroxina (T₄), pero el cambio en las concentraciones sanguíneas de T₄ no se puede demostrar en general, porque existe un gran depósito de T₄ circulante (la mayor parte unida a proteínas transportadoras). La acción de TRH sobre la hipófisis se bloquea mediante el tratamiento previo con hormona tiroidea, que es un elemento clave del control mediante retroalimentación negativa de la secreción hipofisaria de TSH.

La TRH también es un potente factor liberador de prolactina.¹³⁵ La evolución temporal de la respuesta de las concentraciones de PRL en sangre a TRH, las características dosis-respuesta y la supresión mediante el tratamiento previo con hormona tiroidea (fenómenos que se producen en paralelo con los cambios de la secreción de TSH) sugieren que la TRH puede estar implicada en la regulación de la secreción de PRL. Además, existe TRH en la sangre porta hipotalámico-hipofisaria de ratas lactantes. Sin embargo, es poco probable que sea un regulador fisiológico de la secreción de PRL, porque la respuesta de esta sustancia



• **Figura 7.8** Estructura del gen, el ARN mensajero y la prohormona de la hormona liberadora de tirotrina humana (TRH), que muestra seis repeticiones de la secuencia peptídica de TRH codificadas en el exón 3. CPE, carboxipeptidasa E; ERC, elemento de respuesta al AMP cíclico; ERG, elemento de respuesta a glucocorticoides; ERT, elemento de respuesta a la hormona tiroidea; PAM, monooxigenasa α -amidante de peptidilglicina; PC1/PC2, prohormona convertasas 1 y 2; Sp1, secuencia de unión por especificidad a la proteína 1; Stat, secuencia de unión al transductor de señal y activador de la transcripción; TATA, caja Goldstein-Hogness implicada en la unión a la ARN polimerasa; UTR, no traducida. (Adaptado de datos tomados de Yamada M, Radovick S, Wondisford FE, et al. Cloning and structure of human genomic DNA and hypothalamic cDNA encoding human preprothyrotropin-releasing hormone. *Mol Endocrinol.* 1990;4:551-556.)

a la lactancia en humanos no se asocia a cambios en la concentración de TSH, y los ratones que no tienen TRH conservan lactótrofos y una secreción basal de PRL normal.¹³⁶ A pesar de todo, en algunas ocasiones las concentraciones elevadas de TRH asociadas a hipotiroidismo pueden producir hiperprolactinemia (asociada o no a galactorrea).

En los individuos normales, la TRH no influye sobre la secreción de hormonas hipofisarias distintas de TSH y PRL, pero fomenta la liberación de GH en la acromegalia y de ACTH en algunos pacientes con enfermedad de Cushing. Además, la estimulación prolongada de la hipófisis normal con GHRH puede sensibilizarla a los efectos

liberadores de GH de la TRH. La TRH también induce la liberación de GH en algunos pacientes con uremia, hepatopatía, anorexia nerviosa y depresión psicótica, y en niños con hipotiroidismo.¹³⁵ La TRH inhibe la liberación de GH inducida por el sueño gracias a sus acciones sobre el SNC (v. más adelante).

Los efectos estimuladores de la TRH se inician gracias a la unión del péptido a su GPCR en la membrana plasmática de la célula tirotrópica.¹³⁷ Las hormonas tiroideas y la somatostatina antagonizan los efectos de la TRH, pero no interfieren en su unión. La acción de TRH viene mediada principalmente por G_{q/11} y la hidrólisis de fosfatidilinositol, y la fosforilación de proteína cinasas clave y el aumento del calcio libre intracelular (Ca²⁺) son pasos cruciales en la activación posreceptor (v. capítulo 2).¹³⁸ Los efectos de la TRH se pueden imitar mediante la exposición a ionóforos de Ca²⁺ y se pueden abolir parcialmente en un medio libre de Ca²⁺. La TRH estimula la formación de ARNm que codifica TSH y PRL, además de regular su secreción y estimular la mitogénesis de las tirotrópicas.

La TRH es degradada por la acción de piroglutamilaminopeptidasa dando lugar al dipéptido histidilprolinamida (His-Pro-NH₂), y a continuación el dipéptido es desaminado, produciéndose His-Pro, o experimenta una ciclación no enzimática, dando lugar a histidilprolina dicetopiperacina (His-Pro cíclica). Se ha descrito que la His-Pro cíclica se comporta como un PRF y tiene otros efectos neurales, como la inversión del sueño inducido por etanol (la TRH también es eficaz en este sistema), la elevación de las concentraciones de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) en el encéfalo y el aumento del comportamiento estereotípico, la modificación de la temperatura corporal y la inhibición de la ingesta. Algunos efectos de la TRH pueden ser mediados por la His-Pro cíclica, pero el hecho que la His-Pro sea abundante en algunas áreas y no sea proporcional a la cantidad de TRH sugiere que puede que este péptido no derive solo de TRH. Esta última afirmación parece confirmarse por la detección de cantidades importantes de este dipéptido en el encéfalo de ratones con deficiencia de TRH.¹³⁶

Función extrahipofisaria

Además de en las neuronas TRH hipofisótropas, la TRH se sintetiza también en otras neuronas no hipofisótropas, entre las que se encuentran muchas agrupaciones neuronales presentes en el hipotálamo y otras partes del cerebro (amígdala, hipocampo, tálamo, tronco del encéfalo, médula espinal).¹³⁹ Lo ampliamente distribuida que se encuentra la TRH, su localización en las terminales nerviosas y la presencia de receptores de TRH en el tejido cerebral hacen pensar que la TRH, además de la conocida función que desempeña en la regulación de la secreción de TSH, actúa también como neurotransmisor o neuromodulador.^{140,141} La administración central de TRH reduce el apetito; incrementa la actividad locomotora; disminuye la ansiedad; ejerce un efecto anti-epiléptico; induce hipertermia, lo que implica que desempeña algún papel en la termorregulación a nivel central;¹³⁹ ejerce muchas acciones sobre la regulación autónoma, incrementando la presión arterial y la frecuencia cardíaca, la motilidad gastrointestinal, la secreción gástrica de ácido y la secreción de insulina, y actúa como modulador excitativo del funcionamiento de las neuronas motoras inferiores mediante sinapsis directas con motoneuronas α de la médula espinal ventral.¹⁴² También se encuentra TRH en localizaciones ajenas al cerebro, entre las que se encuentran los somatotropos de la adenohipófisis, en donde puede intervenir en la regulación de la secreción de TSH mediante mecanismos paracrinos, la retina, las células parafoliculares de la tiroides, la médula suprarrenal, el epidídimo, la próstata, las células de Leydig de los testículos, las células de los islotes pancreáticos, el tracto gastrointestinal, el corazón, el bazo, los pulmones, los ovarios y los folículos pilosos.

Aplicaciones clínicas

El uso de TRH para el diagnóstico de hipertiroidismo o el diagnóstico diferencial entre las causas hipotalámicas e hipofisarias de la defi-

ciencia de TSH es poco frecuente desde que se han introducido las determinaciones ultrasensibles de TSH (v. capítulo 11). Las pruebas de TRH tampoco sirven en el diagnóstico diferencial de las causas de hiperprolactinemia, pero son útiles para demostrar células residuales anormales secretoras de somatotropina en los pacientes acromegálicos que liberaban GH en respuesta a TRH antes del tratamiento.

Los estudios sobre los efectos de la TRH en la depresión han tenido resultados inconstantes, posiblemente porque atraviesa mal la barrera hematoencefálica y tiene una semivida corta.^{139,141} Aunque no se ha establecido el papel de la TRH en la depresión, muchos pacientes deprimidos presentan una amortiguación de la respuesta de TSH frente a TRH, y los cambios en la respuesta a TRH se correlacionan con la evolución clínica. Se ignora el mecanismo que produce esta amortiguación.

Se ha analizado la utilidad de TRH como tratamiento de diversos trastornos neurobiológicos (v. revisión en Gary et al.¹³⁹), como la atrofia muscular espinal y la esclerosis lateral amiotrófica; en ambos casos se describió una mejor transitoria de la fuerza, aunque la experiencia combinada de muchos centros con diversos protocolos de tratamiento (incluida la administración intratecal a largo plazo) no consiguió demostrar eficacia. La administración de TRH también reduce la gravedad del shock medular e isquémico inducidos experimentalmente y puede mejorar la recuperación tras un traumatismo craneal o una lesión medular. La TRH se ha empleado en el tratamiento de los niños con trastornos neurológicos, como el síndrome de West, el síndrome de Lennox-Gastaut, la encefalopatía epiléptica precoz del lactante y la epilepsia intratable.¹⁴³ Se ha propuesto que la TRH es un agente analéptico. Los animales sedados con drogas o que dormían pudieron ser despertados mediante la administración de TRH y se ha publicado que la TRH revierte los efectos sedantes del etanol en los humanos y consiguió despertar a un paciente con un profundo trastorno del sueño causado por un granuloma eosinófilo hipotalámico y mesencefálico.¹³⁹

Regulación de la liberación de tirotropina

La secreción de TSH se regula por dos elementos interactivos importantes: retroalimentación negativa por la hormona tiroidea y control mediante un circuito neural por factores hipotalámicos hipofisotropos (fig. 7.9). La secreción de TSH también se ve modificada por la regulación por parte de los tanicitos de la secreción de TRH y otras hormonas, como estrógenos, glucocorticoides, y tal vez GH, en la eminencia mediana, y es inhibida por citocinas en la hipófisis y en el hipotálamo.^{133,144} En el capítulo 11 se analizan otros aspectos del eje hipofisario-tiroideo.

Control mediante retroalimentación: eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo

En el contexto de un sistema de retroalimentación, las concentraciones de la hormona tiroidea o su fracción no ligada a proteínas es la variable controlada, y el punto de ajuste es la concentración en reposo normal de la hormona tiroidea plasmática. Las concentraciones de hormona tiroidea regulan de forma inversa la secreción de TSH, de forma que desviaciones del punto de ajuste condicionan cambios adecuados en la velocidad de secreción de TSH (fig. 7.10). Los factores que determinan la velocidad de secreción de TSH necesarios para mantener una concentración determinada de la hormona tiroidea incluyen la velocidad a la que la TSH y la hormona tiroidea desaparecen de la sangre (velocidad de recambio), y la velocidad de conversión de T_4 en la forma más activa, T_3 .

Las hormonas tiroideas actúan sobre la hipófisis y el hipotálamo.¹⁴⁵ El control mediante retroalimentación de la hipófisis por la hormona tiroidea es muy preciso. La administración de dosis bajas de T_3 y T_4 inhibe la respuesta de TSH a la TRH y reducciones apenas detectables de las concentraciones de hormonas tiroideas plasmáticas son suficientes para sensibilizar a la hipófisis frente a la TRH. La TRH estimula la secreción de TSH en pocos minutos por su acción sobre un GPCR, mientras que las acciones de las hormonas tiroideas, que

vienen mediadas por receptores intranucleares, tardan varias horas en ser efectivas.

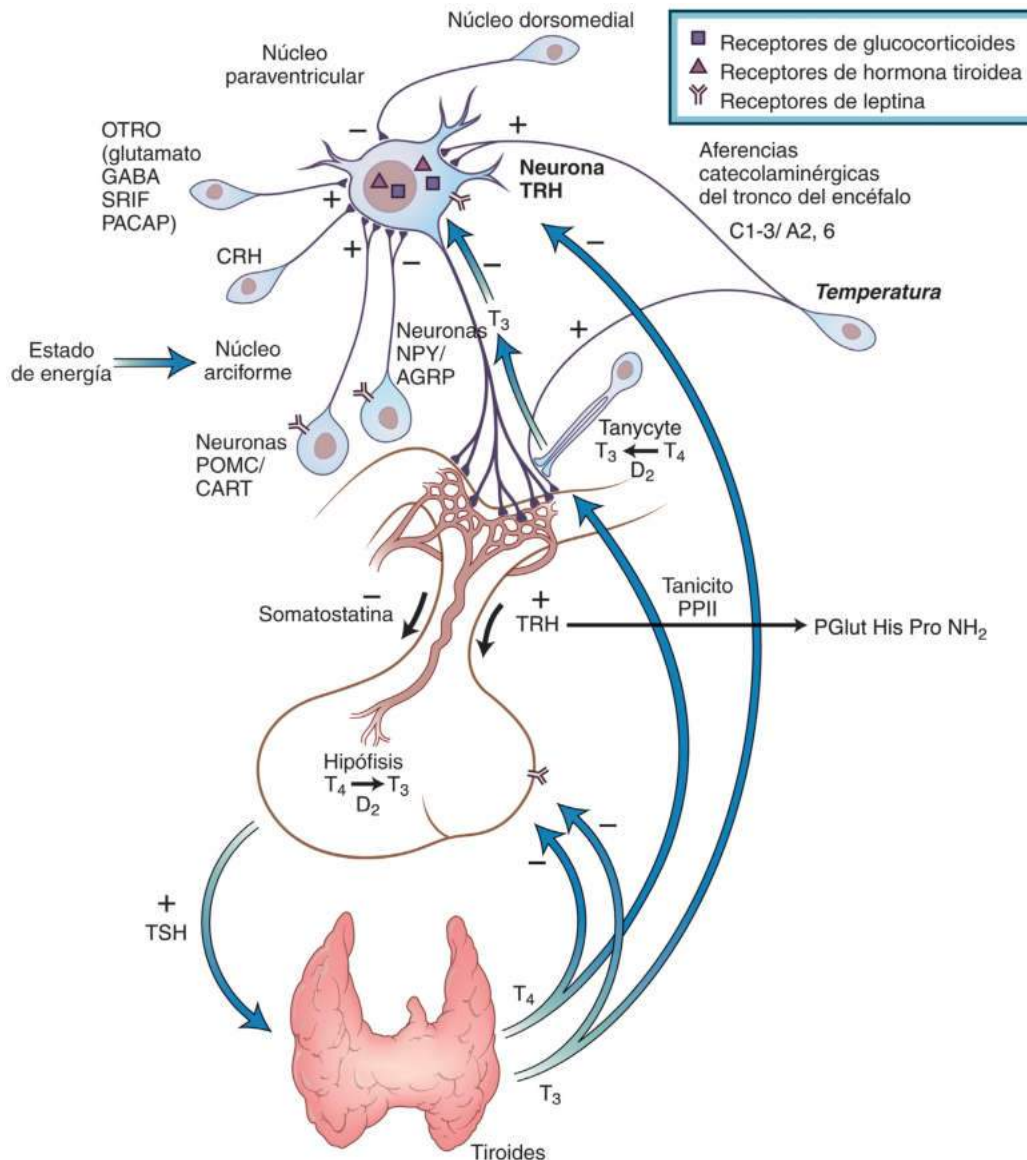
La secreción de TRH hipofisótropa se regula también por la retroalimentación por las hormonas tiroideas. Las inyecciones sistémicas de T_3 o la implantación en el HPV de ratas hipotiroideas de diminutas cápsulas de T_3 ¹⁴⁶ (fig. 7.11A y B) reducen la concentración de ARNm de TRH y de prohormona de TRH en las células hipofisótropas secretoras de TRH presentes en la subdivisión parvicelular del HPV. No se conoce con detalle el mecanismo molecular mediante el que la hormona tiroidea regula negativamente la TRH, pero se sabe que requiere la unión del complejo receptor de hormona tiroidea T_3 a un elemento regulador del promotor de la TRH que se ha denominado punto 4 (v. fig. 7.8), la liberación de correpresores como NCor y SMART, y la incorporación de coactivadores como SRC-1.¹⁴⁵

La regulación por parte de la hormona tiroidea de las neuronas hipofisótropas mediante retroalimentación negativa se lleva a cabo a través de la isoforma β_2 del receptor de hormonas tiroideas ($TR\beta_2$),¹⁴⁷ que se expresa en las neuronas TRH hipofisótropas del HPV. La T_3 por sí sola no basta para normalizar la expresión de TRH en el HPV, sino que se precisa también la presencia de T_4 .¹⁴⁸ Se cree que el mecanismo incluye la conversión en los tanicitos de T_4 en T_3 por la acción de la D2, a lo que sigue la captura de la T_4 circulante en la sangre o en el LCR mediante los transportadores de hormona tiroidea OATP1 y MCT8 que expresan dichas células.¹³³ A continuación, la T_3 liberada por los tanicitos puede ser capturada por terminales axónicos de neuronas hipofisótropas de la zona externa de la eminencia mediana que se encuentran en íntimo contacto con los pies terminales de los tanicitos y que también expresan el transportador de hormona tiroidea MCT8, inhibiendo así a la TRH tras su transporte axónico retrógrado hasta los cuerpos celulares presentes en el HPV.^{133,148-150} En este sentido, es especialmente interesante el hecho de que la D3, la enzima que degrada la hormona tiroidea, raras veces es expresada en los axones de neuronas hipofisótropas TRH de la eminencia mediana, al contrario de lo que ocurre con los axones procedentes de neuronas hipofisótropas CRH, GnRH, y GHRH.¹⁵¹ Probablemente, esta selectividad en la expresión de D3 permite a las neuronas hipofisótropas TRH retener la sensibilidad a los cambios de las concentraciones periféricas de hormonas tiroideas, permitiendo al mismo tiempo que otros tipos de neuronas hipofisótropas mantengan sus concentraciones intracelulares de T_3 . Otros mecanismos centrales que intervienen en la regulación mediante retroalimentación de las neuronas hipofisótropas TRH por parte de la hormona tiroidea son la regulación de las prohormona convertasas que llevan a cabo el procesamiento postraduccional de la pro-TRH en las neuronas hipofisótropas TRH, y la síntesis por parte de los tanicitos de piroglutamilpeptidasa II (PPII), una enzima que degrada la TRH y, en consecuencia, regula la cantidad de TRH que se libera hacia la circulación porta con destino a la adenohipófisis.^{152,153}

Control neural

El hipotálamo determina el punto de ajuste del control mediante retroalimentación alrededor del cual se inducirán las respuestas de retroalimentación reguladoras habituales.¹³³ Las lesiones del área tirótrofa reducen las concentraciones basales de hormona tiroidea, y las dosis altas de TRH incrementan las concentraciones de TSH y hormona tiroidea. La síntesis de TRH en los núcleos paraventriculares se regula por acciones de retroalimentación de la hormona tiroidea.^{133,145} El hipotálamo puede obviar el control por retroalimentación normal mediante un mecanismo de bucle abierto basado en señales neuronales dirigidas a las neuronas hipofisótropas TRH (v. fig. 7.9). Se conocen tres grupos neuronales principales que se proyectan hacia las neuronas hipofisótropas TRH, dos de ellos hipotalámicos que se originan en el núcleo arciforme y en el núcleo dorsomedial, y el otro formado por neuronas del tronco del encéfalo productoras de catecolaminas.¹³³

Las neuronas del núcleo arciforme contienen NPY, AgRP, α -MSH, y transcrito relacionado con la cocaína y las anfetaminas (CART),

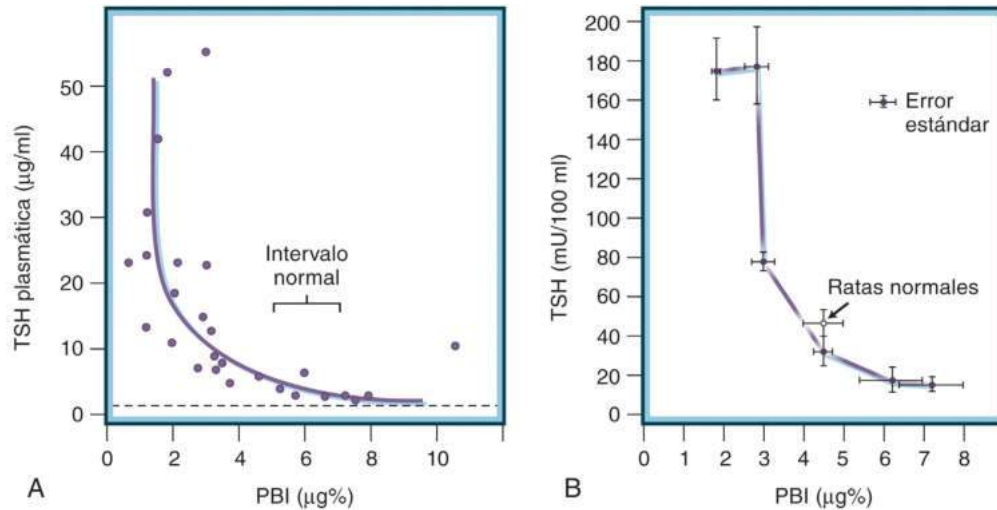


• **Figura 7.9** Regulación del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo. Entre los moduladores centrales del sistema tuberoinfundibular hipotalámico se encuentran las señales procedentes de neuronas catecolaminérgicas del tronco del encéfalo (C1-C3, A2, 6), que también pueden coproducir NPY y CART, y de neuronas NPY/AgRP y α -MSH/CART de los núcleos arciforme y dorsomedial. Las neuronas hipofisótropas TRH reciben también otras señales, como las mediadas por CRH, glutamato, GABA, TRH, CRH, SRIF y PACAP. La hormona tiroidea circulante ejerce un efecto regulador mediante retroalimentación a través de los receptores TR β_2 que expresan las neuronas hipofisótropas TRH. Es precisa la conversión de T₄ en T₃ por la acción de la yodotironina 5'-monodesyodada de tipo 2, que se cree que se lleva a cabo en los tanocitos que recubren el tercer ventrículo. La T₃ que liberan los tanocitos puede ser capturada por terminales axónicos de neuronas TRH de la eminencia mediana que se encuentran en estrecho contacto con los pies terminales de dichos tanocitos, y transportada después de forma retrógrada a los cuerpos celulares situados en el HPV hipotalámico. *AGPR*, péptido relacionado con el aguti; *CART*, transcrito regulado por cocaína y anfetamina; *CRH*, hormona liberadora de corticotropina; *D₂*, yodotironina desyodada de tipo 2; *NPY*, neuropéptido Y; *POMC*, proopiomelanocortina; *PPII*, piroglutamilpeptidasa II; T₃, triyodotironina; T₄, tiroxina; *TRH*, hormona liberadora de tiroxina; *TSH*, tiroxina.

sustancias que ejercen funciones importantes en la regulación de la homeostasis energética y que responden a señales transportadas por vía sanguínea y relacionadas con la alimentación, como leptina, grelina, insulina y glucosa (v. capítulo 39). Estas neuronas establecen numerosos contactos con neuronas hipofisótropas e intervienen en la rectificación del punto de ajuste de la regulación por retroalimentación de hormonas tiroideas en situaciones de insuficiencia alimentaria (v. más adelante explicación sobre ayuno e inanición). Las neuronas TRH del HPV del hipotálamo humano también reciben señales de neuronas NPY/AgRP

del núcleo infundibular,¹⁵⁴ lo que demuestra la conservación de esta importante vía a lo largo de la evolución.

El núcleo dorsomedial también presenta numerosas proyecciones hacia neuronas TRH del HPV,¹⁵⁵ cuya ablación da lugar a un incremento de las concentraciones circulantes de T₃,¹⁵⁶ lo que indica que este efecto es de naturaleza inhibitoria. No obstante, no se sabe bien cómo regula el núcleo dorsomedial las neuronas hipofisótropas TRH, pero se cree que guarda relación con la regulación circadiana de la TSH (v. «Ritmo circadiano»).



• **Figura 7.10** Relación entre las concentraciones de tirotrópica (TSH) plasmática y hormona tiroidea determinada mediante las medidas de yodo ligado a proteínas plasmáticas (PBI) en humanos y ratas. Estas curvas ilustran, en humanos **(A)** y ratas **(B)**, que las concentraciones de TSH plasmáticas son una función curva de las concentraciones de hormonas tiroideas plasmáticas. Se realizaron estudios en humanos administrando a pacientes con mixedema aumentos sucesivos de tiroxina (T_4) a intervalos de unos 10 días. Cada punto representa mediciones simultáneas de PBI y TSH plasmáticas en diversos momentos en los seis pacientes estudiados. Los estudios en ratas fueron realizados tratando a animales tiroidectomizados con diversas dosis de T_4 durante 2 semanas antes de medir la TSH y la PBI plasmáticas. Estas curvas ilustran que la secreción de TSH se regula en todo el rango de concentraciones de hormonas tiroideas. Con el punto de ajuste normal de T_4 , los pequeños cambios por encima o por debajo del nivel de control se siguen de un incremento o disminución adecuados de TSH plasmática. **(A)**, tomado de Reichlin S, Utiger RD. Regulation of the pituitary thyroid axis in man: relationship of TSH concentration to concentration of free and total thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967;27:251–255, copyright por The Endocrine Society. **B**, tomado de Reichlin S, Martin JB, Boshans RL, et al. Measurement of TSH in plasma and pituitary of the rat by a radioimmunoassay utilizing bovine TSH: effect of thyroidectomy or thyroxine administration on plasma TSH levels. *Endocrinology.* 1970;87:1022–1031, copyright por The Endocrine Society.)

Finalmente, las neuronas hipofisótropas reciben una innervación especialmente densa procedente de neuronas productoras de catecolaminas del tronco del encéfalo, entre las que se encuentran neuronas adrenérgicas situadas en las regiones de C1 a C3 de la médula rostral ventrolateral y en el seno o adyacentes al núcleo del tracto solitario, y neuronas noradrenérgicas situadas en las regiones A2 y A6 de la médula ventrolateral y del complejo vagal dorsal.¹⁵⁷ Algunas subpoblaciones de estas neuronas catecolaminérgicas producen también péptidos, y constituyen aproximadamente el 25% de la innervación NPY y aproximadamente el 60% de la innervación CART de las neuronas TRH del HPV.^{158,159} Como se explicará más adelante, estas proyecciones desempeñan funciones particularmente importantes en la regulación de la expresión génica de la TRH por parte del frío.

La regulación hipotalámica de la secreción de TSH también viene condicionada por el factor inhibidor somatostatina. Los anticuerpos frente a la somatostatina aumentan las concentraciones de TSH basales y potencian la respuesta frente a los estímulos que normalmente inducen la liberación de TSH en la rata, como la exposición al frío o la administración de TRH.¹⁶⁰ La hormona tiroidea, a su vez, inhibe la liberación de somatostatina, lo que indica que existe una regulación coordinada y recíproca de la TRH y la somatostatina por la hormona tiroidea. La GH estimula la síntesis de somatostatina en el hipotálamo y puede inhibir la secreción de TSH. Sin embargo, no está claro el papel fisiológico de la somatostatina en la regulación de la secreción de TSH en el ser humano.

Ritmo circadiano

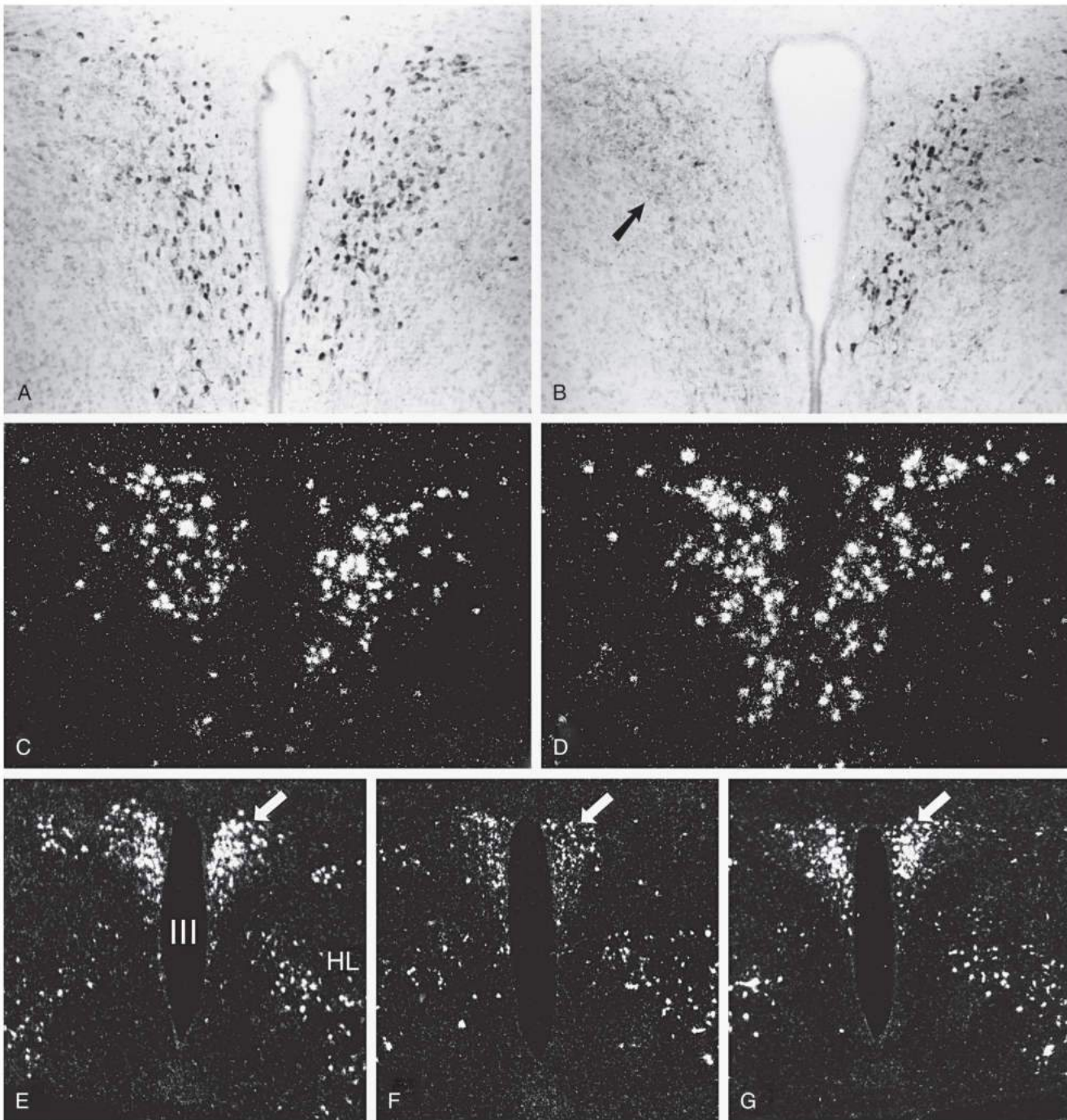
Las concentraciones de TSH plasmáticas se caracterizan por una periodicidad circadiana con un máximo entre las 9 de la noche y las 5 de la mañana y un mínimo entre las 4 y las 7 de la tarde (v. fig. 7.7E).¹⁶¹ Se producen unos picos ultradianos menos elevados de TSH cada 90-180 min, posi-

blemente por picos de liberación de TRH en el hipotálamo, que tienen importancia fisiológica para controlar la síntesis y glucosilación de la TSH. La glucosilación es un determinante de la potencia de TSH.¹⁶²

Temperatura

Las actividades en ambientes fríos y la temperatura ambiental alta inhiben el eje hipofisario-tiroideo en animales, y en el ser humano se producen cambios análogos en determinadas circunstancias.¹⁶³ La exposición de los lactantes al frío en el momento del parto condiciona un aumento de las concentraciones de TSH en la sangre, posiblemente por alteraciones en el recambio y la degradación de las hormonas tiroideas. Las concentraciones sanguíneas de las hormonas tiroideas son más elevadas en verano que en invierno en las personas que viven en climas fríos, pero no en otros climas. Sin embargo, resulta difícil demostrar que los cambios en las temperaturas ambientales o corporales de los adultos condicionan la secreción de TSH. Por ejemplo, la exposición a temperaturas ambientales frías o el enfriamiento hipotalámico central no modifican las concentraciones de TSH en los hombres jóvenes. Los cambios de conducta, la activación del sistema nervioso simpático y los escalofríos parecen más importantes que la respuesta tiroidea en la regulación de la temperatura en adultos.

El sistema nervioso autónomo y el eje tiroideo colaboran en mantener la homeostasis de la temperatura en mamíferos, y la TRH interviene en ambas vías.¹⁶³ La liberación hipotalámica de TRH aumenta con rapidez (30-45 min) en ratas expuestas al frío. También se ha demostrado una inhibición rápida de la liberación de somatostatina en la eminencia mediana, y ambos cambios parecen jugar un papel importante en el incremento de la TSH plasmática inducido por la exposición al frío. El ARNm de TRH está elevado a la hora de exposición al frío (fig. 7.11C y D). La regulación por el frío de la liberación y expresión hipofisótropa de la TRH está mediada fundamentalmente por catecolaminas, y se



• **Figura 7.11 A y B.** En este experimento se demostraron efectos directos de la triyodotironina (T_3) sobre la síntesis de hormona liberadora de tirotrona (TRH) en el núcleo paraventricular del hipotálamo de la rata (división parvicelular) mediante la detección inmunohistoquímica de pre-pro-TRH(25-50) tras la implantación de un depósito de T_3 (B) o diyodotironina inactiva (T_2) como control (A). El depósito de T_2 no tuvo efecto alguno sobre la concentración de pre-pro-TRH (A). Por el contrario, las concentraciones de prohormona de TRH (B) disminuyeron de forma importante (la flecha negra indica el implante unilateral del depósito). Estos estudios indican que la hormona tiroidea regula el componente hipotalámico del eje hipofisario-tiroideo y también la tirotrona hipofisaria en sí misma. C y D. Efectos de 1 h a 4 °C sobre el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de TRH. E a G. Efectos sobre las concentraciones del ARNm de TRH del ayuno (F) y del aporte de leptina durante el ayuno (G). Las flechas blancas indican la localización del núcleo paraventricular. HL, hipotálamo lateral; III, tercer ventrículo. (Microfotografías A y B, por cortesía de Dyess EM, Segerson TP, Liposits Z, et al. Triiodothyronine exerts direct cell-specific regulation of thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology*. 1988;123[5]:2291-2297; microfotografías E, F y G, tomado de Légrádi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology*. 1997;138[6]:2569-2576; copyright por The Endocrine Society; microfotografías C y D, por cortesía del Dr. P. Joseph-Bravo.)

observa una rápida elevación de la liberación de TRH tras la exposición a noradrenalina de fragmentos hipotalámicos. Como se ha señalado anteriormente, las catecolaminas proceden de neuronas del tronco del encéfalo y pueden afectar a la secreción de TRH mediante contactos con los cuerpos celulares de neuronas TRH en el HPV o con sus terminales axónicas en la eminencia mediana (v. fig. 7.9).¹⁶⁴

Estrés

El estrés es otro factor determinante de la secreción de TSH.¹⁶⁵ En el ser humano, el estrés físico inhibe la liberación de TSH, como se refleja en el hecho de que las bajas concentraciones de T_3 y T_4 que tienen los pacientes con un síndrome por enfermedad no tiroidea no producen aumentos compensadores en la secreción de TSH, como sucedería en los individuos normales.¹⁶⁶

Una serie de observaciones demuestran las interacciones entre los ejes tiroideo y suprarrenal.¹⁶⁵ A nivel fisiológico, la mayor parte de las evidencias sugieren que los glucocorticoides actúan en roedores y humanos amortiguan el eje tiroideo por su acción en el SNC.¹⁶⁷ Algunas acciones pueden ser directas, porque el gen de TRH (v. fig. 7.8) contiene un sitio de fijación de un elemento de respuesta a glucocorticoides,¹³⁴ y las neuronas TRH hipofisótropas parecen contener receptores para los glucocorticoides.¹⁶⁸ El ritmo diurno del cortisol es contrario al de TSH (v. fig. 7.7), y la administración aguda de glucocorticoides puede bloquear el aumento nocturno de TSH, aunque la interrupción de la síntesis de cortisol con metirapona solo afecta de forma modesta al ritmo circadiano de TSH.

A pesar de todo, varias líneas de evidencia identifican procesos en los que la elevación de los glucocorticoides se asocia a estimulación del eje tiroideo. La depresión humana se suele asociar a hipercortisolismo e hipertiroxinemia, y las concentraciones de ARNm de TRH se elevan por los glucocorticoides en una serie de líneas celulares y también en neuronas hipotalámicas TRH fetales en cultivo conseguidas en ratas. Así, aunque los glucocorticoides pueden estimular la producción de TRH por parte de las neuronas TRH mediante su unión a puntos de fijación de receptores para los glucocorticoides en el promotor de TRH, su efecto inhibitorio global sobre el eje tiroideo se debe a la retroalimentación negativa indirecta que ejercen los glucocorticoides en estructuras como el hipocampo. Se propone que la interrupción de la supresión por el hipocampo del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) está implicada en la hipercortisolemia que aparece a menudo en el trastorno afectivo, y se ha demostrado que la pérdida de las aferencias del hipocampo al hipotálamo condiciona un incremento de la TRH hipofisótropa en la rata.¹⁶⁹

Lactación

La lactación también incrementa la expresión del gen de la TRH en las neuronas hipofisótropas, pero principalmente para aumentar la secreción de prolactina por parte de la adenohipófisis. Las concentraciones de TSH y de hormona tiroidea no se incrementan como consecuencia de la lactación, debido tal vez a la liberación simultánea de CART, que es expresado junto con la TRH en neuronas hipofisótropas que atenúan la secreción de TSH inducida por la TRH.¹⁷⁰

Ayuno

El eje tiroideo se suprime durante el ayuno, posiblemente para ayudar a conservar la energía mediante la depresión del metabolismo (fig. 7.11E-G). En el ser humano se observa una reducción de T_3 , T_4 y TSH durante el ayuno.¹³³ También existen cambios en el eje tiroideo en la anorexia nerviosa, como unas concentraciones de T_3 bajas y concentraciones en el límite bajo de la normalidad de T_4 . Se encuentran unas concentraciones anormalmente bajas de TSH, lo que sugiere una activación defectuosa de la producción de TRH por unas concentraciones bajas de hormona tiroidea. Durante el ayuno en roedores, se observa una menor liberación de TRH hacia el sistema porta hipotalámico-hipofisario y una disminución de las concentraciones de ARNm de pro-TRH, a pesar de que las concentraciones de hormona tiroidea son bajas.¹⁷¹ En general se encuentra también una concentración basal de TSH baja.

El hipotiroidismo que se encuentra en los ratones en ayunas o *knockout ob/ob* se puede revertir mediante la administración de leptina,¹⁴ y las evidencias sugieren que el mecanismo implica la capacidad de la leptina de regular al alza la expresión del gen de TRH en el HPV (v. fig. 7.11E-G).¹³ Parece que la leptina actúa de forma tanto directa, a través de los receptores de leptina en las neuronas TRH hipofisótropas, como indirecta, por sus acciones sobre otros grupos de células hipotalámicas, como las neuronas POMC y NPY/AgRP del núcleo arciforme.^{172,173} Las neuronas TRH del HPV reciben densas proyecciones NPY/AgRP y POMC del arciforme y expresan receptores para NPY y melanocortina 4 (MC4R),¹⁷⁴ y la administración de α -MSH previene de forma parcial la disminución de las concentraciones de hormonas tiroideas asociada al ayuno.^{172,173} De hecho, el promotor de TRH contiene un transductor de señal y un elemento de respuesta activador de la transcripción (STAT), y un ERC que intervienen de forma demostrada en la inducción de la expresión del gen de TRH por la leptina y la α -MSH, respectivamente, en un sistema celular heterólogo (v. fig. 7.8).¹⁷⁴ La regulación de TRH por el estado metabólico puede, sin embargo, estar sometida a un control redundante, dado que los niños con deficiencia de leptina, a diferencia de los roedores, son eutiroides,¹⁷⁵ mientras que tanto los humanos como los ratones con deficiencia de MC4R son eutiroides.¹⁷⁶

Anorexia inducida por deshidratación

La adición de NaCl al 2,5% al agua de bebida reduce drásticamente la ingesta de alimentos hasta un 80%.¹⁷⁷ Pese a la exigua ingesta de alimentos, la expresión del gen de la TRH en el HPV aumenta, en lugar de disminuir como cabría esperar según lo expuesto con anterioridad. El mecanismo de esta respuesta no se conoce bien, pero puede estar relacionado con los efectos activadores de la CRH procedente de neuronas del hipotálamo lateral que se proyectan hacia neuronas hipofisótropas TRH. La anorexia inducida por deshidratación (AID) incrementa también la expresión del gen de la CRH en neuronas del hipotálamo lateral y, como se ha señalado anteriormente, la CRH induce la liberación de TRH en cultivos celulares.¹⁷⁸

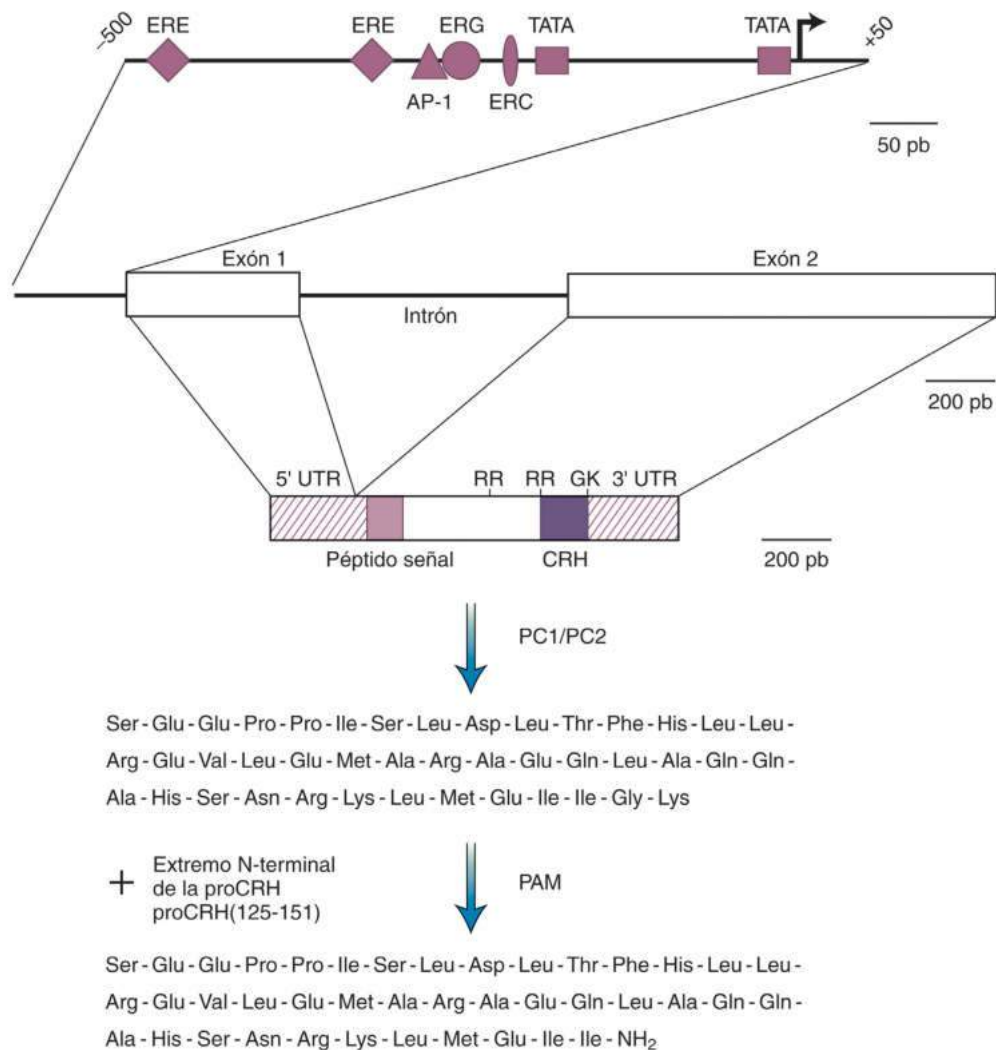
Infección e inflamación

Se ha establecido de forma parcial la base de la supresión de TSH inducida por infección o inflamación. La secreción de TSH es inhibida por los abscesos estériles; por la inyección de interleucina 1β (IL- 1β), un pirógeno endógeno y el péptido secretor de los linfocitos activados,¹⁷⁹ o por el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). La IL- 1β estimula la secreción de somatostatina.¹⁸⁰ El TNF- α inhibe la secreción de TSH de forma directa e induce cambios funcionales en la rata característicos del síndrome del eutiroides enfermo.¹⁸¹ Es probable que la inhibición de TSH en modelos animales del síndrome del eutiroides enfermo se deba a cambios inducidos por las citocinas de la función hipotalámica e hipofisaria.¹⁸² IL-6, IL-1 y TNF- α contribuyen a la supresión de la TSH en el síndrome de enfermedad no tiroidea.¹⁸³ Otras evidencias sugieren que los lipopolisacáridos bacterianos pueden estimular de forma directa los tanicitos mediante la expresión del receptor de tipo señuelo 4. Los tanicitos estimulados expresan mayores cantidades de desyodasa de tipo 2, tal vez debido a la activación del factor nuclear κB (NF- κB), que a su vez incrementa la concentración relativa de T_3 con respecto a T_4 , inhibiendo mediante retroalimentación las neuronas TRH según un mecanismo descrito con anterioridad.¹³³ La endotoxina también incrementa la producción de TSH en la parte tuberal, lo que, como ya se ha explicado (v. «Funciones fisiológicas de la melatonina»), puede incrementar la expresión de D2 en los tanicitos.

Hormona liberadora de corticotropina

Estructura química y evolución

El eje HHS es el componente humoral de un sistema neural y endocrino integrado que desempeña un importante papel en la regulación



• **Figura 7.12** Estructura del gen, ADN complementario y péptido de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) humana. La secuencia que codifica la CRH se localiza en el extremo carboxiterminal de la prohormona. Se muestran los sitios de rotura de aminoácidos dibásicos (RR) y la penúltima Gly y la Lys terminal (GK). *AP-1*, secuencia de unión al activador de proteína 1; *ERC*, elemento de respuesta al monofosfato de adenosina cíclico; *ERE*, elemento de respuesta a estrógenos; *ERG*, elemento de respuesta a glucocorticoides; *PAM*, monooxigenasa α -amidante de peptidilglicina; *PC1/PC2*, prohormona convertasas 1 y 2; *TATA*, caja Godtstein-Hogness implicada en la unión de la ARN polimerasa; *UTR*, no traducido. (Reproducido a partir de Shibahara S, Morimoto Y, Furutani Y, et al. Isolation and sequence analysis of the human corticotropin-releasing factor precursor gene. *EMBO J.* 1983;2:775-779)

de la homeostasis energética mediante sus efectos sobre la glucogenólisis y la lipólisis hepáticas, y que actúa como respuesta a desafíos agudos y crónicos, internos y externos sobre la homeostasis (agentes estresantes). El sistema está compuesto de vías neuronales acopladas a los mecanismos hipotalámico-hipofisarios de control de la liberación de ACTH y, por tanto, de la liberación de glucocorticoides en la corteza suprarrenal, y se puede coordinar con la activación del sistema nervioso autónomo e inducir la liberación de catecolaminas por parte de la médula suprarrenal (respuesta de lucha o huida). La secreción hipofisaria de ACTH es estimulada fundamentalmente por la CRH, que proviene de neuronas de la división parvicelular del HPV y, en menor medida, por la AVP procedente de las neuronas magnocelulares del NSO y del HPV, pero también secretada junto con la CRH por neuronas hipofisótropas CRH (v. figs. 7.3 y 7.4). En un contexto más amplio, el sistema del CRH en el SNC es de vital importancia en las respuestas del comportamiento al estrés. Este complejo sistema incluye también neuronas CRH no

hipofisótropas, otros tres péptidos similares a CRH, las urocortinas 1, 2 y 3, al menos dos receptores GPCR de CRH emparentados entre sí (CRH-R1 y CRH-R2), y una proteína fijadora de CRH de alta afinidad; cada uno de estos elementos presenta una distribución característica y compleja a lo largo del SNC.

Los laboratorios Schally y Guillemin demostraron en 1955 que extractos de hipotálamo estimulaban la liberación de ACTH por la hipófisis. El principal principio activo, CRH, fue purificado y caracterizado a partir de las ovejas en 1981. La CRH humana es un péptido de 41 aminoácidos amidado, que está anclado del extremo COOH terminal de un precursor preprohormonal de 196 aminoácidos por PC1 y PC2 (fig. 7.12).¹⁸⁴ La CRH está muy conservada filogenéticamente; el péptido humano tiene una secuencia idéntica a la de los péptidos de ratones y ratas, pero se diferencia en siete residuos de la secuencia ovina. La CRH de los mamíferos, los tres péptidos urocortina, la urotensina de los peces, la sauvagina de los anuros y los péptidos diuréticos de

CRH humana	SEEP PPISLDLTFHLL REV LEMARAEQLAQQAHSNRKLMETI
Urocortina humana	DN PSLSIDLTFHLL RTL LELARTQSQRERAEQNRIIFDSV
Urocortina II (SRP) humana	HPGSRI VLSDVPIGLLQIL LE QARARAAREQATTNARILARVGH C
Urocortina III (SCP) humana	TK FTLSLDVPTNIMNLLFNIAKAKNLRQA AA NAHLMAQIGRRK
Sauvagina de rana	QGPISIDLSLELLRKMIEIEKQEKQQA ANN RLLLDTI
Urotensina I de carpa	NDD PPISIDLTFHLL RNM IE MARNEN QREQA GLNRKY LDEV

• **Figura 7.13** Comparación de la secuencia de miembros de la familia de péptidos de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Los aminoácidos idénticos o muy conservados se indican en **negrita**. *SCP*, estrescopina; *SRP*, péptido relacionado con la estrescopina.

los insectos son miembros de una antigua familia de péptidos, que ha evolucionado a partir de un precursor ancestral durante la evolución de los metazoos, hace ~500 millones de años.¹⁸⁵ La comparación de las secuencias de péptidos en los vertebrados sugiere que los péptidos se pueden agrupar en dos subfamilias: CRH-urotensina-urocortina-1-sauvagina y urocortina 2-urocortina 3 (fig. 7.13).¹⁸⁶ Parece que la urocortina 1 y la sauvagina representan los ortólogos en los tetrápodos de la urotensina de los peces. La sauvagina, aislada originalmente de *Phyllomedusa sauvagii*, es un péptido osmorregulador producido en la piel de ciertas ranas; la urotensina es un péptido osmorregulador producido en el sistema neurosecretor caudal de los peces. Mientras que el aislamiento de CRH obligó a emplear 250.000 hipotálamos ovinos, el clonaje virtual de la urocortina 2 y 3 se consiguió mediante una búsqueda virtual en la base de datos del genoma humano.¹⁸⁶

Los péptidos CRH transmiten señales uniéndose a los receptores CRH-R1¹⁸⁷ y CRH-R2,¹⁸⁸ que se acoplan a la proteína G estimuladora (G_s) y la adenilato ciclasa. En roedores y humanos se han encontrado dos variantes de separación del último receptor, con diferencias en el dominio terminal NH_2 extracelular, CRH-R2 α y CRH-R2 β ,¹⁸⁹ y en los humanos se ha descrito una tercera variante de separación NH_2 -terminal, CRH-R2 γ .¹⁹⁰ En los mamíferos, el receptor que se expresa predominantemente en el cerebro y en la adenohipófisis es CRH-R1, y, por tanto, este es el receptor principal en la inducción de la liberación de ACTH mediada por CRH,¹⁹¹ mientras que la distribución cerebral de CRH-R2 es más limitada y selectiva.¹⁹² La CRH, la urotensina, la urocortina 1 y la sauvagina actúan como potentes agonistas en CRH-R1; la urocortina 1 también es un potente agonista en CRH-R2; las urocortinas 2 y 3 son agonistas específicos de CRH-R2.¹⁹³ Por tanto, la activación del eje HHS se produce exclusivamente a través de CRH-R1, que es expresada en los corticotropos de la adenohipófisis.

Mientras que las neuronas CRH que se proyectan hacia la eminencia mediana se encuentran principalmente en el HPV (fig. 7.14A), algunas fibras CRH procedentes del HPV se proyectan también hacia el tronco del encéfalo. Además, las neuronas CRH no hipofisótropas abundan también en otras localizaciones, pero especialmente en estructuras límbicas que intervienen en el procesamiento de la información sensorial y en la regulación del sistema nervioso autónomo. Entre las localizaciones destacan las cortezas prefrontal, insular y del cíngulo; la amígdala; la sustancia negra; la sustancia gris periacueductal; el locus cerúleo; el NTS, y el núcleo parabraquial. En la periferia, la CRH se encuentra en la placenta humana, los linfocitos, nervios autónomos, el corazón, los pulmones, la piel, los riñones, los testículos, los ovarios y el aparato digestivo. La urocortina 1 se expresa en concentraciones máximas en el núcleo de Edinger-Westphal no preganglionar, la oliva superior lateral y el NSO del encéfalo de los roedores, y otros sitios adicionales, como la sustancia negra, el área tegmentaria ventral y el rafe dorsal (fig. 7.14B). En los humanos, la urocortina 1 está ampliamente distribuida y alcanza concentraciones máximas en la corteza frontal y temporal y el hipotálamo,¹⁹⁴ y también se ha descrito en el núcleo de Edinger-Westphal no preganglionar.²² En la periferia se encuentra urocortina 1 en la placenta, las células inflamatorias del tubo digestivo, los linfocitos y los miocardiocitos. La urocortina 2 se expresa en grupos de células relacionadas con el estrés y neuroendocrinas hipotalámicas en el ratón, incluido el locus cerúleo, mientras que la urocortina 3 se

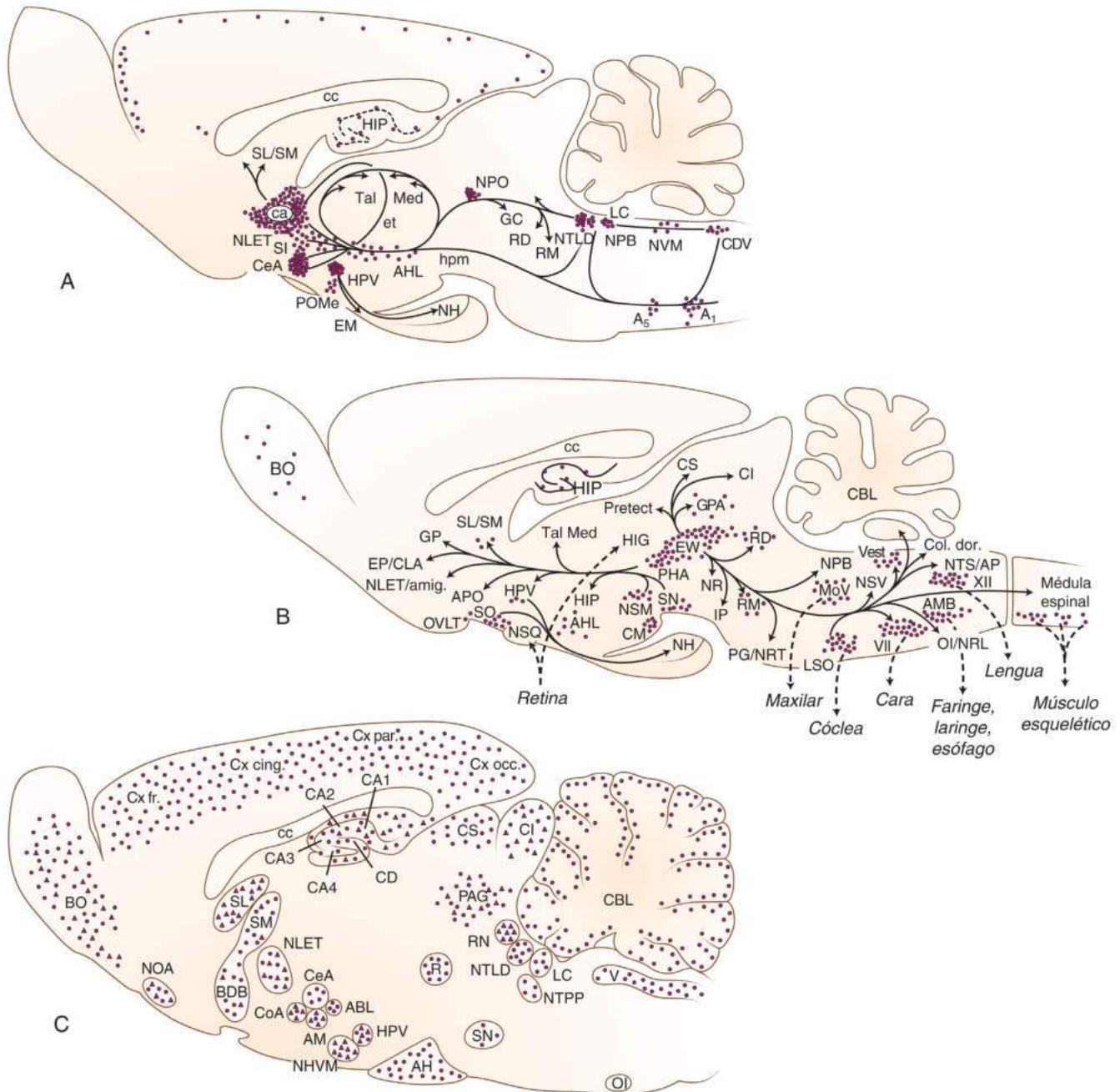
expresa en el hipotálamo y la amígdala y, sobre todo, en las células β de los islotes pancreáticos.^{195,196}

Además de expresarse en las corticotropas hipofisarias, CRH-R1 se encuentra en la neocorteza y la corteza cerebelosa, las estructuras límbicas subcorticales y la amígdala, con una expresión nula o escasa en el hipotálamo (fig. 7.14C). CRH-R1 se encuentra también en diversas localizaciones periféricas en los humanos, como los ovarios, el endometrio o la piel. CRH-R2 α se encuentra principalmente en el encéfalo en los roedores y se encuentran elevados niveles de expresión en el núcleo hipotalámico ventromedial y el septo lateral (v. fig. 7.14C);¹⁹⁷ CRH-R2 β se encuentra centralmente en las arteriolas cerebrales y periféricamente en el tubo digestivo, el corazón y los músculos.^{188,198} En los humanos, CRH-R2 α se expresa en el encéfalo y la periferia, mientras que los subtipos β y γ son principalmente centrales.^{189,190} Se encuentra poco mensajero de CRH-R2 en la hipófisis. CRH-R1 y CRH-R2 son expresados en la corteza suprarrenal de los roedores, lo que indica que podría existir un sistema CRH-ACTH en el seno de las glándulas suprarrenales encargado del ajuste fino de la secreción suprarrenal de los glucocorticoides.

En la regulación de la señalización en CRH-R1 y CRH-R2, y tanto en el cerebro como en la periferia, interviene también una proteína fijadora de CRH (CRH-BP) de 37 kDa y alta afinidad, que también se une a la urocortina 1 con la misma o mayor afinidad que a los receptores de CRH.^{199,200} Este factor se planteó inicialmente al observar que las concentraciones de CRH aumentaban de forma espectacular en el segundo y tercer trimestres de la gestación sin activación del eje hipofisario-suprarrenal. Dentro de los factores hipofisótropos, la CRH es la única para la cual existe una proteína transportadora específica (además del receptor) en sangre o tejido.

No se comprende bien el significado funcional de la proteína transportadora de CRH. Esta proteína no se une al receptor de CRH, pero inhibe la acción de esta sustancia. Por este motivo, posiblemente la proteína transportadora de CRH actúe modulando las acciones de CRH a nivel celular. Las células corticotropas de la adenohipófisis tienen unos receptores de membrana para CRH y una proteína transportadora de CRH intracelular.²⁰¹ Cabe suponer que la proteína fijadora captura la CRH unida a la membrana o impide su acción, y se ha demostrado que atenúa la actividad liberadora de ACTH por parte de la CRH en células de la adenohipófisis.²⁰² La proteína fijadora de CRH también se encuentra presente en regiones del SNC en las que se sintetiza CRH o que se encuentran inervadas por neuronas CRH, como el núcleo del lecho de la estría terminal o el núcleo central de la amígdala.²⁰³ No obstante, es posible que la función más importante de la CRH-BP en el SNC sea su papel regulador de las respuestas frente al estrés (revisado por Ketchesin et al.²⁰⁰). Por ejemplo, la concentración de CRH-BP en la amígdala se incrementa tras estrés inducido por restricción de movimientos, presencia de predadores o carencia de alimentos,²⁰⁴⁻²⁰⁶ lo que indica que puede servir para reducir los efectos ansiógenos de la CRH mediante la disminución de la activación de CRH-R1. De hecho, los ratones transgénicos que carecen del gen de CRH-BP muestran ansiedad cuando son sometidos a la prueba del laberinto elevado en cruz.²⁰⁷

Los estudios de relación estructura-actividad han demostrado que la amidación del extremo COOH y la estructura secundaria en hélice α



• **Figura 7.14** Distribución de las secuencias de ARN mensajero para **(A)** la hormona liberadora de corticotropina (CRH), **(B)** la urocortina y **(C)** el receptor 1 de CRH (CRH-R1) (círculos) y CRH-R2 (triángulos) en el encéfalo de la rata. A₁, grupo de células noradrenérgicas 1; A₅, grupo de células noradrenérgicas 5; ABL, amígdala basolateral; AH, adenohipófisis; AHL, área hipotalámica lateral; AM, amígdala medial; AMB, núcleo ambiguo; AP, área postrema; BDB, banda diagonal de Broca; BO, bulbo olfatorio; C, circunvolución; ca, comisura anterior; CBL, cerebelo; cc, cuerpo caloso; CD, circunvolución dentada; CDV, complejo dorsal vagal; CeA, núcleo central de la amígdala; CI, colículo inferior; CS, colículo superior; EM, eminencia mediana; et, estria terminal; EW, núcleo de Edinger-Westphal, no colinérgico; GC, gris central; GPA, gris periacueductal; HIP, hipocampo; hpm, haz prosencefálico medial; HPV, núcleo paraventricular del hipotálamo; LC, locus cerúleo; NH, neurohipófisis; NHVM, núcleos ventrales mediales del hipotálamo; NLET, núcleo del lecho de la estria terminal; NPB, núcleo parabraquial; NPO, núcleo perioloculomotor; NR, núcleo rojo; NTLD, núcleo tegmentario laterodorsal; NTPP, núcleo tegmentario pedunculopontino; NVM, núcleo vestibular medial; POME, área preóptica medial; R, rafe; RD, rafe dorsal; RM, rafe medial; Si, sustancia innominada; SL, septo lateral; SM, septo medial; Tal Med, núcleos talámicos de la línea media; V/Vest, núcleos vestibulares. (Tomado de Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, et al. Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: an immunohistochemical study. *Neuroendocrinology*. 1983;36:165–186; Bittencourt JC, Vaughan J, Arias C, et al. Urocortin expression in rat brain: evidence against a pervasive relationship of urocortin-containing projections with targets bearing type 2 CRF receptors. *J Comp Neurol*. 1999;415:285–312, Fig. 17; y Steckler T, Holsboer F. Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. *Biol Psychol*. 1999;46:1480–1508, Fig. 1.)

son importantes para la actividad biológica de CRH. El primer antagonista de CRH descrito se llamó CRH en hélice $\alpha(9-41)$.²⁰⁸ Un antagonista más potente, llamado *astresina*, tiene la estructura ciclo(30-33)(D-Phe¹², Nle^{21,38}, Glu³⁰, Lys³³)hCRH(12-41).²⁰⁹ Estos dos péptidos son inespecíficos y antagonizan tanto a CRH-R1 como a CRH-R2. Dada la actividad ansiogena de CRH y urocortina 1, varias empresas farmacéuticas han desarrollado antagonistas de CRH de molécula pequeña y muchos de ellos se han estudiado en ensayos clínicos para la ansiedad y la depresión (v. comentario posterior). Hasta este momento, este grupo de compuestos de molécula pequeños distintos a nivel estructural, como antalarmina, R121919, CP-154,526, NB127914, NBI77860, BMS562086 y una serie novedosa de tiazolol[4,5-*d*] pirimidinas-2-imina y 2-hidrazonas, son antagonistas potentes de CRH-R1 y tienen poca actividad sobre CRH-R2. Una serie de estudios en animales de laboratorio han demostrado la eficacia de estos compuestos en todo el repertorio conductual, neuroendocrino y autónomo de respuestas al estrés. Por ejemplo, la administración oral de antalarmina en un modelo de estrés social en primates (introducción de machos extraños) redujo las medidas conductuales de ansiedad, como la falta de conducta exploratoria, disminuyó la concentración plasmática de ACTH y cortisol, y también redujo la adrenalina y noradrenalina plasmáticas.²¹⁰ También se ha demostrado que la activación de los receptores CRH-R2 del ratón mediante urocortina 2 o 3 reduce la ansiedad y la depresión asociadas a la interrupción brusca de la administración crónica de nicotina.^{211,212} Por tanto, los agonistas selectivos de CRH-R2 también pueden presentar utilidad clínica.

Efectos sobre la hipófisis y mecanismo de acción

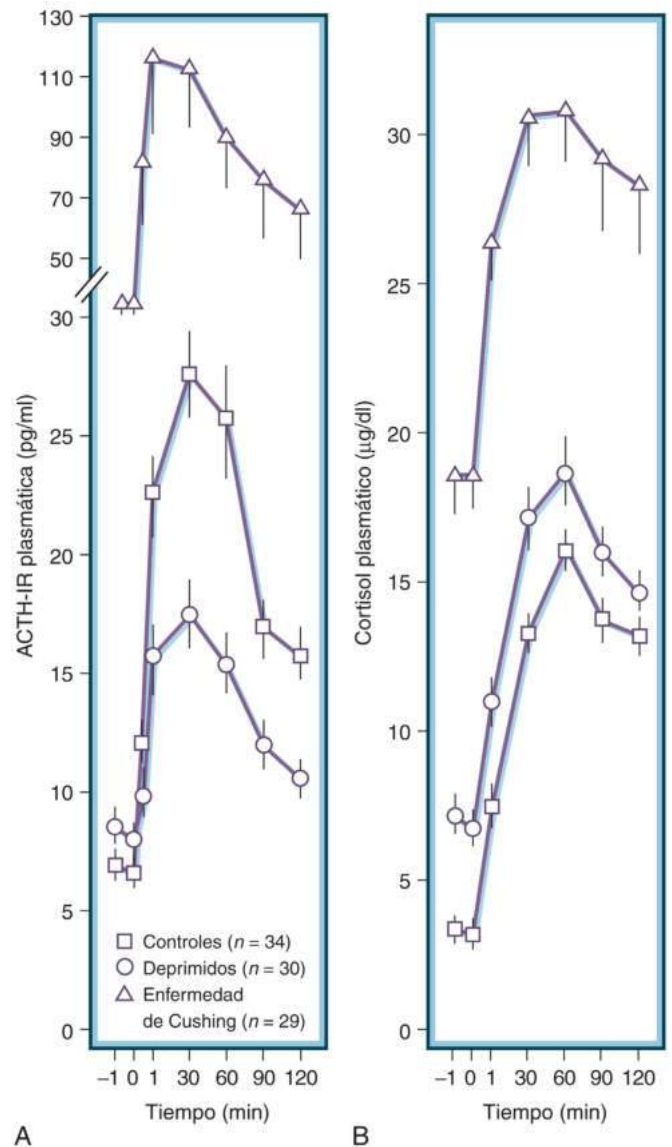
La administración de CRH a los seres humanos provoca una rápida liberación de ACTH hacia la sangre, seguida de secreción de cortisol (fig. 7.15) y otros esteroides suprarrenales, como la aldosterona. La mayor parte de los estudios han empleado CRH ovina, que es más potente y tiene una acción más prolongada que la CRH humana, pero la CRH humana y la porcina parecen tener una utilidad diagnóstica parecida. El efecto de CRH es específico sobre la liberación de ACTH e inhibido por los glucocorticoides.

Como ya se ha señalado, la CRH regula la secreción de ACTH basal e inducida por estrés por parte de los corticotropos hipofisarios principalmente mediante su unión a CRH-R1 y la consiguiente activación de adenilato ciclasa. La concentración de AMPc en el tejido aumenta en paralelo con los efectos biológicos y se reduce por los glucocorticoides. La velocidad de transcripción del ARNm que codifica la prohormona de ACTH POMC también aumenta por la CRH.

Funciones extrahipofisarias

La CRH y los péptidos urocortina tienen una amplia gama de actividades biológicas, además de su papel hipofisotrópico en la regulación de la síntesis y liberación de ACTH. A nivel central, estos péptidos tienen una actividad conductual sobre la ansiedad, el estado de ánimo, el despertar, la locomoción, la recompensa y la alimentación,^{213,214} e incrementan la activación simpática independientemente de cualquier efecto en el eje HPA.²¹⁵ Sin embargo, muchas de las funciones conductuales y autónomas no hipofisótropas de estos péptidos se pueden considerar complementarias a la activación del eje HHS en el mantenimiento de la homeostasis en situaciones de estrés. En la periferia se han descrito efectos sobre la inmunidad, la función cardíaca, la función digestiva y la reproducción.²¹⁶

La hiperactividad del eje HHS es un hallazgo neuroendocrino frecuente en los trastornos afectivos (v. fig. 7.15).^{213,217} y la normalización de la regulación HHS es muy predictiva del éxito del tratamiento. El defecto en la supresión de la liberación de CRH por la dexametasona, que indica un fallo en la transmisión de señales a través del receptor de corticosteroides, no solo se describe en los pacientes deprimidos, sino que en realidad también se encuentra en personas sanas con antecedentes familiares de depresión.²¹⁸ Los pacientes deprimidos también



• **Figura 7.15** Comparación de la respuesta de la hormona adrenocorticotropa inmunorreactiva (ACTH-IR) (A) y el cortisol plasmático (B) a la hormona liberadora de corticotropina ovina en sujetos control, pacientes con depresión y pacientes con enfermedad de Cushing. (Tomado de Gold PW, Loriaux DL, Roy A, et al. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease: pathophysiologic and diagnostic implications. *N Engl J Med.* 1986;314:1329–1335.)

muestran un incremento de las concentraciones de CRH en el LCR.²¹⁹ Las pruebas conductuales realizadas en una serie de modelos de ratones mutantes con alteración en la expresión de los ligandos o los receptores de CRH de mecanismo genético suelen apoyar la hipótesis de que la activación de las vías centrales de CRH es un sustrato neurobiológico clave en la ansiedad y los cuadros depresivos.^{214,220} La señalización a través de CRH-R1 también interviene en los comportamientos adictivos, especialmente en el núcleo central de la amígdala y en el núcleo del lecho de la estria terminal. La interrupción aguda del consumo de drogas de abuso o la abstinencia del alcohol o nicotina da lugar a un incremento de la concentración de CRH en estas regiones.^{221,222} Además, las inyecciones en el núcleo central de la amígdala de antagonistas de los receptores de CRH reduce la autoadministración de sustancias adictivas (revisado por Roberto et al.²²³). La activación de neuronas dopaminérgicas en el área tegmentaria ventral por parte de la CRH también puede estar relacionada con los comportamientos

adictivos mediante señales transmitidas tanto a través de CRH-R1 como de CRH-R2.

La administración central de CRH y urocortina activa grupos de células neuronales implicadas en el control cardiovascular y aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el gasto cardíaco.²²⁴ Sin embargo, la urocortina se expresa en los miocardiocitos, y la administración intravenosa de urocortina o CRH reduce la presión arterial y aumenta la frecuencia cardíaca en la mayor parte de las especies, incluida la humana.²²⁴ Este efecto hipotensor posiblemente venga mediado periféricamente porque el bloqueo ganglionar no altera estos efectos hipotensores de la urocortina intravenosa. Además, se han encontrado concentraciones altas de CRH-R2 β en las aurículas y ventrículos cardíacos,^{188,198} y la deficiencia del gen *Crhr2* en el ratón eliminó los efectos hipotensores de la administración de urocortina intravenosa.²²⁵

Las citocinas tienen un importante papel en la abolición de las respuestas inflamatorias por activación de las neuronas CRH y AVP en el HPV y la posterior elevación de los glucocorticoides antiinflamatorios. Es interesante que la CRH suela ser proinflamatoria a nivel periférico, donde se encuentra en las eferentes simpáticas, en los nervios aferentes sensitivos, en los leucocitos y en los macrófagos en algunas especies.^{216,226} La CRH también es un factor paracrino en el endometrio, donde puede influir sobre la decidualización y la implantación, y comportarse como un vasodilatador uterino.²¹⁶

Las contribuciones relativas de cada uno de los péptidos CRH-urocortina y sus receptores a las distintas funciones biológicas descritas ha sido objeto de notable interés, dado que existen antagonistas específicos para cada receptor y también por la existencia de modelos de ratones knockout para CRH, CRH-R1 y CRH-R2 (revisado por Bale y Vale²²⁰ y Keck et al.²¹⁴). El estudio de tres potentes factores de estrés, el confinamiento, el éter y el ayuno, demostró que otros secretagogos de ACTH, como AVP, oxitocina y catecolaminas, no podrían sustituir a la CRH en la organización de la respuesta al estrés. Por el contrario, el aumento de la secreción de glucocorticoides por un factor de estrés tras un estrés prolongado no fue defectuoso en los ratones con defecto de CRH, lo que implica que los mecanismos son independientes de esta sustancia.

La CRH y los péptidos urocortina tienen una potente actividad anorexígena, lo que implica al sistema CRH en la inhibición de la ingesta por estrés. Sin embargo, los estudios con ratones con deficiencia de CRH, CRH-R1 y CRH-R2 no han aclarado por completo las complejas interacciones de estos péptidos y vías de transmisión de señales desde el receptor en los efectos agudos del estrés sobre la conducta alimentaria.

Otros estudios sobre deficiencias de genes han sugerido que la urocortina 2 tiene un efecto fisiológico en ratones hembra en las que amortigua los ritmos basales diarios del eje HHS y reduce los mecanismos de afrontamiento conductual en respuesta al estrés crónico.¹⁹⁵ La urocortina 3 puede tener una acción fundamental de incremento de la secreción de insulina en respuesta al estrés metabólico causado por una ingesta excesiva de calorías.¹⁹⁶

Aplicaciones clínicas

No existe ninguna indicación terapéutica aprobada de CRH o de los péptidos parecidos a la CRH, aunque se ha demostrado que los péptidos realizan una serie de actividades en los estudios en humanos y primates. Por ejemplo, se demostró que la administración intravenosa de CRH estimula el gasto de energía, pero es poco probable que sea una diana farmacéutica para conseguir perder peso. El desarrollo de antagonistas de CRH-R1 de molécula pequeña por vía oral, como R121919, generó un notable interés, por su potencial como tratamiento de la ansiedad y la depresión,^{219,227} y llegó incluso a realizarse un estudio en fase IIa.²²⁸ No obstante, aunque sigue suscitando gran interés para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, los ensayos clínicos subsiguientes han sido decepcionantes, lo que puede deberse a que la neurobiología de la señalización a través de CRH-R1 es más compleja de lo que se cree.²²⁹ No obstante, hay estudios recientes sobre pexacerfont (BMS562086), un antagonista de los receptores CRH-R1, en los que se han obtenido resultados prometedores, con una disminución de la ansiedad por

abstinencia y del apetito inducido por estrés, así como otros sobre verucerfont (NBI77860) para el tratamiento del hiperandrogenismo asociado a hiperplasia suprarrenal congénita.^{229,230}

Control mediante retroalimentación

La administración de glucocorticoides inhibe la secreción de ACTH y, por el contrario, la extirpación de las suprarrenales (o la administración de fármacos que alteran la secreción de glucocorticoides) aumenta la liberación de ACTH. El punto de ajuste de la retroalimentación hipofisaria viene determinado por el hipotálamo, que actúa a través de las hormonas liberadoras hipotalámicas CRH y AVP (v. capítulo 8).²³¹⁻²³⁴ Los glucocorticoides actúan tanto sobre las corticotropas hipofisarias como sobre las neuronas hipotalámicas secretoras de CRH y AVP. Estas acciones reguladoras son análogas al control del eje hipofisario-tiroideo. No obstante, mientras que la TSH deja de responder totalmente a la TRH cuando las concentraciones de hormona tiroidea son suficientemente elevadas, el estrés neurógeno intenso y las cantidades elevadas de CRH pueden soslayar la inhibición por retroalimentación mediante la modulación de las neuronas CRH hipofisótropas por parte de señales aferentes procedentes de otras regiones cerebrales, como las transmitidas por neuronas catecolaminérgicas del tronco del encéfalo (principalmente el NTS), el NLET, el hipocampo y la corteza prefrontal, entre otras. En revisiones concienzudas sobre la regulación del eje HHS, se ha hecho hincapié en la complejidad de este sistema regulador, mucho más sofisticado que el de un simple bucle cerrado de retroalimentación.^{235,236}

Los glucocorticoides son liposolubles y entran con facilidad en el encéfalo a través de la barrera hematoencefálica.²³³ Dentro del encéfalo y la hipófisis pueden unirse a dos receptores. Los receptores de tipo I (codificados por *NR3C1*) se llaman *receptores de mineralocorticoides*, porque se ligan a la aldosterona y los glucocorticoides con alta afinidad. Los receptores de tipo II (*NR3C2*), los receptores de glucocorticoides, tienen baja afinidad por los mineralocorticoides.²³²⁻²³⁴ La acción clásica de los glucocorticoides implica la unión del complejo esteroide-receptor a secuencias reguladoras en el genoma. Los receptores de tipo I se saturan con concentraciones basales de glucocorticoides, mientras que los de tipo II no se saturan en condiciones basales, aunque se aproximan a la saturación durante las fases pico del ritmo circadiano y durante el estrés. Estas diferencias y las diferencias en la distribución regional dentro del encéfalo sugieren que los receptores de tipo I determinan la actividad basal del eje hipotalámico-hipofisario, y los de tipo II intervienen en las respuestas ante el estrés.²³⁷

En la hipófisis, los glucocorticoides inhiben la secreción de ACTH impidiendo la unión de la CRH a las células hipofisarias y reduciendo la concentración de AMPc y la síntesis del ARNm de la POMC; en el hipotálamo, inhiben la secreción de CRH y de AVP y la síntesis de sus respectivos ARNm, aunque siguiendo diferentes pautas temporales.^{233,234,238} Dado que la latencia del efecto inhibitorio es muy corta (< 30 min), es muy probable que la regulación génica no sea el único mecanismo de esta respuesta.²³⁹ No obstante, está claro que la supresión de larga duración (> 1 h) sí que actúa a través de mecanismos genómicos. Los glucocorticoides pueden transmitir rápidamente otras señales a las neuronas CRH hipofisótropas mediante la supresión mediada por endocannabinoides de la excitación sináptica.²⁴⁰ Estos procesos requieren la acción de los glucocorticoides sobre un receptor de membrana para movilizar endocannabinoides (2-araquidonoilglicerol [2-AG] y *N*-araquidonoiletanolamina [AEA]) procedentes de neuronas CRH, que a continuación actúan uniéndose a un receptor de cannabinoides (CB1R) e inhibiendo así la liberación de glutamato en neuronas que presentan sinapsis con neuronas CRH hipofisótropas.²⁴¹ Además, la inhibición mediada por glucocorticoides de la actividad CRH hipofisótropa se puede producir en otras regiones cerebrales como el hipocampo, la corteza prefrontal y el NTS mediante la inhibición de neuronas CRH directamente o a través de vías multisinápticas (v. «Control neural»), un fenómeno que es probable que tenga gran importancia en la regulación de las respuestas al estrés por parte del eje

HHS (revisado por Keller-Wood²³⁵ y Herman et al.²³⁶). Las lesiones o la anulación selectiva de receptores de glucocorticoides en estas regiones originan un aumento de la actividad de las neuronas CRH hipofisótropas y del eje HHS^{242,243} (v. «Control neural»).

Control neural

Los factores de estrés psicológico o fisiológico importantes inducen una respuesta adaptativa que suele incluir la activación del eje HHS y el eje simpático-suprarrenal. Los productos finales de estas vías contribuyen a movilizar los recursos para afrontar las exigencias fisiológicas en situaciones de urgencia, bien de forma aguda por la respuesta de lucha o huida, o de forma crónica por los efectos sistémicos de los glucocorticoides sobre funciones como la gluconeogénesis y la movilización de la energía. El eje HHS también tiene un papel único en la homeostasis del estrés, y el mejor ejemplo es la participación de los glucocorticoides en la regulación a la baja de las respuestas inmunitarias tras la infección y otros acontecimientos que estimulan la producción de citocinas por el sistema inmunitario.

El HPV es el principal núcleo hipotalámico responsable de la respuesta integrada de todo el animal frente al estrés.^{238,244,245} El núcleo contiene tres tipos fundamentales de neuronas efectoras, que son distintas entre ellas a nivel espacial: las neuronas productoras de oxitocina y AVP magnocelulares, que se proyectan a la neurohipófisis y participan en la regulación de la presión arterial, la homeostasis de los líquidos, la lactancia y el parto; las neuronas que se proyectan hacia el tronco del encéfalo y la médula espinal, que regulan diversas respuestas autónomas, incluida la activación simpático-suprarrenal, y las neuronas parvicelulares productoras de CRH, que se proyectan hacia la eminencia mediana y regulan la síntesis y liberación de ACTH. Sin embargo, aproximadamente el 50% de las neuronas productoras de CRH coexpresan AVP, que actúa de forma sinérgica con CRH mediante la activación del receptor de tipo V1b en las células corticotropas. La AVP se regula de forma bastante distinta en las células parvicelulares y magnocelulares, pero también se regula de forma algo diferente de la CRH por los factores de estrés en las células parvicelulares que expresan ambos péptidos.²³⁸ Distintos factores de estrés pueden producir distintos patrones de activación de los tres principales grupos de células visceromotoras dentro del HPV, como se puede medir con el marcador de activación neuronal general c-Fos y el factor de crecimiento nervioso 1B (NGF-1B) (fig. 7.16). Por ejemplo, la sobrecarga de sal regula a la baja el ARNm de CRH en las células parvicelulares productoras de CRH, lo regula al alza en un pequeño número de células magnocelulares productoras también de CRH, pero activa de forma constante las células magnocelulares. La hemorragia activa todas las divisiones del HPV, mientras que la administración de citocinas activa principalmente las células parvicelulares productoras de CRH con algo de activación menor de las porciones magnocelulares y autónoma.

La síntesis y liberación de AVP, que regula la absorción renal de agua y el músculo liso vascular, se controla principalmente por el volumen y tonicidad de la sangre. Esta información se transmite a las células magnocelulares productoras de AVP a través del NTS y el grupo celular noradrenérgico A1 del bulbo raquídeo ventrolateral y proyecciones desde una tríada de OPV que revisten el tercer ventrículo, el OSF, el núcleo preóptico medial (POME) y el OVLT. La oxitocina participa fundamentalmente en funciones reproductoras, como el parto, la lactancia o la eyeción de la leche, aunque se cosecreta con AVP en respuesta a los cambios osmóticos y de volemia, y las células productoras de oxitocina reciben proyecciones directas del NTS y también del OSF, el POME y el OVLT. A diferencia de las neuronas neurosecretoras, que se definen funcionalmente por estos tres péptidos, CRH, oxitocina y AVP, las neuronas del HPV que se proyectan hacia el tronco del encéfalo y la médula espinal incluyen elementos que expresan cada uno de estos péptidos.

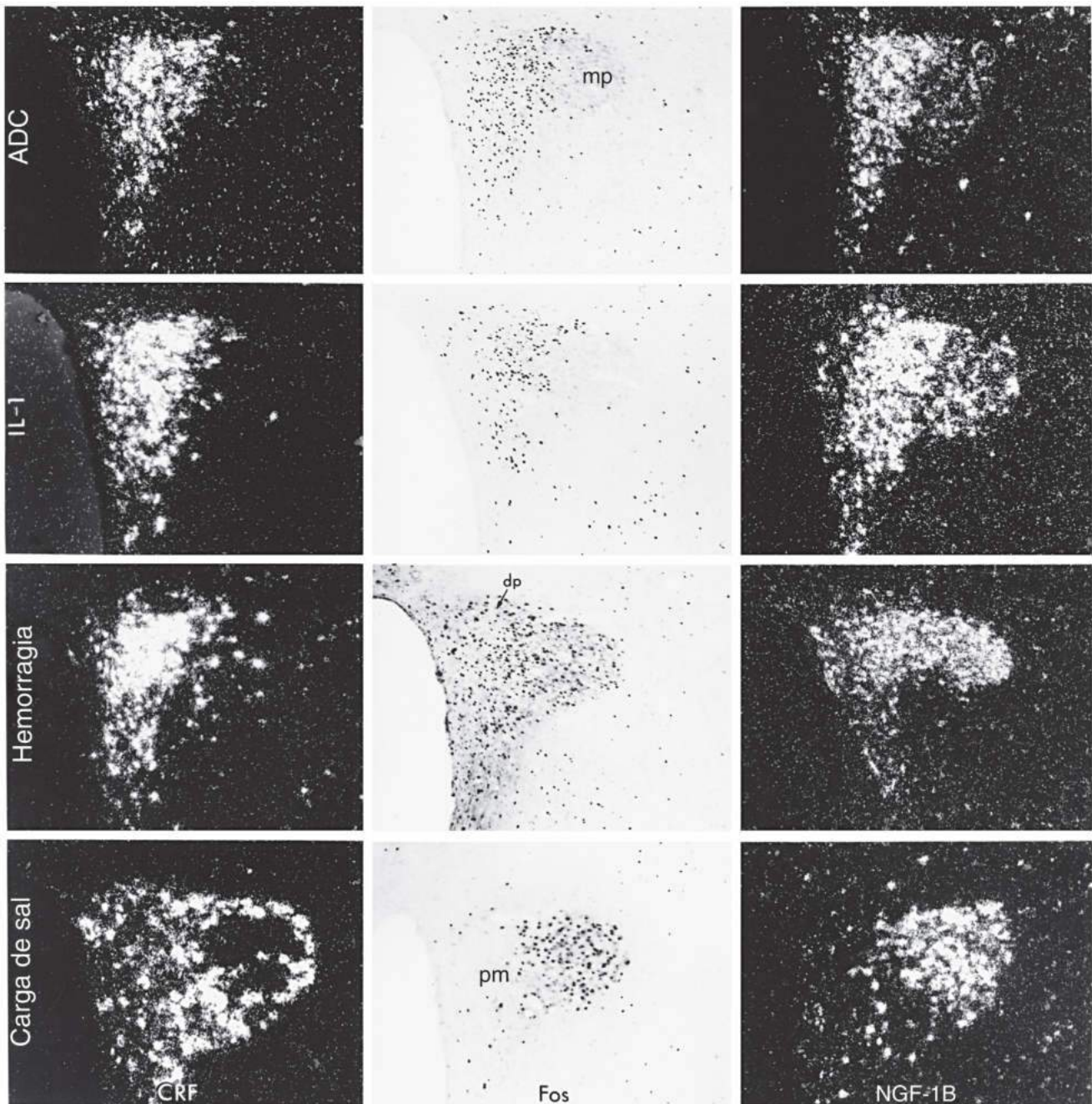
En los roedores, diversos tipos de factores de estrés activan las neuronas productoras de CRH parvicelulares, como la inyección de citocinas, la sobrecarga de sal, la hemorragia, la adrenalectomía, el confinamiento, el shock pedio (factor de estrés neurógeno), la hipoglucemia, el ayuno y

otras exposiciones. A diferencia de la relativa sencillez de las aferencias a las células magnocelulares (fig. 7.17A), como se ha mencionado anteriormente, las neuronas parvicelulares productoras de CRH reciben una gama diversa y compleja de aferencias (figs. 7.17B y 7.18). Estas aferencias se dividen en tres categorías principales: tronco del encéfalo, prosencéfalo límbico e hipotálamo. Dado que no se sabe que el HPV reciba proyecciones directas de la corteza cerebral o el tálamo, los factores de estrés que necesiten un procesamiento emocional o cognitivo deben ser transmitidos de forma indirecta al HPV.

Las señales sensoriales viscerales hacia el HPV se transmiten fundamentalmente a través de dos vías. El NTS, receptor principal de la información sensorial procedente de las vísceras torácicas y abdominales que se transmite a través de los nervios vago y glossofaríngeo, emite numerosas proyecciones catecolaminérgicas hacia el HPV procedentes de grupos de células A2 noradrenérgicas y C2 adrenérgicas, tanto directamente como en varios pasos a través de médula ventrolateral. Estas proyecciones del tronco del encéfalo suponen alrededor de la mitad de las fibras NPY presentes en el HPV, y contienen otros péptidos como el péptido similar al glucagón de tipo 1 y la activina.^{246,247} De forma parecida, el incremento de la secreción de glucocorticoides en respuesta a infecciones o a la inflamación se debe a la activación mediada por endotoxina y por citocinas proinflamatorias de nervios catecolaminérgicos del NTS y de la médula ventrolateral.²⁴⁵ Si se secciona la vía catecolaminérgica ascendente que conduce al HPV, se reduce la capacidad de la IL-1 para aumentar la concentración de ARNm de la CRH en las neuronas del HPV.²⁴⁸ Se ha propuesto que la IL-1 ejerce su efecto sobre las células endoteliales y/o la microglía perivascular en la interfaz entre sangre y cerebro, dando lugar a la activación de la ciclooxigenasa 2, la liberación de prostaglandina E₂ hacia el tejido circundante y, finalmente, la activación de neuronas catecolaminérgicas a través de receptores de prostaglandinas.²⁴⁹ Además, las citocinas pueden actuar directamente sobre las células del endotelio vascular del HPV, promoviendo la síntesis de prostaglandinas y la activación de neuronas CRH a través de receptores EP3.²⁵⁰ Otro segundo mecanismo importante para la transducción de señales transportadas en la sangre por determinadas sustancias depende de los tres OPV adyacentes al tercer ventrículo, el OSF, el OVLT y la eminencia mediana. Estas vías activan conjuntamente las neuronas CRH ante la presencia de los denominados *estresantes sistémicos o fisiológicos*, como la inflamación sistémica, la pérdida de sangre, la hipoxia o los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico.²⁴⁵

Por el contrario, los denominados *factores de estrés neurógenos, emocionales o psicológicos* implican, además de las vías nociceptivas o somatosensitivas, los centros cerebrales cognitivos y afectivos. Usando el incremento de c-Fos como indicador de activación neuronal, estudios detallados han comparado las neuronas que se proyectan hacia el HPV activadas por el tratamiento con IL-1 (factor de estrés sistémico) o por el shock pedio (factor de estrés neurógeno).²⁴⁵ Solo las neuronas del núcleo del tracto solitario catecolaminérgico y del bulbo raquídeo ventrolateral se activaron con una dosis moderada de IL-1. Por el contrario, el shock pedio activó no solo neuronas del NTS y el bulbo ventrolateral, sino también grupos celulares del prosencéfalo límbico y el hipotálamo. Es importante recordar que la alteración farmacológica o mecánica de las fibras catecolaminérgicas ascendentes bloqueó la activación mediada por IL-1, pero no la activación producida por el shock pedio del eje HHS. Los datos sugieren que las vías activadas por otros factores de estrés neurógenos y sistémicos pueden solaparse mucho con las activadas por el shock pedio y el tratamiento con IL-1, respectivamente.^{244,245} Por tanto, mientras que en todos los paradigmas del estrés el resultado final es parecido y conlleva el incremento de la concentración de glucocorticoides circulantes, las regiones cerebrales que intervienen en la activación de las neuronas CRH hipofisótropas no siempre son las mismas.

Salvo las neuronas catecolaminérgicas del NTS y el bulbo raquídeo ventrolateral, algunas partes del núcleo del lecho de la estría terminal (NLET) y el núcleo dorsomedial del hipotálamo, se cree que muchas aferencias al HPV, como las originadas en la corteza prefrontal y el



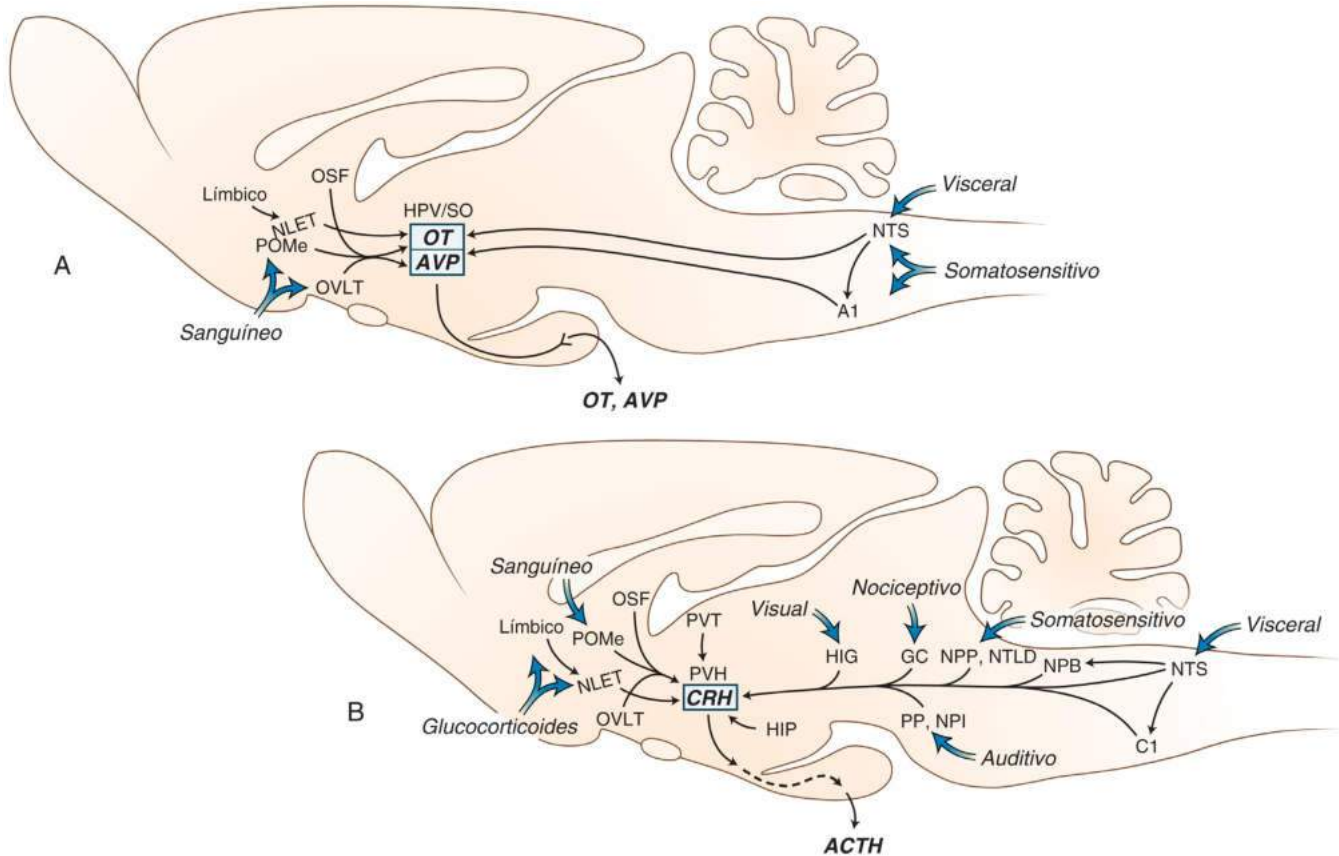
• **Figura 7.16** Regulación de las neuronas del núcleo paraventricular (HPV) por diversos factores de estrés. *ADC*, adrenalectomía; *CRF*, hibridación *in situ* para el factor liberador de corticotropina (*campo oscuro*); *dp*, dorsal parvicelular; *Fos*, inmunorreactividad para c-Fos (*campo brillante*); *IL-1*, interleucina 1; *mp*, magnocelular posterior; *NGF-1B*, hibridación *in situ* para el factor de crecimiento nervioso 1B (*campo oscuro*); *pm*, parvicelular medial (Tomado de Sawchenko PE, Brown ER, Chan RK, et al. The paraventricular nucleus of the hypothalamus and the functional neuroanatomy of visceromotor responses to stress. *Prog Brain Res.* 1996;107:201–222.)

septo lateral, actúan de forma indirecta a través de las neuronas glutamatergicas²⁵¹ y GABAérgicas²⁵² hipotalámicas locales con sinapsis directas sobre las neuronas CRH. El NLET es la única región límbica con llamativas proyecciones directas originadas en la amígdala, el hipocampo y los núcleos septales, por lo que puede servir como un centro integrador clave para la transmisión de información límbica al HPV.²⁴⁴

Inflamación y citocinas

La estimulación del sistema inmunitario por patógenos extraños produce una serie de respuestas estereotipadas organizadas en el SNC.

Esta constelación de respuestas estereotipadas es fruto de la interacción compleja del sistema inmunitario y el SNC. Vienen mediadas en gran parte por el hipotálamo, e incluyen componentes conductuales, endocrinos y autónomos coordinados con consecuencias adaptativas orientadas a recuperar la homeostasis. Actualmente está claro que las citocinas elaboradas por las células circulantes periféricas del sistema inmunitario y las células gliales centrales median las respuestas del SNC. Las evidencias iniciales a favor de esta hipótesis fueron aportadas por las observaciones clave de que las citocinas, como la IL-1 β , pueden activar el eje HHS.²⁵³⁻²⁵⁵ La consiguiente secreción de glucocorticoides



• **Figura 7.17 A.** Aferencias neuronales a las neuronas magnocelulares. **B.** Neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular (HPV). AVP, arginina vasopresina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; GC, gris central; HIG, hojuela intergeniculada; HIP, hipotálamo; NLET, núcleo del lecho de la estria terminal; NPB, núcleo parabraquial; NPI, núcleo intralaminar posterior; NPP, núcleo pedunculopontino; NTLD, núcleo tegmentario laterodorsal; NTS, núcleo del tracto solitario; OSF, órgano subforminal; OT, oxitocina; OVLT, órgano vasculoso de la lámina terminal; POMe, núcleo preóptico medial; PP, núcleo peripeduncular; SO, núcleo supraóptico. (Tomado de Sawchenko PE, Brown ER, Chan RK, et al. The paraventricular nucleus of the hypothalamus and the functional neuroanatomy of visceromotor responses to stress. *Prog Brain Res.* 1996;107:201–222.)

actúa como un circuito de retroalimentación negativa clásico para el sistema inmunitario para amortiguar su respuesta. En general, los glucocorticoides inhiben la mayor parte de las ramas de la respuesta inmunitaria, incluida la proliferación de linfocitos, la producción de inmunoglobulinas, las citocinas y la citotoxicidad. Estas reacciones inhibitorias forman la base de las acciones antiinflamatorias de los glucocorticoides.

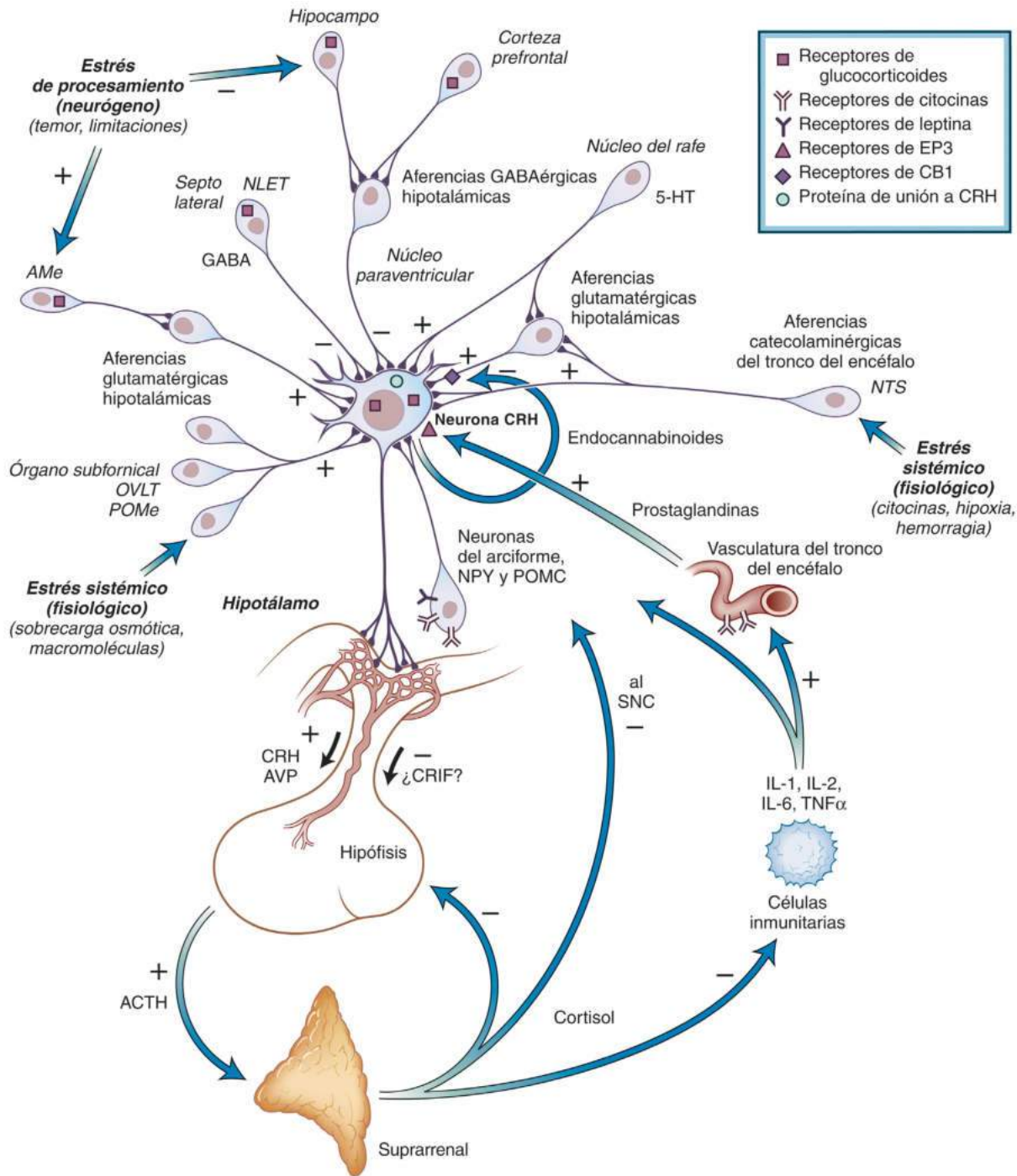
La retroalimentación de los glucocorticoides sobre las respuestas inmunitarias es reguladora y beneficiosa, porque la pérdida de esta función hace a los animales con insuficiencia suprarrenal vulnerables a la inflamación. Sin embargo, esta respuesta de retroalimentación puede tener consecuencias fisiopatológicas, dado que la activación crónica del eje HHS puede ser claramente perjudicial.^{234,256} De hecho, la exposición prolongada a concentraciones elevadas de glucocorticoides es perjudicial para las neuronas piramidales y está bien establecido que el estrés crónico puede ser causa de inmunodepresión. Que los productos de la inflamación, como la IL-1 β , pueden activar el eje HHS sugiere que existe un circuito de retroalimentación negativo que regula la intensidad de la inflamación. El papel del hipotálamo en la regulación de la función hipofisario-suprarrenal es un ejemplo excelente de inmunomodulación. Los modelos que se han propuesto para explicar cómo las señales del sistema inmunitario pueden actuar sobre el SNC para modular los circuitos homeostáticos mediante la integración de las aferencias vagales, las interacciones de las citocinas

periféricas con los receptores de los OPV y los vasos cerebrales, y la producción local de citocinas en el SNC se analizan en el capítulo 39.

Otros factores que influyen sobre la secreción de corticotropina

Ritmos circadianos

En los seres humanos, las concentraciones de ACTH y cortisol alcanzan el máximo a primera hora de la mañana, disminuyen durante el día y llegan al mínimo a medianoche, y empiezan a aumentar de nuevo entre la 1 y las 4 de la madrugada (v. fig. 7.7). Dentro del ciclo circadiano, aproximadamente se pueden distinguir 15-18 pulsos de ACTH, cuya altura varía según la hora del día.²⁵⁷ El punto de ajuste para el control mediante retroalimentación por los glucocorticoides también sigue un patrón circadiano. Los ritmos hipofisario-suprarrenales se ajustan al ciclo luz-oscuridad y pueden modificarse en unos días mediante la exposición a un patrón de iluminación alterado. Desde hace mucho tiempo se asume que el ritmo de secreción de ACTH viene condicionado por los ritmos de CRH, y se demostró que los ratones con deficiencia de CRH no mostraban ritmo circadiano en la producción de corticosterona. Es importante recordar, sin embargo, que el ritmo diurno de la corticosterona se recuperaba mediante la infusión constante de CRH en ratones con deficiencia de CRH,²⁵⁸ lo que sugiere que esta sustancia es necesaria para que la hipófisis o la suprarrenal respondan a otro generador de ritmos diurnos.



• **Figura 7.18** Regulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. 5-HT, 5-hidroxitriptamina; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AMe, amígdala medial; AVP, arginina vasopresina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; CRIF, factor inhibidor de la liberación de corticotropina; GABA, ácido γ -aminobutírico; IL-1, interleucina 1; NLET, núcleo del lecho de la estria terminal; NPY, neuropéptido Y; NTS, núcleo del tracto solitario; OVLT, órgano vasculoso de la lámina terminal; POMC, proopiomelanocortina; POMe, núcleo preóptico medial; SNC, sistema nervioso central; TNF- α , factor de necrosis tumoral α .

Opioides

Se sabe desde hace mucho tiempo que la analgesia con opioides puede inhibir el eje HHS; aproximadamente el 10% de los pacientes sometidos a tratamiento crónico con opioides y el 15% de aquellos a los que se les administra por vía intratecal presentan concentraciones de cortisol basal anormalmente bajas, y ritmos circadianos de ACTH planos o con poca amplitud.^{259,260} También se ha descrito insuficiencia suprarrenal profunda asociada a hipotensión y concentraciones bajas de

ACTH y de cortisol.²⁶¹ Los mecanismos de los efectos que producen los opioides sobre el eje HHS son probablemente multifactoriales, pero se cree que están mediados a nivel central a través de receptores κ o δ , ya que el eje HHS se muestra relativamente insensible a la naloxona, un potente agonista en los receptores μ .^{262,263} La inyección directa de endomorfina en el hipotálamo inhibe de forma aguda la expresión del gen de la CRH,²⁶⁴ pero es posible que los opioides actúen también a nivel presináptico sobre terminales noradrenérgicos del HPV reduciendo

do la liberación de CRH.²⁶⁵ Otro hecho que indica que los opioides actúan sobre los corticotropos de la adenohipófisis es la inhibición por parte de la morfina del aumento de la concentración de ACTH en respuesta a la administración de CRH exógena.²⁶⁶ Se ha propuesto que los opioides endógenos pueden actuar reduciendo el impacto de las respuestas frente al estrés y, durante el embarazo, protegiendo al feto de un exceso de glucocorticoides.^{267,268} La hiperprolactinemia inducida por opioides también puede colaborar en la supresión del eje HHS, ya que la infusión intracerebroventricular (ICV) de oligonucleótidos antisentido frente al receptor de la prolactina incrementa las respuestas de ACTH inducidas por estrés, debido probablemente a efectos directos sobre neuronas CRH o sobre las señales noradrenérgicas que llegan a estas.²⁶⁹

Hormona liberadora de hormona del crecimiento

Estructura química y evolución

Las evidencias de control neural de la secreción de GH proceden de estudios sobre su regulación en animales con lesiones hipotalámicas y también de la demostración de que los extractos de hipotálamo estimulan la liberación hipofisaria de GH. Cuando se demostró que la GH se libera de forma episódica, sigue un ritmo circadiano, responde con rapidez al estrés y se bloquea al cortar el tallo hipofisario, el concepto de control neural de la secreción de GH se convirtió en una certeza. Sin embargo, solo el descubrimiento del síndrome paraneoplásico de secreción ectópica de GHRH por los adenomas pancreáticos en humanos permitió disponer de material suficiente para empezar la secuenciación de los péptidos y la posterior clonación de un ácido desoxirribonucleico complementario (ADNc).²⁷⁰⁻²⁷²

En el hipotálamo humano existen dos formas moleculares principales de GHRH: GHRH(1-44)-NH₂ y GHRH(1-40)-OH (fig. 7.19).²⁷³ Igual que sucede con otros neuropéptidos, las diversas formas de GHRH se originan por la modificación tras la traducción de una prohormona de mayor tamaño.²⁷⁰ La tirosina NH₂-terminal de GHRH (o la histidina en la GHRH murina) es clave para su actividad, pero el grupo NH₂ del extremo COOH no lo es. Una dipeptidilpeptidasa de tipo IV circulante inactiva de forma potente GHRH para generar su metabolito principal y más estable, la GHRH(3-44)-NH₂,²⁷⁴ que representa la mayor parte del péptido inmunorreactivo presente en el plasma. Igual que sucede con GnRH, existen diferencias en las GHRH según las especies; los péptidos de siete especies tienen una variación en la homología de secuencia en relación con los humanos que van desde un 93% para la del cerdo a un 67% para la de la rata.²⁷³ El extremo COOH terminal de GHRH muestra la máxima diversidad de secuencia entre las especies, algo compatible con el reordenamiento del exón del gen y la dispensabilidad de estos residuos para la unión al receptor de GHRH.

A pesar de su importancia para aclarar la estructura de GHRH, la secreción ectópica de este péptido es una causa infrecuente de acromegalia.²⁷⁵ Menos del 1% de los pacientes con acromegalia tienen unas concentraciones plasmáticas aumentadas de GHRH (v. capítulos 8 y 9). Aproximadamente un 20% de los adenomas pancreáticos y un 5% de los tumores carcinoides contienen GHRH inmunorreactiva, pero la mayoría son asintomáticos a nivel clínico.²⁷⁶

Además de expresarse en el hipotálamo, el gen *GHRH* se expresa eutópicamente en el ovario, la placenta y el útero humanos,²⁷⁷ aunque su función en estos tejidos se desconoce. Los estudios en placenta de rata indican que se emplea un sitio alternativo para iniciar la transcripción 10 kb más proximal que el promotor hipotalámico, y además existe una separación alternativa en el exón 1a.²⁷⁸

Receptor de la hormona liberadora de hormona del crecimiento

El receptor de GHRH es miembro de la subfamilia de los GPCR, que incluye receptores para el VIP, el péptido activador de adenilato ciclasa

hipofisario, la secretina, el glucagón, el péptido 1 parecido al glucagón, la calcitonina, la hormona paratiroidea o el péptido relacionado con la hormona paratiroidea y el polipéptido inhibidor gástrico.²⁷⁹ La GHRH eleva el AMPc intracelular, porque su receptor se acopla a G_s, que activa la adenilato ciclasa, aumenta el Ca²⁺ libre, libera la GH preformada y estimula la transcripción del ARNm de GH con síntesis de más GH.²⁸⁰ La GHRH también aumenta el recambio de fosfatidilinositol hipofisario. Las mutaciones sin sentido del gen del receptor de GHRH humano son la causa de las infrecuentes formas familiares de deficiencia de GH²⁸¹ e indican que ningún otro producto génico puede compensar por completo el receptor específico de la hipófisis.

Efectos sobre la hipófisis y mecanismo de acción

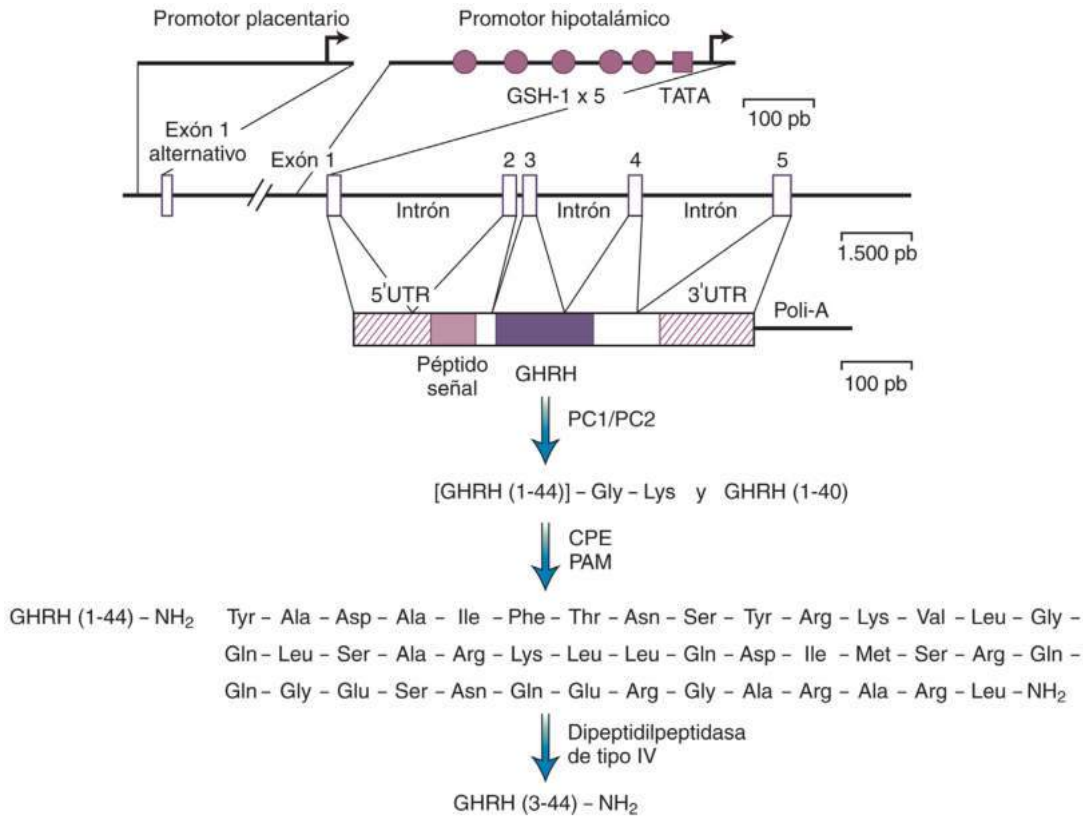
La administración intravenosa de GHRH a pacientes con hipófisis normales determina un aumento rápido y relacionado con la dosis de la GH sérica, que alcanza el máximo a los 15-45 min, y después se normalizan las concentraciones en 90-120 min (fig. 7.20).²⁸² La dosis estimulante máxima de GHRH es aproximadamente 1 µg/kg, pero la respuesta varía mucho según el individuo y en distintas ocasiones para el mismo individuo, posiblemente por el tono de los cosecretagogos y la somatostatina endógenos que existen en el momento de inyección de la GHRH. La administración repetida de bolos o las infusiones mantenidas de GHRH durante varias horas producen una modesta reducción de la consiguiente respuesta secretora de GH frente a la administración aguda de GHRH. Sin embargo, a diferencia de la marcada desensibilización del receptor de GnRH y la reducción de la gonadotropina circulante tras la exposición mantenida a GnRH, la secreción pulsátil de GH y la producción del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) se mantienen cuando se administra GHRH de forma constante en humanos.²⁸² Esta respuesta sugiere que participan factores adicionales que intervienen en el ritmo diario de GH, y estos factores se abordan en los apartados siguientes.

Los efectos hipofisarios de una inyección única de GHRH son casi totalmente específicos para la secreción de GH, y existen mínimas evidencias de posibles interacciones entre GHRH y otras hormonas liberadoras hipofisótropas clásicas.²⁸² GHRH no afecta a la secreción de hormonas peptídicas intestinales. La respuesta secretora de GH ante GHRH aumenta mediante la administración de estrógenos, grelina, glucocorticoides y el ayuno. Los principales factores que amortiguan la respuesta a la GHRH son la somatostatina, la obesidad, la hiperinsulinemia, la hiperglucemia y el envejecimiento. (Véase una revisión en Steyn et al.²⁸³)

Además de su papel como secretagogo de GH, la GHRH es un factor de crecimiento con importancia fisiológica para las células somatotropas. Los ratones transgénicos que expresaban un ADNc de GHRH acoplado al promotor adecuado desarrollaron hiperplasia difusa de células somatotropas y al final macroadenomas hipofisarios.²⁸⁴ Las vías de transducción de señales intracelulares que median la acción mitógena de GHRH se desconocen en gran medida, aunque probablemente impliquen un aumento de la actividad adenilato ciclasa. Varias líneas de evidencia apoyan esta conclusión, incluida la asociación de mutaciones activadoras del polipéptido G_sα en muchos adenomas somatotropos humanos.²⁸⁵

Funciones extrahipofisarias

La GHRH tiene pocas funciones extrahipofisarias conocidas. La más importante puede ser su función como reguladora del sueño. La administración de emboladas nocturnas de GHRH a hombres normales aumenta de forma significativa la densidad del sueño de ondas lentas y promueve el sueño con movimiento no rápido de los ojos,^{286,287} a través de neuronas gabaérgicas del núcleo preóptico e independientemente de la GH.²⁸⁶ Además, existe una llamativa correlación entre el deterioro asociado al envejecimiento del sueño de ondas lentas y la secreción de GH diaria en hombres sanos.²⁸⁸ Estos datos, entre otros, sugieren que la secreción central de GHRH se ve sometida a un ritmo circadiano y que los aumentos nocturnos en la amplitud o frecuencia de los pulsos de



• **Figura 7.19** Diagrama que ilustra la organización genómica, la estructura del ARN mensajero y el procesamiento tras la traducción de la prohormona de la hormona liberadora de hormona del crecimiento humano (GHRH). Se han caracterizado cinco homeodominios de unión del factor de transcripción GSH-1 en el promotor proximal del gen de la rata. Todos los residuos de aminoácidos necesarios para los péptidos de GHRH bioactivos se codifican en el exón 3. Una exopeptidasa aminoterminal que rompe el dipéptido Tyr-Ala es la principal responsable de la inactivación de los péptidos GHRH en los compartimentos extracelulares. CPE, carboxipeptidasa E; PAM, monooxigenasa α -amidante de peptidilglicina; PC1/PC2, prohormona convertasas 1 y 2; TATA, caja Goldstein-Hogness implicada en la unión de la ARN polimerasa; UTR, región no traducida. (Resumido a partir de datos de Mayo KE, Cerelli GM, Lebo RV, et al. Gene encoding human growth hormone-releasing factor precursor: structure, sequence, and chromosomal assignment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82:63-67; Frohman LA, Downs TR, Chomczynski P, et al. Growth hormone-releasing hormone: structure, gene expression and molecular heterogeneity. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1990;367:81-86; González-Crespo S, Boronat A. Expression of the rat growth hormone-releasing hormone gene in placenta is directed by an alternative promoter. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:8749-8753; y Mutsuga N, Iwasaki Y, Morishita M, et al. Homeobox protein Gsh-1-dependent regulation of the rat GHRH gene promoter. *Mol Endocrinol*. 2001;15:2149-2156.)

GHRH intervienen de forma directa en la fase del sueño y el aumento inducido por este de la secreción de GH.

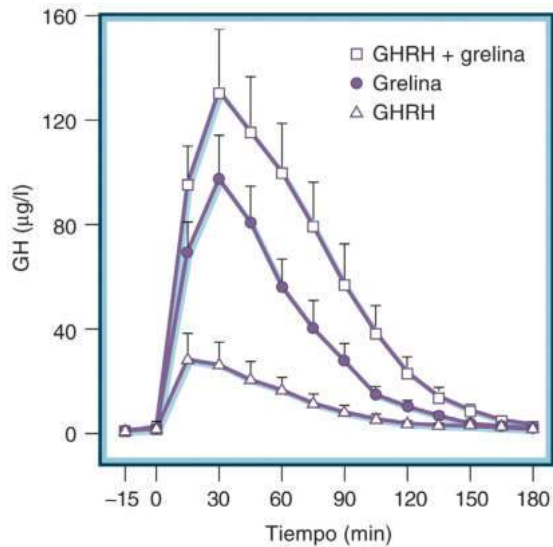
Se ha descrito que GHRH estimula la ingesta alimentaria en ratas y ovejas, pero el efecto depende tanto de la vía de administración y del momento como de la composición en macronutrientes de la dieta.²⁷⁹ Se desconoce la importancia fisiológica de los neuropéptidos en la alimentación humana. Las evidencias sugieren que la GHRH no hipofisaria regula la proliferación celular y fomenta la cicatrización de las heridas cutáneas.²⁸⁹

Péptidos liberadores de hormona del crecimiento

En estudios sobre el control por los opioides de la secreción de GH, varios análogos peptídicos de la metencefalina resultaron potentes secretagogos para la GH (GHS). Entre ellos se incluyen el péptido liberador de GH GHRP-6 (fig. 7.21), la hexarelina (His-D²MeTrp-Ala-Trp-D²Phe-Lys-NH₂) y otros análogos más potentes, incluidos los péptidos cíclicos y los pentapéptidos modificados.^{279,290} Posteriormente se sintetizaron una serie de sustancias imitadoras de

GHRP no peptídicas con una mayor biodisponibilidad oral, como la espiropiperidina MK-0677 y la bencilpiperidina de acción más corta L-163,540 (v. fig. 7.21). Todos estos compuestos tienen en común y se diferencian de los análogos de GHRH en las pruebas de actividad farmacológica en que activan la fosfolipasa C y el inositol 1,4,5-trifosfato. Esta propiedad se aprovechó en una estrategia de clonación que permitió identificar un nuevo receptor de GHS GPCR, que es muy selectivo para la clase de ligandos GHS.²⁹¹ El GHR-R no guarda relación alguna con el receptor de GHRH, y se expresa en grandes cantidades en la adenohipófisis y en diversas regiones cerebrales, entre ellas las neuronas GHRH del hipotálamo medial basal, lo que indica que puede ejercer efectos directos e indirectos sobre la secreción de GH.^{292,293}

Los GHS peptídicos y no peptídicos son activos cuando se administran por vía intranasal y oral, son más potentes por peso que la propia GHRH, son más eficaces *in vivo* que *in vitro*, son sinérgicos con la GHRH coadministrada y casi resultan ineficaces cuando no existe GHRH.^{279,282} Las infusiones prolongadas de GHRP amplifican

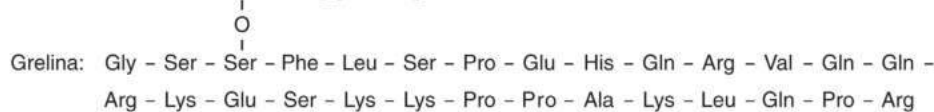
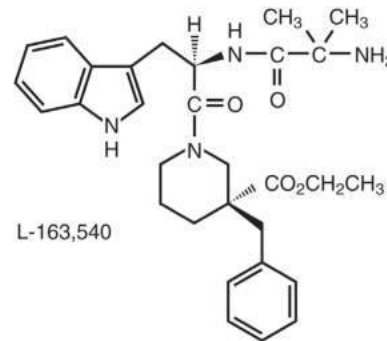
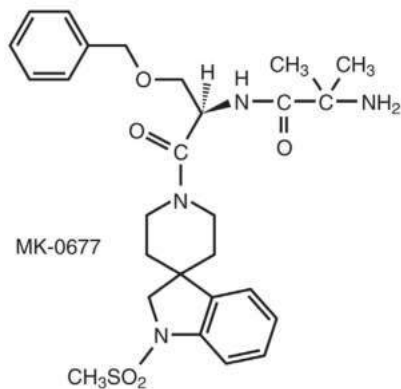


• **Figura 7.20** Respuesta de hombres sanos a la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) (1-29) (1 µg/kg), grelina (1 µg/kg) o la combinación de GHRH-(1-29) y grelina administradas mediante inyección intravenosa. Obsérvese la rápida liberación de GH, seguida de una disminución bastante prolongada en la concentración de hormonas en respuesta a ambos secretagogos. La grelina sola fue más eficaz que la GHRH-(1-29), y se encontró un efecto aditivo al administrar ambos péptidos de forma simultánea. (Tomado de Arvat E, Macario M, Di Vito L, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue [GHS], in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1169-1174.)

la secreción pulsátil de GH en hombres normales. La administración de GHRP, igual que la de GHRH, facilita el sueño de ondas lentas. Los pacientes con una enfermedad hipotalámica que produce deficiencia de GHRH muestran escasa o nula respuesta a la hexarelina; de un modo parecido, los pacientes pediátricos con ausencia completa del tallo hipofisario no tienen respuesta secretora de GH a la hexarelina.²⁹⁴

Los potentes efectos biológicos de los GHRP y la identificación de GHS-R sugerían la existencia de un ligando natural para el receptor, implicado en la regulación fisiológica de GH. El péptido de 28 aminoácidos, grelina, producido y secretado hacia la circulación en el estómago, es este ligando (fig. 7.22).¹⁵ Los efectos de la grelina sobre la secreción de GH en los humanos son idénticos o más potentes que los de los GHRP no naturales (v. fig. 7.20).²⁹⁵ Además, la grelina aumenta de forma aguda las concentraciones de PRL, ACTH, cortisol y aldosterona circulantes.²⁹⁵ Se discute sobre la magnitud y localización de la expresión de grelina en el encéfalo, aspectos que deben ser resueltos antes de poder comprender todas las implicaciones de la grelina de origen gástrico en la regulación de la secreción de hormonas hipofisarias. Además, el procesamiento de la progrelina tras la traducción genera un segundo neuropéptido, la obestatina, que puede tener también papel funcional en la actividad del eje GH/IGF-1 y el metabolismo.²⁹⁶ En el capítulo 39 se analiza el papel propuesto para los péptidos grelina y obestatina en el apetito y la regulación de la ingesta alimentaria. Es especialmente interesante que, aunque las ráfagas de secreción de GH son menores en ratones que carecen del gen de la grelina, estos presentan pocas diferencias de peso y longitud corporal con los ratones control normales, lo que podría ser debido a que la función principal de la grelina sobre la secreción de GH sea el mantenimiento de la concentración sanguínea de glucosa durante períodos de restricción calórica.²⁸³

GHRP-6: His-DTrp-Ala-Trp-DPhe-Lys-NH₂



• **Figura 7.21** Estructura de un secretagogo sintético de la hormona del crecimiento (GH) de tipo peptidilo (péptido liberador de GH 6 [GHRP-6]) o no peptidilo (MK-0677 y L-163,540) y un ligando natural (grelina) que se ligan y activan el receptor secretagogo de la hormona del crecimiento (GHS). La grelina es un péptido de 28 aminoácidos acilados. La *O*-*n*-octanoilación en Ser3 es clave para la actividad biológica y es una modificación única tras la traducción mediada enzimáticamente por la grelina-*O*-aciltransferasa (GOAT). (Adaptado de Smith RG, Feighner S, Prendergast K, et al. A new orphan receptor involved in pulsatile growth hormone release. *Trends Endocrinol Metab.* 1999;10:128-135; Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402:656-660.)

Aplicaciones clínicas

La GHRH estimula el crecimiento en niños con hipófisis intactas, pero no se ha determinado la dosis óptima, la vía de administración ni la frecuencia, y tampoco se sabe si la vía nasal puede resultar útil. La disponibilidad de hGH recombinante (que necesita inyecciones menos frecuentes que la GHRH) y el desarrollo de GHS más potentes con una mejor biodisponibilidad oral han reducido el entusiasmo ante el posible uso clínico de GHRH y sus análogos. La GHRH se puede emplear para determinar la carencia de GH en adultos, especialmente cuando se asocia a la arginina para aumentar la exactitud diagnóstica de la prueba; no depende de la edad, el sexo, ni el índice de masa corporal, y tiene mejor margen de seguridad que la prueba de tolerancia a la insulina.²⁹⁷

Las posibles aplicaciones clínicas de los GHS se están investigando en la actualidad.^{279,290} Una parcela de conocimiento que presenta especial interés es la disminución de la secreción de GH con el avance de la edad, un fenómeno normal y progresivo, y su relación con el debilitamiento, la disminución de la masa muscular, la adiposidad central, la morbilidad cardiovascular y el aumento de fracturas asociadas a la somatopausia. La administración de GH a personas mayores sanas se ha asociado a un incremento de la masa corporal magra y de la fuerza muscular, y a una disminución de la masa grasa, aunque la incidencia de efectos adversos es elevada; entre ellos se encuentran edema, hipertensión, síndrome del túnel carpiano e hiperglucemia. También se debe tener en cuenta que los animales modelo con carencia de hormona del crecimiento o de IGF-1 tienden a presentar mayor longevidad y menor riesgo de cáncer,²⁹⁸⁻³⁰⁰ lo que también puede ser aplicable a los seres humanos en lo relativo a la longevidad y a la ralentización del proceso de envejecimiento.^{301,302} Tanto la GHRH como los GHS se están investigando como tratamiento para los trastornos del sueño que se suelen asociar al envejecimiento.

Regulación neuroendocrina de la secreción de hormona del crecimiento

La secreción de GH está regulada principalmente por dos péptidos de origen hipotalámico, la GHRH que estimula la secreción de GH y la somatostatina que la inhibe. Estas sustancias actúan concertadamente dando lugar a entre 10 y 20 pulsos de liberación de GH cada 24 h, según la especie animal de que se trate. Las neuronas GHRH se encuentran en el núcleo arciforme o en el núcleo infundibular, mientras que los cuerpos celulares de las neuronas somatostatinérgicas que intervienen en la regulación de la GH están localizados en el núcleo hipotalámico periventricular.³⁰³ Se cree que los pulsos de GH los desencadena la somatostatina, mientras que su amplitud depende de la GHRH.^{304,305} No obstante, existen otras hormonas circulantes y péptidos moduladores hipofisarios e hipotalámicos que también intervienen en el control fino de la secreción de GH (v. *fig. 7.22*).^{279,282,296,306-308} En el apartado «Somatostatina» se comentan otras claves para las funciones de la somatostatina además del control de la secreción de GH.

Control mediante retroalimentación

El control mediante retroalimentación de la secreción de GH se encuentra regulado a nivel hipofisario e hipotalámico. La liberación de GH está controlada mediante la retroalimentación negativa que ejercen la propia GH e IGF-1, este último sintetizado en el hígado y otros tejidos bajo el control de la GH. Los somatotropos expresan receptores de GH, y en cultivo celular su secreción es inhibida por la administración de GH exógeno.^{309,310} El IGF-1 también ejerce un importante efecto inhibitorio directo sobre la secreción de GH, como pone de manifiesto el incremento de la concentración de GH circulante que se observa cuando se suprime selectivamente el receptor de IGF-1 de los somatotropos.³¹¹ Además, la expresión génica de GH y del factor de transcripción hipofisario específico PIT1 es inhibida por IGF-1.²⁷⁹

La GH atraviesa la barrera hematoencefálica y regula la GH mediante retroalimentación el hipotálamo, principalmente mediante el incremento de la secreción de somatostatina hacia el sistema capilar porta.

De hecho, los efectos inhibitorios de la GH desaparecen en ratones que carecen de receptores de somatostatina (*fig. 7.23*). Como se ha indicado anteriormente, las neuronas somatostatinérgicas tuberoinfundibulares se encuentran en el núcleo hipotalámico periventricular y expresan receptores de GH. También expresan receptores de GH la mayoría de las neuronas NPY del núcleo hipotalámico arciforme que muestran expresión de c-Fos tras la administración de GH, y que se sabe que inervan neuronas somatostatinérgicas en el núcleo periventricular.^{312,313} No obstante, al contrario de los que ocurre con las neuronas somatostatinérgicas, solo un pequeño porcentaje de las neuronas hipotalámicas productoras de GHRH expresan receptores de GH.³¹³ Por tanto, estos resultados, junto con los de muchos otros experimentos, indican la existencia de un sistema de retroalimentación negativa regulador de la GH basado en la activación por parte de la propia GH de neuronas somatostatinérgicas periventriculares a través de vías directas e indirectas (NPY). De la misma manera, el tratamiento previo de hombres normales con GH bloquea la respuesta secretora subsiguiente a la GHRH mediante un mecanismo dependiente de somatostatina.³¹⁴

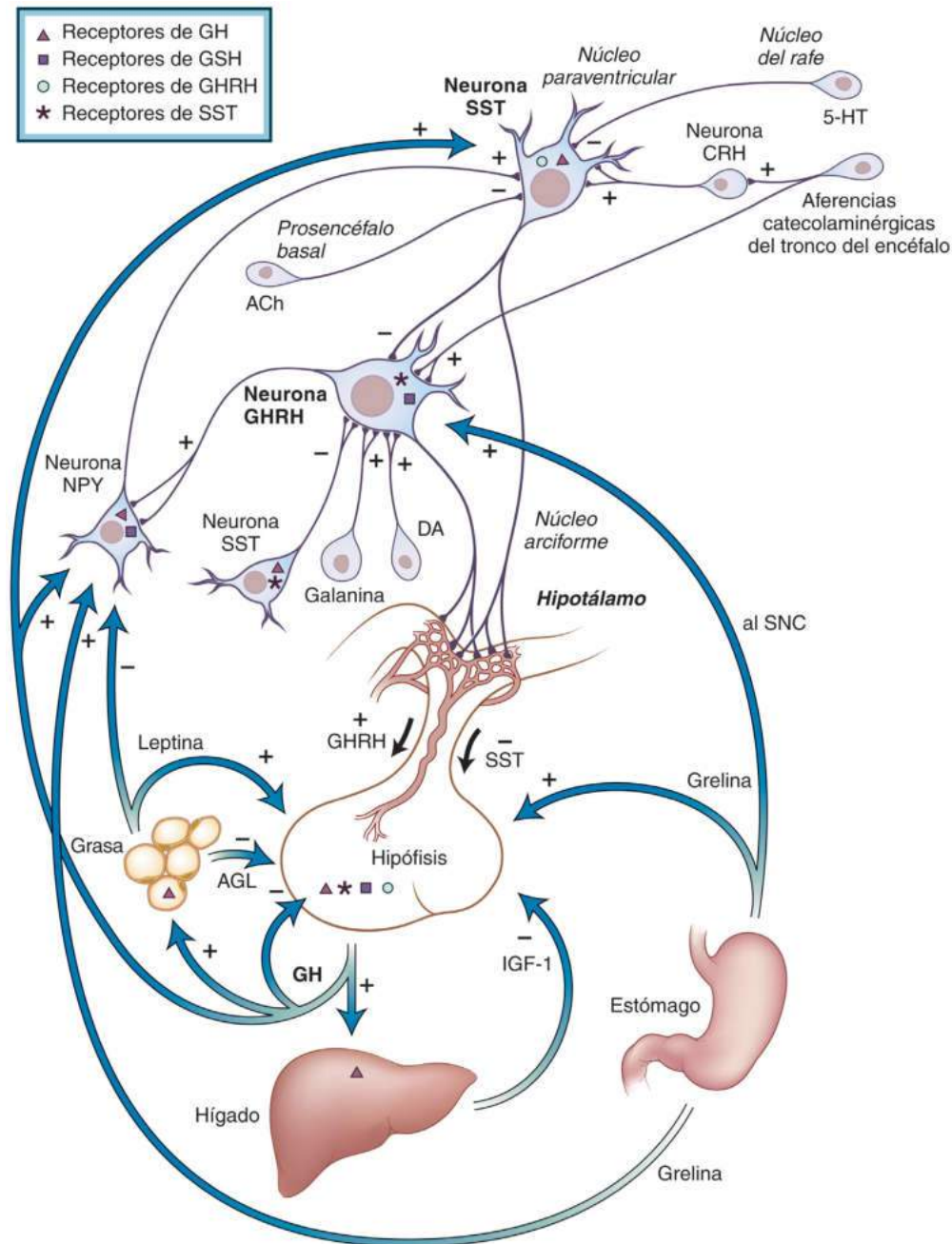
El IGF-1 también ejerce un efecto inhibitorio sobre la secreción de GH a nivel central, que aúna un incremento de somatostatina y una reducción de GHRH.³¹⁵ Los efectos de la retroalimentación ejercida por IGF-1 explican el hecho de que las concentraciones séricas de GH se encuentren elevadas cuando las concentraciones circulantes de IGF-1 sean bajas, como ocurre en la anorexia nerviosa, la desnutrición proteico-calórica³¹⁶ y el enanismo de Laron (consecuencia de un defecto en el receptor de GH).

La GHRH y la somatostatina también intervienen en la liberación pulsátil de GH, al ejercer mutuamente efectos de retroalimentación de bucle corto mediante interacciones bidireccionales.³¹⁷ El tratamiento de cultivos hipotalámicos con somatostatina inhibe la GHRH, mientras que el tratamiento con GHRH induce la liberación de la somatostatina.^{318,319} No obstante, en el cerebro humano hay muy pocos puntos de contacto GHRH en las neuronas somatostatinérgicas, aunque la inmensa mayoría de las neuronas GHRH reciben contactos somatostatinérgicos.³²⁰ El cualquier caso, y como se ha señalado anteriormente, la GHRH también puede ejercer efectos de retroalimentación sobre las neuronas somatostatinérgicas de forma indirecta a través de neuronas NPY del núcleo arciforme, que recibe proyecciones de neuronas GHRH.³²¹ También se han observado importantes interacciones entre neuronas GHRH del cerebro humano, que pueden tener por objeto sincronizar su actividad.³²²

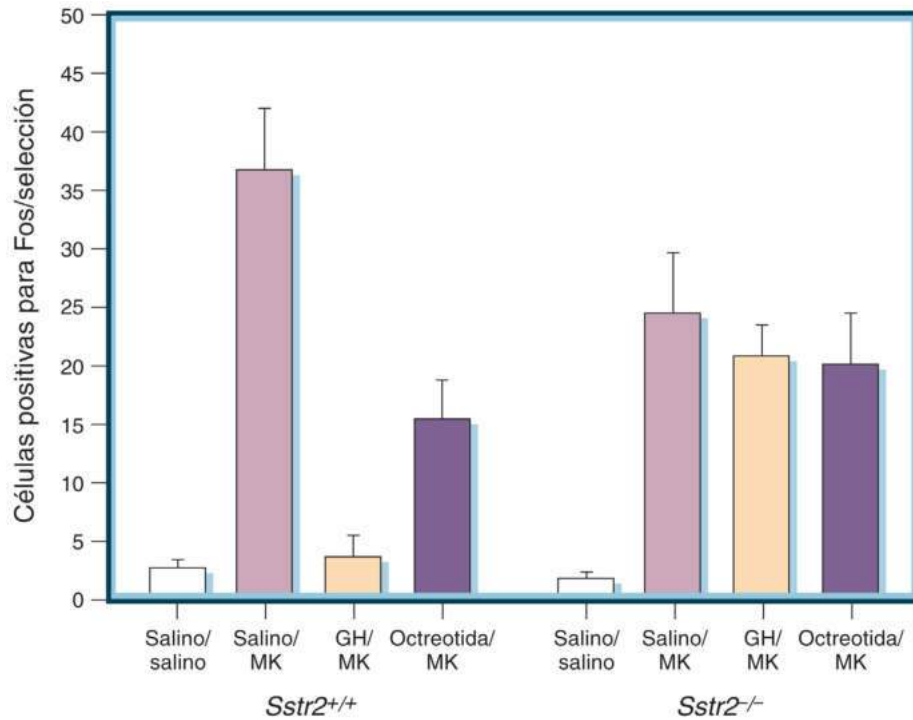
Como se ha indicado anteriormente, los somatotropos de la adenohipófisis y del hipotálamo expresan grandes cantidades de receptores de grelina, lo que implica la existencia de efectos directos e indirectos sobre la secreción de GH. La grelina acilada con un ácido graso de ocho átomos de carbono estimula la liberación de GHRH en hipotálamos aislados, incrementa el número de disparos de las neuronas GHRH y, si se administra de forma continuada, amplifica la pulsatilidad de la GH.³²³⁻³²⁵ El aumento de la secreción de GH inducido por grelina no parece verse afectado por los efectos inhibitorios de la somatostatina y, en las ovejas, la grelina impide la liberación de somatostatina hacia el sistema capilar porta, lo que incrementa aún más la liberación de GH.³²⁶ También existen indicios de la existencia de un bucle de retroalimentación gastrohipofisario, ya que la concentración de grelina disminuye como respuesta al aumento de la concentración de GH.³²⁷

Control neural

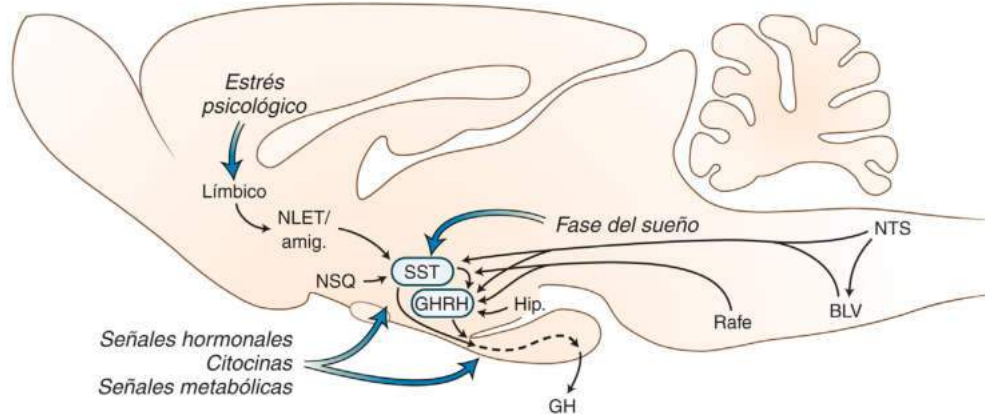
Además, de los mecanismos reguladores ya descritos, múltiples regiones encefálicas extrahipotalámicas aportan conexiones eferentes hacia el hipotálamo y regulan la actividad de las neuronas productoras de GHRH y somatostatina (*fig. 7.24*; v. *fig. 7.22*). La información somatosensitiva y afectiva se integra y filtra a través del complejo amigdaloides. La amígdala basolateral aporta aferencias excitadoras al hipotálamo, y la amígdala central ampliada, que incluye los núcleos central y medial de la amígdala, además del NLET, aporta una aferencia GABAérgica inhibitoria. Muchas neuronas intrínsecas del hipotálamo también liberan GABA, con frecuencia acompañado de un cotransmisor peptídico. Las



• **Figura 7.22** Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-hormona del crecimiento (GH). La secreción de GH por la hipófisis es estimulada por la hormona liberadora de GH (GHRH) e inhibida por la somatostatina (SST). El control mediante retroalimentación negativa de la secreción de GH es ejercido a nivel hipofisario por el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y los ácidos grasos libres (AGL). La propia GH realiza una retroalimentación negativa de asa corta por activación de las neuronas SST en el núcleo periventricular hipotalámico. Las neuronas SST establecen sinapsis directamente sobre las neuronas productoras de GHRH del arciforme y proyectan axones colaterales hacia la eminencia mediana. Las neuronas productoras de neuropéptido Y (NPY) del núcleo arciforme modulan también de forma indirecta la secreción de GH mediante la integración de las señales de GH, leptina y grelina periféricas, y las proyectan a las neuronas SST periventriculares. La grelina es secretada por el estómago y es un ligando natural del receptor del secretagogo de GH (GHS), que estimula la secreción de GH a nivel hipotalámico e hipofisario. Los datos farmacológicos indirectos indican que la liberación de GHRH es estimulada por galanina, ácido γ -aminobutírico (GABA), y aferencias α_2 -adrenérgicas y dopaminérgicas, e inhibida por SST. La secreción de SST es inhibida por los ligandos de los receptores muscarínicos de acetilcolina (ACh) y 5-HT_{1D}, y aumentada por los estímulos β_2 -adrenérgicos y la hormona liberadora de corticotropina (CRH). DA, dopamina; 5-HT, serotonina (5-hidroxitriptamina); SNC, sistema nervioso central.



• **Figura 7.23** La somatostatina y el subtipo 2 del receptor de somatostatina participan en el circuito inhibitor de asa corta de la hormona del crecimiento (GH) en las neuronas arciformes. La activación de las neuronas en el núcleo arciforme se determinó cuantificando las células inmunorreactivas positivas para Fos tras la administración del secretagogo de la hormona del crecimiento MK-0677 (MK). El tratamiento preliminar de ratones de tipo nativo (*Sstr2*^{+/+}) con GH o el análogo de somatostatina octreotida atenuó de forma significativa la activación neuronal causada por MK-0677. Por el contrario, la GH y la octreotida no tuvieron efecto alguno sobre la activación neuronal por MK-0677 en los ratones con defecto del receptor 2 de la somatostatina (*Sstr2*^{-/-}). (Adaptado de Zheng H, Bailey A, Jian M-H, et al. Somatostatin receptor subtype 2 knockout mice are refractory to growth hormone-negative feedback on arcuate neurons. *Mol Endocrinol.* 1997;11:1709–1717.)



• **Figura 7.24** Vías neurales implicadas en la regulación de la hormona del crecimiento (GH). Este diagrama ilustra las distintas vías mediante las cuales los impulsos originados en el sistema límbico y el tronco del encéfalo acaban confluyendo en los núcleos periventriculares y arciforme hipotalámicos para regular la liberación de GH mediante los efectos contrapuestos de la somatostatina (SST) y la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH). El estrés psicológico modula la función hipotalámica de forma indirecta a través del núcleo del lecho de la estría terminal (NLET) y el complejo amigdalino (amig.). Los ritmos circadianos se mantienen en parte por proyecciones originadas en el núcleo supraquiasmático (NSQ). La corteza y los núcleos subcorticales participan en interacciones recíprocas complejas entre la fase del sueño y la liberación de GHRH, pero se desconocen los mecanismos exactos. Las aferentes dopaminérgicas e histaminérgicas se originan en neuronas localizadas en los núcleos arciforme y mamilares del hipotálamo (Hip.), respectivamente. Las proyecciones catecolaminérgicas ascendentes se originan en el núcleo del tracto solitario (NTS) y el bulbo lateral ventral (BLV). Las aferentes serotoninérgicas (5-HT) proceden de los núcleos del rafo. Además de estas vías neurales, diversas señales hormonales y metabólicas y citocinas influyen sobre la secreción de GH gracias a su acción en el hipotálamo basal medial y la hipófisis.

fibras colinérgicas excitadoras se originan en pequeña medida en los núcleos de proyección del prosencéfalo, pero la mayoría lo hacen en interneuronas colinérgicas hipotalámicas, que inervan de forma densa la zona externa de la eminencia mediana. De un modo parecido, el origen de las neuronas dopaminérgicas e histaminérgicas es local, y los cuerpos celulares se encuentran situados en el arciforme hipotalámico y los cuerpos tuberomamillares, respectivamente. Dos importantes vías ascendentes al hipotálamo medial basal regulan la secreción de GH y se originan en neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe y neuronas adrenérgicas del NTS y el núcleo ventral lateral del bulbo.

Tanto las neuronas GHRH como las de somatostatina expresan receptores pre- y postsinápticos para múltiples neurotransmisores y péptidos (tabla 7.4). El agonista del receptor α_2 -adrenérgico clonidina estimula de forma fiable la liberación de GH y por ese motivo la prueba de clonidina es una herramienta diagnóstica convencional en endocrinología pediátrica. El efecto estimulador se bloquea con el antagonista α_2 específico yohimbina y parece implicar un doble mecanismo de acción, inhibición de las neuronas productoras de somatostatina y activación de las productoras de GHRH. Además, la atenuación parcial de los efectos de la clonidina por los antagonistas mixtos de 5-HT₁ y 5-HT₂ sugiere que algunos de los receptores α_2 importantes se localizan a nivel presináptico en terminaciones nerviosas serotoninérgicas y aumentan la liberación de serotonina. Tanto la adrenalina como la noradrenalina tienen papeles fisiológicos en la estimulación adrenérgica de la secreción de GH. Los agonistas α_1 no tienen efecto sobre la secreción de GH en los humanos, mientras que los agonistas β_2 , como el salbutamol, inhiben la secreción de GH porque estimulan la liberación de somatostatina en las terminaciones nerviosas de la eminencia mediana. Estos efectos se bloquean con el propranolol, un antagonista inespecífico del receptor β . El efecto neto de la dopamina sobre la secreción de la GH suele ser estimulante, y puede ser ejercido directamente sobre la glándula hipofisaria³²⁸ y/o neuronas GHRH, como en el cerebro humano. La mayoría de las neuronas GHRH se encuentran cubiertas de abundantes varicosidades axónicas que contienen dopamina.³²⁹

El efecto de la serotonina sobre la liberación de GH en humanos es difícil de aclarar, porque existe un gran número de subtipos de receptores. Sin embargo, estudios clínicos con el agonista selectivo del receptor, sumatriptán, implican de forma clara al subtipo 5-HT_{1D} en la estimulación de las concentraciones basales de GH.³³⁰ Este fármaco también potencia el efecto de una dosis máxima de GHRH, lo que sugiere que en su mecanismo de acción puede estar implicada la desinhibición de GH por inhibición de las neuronas productoras de somatostatina hipotalámicas. Las vías histaminérgicas que actúan a través de los receptores H₁ solo juegan un papel menor y estimulador condicional sobre la secreción de GH en los humanos.

Parece que la acetilcolina es un importante regulador fisiológico de la secreción de GH y puede contribuir a su aumento durante el sueño.³³¹ El bloqueo de los receptores de acetilcolina muscarínicos reduce o abole las respuestas secretoras de GH a GHRH, glucagón y arginina, morfina y ejercicio. Por el contrario, los fármacos que potencian la transmisión colinérgica aumentan las concentraciones basales de GH y aumentan la respuesta de GH a GHRH. La acetilcolina inhibe *in vitro* la liberación de somatostatina de los fragmentos de hipotálamo, y la acetilcolina puede actuar de forma directa sobre la hipófisis para inhibir la liberación de GH. Incluso puede existir un sistema de control paracrino colinérgico dentro de la hipófisis. Sin embargo, la suma de evidencias sugiere que el principal mecanismo de acción de los agonistas M1 es la inhibición de la actividad neuronal de la somatostatina o la liberación de péptidos en las terminaciones somatostatinérgicas. El bloqueo colinérgico a corto plazo por el antagonista del receptor muscarínico M1 pirenzepina redujo el exceso de GH en los pacientes con una diabetes mellitus mal controlada.³³²

Muchos neuropéptidos, además de GHRH y somatostatina, participa en la modulación de la secreción de GH en humanos (v. tabla 7.4).^{279,282} De ellos, existen evidencias más abundantes sobre el papel estimulador de la galanina sobre el hipotálamo humano por

TABLA 7.4 Factores que cambian la secreción de hormona del crecimiento en el ser humano

Factores fisiológicos	Hormonas y neurotransmisores	Factores patológicos
Factores estimuladores		
Liberación espontánea, episódica	Insulina 2-desoxiglucosa Aminoácidos, infusiones	Acromegalia TRH GnRH
Ejercicio	Arginina, lisina	Glucosa
Estrés	Neuropéptidos	Arginina
Físico	GHRH	Interleucinas 1, 2, 6
Psicológico	Grelina	Agotamiento de las proteínas
Sueño de ondas lentas	Galanina	Ayuno
Disminución posprandial de la glucosa	Opioides (receptores μ) Melatonina	Anorexia nerviosa Insuficiencia renal
Ayuno	Neurotransmisores clásicos Agonistas α_2 -adrenérgicos Antagonistas β -adrenérgicos Agonistas colinérgicos M1 Agonistas del receptor 5-HT _{1D} Agonistas de la histamina H ₁ GABA (concentraciones basales) Dopamina (γ receptor D ₂ ?) Estrógenos Testosterona Glucocorticoides (agudo)	Cirrosis hepática Diabetes mellitus de tipo 1
Factores inhibidores^a		
Hiper glucemia posprandial	Glucosa, infusión Neuropéptidos	Acromegalia L-dopa
Aumento de los ácidos grasos libres	Somatostatina Calcitonina	Agonistas del receptor de DA D ₂
Aumento de las concentraciones de GH	Neuropéptido Y (NPY ^b) CRH ^b Neurotransmisores clásicos Antagonistas	Fentolamina Galanina Obesidad
Aumento de IGF-1 (hipofisario)	$\alpha_{1/2}$ -adrenérgicos Agonistas β_2 -adrenérgicos	Hipotiroidismo Hipertiroidismo
Sueño REM	Antagonistas H ₁ de histamina	
Senescencia, envejecimiento	Antagonistas de serotonina Agonistas colinérgicos nicotínicos Glucocorticoides (crónicos)	

^aEn muchos casos, la inhibición solo se puede demostrar como una supresión de GH inducida por un estímulo farmacológico.

^bLas acciones inhibitorias de NPY y CRH sobre la secreción de GH están establecidas de modo firme en roedores y son secundarias al aumento del tono de somatostatina. Existen evidencias contradictorias en el ser humano para ambos péptidos y se necesitan más estudios.

CRH, hormona liberadora de corticotropina; DA, dopamina; GABA, ácido γ -aminobutírico; GH, hormona del crecimiento; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1; REM, movimientos oculares rápidos; TRH, hormona liberadora de tirotrópina.

un mecanismo dependiente de GHRH.³³³ Muchas neuronas GHRH son positivas para galanina y también para neurotensina y tirosina hidroxilasa. Las acciones de la galanina se pueden explicar, en parte, por una facilitación presináptica de la liberación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas, con la posterior estimulación adrenérgica

directa de la liberación de GHRH.³³⁴ Los péptidos opioides también estimulan la liberación de GH, posiblemente porque desinhiben las neuronas GHRH, pero en circunstancias normales se asume que el tono de los opioides endógenos del hipotálamo es bajo porque los antagonistas de estos tienen poco efecto agudo sobre la secreción de GH. Los estudios sobre el hipotálamo humano indican que el mediador endógeno de los efectos opioides sobre las neuronas GHRH es la encefalina, pero no la endorfina ni la dinorfina.³³⁵

Otros factores que influyen sobre la secreción de hormona del crecimiento

Ritmos de la hormona del crecimiento humana

La explicación de la secreción rítmica de GH se ha basado en una combinación de técnicas novedosas de muestreo y análisis de GH y sofisticados modelos matemáticos, que incluyen análisis de la deconvolución y cálculo de la entropía aproximada, como medida de orden o regularidad en los patrones de secreción minuto a minuto.²⁸² Al menos se pueden plantear aquí tres tipos distintos de ritmos de GH, que difieren mucho en la escala temporal.

La velocidad de secreción diaria de GH varía en dos órdenes de magnitud, desde un máximo que se aproxima a 2 mg/día al final de la pubertad hasta un mínimo de 20 µg/día en los pacientes ancianos u obesos. El período neonatal se caracteriza por picos muy ampliados de secreción de GH, que se siguen de una secreción prepuberal moderada y estable de GH en el orden de 200-600 µg/día. Se observa un aumento marcado de la secreción diaria de GH durante la pubertad, que se asocia a un incremento de IGF-1 plasmática hasta llegar a concentraciones que constituyen un estado de hipersomatotropismo fisiológico. Este aumento puberal de la secreción de GH se debe al aumento de la amplitud de pulso de GH más que a un aumento de la frecuencia de los pulsos. Aunque existe una clara relación entre los cambios y el aumento de las hormonas esteroideas gonadales y se pueden reproducir mediante la administración de estrógenos o testosterona a niños con hipogonadismo, los mecanismos neuroendocrinos subyacentes no se comprenden del todo. Una hipótesis es que la disminución de la sensibilidad del eje hipotalámico-hipofisario a la retroalimentación negativa ejercida por la GH y el IGF-1 conduce a un incremento de la secreción de GHRH y de sus efectos, especialmente teniendo en cuenta al hecho de que las concentraciones de IGF-1 también aumentan durante la pubertad.³³⁶ No obstante, los adultos jóvenes experimentan un retorno de la secreción diaria de GH hasta niveles prepuberales pese a la continua elevación de los esteroides gonadales, probablemente relacionada con el aumento de peso. La denominada somatopausa viene definida por una disminución exponencial de la velocidad de secreción de GH con una semivida de 7 años; comienza en la tercera década de la vida y es más pronunciada en los hombres que en las mujeres, hasta que estas alcanzan la menopausia.

La secreción de GH en adultos jóvenes presenta un verdadero ritmo circadiano durante un período de 24 h, que se caracteriza por una mayor masa secretora nocturna independiente del momento de inicio del sueño.³³⁷ Sin embargo, como se comentó antes, la liberación de GH se facilita más cuando el sueño de ondas lentas coincide con el pico circadiano normal. En condiciones basales, las concentraciones de GH son bajas la mayor parte del tiempo y se produce un ritmo ultradiano de unos 10 pulsos secretores cada 24 h en los hombres (20 en las mujeres), según indican los análisis de deconvolución.³³⁸ En ambos sexos aumenta la frecuencia de los pulsos durante la noche, pero la fracción de la secreción diaria total de GH asociada a los pulsos nocturnos es mucho mayor en los hombres. En general, las mujeres tienen una secreción de GH más continua y pulsos más frecuentes y de tamaño más uniforme que los hombres.^{307,338} Un estudio complementario que empleó análisis de entropía aproximados llegó a la conclusión de que la regularidad de la secreción de GH no pulsátil también es significativamente distinta en ambos sexos.³³⁹ Estos patrones sexuales dimorfos en los humanos son bastante parecidos a los que presenta la rata, aunque las diferencias de sexo no son tan extremas como en los humanos.^{282,339}

La base neuroendocrina de las diferencias sexuales en el ritmo ultradiano de secreción de GH no se comprenden bien. Los esteroides sexuales gonadales juegan un papel organizativo durante el desarrollo del hipotálamo y un papel activador en el adulto, regulando la expresión de los genes para muchos de los péptidos y receptores claves en la regulación de GH.^{279,282} En los humanos, a diferencia de lo que sucede en las ratas, las acciones hipotalámicas de la testosterona parecen consecuencia principalmente de la aromatización a 17β-estradiol y la interacción con los receptores de estrógenos. Parece que la somatostatina hipotalámica tiene un papel más importante en los hombres que en las mujeres en la regulación de la secreción pulsátil de GH, y esta diferencia se considera un factor clave en la aparición del dimorfismo sexual.^{338,340}

Señales externas y metabólicas

La *tabla 7.4* resume las distintas señales periféricas que modulan la secreción de GH en los humanos (v. *figs. 7.22 y 7.24*). Especial importancia tienen los factores vinculados al consumo y metabolismo energético, porque representan una señal común entre los tejidos periféricos y los centros hipotalámicos que regulan las vías homeostáticas no endocrinas además de las neuronas hipofisótropas clásicas. También tienen especial importancia las respuestas reguladoras específicas de cada especie en este complejo escenario, lo que hace menos fiables las extrapolaciones entre la regulación de GH observada en los modelos experimentales murinos y la que existe en los humanos.^{279,282}

Estímulos importantes para la liberación de GH son la reducción normal de la glucemia tras la ingesta de una comida rica en hidratos de carbono, la hipoglucemia absoluta, el ejercicio, el estrés físico y emocional, y la ingesta elevada de proteínas (mediada por los aminoácidos). Algunas de las causas patológicas de aumento de la GH son extremos de estas señales fisiológicas e incluyen el ayuno con deficiencia de proteínas y calorías, la anorexia nerviosa, la insuficiencia hepática y la diabetes mellitus de tipo 1. Un concepto clave es que muchos de estos activadores de GH actúan a través de un mecanismo final común de disminución de la somatostatina y consiguiente desinhibición de la secreción de GH. Por el contrario, la hiperglucemia posprandial, la infusión de glucosa, el aumento de los ácidos grasos libres plasmáticos, la diabetes mellitus de tipo 2 (con obesidad y resistencia a la insulina) y la obesidad dan lugar a inhibición de la secreción de GH.²⁸³ La mayoría de estos estímulos van asociados a un incremento de la secreción de insulina, que puede ejercer un efecto inhibitorio directo sobre los somatotropos, dado que estos expresan receptores de insulina.³⁴¹ El papel específico de la leptina en la modulación de la liberación de GH es complejo, debido a la multiplicidad de lugares en que esta puede ejercer su acción, a la coexistencia de un entorno secretor y a la especie animal de que se trate. Por ejemplo, mientras que en los roedores la leptina impide que la concentración de GH disminuya en situaciones de ayuno, en los seres humanos el ayuno no afecta a la concentración de la GH.^{342,343} De un modo parecido, se ha demostrado de forma inconstante que otros miembros de la familia de las citocinas, como IL-1, IL-2, IL-6 y endotoxinas, estimulan también la GH en los humanos.

Las acciones de las hormonas esteroideas sobre la secreción de GH son complejas por sus múltiples lugares de acción dentro de los componentes hipotalámico-hipofisarios proximales, además de por sus efectos secundarios sobre otros sistemas neurales y endocrinos.³⁴⁴ La administración aguda de glucocorticoides da lugar a un incremento de la GH mediante efectos directos sobre los somatotropos y el aumento de su sensibilidad a la GHRH.^{345,346} La secreción de GH se reduce cuando se administran glucocorticoides en dosis elevadas o durante períodos de tiempo prolongados, así como en individuos con enfermedad de Cushing, debido al incremento del tono hipotalámico de somatostatina y a la disminución de la GHRH.^{347,348} La CRH también ejerce un efecto inhibitorio sobre la secreción de GH, tanto mediante la estimulación de la secreción de somatostatina como a través de efectos directos sobre las neuronas GHRH, lo que contribuye a las anomalías de la secreción de GH asociadas al estrés.^{349,350} De modo similar, se necesitan unas concen-

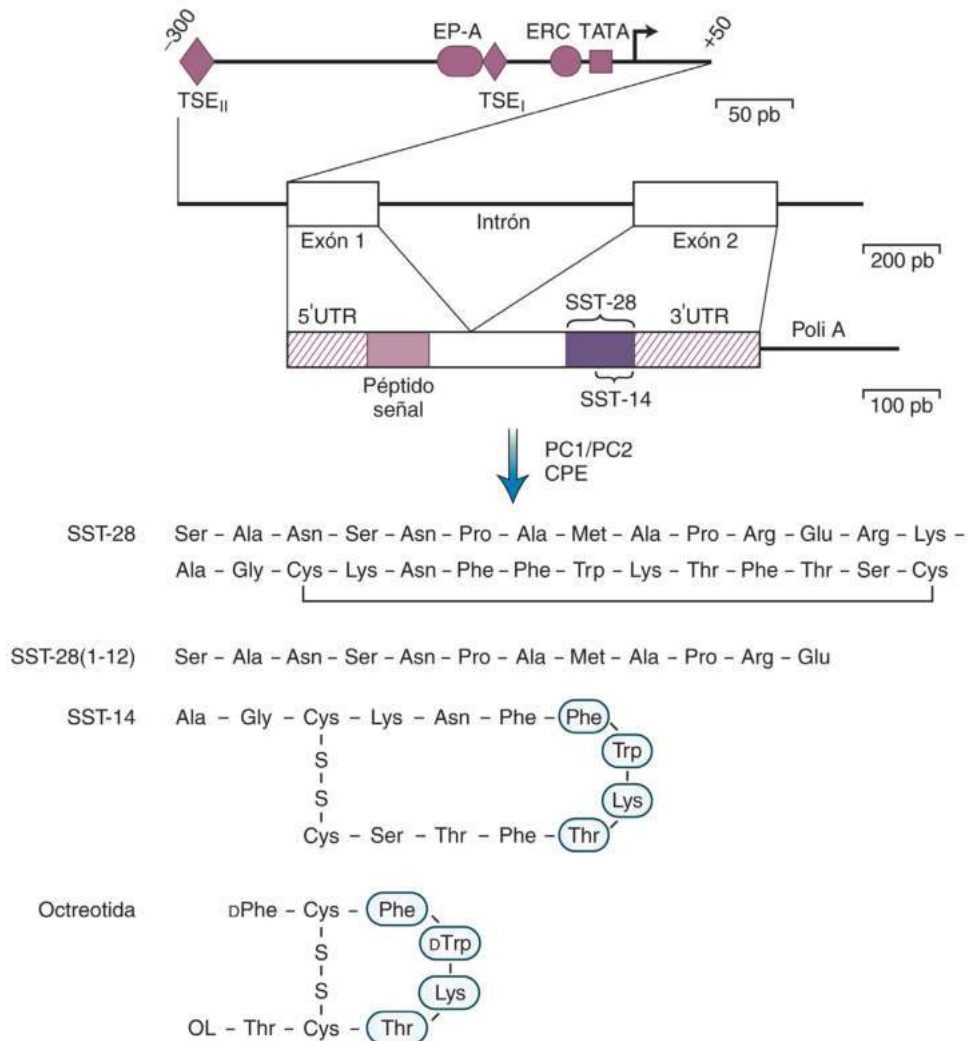
traciones fisiológicas de hormonas tiroideas para mantener la secreción de GH y facilitar la expresión del gen de GH. Un exceso de hormonas tiroideas inhibe también el eje GH, y se plantea que este mecanismo es una combinación de aumento del tono hipotálamico de somatostatina, deficiencia de GHRH y supresión de la producción hipofisaria de GH.

Somatostatina

Estructura química y evolución

De forma inesperada, durante los primeros intentos de aislar la GHRH de extractos de hipotálamo se encontró un factor que inhibía de forma

potente la liberación hipofisaria de GH *in vitro*. La somatostatina, el péptido responsable de esta inhibición de la secreción de GH y de la secreción de insulina por un extracto de islotes pancreáticos, fue al final aislada del hipotálamo y secuenciada en 1973 por Brazeau et al.³⁵¹ El término *somatostatina* se empleó originalmente para el péptido cíclico de 14 aminoácidos, llamado también *somatostatina 14* (SST-14) (fig. 7.25). Posteriormente se identificó una segunda forma, una somatostatina 28 (SST-28) ampliada en el extremo NH₂, como producto de secreción. Ambas formas de somatostatina se generan por una escisión independiente de una prohormona común mediante las prohormona convertasas.³⁵² Además, el aislamiento de SST-28 (1-12)



• **Figura 7.25** Diagrama que ilustra la organización genómica, la estructura del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y el procesamiento tras la traducción de la prohormona de la somatostatina humana (SST). La regulación transcripcional del gen de la somatostatina, que incluye la identificación de los elementos específicos del tejido (TSE), los elementos proximales (EP) y el elemento de respuesta del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) (ERC), que son sitios de unión para factores específicos, ha sido estudiada de forma amplia en líneas celulares de islotes pancreáticos. No se sabe si algunos o todos estos factores participan también en la expresión específica neural de la somatostatina. SST-28 y SST-14 son péptidos cíclicos que contienen un enlace disulfuro covalente único entre un par de residuos de cistina (Cys). Una hélice β que contiene el tetrapéptido Phe-Trp-Lys-Thr se estabiliza con enlaces de hidrógeno para generar el epitopo central de unión al receptor. Esta estructura mínima ha sido el modelo para los análogos de la somatostatina con limitación conformacional, incluida la octreotida. CPE, carboxipeptidasa E; PC1/PC2, prohormona convertasas 1 y 2; TATA, caja Goldstein-Hogness implicada en la unión de la ARN polimerasa; UTR, región no traducida. (Resumido a partir de datos de Shen LP, Rutter WJ. Sequence of the human somatostatin 1 gene. *Science*. 1984;224:168-171; Goudet G, Delhalle S, Biemar F, et al. Functional and cooperative interactions between the homeodomain PDX1, Pbx, and Prep1 factors on the somatostatin promoter. *J Biol Chem*. 1999;274:4067-4073; y Milner-White EJ. Predicting the biologically active conformations of short polypeptides. *Trends Pharmacol Sci*. 1989;10:70-74.)

en algunos tejidos sugiere que la SST-14 puede procesarse de forma secundaria a partir de SST-28. La SST-14 es la forma predominante en el encéfalo (incluido el hipotálamo), mientras que la SST-28 es la principal variante presente en el tubo digestivo, sobre todo el duodeno y el yeyuno.

El término *somatostatina* es inadecuado desde un punto de vista descriptivo, porque la molécula inhibe también la secreción hipofisaria de TSH y realiza una serie de actividades fuera de la hipófisis, como actuar como neurotransmisor o neuromodulador en el sistema nervioso central y periférico, y ser un péptido regulador en el intestino y el páncreas. Como regulador hipofisario, la somatostatina es una auténtica neurohormona (es decir, un producto de secreción neuronal que pasa a la sangre [circulación porta hipotalámico-hipofisaria]) para influir sobre la función de células alejadas. En el intestino aparece somatostatina en el plexo mientérico, donde actúa como neurotransmisor, y en las células epiteliales, en las que influye sobre la función de las células adyacentes mediante secreción paracrina. La somatostatina puede influir en su propia secreción por las células δ (función autocrina), además de comportarse como un factor paracrino en los islotes pancreáticos. La secreción exocrina del intestino se puede modular por su acción intraluminal, por lo que también se considera una lumona. Dada su amplia distribución, su amplio espectro de efectos reguladores y la historia de su evolución, este péptido puede considerarse un arquetipo de modulador pansistémico.

Los genes que codifican la somatostatina en las personas³⁵³ (v. fig. 7.25) y algunas otras especies muestran una sorprendente homología de secuencia, incluso en peces primitivos como el rape. Además, la secuencia de aminoácidos de SST-14 es idéntica en todos los vertebrados. Antes se aceptaba que todos los tetrápodos tienen un solo gen que codifica SST-14 y SST-28, mientras que los peces teleosteos tienen dos genes de la preprosomatostatina no alélicos (*PPSI* y *PPSII*), cada uno de los cuales codifica solo una forma de los péptidos de la somatostatina madura. Esta situación implicaba que un gen ancestral común sufrió una duplicación después de que los teleosteos se separaran de los descendientes de los tetrápodos.

Sin embargo, tanto las lampreas como los anfibios, que anteceden y siguen a esta divergencia en la evolución de los teleosteos, respectivamente, muestran al menos dos genes de PPS.³⁵⁴ Se ha identificado un gen relacionado en los mamíferos, que codifica la cortistatina, un péptido similar a la somatostatina que se expresa mucho en la corteza y el hipocampo.³⁵⁵ La cortistatina 14 se diferencia de la SST-14 en tres residuos de aminoácidos, pero tiene una alta afinidad por todos los subtipos de receptores de somatostatina conocidos (v. comentario más adelante). La secuencia de genes humanos predice una cortistatina 17 ampliada en tres péptidos y otra cortistatina 29 ampliada todavía más en el extremo NH₂-terminal.³⁵⁶ Un concepto que revisa la evolución de la familia de genes de la somatostatina es que un gen primordial sufrió una duplicación antes o en el momento de aparición de los cordados, y que estos dos genes sufrieron una frecuencia de mutaciones distinta y generaron dos genes preprosomatostatina y preprocortistatina en los mamíferos.³⁵⁴ En los teleosteos posiblemente se produjo una segunda duplicación génica, y esto dio lugar a la aparición de *PPSI* y *PPSII* a partir del gen ancestral de la somatostatina.

Además de expresarse en las neuronas de los núcleos periventricular y arciforme del hipotálamo y participar en la secreción de GH (comentado antes), la somatostatina se expresa mucho en la corteza, el septo lateral, la amígdala ampliada, el núcleo reticular del tálamo, el hipocampo y muchos núcleos del tronco del encéfalo. La cortistatina también aparece en el encéfalo en una fracción pequeña respecto de las concentraciones de somatostatina, y tiene una distribución más limitada, que se sitúa en la corteza y el hipocampo. Los mecanismos moleculares subyacentes a la regulación del desarrollo y hormonal de la transcripción del gen de la somatostatina se han estudiado de forma más amplia en las células de los islotes pancreáticos.^{357,358} Se sabe menos sobre la regulación de la expresión del gen de la somatostatina en las neuronas, salvo que su activación está controlada por la unión del factor de transcripción fosforilado proteína transportadora de ERC

al correspondiente ERC contenido en la secuencia del promotor.^{359,360} Los elementos amplificadores del promotor del gen de la somatostatina que se unen a complejos de los factores de transcripción que contienen el homeodominio (PAX6, PBS, PREP1) y regulan al alza la expresión de genes en los islotes pancreáticos pueden, en realidad, corresponder a elementos silenciadores de genes en las neuronas (v. fig. 7.25, elementos promotores TSE_{II} y UE-A). Por el contrario, otro elemento *cis* relacionado del gen de la somatostatina (v. fig. 7.25, elemento promotor TSE_I) parece unirse al factor de transcripción del homeodominio PDX1 (llamado también STF1/IDX1/IPF1), que es común al encéfalo, el páncreas y el intestino anterior en desarrollo, y regula la expresión génica en el SNC y el intestino.³⁶¹

En este capítulo se consideró ya la función de la somatostatina en la regulación de GH y TSH. Sus acciones sobre el encéfalo extrahipotalámico y la utilidad diagnóstica y terapéutica se analizan en el resto de este apartado y el capítulo 8. Una función adicional de la somatostatina en la regulación de las células de los islotes pancreáticos se describe en el capítulo 33, y las manifestaciones del exceso de somatostatina se comentan en el capítulo 45.

Receptores de somatostatina

Las técnicas de clonado génico han identificado cinco subtipos de receptores de somatostatina (SSTR1 a SSTR5), y uno de ellos (SSTR2) se expresa en dos formas con *splicing* alternativo.³⁶² Estos subtipos se codifican en genes distintos localizados en cromosomas diferentes; se expresan en distribuciones únicas o parcialmente solapadas en múltiples órganos diana y se acoplan a moléculas transmisoras de señal de tipo segundo mensajero distintas y muestran una gama de actividades y mecanismos de acción intracelular variada.³⁶² Los subtipos también se diferencian en su afinidad de unión a análogos de la somatostatina específicos. Algunas de estas diferencias tienen importantes implicaciones para el uso de análogos de somatostatina en las pruebas de imagen diagnósticas y el tratamiento.

Todos los subtipos de SSTR se acoplan a proteínas G sensibles a la toxina *pertussis* y se unen a SST-14 y SST-28 con una alta afinidad en rango nanomolar, aunque SST-28 muestra una afinidad especialmente alta por SSTR5. SSTR1 y SSTR2 son los dos subtipos más abundantes en el encéfalo y posiblemente actúen como autorreceptores presinápticos en el hipotálamo y el prosencéfalo límbico, respectivamente, además de ejercer acciones postsinápticas. SSTR4 es más abundante en el hipocampo. Todos los subtipos se expresan en la hipófisis, pero SSTR2 y SSTR5 son los más abundantes en las células somatotropas. También son los más importantes a nivel fisiológico en los islotes pancreáticos. SSTR5 es responsable de la inhibición de la secreción de insulina por las células β y SSTR2 de la inhibición del glucagón en las células α en ratones.³⁶³

La unión de la somatostatina a su receptor determina la activación de una o más proteínas G inhibitoras ligadas a la membrana (G_{i/o}), que a su vez inhiben la actividad de la adenilato ciclasa y reducen el AMPc intracelular. Otras acciones mediadas por las proteínas G comunes a todos los SSTR son la activación de la fosfotirosina fosfatasa sensible al vanadato y la modulación de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). Los distintos subtipos de SSTR se acoplan también a canales rectificadores de entrada de K⁺, canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje, un intercambiador Na⁺/H⁺, receptores de α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol ácido propiónico (AMPA)-kainato glutamato, fosfolipasa C y fosfolipasa A₂.³⁶² La disminución del AMPc y el Ca²⁺ intracelulares es el mecanismo más importante para la inhibición de la secreción hormonal, y se plantea que las acciones sobre la fosfotirosina fosfatasa y MAPK juegan un papel en el efecto antiproliferativo de la somatostatina sobre las células tumorales.

Efectos sobre los tejidos diana y mecanismo de acción

En la hipófisis, la somatostatina inhibe la secreción de GH, TSH y, en determinadas circunstancias, PRL y ACTH. Tiene un efecto inhibitorio sobre prácticamente todas las secreciones endocrinas y exocrinas del

páncreas, intestino y vesícula biliar (tabla 7.5). La somatostatina inhibe la secreción por las glándulas salivales y, en algunas situaciones, la secreción de hormona paratiroidea y calcitonina. La somatostatina bloquea la liberación de hormonas en muchos tumores secretores de tipo endocrino, como los insulinomas, los glucagonomas, los VIPomas, los tumores carcinoides y algunos gastrinomas.

Las acciones fisiológicas de la somatostatina sobre el tejido encefálico extrahipotalámico siguen siendo objeto de investigaciones.³⁶⁴ En el núcleo estriado, la somatostatina aumenta la liberación de dopamina en las terminaciones nerviosas mediante un mecanismo dependiente de glutamato. Se expresa de forma amplia en las interneuronas GABAérgicas de la corteza límbica y el hipocampo, donde modula la excitabilidad de las neuronas piramidales. La epilepsia del lóbulo temporal se asocia a una marcada reducción de las neuronas que expresan somatostatina en el hipocampo, algo compatible con una posible acción inhibitoria de las convulsiones.³⁶⁵ En la amígdala, la somatostatina se ha relacionado con el aprendizaje y la expresión de respuestas defensivas.³⁶⁶ Gran número de datos correlativos han vinculado la reducción de las concentraciones de somatostatina en el prosencéfalo y el LCR y la enfermedad de Alzheimer, la depresión mayor y otros trastornos neuropsiquiátricos, lo que ha generado especulaciones sobre el posible papel de la somatostatina como modulador de los circuitos neurales implicados en las conductas cognitivas y afectivas.³⁶⁷ Un estudio que empleó métodos genéticos y farmacológicos para inducir una deficiencia de somatostatina en ratones apoya la hipótesis de que el neuropéptido tiene un papel fisiológico en la adquisición de la memoria del miedo contextual, posiblemente porque altera la potenciación a largo plazo de los circuitos del hipocampo.³⁶⁸

Aplicaciones clínicas de los análogos de somatostatina

Un extenso programa de descubrimientos farmacológicos ha llevado al desarrollo de análogos de la somatostatina con selectividad por un subtipo de receptor y una mejor farmacocinética y biodisponibilidad oral en comparación con el péptido nativo. Los esfuerzos iniciales se centraron en el desarrollo racional de péptidos cíclicos que incorporaran residuos de D-aminoácidos e incluyeran el dipéptido Trp⁹-Lis¹⁰ de la somatostatina, que se demostró necesario para la unión de alta afinidad a los receptores de somatostatina en estudios de estructura-función (v. fig. 7.25). Muchos de estos análogos han sido estudiados en ensayos clínicos, como octreotida, lanreotida, vapreotida, seglitida y pasireotida.³⁶² Estos compuestos son agonistas de afinidad de unión similar por SSTR2 y SSTR5, que muestran una unión moderada con SSTR3 y no se unen (o se unen poco) a SSTR1 (salvo pasireotida) y SSTR4. Un abordaje combinatorio de tipo químico ha permitido desarrollar una nueva generación de agonistas de la somatostatina no peptidílicos, que se unen de forma selectiva y con afinidad del orden subnanomolar con cada uno de los cinco subtipos de SSTR.³⁶⁹ A diferencia del notable éxito en el desarrollo de agonistas potentes y selectivos de la somatostatina, existe un déficit relativo de antagonistas útiles.³⁷⁰

Los análogos de la somatostatina han resultado eficaces para controlar la secreción excesiva de GH en la mayoría de los individuos con acromegalia, así como para reducir el tamaño del tumor aproximadamente en un tercio de los pacientes. También están indicados en el tratamiento de las recidivas de los adenomas secretoras de TSH tras la cirugía y en una variedad de tumores neuroendocrinos metastásicos funcionantes, como el carcinóide, VIPoma, glucagonoma e insulinoma, pero no se suelen emplear en el tratamiento del gastrinoma.³⁷¹ Los análogos de la somatostatina también resultan útiles como tratamiento de muchas formas de diarrea (actúa sobre los mecanismos de excreción de sal y agua en el intestino) y también reducen las secreciones externas en las fístulas pancreáticas (permitiendo que cicatricen). La reducción del flujo digestivo es la base de su indicación como tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas, pero no son eficaces como tratamiento del sangrado de una úlcera péptica.

Se han utilizado análogos de la somatostatina marcados radiactivamente para realizar pruebas de imagen para el diagnóstico de trastornos

TABLA 7.5 Acciones biológicas de la somatostatina fuera del sistema nervioso central

Secreción hormonal inhibida (por tejido)	Otras acciones digestivas inhibidas
Hipófisis GH, tiotropina, ACTH, prolactina	Secreción de ácido gástrico Secreción de líquido gástrico y yeyunal
Tubo digestivo	Vaciamiento gástrico
Gastrina	Secreción de bicarbonato pancreático
Secretina	Secreción de enzimas pancreáticas
Motilina	Diarrea secretora (estimula la absorción intestinal de agua y electrólitos)
Péptido similar al glucagón 1	Flujo sanguíneo digestivo
Polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa	Transporte de agua estimulado por AVP
Péptido intestinal vasoactivo	Flujo de bilis
Páncreas	Acciones extradigestivas inhibidas
Insulina	Inhibición de la función de las células inmunitarias activadas
Glucagón	Inhibición del crecimiento tumoral
Somatostatina	
Aparato genitourinario	
Renina	

ACTH, hormona adrenocorticotropa; AVP, arginina vasopresina; GH, hormona del crecimiento.

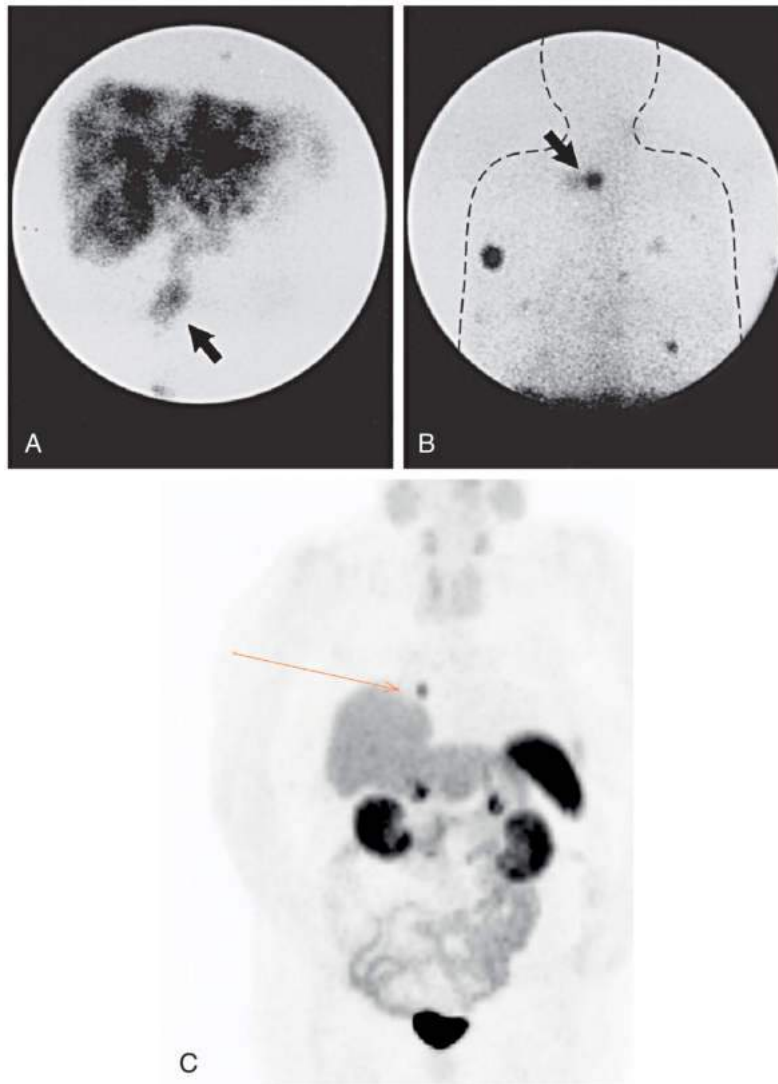
muy diversos;^{370,371} entre estos análogos de la somatostatina se encuentran la octreotida, el DOTATATO, el DOTATOC y el DOTANOC, que se marcan con indio 111 (¹¹¹In) o galio 68 (⁶⁸Ga) (fig. 7.26). La mayoría de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) y TNE broncopulmonares, feocromocitomas/paragangliomas, carcinomas medulares tiroideos, muchos tumores hipofisarios y diversos tumores no endocrinos que expresan receptores de somatostatina, como el cáncer de mama, el carcinoma de células renales, el meningioma y el astrocitoma pueden ser visualizados utilizando estos agentes mediante técnicas de imagen, como la gammagrafía o la tomografía por emisión de positrones (PET). Como las células T activadas del sistema inmunitario poseen receptores de somatostatina, estos radionúclidos también son captados por lesiones inflamatorias como las debidas a sarcoidosis, granulomatosis de Wegener y tuberculosis, así como en muchos casos de enfermedad de Hodgkin y linfoma no hodgkiniano.³⁷²

La capacidad de la somatostatina de inhibir el crecimiento de líneas celulares normales y algunas neoplásicas y reducir el crecimiento de los tumores inducidos de forma experimental en modelos animales ha estimulado el interés en los análogos de la somatostatina como tratamiento del cáncer. Los efectos antiproliferativos tumorales de la somatostatina pueden ser una combinación de acciones directas sobre las células tumorales en relación con la inhibición de la expresión de los receptores de factores de crecimiento, inhibición de MAPK y estimulación de la fosfotirosina fosfatasa. La activación de SSTR1, SSTR2, SSTR4 y SSTR5 puede potenciar la parada del ciclo celular asociada a la inducción del gen supresor de tumores retinoblastoma (Rb) y p21 (CDKN1A), y la activación de SSTR3 puede estimular la apoptosis asociada a la inducción del gen supresor de tumores p53 y la proteína proapoptósica Bax.³⁶² Además, la somatostatina realiza efectos indirectos sobre el crecimiento tumoral por la inhibición de factores promotores del crecimiento tumoral autocrinos, paracrinos y circulantes, y puede modular la actividad de las células inmunitarias e influir sobre la irrigación del tumor. En dos importantes estudios, los ensayos clínicos PROMID y CLARINET, se demostró que los

pacientes con tumores neuroendocrinos tratados presentaban una supervivencia libre de progresión del tumor mayor que aquellos a los que se administró placebo.^{373,374} La pasireotida, un novedoso análogo de la somatostatina que se une a varios tipos de receptor y que presenta una afinidad 40 veces mayor por SSTR5, ha resultado útil en el control sintomático aproximadamente un tercio de los pacientes con tumores neuroendocrinos resistentes a octreotida o lanreotida.

También se ha utilizado una estrategia para contener a las células cancerosas consistente en la utilización de análogos de la somatostatina marcados con isótopos radiactivos.^{370,371} Un ejemplo es la terapia con radionúclidos dirigida a receptores utilizando complejos de octreotida con diversos radioisótopos emisores de radiación γ o β , como [⁹⁰Y-DOTA⁰,Ty³] octreotida o un complejo de DOTATATO y lutecio 177. Los cálculos teóricos y los datos empíricos indican que

los análogos de somatostatina marcados radiactivamente son capaces de transportar dosis radioterapéuticas capaces de destruir los tumores que expresen receptores de somatostatina, ya sea mediante la simple unión a los receptores de superficie o tras un proceso de endocitosis mediada por receptores. En el ensayo clínico NETTER-1 y en un gran estudio reciente de cohortes llevado a cabo en Holanda se ha observado una mayor supervivencia libre de progresión del tumor en pacientes con TNE-GEP metastásicos tratados con estos radionúclidos que en los que fueron tratados exclusivamente con análogos de la somatostatina.^{375,376} Una variación de este tema es la quelación de un quimioterápico citotóxico, como doxorubicina, y un análogo de somatostatina. Un abordaje alternativo es el tratamiento con genes de células somáticas para transfectar las células de cáncer pancreático negativas para SSTR con el gen del SSTR.³⁷⁷



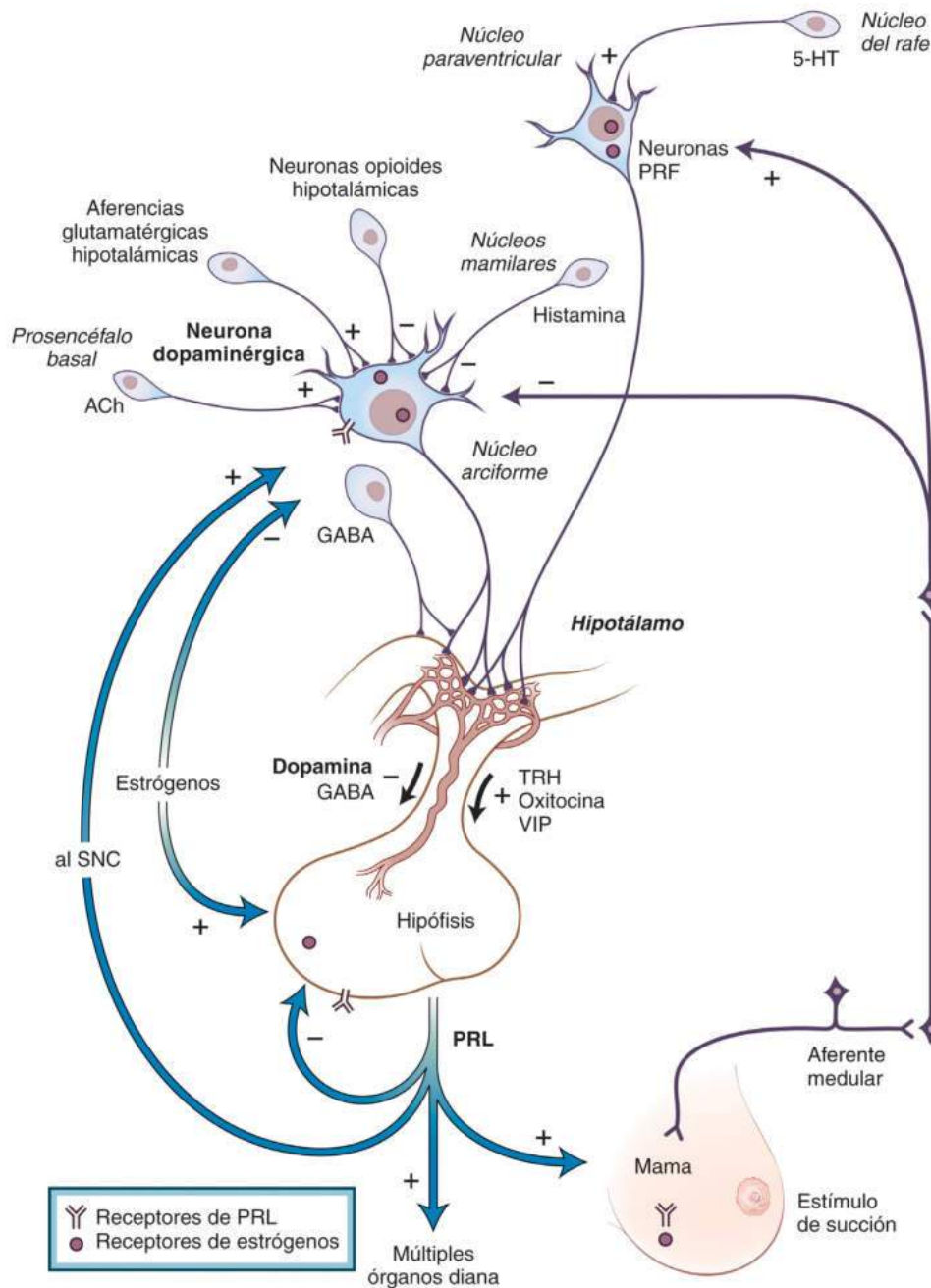
• **Figura 7.26** Uso de ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA)-octreotida marcado con ¹¹¹In (**A** y **B**) y ⁶⁸Ga-DOTATATO (**C**) (análogos radiactivos de la somatostatina) y técnicas radiológicas externas para localizar un tumor carcinóide que expresa receptores de somatostatina. **A.** Proyección anterior del abdomen que muestra metástasis nodulares en un hígado aumentado de tamaño y un tumor carcinóide primario (*flecha*) en la pared del yeyuno de un paciente con enrojecimiento cutáneo y diarrea intensos. **B.** Proyección posterior del tórax y el cuello que muestra una metástasis en un ganglio en la parte lateral izquierda del cuello (*flecha*) y múltiples metástasis pleurales y costales. **C.** Proyección anterior en que se aprecia un tumor carcinóide broncopulmonar (*flecha*) origen del síndrome de secreción ectópica de ACTH y del síndrome de Cushing. (**A** y **B**, modificado de Lamberts SWJ, Krenning EP, Reubi J-C. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocrine Rev.* 1991;12:450-482. Copyright 1991, The Endocrine Society.)

Factores reguladores de la prolactina

Dopamina

Se sabe bien que la secreción de PRL, a diferencia de lo que sucede con otras hormonas hipofisarias, está sometida principalmente al control inhibitorio tónico por parte del hipotálamo (fig. 7.27).³⁷⁸ La destrucción

del tallo de la eminencia mediana o el trasplante de la hipófisis a sitios ectópicos causó un aumento constitutivo marcado de la liberación de GH, TSH, ACTH y gonadotropinas. Muchas líneas de evidencia indican que la dopamina es el principal PIF fisiológico liberado del hipotálamo.³⁷⁹ La dopamina aparece en concentración suficiente en la sangre de los vasos porta hipotalámico-hipofisarios como para inhibir



• **Figura 7.27** Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-prolactina (PRL). El efecto predominante del hipotálamo es inhibitorio y viene mediado principalmente por el sistema de neuronas dopaminérgicas tuberohipofisario y los receptores dopaminérgicos D_2 en las células lactotropas. Las neuronas dopaminérgicas son estimuladas por acetilcolina (ACh) y glutamato e inhibidas por la histamina y los péptidos opioides. Uno o más factores liberadores de prolactina (PRF) intervienen en la liberación aguda de esta sustancia (p. ej., en la succión o durante el estrés). Existen varios candidatos a ser PRF, incluidos la hormona liberadora de tirotropina (TRH), el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y la oxitocina. Las neuronas PRF son activadas por la serotonina (5-HT). Los estrógenos sensibilizan la hipófisis para que libere PRL, que ejerce un efecto de retroalimentación sobre la hipófisis y regula su propia secreción (circuito de retroalimentación por asa ultracorta), y también influye sobre la secreción de gonadotropinas por supresión de la liberación de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La retroalimentación de asa corta también viene mediada de forma indirecta por la regulación por parte del receptor de prolactina de la síntesis, secreción y recambio de la dopamina hipotálamica. GABA, ácido γ -aminobutírico; SNC, sistema nervioso central.

la liberación de PRL; la dopamina inhibe la secreción de PRL por las células lactótropas tanto *in vitro* como *in vivo*, y en la membrana plasmática de las células lactótropas se expresan receptores de dopamina D₂. Los ratones mutantes con una alteración dirigida del gen del receptor D₂ desarrollan todos una hiperplasia de células lactótropas, hiperprolactinemia y al final incluso adenomas de células lactótropas, lo que pone de relieve la importancia de la dopamina en la regulación fisiológica de la proliferación de las lactótropas junto con la secreción hormonal.³⁸⁰

Las neuronas dopaminérgicas intrínsecas del hipotálamo medial basal constituyen una población dopaminérgica con propiedades reguladoras distintas de las presentes en otras regiones del encéfalo. Carecen de autorreceptores D₂, pero expresan receptores de PRL, que son esenciales para el control mediante retroalimentación positiva (comentado de forma detallada a continuación). En las ratas, estas neuronas se subdividen según su localización en el grupo A12 de Dahlstrom y Fuxe, situadas en el núcleo arciforme, y en el grupo A14 que se encuentran en el núcleo hipotalámico periventricular. Las neuronas dopaminérgicas A12, de localización dorsomedial, se subdividen a su vez en neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares (TIDA), que se proyectan a la zona externa de la eminencia mediana, y en el grupo principal de neuronas dopaminérgicas que regulan la secreción de prolactina. El grupo A12 más rostral contiene las neuronas dopaminérgicas tuberohipofisarias (THDA), que se proyectan hacia el lóbulo neural y el lóbulo intermedio. Finalmente, los axones de las neuronas dopaminérgicas hipofisarias periventriculares A14 (PHDA) se dirigen exclusivamente al lóbulo intermedio de la hipófisis, en donde intervienen principalmente en la liberación de hormona estimulante de los melanocitos de tipo α .

Aunque en general las neuronas TIDA se consideran la principal fuente de dopamina para el lóbulo anterior a través de los vasos porta largos originados en la eminencia mediana, la dopamina también puede llegar al lóbulo anterior de los lóbulos neural e intermedio mediante las venas porta cortas interconectadas.³⁸¹ Además de las acciones directas de la dopamina sobre las lactótropas, la dopamina central puede afectar de forma indirecta a la actividad de las interneuronas inhibitorias, que a su vez establecen sinapsis sobre las neuronas TIDA. Estos efectos se complican por las vías de transmisión de señales intracelulares contrapuestas que se relacionan con los receptores D₁ y D₂ localizados en distintas poblaciones de interneuronas.³⁸²

La unión de la dopamina o sus agonistas selectivos, como la bromocriptina, al receptor D₂ tiene múltiples efectos sobre la función de las células lactótropas. El receptor D₂ es un miembro de la superfamilia de las citocinas y está acoplado a las proteínas G sensibles a la toxina *pertussis* para inhibir la adenilato ciclasa y reduce las concentraciones de AMPc intracelular. Otros efectos incluyen la activación de un canal de K⁺ rectificador de entrada, el aumento de las corrientes de K⁺ activadas por voltaje, la reducción de las corrientes de Ca²⁺ activadas por voltaje y la inhibición de la producción de inositol fosfato. En conjunto, este espectro de transmisión de señales intracelulares reduce la concentración de Ca²⁺ libre e inhibe la exocitosis de los gránulos de secreción de PRL.³⁸³

Se discute todavía acerca del mecanismo mediante el cual la activación del receptor D₂ inhibe la transcripción del gen PRL. Posiblemente las vías involucren la inhibición de MAPK o proteína cinasa C, con la consiguiente disminución de la fosforilación de la familia de factores de transcripción Ets. Los factores Ets son importantes para las respuestas estimuladoras de TRH, insulina y factor de crecimiento epidérmico sobre la expresión de PRL, e interactúan de forma cooperativa con la proteína POU específica de la hipófisis Pit1, esencial para la expresión del gen de PRL mediada por AMPc.³⁸⁴

Las vías de segundos mensajeros empleadas por el receptor D₂ para inhibir la división de las células lactótropas tampoco se conocen bien.³⁸⁵ Un estudio que usó cultivos primarios de hipófisis de rata demostró que el tratamiento con forskolina, que activa la proteína cinasa A e incrementa el AMPc intracelular, y el tratamiento con insulina, que activa una potente tirosina cinasa receptora, fueron ambos estímulos mitógenos eficaces para las células lactótropas. La bromocriptina antagonizó de forma competitiva la respuesta proliferativa

causada por el aumento de AMPc. Además, la inhibición de la transmisión de señales por MAPK mediante PD98059 suprimió de forma marcada la acción mitógena tanto de la insulina como de la forskolina, lo que sugiere una interacción entre la transmisión de señales mediante MAPK y la proteína cinasa A.³⁸⁶

Otra línea de estudio ha consistido en la estimulación de la actividad de la fosfolipasa D por una vía dependiente de Rho A insensible a la toxina *pertussis* para valorar los efectos antiproliferativos de la activación del receptor D₂, tanto en las células hipofisarias GH4C1 como en las células de carcinoma de células pequeñas de pulmón NCL-H69.³⁸⁷ La activación de la vía de la cinasa regulada por señales intracelulares y la inhibición de la vía de AKT/proteína cinasa B también se ha relacionado con la acción del receptor D₂ para reducir la mitogenia de las células lactótropas.³⁸⁸ Por tanto, parece claro que las acciones de la dopamina sobre las lactótropas implican múltiples vías de transmisión de señales intracelulares distintas vinculadas con la activación del receptor D₂, pero distintas combinaciones de estas vías son importantes para los efectos inhibidores sobre la secreción de PRL, la transcripción del gen de PRL y la proliferación de las células lactótropas.

La otra acción fundamental de la dopamina en la hipófisis es la inhibición de la secreción hormonal de las células que expresan POMC del lóbulo intermedio,³⁸⁹ aunque, como se ha comentado antes, el humano adulto se distingue de la mayoría de los restantes mamíferos por la naturaleza rudimentaria de este lóbulo. Las terminales axónicas THDA y PHDA aportan un denso plexo de contactos sinápticos sobre las células melanótropas. La liberación de dopamina en estas terminaciones se correlaciona de forma inversa con las concentraciones séricas de MSH, y regula también la expresión del gen *POMC* y la proliferación de las células melanótropas.

Otros factores hipotalámicos posiblemente intervienen de forma secundaria como PIF además de la dopamina.³⁷⁸ La principal razón por la que se postula que existen estos PIF es la frecuente falta de constancia entre las concentraciones de dopamina portales y la PRL circulante en los distintos modelos murinos. El GABA es el principal candidato y posiblemente actúa a través de los receptores inótrópos GABA_A en la adenohipofisis. Las células melanótropas, como las lactótropas, se inhiben por la dopamina y el GABA, pero con la participación fundamental de los receptores metabótrópos acoplados a proteína G GABA_B.³⁹⁰ Dado que el tono de dopamina basal es alto, los efectos inhibidores medibles de GABA sobre la liberación de PRL en general son pequeños en condiciones normales. Otros PIF posibles son la somatostatina y la calcitonina.

Factores liberadores de prolactina

Aunque la supresión tónica de la dopamina por parte de la prolactina es el efecto dominante del hipotálamo sobre la secreción de PRL, también pueden intervenir otros mecanismos, ya sea cooperando en la supresión de la dopamina o promoviendo directamente la liberación de PRL en la adenohipofisis (v. fig. 7.27). Los más importantes dentro de estos PRF posibles son la TRH, la oxitocina y el VIP, pero la vasopresina, la angiotensina II, el NPY, la galanina, la sustancia P, los péptidos parecidos a la bombesina y la neurotensina también pueden inducir la liberación de PRL en distintas circunstancias fisiológicas.³⁷⁸ La TRH ya se ha comentado. En los humanos existe una correlación imperfecta entre la liberación pulsátil de PRL y TSH, lo que sugiere que la TRH no puede ser el único PRF fisiológico en condiciones basales.³⁹¹

Igual que sucede con la TRH, la oxitocina, la vasopresina y el VIP cumplen todos los criterios básicos de un PRF. Se producen en las neuronas del HPV que se proyectan hacia la eminencia mediana. Las concentraciones de estas hormonas en la sangre porta son muy superiores a las presentes en la circulación periférica y son suficientes como para estimular la secreción de PRL *in vitro*. Además, existen receptores funcionales para cada una de las neurohormonas de la adenohipofisis, y su antagonismo farmacológico o la inmunización pasiva frente a cada una de las hormonas pueden reducir la secreción de PRL, al menos en determinadas circunstancias.³⁹²

La AVP se libera durante el estrés y el shock hipovolémico, igual que la PRL, lo que sugiere un papel específico de la vasopresina como PRF en estos contextos. De un modo parecido, otro posible PRF, el péptido histidina isoleucina, puede estar implicado de forma específica en la secreción de PRL como respuesta al estrés. El péptido histidina isoleucina y el péptido homólogo humano histidina metionina se relacionan a nivel estructural con el VIP y se sintetizan a partir de la misma prohormona precursora en las especies correspondientes.³⁹³ Estos dos péptidos se coexpresan con CRH en las neuronas parvicelulares del HPV y posiblemente se liberen por los mismos estímulos que condicionan la liberación de CRH hacia los vasos porta hipotalámico-hipofisarios.³⁹⁴

Parece que la serotonina procedente del núcleo del rafe dorsal del tronco del encéfalo desempeña un papel importante en la secreción de prolactina, especialmente durante la lactancia.^{395,396} Estas neuronas inervan neuronas TIDA impidiendo la secreción de dopamina, e incrementando, por tanto, la de prolactina, pero también pueden ejercer un efecto activador sobre los PRF, mediante la inervación directa de neuronas TRH del HPV. Los opioides endógenos también pueden desempeñar algún papel durante la lactancia mediante la inhibición de la secreción TIDA mediada por neuronas productoras de dinorfina o β -endorfina del núcleo arciforme.

Regulación intrahipofisaria de la secreción de prolactina

Posiblemente más que ninguna otra hormona hipofisaria, la secreción de PRL se regula por factores autocrino-paracrinos en el lóbulo anterior o por factores del lóbulo intermedio neural, que consiguen acceder a los sinusoides venosos del lóbulo anterior a través de los vasos porta cortos. La riqueza de mecanismos reguladores locales en el lóbulo anterior se ha estudiado de forma amplia^{378,397} y se comenta también en el capítulo 8. Brevemente, es bien sabido que algunos gonadotropos se encuentran situados en estrecho contacto con lactótropas y en respuesta a la GnRH secretan sustancias que estimulan la secreción de prolactina.^{398,399} Hay muchas sustancias secretadas por gonadotropos que pueden ser mediadoras de este efecto, entre otras muchas la subunidad α de las hormonas glucoproteicas hipofisarias (α GSU), un fragmento del extremo N-terminal de la POMC (POMC 1-74), la neurotensina, la angiotensina II, el PACAP, la calcitonina y el CART.⁴⁰⁰ La galanina, el VIP, los péptidos similares a endotelina, la angiotensina II, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento fibroblástico básico y la citocina IL-6 también son estimuladores locales potentes de la secreción de PRL. Los inhibidores que se producen a nivel local incluyen la propia PRL, la acetilcolina, el factor de crecimiento transformante β y la calcitonina. Aunque ninguno de estos factores inhibidores o estimuladores juega un papel dominante en la regulación de la función de las lactótropas y gran parte de la investigación en este tema no se ha confirmado directamente en la hipófisis humana, parece evidente que el ambiente local de factores autocrinos y paracrinos desempeña un papel modulador esencial en la respuesta de las lactótropas a los factores hipotalámicos en distintos estados fisiológicos.

Durante la lactancia, también se han observado agrupamientos de células en la adenohipófisis,⁴⁰¹ en los que las lactótropas proliferan y se reorganizan dando lugar a una estructura de tipo colmena en la que existen más contactos entre las células. Probablemente, estos cambios son una manera de integrar o amplificar señales de procedencia hipotalámica y de coordinar el incremento de la producción de prolactina. Recientes avances en las técnicas de imagen con dos fotones de la hipófisis y los análisis tridimensionales de las redes de células hipofisarias refuerzan la importancia de estas conexiones locales.⁴⁰²

Regulación neuroendocrina de la secreción de prolactina

La secreción de PRL, igual que sucede con las demás hormonas de la adenohipófisis, se regula mediante retroalimentación hormonal e influencias neurales del hipotálamo.^{378,379,403} La retroalimentación depende de la propia PRL a nivel del hipotálamo. La secreción de PRL viene regulada por muchos estados fisiológicos, como el estrés y los ciclos menstruales, el embarazo y la lactancia. Además, la PRL es

estimulada por varios estímulos exteroceptivos, como la luz, la vocalización ultrasónica de las crías (en los roedores), pistas olfatorias y diversas modalidades de estrés. La expresión y la secreción de PRL también vienen influenciadas en gran medida por los estrógenos a nivel tanto de las células lactótropas como las neuronas TIDA⁴⁰⁴ (v. fig. 7.27), y los reguladores paracrinos dentro de la hipófisis, como galanina y VIP.

Control mediante retroalimentación

El control mediante retroalimentación negativa de la secreción de PRL viene mediado por un mecanismo de asa corta único dentro del hipotálamo. La PRL activa los receptores de PRL, que se expresan en las tres subpoblaciones de neuronas dopaminérgicas A12 y A14, lo que aumenta la expresión de la tirosina hidroxilasa y aumenta la síntesis y liberación de dopamina.^{404,405} Los ratones enanos Ames que no secretan nada de PRL, GH ni TSH tienen una menor cantidad de neuronas dopaminérgicas arciformes, y esta hipoplasia se puede revertir mediante la administración neonatal de PRL, lo que sugiere una acción trófica sobre estas neuronas.⁴⁰⁶ Sin embargo, otro modelo murino de deficiencia aislada de PRL generado mediante antagonismo génico parece tener una cantidad normal de neuronas dopaminérgicas hipofuncionantes.⁴⁰⁷ También existen sistemas de control de la secreción de prolactina mediante mecanismos de retroalimentación ultracorta por vía autocrina o paracrina a nivel de la glándula hipofisaria, como demuestra el incremento de sensibilidad de las lactótropas a la inhibición mediante dopamina en ratones transgénicos con carencia de receptores de prolactina selectivamente en las lactótropas.⁴⁰⁸

Control neural

Las lactótropas tienen una actividad secretora importante espontánea y por eso el efecto predominante del hipotálamo sobre la secreción de PRL es la supresión tónica, que viene mediada por hormonas reguladoras sintetizadas por las neuronas THDA. Se producen brotes agudos de secreción de PRL por la retirada aguda de la inhibición de la dopamina, por la estimulación por PRF o por una combinación de estos dos acontecimientos. En un momento determinado, los reguladores autocrinos y paracrinos producidos a nivel local modulan todavía más la capacidad de respuesta de las células lactótropas concretas a los PIF y PRF neurohormonales.

Los múltiples sistemas de neurotransmisores convergen sobre las neuronas dopaminérgicas y los PRF hipotalámicos para regular la neurosecreción³⁷⁸ (v. fig. 7.27). Las aferentes colinérgicas nicotínicas y glutamatérgicas activan las neuronas TIDA, mientras que la histamina, que actúa principalmente a través de los receptores H_2 , inhibe estas neuronas. Una aferencia peptidérgica inhibidora de las neuronas TIDA con gran importancia fisiológica es la asociada a los péptidos opioides endógenos encefalina y dinorfina, y los subtipos de receptor correspondientes μ y κ .⁴⁰⁹ La inhibición por los opioides de la liberación de dopamina se ha asociado al aumento de secreción de PRL virtualmente en todas las situaciones fisiológicas, incluido el estado basal, distintas fases del ciclo del estro, la lactancia y el estrés. Las aferencias serotoninérgicas ascendentes procedentes del núcleo del rafe dorsal son el principal activador de las neuronas PRF en el HPV. Todavía se discute mucho sobre la identidad de los receptores 5-HT específicos implicados en esta activación.

El sistema regulador de la PRL y su control monoaminérgico ha sido analizado de forma detallada por la frecuencia de los síndromes por hipersecreción de PRL (v. capítulo 8). Tanto la hipófisis como el hipotálamo tienen receptores para la dopamina, y la respuesta a la estimulación y el bloqueo de dichos receptores no distingue entre las acciones centrales y periféricas de los fármacos. Muchos neurolépticos de uso frecuente influyen sobre la secreción de PRL. La reserpina (un fármaco que agota las catecolaminas) y las fenotiacinas, como la clorpromacina o el haloperidol, aumentan la liberación de PRL, porque desinhiben la acción de la dopamina sobre la hipófisis, y la respuesta de PRL es un excelente predictor de los efectos antipsicóticos de las fenotiacinas, porque se correlaciona con la unión y activación del

receptor D₂.⁴¹⁰ Los principales neurolepticos antipsicóticos actúan sobre los receptores de dopamina del sistema mesolímbico cerebral y el sistema TIDA regulador de la hipófisis. En consecuencia, el tratamiento de estos pacientes con agonistas de la dopamina, como la bromocriptina, puede revertir los beneficios psiquiátricos de estos fármacos. Una publicación que describía tres pacientes con psicosis y prolactinomas simultáneos llevó a recomendar la combinación de clozapina y quinagolida como tratamiento de elección de estas dos enfermedades de forma simultánea.⁴¹¹

Factores que influyen sobre la secreción

Ritmo circadiano

La PRL se detecta en el plasma durante todos los momentos del día, pero se secreta en pulsos definidos, que se superponen sobre una secreción basal, y sigue un ritmo diurno con valores máximos a primera hora de la mañana.⁴¹² En los humanos existe un ritmo circadiano auténtico, porque se mantiene en un entorno constante independientemente del ritmo del sueño.⁴¹³ Los datos disponibles sobre la actividad neuronal TIDA, la concentración de dopamina en la eminencia mediana y las manipulaciones del NSQ sugieren que las alteraciones diurnas endógenas del tono de dopamina asociadas a la luz constituyen el principal mecanismo neuroendocrino que explica el ritmo circadiano de la secreción de PRL. El incremento nocturno de la secreción de PRL en mujeres lactantes y no lactantes puede haber evolucionado como mecanismo para el mantenimiento de la leche durante largos períodos nocturnos sin lactación.

Estímulos externos

El estímulo de la succión es el regulador fisiológico más importante de la secreción de PRL. Las concentraciones de PRL aumentan a los 1-3 min de la estimulación del pezón y siguen altas durante 10-20 min.⁴¹⁴ Este reflejo es diferente del de bajada de leche, que se produce casi al mismo tiempo que la secreción de prolactina durante la lactación y que requiere la liberación de oxitocina en la neurohipófisis y la contracción de las células mioepiteliales alveolares mamarias. Estos reflejos constituyen un mecanismo mediante el cual el lactante regula tanto la producción como el suministro de leche. Es interesante el hecho de que, en las ratas no lactantes, la secreción de prolactina inhibe las neuronas productoras de oxitocina y estimula la secreción de dopamina por parte de las neuronas TIDA, mientras que durante la lactancia la prolactina promueve la liberación de oxitocina y no incrementa la producción de dopamina. Entre los posibles mecanismos causantes de este fenómeno se encuentran la sensibilización inducida por prolactina de los canales TRPV1, que son expresados en grandes cantidades durante la lactancia por las neuronas productoras de oxitocina, un efecto indirecto mediado por la liberación de GABA en las neuronas TIDA,⁴¹⁵ y la inhibición del bucle de retroalimentación de la prolactina mediante la disociación de la actividad eléctrica y la liberación de dopamina para permitir elevaciones sostenidas del nivel de prolactina durante la lactación.⁴¹⁶ Las señales transmitidas por la prolactina a las neuronas TIDA también se pueden ver reducidas como consecuencia del aumento de la expresión de proteínas SOCS que inhiben la señalización JAK-STAT, inducida por la fijación de la prolactina a sus receptores.⁴¹⁷

Tras la estimulación de los mecanorreceptores, la información relacionada con el reflejo de lactación es transportada hacia la médula espinal por medio de neuronas espinales aferentes, asciende a lo largo de la médula espinal y hasta el mesencéfalo a través tractos espinotalámicos, y llega al hipotálamo a través del haz medial del cerebro anterior (v. fig. 7.27). Las neuronas que regulan la respuesta de bajada de la leche dependiente de oxitocina acompañan a las responsables de la regulación de la PRL a lo largo de casi toda esta vía, separándose finalmente de estas a la altura de los núcleos HPV, aunque no se conocen todavía con precisión las vías en el seno del hipotálamo. Utilizando c-Fos como marcador de activación neuronal, se han identificado varios posibles centros sinápticos en el tronco del encéfalo, entre ellos los grupos celulares catecolaminérgicos de la médula ventrolateral (A1) y del complejo vagal dorsal (A2), el locus cerúleo, el núcleo parabraquial lateral,

la porción caudal del núcleo paralemniscal, y las porciones lateral y ventrolateral de la parte caudal de la sustancia gris periacueductal, en los que se encontrarían las correspondientes conexiones sinápticas directas o indirectas con neuronas productoras de oxitocina.⁴¹⁸ Existen neuronas noradrenérgicas procedentes de los grupos A1 y A2 que inervan directamente neuronas productoras de oxitocina.⁴¹⁹ La sincronización de las neuronas productoras de oxitocina, a la que se debe en parte la coordinación de la liberación pulsátil de oxitocina, está regulada por vías aferentes procedentes de neuronas glutamatérgicas del tabique lateral y del núcleo del lecho de la estría terminal.⁴⁷ La retracción de las prolongaciones astrogliales, que en condiciones normales separan las neuronas productoras de oxitocina y permiten interacciones más eficientes mediante contactos entre los cuerpos celulares, también contribuye al patrón pulsátil de secreción de oxitocina, y puede que esté regulada por la «liberación intranuclear» de oxitocina, que consiste en la liberación local de oxitocina desde las dendritas y los cuerpos celulares.⁴²⁰ El reflejo de lactación origina una inhibición de la actividad del PIF y la liberación de diversos PRF, aunque no se ha identificado con certeza cuál es el PRF inducido por la lactación.

La secreción de prolactina inducida por lactación no solo es importante para la propia lactación, sino que coordina una serie de otras respuestas fisiológicas que complementan a la lactación, como el desarrollo de la conducta materna, el aumento del apetito y la inhibición de la función reproductora. Estos efectos se ven facilitados por el aumento de la expresión de receptores de prolactina en el plexo coroideo durante la lactación, lo que permite que penetre más prolactina desde la circulación hacia el cerebro mediante un sistema en que interviene un transportador.⁴²¹ La unión de la prolactina a los receptores de prolactina del POMe puede ser importante en lo que respecta a la conducta materna, porque la inyección en el área preóptica de un antagonista específico de los receptores de prolactina retrasa la aparición de la conducta materna.⁴²² Otro componente importante del mecanismo que conduce al desarrollo del instinto materno durante la lactancia puede ser un péptido tuberoinfundibular de 39 aminoácidos (TIP39).⁴²³ Este péptido es producido por neuronas del tálamo y presenta abundantes proyecciones hacia neuronas de galanina del área preóptica, que se sabe que se activan durante la lactación.⁴²⁴ La lactación también da lugar a un fuerte incremento de la expresión de los genes de NPY y AgRP en el núcleo arciforme mediado por neuronas aferentes procedentes del tronco del encéfalo y por la disminución de la concentración circulante de leptina, que es consecuencia de un balance energético negativo debido a la producción de leche.⁴²⁵ Como NPY y AgRP son péptidos fuertemente orexígenos (v. en capítulo 39 una visión general de la regulación neuroendocrina del apetito y la saciedad), su incremento durante la lactación podría ser la causa de la hiperfagia asociada a la lactación, que tiene por objeto satisfacer la demanda energética impuesta por la producción de leche. De hecho, la ablación total de neuronas NPY/AgRP mediante la administración de toxina diftérica a ratones transgénicos que expresan el receptor de toxina diftérica exclusivamente en neuronas NPY/AgRP conduce a una reducción significativa de la ingesta de alimentos en los animales lactantes.⁴²⁶ La activación de las neuronas NPY del núcleo arciforme también puede ser una de las causas de la inhibición de la función reproductora asociada a la lactación, mediante acciones directas sobre las neuronas GnRH mediadas por receptores NPY Y5.⁴²⁷

Aunque no está clara la importancia para la regulación de la PRL en los humanos, los estímulos ambientales, generados por cambios estacionales en la duración de la luminosidad, y las referencias auditivas y olfatorias tienen una gran importancia en muchas especies de mamíferos.³⁷⁸ Los animales que se reproducen de forma estacional, como las ovejas, presentan una reducción de la secreción de PRL cuando se acortan los días. La vocalización de las crías de los roedores también es un estímulo importante para la secreción de PRL en ratas hembra vírgenes y lactantes mediante la activación del colículo inferior y el cuerpo geniculado lateral del tálamo posterior.⁴¹⁸ Los estímulos olfatorios de las feromonas también ejercen acciones potentes en los

roedores. Un ejemplo importante es el efecto Bruce o aborto espontáneo inducido por la exposición de una hembra de rata gestante a un macho desconocido. Viene mediado por un circuito neural bien conocido en el que participan los nervios vomeronasales, la amígdala corticomedial y el área preóptica medial del hipotálamo, y determina la activación de las neuronas TIDA y una reducción de la PRL circulante, que es esencial para mantener la función lútea durante la primera mitad de la gestación.

El estrés en sus diversas formas afecta de forma espectacular a la secreción de PRL, aunque se desconoce su significado teleológico. Puede guardar relación con las acciones de la PRL sobre las células del sistema inmunitario o algún otro aspecto de la homeostasis. Los distintos factores de estrés se asocian a una reducción o aumento de la secreción de PRL, según el entorno regulador local en el momento de estrés. Sin embargo, mientras que los cambios bien demostrados de PRL se asocian a las formas relativamente graves de estrés en los modelos de animales de laboratorio, no está bien establecida la importancia en fisiología humana.

Hormona liberadora de gonadotropina y control del eje reproductor

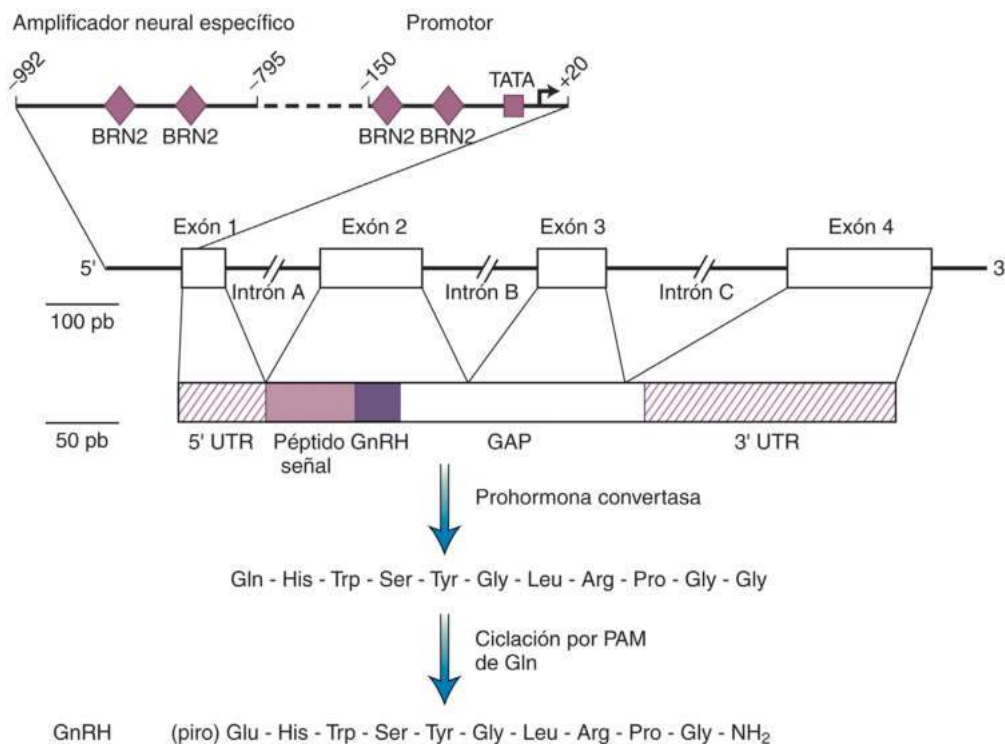
Estructura química y evolución

La GnRH es un neuropéptido hipotalámico de 10 aminoácidos que controla la función del eje reproductor. Se sintetiza como parte de

una molécula precursora más grande que se rompe por mecanismo enzimático para eliminar un péptido señal del extremo NH₂-terminal y el péptido asociado a GnRH (GAP) del extremo COOH (fig. 7.28).⁴²⁸ Todas las formas del decapeptido tienen una piroGlu en el extremo NH₂-terminal y Gly-amida en el extremo COOH, lo que indica la importancia funcional de los residuos terminales durante la evolución.

Se han identificado dos genes que modifican GnRH en los mamíferos.^{429,430} El primero, *GNRH1*, codifica una proteína precursora de 92 aminoácidos. Esta forma de GnRH se encuentra en las neuronas hipotalámicas y sirve como factor liberador para regular la función de las gonadotropas hipofisarias.⁴³¹ El segundo gen de GnRH, *GHRH2*, codifica un decapeptido que se diferencia en los tres primeros aminoácidos.⁴³² Esta forma de GnRH se encuentra sobre todo en el mesencéfalo y sirve como neurotransmisor más que como factor liberador hipofisario. Tanto GnRH-I como GnRH-II se encuentran en especies distintas desde una perspectiva filogenética, desde los peces a los mamíferos, lo que sugiere que estas formas múltiples de GnRH divergieron unas de otras en las fases iniciales de la evolución de los vertebrados.⁴³¹ Se ha descrito una tercera forma de GnRH, GnRH-III, en neuronas del telencéfalo en los peces teleosteos. GnRH se encuentra también en células externas al encéfalo, pero no se comprende bien y se están estudiando en la actualidad.

Todos los genes de GnRH comparten la misma estructura básica con un ARNm de la preprohormona codificado en cuatro exones. El



• **Figura 7.28** Diagrama esquemático del gen de la hormona liberadora de gonadotropina humana 1 (*GNRH1*), el ácido desoxirribonucleico complementario hipotalámico (ADNc) y el procesamiento tras la traducción del ARNm de la prohormona de GnRH. Existe un cúmulo de sitios de unión para el factor de transcripción del homeodominio BRN2 tanto en la región promotora proximal como en la región amplificadora distal, y es importante para la expresión neuronal específica del gen. Se han identificado regiones homólogas conservadas a nivel filogenético en el gen de *Gnrh1* de la rata, pero en esta especie, el factor de transcripción Oct1 se ha implicado en la expresión neuronal específica. El ADNc de GnRH-I aislado de la placenta humana tiene una región no traducida (UTR) 5' más larga por la separación diferencial del ARN nuclear heterogéneo (hnARN) e inclusión de las secuencias del intrón A. GAP, péptido asociado a GnRH; PAM, monooxigenasa α -amidante de peptidilglicina; TATA, caja Goldstein-Hogness implicada en la unión de ARN polimerasa. (Resumido a partir de datos de Cheng CK, Leung PCK. Molecular biology of gonadotropin-releasing hormone [GnRH]-I, GnRH-II, and their receptors in humans. *Endocr Rev.* 2005;26:283–306; Wolfe A, Kim HH, Tobet S, et al. Identification of a discrete promoter region of the human GnRH gene that is sufficient for directing neuron-specific expression: a role for POU homeodomain transcription factors. *Mol Endocrinol.* 2002;16:435–449.)

exón 1 contiene la región 5' no traducida del gen; el exón 2 contiene el péptido señal, GnRH y el extremo NH₂-terminal de GAP; el exón 3 contiene la parte central de GAP, y el exón 4 contiene el extremo COOH-terminal de GAP y la región 3' no traducida (v. fig. 7.28).⁴³¹ En las distintas especies existe una elevada homología de las secuencias de nucleótidos que codifican el decapéptido GnRH. Este apartado se centra en la GnRH hipotalámica derivada del ARNm de *GNRHI* y juega un importante papel en la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal.

Se han descrito dos lugares para iniciar la transcripción en el gen *GNRHI* de la rata, en las posiciones +1 y -579, y el promotor +1 está activo en las neuronas hipotalámicas y el otro en la placenta. Las primeras 173 pares de bases del promotor están muy conservadas entre las especies. En la rata se ha demostrado que esta región promotora contiene dos sitios de unión para Oct1; tres regiones que se unen a la familia del dominio POU de factores de transcripción (SCIP, Oct-6 y Tst-1), y tres regiones que pueden unirse al receptor de progesterona.⁴³³ Además se ha demostrado que diversas hormonas y segundos mensajeros regulan la expresión del gen de GnRH, y la mayor parte de los elementos que actúan en *cis* para el control hormonal de la transcripción de GnRH caracterizados hasta el momento se localizan en la región promotora proximal.^{434,435} La región 5' flanqueante de los genes *GNRHI* humanos y de los roedores también contiene una región amplificadora de 300 pares de bases distal, que se encuentra a 1,8 o 0,9 kb proximal al sitio de inicio de la transcripción, respectivamente.^{435,436} Los estudios han vinculado a los factores de transcripción del homeodominio OCT1, MSK y DLX en la especificación de la expresión neuronal y la activación del desarrollo.^{436,437}

Distribución anatómica

Las neuronas GnRH son células pequeñas de localización difusa, que no se concentran en un núcleo determinado. En general son bipolares y fusiformes, y tienen axones delgados que se proyectan sobre todo a la eminencia mediana y el tallo infundibular. La localización de las neuronas GnRH hipotalámicas depende de la especie. En la rata, las neuronas GnRH hipotalámicas se concentran en áreas rostrales, incluida el área preóptica medial, la banda diagonal de Broca, las áreas septales y el hipotálamo anterior. En los humanos y primates distintos de los humanos, la mayor parte de las neuronas GnRH hipotalámicas se localizan más dorsales en el hipotálamo basal medial, el infundíbulo y la región periventricular. En todo el hipotálamo, las neuronas GnRH neurohipofisarias se mezclan con neuronas GnRH no neuroendocrinas que extienden sus axones hacia otras regiones del encéfalo, incluidas otras regiones hipotalámicas y distintas regiones de la corteza. La GnRH secretada por las neuronas no neuroendocrinas se ha vinculado con el control de la conducta sexual en roedores, pero no en primates superiores.⁴³⁸

Desarrollo embrionario

Las neuronas neuroendocrinas GnRH son una población infrecuente de neuronas, porque se originan fuera del SNC, en el tejido epitelial de la placoda nasal.⁴³⁹ Durante el desarrollo embrionario, las neuronas GnRH migran por la superficie del encéfalo y llegan al hipotálamo, aunque la localización final dentro de este es algo distinta según las especies. La migración depende del entramado de neuronas y células gliales a lo largo del cual se desplazan las neuronas GnRH, y las moléculas de adhesión de las células neurales juegan un papel fundamental en orientar este proceso de migración.

El fallo en la correcta migración de las neuronas GnRH condiciona el cuadro clínico del síndrome de Kallmann, en el que las neuronas neuroendocrinas GnRH no llegan a su destino final, por lo que no estimulan la secreción de gonadotropinas por la hipófisis.^{439,440} Los pacientes con este síndrome no presentan la pubertad de forma espontánea. La forma ligada a X de este síndrome se debe a la deficiencia del gen *KALI*, que codifica la glucoproteína extracelular llamada *anosmina 1*. Las mutaciones en los genes del receptor del factor de crecimiento

fibroblástico de tipo 1 (*FGFR1*), *FGF8*, de la procinetina 2 y de sus receptores (*PROK2* y *PROKR2*) y de la proteína fijadora de la helicasa con cromodominio de unión a ADN de tipo 7 (*CDH7*) dan lugar a una forma autosómica dominante del síndrome de Kallmann, así como a formas autosómicas recesivas de *PROK2* y *PROKR2*. Otros genes asociados al síndrome de Kallmann son *CCDC141*, *DUSP6*, *FEZF1*, *FGF17*, *FLRT3*, *IL17RD*, *NELF*, *SEMA3A*, *SPRY4* y *WDR11*.⁴⁴¹ No obstante, estas mutaciones originan solamente una pequeña proporción de los casos de síndrome de Kallmann, y es preciso todavía identificar otras posibles causas.⁴⁴² La administración de GnRH exógena permite tratar de forma eficaz esta forma de hipogonadismo hipotalámico. Los pacientes con síndrome de Kallmann debido a mutaciones en el gen *KALI* suelen tener otros defectos congénitos de la línea media, como anosmia, como consecuencia de la hipoplasia del bulbo y las vías olfatorias.

Acciones en la hipófisis

Receptores

La GnRH se une a un receptor de membrana en las gonadótropas hipofisarias y estimula la síntesis y secreción de LH y FSH. El receptor de GnRH es un GPCR con siete dominios transmembrana, pero no tiene un dominio citoplásmico COOH terminal intracelular típico.⁴³⁵ En condiciones fisiológicas, el número de receptores de GnRH varía y suele correlacionarse de forma directa con la capacidad de secreción de gonadotropinas de las células gonadótropas hipofisarias. Por ejemplo, durante el ciclo del estro de la rata, se observa un aumento de los receptores de GnRH justo antes del pico de gonadotropinas que se produce en la tarde del proestro. Las concentraciones de mensajero del receptor de GnRH se regulan por diversas hormonas y segundos mensajeros, como hormonas esteroideas (el estradiol puede suprimir y estimular, mientras que la progesterona suprime), las gonadotropinas (que suprimen), y el calcio y la proteína cinasa C (que estimulan).^{433,435}

G_{q/11} es la principal proteína transportadora de trifosfato de guanosina que media las respuestas de GnRH; sin embargo, existen evidencias de que los receptores de GnRH pueden acoplarse a otras proteínas G, como G_s y G_i.⁴³⁵ Cuando se activa, el receptor de GnRH se acopla a una fosfolipasa C específica de fosfatidilinositol, que aumenta el transporte de calcio hacia las gonadótropas y la liberación de calcio desde los depósitos internos a través de la vía de la diacilglicerol-proteína C cinasa. Este aumento de la entrada de calcio es un paso crítico en la liberación estimulada por GnRH de la secreción de gonadotropinas. Sin embargo, GnRH también estimula la cascada de las MAPK.

Cuando disminuye la estimulación de la hipófisis por la GnRH, como sucede en diversas situaciones fisiológicas (como la lactancia, la desnutrición o los períodos estacionales de quiescencia reproductora), el número de receptores para GnRH en las gonadótropas hipofisarias disminuye de forma espectacular. La posterior exposición de la hipófisis a pulsos de GnRH recupera el número de receptores por un mecanismo dependiente del Ca²⁺, que necesita la síntesis de proteínas.⁴⁴³ El efecto de la GnRH para inducir su propio receptor se llama *regulación al alza* o *autoprímado*. Solo determinadas frecuencias fisiológicas de GnRH pulsátil pueden aumentar la producción del receptor de GnRH, y estas frecuencias parecen distintas según la especie.⁴⁴⁴ La regulación al alza de los receptores de GnRH tras un período de baja estimulación por GnRH de la hipófisis puede tardar horas o días de exposición a GnRH pulsátil en función de la duración y magnitud de la reducción previa de GnRH. El efecto de autoprímado de GnRH para regular al alza sus propios receptores juega un papel fundamental en la producción del pico de gonadotropinas que se produce a la mitad del ciclo de las hembras de las especies que ovulan de forma espontánea y desencadena la ovulación. Justo antes del pico de gonadotropina, dos factores, el aumento de la frecuencia de la liberación de GnRH pulsátil y la sensibilización de las gonadótropas hipofisarias por el aumento de las concentraciones de estradiol, consiguen que la hipófisis sea exquisitamente sensible a GnRH y permite una producción de LH que es un orden de magnitud superior a la observada durante el resto del ciclo

reproductor femenino. Este pico de LH desencadena el proceso de ovulación en el ovario.

En contraposición con la regulación al alza de los receptores de GnRH por los regímenes de GnRH pulsátil, la exposición continuada a GnRH condiciona una regulación a la baja de los receptores de GnRH y una reducción secundaria de la síntesis y la secreción de LH y FSH, que se llama *desensibilización*.⁴⁴⁵ La regulación a la baja no obliga a movilizar el calcio ni necesita secreción de gonadotropinas, y se produce por un desacoplamiento rápido de los receptores de las proteínas G y el secuestro de los receptores de la membrana plasmática, con posterior internalización y degradación proteolítica de estos.

El concepto de regulación a la baja tiene una serie de aplicaciones clínicas. Por ejemplo, el tratamiento actual más frecuente de la pubertad precoz de origen hipotalámico (por secreción precoz de GnRH) es el uso de un *superagonista* de GnRH de acción prolongada que regula a la baja los receptores hipofisarios de GnRH, inhibiendo de este modo el eje reproductor.^{444,446} Los niños con pubertad precoz pueden mantenerse con agonistas de GnRH de acción prolongada durante años para suprimir la activación prematura del eje reproductor, y cuando se alcanza la edad normal de la pubertad se puede suspender este tratamiento, lo que permitirá la reactivación de las gonadotropas hipofisarias y el aumento distal de la producción de hormonas esteroideas gonadales (v. también capítulo 17). Los agonistas de acción prolongada de GnRH se emplean también como tratamiento de algunas variantes de cáncer de mama dependientes de estrógenos y otros tumores dependientes de esteroides gonadales.⁴⁴⁴ Se han desarrollado antagonistas de acción prolongada de GnRH que pueden emplearse también para estas indicaciones.⁴⁴⁷ Los antagonistas tienen la ventaja de no asociarse a un efecto llamarada (es decir, una estimulación aguda de la secreción de gonadotropinas durante el tratamiento inicial y que se observa con los superagonistas).

Estimulación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina

Dado que un pulso único de GnRH estimula la liberación tanto de FSH como de LH, y la exposición crónica de la hipófisis a los pulsos de GnRH permite mantener la síntesis de ambas sustancias, en general se cree que solo existe un factor liberador para regular la síntesis y secreción de LH y FSH. Sin embargo, en una serie de trastornos fisiológicos se describen patrones divergentes de secreción de LH y FSH, por lo que se ha propuesto la existencia de un segundo péptido liberador de FSH, aunque dicho péptido todavía no se ha aislado. Otros mecanismos, que se comentan de forma detallada a continuación, podrían explicar la regulación diferencial de la liberación de LH y FSH.

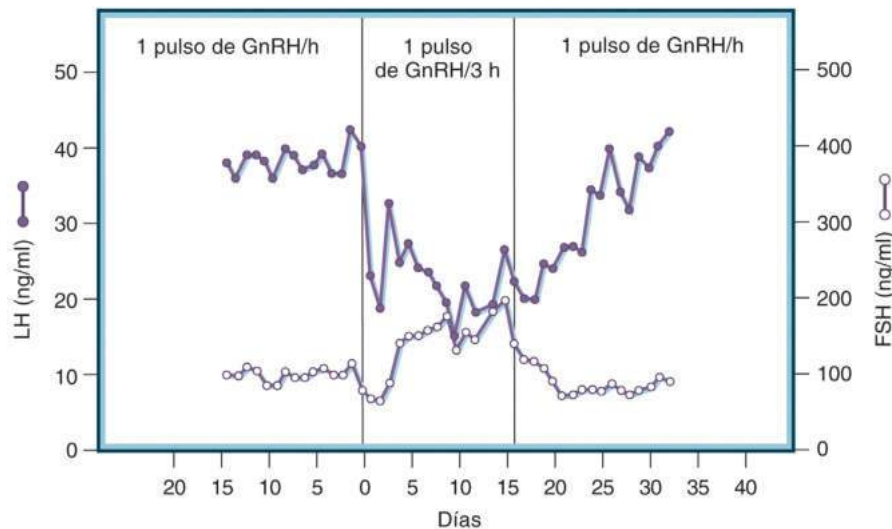
El conjunto de neuronas GnRH hipotalámicas que emiten axones hacia el sistema porta de la eminencia mediana disparan de forma coordinada, repetitiva y episódica, y producen de este modo pulsos definidos de GnRH en la sangre porta. La naturaleza pulsátil de la estimulación por GnRH de la hipófisis determina la liberación de pulsos definidos de LH a la circulación periférica. En animales experimentales, en los que se pueden recoger muestras de sangre del sistema porta y periférica de un modo simultáneo, se ha demostrado que los pulsos de GnRH y LH se corresponden con un cociente 1:1 para la mayoría de las velocidades de secreción fisiológicas.⁴⁴⁸ Dado que la sangre porta es en general inaccesible en los humanos, se suele recurrir a la recogida frecuente de muestras de sangre venosa periférica para definir la naturaleza pulsátil de la secreción de LH (es decir, la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH), y la LH pulsátil se emplea como medida indirecta de la actividad del sistema secretor de GnRH. En muchos estudios animales que analizan los factores que controlan la regulación de la actividad pulsátil del eje neuroendocrino reproductor se emplea una evaluación indirecta de la secreción de GnRH mediante la monitorización de la velocidad de secreción pulsátil de LH. A diferencia de la secreción de LH, la de FSH no siempre es pulsátil e, incluso cuando lo es, solo existe una concordancia parcial entre los pulsos de LH y FSH.

Es posible colocar electrodos de registro de unidades múltiples en el hipotálamo medial basal de monos y otras especies para detectar

picos de actividad eléctrica concordantes con la secreción pulsátil de LH.⁴⁴⁹ Sin embargo, se desconoce si estos picos de actividad eléctrica reflejan la actividad de las neuronas GnRH en sí mismas o de otras que actúan sobre ellas y controlan su frecuencia de disparo. Con el desarrollo de ratones en los que se coloca el gen de la proteína fluorescente verde bajo la regulación del promotor de GnRH, se ha conseguido identificar neuronas GnRH en secciones de tejido hipotalámico usando un microscopio de fluorescencia, medirlas intracelularmente¹⁶ y medir de forma simultánea la liberación de GnRH de la eminencia mediana mediante una voltametría cíclica de barrido rápido.⁴⁵⁰ Estos estudios han demostrado que muchas neuronas GnRH, aunque no todas, tienen un patrón en brotes de actividad eléctrica. Una duda central en el campo de la neuroendocrinología de la reproducción es qué determina que las neuronas GnRH emitan pulsos de forma coordinada. Las neuronas GnRH embrionarias de monos Rhesus tienen cambios oscilatorios intrínsecos en las concentraciones de calcio intracelular y picos sincronizados de calcio en conjuntos de decenas de neuronas asociados a la liberación de GnRH. Se ha desarrollado un modelo de redes matemáticas para caracterizar mejor este proceso de sincronización.⁴⁵¹ Se suele emplear el término *generador de pulsos de GnRH* para reconocer el hecho de que la secreción de GnRH se produce en pulsos y aludir a los mecanismos centrales responsables de esta liberación pulsátil de GnRH.

Un factor fundamental que regula la secreción de LH y FSH es la velocidad de estimulación por GnRH pulsátil de las gonadotropas. Estudios experimentales en los que se produjeron lesiones hipotalámicas y se sustituyó la GnRH por la administración pulsátil de GnRH exógena demostraron que las distintas frecuencias de GnRH pueden producir diferencias en el cociente de secreción LH/FSH por la hipófisis. La *figura 7.29* muestra que en los monos con una lesión hipotalámica la sustitución de un pulso de GnRH cada hora determinó un valor relativamente bajo del cociente entre la secreción de FSH y LH. La posterior sustitución por una frecuencia de pulsos menor (un pulso de GnRH cada 3 h) redujo la secreción de LH, pero aumentó la de FSH, con el consiguiente incremento notable del cociente FSH/LH. Por tanto, durante el ciclo menstrual normal, la frecuencia de los pulsos de LH se incrementa durante la fase folicular al ir acercándose la fase ovulatoria de la mitad del ciclo, lo que refleja una mayor pulsatilidad de GnRH, y luego se reduce durante la fase luteínica. Una pulsatilidad anormalmente baja de la GnRH va asociada a retraso de la pubertad, amenorrea de origen hipotalámico, hipogonadismo inducido por opioides, hiperprolactinemia e hipogonadismo relacionado con obesidad, mientras que una pulsatilidad excesivamente alta se asocia a pubertad precoz y a síndrome de ovario poliquístico (SOPQ).⁴⁵² Como se comenta más adelante, las hormonas esteroideas actúan tanto sobre el hipotálamo como sobre la hipófisis, influyendo sobre la velocidad de liberación pulsátil de GnRH y la cantidad de LH y FSH secretadas por la hipófisis.

La frecuencia de pulsos de GnRH no solo condiciona la velocidad de liberación pulsátil de gonadotropina y el cociente entre la secreción de FSH y LH, sino que también tiene un papel esencial en la modulación de la composición estructural de las gonadotropinas. LH y FSH son hormonas glucoproteicas parecidas desde un punto de vista estructural. Cada una de estas hormonas está constituida por una subunidad α y otra β . La LH, la FSH y la TSH comparten una subunidad α común, pero cada una tiene su propia subunidad β , que aporta especificidad por receptor a la hormona intacta. Antes de la secreción de las gonadotropinas, se unen azúcares terminales a cada molécula de gonadotropina.¹⁶² Los azúcares son el ácido siálico, la galactosa, la *N*-acetilglucosamina y la manosa, aunque el más importante es el ácido siálico. El grado de glucosilación de LH y FSH es importante para la función fisiológica de estas hormonas.¹⁶² Las variantes de gonadotropinas que tienen más ácido siálico muestran una semivida más prolongada porque están protegidas frente a la degradación hepática. Las variantes de gonadotropinas con menos ácido siálico tienen efectos más potentes sobre sus receptores biológicos. Tanto la velocidad de



• **Figura 7.29** Influencia de la frecuencia de los pulsos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) sobre la secreción de hormona luteinizante (LH) y de hormona estimulante del foliculo (FSH) en una hembra de mono Rhesus con una lesión del núcleo arciforme que elimina el soporte por la GnRH endógena de la hipófisis. La reducción de la frecuencia de los pulsos de GnRH de un pulso cada hora a un pulso cada 3 h determinó una reducción de las concentraciones de LH plasmáticas, pero un aumento de las concentraciones de FSH plasmáticas. (Reproducido a partir de Wildt L, Haulser A, Marshall G, et al. Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology*. 1981;109:376–385.)

estimulación de GnRH como la retroalimentación por las hormonas ováricas a nivel hipofisario regulan el grado de glucosilación de LH y FSH. Por ejemplo, las frecuencias bajas de GnRH, como se observan durante el desarrollo folicular, se asocian a mayores grados de glucosilación de FSH, lo que permite un soporte mantenido de FSH a los folículos en crecimiento. Por el contrario, las frecuencias más rápidas de GnRH que se producen justo antes del pico de gonadotropinas de mitad de ciclo se asocian a grados menores de glucosilación de FSH, lo que genera una forma más potente de FSH en el momento de la ovulación, pero menos duradera.⁴⁵³

Sistemas reguladores

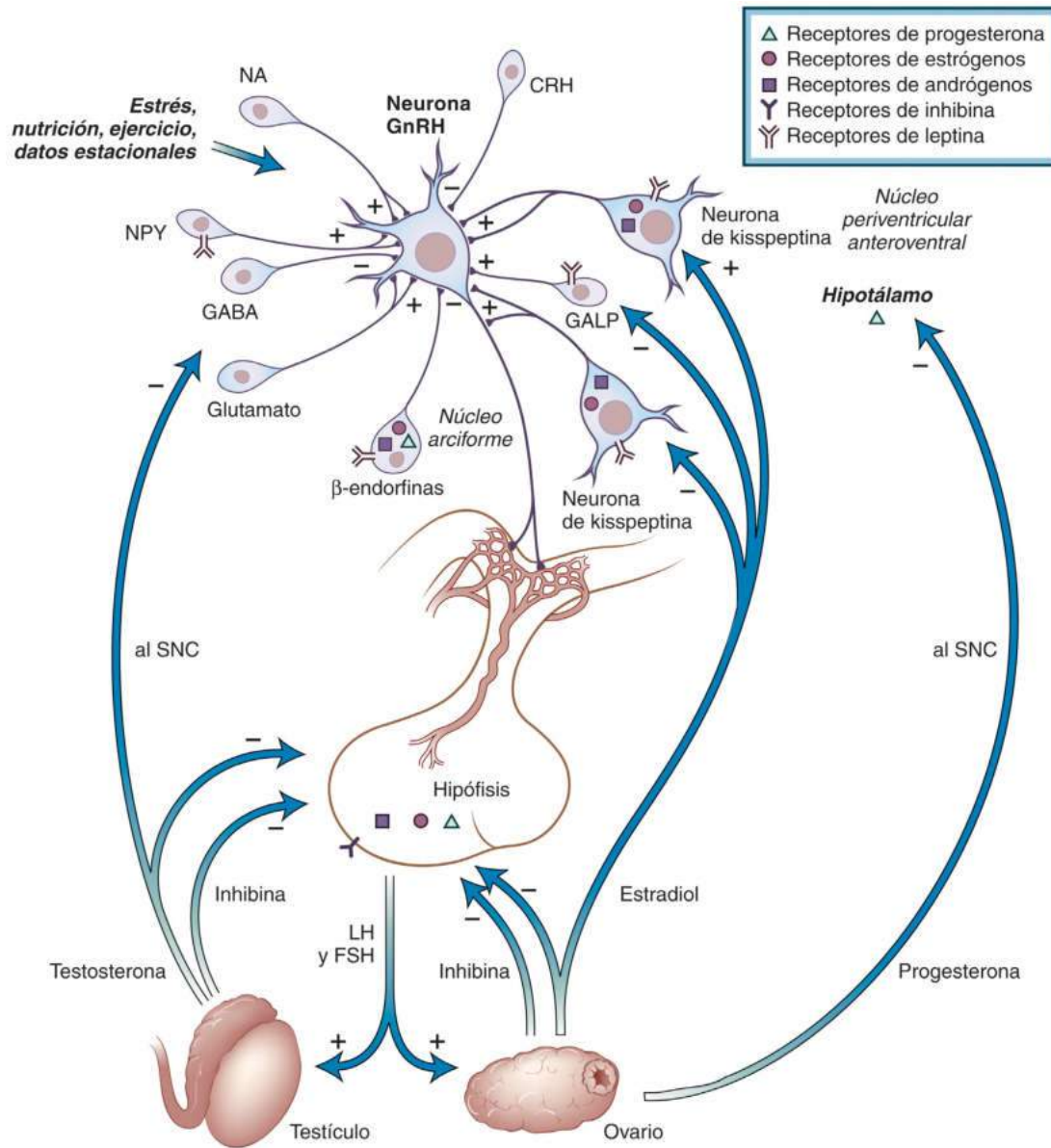
Muchos sistemas de neurotransmisores del tronco del encéfalo, sistema límbico y otras regiones hipotalámicas transmiten información a las neuronas GnRH (fig. 7.30). Estos sistemas aferentes incluyen neuronas que contienen noradrenalina, dopamina, serotonina, GABA, glutamato, kisspeptina, péptidos opioides endógenos, NPY, galanina y otra serie de neurotransmisores peptídicos. El glutamato y la noradrenalina tienen un importante papel como impulso estimulador sobre el eje reproductor, mientras que el GABA y los péptidos opioides endógenos son responsables de una parte importante de la inhibición de las neuronas GnRH. No obstante, la red neuronal de kisspeptina es especialmente importante para la regulación de las neuronas GnRH,⁴⁵⁴ por lo que se explicará más detalladamente.

Los cuerpos celulares de las neuronas GnRH están rodeados por astrocitos que tal vez intervengan en la secreción de GnRH mediante la liberación de prostaglandina E₂ (PGE₂) y/o de factor de crecimiento transformante β (TGF-β).⁴⁵⁵ Los cambios en las concentraciones de hormonas esteroides en este entorno influyen también en el grado de envainado glial de los terminales axónicos GnRH de la zona externa de la eminencia mediana, y son de gran importancia en lo que respecta a la regulación del aporte de GnRH al plexo capilar porta para su transporte hasta la adenohipófisis. Por ello, durante el diestro de la rata en que el aporte de GnRH hacia la hipófisis es muy bajo, los terminales axónicos GnRH de la eminencia mediana están totalmente envainados por pies terminales de los tanicitos, lo que impide el paso de la GnRH a la sangre porta. El afloramiento de los pies terminales

de los tanicitos para recubrir los terminales axónicos que contienen GnRH es mediado por el factor de crecimiento transformante β1 (TGF-β1) y SEMA7A.⁵⁹ Por el contrario, durante el pico preovulatorio del proestro, cuando la concentración de GnRH se incrementa, los estrógenos se unen a receptores de estrógenos de tipo α de los tanicitos e inducen la retracción de los pies terminales de estos mediante la producción de TGF-β1 dependiente de PGE₂, lo que permite que los terminales axónicos GnRH establezcan contacto directo con el sistema capilar porta fenestrado.⁴⁵⁶ Los estrógenos también pueden afectar a la síntesis de moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión celular neuronal polisialilada (PSA-N-CAM) y la molécula de adhesión celular sináptica (SynCAM) que facilitan las interacciones y remodelaciones de los conjuntos de células gliales y neuronales.⁴⁵⁷ Las células endoteliales del sistema capilar porta también pueden estar relacionadas con la plasticidad de los tanicitos mediante la regulación de la producción de óxido nítrico regulada por estrógenos que afecta a la remodelación del citoesqueleto de la actina.⁴⁵⁸

Regulación mediante retroalimentación

Los receptores de las hormonas esteroideas son abundantes en el hipotálamo y en muchos sistemas neurales que confluyen sobre las neuronas GnRH, incluidas las neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas, que utilizan kisspeptina, que contienen β-endorfina y NPY. Los estudios iniciales que identificaron regiones del encéfalo que se unían a estrógenos marcados demostraron que en los roedores el área preóptica y el HVM presentaban las concentraciones más altas de receptores de estrógenos dentro del encéfalo. Otros estudios de localización en los que se identificaron los receptores de estrógenos mediante inmunocitoquímica o hibridación *in situ* confirmaron la intensa presencia de receptores de estrógenos en el hipotálamo y en áreas del encéfalo con abundantes conexiones con el hipotálamo, entre las cuales se incluían la amígdala, los núcleos septales, el NLET, la porción medial del NTS y la porción lateral del núcleo parabraquial.⁴⁵⁹ En 1986 se aisló un nuevo miembro de la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas con una elevada homología de secuencia con el receptor de estrógenos clásico (que ahora se denomina receptor de estrógenos α) en la próstata de la rata, y se denominó receptor de estrógenos β. Se demostró que



• **Figura 7.30** Regulación del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. Diagrama esquemático del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal que muestra los sistemas neurales que regulan la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y la retroalimentación de las hormonas esteroideas gonadales en el hipotálamo y la hipófisis. *CRH*, hormona liberadora de corticotropina; *FSH*, hormona estimulante del foliculo; *GABA*, ácido γ -aminobutírico; *GALP*, péptido similar a la galanina; *LH*, hormona luteinizante; *NA*, noradrenalina; *NPY*, neuropeptid Y; *SNC*, sistema nervioso central.

este nuevo receptor de estrógenos se ligaba al estradiol y activaba la transcripción uniéndose a los elementos de respuesta a estrógenos.⁴⁶⁰

Los estudios de hibridación *in situ* que han analizado la localización del ARNm del receptor de estrógenos β han demostrado que estos receptores se encuentran situados en toda la extensión rostral-caudal del encéfalo, con niveles máximos de expresión en el área preóptica, el NLET, el HPV y el NSO, la amígdala y las láminas II a VI de la corteza cerebral.⁴⁶¹ Los receptores específicos para la progesterona se inducen por los estrógenos en las regiones hipotalámicas del encéfalo, incluidas el área preóptica, los núcleos ventromediales y ventrolaterales, y el núcleo infundibular-arciforme, aunque también existen evidencias de una expresión constitutiva de los receptores de progesterona en algunas regiones.⁴⁶² Los estudios de mapeo de los receptores de andrógenos han demostrado un notable solapamiento en la distribución de los receptores de andrógenos y estrógenos por todo el encéfalo. La densidad máxima se encontró en los núcleos hipotalámicos que

participan de forma conocida en el control de la reproducción y la conducta sexual, incluidos el núcleo arciforme, el HPV, el POME, el núcleo ventromedial y regiones encefálicas con potentes conexiones con el hipotálamo, como la amígdala, los núcleos de la región septal, el NLET, el NTS y la división lateral del núcleo parabraquial.⁴⁵⁹ La adenohipófisis también contiene receptores para todas las hormonas esteroideas gonadales.

Las hormonas esteroideas pueden modificar de forma espectacular el patrón de liberación pulsátil de GnRH y las gonadotropinas mediante sus acciones sobre el hipotálamo y la hipófisis. En el hipotálamo, el estradiol, la progesterona y la testosterona pueden reducir la frecuencia de liberación de GnRH hacia la sangre porta como parte de un circuito de retroalimentación negativo.⁴⁶³ Sin embargo, las neuronas GnRH carecen de receptores de estrógenos, lo que indica que los efectos de los estrógenos sobre la secreción de GnRH son mediados por otros sistemas neurales que establecen vías aferentes hacia neuronas GnRH.

El más importante de estos sistemas es la vía de señalización de la kisspeptina, que en la actualidad se sabe que interviene en la regulación central de la pubertad y la reproducción, estimulando la secreción hipotalámica de GnRH.

La kisspeptina es un péptido de tipo RFamida y es el ligando natural del receptor GPR54, un receptor de tipo GPCR cuyo ligando no se conocía previamente. Se trata de un péptido de 54 aminoácidos que procede del gen *KISS1* localizado en el cromosoma 1q33, aunque también se han detectado formas más pequeñas que entre 10 y 14 aminoácidos. Las mutaciones inactivadoras del gen *KISS1* dan lugar a hipogonadismo hipogonadótropo o a retraso de la pubertad,⁴⁶⁴ mientras que las mutaciones activadoras provocan pubertad precoz.⁴⁶⁵ Estas neuronas se han detectado en los mamíferos en dos zonas concretas: 1) el área preóptica y el núcleo infundibular en los seres humanos y en los primates, y 2) el núcleo periventricular anteroventral (AVPV)/núcleo periventricular preóptico (que conjuntamente se denominan área periventricular rostral del tercer ventrículo [PR3V]) y el núcleo arciforme en los rumiantes.⁴⁶⁶⁻⁴⁶⁸

Aunque las neuronas GnRH en cultivo presentan una actividad rítmica endógena, esta no correlaciona bien con los pulsos de GnRH que se observan *in vivo*; por ello, se considera que el generador de los pulsos está formado en gran medida por las neuronas secretoras de kisspeptina. Las neuronas de kisspeptina expresan receptores de estrógenos (tanto α como β) y de progesterona, e innervan densamente los cuerpos neuronales de las neuronas GnRH, especialmente en sus terminales axónicos de la eminencia mediana. Además, las neuronas GnRH expresan receptores de la kisspeptina (KISS1R).⁴⁶⁹ La secreción pulsátil de GnRH depende de la secreción pulsátil de kisspeptina, ya que, cuando se administra kisspeptina de forma continua, la secreción de LH queda suprimida.⁴⁷⁰ Se ha sugerido que el mecanismo mediante el cual se produce la secreción pulsátil de kisspeptina podría depender de al menos otros dos péptidos expresados conjuntamente por neuronas de kisspeptina, los núcleos infundibular y arqueado, y que presentarían efectos contrapuestos, en concreto una taquicinina denominada neurocinina B, que estimula la secreción de kisspeptina, y la dinorfina (o tal vez la encefalina en los seres humanos⁴⁷¹), que inhibe la secreción de kisspeptina.^{454,472} Por ello, las neuronas de kisspeptina pertenecientes a esta población se suelen denominar neuronas KNDy.⁴⁷² Esta hipótesis viene avalada por la presencia de receptores de taquicinas y de opioides de tipo κ en las neuronas KNDy, así como por las extensas interconexiones axosomáticas y axodendríticas entre estas neuronas que coordinan su actividad.⁴⁶⁶ Además, las mutaciones inactivadoras de los genes que codifican la neurocinina B y su receptor NK3R dan lugar a hipogonadismo hipogonadótropo.^{473,474} Se ha demostrado que la sustancia P también ejerce un efecto activador sobre las neuronas KNDy y que puede ser sintetizada en el seno de las propias neuronas KNDy o en poblaciones de neuronas adyacentes que innervan las neuronas KNDy, según la especie animal de que se trate.^{454,475} No obstante, es posible que la acción de la kisspeptina sobre la secreción de la GnRH ocurra principalmente en las terminaciones axónicas, dado que la inyección de un antagonista de la kisspeptina en la eminencia mediana de monos puede anular los pulsos de GnRH.⁴⁷⁶

Se ha descubierto que la amida de la foenixina 20 (PNX), un novadoso péptido derivado de la proteína integral de membrana pequeña 20 (SMIM20) y que se encuentra muy conservado entre diferentes especies, también interviene en la regulación del eje gonadal sensibilizando a los gonadotropos de la adenohipófisis frente a la GnRH y también mediante efectos directos sobre las neuronas GnRH.⁴⁷⁷ Se ha observado que la PNX se sintetiza en las neuronas de kisspeptina e incrementa la expresión de ARNm *KISS1*, así como que las neuronas de kisspeptina expresan receptores GPR123, a los que se puede fijar PNX; todo ello indica que es posible que este péptido active las neuronas de kisspeptina mediante un mecanismo autocrino o a través de conexiones con otras neuronas de kisspeptina/SNP.

La mayor parte del tiempo, el eje hipotalámico-hipofisario se somete a un control de retroalimentación negativa por las hormonas esteroi-

deas gonadales. Cuando se extirpan quirúrgicamente las gónadas o se suprime la secreción normal de hormonas esteroideas con fármacos, se observa un aumento espectacular (10-20 veces) de las concentraciones circulantes de LH y FSH en hombres y mujeres.⁴⁶³ Este tipo de *respuesta a la castración* suele ocurrir normalmente en la menopausia femenina, cuando disminuye el desarrollo folicular y la producción ovárica de grandes cantidades de estradiol y progesterona hasta cesar por completo.

Las neuronas KNDy del núcleo infundibular regulan mediante retroalimentación negativa la liberación de GnRH mediada por hormonas esteroideas como el estradiol (E_2), la progesterona o la testosterona.⁴⁷⁸⁻⁴⁸⁰ Los estrógenos inhiben la producción de kisspeptina y neurocinina B en las neuronas infundibulares KNDy, y la expresión de los genes de la kisspeptina y de la neurocinina B se encuentra potenciada en animales sometidos a ovariectomía y en mujeres posmenopáusicas.⁴⁸¹ La retroalimentación negativa inducida por hormonas esteroideas también puede producirse directamente en la propia hipófisis. Por ejemplo, se ha demostrado que el estradiol es capaz de unirse a la hipófisis, reduciendo la síntesis y liberación de LH y de FSH, y disminuyendo la sensibilidad de los gonadotropos hipofisarios a los efectos de la GnRH, por lo que, cuando se produzca un pulso de GnRH estimulante de la hipófisis, se liberarán cantidades menores de LH y FSH. La evidencia de la acción directa del estradiol sobre la hipófisis proviene de estudios llevados a cabo con monos Rhesus privados artificialmente de GnRH endógena mediante una lesión en el núcleo arciforme y que mostraban una disminución de la secreción endógena de gonadotropinas. Cuando se administró a estos monos GnRH en forma de pulsos, las subsiguientes infusiones de estradiol suprimieron drásticamente la respuesta de la hipófisis a GnRH y la secreción de gonadotropina que estaba siendo inducida por la administración pulsátil de GnRH.⁴⁸² De forma parecida, en un modelo compuesto de ratón mutante sobre un trasfondo genético de carencia de GnRH (*Hpg*), la testosterona es capaz de inhibir directamente a nivel hipofisario la expresión de un transgén de FSH- β humana.⁴⁸³ En las distintas especies de primates, seres humanos incluidos, el estradiol ejerce un considerable efecto de retroalimentación a nivel hipofisario, pero la mayoría de la retroalimentación negativa mediada por progesterona y testosterona ocurre en el hipotálamo.⁴⁶³

Además de la retroalimentación negativa, el estradiol puede ejercer una acción de retroalimentación positiva a nivel del hipotálamo y la hipófisis, condicionando una liberación masiva de FSH y LH de la hipófisis. Esta liberación de gonadotropinas ocurre una vez en cada ciclo menstrual y se denomina *pico de LH-FSH*. La acción de retroalimentación positiva del estradiol tiene lugar en respuesta al incremento de estradiol durante el proceso de desarrollo de un folículo dominante en la fase folicular tardía del ciclo menstrual. En las mujeres, las concentraciones de estradiol elevadas se suelen mantener en valores de 300-500 pg/ml durante unas 36 h antes de la estimulación del pico de gonadotropinas.

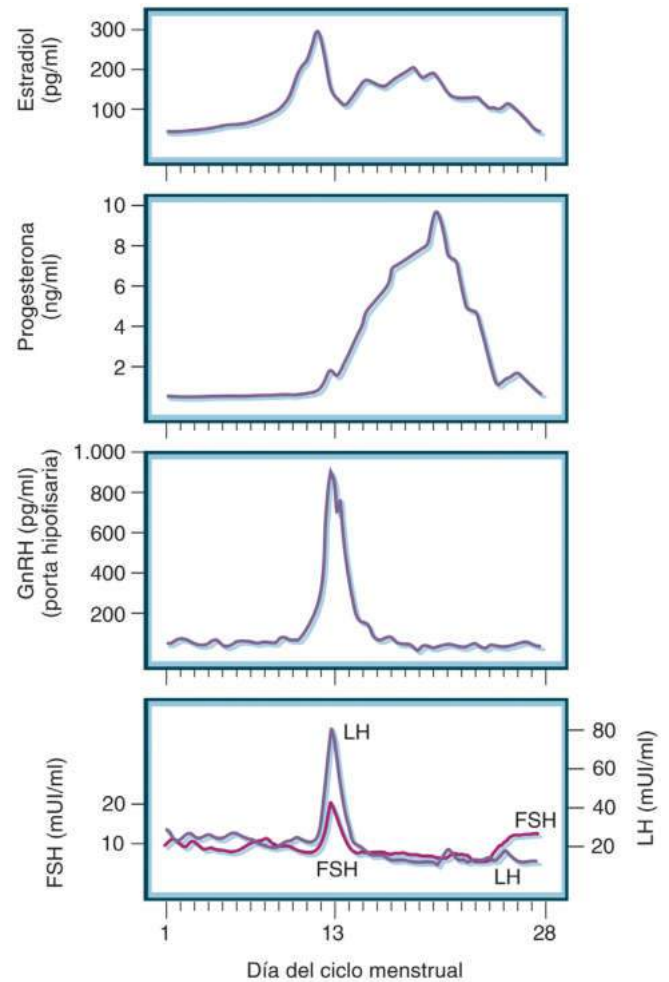
Los experimentos han demostrado que es necesaria una concentración crítica y una determinada duración del aumento de estradiol para conseguir una retroalimentación positiva y el consiguiente pico de gonadotropinas. Si se administran dosis suprafsiológicas de estradiol, el pico puede producirse solo 18 h después de la administración. Como el ovario es responsable de la producción de estradiol, y la evolución temporal e intensidad de la liberación de estradiol controlan la velocidad de la retroalimentación positiva, el ovario ha sido definido como el *cronómetro* del ciclo menstrual. La dependencia del sistema de retroalimentación positiva de la magnitud de la producción de estradiol ayuda a explicar por qué la fase del ciclo menstrual cuya duración sufre más cambios es la folicular. La producción de unas concentraciones más altas de estradiol por un folículo dominante en un ciclo produce una acción de retroalimentación positiva más rápida con una evolución más temprana, y una fase folicular más corta en comparación con el folículo dominante producido en presencia de concentraciones de estradiol más bajas.

Igual que sucede con la retroalimentación negativa en respuesta al estradiol, las acciones de retroalimentación positivas del estradiol se producen tanto a nivel del hipotálamo, para aumentar la secreción de GnRH, como de la hipófisis, para aumentar la capacidad de respuesta hipofisaria frente a la GnRH. El estradiol aumenta la sensibilidad hipofisaria a la GnRH mediante el aumento de la síntesis de nuevos receptores para la GnRH y también aumentando la capacidad de respuesta a la GnRH en el sitio de acción posreceptor. A nivel hipotalámico, se cree que las neuronas de kisspeptina de los núcleos preóptico y PR3V constituyen el *centro regulador* que desencadena el pico ovulatorio de GnRH. Esta subpoblación concreta de neuronas productoras de kisspeptina se activa por un mecanismo dependiente de estrógenos inmediatamente antes del pico de GnRH, como se detecta mediante la expresión de Fos, y se plantea que juega un papel clave en los efectos de retroalimentación positiva del estradiol sobre la liberación de GnRH.⁴⁸⁴ Además, las lesiones en zonas adyacentes al área preóptica medial, próximas a la comisura anterior y al complejo septal, impiden que los estrógenos induzcan picos de estas sustancias sin anular sus efectos de retroalimentación negativa.⁴⁸⁵ También es destacable el hecho de que la expresión de kisspeptina en las neuronas PR3V es sexualmente diérgica, y existen muchas más neuronas de kisspeptina en las hembras. No obstante, el papel que desempeñan las neuronas de kisspeptina preóptica en relación con el pico ovulatorio en los seres humanos es motivo de controversia, ya que es posible que las neuronas KNDy del núcleo infundibular guarden alguna relación con los efectos de retroalimentación positiva de los estrógenos.⁴⁸⁶ Los mecanismos celulares que tornan la retroalimentación negativa debida a los estrógenos en positiva no se comprenden bien, pero se ha propuesto la hipótesis de que, en esta conmutación, puede ser importante la inducción de ciertos factores de transcripción y receptores por parte de los estrógenos.⁴⁸⁷ Otra posibilidad es que las neuronas KNDy no constituyan una población homogénea.

Regulación del ciclo ovárico

La actividad cíclica del ovario se controla por la interacción entre las hormonas esteroideas elaboradas en el ovario y los componentes neuroendocrinos hipotalámico-hipofisarios del eje reproductor. La duración de cada fase del ciclo ovárico depende de la especie, pero los mecanismos generales que controlan el ciclo son parecidos en todas las especies con ciclos ováricos espontáneos. En el ciclo menstrual humano, el día 1 se llama primer día del sangrado menstrual. En este momento existen folículos de tamaño pequeño o mediano en los ovarios y solo se producen cantidades pequeñas de estradiol por las células foliculares. En consecuencia, existe un nivel de retroalimentación negativa sobre el eje hipotalámico-hipofisario, la frecuencia de los pulsos de LH es relativamente elevada (un pulso cada 60 min aproximadamente) y las concentraciones de FSH están ligeramente elevadas comparadas con la mayor parte del resto del ciclo (fig. 7.31). La FSH actúa a nivel de los folículos ováricos para estimular su desarrollo y aumenta la producción de estradiol folicular, lo que a su vez supone un aumento de la retroalimentación negativa para la unidad hipotalámico-hipofisaria.

Una consecuencia de este aumento de la retroalimentación negativa es un enlentecimiento de la secreción pulsátil de LH durante la evolución de la fase folicular, que se reduce a un pulso cada 90 min. Sin embargo, conforme el folículo en crecimiento (o los folículos, según la especie) secreta más estradiol, se produce una acción de retroalimentación positiva de esta sustancia que aumenta la liberación de GnRH y el pico LH-FSH. El pico de gonadotropinas actúa sobre el folículo totalmente desarrollado para estimular la disolución de la pared folicular, lo que permite la ovulación del óvulo maduro hacia la trompa de Falopio cercana, donde ocurre la fecundación si existen espermatozoides. La ovulación condiciona la reorganización de las células de la pared folicular, que experimentan hipertrofia e hiperplasia, y empiezan a secretar grandes cantidades de progesterona y algo de estradiol. La progesterona y el estradiol tienen un efecto de



• **Figura 7.31** Representación diagramática de los cambios en las concentraciones plasmáticas de estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH) en las concentraciones portales de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) durante el ciclo menstrual humano.

retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis, de forma que la frecuencia de pulsos de LH se vuelve muy lenta durante la fase luteínica del ciclo menstrual. El cuerpo lúteo tiene una duración fija y, si no se produce la estimulación adicional por la gonadotropina coriónica humana (hCG) elaborada por el embrión en desarrollo, el cuerpo lúteo regresa de forma espontánea en ~14 días y se reducen las secreciones de progesterona y estradiol. Esto disminuye las señales de retroalimentación negativa al hipotálamo y la hipófisis, y permite que aumente la secreción de FSH y LH. La disminución de la progesterona es también una pérdida del soporte de hormonas esteroideas que mantiene el revestimiento endometrial y tiene como consecuencia su descamación durante la menstruación, con el consiguiente inicio de un nuevo ciclo.

En otras especies, la interacción entre las hormonas neuroendocrinas y ováricas es parecida, pero la cronología de los acontecimientos es distinta, y otros factores, como los ritmos circadianos y los factores reguladores estacionales, juegan un papel en la regulación del ciclo. La rata tiene un ciclo ovárico de 4-5 días sin menstruación (el revestimiento endometrial se reabsorbe en lugar de descamarse). La rata también muestra una potente ritmicidad circadiana en el momento de aparición del pico de LH-FSH, y este siempre se produce por la tarde del día del proestro. La oveja es un ejemplo de especie con una ciclicidad ovárica con un potente patrón estacional. Durante la época de reproducción, las ovejas tienen ciclos de 15 días con una fase foli-

cular muy corta y una fase luteínica ampliada; en la época distinta de la reproductora, las señales que transmiten la información acerca de la duración del día a través del sistema visual, la glándula pineal y el NSQ determinan una supresión muy importante de la actividad neuronal de GnRH, y se impide la función cíclica del ovario por la reducción del soporte hormonal trófico de la hipófisis (v. «Funciones fisiológicas de la melatonina»).

Desarrollo inicial y pubertad

La estimulación neuroendocrina del eje reproductor se inicia durante el desarrollo fetal, y en los primates, a mitad de la gestación, las concentraciones circulantes de LH y FSH alcanzan cifras parecidas a las observadas en adultos castrados.⁴⁸⁸ Posteriormente, durante el desarrollo gestacional disminuyen las concentraciones de gonadotropinas, condicionadas por el aumento de las concentraciones de esteroides gonadales circulantes. Los esteroides que realizan este efecto posiblemente se originen en la placenta, porque después del parto existe un aumento de las concentraciones de gonadotropinas circulantes que es aparente durante períodos variables del primer año de vida, según la especie. La reducción de la secreción de hormonas reproductoras durante el período posnatal parece debida a la reducción de la estimulación por GnRH del eje reproductor, dado que se produce incluso en animales castrados, y porque la secreción de gonadotropinas y esteroides gonadales puede mantenerse administrando pulsos de GnRH.⁴⁸⁹

Al final de la infancia se produce el despertar puberal del eje reproductor, que inicialmente viene marcado por la elevación nocturna de las concentraciones de gonadotropinas y hormonas esteroideas gonadales.^{489,490} Los mecanismos que controlan el renacer puberal del generador de pulsos de GnRH han sido objeto de intensas investigaciones.^{489,491} Aunque todavía no se comprenden bien los mecanismos, se han conseguido importantes progresos en la identificación de los cambios centrales del hipotálamo que parecen influir en este proceso. En la pubertad se produce una reducción de la inhibición transináptica hacia el sistema neuronal GnRH y un aumento de las aferencias estimuladoras hacia dichas neuronas.⁴⁸⁹ Una de las aferencias inhibitorias fundamentales para el sistema GnRH la realizan las neuronas GABAérgicas. Los estudios en monos Rhesus han demostrado que las concentraciones hipotalámicas de GABA disminuyen durante los primeros momentos de la pubertad, y que el bloqueo de las aferencias GABAérgicas antes de esta, mediante la administración intrahipotalámica de oligodesoxinucleótidos antisentido frente a las enzimas responsables de la síntesis de GABA, condiciona la activación prematura del sistema de neuronas GnRH.

La identificación de un subgrupo de receptores de glutamato (p. ej., los receptores de kainato) que aumentan en el hipotálamo y reducen el tono de GABA durante la pubertad ha llevado a sugerir que se puede deber a un incremento de la transmisión glutamatérgica. Las evidencias adicionales sobre la implicación del glutamato proceden de estudios que muestran que la administración de *N*-metil-D-ácido aspártico (NMDA) a monos Rhesus prepuberales puede dirigir el despertar del eje reproductor.⁴⁹² El aumento de las aferencias estimuladoras al sistema neuronal de GnRH también parece relacionarse con el aumento de la noradrenalina y la NPY en la pubertad.⁴⁸⁹ Además, como se ha comentado antes, existen evidencias de que los factores de crecimiento actúan mediante la liberación de prostaglandinas de las células gliales en la pubertad para estimular las neuronas GnRH.⁴⁹³

A pesar de que cada vez se comprenden mejor los cambios neurales durante la pubertad, de momento no existe respuesta para la duda sobre qué señales activan el despertar puberal del eje reproductor.^{491,494} No obstante, el sistema neuronal de kisspeptina que se ha descrito anteriormente en el apartado sobre regulación por retroalimentación se ha convertido en el principal candidato como integrador de estas funciones, tal vez a través de las propiedades activadoras de la neurocinina B o la sustancia P, o mediante un incremento de la

sensibilidad a las taquicinas.^{454,484} También tiene relevancia para el inicio de la pubertad el péptido similar a la galanina (GALP), que se expresa de forma específica en el núcleo arciforme y se liga con gran afinidad a los receptores de galanina. GALP es un potente estimulador central de la liberación de gonadotropinas y la conducta sexual de la rata, y puede revertir la reducción de la función reproductora asociada a la diabetes mellitus y la hipoinsulinemia.⁴⁹⁵ Mientras que las neuronas GnRH no expresan receptores de leptina, tanto las neuronas productoras de kisspeptina como las de GALP son dianas de la leptina, y se plantea la hipótesis de que están involucradas en la bien conocida modulación de la pubertad y la función reproductora según la disponibilidad de alimento y el estado nutricional (v. siguiente apartado). Se ha propuesto que los mecanismos epigenéticos coordinan los cambios de la expresión de múltiples genes asociados al comienzo de la pubertad.⁴⁹¹

Función reproductora y estrés

La actividad del eje reproductor se puede suprimir por muchos tipos de estrés físicos, como el ayuno, el ejercicio, el estrés térmico, las infecciones, el dolor y las lesiones, o psicológicos, como ser un subordinado en una jerarquía de dominancia.⁴⁹⁶ Si la exposición al estrés es breve, puede encontrarse una supresión aguda de las gonadotropinas y las hormonas esteroideas gonadales circulantes; en las hembras, se puede perder la ciclicidad normal del ciclo menstrual, pero es poco probable que la fertilidad se vea afectada.⁴⁹⁶ Por el contrario, los períodos de estrés importante prolongados pueden determinar una alteración completa de la función reproductora, que también se caracterizará por unas concentraciones bajas de gonadotropinas y esteroides gonadales. Parece que el estrés reduce la actividad del eje reproductor, porque reduce las señales de GnRH sobre la hipófisis, ya que en todos los casos en los que se ha analizado, la administración de GnRH exógena puede revertir los efectos de la disminución inducida por el estrés de la secreción de hormonas reproductoras.

En las ratas con estrés por shock pedio⁴⁹⁷ o estrés inmunitario (p. ej., inyección de IL-1 α) en primates,⁴⁹⁸ se demostró que la supresión de la secreción de gonadotropinas era reversible mediante la administración de un antagonista de CRH, lo que implica que la secreción endógena de CRH media los efectos de este tipo de estrés sobre las neuronas GnRH. En otros estudios, la naloxona, un agonista del receptor opioide μ , fue capaz de revertir la supresión inducida por el estrés generado por confinamiento de la secreción de gonadotropinas en monos; sin embargo, la naloxona no consigue revertir la supresión de la secreción de gonadotropinas que ocurre durante la hipoglucemia inducida por insulina.^{499,500} Cuando existe un estrés metabólico, parece que múltiples reguladores median los cambios en los estímulos neurales hacia el eje reproductor.

Diversos combustibles metabólicos, incluida la glucosa y los ácidos grasos, pueden regular la función del eje reproductor, y bloquear la utilización celular de estos puede producir una supresión de la secreción de gonadotropinas con reducción de la actividad gonadal. La leptina, una hormona elaborada por las células adiposas, puede modular también la actividad del eje reproductor. Los ratones *ob/ob* mutantes que tienen una deficiencia de leptina son infértiles, pero es posible recuperar la fertilidad mediante la administración de leptina.⁵⁰¹ Además, se ha demostrado que la administración de esta sustancia revierte los efectos supresores de la desnutrición sobre el eje reproductor en algunas situaciones.⁵⁰² Se encuentran receptores para la leptina en varias poblaciones con una importante influencia conocida sobre el eje reproductor, sobre todo las neuronas productoras de kisspeptina.⁴⁸⁴ Además, el tratamiento con un agonista de neurocinina B y un antagonista de dinorfina puede restaurar las secreciones de GnRH y LH suprimidas previamente.⁵⁰³

En resumen, parece que una serie de circuitos neurales pueden mediar los efectos del estrés sobre el sistema de neuronas GnRH, y que los sistemas neurales implicados son al menos específicos en cierta medida del tipo de estrés que se experimenta.

Termorregulación y ciclo sueño-vigilia

Además de regular la adenohipófisis y la neurohipófisis, el hipotálamo coordina una serie de funciones esenciales para la homeostasis, como el mantenimiento de la temperatura corporal normal y su reajuste en determinadas circunstancias fisiológicas, y la regulación del sueño y la vigilia. La regulación del apetito se estudia en el capítulo 39.

El área preóptica es el principal centro termorregulador hipotalámico

Se sabe desde hace mucho tiempo que el cerebro desempeña un papel importante en la regulación de la temperatura corporal por mediación de neuronas que responden al calor, denominadas normalmente neuronas sensibles al calor, y de otras que responden al frío, denominadas neuronas sensibles al frío,⁵⁰⁴ y el área preóptica (APO) es la región termorreguladora más importante (revisado exhaustivamente por Siemens y Kamm⁵⁰⁵). Las neuronas de esta región constituyen un centro integrador principal que tiene por objeto mantener una temperatura constante recibiendo información de termorreceptores de superficie situados en la piel, la médula espinal y estructuras profundas de la cavidad abdominal; esta información llega al APO a través del núcleo parabraquial lateral, mediante vías multisinápticas que atraviesan el asta dorsal de la médula espinal o aferentes espláncnicas o vagales.⁵⁰⁴ Además, algunas neuronas del APO tiene la capacidad intrínseca de percibir cambios de temperatura locales en el propio cerebro. El calentamiento preóptico reduce la producción de calor e incrementa las pérdidas de calor mediante vasodilatación, sudoración, aumento de la frecuencia respiratoria, inhibición de UCP-1 en el tejido adiposo pardo (TAP) y respuestas conductuales específicas como el desplazamiento hacia zonas más frescas; por el contrario, el enfriamiento preóptico incrementa la producción de calor y reduce las pérdidas de calor mediante vasoconstricción, tiritera, activación de UCP-1 en el TAP, incremento del metabolismo intermediario en músculo y otros órganos parenquimatosos, y respuestas conductuales específicas como el incremento de la actividad locomotora y la ingesta de alimentos.⁵⁰⁶ Como el número de neuronas sensibles al calor en el APO es significativamente más alto que el de neuronas sensibles al frío, las lesiones de esa región hipotalámica dan lugar a hipertermia.⁵⁰⁷

Mecanismos de termorrecepción

En la periferia, existen terminales axónicos sensoriales primarios que expresan canales TRP, el receptor de potencial transitorio vainilloide subtipo 1 (TRPV1), que es activado por mediación del calor, y el receptor de potencial transitorio de tipo canal catiónico perteneciente a la subfamilia M, miembro número 8 (TRPM8), que es activado por frío.⁵⁰⁸ Los animales con carencia de TRPM8 no son capaces de mantener la temperatura corporal cuando se enfrentan a un entorno frío.⁵⁰⁹ No obstante, estos animales sí que son capaces de regularse térmicamente en situaciones de frío extremo, lo que indica que existen otros termorreceptores y/o mecanismos de percepción de la temperatura.

En el APO, las neuronas sensibles al calor del núcleo preóptico medial (POMe) y del núcleo preóptico lateral expresan receptores de potencial transitorio de tipo canal de melastatina subtipo 2 (TRPM2) que, cuando se activan o inhiben selectivamente, dan lugar a hipotermia o hipertermia profunda, respectivamente.⁵¹⁰ Además, los animales transgénicos con carencia de TRPM2 presentan unas respuestas febriles desmesuradas. No obstante, no todas las neuronas del APO que intervienen en la regulación de la temperatura son intrínsecamente sensibles a la temperatura. Por ejemplo, hay una subpoblación de neuronas del núcleo preóptico ventromedial anterior (POVM) que responden al calentamiento, pero que no expresan TRPM2 y a las que por ello se ha denominado «neuronas activadas por el calor».⁵¹¹ Estas neuronas reciben señales procedentes de receptores cutáneos y son fundamentalmente GABAérgicas, aunque también expresan los péptidos BDNF y PACAP.

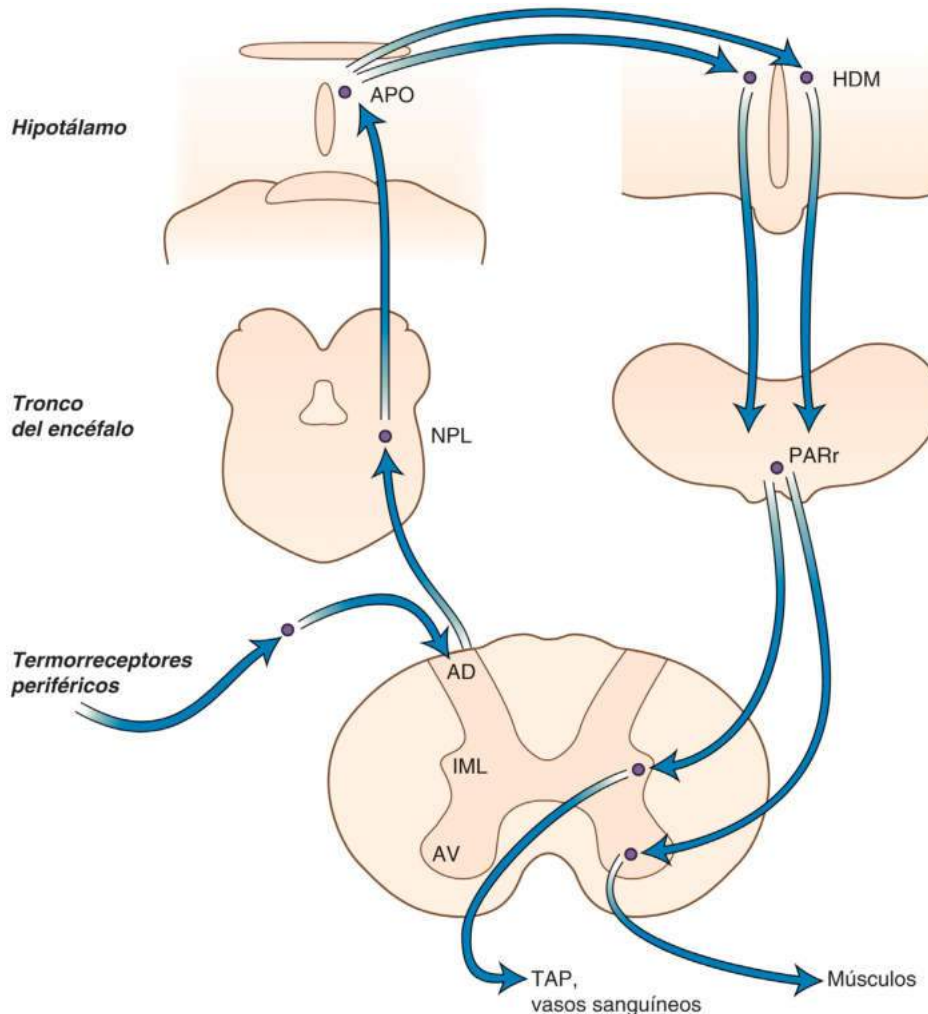
Cuando se activan selectivamente utilizando técnicas moleculares como la optogenética, se produce una disminución de la temperatura corporal como consecuencia de la vasodilatación y la inhibición de la generación de calor a partir del tejido adiposo pardo, así como cambios conductuales que se manifiestan como una preferencia por entornos más frescos.⁵¹¹ Por tanto, estos POVM activados por el calor son capaces de coordinar tres importantes respuestas para disipar el calor. De forma parecida, otras subdivisiones del APO desencadenan respuestas hipotérmicas cuando son activadas y reciben información térmica desde los termorreceptores cutáneos; entre ellas se encuentran el núcleo preóptico medio (POMn) y el núcleo preóptico ventrolateral (POVL).^{512,513} Por tanto, el APO es el lugar principal en que se integra la información termorreguladora procedente de varias fuentes y desde donde se envía a regiones del cerebro que intervienen en la regulación del sistema nervioso autónomo, del comportamiento y de otras respuestas neuroendocrinas, con objeto de orquestar una serie de respuestas encaminadas al mantenimiento de la temperatura corporal normal.

Circuitos centrales que intervienen en la termorregulación

Los objetivos finales de las neuronas termosensibles del APO son principalmente componentes del sistema nervioso simpático, entre los que son particularmente importantes el hipotálamo dorsomedial (HDM), las neuronas premotoras simpáticas de la médula ventromedial rostral, que incluye el núcleo pálido del rafe rostral (PARr), y las neuronas autónomas preganglionares de la columna celular intermediolateral de la médula espinal (fig. 7.32).⁵¹⁴

De acuerdo con numerosos estudios anatómicos, fisiológicos y, más recientemente, moleculares (v. revisiones recientes de Siemens y Kamm⁵⁰⁵ y Tan y Knight⁵¹⁵), en la actualidad se cree que hay varias regiones del APO que pueden actuar de forma sincronizada para transmitir la información térmica desde los termorreceptores periféricos hasta el sistema nervioso autónomo, sin que exista en el APO ninguna población concreta de neuronas encargada un mecanismo específico de defensa térmica (autónomo o conductual). Entre los circuitos finales implicados, los primeros que se identificaron fueron los del POMn, que en respuesta al enfriamiento de la piel desencadenan una serie de respuestas termorreguladoras que incrementan la temperatura corporal, como tiritar, generación de calor a partir del TAP o vasoconstricción. Se ha propuesto que el POMn puede liberar GABA y que este inhibiría las neuronas del POMe, ya que la administración de antagonistas de los receptores GABA_A del POMe impide tiritar tras inducción por frío.⁵¹⁶ Estas neuronas se proyectan hacia el HDM y el PARr, y el NDM inerva también extensamente el PARr. Si el NDM o el PARr presentan lesiones, la respuesta de tiritar no se produce. Además, la activación selectiva de neuronas termosensibles del NDM utilizando la tecnología DREADDS incrementa la temperatura, así como el gasto de energía y la actividad física.⁵¹² A continuación, el PARr interviene en la respuesta del tiritar mediante proyecciones a neuronas motoras α del asta ventral de la médula espinal, pero también presenta proyecciones a neuronas preganglionares de la columna intermediolateral de la médula espinal para regular la termogenia en el TAP, la sudoración y la respuesta vasomotora.⁵¹⁷ El POMn regula también el flujo de sangre a la piel,⁵¹⁸ aunque puede que lo haga mediante proyecciones directas al PARr, obviando el HDM, ya que la vasoconstricción cutánea inducida por enfriamiento no se ve afectada por la inhibición de las neuronas del HDM.⁵¹⁹ La sustancia gris periacueductal (GPA) del mesencéfalo también puede formar parte de estos circuitos antes de encaminarse a las neuronas preganglionares simpáticas de la médula espinal, ya que las neuronas de la GPA muestran una intensa inducción de c-Fos tras el calentamiento unilateral de la región preóptica⁵²⁰ e inducen vasodilatación cutánea cuando son estimuladas.⁵²¹

Utilizando una técnica de categorización molecular de neuronas en el APO tras activación mediante calor, se detectó en el POVM una pobla-



• **Figura 7.32** Diagrama simplificado de los lugares principales y de las vías implicadas en las respuestas termorreguladoras. AD, asta dorsal; APO, área preóptica; AV, asta ventral; HDM, hipotálamo dorsomedial; IML, columna celular intermediolateral; NPL, núcleo parabraquial lateral; PARr, núcleo pálido del rafe rostral; TAP, tejido adiposo pardo. (Redibujado y modificado de Roth J, Blatteis CM. Mechanisms of fever production and lysis: lessons from experimental LPS fever. *Compr Physiol.* 2014;4:1563–1604.)

ción de neuronas GABAérgicas que producen PACAP y BDNF, y que cuando son activadas mediante técnicas optogenéticas dan lugar a una rápida disminución de la temperatura del núcleo corporal, que persiste mientras se mantenga la estimulación.⁵¹¹ Los mecanismos causantes de las pérdidas de calor fueron la vasodilatación y la supresión de la producción de calor por parte del TAP, así como respuestas conductuales como el desplazamiento hacia zonas más frescas. El mapeado de estas neuronas no solo demostró que se proyectan directamente sobre el HDM, sino también sobre el HPV, la GPA ventrolateral y estructuras relacionadas con el comportamiento (como el NLET, el tálamo paraventricular y la habénula media), lo que indica que el POVM actúa como mediador en diversas respuestas autónomas y conductuales frente al calor.

De forma parecida, la activación de neuronas GABAérgicas en el POVL induce una rápida disminución de la temperatura asociada a una reducción de la actividad física; por el contrario, su inhibición incrementa la temperatura corporal.⁵¹² Estas neuronas también se proyectan hacia el HDM, y estimulando a nivel local mediante técnicas optogenéticas las terminales del POVL del NDM se obtiene una disminución parecida de la temperatura mediante la inhibición de la actividad neuronal en el HDM. Como el virus de la seudorrabia, un marcador retrógrado transináptico, se acumula en el POVL tras su inyección en el TAP,⁵²² y se cree que el POVL también interviene en la termogénesis en el TAP.

Moduladores de las respuestas termorreguladoras

Además de la información que llega al APO a través de las diferentes vías aferentes termosensoriales, la temperatura corporal también se puede ver afectada por mediadores peptídicos y hormonales y por otros circuitos del SNC que sirven para integrar la termorregulación con otras funciones homeostáticas. Es posible que uno de los ejemplos mejor estudiados sea la influencia de la hormona tiroidea sobre la homeostasis térmica.

Hormona tiroidea

La hormona tiroidea es esencial para el mantenimiento del efecto de la activación simpática del TAP y, en su ausencia, la noradrenalina no es capaz de incrementar la temperatura del TAP, originando la intolerancia al frío y la hipotermia que se observa con frecuencia en los individuos hipotiroideos.⁵²³ La noradrenalina incrementa la concentración de yodotironina desyodada de tipo 2 (D2) en el TAP, que, al convertir la T_4 en T_3 , incrementa la expresión de UCP-1 en las mitocondrias y, en consecuencia, permite la transformación de la energía almacenada en calor. La hormona tiroidea también es muy importante para que la respuesta termógena de la musculatura esquelética sea máxima, una respuesta en que la activación del sistema nervioso simpático incrementa la concentración de D2, con

la consiguiente activación de UCP-3.⁵²⁴ La T_3 también ejerce un efecto directo a nivel central sobre neuronas del núcleo hipotalámico ventromedial que, mediante la disminución de la fosforilación de la cinasa activada por AMP (AMPK), conduce a un aumento de la actividad simpática de los nervios que inervan el TAP.⁵²⁵ Es posible que la T_3 module también neuronas relacionadas con la alimentación del núcleo arciforme hipotalámico que producen NPY y AgRP y que contribuyen al efecto de estos péptidos sobre la actividad del TAP.

Estrógenos y progesterona

El punto de ajuste para la regulación de la temperatura se ve afectado por la concentración de esteroides sexuales circulantes; la temperatura corporal disminuye en las mujeres inmediatamente antes del pico de la mitad del ciclo y aumenta durante la fase luteínica.⁵²⁶ Los estrógenos son los causantes de la disminución de temperatura en la fase folicular tardía mediante la activación de neuronas sensibles al calor presentes en el APO,⁵²⁷ mientras que la progesterona provoca un aumento de la temperatura durante la fase luteínica mediante la disminución de la frecuencia de disparo de estas neuronas y, tal vez, mediante el incremento de la frecuencia de disparo de las neuronas sensibles al frío.⁵²⁸ Los efectos termorreguladores de los estrógenos también pueden ser mediados por neuronas KNDy del núcleo arciforme del hipotálamo, como se explica más adelante en el apartado «Neurocinina B». Los estrógenos y la progesterona ejercen efectos sobre los vasos sanguíneos periféricos; los estrógenos promueven la vasodilatación (y, por tanto, la disipación de calor) mediante la activación de óxido nítrico sintasa (eNOS) en las células endoteliales y la consiguiente producción de óxido nítrico,⁵²⁹ y la progesterona promueve la vasoconstricción potenciando el control adrenérgico mediante mecanismos dependientes de prostaglandinas.⁵³⁰ La importancia fisiológica de estos cambios de la temperatura corporal sobre el ciclo menstrual no está clara, aunque se ha propuesto que el incremento de la temperatura durante la fase luteínica puede facilitar la implantación.⁵³¹

Neurocinina B

Los síntomas vasomotores, denominados coloquialmente sofocos, afectan con frecuencia a las mujeres menopáusicas y pueden persistir durante muchos años, alterando el sueño y las actividades diarias. Se caracterizan por una sensación súbita de calor, que da lugar a vasodilatación y sudoración para incrementar la pérdida de calor. Aunque se sabe desde hace mucho tiempo que la etiología subyacente es la carencia de estrógenos, hasta hace muy poco no se han desentrañado los mecanismos termorreguladores implicados, con el descubrimiento de la kisspeptina y de su papel en la regulación de la GnRH (revisado por Prague y Dhillon⁵³²). Como se ha mencionado anteriormente (v. «Hormona liberadora de gonadotropina y control del eje reproductor»), las neuronas de kisspeptina de los núcleos arciforme o infundibular expresan además neurocinina B y, en algunos animales, dinorfina, por lo que son denominadas neuronas KNDy. Durante la menopausia, las neuronas KNDy se hipertrofian y muestran un incremento de excitabilidad neuronal, debido probablemente a efectos por retroalimentación de la carencia de estrógenos, ya que estos cambios pueden ser revertidos mediante la administración de estrógenos.^{481,533} Además, si se somete a ablación selectiva a las neuronas KNDy, se observan respuestas termorreguladoras alteradas, lo que implica que las neuronas KNDy intervienen en el mecanismo de disipación del calor.⁵³⁴ Es especialmente digno de mención el hecho de que una población de neuronas termosensibles del APO recibe señales provenientes de neuronas KNDy⁵³⁵ y también expresa receptores de neurocinina 3 (NK3R).⁵³⁶ Así, cuando se administra un agonista de los receptores NK3R en el APO de animales de experimentación o neurocinina B a seres humanos por vía periférica, se observan respuestas de disipación de calor.^{537,538} Por el contrario, la administración por vía oral de un antagonista NK3R (MLE4901) a mujeres posmenopáusicas reduce la frecuencia y la intensidad de los sofocos.^{539,540} Prague y Dhillon⁵³² han conjeturado que la mejoría de los síntomas vasomotores pos-

menopáusicos que se observa tras la administración de antagonistas NK3R hace que estos puedan constituir una alternativa al uso de estrógenos, especialmente en mujeres con antecedentes de cáncer de mama o riesgo de desarrollarlo, así como para hombres con cáncer de próstata tratados mediante supresión androgénica.

Orexina A

La orexina A (denominada algunas veces hipocretina 1) procede exclusivamente de neuronas del área hipotalámica lateral, pero aparece en axones que se distribuyen ampliamente a lo largo del sistema nervioso central, y algunos de los cuales se proyectan hacia centros termorreguladores del sistema nervioso simpático, como la sustancia gris periacueductal, el PARr y la columna celular intermediolateral de la médula espinal.⁵⁴¹⁻⁵⁴³ Aunque este péptido es más conocido por sus efectos excitadores (v. «Ciclo sueño-vigilia») y su carencia es la causa etiológica de la narcolepsia,⁵⁴⁴ también interviene en la regulación de la temperatura corporal. La inyección de orexina A en el LCR aumenta la actividad simpática, incluido un incremento de c-Fos en el PARr,⁵⁴⁵ y va asociada a un aumento de la temperatura corporal mediada por termogenia a nivel del TAP.⁵⁴⁶ La importancia de este péptido (y/u otros neurotransmisores asociados) en el mantenimiento de la homeostasis térmica queda demostrado por la deficiente respuesta hipertérmica a la exposición al frío que se observa en ratones sometidos a ablación de neuronas de orexina;⁵⁴⁷ además, puede ser la causa de la regulación anómala de la termogenia en individuos que padecen narcolepsia.⁵⁴⁸

Prostaglandinas

En determinadas circunstancias, elevar la temperatura corporal por encima del rango fisiológico normal constituye una ventaja adaptativa, y es un rasgo altamente conservado entre las especies animales. Una de estas situaciones es la infección, en la que la fiebre es una respuesta que facilita la recuperación al aumentar la eficiencia de las células inmunitarias y alterar la replicación de los microorganismos.⁵⁴⁹ En respuesta a los patógenos se secretan diversas citocinas, como IL-1, IL-6 y TNF- α , que dan lugar a la producción de PGE₂ en los vasos cerebrales. Las neuronas GABAérgicas del POMn y el POMe expresan el receptor de prostaglandinas EP₃, que cuando se une a la PGE₂ modifica el punto de ajuste termorregulador e induce fiebre.^{550,551} Las neuronas del APO con receptores EP₃ se proyectan densamente hacia el NDM y el PARr,^{552,553} anulando la inhibición de estas neuronas excitadoras del sistema simpático y desencadenando así el flujo simpático hacia el TAP y promoviendo el tiritar a través de proyecciones del PARr hacia las células motoras del asta ventral.⁵⁵⁴

Además de inducir fiebre, la endotoxina activa de forma simultánea una respuesta endógena, contrarreguladora y antipirética para evitar que la temperatura corporal se eleve excesivamente. Esto se consigue fundamentalmente mediante la estimulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal que ejerce un efecto amortiguador sobre la respuesta de citocinas, pero más específicamente mediante los efectos antipiréticos directos de la α -MSH en el SNC.⁵⁵⁵ Como el POMV está densamente innervado por terminales axónicas que contienen α -MSH, se ha propuesto que puede existir un efecto directo sobre neuronas termosensibles del APO.⁵⁵⁶ La α -MSH se encuentra también en axones que inervan densamente neuronas reguladoras autónomas del HPV parvicelular y del NDM hipotalámico, lo que constituye una ruta alternativa para la regulación de las respuestas vasomotoras y la generación de calor.

Opioides y endocannabinoides

Además de las prostaglandinas, existen indicios de que los opioides y los endocannabinoides intervienen en las respuestas febriles inducidas por los pirógenos. Se han detectado receptores de opioides en el APO,⁵⁵⁷ y la activación de los receptores opioides μ causa hipertermia.⁵⁵⁸ Además, la fiebre inducida por la administración de endotoxina de TNF- α , pero no de IL-1 β , se puede reducir con un antagonista opioide μ , lo que indica que el mecanismo de respuesta febril puede diferir según qué citocina esté implicada.⁵⁵⁹ De forma parecida, los endocannabinoides

también pueden intervenir en la respuesta febril, porque la administración central de AM251, un antagonista de los receptores CB1, reduce la fiebre inducida por TNF- α , IL-1 β , e IL-6.⁵⁶⁰

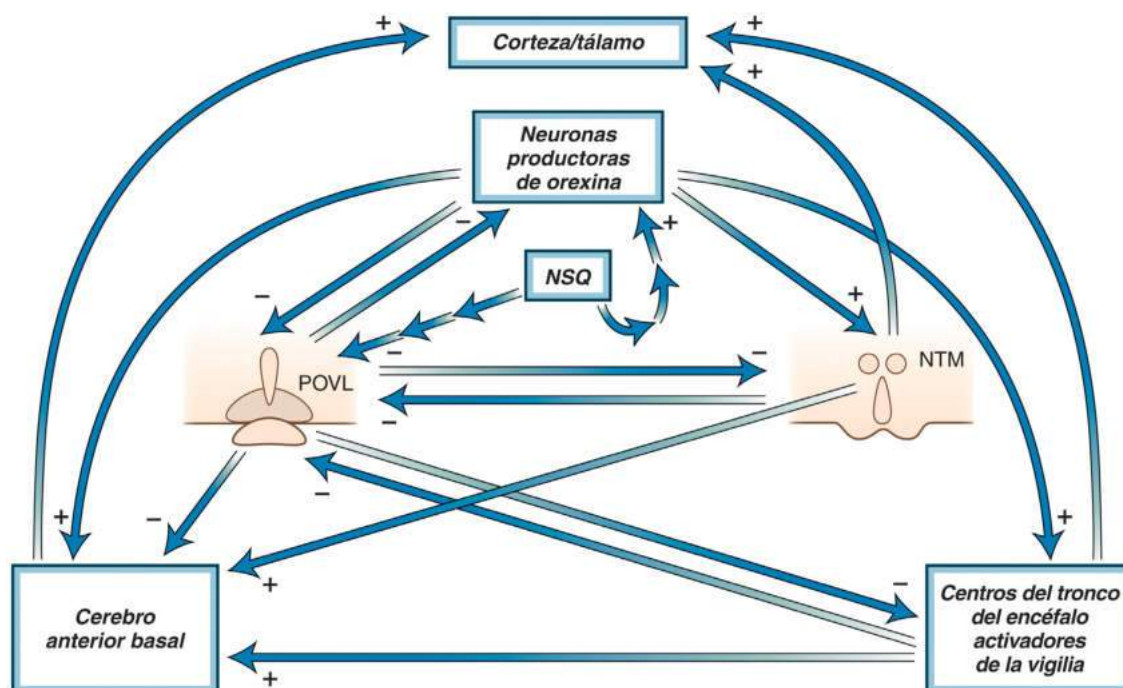
Ciclo sueño-vigilia

El sueño es un estado natural de alteración de la conciencia que se divide en dos fases bien definidas: sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM), que en su fase 3 es el sueño más profundo (sueño de ondas lentas) pero que presenta estados variables de excitación, y el sueño con movimientos oculares rápidos (REM), durante el que son frecuentes las ensueños y que va acompañado de actividad autónoma. La organización neural del ciclo sueño-vigilia depende de múltiples regiones cerebrales que inducen sueño o excitación, y entre las que se encuentra el hipotálamo. Los centros primarios del sueño se encuentran localizados en el POVL y el POMn del hipotálamo, y están formados por neuronas que produce GABA y galanina.⁵⁶¹ También promueven el sueño neuronas productoras de hormona concentradora de melanina (MCH) y de GHRH en el hipotálamo, de somatostatina en el cerebro anterior basal, de nNOS en la corteza cerebral y de GABA en la zona parafacial del tronco del encéfalo.⁵⁶² Los centros de la vigilia son más numerosos, están formados por neuronas glutaminérgicas del núcleo parabraquial y del núcleo tegmentario pedunculopontino del tronco del encéfalo, y neuronas GABAérgicas, colinérgicas y glutaminérgicas del cerebro anterior basal.⁵⁶² Otros núcleos relacionados con la vigilia están constituidos por neuronas noradrenérgicas del locus cerúleo, neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal, neuronas dopaminérgicas de la sustancia gris periacueductal ventral, grupos de células colinérgicas del puente troncoencefálico, y la formación reticular mesencefálica, incluidos los núcleos tegmentarios laterodorsal y pedunculopontino, neuronas histaminérgicas del NTM, neuronas orexina (hipocretina)/ glutamatérgicas y tal vez GABAérgicas del área hipotalámica lateral, y neuronas de la corteza prefrontal.⁵⁶³ Las razones por las que son precisos tantos grupos celulares promotores de la vigilia no se conocen con certeza; es posible que sus funciones sean redundantes, ya que, con la única excepción de los núcleos parabraquial y tegmentario peduncu-

lopontino, las lesiones del resto de grupos celulares dan lugar solamente a pérdida parcial del tiempo de vigilia (v. revisión de Saper et al.⁵⁶³).

Circuitos centrales que intervienen en el ciclo sueño-vigilia

Las vías centrales que intervienen en el ciclo sueño-vigilia son complejas, debido a que discurren a lo largo de numerosas interconexiones entre muchas regiones diferentes del cerebro, como se aprecia en la figura 7.33 y se explica detalladamente en las revisiones de Saper et al.,⁵⁶³ Saper y Fuller,⁵⁶² Schwartz y Kilduff,⁵⁶⁴ y Scammell et al.⁵⁶⁵ Resumiendo brevemente las vías salientes y refiriéndonos particularmente al hipotálamo, las vías promotoras de la vigilia ascienden desde el tronco del encéfalo hasta dos grandes divisiones, una vía dorsal que penetra en el tálamo y una vía ventral que inerva el hipotálamo, el cerebro anterior basal y la corteza cerebral. No obstante, ambas vías son necesarias para sostener una vigilia normal.^{566,567} En el hipotálamo, neuronas histaminérgicas del NTM excitan neuronas de la corteza y del tálamo, y suprimen la actividad del POVL. Neuronas productoras de orexina excitan el NTM, pero también se proyectan hacia el locus cerúleo y otros centros excitadores del SNC.⁵⁶⁸ El sueño NREM depende del POVL y del POMn, fundamentalmente a través de la inhibición de centros de vigilia del NTM, el locus cerúleo y el rafe dorsal, y, si el POVL se encuentra lesionado, se observa una drástica reducción del sueño NREM.⁵⁶⁹ Neuronas promotoras del sueño del cerebro anterior basal inhiben neuronas promotoras de la vigilia situadas en esos mismos núcleos, e inhiben directamente neuronas corticales.^{565,570} El POVL hipotalámico también interviene en el sueño REM a través de la inervación de regiones del tronco del encéfalo promotoras del sueño REM, como el rafe dorsal y el locus cerúleo. Neuronas hipotalámicas que producen MCH se proyectan hacia el núcleo subcerúleo del puente troncoencefálico y dan lugar a la atonía muscular característica del sueño REM,⁵⁷¹ y hay neuronas productoras de orexina que, aunque forman parte del sistema promotor de la vigilia, parece que también intervienen en el sueño REM, ya que, cuando se las inhibe, aumenta el sueño REM, presumiblemente a través de proyecciones del tronco del encéfalo.⁵⁷²



• **Figura 7.33** Diagrama simplificado que muestra las conexiones entre las regiones cerebrales más importantes que intervienen en el ciclo sueño-vigilia. NSQ, núcleo supraquiasmático; NTM, núcleo tuberomamilar; POVL, núcleo preóptico ventrolateral.

Regulación circadiana del ciclo sueño-vigilia

El sueño alterna con períodos de vigilia, dando lugar a un ciclo circadiano sueño-vigilia que se ajusta al ciclo día-noche de 24 h mediante estímulos lumínicos que se transmiten al NSQ del hipotálamo. Como se ha indicado previamente (v. «Glándula pineal»), la melatonina desempeña un papel fundamental en la transmisión de esta información hasta el NSQ, atenuando finalmente el efecto promotor de la vigilia del reloj circadiano. Por ello, los ciegos son propensos a presentar problemas relacionados con el sueño, dada su incapacidad para sincronizarse con el ciclo día-noche (v. revisión de Zisapel⁵⁷³), y la ablación del NSQ o la carencia de varios genes asociados al reloj biológico en ratones transgénicos da lugar a alteraciones del tiempo de sueño y de su fragmentación.^{574,575} El NSQ está integrado en el sistema sueño-vigilia, aunque de manera indirecta. La información saliente del NSQ se dirige principalmente hacia la zona subparaventricular del hipotálamo, cuyos axones se dirigen hacia el núcleo dorsomedial del hipotálamo. A continuación, el núcleo dorsomedial se proyecta hacia el POVL inhibiendo su actividad y hacia neuronas productoras de orexina del hipotálamo lateral activándolo, lo que promueve la vigilia.⁵⁷⁶

Somnógenos

Los somnógenos son sustancias inductoras del sueño, como la adenosina, la prostaglandina D₂ y las citocinas, en particular IL-1β y TNF-α. Probablemente, el somnógeno más importante es la adenosina que liberan los astrocitos, y su concentración suele aumentar durante períodos prolongados de vigilia.^{577,578} La prostaglandina D₂ producida en las leptomeninges y las citocinas pueden penetrar en el SNC procedentes de la circulación periférica o ser producidas en el interior del propio cerebro.⁵⁷⁹ No obstante, el efecto somnógeno de las citocinas puede ser mediado por la prostaglandina D₂, porque los efectos de la IL-1β sobre el sueño pueden ser suprimidos por los inhibidores de la ciclooxigenasa, y el efecto somnógeno de la prostaglandina D₂ puede ser mediado por un incremento de la adenosina.⁵⁸⁰ Si se silencian los receptores de adenosina A_{2A}, el efecto somnógeno de la prostaglandina D₂ queda atenuado.⁵⁸¹ Los receptores de adenosina A_{2A} promueven el sueño NREM a través de la inhibición de neuronas histaminérgicas del NTM mediante la activación del POVL.⁵⁸² Este mecanismo puede explicar también en parte los efectos estimulantes de la cafeína, un antagonista de la adenosina cuyos efectos promotores de la vigilia desaparecen en ratones que carecen de A_{2A}.⁵⁸³

Como se ha señalado anteriormente, la GHRH tiene efectos somnógenos (v. «Funciones extrahipofisarias» en «Hormona liberadora de hormona del crecimiento»), y cuando se administra a animales de experimentación por vía ICV origina una estimulación del sueño NREM que puede ser contrarrestada mediante análogos de somatostatina.⁵⁸⁴ Parece que la acción de la GHRH es independiente de la GH e implica acciones de la GHRH sobre el POVL y el POMn, ya que las neuronas GABAérgicas de estas regiones muestran un aumento de la expresión de c-Fos en presencia de GHRH. La inducción de efectos somnógenos por parte de la GHRH en los seres humanos viene avalada por el bien conocido fenómeno del incremento de la liberación de GH durante el sueño, así como por la descripción de casos individuales que demuestran que la calidad del sueño se resiente en individuos con resistencia a la GHRH.⁵⁸⁵

Factores modificadores que influyen en el sueño

El cerebro también está equipado para obviar los mecanismos normales de regulación del ciclo sueño-vigilia en situaciones en las que permanecer despierto es importante para la supervivencia. Una de esas situaciones es la escasez de alimentos, que promueve la vigilia y la actividad locomotora. Las neuronas productoras de orexina del hipotálamo lateral desempeñan un papel importante en esta respuesta, ya que la vigilia de los animales transgénicos carentes de neuronas

productoras de orexina no se incrementa en situaciones de ayuno.⁵⁸⁶ Las neuronas de orexina actúan como interfaz entre la vigilia y la homeostasis energética, manteniendo excitado al animal durante los períodos de escasez de alimentos. Son inhibidas por la glucosa y la leptina, y activadas por la grelina, lo que promueve una mayor ingesta de alimentos y una disminución del gasto energético (v. capítulo 39). Las neuronas de orexina se proyectan hacia muchas regiones del sistema nervioso central y excitan centros promotores de la vigilia (entre los que se encuentran neuronas histaminérgicas del NTM, neuronas monoaminérgicas del tronco del encéfalo y neuronas colinérgicas del cerebro anterior basal) e inhiben el POVL.⁵⁸⁷

Otros diversos factores pueden dificultar el sueño, como trastornos psiquiátricos, problemas psicosociales, alcoholismo, dolor y enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus, la insuficiencia renal y la enfermedad de Alzheimer, entre muchos otros (v. revisión de Medic et al.⁵⁸⁸). No obstante, la fisiopatología suele ser multifactorial y, en la mayor parte de los casos, no bien determinada. En algunos trastornos, como la depresión mayor es probable que estén implicadas la activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal⁵⁸⁹ o las elevaciones del cortisol, ya que los pacientes con síndrome de Cushing muestran manifestaciones parecidas.⁵⁹⁰ No obstante, la activación por parte de la CRH de los centros promotores de la vigilia, como las neuronas de orexina del hipotálamo lateral, y la neuronas de noradrenalina del locus cerúleo también pueden intervenir en la interrupción del sueño.⁵⁹¹ Los animales sometidos a estrés también muestran activación de c-Fos en diversas regiones cerebrales como la amígdala y la corteza infralímbica, lo que también puede contribuir al mantenimiento del estado de vigilia.⁵⁹²

Enfermedades neuroendocrinas

Las enfermedades hipotalámicas pueden ocasionar una disfunción hipotalámica, trastornos neuropsiquiátricos y conductuales, y alteraciones de la regulación autónoma y metabólica. Cuando se tienen que diagnosticar y tratar las posibles enfermedades hipotalámicas o hipofisarias, se deben tener en consideración cuatro aspectos: la extensión de la lesión; la repercusión fisiológica; la causa específica, y el entorno psicosocial. Las tablas 7.6 y 7.7 resumen las causas de los trastornos neuroendocrinos hipotalámicos clasificados por el tipo de síndrome, edad y sexo.

Las manifestaciones de la insuficiencia hipofisaria secundaria a las lesiones hipotalámicas o del tallo hipofisario no son idénticas a las de una insuficiencia hipofisaria primaria. Las lesiones hipotalámicas reducen la secreción de la mayor parte de las hormonas hipofisarias, pero pueden producir una hipersecreción de las hormonas sometidas a un control inhibitorio por el hipotálamo, como la hipersecreción de PRL tras una lesión del tallo hipofisario o la pubertad precoz causada por la pérdida del control normal sobre la maduración de las gonadotropinas. La alteración del control inhibitorio sobre la neurohipófisis puede producir el síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (hormona antidiurética) (SIADH) (v. capítulo 10). Pueden producirse alteraciones más sutiles en la secreción como consecuencia del trastorno del sistema de control. Por ejemplo, la pérdida del ritmo circadiano normal de la secreción de ACTH puede ocurrir antes de que se agote la reserva secretora hipofisario-suprarrenal y pueden producirse respuestas paradójicas ante estímulos fisiológicos. Dado que no es posible medir de forma directa las concentraciones de las hormonas hipofisótropas y la secreción de las hormonas hipofisarias se regula mediante controles complejos en múltiples etapas, la determinación de las concentraciones de hormonas hipofisarias en sangre no refleja de forma adecuada los acontecimientos a nivel hipotalámico o superior. En raras ocasiones, los tumores secretan una cantidad excesiva de péptidos liberadores y se asocian a una hipersecreción hormonal en la hipófisis.

Los trastornos de la unidad hipotalámico-hipofisaria pueden producirse por lesiones en distintos niveles. La destrucción de la hipófisis (por tumores, infartos, inflamación o enfermedades autoinmunitarias)

TABLA 7.6 Etiología de las enfermedades hipotalámicas según la edad**Lactantes prematuros y neonatos**

Hemorragia intraventricular
Meningitis: bacteriana
Tumores: glioma, hemangioma
Traumatismos
Hidrocefalia, querníctero

Edad de 1 mes a 2 años

Tumores: glioma óptico, histiocitosis X, hemangioma
Hidrocefalia
Meningitis
Trastornos congénitos: síndrome de Laurence-Moon-Biedl, síndrome de Prader-Willi

Edad de 2 a 10 años

Tumores: craneofaringioma, glioma, disgerminoma, hamartoma, leucemia, histiocitosis X, ganglioneuroma, ependimoma, meduloblastoma
Meningitis: bacteriana, tuberculosa
Encefalitis: viral (desmielinizante exantemática)
Diabetes insípida congénita
Radioterapia
Cetoacidosis diabética
Enfermedad de *moyamoya*, polígono de Willis

Edad de 10 a 25 años

Tumores: craneofaringioma, glioma, hamartoma, disgerminoma, histiocitosis X, leucemia, dermoide, lipoma, neuroblastoma
Traumatismo
Vascular: aneurisma, hemorragia subaracnoidea, malformación arteriovenosa
Enfermedades inflamatorias: meningitis, encefalitis, sarcoidosis, tuberculosis
Defectos estructurales del encéfalo: hidrocefalia crónica, hipertensión intracraneal

Edad de 25 a 50 años

Nutricional: enfermedad de Wernicke
In: Tumores: glioma, linfoma, meningioma, craneofaringioma, tumores hipofisarios, plasmocitoma, angioma, quistes coloides, sarcoma, ependimoma, histiocitosis X
Enfermedades inflamatorias: sarcoidosis, tuberculosis, encefalitis viral
Vascular: aneurisma, hemorragia subaracnoidea, malformación arteriovenosa
Lesiones por radioterapia sobre la hipófisis

Edad de 50 años en adelante

Nutricional: enfermedad de Wernicke
Tumores: tumores hipofisarios, sarcoma, glioblastoma, ependimoma, meningioma, quistes coloides, linfoma
Enfermedad vascular: infarto, hemorragia subaracnoidea, apoplejía hipofisaria
Enfermedad inflamatoria: encefalitis, sarcoidosis, meningitis
Lesiones secundarias a radioterapia por tumores orofaríngeos o de la hipófisis

Adaptado de Plum F, Van Uiter R. Nonendocrine diseases and disorders of the hypothalamus. In: Reichlin S, Baldessarini RJ, Martin JB, eds. *The Hypothalamus*, vol 56. New York: Raven Press; 1978:415-473.

TABLA 7.7 Etiología de los síndromes endocrinos de origen hipotalámico**Deficiencia de hormonas hipofisótropas**

Sección quirúrgica del tallo hipofisario
Enfermedades inflamatorias: meningitis y granulomas basílares, sarcoidosis, tuberculosis, osteomielitis esfenoidal, granuloma eosinófilo
Craneofaringioma
Tumor hipotalámico: infundibuloma, teratoma (pinealoma ectópico), astrocitoma
Síndrome de privación materna, enanismo psicosocial
Deficiencia aislada de GHRH
Hipotiroidismo hipotalámico
Insuficiencia panhipofisótropa

Trastornos de la regulación de la secreción de GnRH**Mujer**

Pubertad precoz: hamartoma secretor de GnRH, germinoma secretor de hCG
Pubertad tardía
Amenorrea neurógena
Seudociosis
Anorexia nerviosa
Amenorrea y oligomenorrea funcionales
Amenorrea secundaria a fármacos
Síndrome de Kallman
Mutaciones GPR4 (KISS1R)

Hombre

Pubertad precoz
Anorexia nerviosa
Síndrome de Fröhlich
Hipogonadismo inducido por fármacos
Síndrome de Kallman
Mutaciones GPR4 (KISS1R)

Trastornos de la regulación de los factores reguladores de la prolactina

Tumores
Sarcoidosis
Inducidos por fármacos
Reflejos
Herpes zóster de la pared torácica
Tras toracotomía
Manipulación del pezón
Tumor medular
Psicógeno
Hipotiroidismo
Narcosis por dióxido de carbono

Trastornos de la regulación de CRH

Descargas paroxísticas de corticotropina (síndrome de Wolff)
Pérdida de la variación circadiana
Depresión
Gangliocitoma secretor de CRH

CRH, hormona liberadora de corticotropina; hCG, gonadotropina coriónica humana; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

o las enfermedades hereditarias (como las mutaciones de PROP1 asociadas a carencias de GH, prolactina y TSH) pueden dar lugar a defectos de este tipo. La pérdida selectiva de receptores de hormona tiroidea o de GnRH en la hipófisis puede provocar una secreción excesiva de TSH y tirotoxicosis o hipogonadismo hipogonadótropo, respectivamente. Además, se pueden presentar trastornos debidos a anomalías en la zona de contacto entre el tronco y la eminencia

mediana, en el propio tronco del encéfalo o en las terminales nerviosas del sistema tuberoinfundibular; estas anomalías aparecen tras la sección quirúrgica del tronco del encéfalo, en presencia de tumores que afecten al tronco, incluyendo enfermedad metastásica, y en algunos trastornos inflamatorios como la sarcoidosis o la neurohipofisitis. A nivel superior se pueden perder las aferencias tónicas inhibitorias y excitadoras, lo que se manifiesta como ausencia de ritmo circadiano

o aparición de una pubertad precoz. El estrés físico, los productos de tipo citocina de las células inflamatorias, las toxinas y las aferencias reflejas de los monitores homeostáticos periféricos también influyen sobre el sistema tuberoinfundibular. En el máximo nivel de control, el estrés emocional y los trastornos psicológicos pueden activar la respuesta de estrés hipofisario-suprarrenal y suprimir la secreción de gonadotropinas (p. ej., amenorrea psicógena) o inhibir la secreción de GH (p. ej., enanismo psicósocia) (v. capítulo 25). En los capítulos 8 y 9 se revisa la enfermedad intrínseca de la adenohipófisis, mientras que los trastornos de la función de la neurohipófisis se abordan en el capítulo 10. Este capítulo se centra fundamentalmente en los trastornos de la unidad hipotalámico-hipofisaria.

Síndrome de aislamiento hipofisario

Las lesiones que destruyen el tallo hipofisario, como los traumatismos craneales, los cortes quirúrgicos, los tumores o los granulomas, producen un patrón característico de disfunción hipofisaria.^{593,594} Aparece una diabetes insípida (DI) central en un gran porcentaje de los pacientes, según el nivel de sección del tallo. Cuando el corte está cercano al hipotálamo, casi siempre aparece una DI, pero cuando este es bajo dentro del tallo, la incidencia disminuye. El grado de conservación de las terminaciones nerviosas en el tallo superior determina la evolución clínica. El clásico síndrome trifásico de poliuria inicial seguida de control normal del agua y posterior deficiencia de AVP en un período de 1 semana a 10 días se produce en menos de la mitad de los pacientes. Esta secuencia se atribuye a una pérdida inicial del control neurogénico sobre el lóbulo neural seguida de la autólisis de este con liberación de AVP hacia la circulación, y al final pérdida completa de AVP. Sin embargo, la expresión completa de la poliuria necesita unas concentraciones adecuadas de cortisol; cuando existe una deficiencia de cortisol, podrá aparecer una deficiencia de AVP con poliuria mínima. La DI también puede desarrollarse tras una lesión del tallo sin una fase de transición clara. Cuando la DI es consecuencia de un traumatismo craneal o quirúrgico, se pueden observar diversos grados de recuperación, incluso después de meses o años. La aparición de gemaciones de las terminaciones nerviosas en el muñón del tallo hipofisario puede generar suficiente tejido funcionante como para mantener el equilibrio hídrico. A diferencia de lo que sucede cuando se secciona el tallo, las lesiones no destructivas de la neurohipófisis o el tallo, como sucede en la sección quirúrgica de tumores selares, pueden producir en ocasiones un SIADH transitorio o tardío.⁵⁹⁵

Aunque los traumatismos craneales, los granulomas y los tumores son la causa más frecuente de DI adquirida, otros casos aparecen sin una causa evidente.⁵⁹⁶ Las enfermedades autoinmunitarias del hipotálamo pueden producir algunos casos, como indica la identificación de autoanticuerpos en un tercio de los casos de DI idiopática de una serie.⁵⁹⁷ Sin embargo, estos autoanticuerpos también se asociaron con frecuencia a la histiocitosis X. Publicaciones posteriores sugerían la importancia de mantener la vigilancia en los casos de DI idiopática, porque con frecuencia se acaba identificando una causa con el tiempo, incluido un elevado porcentaje de germinomas ocultos, cuya detección mediante RM puede venir precedida por el aumento de las concentraciones de hCG en el LCR.⁵⁹⁸ La DI congénita puede ser parte de una enfermedad hereditaria. La DI de la rata Brattleboro se debe a un defecto genético autosómico recesivo que altera la producción de AVP, pero no de oxitocina. Por el contrario, las formas hereditarias de DI humanas se han atribuido a mutaciones del gen del receptor de la vasopresina V₂ o, con menos frecuencia, de los genes de la acuaporina o AVP.⁵⁹⁹⁻⁶⁰¹

Los ciclos menstruales desaparecen tras el corte del tallo, aunque se siguen detectando gonadotropinas, a diferencia de lo que sucede tras la hipofisectomía. Las concentraciones de glucocorticoides plasmáticos y la excreción urinaria de cortisol disminuyen tras la hipofisectomía y el corte del tallo, pero el cambio es más lento tras la sección del tallo. Se cree que el aumento transitorio de la secreción de cortisol tras esta es consecuencia de la liberación de los depósitos preformados de ACTH.

La respuesta de ACTH ante la disminución del cortisol en la sangre se reduce de forma notable, pero la liberación de ACTH tras el estrés puede ser normal, posiblemente por los mecanismos independientes de CRH. La reducción de la función tiroidea cuando se corta el tallo es parecida a la que se produce con la hipofisectomía. Se dice que la disminución de la secreción de GH es el indicador más sensible de la lesión del tallo, pero la naturaleza insidiosa de este cambio endocrinológico en los adultos con traumatismos craneales puede condicionar que no se detecte y contribuir a un retraso en la rehabilitación.⁶⁰²

Los pacientes con sección del tallo o tumores en esta región tienen amplia variabilidad en los niveles de hiperprolactinemia y pueden presentar galactorrea.⁶⁰³ Las respuestas de la PRL a la hipoglucemia y la TRH están amortiguadas, en parte por la pérdida de conexiones neurales con el hipotálamo. Las respuestas de la PRL a los agonistas y antagonistas de la dopamina en los pacientes con síndrome de aislamiento hipofisario se parecen a las de pacientes con prolactinomas. Es interesante recordar que la secreción de PRL mantiene una variación diurna en los pacientes con desconexión hipotalámico-hipofisaria o microprolactinomas.⁴¹² Ambos tipos de hiperprolactinemia se caracterizan por un aumento similar de la frecuencia de pulsos de PRL y un notable aumento de la secreción no pulsátil o basal de esta sustancia, aunque la alteración es más importante en la hiperprolactinemia tumoral.

Puede aparecer un síndrome por aislamiento hipofisario incompleto en el síndrome de la silla vacía, en los quistes intraselares o con los adenomas hipofisarios.^{604,605} La insuficiencia de la adenohipófisis tras el corte del tallo hipofisario se debe en parte a la pérdida de las conexiones neurales y vasculares específicas con el hipotálamo, y en parte a un infarto hipofisario.

Deficiencia de hormonas hipofisótropas

La insuficiencia selectiva de la hipófisis puede deberse a una deficiencia de las células específicas de esta o a una deficiencia de una o más hormonas hipotalámicas. La deficiencia aislada de GnRH es la deficiencia de hormonas hipofisótropas más frecuente. En el síndrome de Kallmann ligado al cromosoma X (deficiencia de gonadotropinas asociada habitualmente a hiposmia),⁴⁴⁰ la RM puede mostrar una agenesia hereditaria del lóbulo olfatorio.⁶⁰⁶ El desarrollo anormal del sistema GnRH es consecuencia de un defecto en la migración de las neuronas que contienen GnRH desde el epitelio olfatorio nasal en los primeros momentos de la vida embrionaria (v. comentario previo). Otras malformaciones de las estructuras craneales de la línea media, como la ausencia del *septum pellucidum* en la displasia septoóptica (síndrome de De Morsier), puede ocasionar un hipogonadismo hipogonadótropo o, con menos frecuencia, una pubertad precoz. Un porcentaje de niños sorprendentemente elevado con displasia septoóptica que tienen múltiples alteraciones hipotalámico-hipofisarias conservan la función normal de las gonadotropinas y presentan de forma espontánea la pubertad.⁶⁰⁷ La base genética del hipogonadismo hipogonadótropo incluye mutaciones ligadas al cromosoma X de *KALI*, que es el gen del síndrome de Kallmann, y de *NROB1* (que antes se llamaba *AHC* o *DAX1*), responsable de la hipoplasia suprarrenal congénita con hipogonadismo hipogonadótropo.^{442,608} El hipogonadismo hipogonadótropo autosómico recesivo se ha asociado a mutaciones de los genes que codifican el receptor de GnRH, el receptor de KISS1, la leptina, el receptor de leptina, FSH, LH, PROP1 (deficiencia hipofisaria combinada) y HESX (displasia septoóptica), y la deficiencia de la función de FGFR1 produce la variante autosómica dominante de hipogonadismo hipogonadótropo. Las mutaciones de *PROK2* y *PROKR2*, que codifican la proinectina 2 y su receptor, se han asociado a patrones heterocigóticos, homocigóticos, heterocigóticos compuestos y oligogénicos de penetrancia genética.

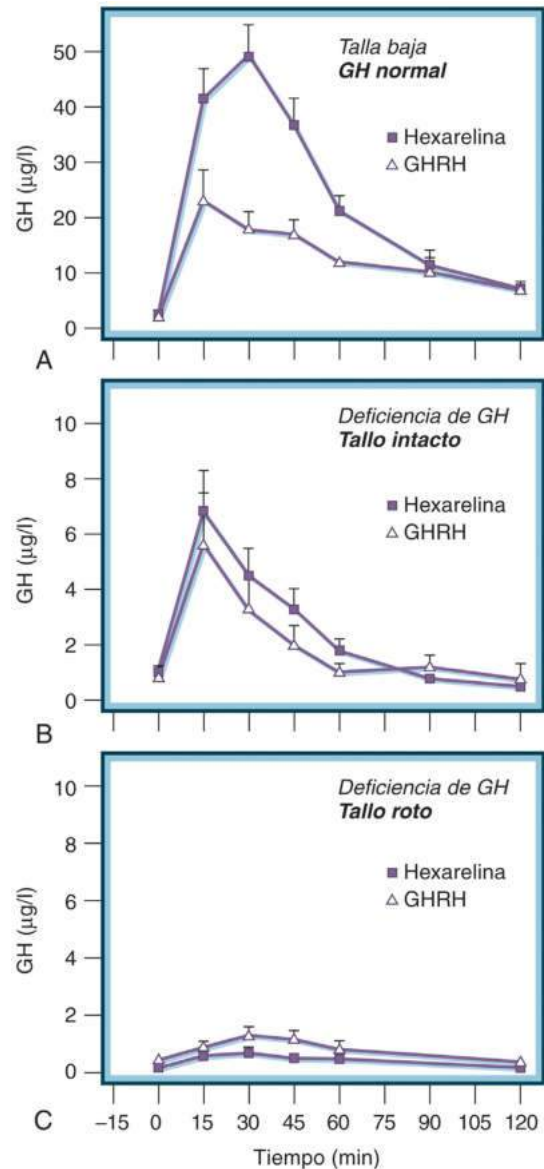
La prueba de estimulación con GnRH tiene escasa utilidad en el diagnóstico diferencial del hipogonadismo hipogonadótropo. La mayor parte de los pacientes con una deficiencia de GnRH muestran poca o nula respuesta a la dosis de prueba inicial, pero esta se nor-

maliza tras inyecciones repetidas. Esta lenta respuesta se ha explicado por la regulación a la baja de los receptores de GnRH en respuesta a una deficiencia prolongada de GnRH. En los pacientes con una enfermedad hipofisaria intrínseca, la respuesta a la GnRH puede ser normal o faltar por completo. En consecuencia, no se puede distinguir entre la enfermedad hipofisaria e hipotalámica con una sola inyección de GnRH. Las infusiones prolongadas o la administración repetida de agonistas de GnRH tras la preparación con un tratamiento de sustitución hormonal pueden permitir el diagnóstico o aportar opciones terapéuticas en las mujeres con síndrome de Kallmann que desean un embarazo.^{609,610}

La deficiencia de secreción de TRH provoca el hipotiroidismo hipotalámico, conocido también como *hipotiroidismo terciario*, que puede aparecer en la enfermedad hipotalámica o, con menos frecuencia, como un defecto aislado.⁶¹¹ Los análisis de genética molecular han encontrado infrecuentes mutaciones autosómicas recesivas en los genes de la TRH y su receptor como causa del hipotiroidismo central.⁶¹² Las causas hipotalámicas e hipofisarias de deficiencia de TSH se diferencian con más facilidad mediante técnicas de imagen. Aunque en teoría sería razonable emplear la prueba de estimulación con TRH para distinguir la enfermedad hipotalámica e hipofisaria, su utilidad es limitada. La respuesta hipofisaria típica ante la administración de TRH en los pacientes con una deficiencia de TRH es un pico ampliado y algo tardío, mientras que en la insuficiencia hipofisaria la respuesta es inferior a la normal o ausente. El tipo de respuesta hipotalámica se ha atribuido a una deficiencia asociada de GH, que sensibiliza a la hipófisis frente a la TRH (posiblemente por la supresión de la secreción de somatostatina), pero la GH también afecta al metabolismo de la T₄ y puede alterar las respuestas hipofisarias.⁶¹³ En la práctica, existe un gran solapamiento en la respuesta a la TRH de las enfermedades hipotalámicas e hipofisarias, de forma que no se puede emplear con fiabilidad en el diagnóstico diferencial. La ausencia de respuesta a la TRH permanente es una buena evidencia de que existe una enfermedad hipofisaria intrínseca, pero la presencia de respuesta no implica que la hipófisis sea normal. La secreción alterada de TRH condiciona una alteración en la síntesis de TSH a nivel hipofisario, incluida una alteración de la glucosilación. La TSH mal glucosilada tiene escasa actividad biológica, y la disociación de la TSH bioactiva e inmunorreactiva puede producir la paradoja de observar concentraciones de TSH normales o elevadas en el hipotiroidismo hipotalámico.^{611,614}

Parece que la deficiencia de GHRH es la causa principal de deficiencia de hGH en niños con enanismo idiopático.⁶¹⁵ Este proceso se suele asociar a una alteración de los electroencefalogramas (EEG), antecedentes de traumatismo durante el parto y parto de nalgas, aunque no se ha establecido una relación causa-efecto. Las RM muestran que la mayor parte de los niños con una deficiencia de hGH aislada idiopática tienen una adenohipófisis de tamaño normal o solo ligeramente reducido; otros hallazgos menos frecuentes incluyen una neurohipófisis ectópica, una hipoplasia de la adenohipófisis o una silla turca vacía.⁶¹⁶ Por el contrario, en los niños con una deficiencia combinada idiopática de hormonas hipofisarias es mucho más probable encontrar evidencias de una hipoplasia moderada a grave de la adenohipófisis, una neurohipófisis ectópica, una agenesia completa del tallo hipofisario (del componente nervioso y vascular) y diversas malformaciones asociadas en la línea media cerebral.⁶¹⁶ La GH humana es la más vulnerable de las hormonas de la adenohipófisis cuando se lesiona el tallo hipofisario. Puede resultar difícil distinguir una enfermedad hipofisaria primaria de la deficiencia de GHRH con las pruebas de reserva de GH convencionales. Sin embargo, una respuesta secretora importante de GH tras la administración de una sola dosis de hexarelina solo aparece cuando el tallo vascular está parcialmente intacto (fig. 7.34).²⁹⁴

En muchos niños con enanismo, las alteraciones anatómicas del contenido intraselar y el tallo hipofisario, junto con la frecuente aparición de otros defectos de la línea media, como la displasia septoóptica, son compatibles con la hipótesis alternativa de un defecto del desarrollo



• **Figura 7.34** Efecto de la desconexión hipotalámico-hipofisaria sobre las respuestas secretoras de la hormona del crecimiento (GH) ante la hormona liberadora de GH (GHRH) (1 µg/kg) y el agonista del receptor secretagogo de GH (GHS) hexarelina (2 µg/kg) administrado por vía intravenosa a niños con una deficiencia de GH. **A.** Se muestran las respuestas medias en un grupo de 24 niños prepuberales con talla baja secundaria a talla baja familiar o retraso del crecimiento constitucional. **B.** Los niños con deficiencia de GH y un tallo vascular hipofisario intacto visualizado en resonancia magnética dinámica mostraron una respuesta de GH amortiguada, aunque evidente, a ambos secretagogos. **C.** Por el contrario, los niños con una agenesia del tallo hipofisario (componentes vascular y neural) no presentaron respuesta con estos dos péptidos o la tuvieron muy atenuada. (Tomado de Magnhie M, Spica-Russotto V, Cappa M, et al. The growth hormone response to hexarelin in patients with different hypothalamic-pituitary abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3886–3889.)

presente en la embriogénesis.⁶¹⁶ Se han producido notables avances en nuestros conocimientos sobre la ontogénesis molecular de la unidad hipotalámico-hipofisaria, gran parte de ellos basados en modelos murinos mutantes.⁶¹⁷ Se han realizado análisis genéticos paralelos en niños con deficiencia aislada de GH o deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias. Estos estudios han identificado mutaciones autosómicas recesivas en los genes estructurales y reguladores, incluidos los genes que codifican el receptor de GHRH, PIT1, PROP1, HESX1,

LHX3 y LHX4, responsables de un porcentaje importante de trastornos hipotalámico-hipofisarios congénitos que antes se consideraban idiopáticos.^{281,615,616,618} Otras mutaciones asociadas a diversos déficits de GH son las que afectan a ARNT2, GLI2, OTX2, PAX6, y SOX2.⁴⁴

La insuficiencia suprarrenal es otra manifestación de la enfermedad hipotalámica y en raras ocasiones se debe a una insuficiencia de CRH.⁶¹⁹ La deficiencia aislada de ACTH es infrecuente, pero existen evidencias que indican que al menos en una familia existe una asociación genética con el locus del gen *CRH*.⁶²⁰ Investigaciones más recientes han demostrado mutaciones en *TBX19*, el gen que codifica TPIT, un factor de transcripción de la caja T expresado solo en las corticotropas y melanotropas hipofisarias, que se asocia a la mayor parte de los casos de deficiencia aislada de ACTH en neonatos.⁶²¹ Las mutaciones de ARNT2, un factor de transcripción básico hélice-bucle-hélice que es importante para el desarrollo de las neuronas hipofisótropas del HPV, también puede dar lugar a déficits de ACTH y TSH.⁶²² La prueba de estimulación con CRH no distingue de forma fiable la insuficiencia hipotalámica e hipofisaria como causa de deficiencia de ACTH.⁶²³

Además de las enfermedades hipotalámicas intrínsecas, como tumores y granulomas, dos causas ambientales de deficiencias hipofisótropas centrales tienen una creciente importancia clínica: los traumatismos encefálicos,^{594,602} sobre todo por accidentes de tráfico, y las secuelas de la quimioterapia y la radioterapia por lesiones intracraneales en niños y adultos.^{614,624,625} La mejora de la supervivencia a corto plazo en relación con los traumatismos craneales asociados a coma y los tumores malignos del SNC ha aumentado de forma notable la prevalencia de secuelas neuroendocrinas a largo plazo.

Craneofaringioma

El craneofaringioma es el tumor pediátrico más frecuente en la región selar y paraselar (v. tabla 7.6) y representa del 5 al 15% de todos los tumores intracraneales en este grupo de edad.⁶²⁶ Dada la localización de estas neoplasias benignas, es frecuente que produzcan importante disfunción neuroendocrina. Los tumores adamantinomatosos se producen a cualquier edad, pero son más frecuentes en los niños y suelen contener un componente quístico relleno de líquido turbio rico en colesterol y un componente sólido caracterizado por células epiteliales organizadas.⁶²⁷ Aproximadamente un 25% de los craneofaringiomas se diagnostican en pacientes mayores de 25 años e incluye una variedad papilar que se identifica casi exclusivamente en adultos. Este subgrupo de tumores tiende a ser sólido y con menos frecuencia se calcifica o quistifica.⁶²⁷ Ambos tipos de craneofaringioma posiblemente se relacionen con cambios metaplásicos en las células epiteliales vestigiales de la bolsa de Rathke y el conducto craneofaríngeo durante el desarrollo fetal. La mayoría de los craneofaringiomas adamantinomatosos presentan mutaciones de los genes que codifican la β -catenina (*CTNNB1* y *APC*), mientras que en los craneofaringiomas papilares existen mutaciones de BRAF V600E.^{628,629}

Los síntomas de presentación habituales se deben a una lesión intracraneal de tipo masa con hipertensión intracraneal. Se pueden encontrar defectos en el campo visual, edema de papila y atrofia del nervio óptico por compresión del quiasma o del propio nervio. Entre un 80 y un 90% de los niños afectados presentan signos y síntomas por disfunción endocrina, aunque este no suele ser el síntoma principal. Las deficiencias hormonales más frecuentes afectan a GH y gonadotropinas. Esta última deficiencia es casi universal en los adolescentes y adultos, y posiblemente aparezca también, aunque no se detecte, en los niños prepuberales con estos tumores. Los déficits de TSH y ACTH también son frecuentes, y aproximadamente un tercio de estos pacientes desarrollan diabetes insípida. Aunque no se encuentren presentes en el momento del diagnóstico inicial, tras el tratamiento pueden aparecer disfunciones endocrinas que a veces se asocian a otros problemas como obesidad, desequilibrios de la temperatura corporal, anomalías anatómicas, alteraciones del sueño y cambios conductuales,

por lo que el seguimiento debe ser prolongado y se deben repetir periódicamente las pruebas.^{630,631}

La RM es la técnica de imagen de elección ante la sospecha de un craneofaringioma.⁶³² La exploración recomendada incluye cortes sagitales y frontales finos ponderados en T1 de la región selar y supraselar, que se deben obtener antes y después de administrar contraste. Las imágenes ponderadas en T2 y de recuperación mediante inversión por atenuación líquida (FLAIR) se emplean para definir mejor el quiste y son hiperintensas. La tomografía computarizada permite valorar la presencia de calcificaciones.

Hipersecreción de hormonas hipofisótropas

En ocasiones, los tumores hipotalámicos producen hipersecreción hipofisaria. Los hamartomas productores de GnRH pueden ser origen de pubertad precoz.⁶³³ Los gangliocitomas secretores de CRH pueden ser causa de síndrome de Cushing,⁶³⁴ y los que secretan GHRH originados en el hipotálamo pueden provocar acromegalia.⁶³⁵ Aunque no se originan en el hipotálamo, los síndromes paraneoplásicos también pueden dar lugar a hipersecreción hipofisaria, como ocurre en casos de tumores carcinoides bronquiales o de las células de los islotes pancreáticos secretores de CRH o GnRH.

Trastornos neuroendocrinos de la regulación de las gonadotropinas

Pubertad precoz

El término *pubertad precoz* se emplea cuando la función hipofisario-gonadal fisiológicamente normal aparece en edades precoces (v. capítulo 26).⁶³⁶ Por convenio se define como el inicio de la secreción de andrógenos y la espermatogénesis antes de los 9-10 años en los hombres, y la secreción de estrógenos y la actividad cíclica del ovario antes de los 7-8 en las mujeres.^{637,638} La pubertad precoz central se debe a un trastorno de la función del SNC, que puede tener una base estructural identificable o no. La seudopubertad precoz alude a un desarrollo sexual prematuro secundario a una secreción excesiva de andrógenos, estrógenos o hCG; se debe a tumores (gonadales o extragonadales), a la administración de esteroides gonadales exógenos o a la activación determinada genéticamente de los receptores de gonadotropinas (v. capítulo 25). La pubertad precoz central de causa neurógena y las enfermedades de la glándula pineal se comentan en este capítulo.

Precocidad sexual idiopática

La aparición familiar de una precocidad sexual idiopática es infrecuente, pero existe una variante hereditaria de precocidad sexual idiopática que se limita, sobre todo, a los varones. Se han descrito algunas alteraciones del EEG y trastornos de conducta en niñas con pubertad precoz idiopática, lo que sugiere una lesión cerebral. La patogenia puede guardar relación con la velocidad de desarrollo del hipotálamo o con otros factores nutricionales, ambientales o psicosociales todavía no definidos. Muchos casos que antes se consideraban idiopáticos se deben a pequeños hamartomas hipotalámicos (v. comentario posterior). Se ha planteado que la activación localizada de subgrupos celulares definidos conectados con las neuronas GnRH puede ser suficiente para iniciar la pubertad.⁶³⁹

Pubertad precoz neurógena

Aproximadamente dos tercios de las lesiones hipotalámicas que influyen sobre el momento de aparición de la pubertad humana se localizan en el hipotálamo posterior, pero en el grupo de pacientes a los que se realiza autopsia, las lesiones son extensas. Entre las lesiones específicas que producen precocidad se incluyen el craneofaringioma (aunque en esta lesión la pubertad tardía es mucho más frecuente), el astrocitoma, los tumores pineales, los quistes subaracnoideos, la encefalitis, la

tuberculosis miliar, la esclerosis tuberosa y la neurofibromatosis de tipo 1, el síndrome de Sturge-Weber, la porencefalia, la craneosinostosis, la microcefalia, la hidrocefalia, el síndrome de la silla turca vacía y la enfermedad de Tay-Sachs.^{640,641}

El hamartoma hipotalámico es una lesión seudotumoral constituida por tejido nervioso de aspecto normal en una localización anormal que puede producir pubertad precoz.^{642,643} El tipo parahipotalámico corresponde a un nódulo encapsulado de tejido nervioso unido al suelo del tercer ventrículo o suspendido de este a través de un pedículo; típicamente mide menos de 1 cm de diámetro. La variante intrahipotalámica o sésil está rodeada por el hipotálamo posterior que puede distorsionar el tercer ventrículo. Estos hamartomas suelen ser más grandes que los pediculados, crecen dentro de la cisterna interpeduncular y con frecuencia se asocian a convulsiones, retraso mental y trastornos del desarrollo. Antes del desarrollo de las técnicas de imagen de alta resolución, se consideraba un tumor infrecuente, pero ahora es posible ver los pequeños. Los hamartomas diminutos del *tuber cinereum* son frecuentes en la autopsia. Se produce pubertad precoz cuando el hamartoma establece conexiones con la eminencia mediana y se comporta como un hipotálamo accesorio. Se han encontrado terminaciones nerviosas peptidérgicas que contienen GnRH en estos tumores.⁶³³ Posiblemente el desarrollo puberal precoz se debe a una secreción sin control de GnRH, aunque los hamartomas casi siempre tienen un generador intrínseco de pulsos de secreción de GnRH, porque es necesaria la pulsatilidad para estimular la secreción de gonadotropinas (v. comentario previo).

Las manifestaciones de la pubertad prematura en pacientes con hamartomas son parecidas a las descritas en la asociada a otras causas centrales. Estas lesiones aparecen en pacientes de ambos sexos y pueden encontrarse incluso en pacientes de 3 meses de edad. Antes se consideraba que eran mortales antes de los 20 años, pero muchos de ellos no producen lesiones cerebrales y no es preciso researlos.⁶⁴² La fosa interpeduncular del cerebro tiene un abordaje difícil y la experiencia quirúrgica es limitada. En las fases precoces de la enfermedad, la epilepsia, que se caracteriza por «ataques estereotipados repetidos y breves de risa»,⁶⁴⁴ puede orientar sobre la existencia de esta enfermedad. En fases avanzadas, las lesiones hipotalámicas pueden ser causa de defectos neurológicos graves y convulsiones no tratables.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo puede producir pubertad precoz en las niñas, que es reversible con tratamiento tiroideo. Puede existir hiperprolactinemia y galactorrea. Una posibilidad es que las concentraciones elevadas de TSH (en niños con insuficiencia tiroidea) muestren una reacción cruzada con el receptor de FSH.⁶⁴⁵ Como alternativa, las concentraciones bajas de hormona tiroidea pueden activar de forma simultánea la liberación de LH, FSH y TSH. Una tercera posibilidad es que el hipotiroidismo produzca una encefalopatía hipotalámica que altere la supresión tónica normal de la liberación hipotalámica de gonadotropinas. Las concentraciones altas de PRL que se asocian a veces a este trastorno pueden deberse a una deficiencia de la secreción de PIF, aumento de la secreción de TRH o aumento de la sensibilidad de las lactótopas a la secreción de TRH.

Tumores de la glándula pineal

Los tumores de la glándula pineal solo representan un pequeño porcentaje de neoplasias intracraneales. Se producen como una masa en la línea media central con realce en la RM y acompañada a menudo de hidrocefalia. Los pinealomas producen diversos trastornos neurológicos. El síndrome de Parinaud, que cursa con una parálisis de la mirada ascendente, arreflexia pupilar (a la luz), parálisis de la convergencia y marcha con base de sustentación amplia, se describe en la mitad de los pacientes con pinealomas. Pueden aparecer trastornos de la marcha por compresión del tronco del encéfalo o el cerebelo. Entre los signos neurológicos adicionales que aparecen con una frecuencia moderada se incluyen espasticidad, ataxia, nistagmo, síncope, vértigo, parálisis

de pares craneales distintos del VI y el VIII, temblor intencional, escotoma y acúfenos.

Varias entidades citopatológicas definidas son responsables de las lesiones de tipo masa en la región pineal (tabla 7.8).⁶⁴⁶ Los trastornos no neoplásicos más frecuentes son los quistes pineales degenerativos, los quistes aracnoideos y el hemangioma cavernoso. Los pinealocitos originan los tumores neuroectodérmicos primitivos, que se denominan *tumores de células pequeñas azules y redondas*, que son positivos para el marcador neuronal sinaptofisina y negativos para el marcador linfocítico CD45. Los pinealomas verdaderos pueden ser pineocitomas relativamente bien diferenciados, variantes mixtas intermedias o pinealoblastomas menos diferenciados,^{646,647} que son esencialmente idénticos a los meduloblastomas, neuroblastomas y carcinomas de células pequeñas pulmonares.

Los tumores más frecuentes de la glándula pineal son en realidad germinomas (un tipo de teratoma), que se llaman así porque se cree que se originan en las células germinales. Pueden aparecer germinomas en el hipotálamo anterior o el suelo del tercer ventrículo, donde con frecuencia se asocian a la tríada clínica de DI, insuficiencia hipofisaria y alteraciones visuales.⁶⁴¹ Se pueden encontrar tumores idénticos en los testículos y el mediastino anterior. Los germinomas intracraneales

TABLA 7.8 Clasificación de los tumores de la región pineal

Tumores de células germinales

Germinoma

- Lesiones del tercer ventrículo posterior y pineales
- Lesiones del tercer ventrículo anterior, supraselares o intraselares
- Lesiones combinadas del tercer ventrículo anterior y posterior, aparentemente no contiguas, asociadas o no a focos de teratoma quístico o sólido

Teratoma

- Demostración de crecimiento de dos o tres líneas germinales con grados de diferenciación variables
- Quistes dermoides y epidermoides asociados o no a focos de teratoma sólidos
- Formas malignas a nivel histológico asociadas o no a focos diferenciados de teratoma-teratocarcinoma benigno sólido o quístico, corioepitelioma, carcinoma embrionario (tumor del seno endodérmico o carcinoma del saco vitelino); combinaciones de estos asociadas o no a focos de disgerminoma, quimiodectoma

Tumores del parénquima pineal

Pinealocitos

- Pineocitoma
- Pineoblastoma
- Ganglioglioma y quimiodectoma
- Formas mixtas con transiciones entre estos tipos

Glía

- Astrocitoma
- Ependimoma
- Formas mixtas u otros gliomas menos frecuentes (p. ej., glioblastoma, oligodendroglioma)

Tumores de las estructuras de soporte o adyacentes

- Meningioma
- Hemangiopericitoma

Trastornos no neoplásicos con importancia neuroquirúrgica

- Quistes degenerativos de la glándula pineal revestidos por astrocitos fibrilares
- Quistes aracnoideos
- Hemangioma cavernoso

tienen tendencia a crecer localmente, infiltrar el hipotálamo y producir metástasis en la médula espinal y el LCR. Las metástasis extracraneales (en la piel, el pulmón o el hígado) son infrecuentes. En la región pineal se pueden encontrar también teratomas derivados de dos o más capas de células germinales. El tejido coriónico presente en los teratomas y germinomas puede secretar hCG en cantidades suficientes como para producir la maduración gonadal, y algunos de estos tumores tienen características funcionales e histológicas de coriocarcinomas. El diagnóstico se confirma por la combinación de una lesión de tipo masa, el análisis citológico del LCR y la detección mediante radioinmunoanálisis de hCG en el LCR.

La pubertad precoz es una manifestación relativamente infrecuente de la enfermedad de la glándula pineal. Cuando sucede, los estudios neuroanatómicos sugieren que la causa es secundaria a la presión o los efectos destructivos del tumor pineal sobre la función del hipotálamo adyacente, o a la secreción de hCG. La mayor parte de los pacientes tienen evidencia de afectación hipotalámica, como DI, polifagia, somnolencia, obesidad o trastornos de la conducta. El coriocarcinoma de la glándula pineal se asocia a concentraciones elevadas de hCG plasmática. La hCG puede estimular la secreción de testosterona a nivel testicular, pero no la de estrógenos en el ovario; por eso produce pubertad precoz de forma casi exclusiva en los niños. La prevalencia de aumento de las concentraciones de hCG en los niños con pubertad precoz por tumores de la región pineal se desconoce, pero la existencia de este fenómeno pone en duda la teoría de que los tumores no parenquimatosos producen pubertad precoz por lesionar la glándula pineal normal. En raras ocasiones, los pinealomas provocan pubertad precoz, lo que ha llevado a plantear la posible implicación de la melatonina en la inhibición de la secreción de gonadotropinas en estos casos.

El tratamiento de los tumores de la región pineal no es sencillo.^{646,648} La mortalidad quirúrgica puede ser elevada, pero la necesidad de abordaje agresivo de esta región se basa en la necesidad de establecer el diagnóstico histológico, la diversidad de las lesiones que se encuentran en ella, la posibilidad de curar una lesión encapsulada y la eficacia de la quimioterapia en los germinomas y coriocarcinomas. La biopsia mediante estereotaxia de la región pineal aportó el diagnóstico de 33 de los 34 casos de una serie, lo que sugiere que es una alternativa útil a la cirugía abierta con fines diagnósticos.⁶⁴⁹ Es posible un tratamiento paliativo a largo plazo o incluso la curación de muchos tumores de la región pineal con una combinación de cirugía, radioterapia, radiocirugía con bisturí y/o quimioterapia, en función de la naturaleza de la lesión.⁶⁵⁰

Abordaje del paciente con pubertad precoz

Varios grupos han revisado el abordaje diagnóstico de la sospecha de pubertad precoz central (v. capítulo 26).^{651,652} Aunque las recomendaciones son distintas, resulta evidente que el índice de sospecha es inversamente proporcional a la edad del paciente. La prueba de estimulación con GnRH para valorar la liberación de gonadotropinas y distinguir entre las células gonadótropas activadas e inactivas posiblemente sea la medida endocrinológica aislada de más importancia. Si las concentraciones de LH y FSH no se estimulan y no hay evidencia de maduración de las células germinales gonadales, la causa de la pubertad precoz será externa al eje hipotalámico-hipofisario, y el proceso diagnóstico se debería centrar en las suprarrenales y las gónadas (v. capítulos 15 y 17). Los estudios de RM son fundamentales dentro de los protocolos para descartar o caracterizar lesiones orgánicas en la región de la silla, el quiasma óptico, el hipotálamo supraselar y la cisterna interpeduncular.⁶⁵³

Tratamiento de la precocidad sexual

Las lesiones estructurales del hipotálamo se tratan con cirugía, radioterapia, quimioterapia o combinaciones de estas, según sea el diagnóstico patológico y la extensión de la enfermedad. Las manifestaciones endocrinológicas de la pubertad precoz se deben tratar con agonistas de GnRH con el objetivo terapéutico de retrasar la maduración sexual

hasta una edad más adecuada y conseguir un crecimiento lineal y una masa ósea óptimos, posiblemente mediante la combinación con GH.^{654,655} Otros abordajes incluyen el uso de acetato de ciproterona, testolactona o espironolactona para antagonizar o inhibir la síntesis de esteroides gonadales.^{656,657} La pubertad precoz genera estrés a los padres y los niños, y el apoyo psicológico resulta fundamental.

Amenorrea psicógena

Los ciclos menstruales pueden interrumpirse en mujeres jóvenes no gestantes sin alteraciones demostrables en el encéfalo, la hipófisis o el ovario en diversas situaciones,^{658,659} entre las cuales se incluyen la pseudociencia (falso embarazo), la anorexia nerviosa, el exceso de ejercicio, los trastornos psicógenos y los estados de hiperprolactinemia (v. capítulo 17). La amenorrea psicógena, que es la causa más frecuente de amenorrea secundaria tras el embarazo, puede aparecer en personas con psicopatología grave o con un estrés psíquico menor, y con frecuencia es temporal.

La amenorrea inducida por el ejercicio puede ser una variante de la psicógena o deberse a la pérdida de grasa corporal.^{658,660} Este síndrome se asocia a un esfuerzo físico intenso y prolongado, como correr, nadar o bailar danza. Las mujeres afectadas siempre están por debajo del peso corporal ideal y tienen escasa reserva de grasa. Cuando la actividad se inicia antes de la pubertad, la maduración sexual normal puede retrasarse muchos años. La masa grasa puede ser un regulador de la secreción de gonadotropinas, y la leptina elaborada por los adipocitos es el principal mediador entre los depósitos de energía periféricos y los centros reguladores hipotalámicos.⁶⁶¹ Los estudios en primates no humanos demostraron una implicación directa de la ingesta calórica en la patogenia de la amenorrea asociada a las corredoras de larga distancia.⁶⁶² El ejercicio y la amenorrea psicógena pueden tener efectos adversos por la deficiencia de estrógenos asociada y las consiguientes infertilidad, osteopenia y riesgo aumentado de fracturas por estrés.^{663,664} No obstante, debido a que no existen pruebas concluyentes de los beneficios de la administración de estrógenos por vía oral sobre la densidad ósea, tal vez secundarios a la supresión de IGF-1, se recomienda tratar a corto plazo con estrógenos por vía transdérmica a las mujeres en las que la menstruación no se haya reanudado tras haber aplicado intervenciones nutricionales, psicológicas y/o de modificación del ejercicio físico.⁶⁶⁵

Hipogonadismo neurógeno en los hombres

Este comentario sobre el hipogonadismo neurógeno en los hombres debería empezar recordando el síndrome de Fröhlich (distrofia adiposogenital), que se caracterizaba originalmente por retraso de la pubertad, hipogonadismo y obesidad asociada a un tumor que comprime el hipotálamo.⁸ Posteriormente se reconoció que la disfunción hipotalámica o hipofisaria puede inducir también hipogonadismo, y que la presencia de obesidad indica que las regiones reguladoras del apetito en el hipotálamo han sufrido lesiones. Varias lesiones orgánicas hipotalámicas pueden producir este síndrome, incluidos tumores, encefalitis, microcefalia, ataxia de Friedreich y enfermedades desmielinizantes. Otras causas importantes de hipogonadismo hipogonadotropeo son los síndromes de Kallmann y de Prader-Willi.⁶⁶⁶

Sin embargo, la mayoría de los hombres con retraso del desarrollo sexual no tienen procesos neurológicos graves. Además, la mayoría de los hombres obesos con retraso del desarrollo sexual no tienen lesiones estructurales hipotalámicas, pero presentan una pubertad tardía constitucional, que se suele asociar a la obesidad. No se sabe si existe un trastorno funcional del hipotálamo en este proceso. Se cree que el desarrollo psicosexual de la maduración cerebral depende de la presencia de andrógenos dentro de una ventana crítica del desarrollo, que se corresponde con la pubertad y, por lo tanto, el hipogonadismo en hombres se debería tratar a mitad de la adolescencia (15 años como máximo), independientemente de la causa.

En los hombres adultos, es posible inducir un hipogonadismo (incluida la reducción de la espermatogénesis) mediante el estrés emocional o el ejercicio intenso,⁶⁶⁷ pero esta alteración no suele diagnosticarse,

porque los síntomas son más sutiles que los cambios del ciclo menstrual en mujeres con similar nivel de estrés. El estrés físico prolongado y la deficiencia de energía y sueño también pueden reducir las concentraciones de testosterona y gonadotropinas.⁶⁶⁸ La administración intratecal crónica de opiáceos para el tratamiento de los síndromes de dolor intratable se asocia mucho a hipogonadismo hipogonadótropo y, en menor medida, a hipocortisolismo y deficiencia de GH en pacientes de ambos sexos.²⁵⁹ Por último, las enfermedades críticas de múltiples causas se asocian de forma conocida a hipogonadismo y alteraciones en la eficacia de los pulsos de GnRH.⁶⁶⁹

Trastornos neurógenos de la regulación de prolactina

Las causas neurógenas de hiperprolactinemia incluyen lesiones irritativas de la pared torácica (p. ej., herpes zóster, toracotomía), estimulación táctil excesiva del pezón y lesiones medulares (p. ej., ependimoma).⁶⁷⁰ La estimulación mecánica prolongada de los pezones por succión o al usar una bomba de aspiración para extraer la leche puede iniciar la lactancia en algunas mujeres que no están embarazadas, y las lesiones neurológicas que alteran la conexión hipotalámico-hipofisaria pueden producir hiperprolactinemia, como se ha comentado antes. La hiperprolactinemia también puede aparecer en algunas variantes de epilepsia. En una serie, seis de ocho pacientes con convulsiones del lóbulo temporal tuvieron un marcado aumento de la PRL, mientras que solo uno de los ocho pacientes con convulsiones del lóbulo frontal desarrolló una hiperprolactinemia.⁶⁷¹ Se debe descartar el consumo de fármacos que bloquean los receptores de dopamina parecidos a D₂ (p. ej., fenotiacinas, antipsicóticos atípicos de última generación) o impiden la liberación de la dopamina (p. ej., reserpina, metildopa, opiáceos) en todos los casos.

Como el sistema nervioso tiene efectos profundos sobre la secreción de PRL, los pacientes con hiperprolactinemia (incluidos los que tienen adenomas) pueden tener un déficit de PIF o un exceso de actividad de PRF. En estudios sobre la secreción de PRL en pacientes que parecen haberse curado de una hiperprolactinemia tras la extirpación de un microadenoma hipofisario, las alteraciones reguladoras persistieron en algunos de los pacientes, pero no en todos. La persistencia de las alteraciones de la regulación puede deberse a una extirpación incompleta de un tumor, una alteración de la función de la glándula persistente o alteraciones hipotalámicas subyacentes.⁶⁷²

Trastornos neurógenos de la secreción de la hormona del crecimiento

Insuficiencia de crecimiento hipotalámica

La pérdida del aumento nocturno normal en la secreción de GH y la pérdida de las respuestas de GH secretora frente a estímulos de provocación se produce en las fases iniciales de la enfermedad hipotalámica y puede ser el indicador endocrino más sensible de disfunción hipotalámica. Como se ha descrito antes, las malformaciones anatómicas de las estructuras de la línea media cerebral se asocian con una alteración de la secreción de GH, posiblemente en relación con la falta de desarrollo de los mecanismos de regulación normal de la GH. Estos trastornos incluyen displasia del nervio óptico y malformaciones del prosencéfalo en la línea media (ausencia del *septum pellucidum*, alteraciones del tercer ventrículo y una lámina terminal anormal). Algunos trastornos genéticos complejos, que incluyen el síndrome de Prader-Willi, también se asocian con frecuencia con una reducción de la capacidad de secreción de GH.⁶⁷³ El hipopituitarismo idiopático con deficiencia de GH ya se ha comentado antes.

Síndrome de privación materna y enanismo psicossocial

El abandono o malos tratos del lactante pueden alterar el crecimiento e impedir el desarrollo (síndrome de privación materna). La malnutrición

interacciona con factores psicológicos para producir insuficiencia del crecimiento en niños con síndrome de privación materna, y todos los casos se deberían evaluar de forma detallada desde esta perspectiva. Los niños mayores con fallo del crecimiento en situación de maltrato o grave trastorno emocional (el denominado *enanismo psicossocial*) pueden tener también alteraciones en los ritmos circadianos y una deficiencia en la liberación de hGH tras la hipoglucemia inducida por insulina o la infusión de arginina (v. capítulo 25).⁶⁷⁴ También puede existir una deficiencia en la liberación de ACTH y gonadotropinas. Se ha identificado una variante denominada *talla baja hiperfágica*.⁶⁷⁵ Estos trastornos se pueden revertir poniendo al niño en un entorno que le apoye; el crecimiento y las respuestas de hGH se normalizan con rapidez.⁶⁷⁶ La patogenia de esta alteración en la secreción de GH en respuesta a la privación se desconoce. Además, en el adulto humano, el estrés físico o emocional suele producir un aumento en la secreción de hGH (v. comentario anterior).

Deficiencia neuroreguladora de hormona del crecimiento

La disponibilidad de hGH sintética para el tratamiento de la talla baja ha centrado el interés por un grupo de pacientes que crecen a velocidad lenta (SaloniAndlt; tercer percentil) y tienen concentraciones bajas de IGF-1 y una reserva de hGH secretora normal. Los estudios sobre los perfiles de secreción durante 24 h de hGH indican que muchos de estos niños no tienen una secreción espontánea de hGH normal (p. ej., ritmos ultradianos y circadianos anormales o un menor número o amplitud de los picos de secreción o ambos). Los niños con talla baja idiopática pueden tener un trastorno en la capacidad funcional de regulación del hipotálamo y parecen crecer normalmente si reciben hGH exógena.⁶⁷⁷

Existe mucha incertidumbre sobre los criterios para diagnosticar la deficiencia neuroreguladora de hGH. Muchos niños que crecen con normalidad tienen perfiles de secreción de hGH indistinguibles de los presentes en los niños con este síndrome.⁶⁷⁸ Los patrones de secreción de hGH no permiten predecir qué niños se pueden beneficiar del tratamiento, y existe mala correlación entre la secreción de hGH y el crecimiento. Además, los resultados de las pruebas repetidas en los niños muestran una notable variabilidad. Se ha sugerido que pueden existir defectos genéticos específicos implicados en la patogenia de un subgrupo de niños con este heterogéneo síndrome de fracaso del crecimiento.⁶⁷⁹ No está clara la prevalencia del síndrome de deficiencia neuroreguladora de hGH, y la decisión de tratar a los niños de talla baja con hGH se debería adoptar con cuidado.^{680,681}

Hipersecreción neurogénica de hormona del crecimiento

Síndrome diencefálico

Los niños y lactantes con tumores localizados en o cerca del tercer ventrículo suelen desarrollar caquexia, que se suele asociar a concentraciones altas de hGH y una respuesta secretora paradójica de GH ante la glucosa y la insulina.⁶⁸² La hipersecreción de GH se puede deber a una alteración hipotalámica o mal nutrición. Las deficiencias de la regulación hipofisario-suprarrenal son menos frecuentes. Un aspecto muy llamativo es la actitud de alerta y la aparente euforia a pesar de la intensa emaciación. Se pueden encontrar diversas alteraciones neurológicas, como nistagmo, irritabilidad, hidrocefalia, atrofia óptica, temblor y sudoración excesiva. Las alteraciones del LCR incluyen aumento de las proteínas y presencia de células anormales. La mayor parte de los casos se deben a gliomas del quiasma-hipotálamo, y la mayoría se clasifican como astrocitomas.⁶⁸² Las opciones terapéuticas incluyen resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia.⁶⁸³

Hipersecreción de hormona del crecimiento asociada a alteraciones metabólicas

Se produce una hipersecreción aparentemente inadecuada de hGH en la diabetes mellitus no controlada, la insuficiencia hepática, la uremia, la anorexia nerviosa y la malnutrición proteico-calórica. Los

factores nutricionales probablemente tengan importancia en esta respuesta, porque, en las personas normales, la obesidad inhibe y el ayuno estimula la hipersecreción episódica de GH.⁶⁸⁴ En la diabetes mellitus, los bloqueantes colinérgicos recuperan esta alteración,³³² posiblemente porque inhiben la secreción de somatostatina hipotalámica (v. comentario previo). La resistencia periférica a la GH, que origina una reducción de la síntesis y liberación de IGF-1, también puede contribuir al aumento de la concentración de GH.

Gigantismo ligado al cromosoma X

La secreción excesiva de hormona del crecimiento, que da lugar a acromegalia/gigantismo, suele ir asociada a tumores de la adenohipófisis y, con menor frecuencia, a secreción ectópica de GHRH por parte de tumores carcinoides, tumores de las células de los islotes pancreáticos, carcinoma pulmonar de células pequeñas, adenomas suprarrenales y feocromocitomas (v. capítulo 9). Las anomalías genéticas que dan lugar a gigantismo se han asociado a MEN1, MEN4, complejo de Carney, síndrome de McCune-Albright y mutaciones de *AIP*. El acrogigantismo ligado al cromosoma X (ALCX) es un trastorno de aparición temprana descrito más recientemente que cursa con exceso de GH asociado a gigantismo y que se debe a microduplicaciones del gen *GPR101* del cromosoma X. Aunque la mayoría de los individuos afectados presentan adenomas hipofisarios, concentraciones elevadas de GHRH circulante y, en algunos pacientes, presencia de hiperplasia difusa de los somatotropos, la expresión de GPR101 en el núcleo arciforme plantea la posibilidad de que en la patogenia del acrogigantismo asociado al cromosoma X esté implicada una secreción hipotalámica excesiva de GHRH (v. revisión de Trivellin et al.⁶⁸⁵). La presencia de GPR101 en las neuronas POMC y el comportamiento de búsqueda de alimentos por parte de algunos individuos afectados también apunta a que este gen podría estar implicado en la regulación de la homeostasis energética.

Trastornos neurógenos de la regulación de la corticotropina

La hipersecreción hipotalámica de CRH es la causa probable de una hiperfunción mantenida hipofisario-suprarrenal al menos en dos situaciones: el síndrome de Cushing producido por los infrecuentes gangliocitomas secretores de CRH del hipotálamo⁶⁸⁶ y la depresión grave. La depresión grave se asocia a alteraciones hipofisario-suprarrenales, entre las que se incluyen un aumento inadecuado de las concentraciones de ACTH, alteraciones en los ritmos circadianos del cortisol y resistencia a la supresión con dexametasona.^{213,218,219,687} La prueba de supresión con dexametasona se ha usado de hecho como herramienta de ayuda en el diagnóstico de las enfermedades depresivas. Otro ejemplo de posible trastorno en el control neurógeno de CRH asociado al estrés es el síndrome dismetabólico,^{688,689} que se caracteriza por leve hipercortisolismo, amortiguación de la supresión por dexametasona del eje HHS, obesidad visceral e hipertensión, y que puede asociarse a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular.

Se ha descrito un síndrome especial de hipersecreción de ACTH llamado *descarga hipotalámica periódica* (síndrome de Wolff) en un hombre joven. El paciente tenía un trastorno cíclico repetido caracterizado por fiebre elevada, paroxismos de hipersecreción de glucocorticoides y alteraciones del electroencefalograma.⁶⁹⁰

Manifestaciones no endocrinas de la enfermedad hipotalámica

El hipotálamo participa en la regulación de distintas funciones y conductas (tabla 7.9). Las alteraciones psicológicas de la enfermedad hipotalámica incluyen el comportamiento antisocial; ataques de ira, risa o llanto; trastornos de los patrones del sueño; sexualidad excesiva, y alucinaciones. Se puede encontrar tanto somnolencia (en las lesiones

TABLA 7.9 Manifestaciones neurológicas de las enfermedades hipotalámicas no endocrinas

Trastornos de la regulación térmica

Hipertermia
Hipotermia
Poiquilotermia

Trastornos de la ingesta de alimentos

Hiperfagia (bulimia)
Anorexia nerviosa, afagia
Caquexia

Trastornos de la ingesta de agua

Consumo compulsivo de agua
Adipsia
Hipernatremia esencial

Trastornos del sueño y el nivel de conciencia

Narcolepsia/cataplejía
Somnolencia
Inversión del ritmo del sueño
Mutismo acinético
Coma
Delirium

Enfermedad periódica de origen hipotalámico

Hiperactividad simpática paroxística (epilepsia diencefálica)
Síndrome de Kleine-Levin
Síndrome de descargas periódicas de Wolff

Trastornos de la función psíquica

Conducta de ira
Alucinaciones
Hipersexualidad

Trastornos del sistema nervioso autónomo

Edema pulmonar
Arritmias cardíacas
Trastornos de los esfínteres

Enfermedad hipotalámica congénita

Síndrome de Prader-Willi
Síndrome de Laurence-Moon-Biedl

Otras

Síndrome diencefálico de la lactancia
Gigantismo cerebral

posteriores) como vigilia patológica (en las anteriores), y también intensa anorexia o bulimia. Los patrones de ingesta anormales son análogos a los síndromes de hiperfagia que aparecen en ratas cuando se destruye el HVM o las conexiones con el HPV. Las lesiones del hipotálamo lateral ocasionan una intensa anorexia. En el capítulo 39 se analizan en más detalle los desequilibrios de la homeostasis energética (obesidad y caquexia) asociados a la disfunción hipotalámica y los neuropéptidos.

Los pacientes con lesiones hipotalámicas pueden presentar hipertermia, hipotermia, fluctuaciones inexplicables en la temperatura corporal y poiquilotermia. Los trastornos en la sudoración, la acrocianosis, la pérdida del control de los esfínteres y la epilepsia diencefálica son algunas manifestaciones posibles. Las lesiones hipotalámicas provocan también una pérdida de la memoria reciente, que se considera debida a lesiones en las vías mamilotalámicas. Puede encontrarse también una pérdida de memoria grave, con obesidad y cambios de personalidad (apatía, pérdida de la capacidad de concentración, conducta antisocial agresiva, gran ansiedad por comer, incapacidad de trabajar o ir

al colegio) cuando los tumores hipofisarios se extienden a la región supraselar, en la radioterapia hipotalámica o cuando se producen lesiones tras la resección quirúrgica de tumores paraselares. Los tumores hipotalámicos crecen lentamente y pueden alcanzar gran tamaño con mínima repercusión sobre la conducta o la homeostasis visceral normal, mientras que la cirugía de extensión limitada puede ser origen de llamativas alteraciones funcionales. Posiblemente esto se debe a que las lesiones que crecen lentamente permiten que se desarrollen respuestas compensadoras. Se deberían valorar bien estas posibles consecuencias por parte del neurocirujano, el paciente y su familia a la hora de planificar el abordaje terapéutico. Los efectos adversos del tratamiento han llevado a recomendar protocolos quirúrgicos más conservadores para el craneofaringioma. Una revisión de la universidad de Pittsburgh resume el tratamiento individualizado que incluye resección microquirúrgica del tumor, radioterapia intracavitaria con ^{32}P y radiocirugía estereotáctica con bisturí γ para conseguir el máximo beneficio con la mínima mortalidad.⁶⁹¹

Hiperactividad simpática paroxística (epilepsia diencefálica)

La epilepsia diencefálica se caracteriza por descargas autónomas epilépticas que pueden cursar con taquicardia, bradicardia, diaforesis, midriasis, rubor, hipertensión, taquipnea, hipotermia e hipertermia, y posturas extensoras anormales. Aunque antiguamente se consideraba un trastorno convulsivo, los EEG no suelen mostrar señales de actividad epiléptica, y los individuos afectados no responden bien al tratamiento con anticonvulsivos. Por ello, se ha propuesto que una denominación más correcta para estos episodios es la de hiperactividad simpática paroxística.⁶⁹² No se conoce la etiología subyacente a este fenómeno, pero se suele asociar a incrementos agudos de la presión intracraneal y a traumatismos cerebrales, aunque también se han descrito casos asociados a tumores intracraneales y a malformaciones congénitas.

Narcolepsia

La convergencia de la genómica funcional de dos especies animales, el ratón y el perro, ha centrado de nuevo la atención en los circuitos de neuropéptidos del hipotálamo en el control del sueño y la vigilia. El clonaje posicional ha permitido identificar mutaciones en el receptor 2 de la orexina-hipocretina como causa de la narcolepsia canina.⁶⁹³ Posteriormente se consiguió generar un síndrome neuroléptico similar en ratones quitando el gen que codifica el precursor del péptido orexina-hipocretina,⁶⁹⁴ lo que confirmó todavía más que este sistema de neuropéptidos es un componente esencial en los circuitos neurales que modulan el sueño. La ablación dirigida de las neuronas productoras de orexina en el hipotálamo lateral de la rata mediante un conjugado receptor 2 de hipocretina-saporina permitió obtener una conducta de sueño parecida a la narcolepsia,⁶⁹⁵ que imita la clínica y la llamativa reducción del número de neuronas productoras de orexina-hipocretina en el hipotálamo lateral de las personas con narcolepsia.⁵⁴⁴ El resto de las funciones de la orexina-hipocretina en la coordinación de los estados de excitación y del comportamiento alimentario se ha explicado con anterioridad en este capítulo (v. «Ciclo sueño-vigilia» y «Factores modificadores que influyen en el sueño») y en el capítulo 39.

La mayor parte de los casos de narcolepsia espontánea con cataplejía se deben a un trastorno degenerativo del hipotálamo, cuya patogenia posiblemente sea autoinmunitaria y que produce la destrucción selectiva de las neuronas neuropeptidérgicas. La ausencia de orexina-hipocretina inmunorreactiva en el LCR es una prueba diagnóstica sensible de la enfermedad. El desarrollo futuro de compuestos selectivos para el receptor de orexina-hipocretina biodisponibles puede permitir un tratamiento específico alternativo o complementario a los fármacos estimulantes y antidepressivos que se emplean en este momento para tratar los síntomas. De forma más general, estos recientes descubrimientos

sugieren que otros trastornos hipotalámicos crípticos podrían deberse a alteraciones selectivas en otros circuitos de neuropéptidos.

Síndrome de Kleine-Levin

El síndrome de Kleine-Levin es un trastorno periódico del sueño que suele afectar a varones adolescentes y que se caracteriza por episodios recurrentes de hipersomnia que pueden durar horas o días, y que van asociados a anomalías cognitivas y conductuales, como hiperfagia e hipersexualidad, pero siendo el comportamiento normal entre los episodios.⁶⁹⁶ Al contrario que en la narcolepsia, las concentraciones de orexina en LCR suelen ser normales y el trastorno tiene buen pronóstico, ya que suele ser autolimitado y a desaparecer espontáneamente con el paso del tiempo. No se conoce su etiología, aunque se han propuesto varias hipótesis que han sido revisadas por Al Shareef et al.⁶⁹⁷ La existencia de una perfusión anormal en varias regiones cerebrales, como el hipotálamo, el tálamo y la corteza cerebral, puesta de manifiesto mediante estudios funcionales de imagen, ha hecho pensar que el síndrome de Kleine-Levin podría ser un trastorno inflamatorio debido a encefalitis de origen viral o autoinmunitario.⁶⁹⁸ Esta última posibilidad es especialmente interesante, ya que la enfermedad tiende a afectar a núcleos familiares y su prevalencia es más alta entre la población judía askenazí. En este sentido, mediante estudios de ligamiento genético y secuenciación de exomas, se ha detectado una familia numerosa en la que siete de sus miembros afectados por el síndrome de Kleine-Levin presentaban una variante heterocigótica sin sentido en *LMOD3* en el cromosoma 3; también se han descrito otros tres casos esporádicos con esta anomalía.⁶⁹⁹ *Lmod* es uno de los miembros de la familia de genes de la tropomodulina (*Tmod*), a la que pertenecen proteínas estructurales que intervienen en la captura de los monómeros de actina y en la estimulación de la hidrólisis de ATP para acelerar la nucleación y polimerización de la actina. Aunque inicialmente se pensó que solo se encontraban presentes en corazón y músculo esquelético, se han detectado proteínas *Lmod* en diversas regiones del cerebro, incluyendo grupos nucleares que intervienen en la regulación del ciclo sueño-vigilia, como neuronas de orexina del hipotálamo lateral, NTM, locus cerúleo, rafe dorsal, y área tegmentaria ventral.⁶⁹⁹

Hipotálamo y trastornos neuropsiquiátricos

El papel del hipotálamo en la fisiopatología de trastornos alimentarios como la anorexia nerviosa, el síndrome de Prader-Willi, y las lesiones destructoras de la base del hipotálamo está bien definido y se explica con detalle en el capítulo 39. No obstante, hay datos que indican que el hipotálamo también se encuentra implicado en la fisiopatología de algunos trastornos neuropsiquiátricos comunes. Por ejemplo, en el análisis funcional y de vías metabólicas del genoma completo en busca de genes asociados a esquizofrenia, se ha comprobado que el hipotálamo es una de las cinco regiones cerebrales en donde se expresan predominantemente estos genes.⁷⁰⁰ Se analizaron genes de receptores glutaminérgicos, serotoninérgicos, GABAérgicos y de dopamina, canales iónicos de calcio y de potasio, y transportadores de solutos, así como otros genes relacionados con el neurodesarrollo. Se sabe que el aumento de tamaño del tercer ventrículo está relacionado con la esquizofrenia y la depresión mayor, y se cree que es secundario a la pérdida de sustancia gris periventricular (v. revisión de Bernstein et al.⁷⁰¹). En este sentido, se ha observado que los pacientes con esquizofrenia presentan una disminución del número de células que contienen neurofina y nNOS en el HPV, así como una menor innervación con neuronas productoras de β -endorfina.⁷⁰²⁻⁷⁰⁴ En el HPV se observa una disminución del 50% del número total de neuronas, pero un aumento de la cantidad de neuronas productoras de oxitocina y vasopresina, y se han observado también disminuciones parecidas del número de neuronas de encefalina en pacientes con depresión mayor.⁷⁰⁴⁻⁷⁰⁶ También se han descrito en pacientes esquizofrénicos alteraciones en el NSQ, como la disminución del número de neuronas productoras de vasopresina y de la cantidad de ARNm de vasopresina,^{707,708} y un incremento del VIP en pacientes con depresión mayor.⁷⁰⁹ Además, el análisis de paneles de genes de sus-

ceptibilidad comunes a varios trastornos psiquiátricos ha dado lugar a la detección de genes relacionados con la homeostasis de la serotonina y la dopamina, como los del receptor de serotonina 2A (HTR2A), triptófano hidroxilasa 2 (TPH2) y receptor de dopamina D₂ (DRD2), lo que ratificaría la posible implicación del NSQ.⁷¹⁰

Las anomalías mejor conocidas relacionadas con trastornos neuropsiquiátricos, como la esquizofrenia, la depresión, la ansiedad, el autismo y el trastorno obsesivo compulsivo, son la actividad anómala del eje HHS y/o una estimulación excesiva de los receptores CRH-R1.^{711,712} Entre los mecanismos que se han propuesto se encuentran las anomalías en la inhibición por retroalimentación del cortisol debido a la disminución del número de receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides, los polimorfismos de los receptores de glucocorticoides y de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1, el incremento de la concentración de CRH y de la expresión del ARNm de la CRH en el HPV hipotalámico, y los polimorfismos de los genes de CRH y del receptor de CRH CRH-R1. No obstante, salvo en muy pocos estudios, no se han obtenido buenos resultados en los ensayos clínicos con diversos antagonistas de los receptores CRH-R1,^{229,712} lo que probablemente refleja la complejidad de la fisiopatología de estos trastornos y la necesidad de métodos más refinados para verificar una ocupación adecuada de los receptores y/o identificar a los pacientes que tengan más posibilidades de respuesta.

Los desajustes de los sistemas de la oxitocina y la orexina también se han considerado elementos de la fisiopatología de trastornos neuropsiquiátricos, aunque los datos presentan una cierta inconsistencia.^{713,714} Se han observado polimorfismos del gen del receptor de oxitocina en pacientes esquizofrénicos y con depresión mayor, y algunos de ellos han mejorado tras la administración de oxitocina por vía nasal (incluida la cognición en los pacientes esquizofrénicos), y se han reducido los síntomas depresivos y de ansiedad en pacientes con depresión mayor.⁷¹⁵⁻⁷¹⁷ De forma parecida, se ha propuesto que la oxitocina guarda relación con la fisiopatología del autismo, como

indican la disminución de la concentración plasmática de oxitocina y el aumento de la presencia de una forma extendida de oxitocina sin actividad biológica, así como la mejoría en las interacciones sociales y la disminución de los comportamientos repetitivos tras la administración intranasal de oxitocina.⁷¹³ Se ha descrito carencia de orexina y disminución de la expresión de receptores de orexina en pacientes con depresión, hecho que puede estar relacionado con las alteraciones de las pautas de sueño características de este trastorno.^{714,718} Además, los ratones con carencia de receptor de orexina de tipo 2 (OxR2) muestran un aumento de comportamientos de tipo depresivo y, en otros estudios, la administración por vía ICV de orexina mejoró algunas de las manifestaciones depresivas.^{719,720} Otros hechos que indican que falta recorrer todavía mucho camino hasta descifrar el papel que desempeñan los péptidos y el hipotálamo en las enfermedades neuropsiquiátricas son los efectos antidepresivos de la kisspeptina,⁷²¹ los posibles efectos antidepresivos de la somatostatina a través de la heterodimerización de la somatostatina y los receptores de dopamina D₂,⁷²² y las elevadas concentraciones de nesfatina 1 en la depresión mayor.⁷²³

Agradecimientos

El autor agradece mucho las importantes contribuciones realizadas en ediciones anteriores de este capítulo por los Dres. Harry Friedgood, John D. Green, Monte Greer, Seymour Reichlin, Roger D. Cone, Joel Elmquist, Judy L. Cameron y Malcolm Low. Agradecimientos especiales al Dr. Seymour Reichlin por sus enseñanzas, consejos y extraordinario trabajo que ha realizado para rediseñar la perspectiva actual de la neuroendocrinología.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.



Fisiología y evaluación diagnóstica de la hipófisis

URSULA KAISER Y KEN HO

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Anatomía, desarrollo y resumen del control de la secreción hormonal, 184

Fisiología y trastornos del eje hormonal hipofisario, 189

Causas del desarrollo, genéticas y adquiridas de la insuficiencia hipofisaria, 228

PUNTOS CLAVE

- La hipófisis organiza la integridad del sistema endocrino a través de señales hipotalámicas centrales y hormonales periféricas.
- Las células hipofisarias se organizan en redes estructurales y funcionales, formadas durante el desarrollo embrionario y modificadas durante toda la vida.
- Las células lactótroas, somatotropas, gonadotropas, corticotropas y tirótropas diferenciadas se regulan por factores específicos del sistema.
- El eje de la hormona del crecimiento controla el crecimiento en la infancia al tiempo que regula el metabolismo energético y de los sustratos durante toda la vida.
- La prolactina, responsable de la producción de leche durante el embarazo y la lactancia, está sometida a un control hipotalámico inhibitorio único ejercido por la dopamina.
- El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal es el sistema clave que controla el estrés y la supervivencia gracias a sus efectos sobre el aporte energético, el metabolismo de la energía, la inmunidad y la función cardiovascular.
- El eje hipotalámico-hipofisario-gonadal juega un papel clave en la pubertad, la función reproductora y la fertilidad, controlando tanto la gametogenia como la producción de hormonas esteroideas sexuales.
- El eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo juega un papel esencial en el desarrollo, crecimiento y metabolismo celular, mediado por las hormonas tiroideas.
- Puede producirse una insuficiencia hipofisaria por trastornos del desarrollo, hereditarios y adquiridos, y se diagnostica mediante estudios de las hormonas hipofisarias basales y tras la provocación y el estudio de las hormonas de las glándulas diana.

Anatomía, desarrollo y resumen del control de la secreción hormonal

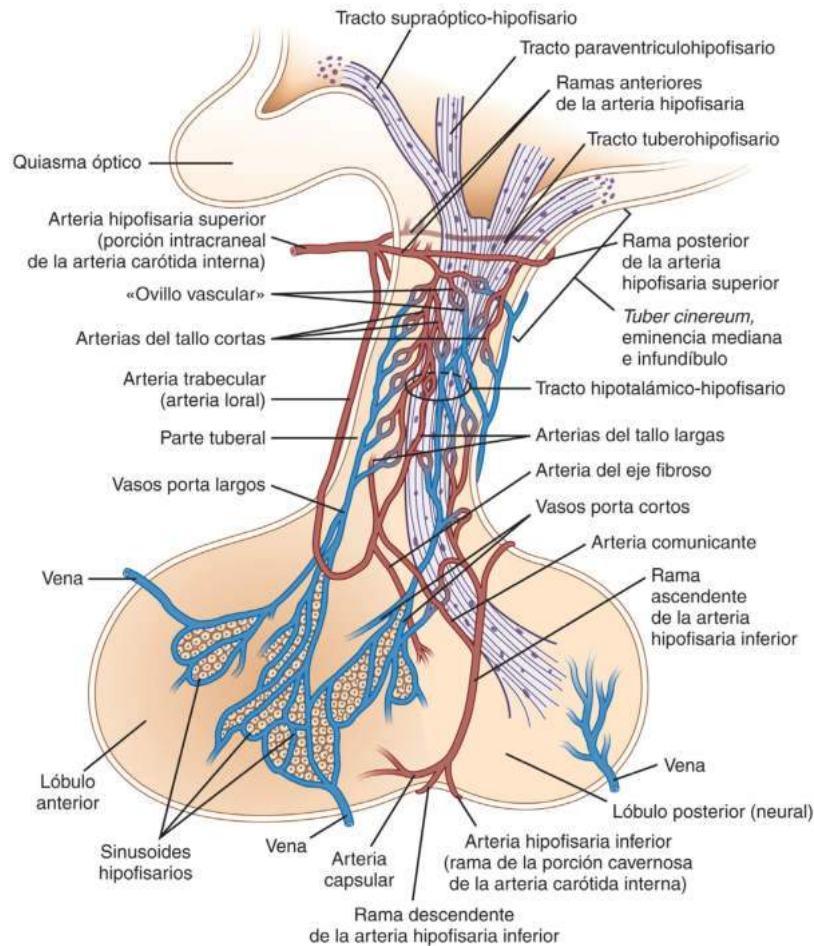
La hipófisis o glándula pituitaria, localizada en la silla turca, toma su segundo nombre del griego *ptuo* y del latín *pituita*, que significa «flema», y alude a su origen nasofaríngeo. Galeno planteó la hipótesis de que la flema nasal se originaba en el encéfalo y se drenaba a través de la hipófisis. Ahora está claro que, junto con el hipotálamo, la hipófisis organiza la integridad estructural y la función de las glándulas endocrinas, incluidas la tiroides, las suprarrenales y las gónadas, además de la de otros órganos diana, como el hígado, el cartílago o la mama. El tallo hipofisario es una conexión anatómica y funcional con el hipotálamo. Resulta fundamental conservar la unidad hipotalámico-hipofisaria para la integración de las aferencias sistémicas y del sistema nervioso central (SNC) para el control por la adenohipofisis de la función sexual y la fertilidad, el crecimiento lineal y de los órganos, la lactancia, las respuestas de estrés, la energía, el apetito y la regulación de la temperatura, y de forma secundaria el metabolismo de los hidratos de carbono y mineral.

La integración de las funciones vitales del cuerpo por el encéfalo fue propuesta por vez primera por Descartes en el siglo XVII. En

1733, Morgagni registró la ausencia de glándulas suprarrenales en un neonato anencéfalo, lo que supuso la primera evidencia de la conexión funcional y durante el desarrollo entre el encéfalo y las glándulas suprarrenales. En 1849, Claude Bernard sentó las bases para los posteriores avances en neuroendocrinología al demostrar que las lesiones centrales en la región del cuarto ventrículo eran causa de poliuria.¹ Posteriores estudios permitieron la identificación y el aislamiento químico de las hormonas hipofisarias, y astutas observaciones clínicas permitieron darse cuenta de que los tumores hipofisarios se asociaban a síndromes de hipersecreción funcional, como la acromegalia y la enfermedad de Cushing.²⁻⁴ En 1948, Geoffrey Harris, el padre de la neuroendocrinología moderna, revisó el control de las hormonas de la adenohipofisis y propuso que eran reguladas por el hipotálamo, de forma que predijo el posterior descubrimiento de las hormonas hipotalámicas reguladoras específicas.⁵

Anatomía

La hipófisis está constituida por un lóbulo anterior dominante, un lóbulo posterior y un lóbulo intermedio vestigial (fig. 8.1). La glándula



• **Figura 8.1** Representación esquemática de la irrigación del hipotálamo y la hipófisis. (Tomado de Scheithauer BW. The hypothalamus and neurohypophysis. In: Kovacs K, Asa SL, eds. *Functional Endocrine Pathology*. Oxford, UK: Blackwell Scientific; 1991.)

se sitúa en la silla turca ósea y está recubierta por el diafragma de la silla dural a través del cual el tallo se conecta con la eminencia mediana del hipotálamo. La hipófisis adulta pesa unos 600 mg (rango: 400-900 mg) y mide 13 mm aproximadamente de diámetro transversal mayor, 6-9 mm de altura y unos 9 mm anteroposteriormente. Se pueden encontrar variaciones estructurales en las mujeres multiparas y el volumen de la glándula también se modifica durante el ciclo menstrual. Durante el embarazo, estos diámetros pueden aumentar en cualquier dirección y el peso aumenta hasta 1 g. La hipertrofia hipofisaria sin datos de adenoma se describió en siete mujeres eugonadales con una hipófisis de más de 9 mm de altura y un límite superior de la glándula convexo en resonancia magnética (RM).⁶

La silla turca, localizada en la base del cráneo, forma el delgado techo óseo del seno esfenoides. Las paredes laterales están constituidas por tejido óseo o dural alrededor de los senos cavernosos, que son atravesados por los pares craneales tercero, cuarto y sexto, y las arterias carótidas internas. Por lo tanto, el contenido del seno cavernoso es vulnerable a la expansión intrasellar. El techo dural protege la glándula de la compresión por los cambios de presión del líquido cefalorraquídeo (LCR). El quiasma óptico, localizado anterior al tallo hipofisario, está situado directamente por encima del diafragma de la silla. Los tractos ópticos y las estructuras centrales resultan, por tanto, vulnerables a los efectos generados por la presión de una masa hipofisaria en expansión, que sigue típicamente el trayecto de menor resistencia tisular. La neurohipófisis, a diferencia de la adenohipófisis, está innervada directamente por los tractos nerviosos

supraóptico hipofisario y tuberohipofisario del tallo posterior. Las lesiones neuronales hipotalámicas, la solución de continuidad del tallo o las metástasis hipotalámicas de tumores sistémicos se suelen asociar a una reducción de la secreción de vasopresina (diabetes insípida) u oxitocina.

El hipotálamo contiene, entre otras poblaciones neuronales, los cuerpos neuronales que sintetizan las hormonas liberadoras e inhibidoras hipofisótropas, además de las hormonas neurohipofisarias de la neurohipófisis (arginina vasopresina [AVP] y oxitocina). Se reconocen cinco tipos distintos de células secretoras de hormonas en la adenohipófisis madura:

1. Las células corticotropas expresan péptidos de tipo proopiomelanocortina (POMC), incluida la hormona adrenocorticotropa (ACTH).
2. Las células somatotropas expresan la hormona del crecimiento (GH).
3. Las células tirótropas expresan la subunidad α común de las glicoproteínas y la subunidad β específica de la hormona estimulante de la tiroides (TSH, tirotrópica).
4. Las células gonadótropas expresan las subunidades α y β de las hormonas estimulante del folículo (FSH) y luteinizante (LH).
5. Las células lactótropas expresan la prolactina (PRL).

Cada célula está sometida a un control por señales muy específicas, que regulan la expresión de los genes diferenciados correspondientes. La hipófisis también contiene células de soporte, conocidas como pituicitos o foliculoestrelladas.

Irrigación hipofisaria

La hipófisis dispone de una rica irrigación derivada de varias fuentes (v. fig. 8.1). Las arterias hipofisarias superiores son ramas de las carótidas internas que irrigan el hipotálamo, donde forman una red capilar en la eminencia mediana, externa a la barrera hematoencefálica. Los vasos porta hipofisarios largos y cortos se originan en los plexos infundibulares y el tallo, respectivamente. Estos vasos forman la circulación porta hipofisaria, el principal riego de la adenohipófisis. Estos vasos transportan las hormonas liberadoras e inhibidoras de las células productoras de hormonas tróficas de la adenohipófisis sin una dilución sistémica significativa, lo que permite una regulación sensible de las células hipofisarias por una secreción de hormonas hipotalámicas puntual. El transporte vascular de las hormonas hipotalámicas también se regula a nivel local por un plexo capilar contráctil interno (gomitoli), que deriva de las ramas del tallo de las arterias hipofisarias superiores.⁷ También se produce un flujo retrógrado hacia la eminencia mediana, lo que facilita interacciones bidireccionales entre el hipotálamo y la hipófisis.⁸ La irrigación arterial sistémica es mantenida por las ramas de la arteria hipofisaria inferior, que irriga principalmente la neurohipófisis. La interrupción de la integridad del tallo puede alterar el flujo de sangre porta hipofisaria y evitar que las hormonas hipotalámicas entren en las células de la adenohipófisis.

Desarrollo hipofisario

La hipófisis se origina en la placa neural rostral. La bolsa de Rathke, una invaginación primitiva del ectodermo anterior al techo de la cavidad oral, se forma en la cuarta o quinta semanas de gestación⁹ y da origen a la adenohipófisis^{10,11} (fig. 8.2). La bolsa está conectada de forma directa con el tallo y el infundíbulo hipotalámico, y al final se separa de la cavidad oral y la nasofaringe. La bolsa de Rathke prolifera hacia el tercer ventrículo, donde se fusiona con el divertículo y posteriormente se oblitera la luz, que puede persistir en forma de hendidura de Rathke. El lóbulo anterior se forma a partir de la bolsa de Rathke y el divertículo origina el lóbulo posterior adyacente. Pueden persistir restos de tejido hipofisario en la línea media de la nasofaringe y en raras ocasiones dar origen a tumores funcionantes secretores de hormonas ectópicas en la nasofaringe. La neurohipófisis se origina en el ectodermo neural asociado al desarrollo del tercer ventrículo.¹²

El desarrollo funcional de los tipos celulares de la adenohipófisis implica una compleja regulación espaciotemporal de los factores de transcripción específicos de cada estirpe celular expresados en las células madre hipofisarias pluripotenciales, y también la existencia de gradientes dinámicos de los factores solubles que actúan a nivel local.¹³⁻¹⁶ Las señales neuroectodérmicas críticas para la organización del gradiente dorsal de la morfogenia hipofisaria incluyen la proteína morfógena ósea 4 infundibular (BMP4), necesaria para la invaginación inicial de la bolsa,¹¹ el factor de crecimiento fibroblástico 8 (FGF8), FGF10, Wnt5 y Wnt4.¹⁷ El posterior patrón de desarrollo ventral y la expresión de factores de transcripción vienen determinados por la expresión espacial y gradual de factores, entre los que se incluyen BMP2 y la proteína *sonic hedgehog* (SHH), que parecen esenciales para dirigir los patrones de proliferación celular precoz.¹⁸

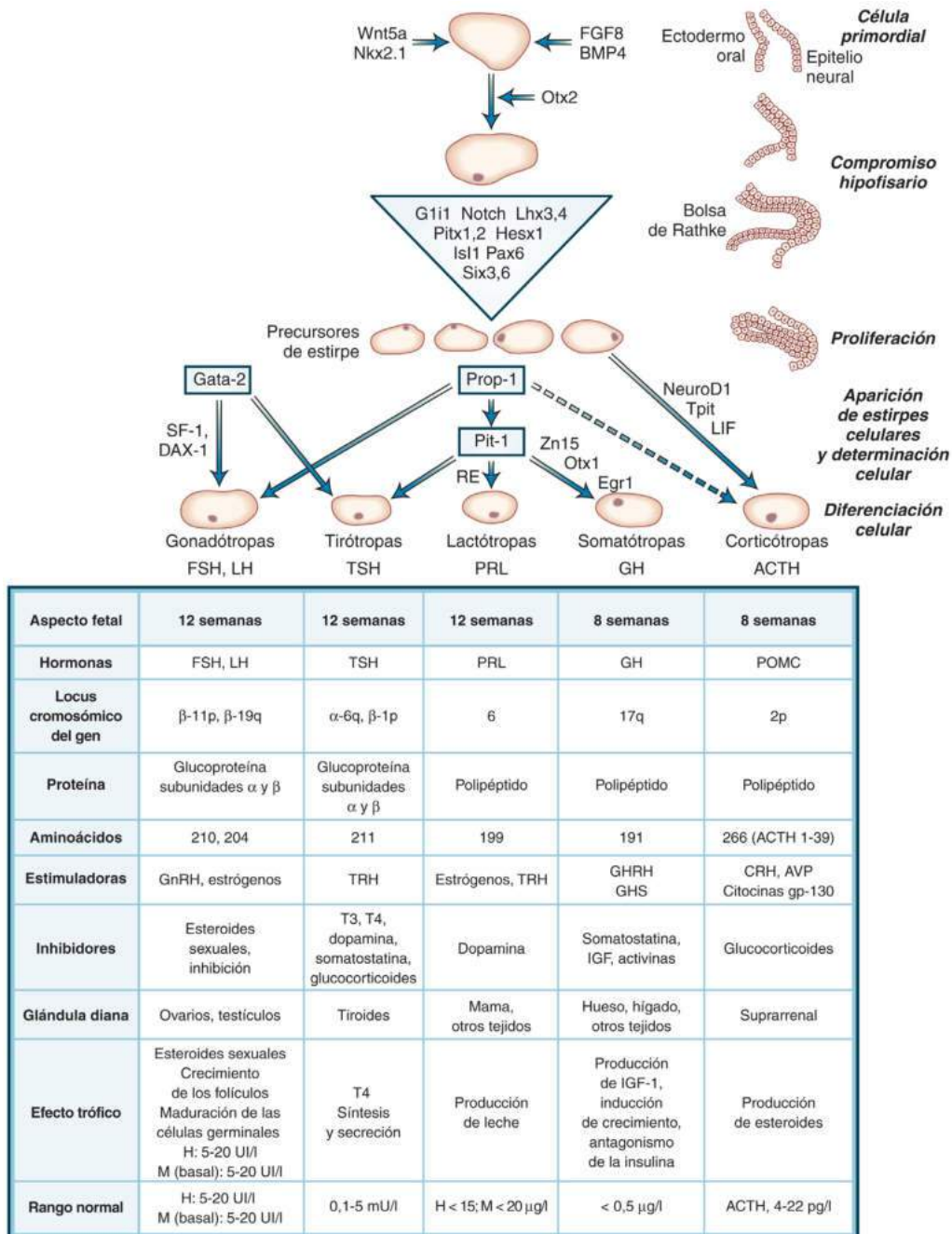
La bolsa de Rathke fetal humana resulta evidente a las 3 semanas, y la hipófisis crece con rapidez dentro del útero. A las 7 semanas se empieza a desarrollar la vasculatura de la adenohipófisis, hacia las 20 semanas ya está establecido todo el sistema porta hipofisario. La adenohipófisis sufre una gran diferenciación celular durante las 12 primeras semanas, momento en el cual todos los compartimentos de células secretoras fundamentales están intactos a nivel estructural y funcional, salvo las lactótropas. Las células madre hipofisarias totipotenciales dan origen a las células hipofisarias diferenciadas de tipo acidófilo (mamosomatótropas, somatótropas y lactótropas) y basófilo (corticótropas, tirótropas y gonadótropas), que aparecen en fases del desarrollo claramente definidas. A las 6 semanas se pueden identificar

morfológicamente las células corticótropas, y en la semana 7 se puede detectar ACTH inmunorreactiva. A las 8 semanas son evidentes las células somatótropas con abundante expresión citoplásmica de GH inmunorreactiva. Las células secretoras de hormonas glucoproteicas expresan una subunidad α común, y a las 12 semanas las tirótropas y gonadótropas diferenciadas expresan subunidades β inmunorreactivas para TSH, LH y FSH, respectivamente.¹⁹ Las lactótropas totalmente diferenciadas que expresan PRL solo resultan evidentes al final de la gestación (después de la semana 24). Antes de este momento, la PRL inmunorreactiva solo se detecta en las células mamosomatótropas mixtas, que también expresan GH, lo que refleja el origen genético común de estas dos hormonas.²⁰

Factores de transcripción hipofisarios

La determinación de las estirpes de células de la adenohipófisis es consecuencia de una cascada de factores de transcripción del homeodominio regulada temporalmente.¹³ Aunque la mayor parte de la información sobre el desarrollo hipofisario procede de modelos murinos,²¹ las observaciones histológicas y patógenas en sujetos humanos corroboran en gran medida estos mecanismos del desarrollo (tablas 8.1 y 8.2; v. fig. 8.2). Para la diferenciación celular precoz es precisa la expresión intracelular de HESX1 y PITX. La bolsa de Rathke expresa varios factores de transcripción de la familia del homeodominio LIM, incluidos LHX3, LHX4 e ISL1,²¹ que determinan de forma precoz el desarrollo funcional de la hipófisis y se necesitan para la supervivencia y proliferación de las células progenitoras. Por el contrario, Notch2 activado retrasa la diferenciación de las células gonadótropas murinas,²² lo que pone de manifiesto la participación de las vías de transmisión de señales Notch en la cascada del desarrollo. La determinación de los diversos tipos de células hipofisarias viene determinada por la vía de señales binaria Wnt/ β -catenina que conduce a la supresión de HESX1 y a la inducción del precursor de PIT1 (PROP1).²³ Estos factores de transcripción específicos de la adenohipófisis participan en una cascada altamente orquestada, y conducen al final al desarrollo de los cinco tipos celulares (v. fig. 8.2). El principal determinante proximal de la estirpe de células hipofisarias es Prop1,²⁴ que determina el posterior desarrollo de las estirpes celulares dependientes de POU1F1 (PIT1) y gonadótropas, mientras que el compromiso por la línea corticótropa depende de la proteína TBX19.^{25,26}

Las proteínas del homeodominio bicoide, PITX1 y PITX2, se comportan como reguladores universales de la hipófisis y activan la transcripción de todas las hormonas principales de la adenohipófisis.^{27,28} PITX1 se expresa en el ectodermo oral y posteriormente en todos los tipos de células hipofisarias, sobre todo en las de origen ventral.²⁹ El síndrome de Rieger, caracterizado por defectos en el desarrollo de los ojos, los dientes, el cordón umbilical y la hipófisis, se debe a mutaciones de PITX2.³⁰ LHX3 determina la diferenciación de las células productoras de GH, PRL y TSH, y Prop1, un miembro de la familia parecida a pares de los factores de transcripción del homeodominio, se expresa en las fases precoces del desarrollo de la bolsa de Rathke y es un requisito previo para PIT1. PIT1 es un factor de transcripción del homeodominio, que determina el desarrollo y la expresión temporal y espacial adecuados de GH, PRL y TSH, la unión a motivos específicos del ADN para activar y regular el desarrollo de las células somatótropas, lactótropas y tirótropas, y la función secretora madura. Los factores coactivadores dependientes de señal colaboran con PIT1 para determinar la expresión de hormonas específicas. Por tanto, en las células que contienen POU1F1, unas concentraciones elevadas de receptor de estrógenos inducen el compromiso de las células hacia la expresión de PRL, y el factor embrionario tirótopo (TEF) facilita la expresión de TSH. La selectividad de los tipos de células hipofisarias también se perpetúa por la unión de PIT1 a sus elementos reguladores del ADN propios y también a los contenidos en los genes de GH, PRL y TSH. El factor esteroideo 1 (SF1) y DAX1 determinan el desarrollo de las



• **Figura 8.2** Modelo para el desarrollo de la adenohipófisis y la determinación de la estirpe celular mediante una cascada de factores de transcripción. Se representan las células tróficas junto con factores de transcripción que se sabe que determinan la expresión de genes humanos o murinos específicos de célula. *ACTH*, hormona adrenocorticotropa; *AVP*, arginina vasopresina; *CRH*, hormona liberadora de corticotropina; *ER*, receptor de estrógenos; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *GH*, hormona del crecimiento; *GHRH*, hormona liberadora de hormona del crecimiento; *GHS*, secretagogo de la hormona del crecimiento; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *H*, hombre; *IGF*, factor de crecimiento similar a la insulina; *LH*, hormona luteinizante; *M*, mujer; *POMC*, proopiomelanocortina; *PRL*, prolactina; *T₃*, triyodotironina; *T₄*, tiroxina; *TRH*, hormona liberadora de tirotropina; *TSH*, tirotropina. (Adaptado de Shimon I, Melmed S. Anterior pituitary hormones. In: Conn P, Melmed S, eds. *Scientific Basis of Endocrinology*. Totowa, NJ: Humana Press; 1996; Amselem S. Perspectives on the molecular basis of developmental defects in the human pituitary region. In: Rappaport R, Amselem S, eds. *Hypothalamic-Pituitary Development*. Basel, Switzerland: Karger; 2001; Dasen JS, O'Connell SM, Flynn SE, et al. Reciprocal interactions of PIT1 and GATA2 mediate signaling gradient-induced determination of pituitary cell types. *Cell*. 1999;97:587-598.)

células gonadótropas.^{31,32} La TSH y las células que expresan gonadotropinas comparten una subunidad α común (α GSU) bajo el control durante el desarrollo de GATA2.³³ FOXL2, un factor de transcripción *forkhead*, regula la diferenciación de las células que expresan α GSU,

incluidas las gonadótropas y tirótropas, y la transcripción de α GSU y FSH β .^{17,34-37} El compromiso por las células corticotropas, que sucede durante el desarrollo fetal precoz, es independiente de las líneas determinadas por PROP1, y la proteína TBX19 es un requisito previo

TABLA 8.1 Etiología de la deficiencia hipofisaria hereditaria

Mutación	Deficiencia hormonal
Receptor	
Receptor de GHRH	GH
Receptor de CRH	ACTH
Receptor de GnRH	FSH, LH
Receptor de TRH	TSH
Estructural	
Aplasia hipofisaria	Cualquiera
Hipoplasia hipofisaria	Cualquiera
Masas del SNC; encefalocele	Cualquiera
Defecto de factor de transcripción	
HESX1	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH
SOX2/3	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH
LHX3/4	GH, PRL, TSH, LH, FSH
PITX2	GH
PROP1	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH
POU1F1	PRL, GH, TSH
IGSF1	PRL, GH, TSH
TBX19	ACTH
NR5A1	LH, FSH
NROB1	LH, FSH
Mutación hormonal	
GH1	GH
GH bioinactiva	GH
FSH β	FSH
LH β	LH
TSH β	TSH
POMC	ACTH
Defecto de procesamiento de POMC	ACTH
PC1	ACTH, FSH, LH

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *CRH*, hormona liberadora de corticotropina; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *GH*, hormona del crecimiento; *GHRH*, hormona liberadora de hormona del crecimiento; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *LH*, hormona luteinizante; *POMC*, proopiomelanocortina; *PRL*, prolactina; *SNC*, sistema nervioso central; *TRH*, hormona liberadora de tirotrópina; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides.

para la expresión de POMC.³⁸ Las mutaciones hereditarias en estos factores de transcripción pueden producir síndromes de insuficiencia de hormonas hipofisarias aislados o combinados (v. más adelante).³⁹

Células madre hipofisarias

La hipófisis adulta muestra propiedades tróficas plásticas y regenerativas, que permiten mantener las funciones homeostáticas.⁴⁰ Esta caracte-

terística queda manifiesta en la expansión de las lactótropas hipofisarias durante el embarazo y la hiperplasia de las células tróficas hipofisarias tras la ablación de órganos diana. Los mecanismos que subyacen a la renovación y expansión de las células hipofisarias adultas todavía no están aclarados, pero pueden incluir la transdiferenciación hipofisaria, la diferenciación de células «nulas» previamente no comprometidas o la expansión de células ya diferenciadas.

Varias líneas de evidencia apoyan la existencia de células con características madre o progenitoras en la hipófisis adulta.^{41–45} Las células progenitoras hipofisarias presentan varias características del fenotipo de células madre, que incluyen un perfil de genes indiferenciado, la clonalidad, la capacidad de formar colonias y la expresión de marcadores de células madre conocidos, como Scal o CD133. Otros marcadores, como Notch, Wnt y SHH, son factores de transcripción esenciales para determinar el tipo celular y para la expansión de las líneas de células hipofisarias.^{46,47} Han surgido evidencias de que SOX2, SOX9 y OCT4 son marcadores de los progenitores hipofisarios con capacidad de diferenciación multipotencial,⁴⁸ y una población de células hipofisarias murinas que expresan nestina cumplen criterios de células madre multipotenciales específicas de órgano.⁴⁵ Estas células forman la progenie hipofisaria diferenciada y contribuyen a la población de células madre hipofisarias adultas distintas de las células precursoras embrionarias. La expresión de posibles marcadores de células madre, como nestina, en la zona marginal que rodea la bolsa de Rathke ha llevado a plantear que puede existir una población de células madre en esta zona marginal.⁴⁹ El análisis de trazado de líneas celulares ha demostrado que los progenitores que expresan SOX2 y SOX9 pueden autorrenovarse y dar origen a células endocrinas hipofisarias *in vivo*, lo que apoya el modelo que corresponde a células madre tisulares.^{43,50,51} Además, estas células pueden movilizarse y diferenciarse hacia un destino específico en respuesta a un estrés fisiológico.^{50,51} Se han hecho también avances en el conocimiento de la diferenciación hipofisaria *in vitro*. Los cultivos tridimensionales (3D) de las células madre embrionarias se pueden estimular para dar origen a estructuras 3D parecidas a las de la bolsa de Rathke, y posteriormente a diversas células endocrinas, incluidas corticotropas y somatotropas funcionales, lo que ha abierto nuevas vías para la aplicación de las células madre pluripotenciales en el tratamiento del hipopituitarismo.^{52,53} Es interesante que los craneofaringiomas adamantinomatosos compartan la expresión de los marcadores de células madres con las células madre/progenitoras hipofisarias, lo que indica un origen común.⁵⁴

Control hipofisario

Las células endocrinas y no endocrinas de la hipófisis se organizan en redes estructurales y funcionales formadas durante el desarrollo embrionario y modificadas durante la vida.⁵⁵ Los diversos tipos de células endocrinas forman redes distintas en relaciones espaciales con la vasculatura, que puede explicar una capacidad secretora no tan evidente como la observada en las células dispersas en cultivo.⁵⁶ La caracterización funcional de la actividad en red de GH, PRL y gonadotropina ha aportado evidencias firmes de la organización celular en la regulación de los genes, en la magnitud y en los aspectos temporales de la secreción hormonal. Por tanto, la existencia de estas redes de células endocrinas convierte a la hipófisis en algo más que una glándula que se limita a responder a la regulación externa, para convertirla en un oscilador que puede adquirir memoria y adaptarse a respuestas en red coordinadas frente a las aferencias hipotalámicas.⁵⁶

Tres niveles de control regulan la secreción de las hormonas de la adenohipofisis (fig. 8.3). El control hipotalámico está mediado por las hormonas adenohipofisótropas secretadas hacia el sistema porta hipotalámico para actuar directamente sobre los receptores en la superficie de las células de la adenohipofisis. Los sitios de unión acoplados a proteína G en la superficie de la membrana son muy selectivos y específicos de cada una de las hormonas hipotalámicas, y pueden emitir señales positivas o negativas mediante la transcrip-

TABLA 8.2 Deficiencia hipofisaria hereditaria causada por mutaciones en factores de transcripción

Gen	Cromosoma	Deficiencia hipofisaria	RM	Malformaciones asociadas	Modo de herencia
POU1F1	3p11	GH, PRL, ± TSH	Adenohipofisis normal o hipoplásica		Recesiva, dominante
PROP1	5q35	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ± ACTH	Adenohipofisis normal, hipoplásica, hiperplásica o quística		Recesiva
HESX1	3p21	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH Defectos posteriores	Adenohipofisis hiperplásica o hipoplásica Neurohipofisis normal o ectópica	Displasia septoóptica	Recesiva
PITX2	4q25	GH, PRL, TSH, FSH, LH		Síndrome de Rieger	Dominante
LHX3	9q34	GH, PRL, TSH, LH, FSH	Adenohipofisis hiperplásica o hipoplásica	Cuello grueso con rigidez de la columna cervical	Recesiva
LHX4	1q25	GH, TSH, ACTH	Adenohipofisis hipoplásica, neurohipofisis ectópica		Dominante
TBX19	1q23	ACTH	Normal		Recesiva
OTX2		GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH	Adenohipofisis hipoplásica Neurohipofisis ectópica	Malformaciones oculares	Dominante/negativa
SIX6	14q22		Hipoplasia hipofisaria Ausencia de quiasma	Síndromes braquiootorrenal y oculoauriculovertebral	Haploinsuficiencia
SOX2	3q26	GH, FSH, LH	Adenohipofisis hipoplásica Defectos en el mesencéfalo	Anoftalmia Atresia esofágica	
SOX3	Xq27	GH, TSH, ACTH, FSH, LH	Adenohipofisis hipoplásica Neurohipofisis ectópica		Recesiva ligada a X
IGSF1	Xq25	GH, PRL, TSH		Hipertrofia testicular	Recesiva ligada a X
NR5A1	9q33	FSH, LH		Insuficiencia suprarrenal, defectos gonadales, inversión sexual XY	Dominante, recesiva
NROB1	Xp21.3	FSH, LH		Hipoplasia suprarrenal congénita, defectos gonadales, inversión sexual XY	Dominante ligada a X
GPR161	1q24.2	GH, TSH	Síndrome de interrupción del tallo hipofisario	Alopecia, ptosis, quinto dedo corto	Recesiva
ARNT2	15q25.1	ACTH, TSH, GH, LH, FSH	Hipoplasia de la adenohipofisis interrupción del tallo hipofisario	Microcefalia, facies dismórfica, anomalías visuales y renales	Recesiva
NFKB2	10q24	ACTH, GH, TSH		Inmunodeficiencia variable	Dominante

Genes implicados en el desarrollo de la hipófisis o en el mantenimiento de la integridad del eje hipotalámico-hipofisario. Los defectos funcionales incluyen errores de sentido erróneo o del marco de lectura que conducen a la aparición de una proteína truncada o delecionada, alteraciones en la unión del ADN.

ción de los genes y la secreción hormonal hipofisaria. Las hormonas periféricas también participan en el control de la función de las células hipofisarias, principalmente mediante la regulación por retroalimentación negativa de las hormonas tróficas por sus respectivas hormonas diana. Los factores de crecimiento solubles paracrinos y autocrinos intrahipofisarios y las citocinas regulan localmente el desarrollo y la función de las células vecinas. El resultado neto de estos tres escalones de señales intracelulares complejas es la secreción pulsátil controlada de las seis hormonas tróficas hipofisarias: ACTH, GH, PRL, TSH, FSH y LH (fig. 8.4). El control temporal y cuantitativo de la secreción de hormonas hipofisarias resulta fundamental para la integración fisiológica de los sistemas hormonales periféricos, como se pone de manifiesto en el ciclo menstrual, que depende de un control de pulsos hormonales complejo y regulado de forma precisa.

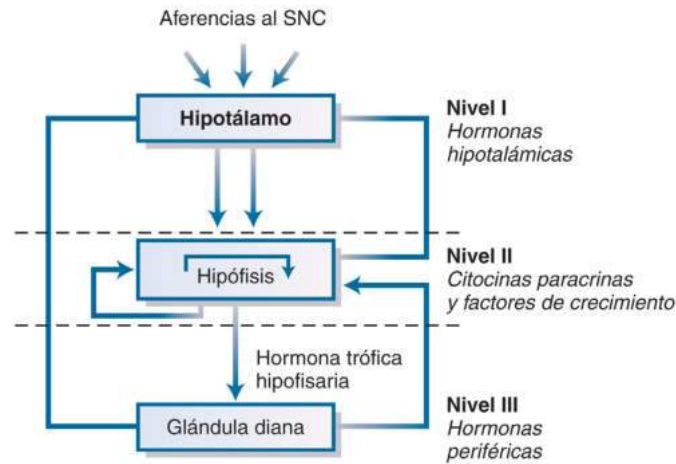
Fisiología y trastornos del eje hormonal hipofisario

Prolactina

Fisiología

La PRL se produce primariamente por las células lactótropas hipofisarias y es inhibida de forma tónica por la dopamina hipotalámica. La identificación de la PRL no se consiguió hasta 1970, porque la GH humana es muy lactógena y activa en los ensayos biológicos empleados para el aislamiento y medición de la PRL.⁵⁷ Además, las concentraciones de GH en la hipófisis humana son muy superiores a las de PRL (5-10 mg frente a ~100 µg).⁵⁸ Para distinguir la PRL

humana de la GH, la actividad lactógena derivada de los efectos de la GH se neutralizó con antisuero de GH; usando este ensayo, los sueros de mujeres posparto y de pacientes con galactorrea todavía presentaban alta actividad lactógena en presencia de anticuerpos contra GH.^{59,60} La purificación y aislamiento de la PRL por Friesen y el desarrollo de radioinmunoanálisis específicos demostró la utilidad de la medición de PRL para comprender la enfermedad humana.^{61,62}



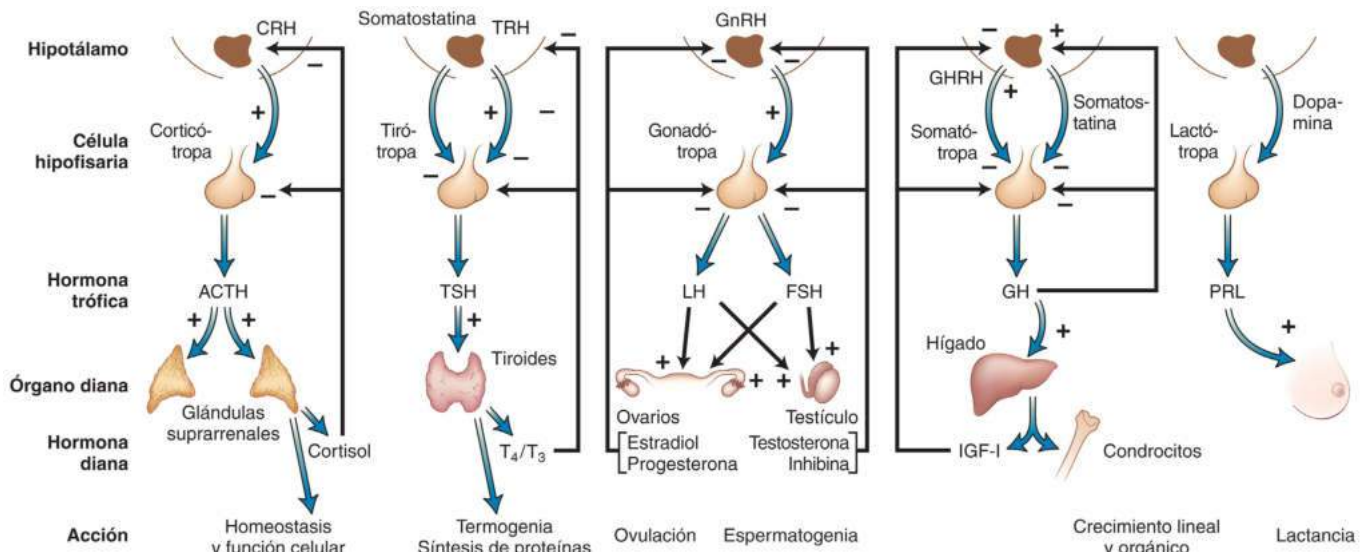
• **Figura 8.3** Modelo para la regulación de la secreción de hormonas en la adenohipófisis con tres niveles de control. Las hormonas hipotálámicas atraviesan el sistema porta y actúan directamente sobre sus células diana correspondientes. Las citocinas y los factores de crecimiento intrahipofisarios regulan la función trófica de las células por un control paracrino (y autocrino). Las hormonas periféricas ejercen una acción de inhibición mediante retroalimentación negativa de la síntesis y secreción de las correspondientes hormonas tróficas. SNC, sistema nervioso central. (Tomado de Ray D, Melmed S. Pituitary cytokine and growth factor expression and action. *Endocr Rev.* 1997;18:206–228.)

Células lactótropas

Aproximadamente un 15-25% de las células funcionales de la adenohipófisis son lactótropas. La mayor parte de las células que expresan PRL parecen originarse a partir de células productoras de GH. La ablación de las somatotropas por la expresión de los genes de fusión de la toxina diftérica-GH y de timidina cinasa-GH insertados en la línea germinal de ratones transgénicos elimina la mayor parte de las lactótropas, lo que sugiere que la mayor parte de las células productoras de PRL se originan a partir de somatotropas posmitóticas en ratones.⁶³ Dos células que expresan el gen de PRL son células grandes poliédricas dispersas por toda la glándula y células más pequeñas anguladas o elongadas, que se acumulan en las alas laterales y la cuña mediana. Existen gránulos secretores de PRL grandes (250-800 nm) en las células distribuidas de forma regular, mientras que en las laterales hay una menor cantidad de gránulos más pequeños (200-350 nm). Ocasionalmente células mamosomatótropas cosecretan PRL y GH, que se suelen almacenar dentro del mismo gránulo. En modelos animales, la función de las células lactótropas es heterogénea. Por tanto, la respuesta a la dopamina o la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y la relación variable de células secretoras de PRL y GH pueden depender de la localización de las células dentro de la hipófisis y también del entorno hormonal circundante, sobre todo del contenido estrogénico.⁶⁴ Aunque el número absoluto es similar en hombres y mujeres y no sufre cambios con la edad, durante el embarazo y la lactancia aparece una hiperplasia de células lactótropas,⁶⁵ que se resuelve a los pocos meses del parto.

Estructura de la prolactina

El gen de la PRL humana, localizado en el cromosoma 6,⁶⁶ se originó a partir de un solo gen ancestral común, que generó las proteínas relacionadas con PRL, GH y lactógeno placentario humano, relativamente homólogos.⁶⁷ Varios factores influyen sobre la expresión del gen de la PRL, incluida la concentración de estrógenos, dopamina y TRH.⁶⁸ El gen de PRL se transcribe de dos regiones promotoras alternativas, un promotor proximal que dirige la expresión específica en la hipófisis y el promotor en una región más distal que dirige la expresión extrahipofisaria (fig. 8.5; v. fig. 8.2).⁶⁹ La PRL es un polipéptido de 199 aminoácidos que contiene tres enlaces disulfuro intramoleculares



• **Figura 8.4** Control de los ejes hipotálamo-hipófisis-órganos diana. ACTH, hormona adrenocorticotrófica; CRH, hormona liberadora de corticotropina; FSH, hormona estimulante del folículo; GH, hormona del crecimiento; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; LH, hormona luteinizante; PRL, prolactina; T₃, triyodotironina; T₄, tiroxina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante de la tiroides. (Adaptado de Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest.* 2003;112:1603–1618.)

(v. fig. 8.5). Circula en la sangre en diversos tamaños: PRL monomérica («prolactina pequeña»; 23 kDa); PRL dimérica («prolactina grande»; 48-56 kDa) y macroprolactina («gran, gran prolactina» compuesta de prolactina unida a inmunoglobulinas; > 100 kDa).^{69a-72} La forma monomérica es la PRL más activa a nivel biológico. En respuesta a TRH, se observa un aumento de la proporción de la forma monomérica. Una forma glucosilada de PRL identificada en los extractos hipofisarios tiene menos actividad biológica que la forma no glucosilada.⁷³ La PRL monomérica se escinde en dos formas de 8 y 16 kDa,⁷⁴ y la variante de 16 kDa es antiangiogénica.^{75,76} De hecho, este producto de degradación de la PRL de 16 kDa se ha relacionado con la miocardiopatía periparto.⁷⁷ Recientemente se ha demostrado que el mecanismo que explica esta asociación es el efecto de la PRL de 16 kDa, también denominada como vaso-inhibina,⁷⁸ sobre las células endoteliales capilares, que estimula la producción del miR-146a, que a su vez ejerce un efecto paracrino sobre los miocardiocitos para inhibir el metabolismo mediante el bloqueo de la actividad de ERBB4, un receptor de tirosina cinasa, para alterar la función de los miocardiocitos. La disfunción cardíaca podría mejorar mediante la administración del agonista de dopamina bromocriptina, que disminuye las concentraciones de miR-146a al tiempo que mejora la función cardíaca.⁷⁹⁻⁸¹

Regulación

La secreción de PRL está sometida al control inhibitorio de la dopamina, producida por las células tuberoinfundibulares (TIDA) y el sistema dopaminérgico-tuberohipofisario-hipotalámico.^{82,83} La dopamina llega a las células lactótropas a través del sistema porta hipotalámico-hipofisario y se une a los receptores de dopamina de tipo 2 (D₂) en las lactótropas hipofisarias para inhibir la secreción de PRL.⁸⁴ A su vez, la PRL participa en la retroalimentación negativa para controlar su liberación mediante el incremento de la actividad de la tirosina hidroxilada y la consiguiente síntesis de dopamina en las neuronas TIDA.⁸³ En los ratones con deficiencia de PRL se

encuentra una reducción de la concentración de dopamina en la eminencia mediana.⁸⁵ Los ratones que no tienen el receptor D₂ desarrollan hiperprolactinemia y proliferación de células lactótropas.⁸⁴ Otros muchos factores modulan la secreción de PRL, aunque su importancia clínica o fisiológica sigue sin estar clara. Otros factores además de la dopamina inhiben la secreción de PRL, como la endotelina 1 y el TGF-β1, que actúan como factores inhibidores de PRL de tipo paracrino,^{86,87} y la calcitonina, que puede proceder del hipotálamo.⁸⁸ Varias sustancias realizan una actividad liberadora de PRL. Los factores de crecimiento, como el FGF básico y el factor de crecimiento epidérmico (EGF), inducen la síntesis y secreción de PRL. Los neuropéptidos que actúan a través de receptores acoplados a proteínas G para estimular la PRL incluyen el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), el péptido liberador de prolactina (PrRP), los péptidos opioides y la TRH.^{88a-88c,89} Los estrógenos estimulan la transcripción del gen de PRL y la secreción de PRL,⁹⁰ lo que explica por qué las mujeres tienen niveles más altos de PRL, particularmente durante la fase menstrual periovulatoria y en el embarazo.^{91,92} Las funciones fisiológicas de otros neuropéptidos (p. ej., neurotensina, sustancia P, bombesina, colecistocinina, serotonina e histamina) en la regulación de la secreción humana de PRL no están del todo claras.⁹³ La evidencia también sugiere un ciclo corto de retroalimentación de la PRL que regula negativamente su propia secreción, ya sea mediante aumento del recambio hipotalámico de las neuronas TIDA o mediante acciones autocrinas directas.⁹³⁻⁹⁵

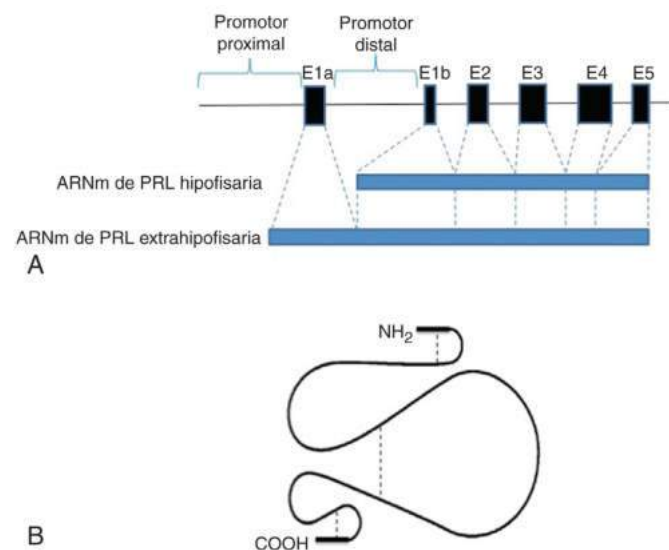
Secreción de prolactina

La velocidad de producción calculada para la PRL oscila entre 200 y 536 μg/día/m², y la velocidad de eliminación metabólica va de 40 a 71 ml/min/m².⁹⁶ La PRL se elimina con rapidez, y la semivida calculada en la circulación se mueve entre 26 y 47 min. La secreción de PRL se produce de forma episódica en 4-14 pulsos secretorios durante 24 h^{97,98} y las cantidades más altas se encuentran durante el sueño y las mínimas entre las 10 de la mañana y el mediodía.⁹⁹ La elevación nocturna se relaciona con el sueño y se ha demostrado una relación temporal entre los ciclos de sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y no REM.¹⁰⁰ Las concentraciones de PRL disminuyen con la edad en ambos sexos. En los hombres ancianos, se produce menos PRL en cada pico de secreción comparado con los hombres jóvenes.¹⁰¹ Las mujeres posmenopáusicas tienen menos concentraciones medias de PRL en el suero y una frecuencia de pulsos de PRL inferior a las premenopáusicas, lo que sugiere que los estrógenos estimulan estos dos parámetros.⁹²

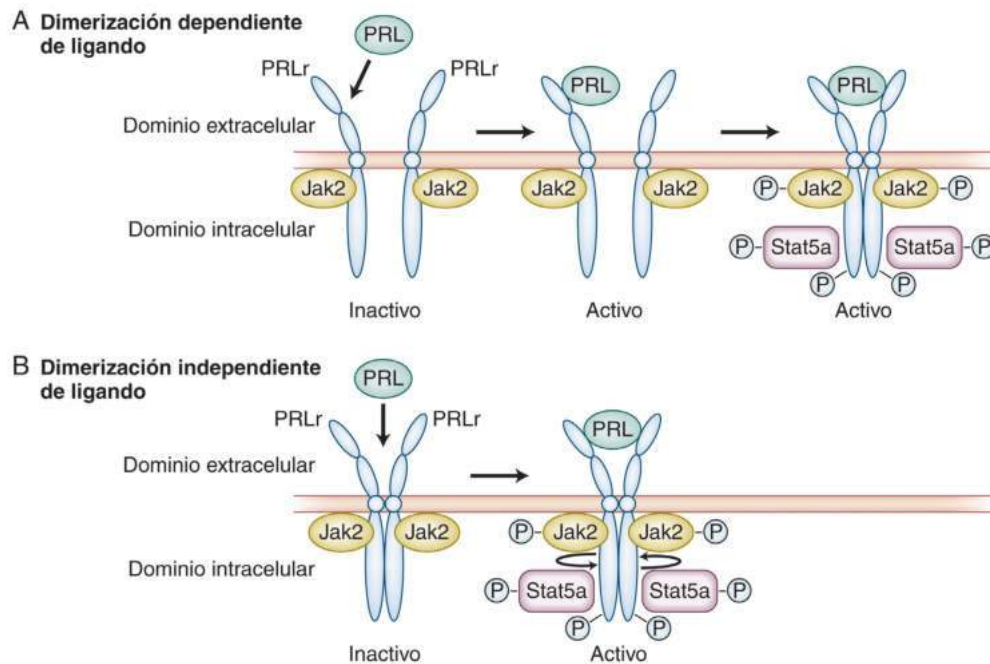
Acción de la prolactina

El gen del receptor de PRL es miembro de la superfamilia de receptores de citocinas,¹⁰² localizado en el cromosoma 5p13, con un dominio extracelular, un dominio hidrófobo transmembrana y una región intracitoplásmica homóloga al receptor de GH¹⁰³ (fig. 8.6). La dimerización del receptor de PRL ocurre por un mecanismo dependiente o independiente del ligando, y una sola molécula de PRL se une a ambos componentes del dímero receptor, fosforilando las moléculas transductoras de señal y activadoras de transcripción/cinasa Janus intracelular (JAK-STAT) tras la unión de PRL. Dos sitios de unión del ligando resultan clave para la formación del complejo receptor-ligando trimérico y la posterior transmisión de señales.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ El receptor de PRL induce la fosforilación de las tirosinas y la activación de JAK2 y STAT1, STAT3, STAT5A y STAT5B.^{107,108} La fosforilación de STAT5A es particularmente importante para el desarrollo de la glándula mamaria y la lactogenia.¹⁰⁹

Los receptores de PRL se expresan de forma ubicua en el tejido mamario, así como en la hipófisis, el hígado, la corteza suprarrenal, los riñones, la próstata, los ovarios, los testículos, el intestino, la epidermis, los islotes pancreáticos, el pulmón, el miocardio, el encéfalo y los linfocitos. La regulación de la producción de leche ocurre por una cascada de acontecimientos intracelulares. Los ratones homocigóticos



• **Figura 8.5** Representación esquemática del gen y de la proteína PRL humana. **A.** El gen *PRL* consta de cinco exones (E1-E5). La transcripción del gen *PRL* está regulado por dos regiones promotoras independientes, de dos primeros exones alternativos en vía ascendente (1a y 1b). Las regiones promotoras proximales dirigen la expresión específica de la hipófisis, mientras que la región promotora distal dirige la expresión extrahipofisaria. Los exones 1a y 1b codifican secuencias 5'-no traducidas, por lo que las secuencias de codificación de proteínas de ambas transcripciones son idénticas. **B.** La PRL es una proteína de 23 kDa compuesta de 199 aminoácidos con tres enlaces disulfuro (*líneas sombreadas*).



• **Figura 8.6** Dimerización del receptor de prolactina (PRLr) dependiente e independiente de ligando. **A.** Modelo de dimerización dependiente de ligando. El PRLr es una forma monomérica en la membrana celular. En primer lugar, una molécula de prolactina (PRL) se une a un monómero del PRLr a través del sitio de unión 1, y este complejo 1:1 recluta a continuación al segundo PRLr en el sitio de unión 2. La dimerización de los dos PRLr condiciona cambios activadores en el dominio intracelular, con la consiguiente transducción de la señal de PRL, como la fosforilación (P) de la cinasa Janus 2 (Jak2), la fosforilación del PRLr y el reclutamiento y fosforilación del transductor de señales y activador de la transcripción (Stat5). **B.** Modelo independiente de ligando. Existe una forma dimérica de PRLr en la membrana celular en ausencia de ligando. Los receptores se mantienen en forma inactiva hasta que la unión de PRL a este complejo preformado induce cambios activadores en el dominio intracelular, lo que conduce a la fosforilación de Jak2, la fosforilación del PRLr y el reclutamiento y fosforilación de Stat5. (Tomado de Clevenger C, Gadd SL, Zheng J. New mechanisms for PRLr action in breast cancer. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20:223–229.)

a los que se inactiva el receptor de PRL son infértiles.¹⁰⁴ Un grupo de pacientes con fibroadenomas mamarios múltiples tienen una mutación con ganancia de función que permite la actividad constitutiva del receptor de PRL.¹¹⁰ Se han desarrollado antagonistas del receptor de PRL para inhibirlo en los trastornos sensibles a PRL, entre los que se incluyen los prolactinomas, los tumores de mama y los tumores de próstata resistentes.^{106,111}

La PRL es clave para la supervivencia de la especie humana, dado que es responsable de la producción de leche durante el embarazo y la lactancia. Otras funciones biológicas que se asignan a la PRL incluyen efectos metabólicos, reproductores e inmunitarios.^{69,93} Aunque es evidente que la PRL y su receptor son cruciales en los animales inferiores,¹¹² todavía no se ha definido por completo la influencia de la PRL sobre la conducta materna en las personas.

Desarrollo de las glándulas mamarias

La PRL no es esencial para el desarrollo puberal de la mama, para el cual es necesaria la GH, cuya acción viene mediada por el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1).^{113–115} En el momento del nacimiento, la glándula mamaria de los roedores es una almohadilla grasa con pequeñas áreas de un primordio ductal, que se diferencia en los elementos glandulares de la mama puberal por influencia de los estrógenos, GH e IGF-1. En la pubertad, un aluvión de estrógenos comienza el proceso de desarrollo. Se forman las yemas terminales y esto determina el proceso de desarrollo mamario mediante la ramificación y extensión hacia la sustancia de la almo-

hadilla de grasa mamaria, lo que da origen a una red de conductos que llenan virtualmente por completo toda esta almohadilla.^{116,117} La GH actúa sobre el compartimento de estroma mamario para elaborar IGF-1, que a su vez estimula la formación de las yemas terminales y los conductos en sinergia con los estrógenos.^{115,118} La proteína relacionada con la hormona paratiroidea resulta fundamental para el desarrollo de la mama fetal,¹¹⁹ y el crecimiento epidérmico es clave para el desarrollo mamario puberal.¹²⁰ La progesterona, posiblemente asociada a GH y PRL, condiciona la formación de «una decoración» de lobulillos a lo largo de los conductos, que son los precursores de las auténticas glándulas.¹²¹ En los humanos, el desarrollo puberal de la mama comienza en las niñas entre los 8 y 13 años (v. escala del desarrollo de Tanner, capítulo 24). Cuando se termina el desarrollo, las glándulas mamarias puberales quedan quiescentes hasta el embarazo, aunque durante el ciclo menstrual experimentan cambios cíclicos.

Durante la gestación humana, se produce una proliferación de elementos alveolares de las glándulas mamarias, que empiezan a elaborar proteínas de la leche y calostro. En la semana 3-4 de embarazo se observa la gemación del conducto terminal, seguida de la formación de lobulillos-alvéolos, y al final del primer trimestre ya existen alvéolos verdaderos. Los elementos glandulares proliferan más y aparecen productos de secreción en las luces alveolares. Durante el tercer trimestre se pueden reconocer gotículas de grasa en el interior de las células alveolares y las glándulas están llenas de calostro.¹²² La combinación de estrógenos, PRL, progesterona y posiblemente IGF-1 y hormonas

placentarias es responsable en gran medida de esta fase del desarrollo mamario.¹²³ En los ratones con una rotura dirigida del gen de PRL se observa una alteración en la formación de estructuras alveolares.⁸⁴ De un modo parecido, las mujeres con una deficiencia aislada de PRL no pueden dar lactancia.¹²⁴ En los ratones que no tienen receptor para la progesterona no se forman los lobulillos-alvéolos.¹²⁵ Es interesante que solo una minoría de las mujeres tienen leche que se pueda extraer durante el embarazo, posiblemente por los efectos inhibidores del estradiol¹²⁶ y la progesterona¹²⁷ sobre la producción de leche inducida por PRL.

Lactancia

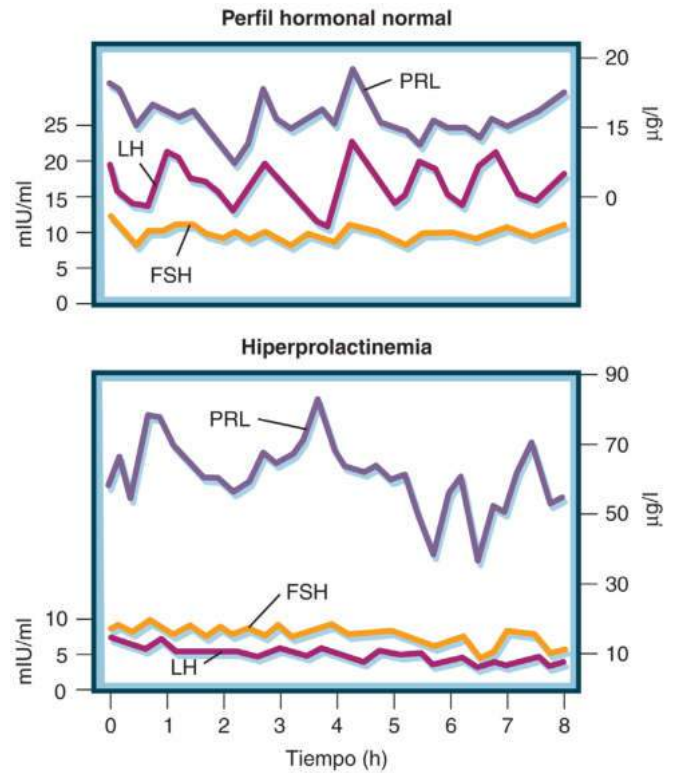
La lactancia activa se debe en parte a la atenuación de las concentraciones de estrógenos y progesterona y la elevación de las de PRL tras el parto. La succión también incrementa la producción de leche tras el parto, y es esencial para mantener la lactancia por sus efectos sobre la producción de hormonas hipofisarias y porque vacía la glándula mamaria de leche.¹²⁸ La acumulación de leche inhibe su síntesis, lo que explica por qué es preciso un cierto nivel de actividad lactacional para conseguir buenos resultados. Cuando no se produce succión, las concentraciones de PRL, que aumentan durante todo el embarazo, se normalizan a los 7 días del parto.¹²⁹ Aunque la PRL es clave para la producción de leche, la cantidad generada no se correlaciona de forma estrecha con las concentraciones séricas de PRL.¹³⁰ La succión también estimula la liberación de oxitocina en la neurohipófisis y, a diferencia de lo que sucede con la PRL, las respuestas de la oxitocina no disminuyen hasta 6 meses si persiste la lactancia. La oxitocina induce la contracción de las células mioepiteliales, y produce la salida de la leche.¹³¹ La oxitocina también ejerce importantes efectos sobre la proliferación de células alveolares.

Función reproductora

La lactancia determina amenorrea e infertilidad secundaria, una forma de anticoncepción natural que depende de la frecuencia y duración de la lactancia. Las mujeres kung, cazadoras y recolectoras, alimentan a los lactantes unas cuatro veces cada hora y a demanda durante la noche y tienen una media de 4,7 niños durante su edad fértil.¹³² Por el contrario, los huteritas de América del Norte tienen una media de 10,6 hijos durante su edad fértil, posiblemente porque la lactancia se realiza con un protocolo rígido, emplean suplementos alimentarios e interrumpen este tipo de alimentación al año. La amenorrea y la infertilidad resultan de la mediación de los efectos inhibidores de la PRL sobre la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica (GnRH) y la secreción de las gonadotropinas hipofisarias, lo que reduce tanto la amplitud como la frecuencia de pulsos de LH (fig. 8.7).¹³³ En el modelo de ratón hiperprolactinémico se redujo la inmunorreactividad de la kisspeptina hipotalámica y la administración de kisspeptina recuperó la ciclicidad estrogénica, la ovulación, y las concentraciones de LH y FSH circulantes. Además, se ha demostrado que las neuronas productoras de kisspeptina expresan receptores para PRL.¹³⁴ En conjunto, estos datos indican que la kisspeptina puede ser el nexo que falta entre la hiperprolactinemia y el hipogonadismo hipogonadotrópico, la anovulación y la infertilidad asociados.^{135,136} De hecho, la administración de kisspeptina a mujeres con amenorrea hipotalámica inducida por hiperprolactinemia demostró que reactiva la secreción de gonadotropina.^{136a} Durante la lactancia, diversos factores metabólicos inducidos por el equilibrio energético negativo probablemente contribuyen también a la pérdida de la secreción pulsátil de GnRH y LH.

Otras acciones

Las primeras evidencias indicaban que la PRL regula la función inmunitaria. Sin embargo, ahora, algunos datos parecen sugerir que la PRL puede no tener importancia para esta función,¹³⁷ dado que la



• **Figura 8.7** Efecto de la hiperprolactinemia sobre los patrones de secreción de la hormona estimulante del foliculo (FSH) y la hormona luteinizante (LH) que producen hipogonadotropismo en las mujeres. PRL, prolactina. (Adaptado de Tolis G. Prolactin: physiology and pathology. *Hosp Pract.* 1980;15:85-95.)

inmunidad innata no se altera en los ratones transgénicos que no tienen receptor PRL (PRLR^{-/-}) o PRL (PRL^{-/-}).^{84,138} La prolactina ha demostrado tener efecto sobre el comportamiento materno en roedores, pero su papel en humanos no está definido. Otros roles que se han propuesto para la prolactina incluyen efectos sobre la neurogenia, el metabolismo y la homeostasis de la glucosa, la regulación del apetito y la homeostasis del calcio y el hueso.^{69,93}

Determinaciones de prolactina

Las mediciones actuales de PRL se basan en ensayos inmunoradiométricos o de quimioluminiscencia, y son altamente específicos en distinguir la PRL de la GH. La concentración de GH sérica puede medirse en concentración por masa (µg/l o ng/ml), concentración molar (mmol/l o pmol/l) o unidades internacionales (mUI/l). Dado que estas muestras se suelen medir con una dilución única, las concentraciones extremadamente elevadas de PRL pueden saturar los anticuerpos de captura y señal, evitando la detección de concentraciones muy aumentadas de PRL, lo que se traduce en valores falsamente bajos.¹³⁹ Este «efecto gancho» puede aparecer en los macroadenomas secretores de PRL y explica que se diagnostiquen como adenomas no funcionantes. En los pacientes con macroadenomas y evidencia clínica concluyente de hiperprolactinemia, se deberían diluir las muestras séricas hasta 1:100 antes de medir la concentración.

Por el contrario, la macroprolactina, una forma fisiológicamente inactiva de la prolactina unida a IgG, puede conducir a un resultado de prolactina falsamente elevado, lo que da lugar a un diagnóstico erróneo de hiperprolactinemia. El diagnóstico erróneo se puede evitar indicando al laboratorio que debe pretratar el suero con polietilenglicol para precipitar la macroprolactina antes del inmunoanálisis para prolactina en el sobrenadante extraído del suero.¹⁴⁰

TABLA 8.3 Etiología de la hiperprolactinemia**Fisiológica**

Embarazo
Lactancia
Estrés
Sueño
Coito
Ejercicio

Patológica**Lesiones en el tallo hipotalámico-hipofisario**

Tumores
Craneofaringioma
Extensión hipofisaria de masa supraselar
Meningioma
Disgerminoma
Metástasis hipotalámicas
Granulomas
Infiltraciones
Quiste de Rathke
Radiación
Traumatismos: sección del tallo hipofisario, cirugía sobre la silla, traumatismo craneal

Hipofisaria

Prolactinoma
Acromegalia
Macroadenoma (compresivo)
Idiopáticas
Adenoma plurihormonal
Hipofisitis linfocítica
Masa paraselar
Macroprolactinemia

Trastornos sistémicos

Insuficiencia renal crónica
Síndrome del ovario poliquístico
Cirrosis
Seudociesis
Convulsiones epilépticas
Radiación craneal
Tórax: neurógeno, traumatismo sobre la pared torácica, cirugía, herpes zóster

Genética

Mutación inactivadora del receptor de prolactina

Farmacológica**Neuropéptidos**

Hormona liberadora de tirotrópina

Hipersecreción inducida por fármacos

Bloqueantes del receptor de dopamina
Fenotiacinas: clorpromacina, perfenacina
Butirofenonas: haloperidol
Tioxantenos
Metoclopramida

Inhibidores de la síntesis de dopamina
 α -metildopa

Agotamiento de las catecolaminas
Reserpina

Agonistas colinérgicos

Fisostigmina

Antihipertensivos

Labetalol
Reserpina
Verapamilo

Antihistamínicos H₂

Cimetidina
Ranitidina

Estrógenos

Anticonceptivos orales
Supresión de los anticonceptivos orales

Antiepilépticos

Difenilhidantoína

Neurolépticos

Clorpromacina
Risperidona
Promacina
Prometacina
Trifluoperacina
Flufenacina
Butaperacina
Perfenacina
Tietilperacina
Tioridacina
Haloperidol
Pimocida
Tiotixeno
Molindona

Opiáceos y antagonistas de los opiáceos

Heroína
Metadona
Apomorfina
Morfina

Antidepressivos

Antidepressivos tricíclicos: clomipramina, amitriptilina
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: fluoxetina

Deficiencia de prolactina**Causas**

La deficiencia de PRL puede ser secundaria a mutaciones en los factores de transcripción implicados en el desarrollo de la estirpe lactótopa, como POU1F1, PROP1, LHX3, LHX4 y HESX1 (v. [tablas 8.1 y 8.2](#)). En estos casos existen deficiencias de otras hormonas adenohipofisarias además de la deficiencia de PRL, y el espectro de deficiencias hormonales hipofisarias dependerá del gen afectado.⁴⁸ La deficiencia de PRL se ha descrito también en relación con un hipotiroidismo central en

un subgrupo de pacientes con síndrome por deficiencia del miembro 1 de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IGFS1).¹⁶⁷

Manifestaciones

La única manifestación clínica conocida de la deficiencia de PRL es la incapacidad de lactar tras el parto. La deficiencia aislada de PRL es infrecuente, pero se ha descrito en asociación con autoanticuerpos dirigidos de forma específica frente a las células hipofisarias secretoras de PRL.¹⁶⁸ La mayor parte de los pacientes con deficiencias adquiridas

de PRL tienen evidencias de otras deficiencias de hormonas hipofisarias asociadas a una lesión hipofisaria.¹⁶⁹ El infarto de la hipófisis tras una hemorragia posparto, denominado síndrome de Sheehan, se ha reconocido desde hace tiempo como causa de hipopituitarismo.¹⁷⁰ En los países desarrollados, la hemorragia posparto es una causa menos frecuente de síndrome de Sheehan que antes, en gran medida por los mejores cuidados obstétricos. No existe ningún preparado de PRL para estas mujeres en el mercado, aunque los estudios con PRL recombinante humana han demostrado un aumento del volumen de leche en mujeres con deficiencia de PRL o insuficiencia lactacional.¹⁷¹

Hiperprolactinemia

Causas

Las causas de hiperprolactinemia pueden ser fisiológicas, patológicas o inducidas por fármacos^{141,142} (tabla 8.3).

Causas fisiológicas

Embarazo. Durante el embarazo se puede producir una duplicación del tamaño de la hipófisis o incluso un aumento mayor,⁶⁵ como consecuencia del marcado aumento del número de células productoras de PRL. Las concentraciones de PRL sérica aumentan 10 veces la concentración normal durante el embarazo normal,¹²⁹ y las concentraciones de PRL en el líquido amniótico son 100 veces superiores a las de la sangre materna o fetal.¹²⁹

Succión. La succión aumenta las concentraciones séricas de PRL hasta 8,5 veces en las madres lactantes.^{143,144} Cuando se mantiene la lactancia, las concentraciones de PRL disminuyen, pero cada episodio de succión sigue determinando un aumento episódico de la PRL sérica. Las concentraciones séricas medias fueron 162 µg/l a las 2-4 semanas del parto, 130 µg/l a las 5-14 semanas y 77 µg/l a las 15-24 semanas.¹⁴⁵ No está claro por qué se mantiene la producción activa de leche a pesar de la reducción progresiva de las concentraciones de PRL tras el parto.

Hiperprolactinemia idiopática. Un aumento de las concentraciones de PRL circulantes en los pacientes sin una causa identificada se considera idiopático, y estos pacientes son relativamente resistentes a los tratamientos con agonistas de la dopamina. Las concentraciones séricas medias de PRL en los pacientes con hiperprolactinemia idiopática suelen ser inferiores a 100 µg/l.¹⁴⁶

Macroprolactinemia. La PRL es un polipéptido monocatenario de 23 kDa, pero puede circular también en formas de peso molecular más alto. Las variantes de alto peso molecular de PRL pueden representar en algunos casos un 85% o más del total de PRL, pero en circunstancias normales predomina la variante de 23 kDa. La macroprolactinemia se refiere a estas moléculas grandes de PRL circulantes, compuestas de PRL unida a inmunoglobulinas, y que muestran una bioactividad marcadamente reducida. Pocas de las alteraciones clínicas esperadas en la hiperprolactinemia (disfunción sexual, hipogonadismo, galactorrea, osteoporosis) se describen en los pacientes con una macroprolactinemia.^{140,147} La detección selectiva de esta situación se puede realizar mediante la precipitación con polietilenglicol de muestras de suero. Una encuesta realizada en 2005 identificó macroprolactinemia en un 22% de 2.089 muestras con hiperprolactinemia.¹⁴⁸

Causas patológicas. La hiperprolactinemia patológica se puede deber a un prolactinoma, tumores hipofisarios o selares que inhiben la dopamina por compresión sobre el tallo hipofisario o interrupción de las conexiones vasculares entre la hipófisis y el hipotálamo. En una amplia serie de casos con confirmación histológica casi nunca se encontraron concentraciones de PRL sérica por encima de 2.000 mU/l (~100 µg/l) por disfunción del tallo.¹⁴⁹ Sin embargo, los prolactinomas pueden presentarse con cualquier grado de elevación de PRL.

La estimulación mamaria tiene un efecto mínimo sobre las concentraciones de PRL séricas. En 18 mujeres normales, las concentraciones séricas de PRL aumentan de una media de 10 a 15 µg/l durante la estimulación mamaria con bomba.¹⁴³ Las lesiones de la pared torácica (p. ej., en relación con un herpes zóster) también pueden asociarse a una hiperprolactinemia leve como consecuencia de la activación de vías neurógenas que inhiben la dopamina. Hasta un 20% de los pacientes

con hipotiroidismo presentan un aumento de las concentraciones de PRL.¹⁵⁰ El tratamiento del hipotiroidismo con hormona tiroidea normaliza la concentración de PRL sérica si la hiperprolactinemia se debe a la falta de hormona tiroidea.

La PRL está moderadamente elevada (media 28 µg/l) en los pacientes con una insuficiencia renal crónica y los dializados.¹⁵¹ Este aumento se debe en gran parte al incremento de los productos de degradación de PRL, como consecuencia en parte de una menor filtración glomerular. La disfunción sexual es frecuente en hombres dializados y la reducción de PRL con agonistas de la dopamina mejora la función sexual,¹⁵² aunque no normaliza la menstruación en la mujer.¹⁵³ Los efectos secundarios de los agonistas de la dopamina en pacientes con insuficiencia renal pueden agravarse por los desplazamientos de líquido y las múltiples interacciones medicamentosas. Las concentraciones de PRL aumentan en respuesta al estrés, se correlacionan con el grado de este y en general se normalizan cuando desaparece. Las concentraciones séricas medias máximas de PRL de 19 mujeres sometidas a anestesia general fueron 39 µg/l inmediatamente antes de la intervención, 173 µg/l durante esta y seguían altas a las 24 h de terminarla con valores de 47 µg/l.¹⁵⁴ Los traumatismos cerebrales también puede provocar hiperprolactinemia, a menudo acompañada de diabetes insípida o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) y otras deficiencias de las hormonas de la adenohipófisis. Un metaanálisis mostró que el 34% de los pacientes desarrollan hiperprolactinemia después de la radiación craneal e hipotalámica, posiblemente debido a una disminución de la secreción hipotalámica de dopamina.^{154a}

Se ha descrito hiperprolactinemia asociada a una mutación del receptor inactivador de la prolactina en tres hermanas con oligomenorrea.¹⁵⁵ La mutación impedía la unión al ligando y la transmisión distal de señales, como se demostró *in vitro*. La presencia de hiperprolactinemia en estas mujeres afectadas sugiere una retroalimentación negativa central de la prolactina sobre su secreción en humanos, algo que se había demostrado previamente en estudios animales.^{84,85} Las mujeres afectadas fueron todas heterocigóticas para la mutación; la presencia de hiperprolactinemia sugiere que el receptor mutante puede interferir en la transmisión de señales por el receptor normal, codificado por un alelo de tipo salvaje, con la consiguiente falta de sensibilidad a la PRL. Dado que la aparición de oligomenorrea y la capacidad de lactar se contradicen con lo que cabría esperar en una situación de insensibilidad a la prolactina, todavía es preciso analizar mejor la función de la PRL y su receptor en las personas.⁸⁰

Hiperprolactinemia inducida por fármacos. Distintos fármacos provocan incrementos mínimos a moderados de la prolactina. Los fármacos neurolépticos aumentan la PRL por sus propiedades antagonistas sobre el receptor de dopamina, igual que sucede con los antipsicóticos atípicos que antagonizan tanto los receptores de dopamina como los de serotonina. La clozapina y la olanzapina inducen de forma débil la PRL, y la risperidona es un potente estimulador de la PRL.^{156,157}

Salvo que los pacientes muestren hipogonadismo, osteoporosis secundaria o galactorrea molesta, no es preciso tratar la hiperprolactinemia inducida por fármacos.¹⁵⁸ No siempre se debería asumir que la hiperprolactinemia de los pacientes que reciben fármacos que incrementan la PRL se debe a ellos. Siempre se debería descartar el prolactinoma, otras lesiones selares,¹⁵⁹ el hipotiroidismo y la insuficiencia renal como posibles causas de hiperprolactinemia que exigen un tratamiento activo. En los pacientes tratados con fármacos neurolépticos, si la situación clínica lo permite, se puede plantear una suspensión temporal del fármaco para ver si se normaliza la concentración de PRL.¹⁵⁸ Cuando no se normalice o sea imposible esta prueba, se debería realizar un RM hipofisaria. Cuando los neurolépticos aumenten las concentraciones de PRL, se puede probar un cambio a olanzapina, porque esta medicación tiene efectos mínimos sobre las concentraciones de PRL. A la hora de decidir si suspender un fármaco o usar otro alternativo, se deben medir los beneficios frente a los riesgos de este cambio o abandono.¹⁶⁰ Aunque el uso combinado de agonistas y antagonistas de la dopamina no se recomienda en general por el aumento del riesgo de efectos

secundarios, como hipotensión postural o agravamiento de la psicosis de base, algunos autores defienden la administración simultánea de ambos compuestos.¹⁶¹

Características clínicas

La galactorrea y la disfunción reproductora son las características fundamentales de la hiperprolactinemia patológica. Las mujeres presentan galactorrea asociada a una serie de trastornos menstruales, como infertilidad, oligomenorrea y amenorrea, mientras que los hombres presentan síntomas de hipogonadismo y efectos por masa tumoral, pero la galactorrea es infrecuente.

La galactorrea y la amenorrea fueron descritas en el siglo XIX por Chiari y Frommel.¹⁶² El síndrome de Chiari-Frommel incluye galactorrea posparto, amenorrea y «atrofia uteroovárica» en mujeres no lactantes. Este trastorno suele ser autolimitado y la fertilidad se suele recuperar cuando se normalizan las concentraciones de PRL, a veces incluso sin que aparezca un período menstrual interpuesto. Las pacientes con amenorrea, hiperprolactinemia y galactorrea posparto pueden tener en algunos casos prolactinomas, descubiertos con posterioridad. En la década de los cincuenta, Argonz y Del Castillo¹⁶³ y Forbes et al.¹⁶⁴ asociaron la galactorrea y la amenorrea con los tumores hipofisarios. En una serie de 18 pacientes de este tipo se encontró galactorrea y amenorrea hasta 11 años después del parto con una concentración media de PRL de 45 µg/l.¹⁵⁰

La secreción inadecuada por el pezón de sustancias parecidas a la leche puede persistir hasta 6 meses tras el parto o la interrupción de la lactancia. Si persiste más tiempo, la producción mantenida de leche se considera anormal y se deberían valorar otras causas de galactorrea. Este cuadro puede aparecer en mujeres u hombres y ser unilateral o bilateral, intenso o escaso, y mostrar un color y densidad variables. Cuando aparece sangre en el líquido de la galactorrea, podría ser indicio de un proceso patológico de base, como un papiloma ductal o un carcinoma, y estaría indicado realizar una ecografía o una mamografía. En 29 de 48 pacientes con tumores hipofisarios y galactorrea, las concentraciones de PRL fueron inferiores a 200 µg/l, posiblemente por la existencia de compresión del tallo, lo que sugería que tenían tumores hipofisarios distintos de los prolactinomas.¹⁵⁰ Es probable que la mayor parte de las pacientes con la denominada galactorrea con amenorrea idiopática sufran microprolactinomas. Un 50% de los pacientes con acromegalia tienen galactorrea, incluso en ausencia de hiperprolactinemia, porque la GH humana es un potente lactógeno y puede ocasionar galactorrea si está elevada.¹⁶⁵ La galactorrea normoprolactinéica en la menstruación regular es la causa más frecuente de galactorrea. Dos tercios de estas pacientes siguen teniendo galactorrea tras el parto, aunque tengan de nuevo reglas, y posiblemente no se trate de un cuadro patológico. Las concentraciones de PRL normales pueden permitir la producción de leche, dado que el tratamiento de estas pacientes con agonistas de la dopamina mejora la galactorrea. La galactorrea también puede aparecer de forma transitoria tras cirugías sobre la pared torácica, incluida la mamoplastia, y se produce en relación con reflejos neurales durante la estimulación del nervio intercostal.¹⁶⁶ El tratamiento óptimo de la galactorrea debería depender de la causa de base identificada. Sea cual sea la causa, la galactorrea secundaria a hiperprolactinemia mejora al resolverse esta.

Hormona del crecimiento

Fisiología

Células somatotropas

Las células mamosomatótropas que expresan PRL y GH se originan a partir de células madre acidófilas y se tiñen principalmente para PRL. Las somatotropas se localizan principalmente en las alas laterales de la adenohipófisis y representan un 35-45% de las células hipofisarias (v. fig. 9.1). Estas células ovoideas contienen prominentes gránulos secretores de hasta 700 µm de diámetro. Las estructuras de Golgi yux-

tanucleares son especialmente prominentes con los gránulos secretores en formación. La glándula alberga en total 5-15 mg de GH.¹⁷²

Estructura

El locus del gen de la hormona del crecimiento humana (hGH) mide unos 66 kb y contiene un cúmulo de cinco genes altamente conservados situados en el brazo largo del cromosoma humano 17q22-24.¹⁷³ Codifica las siguientes formas de hGH y somatotropina coriónica humana (hCS): hGH-N, hCS-L, hCS-A, hGH-V y hCS-B,¹⁷⁴ todas las cuales contienen cinco exones separados con cuatro intrones (fig. 8.8).

El gen de GH-N se expresa en células somatotropas hipofisarias y, en menor medida, en linfocitos, mientras que los genes de GH-V y CS se expresan en la placenta. El nivel de expresión del gen de GH en linfocitos es suficiente para jugar un papel local paracrino/autocrino inmunorregulador, pero es insuficiente para cumplir una función hormonal en lugares a distancia.

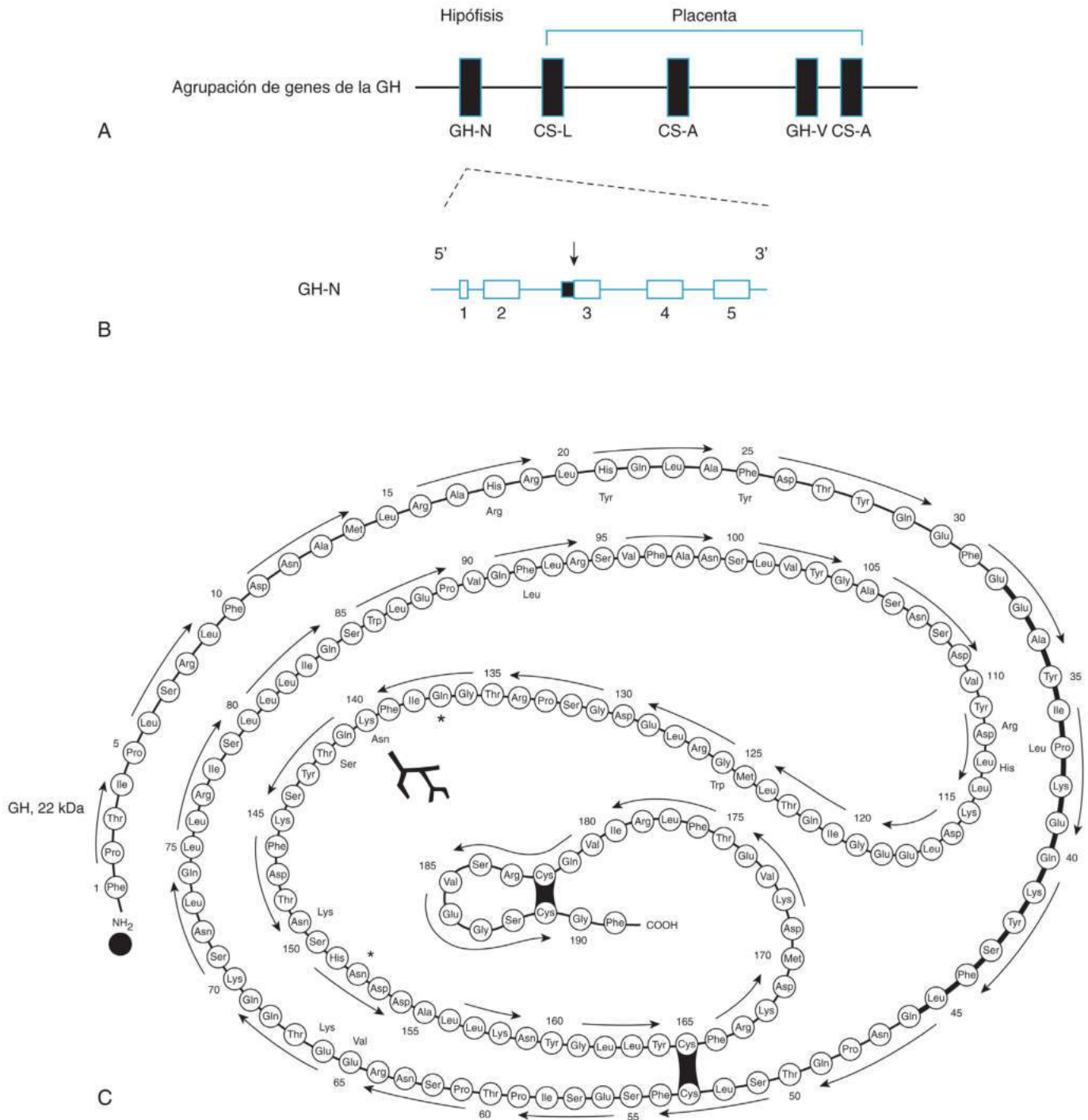
El gen de hGH-N codifica una proteína de 22 kDa (191 aminoácidos).¹⁷⁵ Los genes de hCS-A y hCS-B se expresan en el trofoblasto placentario.¹⁷⁶ hGH-V, expresada exclusivamente en el sincitiotrofoblasto placentario, codifica una proteína de 22 kDa, que aparece a mitad de la gestación como hGH-V2. Cuando las concentraciones de hGH-V son elevadas, las de hGH-N disminuyen de forma progresiva, lo que indica una regulación mediante retroalimentación del eje hipotalámico-hipofisario materno. Las concentraciones de hGH-V circulantes tras el parto disminuyen con rapidez y son indetectables transcurrida una hora.¹⁷⁷ hCS-L se encuentra en las vellosidades placentarias, pero se ha considerado un pseudogen.

La región promotora del gen de hGH contiene elementos *cis*, que intervienen en la transmisión de señales específica de la hipófisis y de las hormonas. El factor de transcripción POU1F1 aporta la expresión de GH específica del tejido y un segundo factor ubicuo, que se une a un sitio PIT1 alejado que contiene una secuencia de consenso para el factor de transcripción Sp1. PIT1 y Sp1 contribuyen a la activación del promotor de GH, dado que la mutación del sitio de unión de Sp1 atenúa la actividad del promotor.¹⁷⁸ Los sitios de hipersensibilidad ADNasa de la región de control del locus (LCR) localizados 14,5 kb proximales al promotor de hGH-N limitan la expresión de GH a las somatotropas y mamosomatótropas dentro de la población de células positivas con PIT1 durante el desarrollo.¹⁷⁹ Este locus alejado también juega un papel fundamental en mantener el nivel de expresión del gen de hGH en las somatotropas. La hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) estimula la síntesis y liberación de GH mediada por AMPc. La proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB) (CBP) se fosforila por una proteína cinasa A y es un cofactor para la activación de la GH humana dependiente de PIT1.

La molécula de GH, una hormona polipeptídica monocatenaria con 191 aminoácidos, se sintetiza, almacena y secreta por las células somatotropas. La estructura cristalina de hGH revela cuatro hélices α .¹⁸⁰ Las moléculas de GH circulantes comprenden varias formas heterogéneas: monómeros de 22 y 20 kDa; este último carece de los aminoácidos 32 a 46 eliminados por empalme alternativo del gen de la GH (v. fig. 8.8). El péptido de 22 kDa es el principal componente fisiológico, que representa el 75% de la secreción de GH hipofisaria, y el péptido de 20 kDa representa aproximadamente un 10%. La GH de 20 kDa tiene un aclaramiento metabólico más lento.¹⁸¹ La hipófisis también produce otra serie de variantes formadas a partir de modificaciones postraduccionales, incluidas dos formas desamidadas, aciladas y glucosiladas.¹⁸²

Regulación

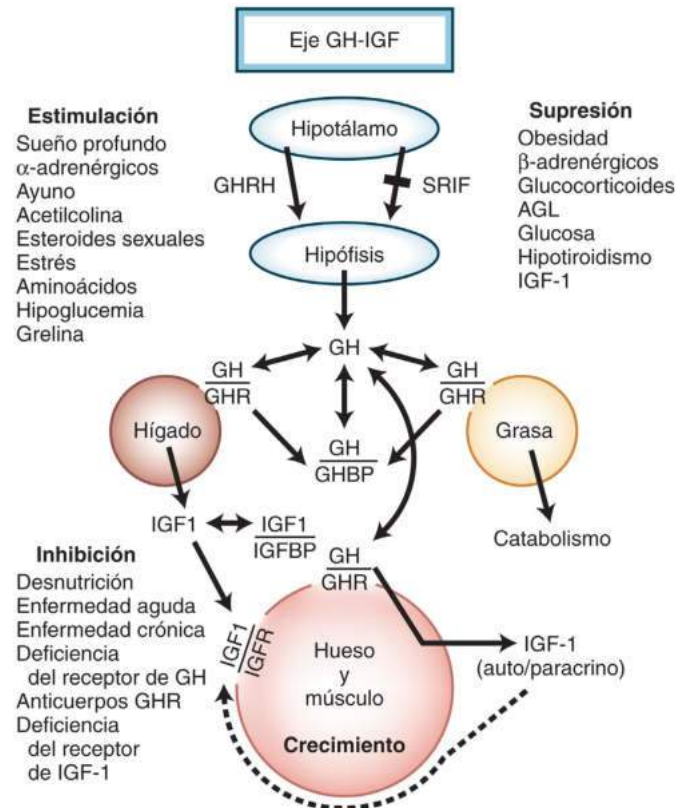
Los neuropéptidos, los neurotransmisores y los opiáceos actúan sobre el hipotálamo y modulan la liberación de GHRH y somatostatina (factor inhibidor de la liberación de somatotropina [SRIF]). Los efectos integrados de estas complejas influencias neurogénicas condicionan el patrón secretor final de GH (fig. 8.9). La apomorfina, un agonista del receptor de dopamina central, estimula la secreción de GH,¹⁸³



• **Figura 8.8** Representación esquemática del grupo de genes de la hormona del crecimiento humano **(A)** en el cromosoma 17 que contiene los genes GH-N, CS-L, CS-A, GH-V y CS-A. GH-N se expresa en la hipófisis, mientras que el resto se expresa en la placenta. CS-L y GH-V son las formas predominantes expresadas durante el embarazo. El gen GH-N **(B)**, que codifica la hormona del crecimiento humano, contiene cinco exones y cuatro intrones, y genera una proteína de 22 kDa de longitud completa **(C)**. El exón 3 contiene un sitio aceptor de empalme (flecha) que genera una isoforma de 20 kDa que carece de los aminoácidos 32 a 46, que se muestra con líneas engrosadas en el panel inferior junto a la hormona de 22 kDa. (C, por cortesía del Dr. G. Baumann.)

igual que la levodopa (L-dopa). La administración de L-dopa oral induce una respuesta de GH sérica breve en 1 h en personas sanas jóvenes. La noradrenalina aumenta la secreción de GH por las vías α -adrenérgicas e inhibe la liberación de GH por las vías β -adrenérgicas. La hipoglucemia inducida por insulina, la clonidina, la administración de arginina, el ejercicio y la L-dopa facilitan la secreción de GH por

sus efectos α -adrenérgicos.¹⁸⁴ El bloqueo β -adrenérgico aumenta la liberación de GH inducida por GHRH, posiblemente por una acción directa sobre la hipófisis o porque reduce la liberación hipotalámica de somatostatina. Las endorfinas y las encefalinas estimulan la GH y pueden explicar la liberación de esta durante el estrés físico intenso y el ejercicio extremo¹⁸⁴ (v. fig. 8.9). La galanina, un neuropéptido de



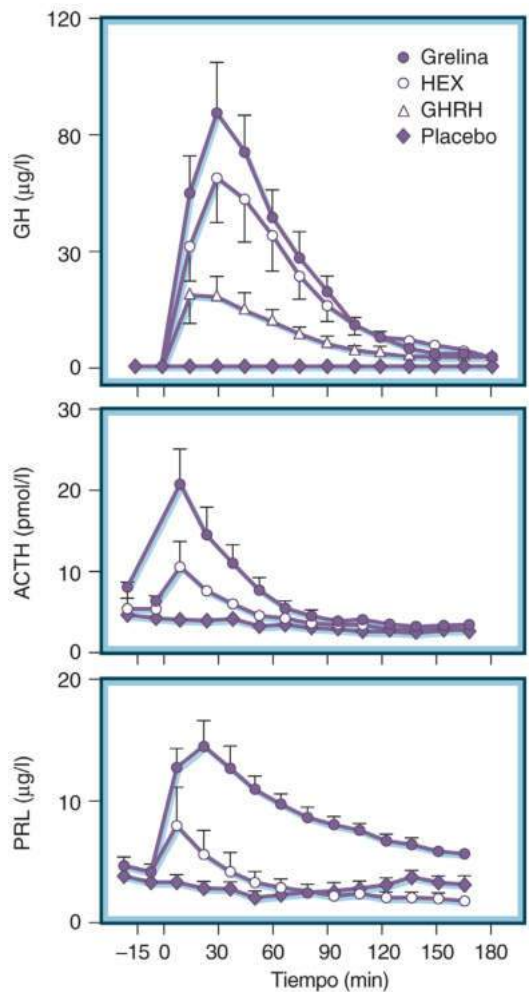
• **Figura 8.9** Eje hormona del crecimiento/factor de crecimiento similar a la insulina (GH-IGF). Diagrama simplificado del eje GH en el que participan las hormonas hipofisótropas que controlan la liberación hipofisaria de GH, la proteína transportadora de GH circulante (GHP) y su receptor de GH (GHR), IGF-1 y sus proteínas transportadoras, que dependen en gran medida de GH (IGFBP), y la capacidad de respuesta celular a GH e IGF-1, que interactúan con sus receptores específicos. AGL, ácidos grasos libres; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; IGFR, receptor de IGF-1; SRIF, factor inhibidor de la liberación de somatotropina (somatostatina). (Tomado de Rosenbloom A. Growth hormone insensitivity: physiologic and genetic basis, phenotype and treatment. *J Pediatr.* 1999;135:280-289.)

29 aminoácidos, induce la liberación de GH y fomenta las respuestas a GHRH. Las neuronas colinérgicas y serotoninérgicas y varios neuropéptidos estimulan la GH, incluidos la neurotensina, el VIP, la motilina, la colecistocinina y el glucagón.

La célula somatotropa expresa receptores específicos para GHRH,¹⁸⁵ secretagogos de GH y receptores de SRIF de los subtipos 2 y 5, que influyen en la secreción de GH.^{186,184} La GHRH induce de forma selectiva la transcripción del gen de GH y la liberación hormonal.¹⁸⁸ La GHRH induce un aumento rápido de las concentraciones de GH séricas, y se observan concentraciones más altas en las mujeres.¹⁸⁹ El SRIF suprime la secreción, pero no la biosíntesis, de GH.

Grelina

El aislamiento de la grelina del estómago ha revelado un sistema adicional de control de la GH (v. capítulo 39). La grelina es un péptido de 28 aminoácidos que se une al receptor del secretagogo de la hormona del crecimiento (GHS) para inducir liberación de GHRH hipotalámico y de GH hipofisario.¹⁹⁷ Un único residuo de serina 3 *n*-octanoilado confiere actividad de liberación de GH a la molécula. La grelina se sintetiza en los tejidos periféricos, especialmente en las células neuroendocrinas de la mucosa gástrica, así como en el hipotálamo. El control de la secreción de GH requiere GHRH/SRIF hipotalámicos, así como grelina.¹⁹⁸ La grelina estimula la liberación de GH de forma



• **Figura 8.10** Efecto de los secretagogos de GH sobre la secreción de GH, hormona adrenocorticotropa (ACTH) y prolactina (PRL) en pacientes sanos. Respuestas medias de las curvas (\pm error estándar de la media [EEM]) tras la administración de grelina (1 $\mu\text{g/kg}$), hexarelina (HEX, 1 $\mu\text{g/kg}$), hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) (1 $\mu\text{g/kg}$) o placebo. (Adaptado de Arvat E, Maccario M, Di Vito L, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue [GHS], in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1169-1174.)

dependiente de la dosis. Se requiere la presencia de GHRH para provocar liberación de GH, como se evidencia en pacientes con hipófisis intacta, pero función hipotalámica alterada, situación en la que el GHS no induce secreción GH.¹⁹⁹ Esto es porque la GHRH actúa como un coagonista alostérico para el receptor de grelina.²⁰⁰ Los agonistas del GHS también potencian la liberación de GH en respuesta a una dosis estimulante máxima de GHRH exógena. Después de una dosis de saturación de GHRH, la administración posterior de GHRH es ineficaz, aunque los agonistas del GHS sigan siendo efectivos.¹⁹² La grelina hipotalámica probablemente controla la secreción de GH, e interactúa con la GHRH y el SRIF.^{198,201,202} La grelina y los análogos hexapeptidérgicos sintéticos del receptor del GHS inducen una liberación de GH potente y reproducible también con modestos incrementos en PRL y ACTH/cortisol que ocurren con algunos GHS (fig. 8.10). El receptor del GHS utiliza distintas vías de señalización intracelulares del receptor de GHRH.^{199,200} Además de su acción de liberación de GH, existe una fuerte evidencia de que la grelina es una hormona pleótrona que regula el apetito, el equilibrio energético, el ritmo de sueño-vigilia, la motilidad gástrica, la homeostasis de glucosa, el crecimiento celular y la función cardíaca.^{203,204}

GH extrahipofisaria

La GH se expresa fuera de la hipófisis en el cerebro, las células inmunitarias, el aparato reproductivo (mama, ovario, testículo, próstata), el tracto gastrointestinal (hígado, páncreas, intestino) y los pulmones.²⁰⁵ La regulación de la GH en estos tejidos es poco conocida. Las evidencias sugieren que la GH mantiene el desarrollo y la función proliferativa, ya que actúa de manera autocrina y paracrina. La GH autocrina se une al GHR, que es translocado al núcleo, lo que induce la proliferación del ciclo celular.²⁰⁶ La expresión de GH extrahipofisaria está fuertemente implicada en la transformación neoplásica de la mama, la próstata y el colon.^{207,208}

Secreción

La secreción de GH es episódica y muestra un ritmo diurno, de forma que dos tercios del total de la secreción diaria de GH se producen durante la noche desencadenada por la aparición del sueño de ondas lentas. Los principales pulsos de secreción de GH que representan un 70% de la secreción diaria de GH se producen durante el primer episodio de sueño de ondas lentas.²⁰⁹ La secreción normal de GH se caracteriza por episodios de secreción separados por valles de secreción basal mínima durante la cual la GH resulta indetectable durante más de un 50% del período de 24 h. La concentración de GH es alta en la circulación fetal, con un valor máximo de aproximadamente 150 µg/l en la parte media de la gestación. Las concentraciones neonatales son inferiores (~30 µg/l), lo que posiblemente refleje un control mediante retroalimentación negativa por el aumento de las concentraciones de IGF-1 circulante. La producción de GH disminuye hasta alcanzar un nivel estable durante la infancia, y en el momento de la pubertad aumenta hasta duplicarse o triplicarse al final de esta. La secreción de GH comienza a disminuir exponencialmente a partir de la tercera década de la vida, y disminuye progresivamente con el avance de la edad hasta alrededor del 50% de lo observado en la tercera década.¹⁸⁴ La disminución de GH se debe a cambios en la amplitud del pulso más que a su frecuencia. Como media, la producción diaria de GH en la fase prepuberal es 200-600 µg/día y aumenta hasta 1.000-1.800 µg/día en el pico puberal.¹⁸⁴ Durante la edad adulta, la velocidad de producción oscila entre 200 y 600 µg/día y es más alta en las mujeres que en los hombres.^{184,210} La acumulación de grasa es responsable de un porcentaje importante de la disminución de la producción de GH durante el envejecimiento²¹¹ (tabla 8.4). El ejercicio y el estrés físico (incluidos los traumatismos con shock hipovolémico y la sepsis) aumentan las concentraciones de GH.¹⁸⁴ La privación emocional y la depresión endógena suprimen la secreción de GH.

Los niveles de IGF-1 en la infancia, la adolescencia y la edad adulta reflejan el estado de la producción de GH durante las correspondientes fases de la vida. Los niveles de IGF-1 son estables en el período posnatal y durante la infancia, aumentando al comienzo de la pubertad y alcanzando su punto máximo en la adolescencia tardía (fig. 8.11).⁵⁸³ Esta estrecha correlación a lo largo de la vida permite que los niveles de IGF-1 estratificados por la edad sean un marcador sérico valioso del estado de la GH en ambos sexos.

La nutrición juega un papel clave en la regulación de GH, en parte mediado por las acciones inhibitorias de la insulina.²¹² La malnutrición aumenta la secreción de GH, mientras que la obesidad tiene el efecto contrario. Estos efectos nutricionales se producen de forma aguda, como se pone de manifiesto en el ayuno, que amplifica la secreción de GH en 12 h²¹³ (fig. 8.12), y la ingesta de glucosa, que suprime la secreción de GH. Parece que los glucorreceptores centrales perciben las fluctuaciones de la glucosa más que las concentraciones absolutas. La administración intravenosa (i.v.) de aminoácidos aislados, como arginina y leucina, estimula la secreción de GH. Los ácidos grasos libres amortiguan los efectos de la infusión de arginina, el sueño, la L-dopa, el ejercicio y la GHRH sobre la liberación de GH.²¹⁴ La leptina juega un papel esencial en la regulación de la ingesta de alimentos y el consumo de energía,²¹⁵ y puede actuar como una señal metabólica estimulando

TABLA 8.4 Secreción de hormona del crecimiento en adultos^a

Intervalo	Adulto joven	Ayunas	Obesidad	Mediana edad
Secreción en 24 h (µg/24 h)	540 ± 44	2.171 ± 333	77 ± 20	196 ± 65
Picos de secreción (número en 24 h)	12 ± 1	32 ± 2	3 ± 0,5	10 ± 1
Pico de GH (µg)	45 ± 4	64 ± 9	24 ± 5	10 ± 6

^aAnálisis de deconvolución de la secreción de hormona del crecimiento (GH) en hombres adultos. Tomado de Thorer MO, Vance ML, Horvath E, et al. The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster D, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992:221-310.

la secreción de GH²¹⁶ gracias a interacciones con la somatostatina, la GHRH y el sistema del neuropéptido Y (NPY).

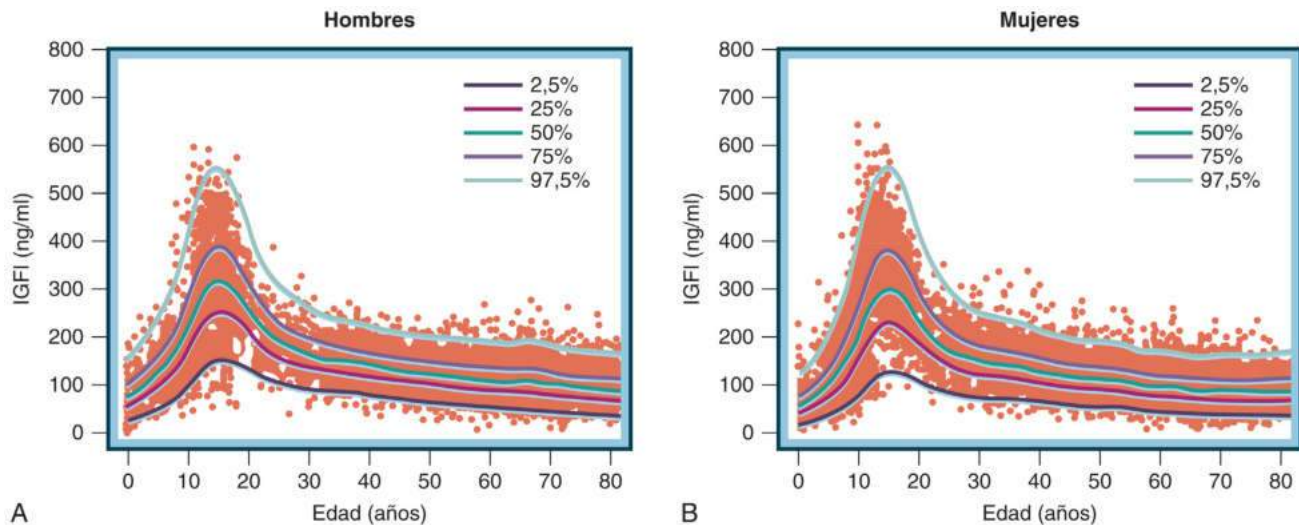
Interacción GHRH y SRIF

El SRIF hipotalámico y la GHRH se secretan en forma de ondas independientes e interactúan juntos para generar la liberación de GH pulsátil. El hipotálamo de rata libera GHRH y SRIF a 180° fuera de fase cada 3-4 h, lo que da lugar a niveles pulsátiles de GH. La administración de anticuerpos anti-SRIF eleva los niveles de GH, con secreción intacta de los pulsos de GH,¹⁹⁰ lo que implica que la secreción del SRIF hipotalámico genera valles de GH. Del mismo modo, los anticuerpos anti-GHRH eliminan pulsos espontáneos de GH. En humanos, la pulsatilidad de GH persiste cuando la GHRH está tónicamente elevada, como en la producción de GHRH por un tumor ectópico o durante la infusión de GHRH,¹⁹¹ lo que sugiere que el SRIF hipotalámico es en gran parte responsable de la pulsatilidad de GH. Sin embargo, los antagonistas de GHRH inhiben los pulsos de GH, lo que indica un papel importante en la generación de secreción pulsátil en humanos.¹⁹² La liberación de GH pulsátil, periódica, es el resultado de la secreción y acción coordinadas del SRIF y de la GHRH.

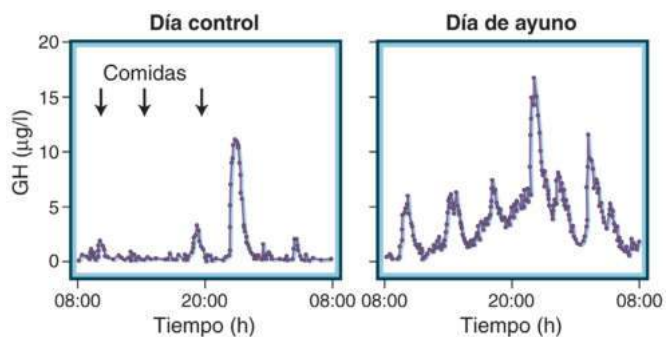
La estimulación crónica de GHRH, ya sea por infusión continua o la administración repetida de bolos, eventualmente desensibiliza la liberación de GH *in vitro* e *in vivo*, posiblemente debido al agotamiento de un *pool* GHRH-sensitivo de GH. El pretratamiento con GHRH también disminuye los sitios de unión somatotropos de la GHRH.¹⁹³ La GH estimula el SRIF hipotalámico, la GHRH y el SRIF autorregulan su propia secreción respectiva, y la GHRH estimula la liberación de SRIF.¹⁹⁴ La secreción de GH está más regulada por su factor de crecimiento objetivo, el IGF-1, que participa en un sistema de retroalimentación regulador periférico hipotalámico-hipofisario.^{195,196} El IGF-1 estimula la liberación hipotalámica de SRIF e inhibe la transcripción del gen de la GH hipofisaria y la secreción.

Interacción con otros ejes hormonales

Los glucocorticoides estimulan de forma aguda la secreción de GH, mientras que el tratamiento crónico con esteroides la inhibe. A las 3 h de la administración aguda de glucocorticoides, se produce un aumento de las concentraciones de GH, que siguen elevadas durante 2 h.²¹⁷ La administración de glucocorticoides a sujetos normales inhibe la secreción de GH estimulada por GHRH de una forma dependiente de la dosis.²¹⁷ Las hormonas tiroideas son necesarias para la función del sistema GH. Los esteroides gonadales regulan la secreción y acción de GH en ambos sexos. La testosterona estimula la secreción de GH, un efecto mediado a nivel central y dependiente de la aromatización previa a estrógenos.²¹⁸ En mujeres, los estrógenos estimulan la secreción de GH, evidente solo con la administración oral, pero no con adminis-



• **Figura 8.11** Rangos normales para el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). Puntos individuales y percentiles ajustados para IGF-1 en hombres (A) y mujeres (B). Se muestran los percentiles 2,5, 25, 50, 75 y 97,5%. (Reproducido a partir de Bidlingmaier M, Friedrich N, Emery RT, et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (IGF-I) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1712–1721.)



• **Figura 8.12** Efecto del ayuno sobre los patrones de secreción de la hormona del crecimiento (GH) en hombres sanos. (Tomado de Hartman ML, Veldhuis JD, Johnson ML, et al. Augmented growth hormone [GH] secretory burst frequency and amplitude mediate enhanced GH secretion during a two-day fast in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:757–765.)

tración parenteral, debido a un efecto de primer paso hepático, efecto que reduce la producción de IGF-1²¹⁹ y mejora la secreción de GH a través de la inhibición de retroalimentación reducida.²¹⁹ En las mujeres, la secreción endógena de GH se regula a nivel central mediante la aromatización de los andrógenos. Por tanto, en estas, los estrógenos actúan de forma central con un mecanismo paracrino como estimuladores, pero periféricamente tienen un efecto endocrino y fomentan la secreción de GH, reduciendo la inhibición por retroalimentación de IGF-1.²²⁰

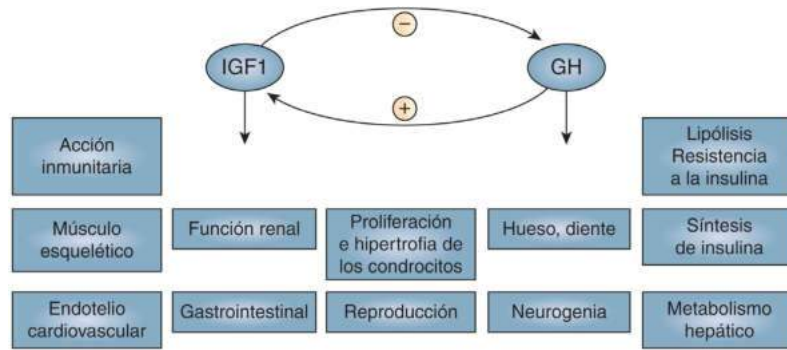
Acción

La hormona del crecimiento ejerce sus efectos pleótrofos directamente, e indirectamente a través de las acciones de IGF-1. Estas acciones mediadas estimulan el crecimiento y una serie de funciones en diversos tejidos, órganos y sistemas (fig. 8.13).

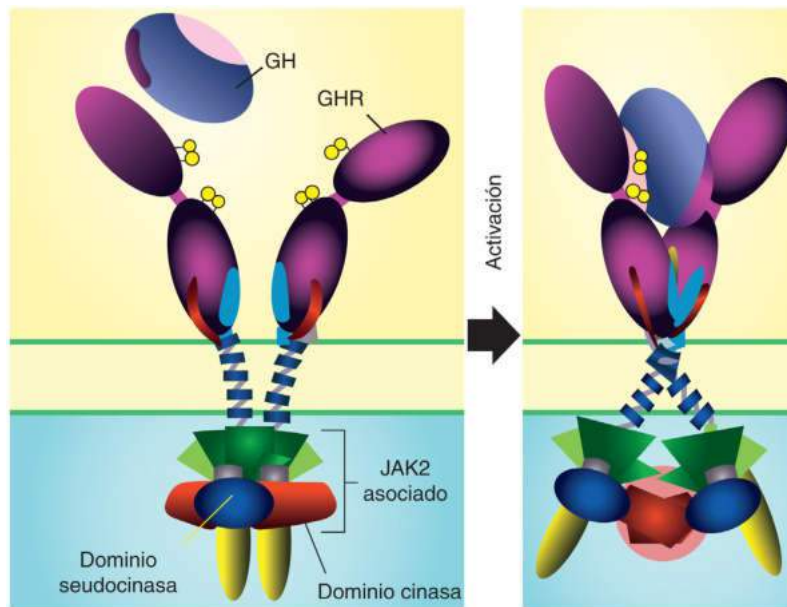
Señalización del GHR

La GH induce la transmisión de señales intracelulares a través de un receptor periférico, que inicia una cascada de fosforilación en la que participa la vía JAK-STAT.²²¹ El GHR es una proteína de 70 kDa con 620 aminoácidos de la superfamilia de receptores de citocinas de clase I/

hematopoyetina que está constituida por un dominio extracelular de unión a ligando, un dominio transmembrana único y un componente citoplásmico.²²² La superfamilia de GHR es homóloga a los receptores de PRL, interleucinas 2 (IL-2) a 7, eritropoyetina, interferón y factor estimulador de las colonias. Estos receptores existen como dímeros constitutivos. La activación del GHR se desencadena por la unión de GH a dos dominios distintos extracelulares de cada uno de los dos dímeros receptores (fig. 8.14). La unión reorienta y gira el receptor separando los dominios transmembrana, deslizando el dominio pseudocinasa inhibidor de una cinasa JAK lejos del dominio de cinasa del otro JAK dentro del complejo receptor dímero-JAK (v. fig. 8.14).^{223,224} Esto da lugar a la fosforilación de moléculas transmisoras de señales intracelulares,^{223,224} incluidas las activadoras de la transducción de señal de las proteínas de transcripción (STAT1, STAT3 y STAT5).²²⁵ Las proteínas STAT fosforiladas se trasladan directamente al núcleo celular, donde inducen la expresión de genes diana específicos de GH tras unirse al ADN nuclear. La STAT1 y la STAT5 también pueden interactuar de forma directa con la molécula de GHR.²²⁵ La GH induce también c-Fos, la fosforilación del sustrato 1 del receptor de la insulina y la síntesis de insulina. Otras vías de transmisión de señales intracelulares inducidas por GH son la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), la proteína cinasa C, SH2-β, SHP-2, SIRPA, SHC, FAK, CrkII, C-SRC, paxilina y tensina. La transmisión de señales intracelulares por GH se inhibe por la supresión de las proteínas transmisoras de señales por citocinas (SOCS), que interrumpen la vía JAK-STAT e inhiben así la acción de GH.²²⁶ En los ratones transgénicos con delección de SOCS2 aparece gigantismo, posiblemente por una acción no contrarrestada de GH. Dado que las proteínas SOCS se inducen también por las citocinas proinflamatorias, puede que los enfermos críticos o con insuficiencia renal desarrollen resistencia a GH en relación con SOCS inducida por citocinas.²²⁷ El esclarecimiento de la regulación por STAT/SOCS de los síndromes asociados a un trastorno en la transmisión de señales por GH posiblemente aportará información mecánica sobre la desregulación de la actividad de GH. El GHR se expresa en prácticamente todos los tejidos, como el hígado, el tejido graso, el músculo y el riñón, que muestran altos niveles de expresión.²²⁸ Un polimorfismo del GHR, que da lugar a la eliminación del exón 3, ha atraído un interés generalizado desde una observación en 2004 de que la señalización era un 30% más alta que la del receptor de longitud completa.²²⁹ Un metaanálisis reciente no encontró influencia



• **Figura 8.13** Principales acciones fisiológicas de la hormona del crecimiento y del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). Dado que la hormona del crecimiento utiliza el transductor de señal y el activador de la transcripción 5 (STAT5) para inducir al IGF-1 y para muchas de sus acciones directas, es difícil atribuir funciones específicas a la hormona del crecimiento o el IGF-1 para muchos efectos biológicos. Sin embargo, esas acciones que involucran una acción más directa de la hormona del crecimiento se colocan a la derecha, mientras que las que involucran la inducción de IGF-1 lo hacen a la izquierda, reconociendo que estas asignaciones pueden cambiar. Debemos tener en cuenta que el sistema de hormona del crecimiento-IGF-1 está regulado por el estricto circuito de retroalimentación negativa entre la producción hepática de IGF-1 y la secreción de hormona del crecimiento hipofisaria. *GH*, hormona del crecimiento; *IGF-1*, factor de crecimiento similar a la insulina 1. (Reproducido a partir de Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:515–525.)



• **Figura 8.14** Representación esquemática del receptor de GH en el estado basal (*izquierda*) y el estado activo (*derecha*). La unión de la GH a receptores predimerizados en dos sitios distintos conduce a una rotación cruzada y realineamiento, produciendo una separación de los dominios transmembrana inferiores. Esto provoca la separación de dos JAK2 asociados y la eliminación del dominio inhibitor de la pseudocinasa del dominio cinasa del otro JAK2, colocando los dos dominios de cinasa en posición para la transactivación, iniciando la fosforilación de tirosina del dominio citoplásmico del receptor y proteínas de señalización como STAT5. (Reproducido a partir de Brooks AJ, Dai W, O'Mara ML, et al. Mechanism of activation of protein kinase JAK2 by the growth hormone receptor. *Science.* 2014;344:1249783.)

convinciente del GHR con eliminación del exón 3 en la estatura, en respuesta al crecimiento inducido por GH en niños, en beneficios metabólicos del tratamiento sustitutivo con GH en adultos con déficit de la hormona del crecimiento (DGH), o en manifestaciones clínicas y respuesta al tratamiento en la acromegalia.²³⁰

El patrón de secreción de GH también determina la respuesta tisular a esta sustancia, junto con la cantidad secretada en términos absolutos. Los perfiles de secreción de GH específicos por sexo determinan la expresión que se encuentra en cada uno de ellos de las enzimas del citocromo P450. A su vez, los esteroides circulantes regulan la liberación neuroendocrina

de GH. Los SRIF al suprimir las concentraciones de GH entre los pulsos, sirven para masculinizar el ritmo ultradiano de GH. En los ratones que tienen una alteración del gen de SRIF, los patrones secretores de GH plasmática están elevados y la inducción de enzimas hepáticas pierde su dimorfismo sexual específico, pero estos animales conservan los patrones sexuales de crecimiento dimórficos.²³¹ Los patrones de crecimiento lineal y la inducción de enzimas hepáticas muestran un fenotipo específico por cada sexo, que depende de la mayor frecuencia de pulsos de GH medida por STAT5B. STAT5B es sensible a pulsos repetidos de inyección de GH,²³² a diferencia de otras respuestas inducidas por GH, que

se desensibilizan tras la administración repetida de esta sustancia. La pérdida de STAT5B en los ratones transgénicos altera el crecimiento de patrón masculino del cuerpo,²³³ con aparición de unas concentraciones de IGF-1 y testosterona de patrón femenino. La adecuada pulsatilidad de GH controla el crecimiento corporal mediado por STAT5B,^{234,235} pero no los efectos metabólicos de GH. En las personas, la secreción de GH también muestra dimorfismo sexual y regula las enzimas hepáticas P450.²³⁵ Parece que un patrón aplanado induce una mayor respuesta de IGF-1 y un menor grado de lipólisis.²³⁶

El IGF-1 media las actividades inductoras del crecimiento de GH por un mecanismo endocrino o paracrino.²³⁷ En los ratones, el IGF-1 paracrino sintetizado en los tejidos extrahepáticos resulta fundamental para el crecimiento, que persiste aunque se agote el IGF-1 hepático.²³⁸ Las mutaciones de GHR se asocian a una insensibilidad parcial o completa frente a GH y con falta de crecimiento. Estos síndromes se asocian a unas concentraciones circulantes de GH normales o elevadas, con reducción de las concentraciones de GHBP circulantes y bajas concentraciones de IGF-1 circulantes. Se han descrito múltiples mutaciones en los exones e intrones de GHR, tanto homocigóticas como heterocigóticas, que afectan principalmente al dominio de unión al ligando extracelular del receptor (v. capítulo 25).

Proteínas de unión a la hormona del crecimiento

Las dos proteínas de unión a la GH (GHBP) circulantes de alta y baja afinidad incluyen una GHBP de baja afinidad de 20 kDa y una GHBP de alta afinidad de 60 kDa, que corresponde al dominio extracelular del GHR y se une a la mitad de la forma de la GH circulante de 22 kDa.^{239,240} La GHBP de alta afinidad en humanos se genera por escisión proteolítica a través de la acción de la enzima convertidora del factor de necrosis tumoral α , una metaloproteasa.²⁴¹ La GH de 20 kDa se une preferentemente a la proteína de unión de baja afinidad, que no está relacionada con el GHR. Se ha propuesto que los niveles circulantes de GHBP reflejan la expresión global del GHR en el cuerpo. Los GHBP amortiguan las oscilaciones agudas en los niveles séricos de GH asociados con la secreción pulsátil de GH hipofisaria, y la vida media de la GH en el plasma se prolonga por la disminución del aclaramiento renal de la GH. La proteína de unión de alta afinidad también compite con la GH para unirse a los GHR de superficie y, como tal, altera la farmacocinética de GH y su distribución.

Las concentraciones de GHBP no se ven afectadas por el estado de la GH, como en la DGH o en la acromegalia.²⁴² Algunos pacientes enanos tipo Laron tienen niveles ausentes o reducidos de GHBP, lo que refleja mutaciones que dan lugar a la ausencia de traducción del GHR o del dominio extracelular.²⁴³ Las concentraciones séricas de GHBP son bajas en algunos niños con talla baja idiopática²⁴⁴ y en pigmeos africanos, lo que sugiere anomalías en el gen de GHR.²⁴⁵ Los niveles de GHBP aumentan en la obesidad, el embarazo y en sujetos con síndrome de realimentación,²⁴⁵ y por la administración oral de estrógenos.²¹⁹ Los niveles están reducidos en la desnutrición, la cirrosis y el hipotiroidismo, y por glucocorticoides y andrógenos.²⁴⁶

Acción metabólica

La GH actúa como hormona metabólica fundamental en el adulto optimizando la composición corporal y la función física, al tiempo que regula el metabolismo energético y de los sustratos. Las acciones metabólicas de GH también interactúan de forma estrecha con las de la insulina en el control del metabolismo de la grasa, la glucosa y las proteínas en ayunas y tras la ingesta.

La GH fomenta el metabolismo de la grasa, porque incrementa la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos. Esta función tiene especial importancia en ayunas, porque aumenta la secreción de GH y condiciona una organización del uso de los combustibles energéticos hacia el consumo de grasa conservando las proteínas. La estimulación de la lipólisis se produce de forma indirecta mediante la potenciación de la actividad de la lipasa sensible a hormonas por estimulación β -adrenérgica. La GH regula también el metabolismo de las lipoproteínas,

porque fomenta la eliminación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y mediante la activación de la expresión de los receptores de LDL hepáticos.^{247,248} El perfil aterógeno de las lipoproteínas aumenta en la DGH y se reduce cuando se administra tratamiento con GH.²⁴⁹

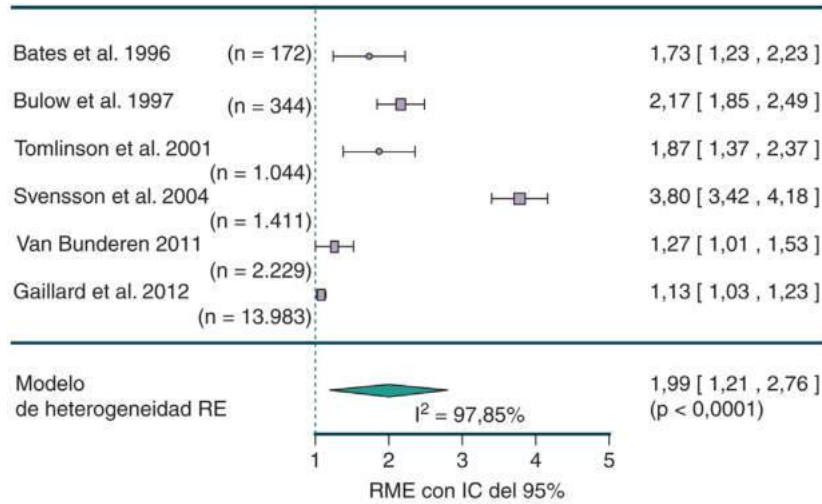
La GH tiene enormes efectos sobre el metabolismo de la glucosa, que pueden ser directos o por antagonismo de la acción de la insulina. La GH fomenta la captación y utilización de glucosa por las células, lo que se denominan efectos *parecidos a la insulina*.²⁵⁰ A nivel del cuerpo en su conjunto, la GH suprime la oxidación y utilización de la glucosa al tiempo que fomenta su producción hepática, fomentando el uso no oxidativo de la glucosa.²⁵⁰ Dado que la GH es una importante hormona contrarreguladora, cabe suponer que esta función sea proteger frente a la hipoglucemia.

El anabolismo de las proteínas es una característica propia de la GH mediada por el IGF-1. Sin embargo, la GH estimula de forma directa la captación de aminoácidos y su incorporación a las proteínas *in vitro*.²⁵¹ Las medidas arteriovenosas en el antebrazo indican un aumento agudo de la síntesis de proteínas durante las pocas horas siguientes a la infusión de GH, lo que sugiere un efecto directo no mediado por el IGF-1.²⁵² Los estudios sobre el organismo humano completo con isótopos han demostrado de forma constante que la GH reduce la oxidación de proteínas y estimula su síntesis.¹⁴⁸ El efecto conservador de proteínas de la GH se acopla a la disponibilidad y aumento paralelo de la utilización de ácidos grasos libres, mientras que la reducción farmacológica de los ácidos grasos libres durante el ayuno incrementa la velocidad de catabolismo proteico.²⁵⁰

Pruebas para medir la hormona del crecimiento

La concentración de GH plasmática se mide mediante radioinmunoanálisis (RIA; monoclonal o policlonal) o mediante ensayo inmunoradiométrico (IRMA, monoclonal doble sándwich), pero existen notables diferencias en los resultados de la medida de GH entre estas pruebas, de hasta del triple.^{253,254} Estas diferencias se deben fundamentalmente a la heterogeneidad en los componentes y características de las pruebas. Un contribuyente importante es el uso de diferentes materiales de calibración²⁵⁵ y preparaciones de referencia internacional, pasando de extractos hipofisarios purificados a GH recombinante.²⁵⁵ No todos los ensayos están calibrados para la preparación internacional de referencia de GH recombinante (98/574). La heterogeneidad de la GH secretada plantea un problema adicional, ya que consiste en monómeros, dímeros y otros productos generados de modificaciones postraduccionales. Su detección varía, con diferentes anticuerpos que tienen diferente especificidad para las diferentes formas moleculares de la GH. La forma de informar los resultados del estudio también varía. Las pruebas para medir GH se expresan en unidades de masa, pero también en unidades internacionales definidas de forma arbitraria y que no muestran una relación clara con la masa.²⁵⁵ Muchos factores pueden interferir en la medida de GH, como GHBP, que se une a un 50% de la GH circulante aproximadamente. Los ensayos modernos con anticuerpos monoclonales de dos sitios están diseñados para detectar únicamente GH de 22 kDa y obtienen valores más bajos que el RIA policlonal, detectando así varias formas circulantes. La falta de homogeneidad de los resultados del inmunoanálisis de GH plantea un desafío en la definición de estándares aceptados para el diagnóstico de DGH, donde los criterios se basan en puntos de corte. Los clínicos deben conocer el tipo de prueba para medir GH y la relación entre los valores que obtiene y los que se podían medir antes con RIA policlonal.

Cuestiones similares se aplican a los ensayos para el IGF-1. Surge un problema importante por interferencia de proteínas de unión a IGF, que se unen a más del 95% del IGF-1. Esto requiere disociar IGF-1 de proteínas de unión como paso previo a la detección inmunológica. Ensayos de dos sitios de unión actualmente han superado la necesidad de una disociación previa. Las mediciones de IGF-1 son particularmente valiosas en el manejo de los trastornos relacionados con la GH, porque los niveles de la GH solo pueden estimarse a partir de mediciones repetidas de GH durante un período prolongado. Como la GH, los niveles de IGF-1 cambian a lo largo de la vida, llegando a



• **Figura 8.15** Diagrama de bosque de las tasas de mortalidad estandarizadas con intervalos de confianza del 95% de seis estudios en pacientes con hipopituitarismo. (Reproducido a partir de Pappachan JM, Raskauskiene D, Kuttly VR, et al. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1405–1411.)

un pico en la pubertad tardía y disminuyendo en la edad adulta temprana y gradualmente a partir de la cuarta década. Un estudio reciente que emplea un ensayo de quimioluminiscencia de doble sándwich calibrado contra un IGF-1 recombinante humana estándar (02/254) en más de 15.000 sujetos ha proporcionado los rangos de referencia estratificados por edad y por sexo desde la infancia hasta la senescencia (v. fig. 8.11).

Deficiencia de hormona del crecimiento

La GH es la hormona más abundante en la hipófisis del adulto y juega un importante papel en el mantenimiento de los procesos metabólicos y la integridad y funcionalidad de muchos tejidos y sistemas a una vez que se interrumpe el crecimiento. La esperanza de vida disminuye en los pacientes con hipopituitarismo y DGH. En un metaanálisis de seis estudios con más de 19.000 pacientes, la mortalidad es el doble que la de la población control (fig. 8.15), con mayor riesgo en las mujeres que en los hombres y mayor en los que recibieron radioterapia.^{256–260}

Fisiopatología

La DGH del adulto puede ser adquirida o congénita²⁶¹ (tabla 8.5). El tratamiento quirúrgico o con radioterapia de los tumores hipofisarios, paraselares y cerebrales es la causa más frecuente de DGH, y representa casi dos tercios de los casos. La frecuencia de las causas es distinta entre los pacientes con una DGH de inicio adulto o infantil (fig. 8.16).²⁶² Las causas idiopáticas, que representan el grupo más frecuente en la DGH de inicio infantil, posiblemente representen un conjunto heterogéneo de anomalías del desarrollo congénitas, que incluyen mutaciones de los genes *PROP1* o *POU1F1*, que producen DGH con otras deficiencias de hormonas hipofisarias.²⁶³ La DGH aislada puede ser completa o parcial, y hasta un 67% de los niños con diagnóstico inicial de DGH idiopática tenían respuestas normales a la GH cuando fueron valorados de nuevo en la edad adulta tras la interrupción del tratamiento con GH.²⁶⁴ Los niños con DGH deberían ser evaluados de nuevo antes de mantener el tratamiento con GH en la edad adulta, salvo que sufran un panhipopituitarismo claramente demostrado o una alteración genética o malformativa definida con DGH completa e irreversible. Las mutaciones de los genes de GH²⁶⁵ o de su receptor²⁶⁶ y la insensibilidad a la GH como consecuencia de una disfunción primaria del GHR²⁶⁷ condicionan una falta de actividad selectiva de GH.

Presentación

Las consecuencias clínicas de la DGH se muestran en la tabla 8.6. Los síntomas son inespecíficos e incluyen fatiga, falta de energía, ais-

lamiento social, bajo estado de ánimo, falta de concentración y disminución de la función física, lo que contribuye a una mala calidad de vida.²⁶⁸ Los signos también son inespecíficos e incluyen obesidad central y general y reducción del tejido magro y de la densidad mineral ósea (DMO), junto con cambios bioquímicos desfavorables en general, incluidas hiperlipidemia^{269,270} e intolerancia a la glucosa.²⁶⁸ Algunos pacientes tienen evidencias establecidas de enfermedad macrovascular, como un engrosamiento de la íntima en la carótida.^{271,272} La deficiencia de GH deteriora la función cardíaca.^{273,274} El riesgo de alteraciones cardiovasculares es menor en la DGH de inicio adulto que en la infantil, pero en la forma adulta existen más alteraciones en la calidad de vida, los lípidos y la composición corporal.²⁷⁰

Los pacientes con una DGH aislada o una mutación inactivadora de GHR presentan algunas características que contrastan con las presentes en la DGH como parte de una deficiencia de múltiples hormonas hipofisarias. Los pacientes con una ausencia selectiva de la acción de GH presentan mayor sensibilidad a la insulina, una prevalencia menor de diabetes, ausencia de aterosclerosis prematura y una esperanza de vida normal.^{275,276} Estos hallazgos indican que la mayor mortalidad observada en adultos con hipopituitarismo y DGH se debe en parte al tratamiento sustitutivo inadecuado y a la existencia de comorbilidades.

Evaluación

La DGH se diagnostica a nivel bioquímico en el contexto clínico adecuado. Existe mayor probabilidad de realizar pruebas bioquímicas para la DGH en los pacientes con antecedentes de disfunción hipotalámico-hipofisaria de origen orgánico, radioterapia craneal, DGH de inicio infantil conocida o traumatismo craneal.^{277,278} Las características del DGH del adulto no son particularmente distintas e imitan la composición corporal y los cambios bioquímicos del proceso de envejecimiento. Así, la sospecha clínica debe confirmarse mediante un diagnóstico bioquímico preciso para asegurar que los pacientes con deficiencia de GH sean identificados con precisión y tratados.

Pruebas de provocación. El diagnóstico de DGH del adulto se establece mediante pruebas de provocación de la secreción de GH (tabla 8.7). Otras deficiencias hormonales deben corregirse antes de realizar las pruebas. Entre las pruebas de provocación existentes destacan la prueba de tolerancia a la insulina (PTI), arginina, glucagón, clonidina, péptidos liberadores de hormona del crecimiento (GHRP) y GHRH, sola o combinada con arginina o piridostigmina. Los GHRP son análogos sintéticos de la grelina. Dado que las pruebas de provo-

TABLA 8.5 Causas de insuficiencia hipofisaria adquirida**Traumáticas**

Resección quirúrgica
Lesiones por radiación
Traumatismo craneal

Infiltrantes/inflamatorias

Hipofisitis primaria
Linfocítica
Granulomatosa
Xantomatosa
Hipofisitis secundaria
Sarcoidosis
Histiocitosis X
Infecciones
Granulomatosis de Wegener
Enfermedad de Takayasu
Hemocromatosis

Infecciones

Tuberculosis
Infección por *Pneumocystis jirovecii*
Hongos (histoplasmosis, aspergilosis)
Parásitos (toxoplasmosis)
Virales (citomegalovirus)

Vasculares

Relacionadas con el embarazo
Aneurisma
Apoplejía
Diabetes
Hipotensión
Arteritis
Drepanocitosis

Neoplásicas

Adenoma hipofisario
Masa paraselar
Quiste de Rathke
Quiste dermoide
Meningioma
Disgerminoma
Ependimoma
Glioma
Craneofaringioma
Hamartoma hipotalámico, gangliocitoma
Metástasis hipofisarias
Tumores malignos hematológicos
Leucemia
Linfoma

cación tienen una capacidad de provocar la liberación de GH variable, no es posible definir un valor único como umbral diagnóstico para las distintas pruebas.²⁷⁹ La PTI es un estimulador de la liberación de GH más potente que la arginina, la clonidina o la L-dopa, mientras que las combinaciones de tipo arginina y GHRH o GHRP más GHRH son más potentes que la PTI sola.²⁸⁰⁻²⁸²

La PTI es la prueba de referencia para la DGH. Los pacientes normales responden a la hipoglucemia inducida por insulina con unos máximos de concentración de GH superiores a 5 µg/l²⁸³ (fig. 8.17). La DGH grave se define por una respuesta máxima a la hipoglucemia inferior a 3 µg/l.²⁸⁴ Estos valores de corte se definieron mediante RIA policlonales de GH.²⁸⁴ La prueba está contraindicada en pacientes con evidencia electrocardiográfica o antecedentes de cardiopatía isquémica, y en los que sufren trastornos convulsivos.

Las pruebas de glucagón,²⁸⁵ las de GHRH y las de los miméticos de grelina (GHRP2, GHRP6 y macimorelina²⁸⁶), solas²⁸⁷ o en combinación,^{282,288} son pruebas de diagnóstico validadas.^{281,282,288} La tabla 8.7 resume los umbrales diagnósticos para estas pruebas. La falta de disponibilidad de GHRH ha aumentado el interés por el glucagón, que es la prueba diagnóstica más sencilla cuando no se desea realizar una PTI.²⁸⁹ La PTI evalúa la integridad del eje hipotalámico-hipofisario y aporta la ventaja adicional de estimular la secreción de ACTH. Las pruebas diagnósticas que utilizan GHRH o GHRP (ambas estimulan de forma directa la liberación de GH en la hipófisis) pueden no identificar la DGH causada por una enfermedad hipotalámica.²⁹⁰ Esto se pone de manifiesto en los estudios de pacientes sometidos a radioterapia craneal, en los que la PTI muestra la máxima sensibilidad y especificidad durante los primeros 5 años posteriores a la radioterapia.²⁹¹ Cuando las concentraciones máximas de GH son normales durante la prueba de GHRH más arginina en pacientes sometidos a radioterapia, se debería realizar la PTI. En los pacientes radiados y los que presentan lesiones inflamatorias e infiltrantes paraselares, se puede desarrollar una DGH muchos años después de la lesión inicial. Por eso, este grupo de pacientes debería ser seguido a largo plazo repitiendo las pruebas. La obesidad confunde el resultado de las pruebas diagnósticas de DGH, porque amortigua la respuesta máxima de GH.²⁹² Excepto para la prueba de GHRH más arginina, todavía no se han establecido rangos normales estratificados por índice de masa corporal (IMC) para cualquiera de las pruebas de provocación.

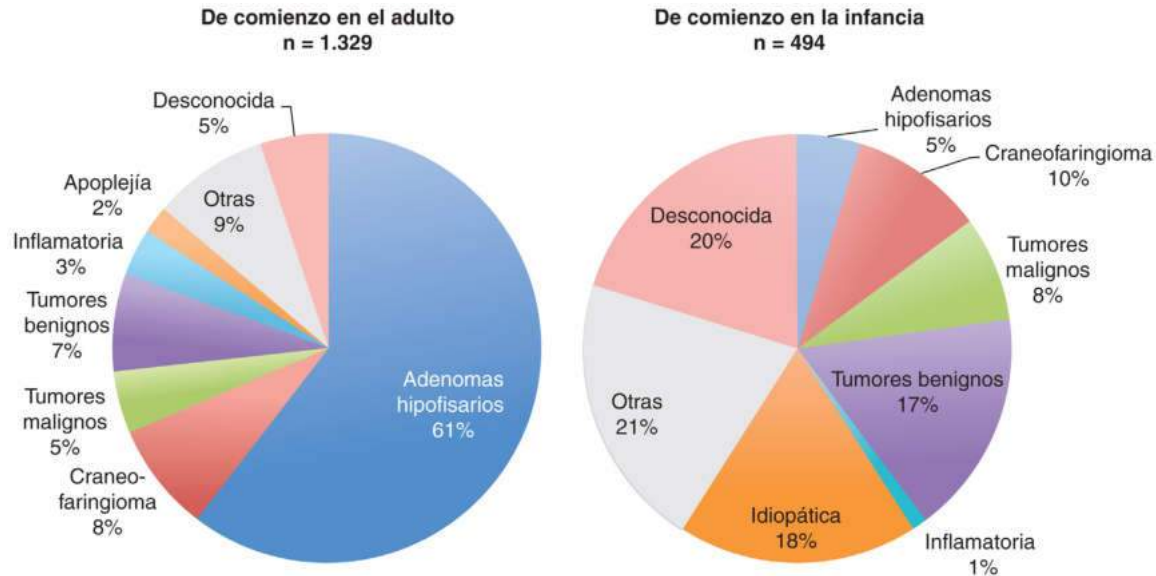
Marcadores de respuesta a la hormona del crecimiento. Estos marcadores incluyen el IGF-1, la proteína transportadora de IGF 3 (IGFBP3) y la subunidad lábil al ácido del complejo IGFBP. El IGF-1 solo resulta útil para el diagnóstico cuando se emplean los rangos de normalidad ajustados según la edad. Aunque las concentraciones de IGF-1 están reducidas en la DGH adulta, una concentración normal no descarta el diagnóstico²⁸³ (v. fig. 8.17). Una concentración de IGF-1 inferior a la normal en un adulto con deficiencias asociadas de otras hormonas hipofisarias es muy sugestiva de DGH, sobre todo cuando no existe ninguno de los trastornos que reducen las concentraciones de IGF-1, como malnutrición, hepatopatía, diabetes mellitus mal controlada o hipotiroidismo. La diferencia de las concentraciones de IGF-1 entre los pacientes con deficiencia de GH y las personas normales es máxima en los pacientes jóvenes. Dado que las concentraciones de IGF-1 disminuyen con la edad en las personas normales, las determinaciones de IGF-1 pierden fiabilidad como marcador bioquímico de DGH en los pacientes mayores de 50 años, porque sus concentraciones se confunden con las normales en individuos de esa edad.²⁹³ La determinación de IGFBP3 o la subunidad lábil al ácido no aporta ninguna ventaja diagnóstica sobre el IGF-1.^{277,278}

En los pacientes con una enfermedad hipotalámico-hipofisaria de tipo orgánico, la prevalencia de DGH se relaciona de forma estrecha con el número de deficiencias de hormonas hipofisarias, y oscila entre un 25-40% en los que no tienen ninguna y prácticamente un 95-100% en los que tienen más de tres deficiencias.²⁹⁴ Los pacientes con deficiencia de tres o más hormonas hipofisarias y una concentración de IGF-1 por debajo del umbral de referencia tienen una probabilidad superior al 97% de tener una deficiencia de GH (v. tabla 8.7),²⁹⁵ y en ellos no es preciso realizar pruebas de estimulación de GH.^{277,278}

Secreción espontánea de GH. Como la secreción de GH hipofisaria ocurre de forma episódica, la medición precisa de la secreción integrada de GH obliga a realizar determinaciones continuas de la secreción durante 24 h. Para ello se tiene que colocar una bomba de extracción continua o un catéter permanente permeable para tomar muestras de forma frecuente. La determinación de GH continua durante 24 h es peor para el diagnóstico de la DGH que las pruebas de provocación²⁸³ (v. fig. 8.17), y es molesta y cara.

Análisis de expresión génica

Con la llegada de la tecnología de computación de alto rendimiento ha habido mucho interés en aplicar la genómica y la transcriptómica para identificar la disfunción del sistema de la GH y predecir la capacidad



• **Figura 8.16** Frecuencia de las causas de la deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio en la infancia y en adultos en Dinamarca. «Otras» incluye quistes, hipofisitis, granulomas, traumatismos y síndrome de la silla vacía. (Datos tomados de Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, et al. Incidence of GH deficiency—a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:61–71.)

de respuesta a la terapia con GH. Un estudio reciente en niños bien caracterizados con deficiencia de GH que combinan genotipos y análisis de expresión génica en células mononucleares de sangre periférica ha identificado un grupo de expresión en un clúster que se asocian fuertemente con la gravedad bioquímica de la DGH.²⁹⁶ Los resultados proporcionan evidencias tentadoras de que el análisis de expresión génica de una muestra de sangre puede ayudar en el diagnóstico de la deficiencia de GH. Sin embargo, la evidencia de que los cambios en el transcriptoma sanguíneo son útiles para predecir el crecimiento en niños²⁹⁷ o la identificación de abuso de GH es pobre.²⁹⁸

Tratamiento sustitutivo con hormona del crecimiento

Los efectos de la sustitución de GH fueron publicados por primera vez en 1989. El aporte de GH induce importantes efectos sobre el metabolismo de las proteínas, grasas y energético, con aumento de la masa magra y reducción de la masa grasa sin cambios significativos en el peso corporal en unos meses²⁹⁹ (fig. 8.18). La máxima reducción de grasa corporal afecta al tejido adiposo visceral y abdominal³⁰⁰ (fig. 8.19). Se producen incrementos significativos en la cantidad de agua extracelular como consecuencia de las propiedades antinatriuréticas dependientes de la dosis de GH.³⁰¹ La reducción inducida por GH de la grasa visceral y abdominal se asocia a un cambio significativo del metabolismo de las lipoproteínas a un perfil menos aterógeno con mejora del cociente entre colesterol y colesterol ligado a HDL pero con pocos o nulos cambios en los triglicéridos.²⁴⁹ La experiencia a largo plazo de más de 10 años indica que el tratamiento aporta beneficios mantenidos en la composición corporal y los marcadores de riesgo metabólico³⁰² (fig. 8.20). El tratamiento con GH reduce el grosor medio de la íntima de las arterias carótidas.²⁷¹ Los factores proinflamatorios, como la proteína C reactiva e IL-6, que están estrechamente implicados en la patogenia de la enfermedad vascular, disminuyen de forma significativa al tratar con GH.²⁶⁹

El tratamiento sustitutivo con GH promueve la formación de hueso y la resorción ósea, y da lugar a una disminución transitoria antes de un aumento neto en la masa ósea a los 12 meses.^{303–305} Los marcadores de recambio óseo aumentan en los primeros 12 meses, pero vuelven a la línea basal después de 3 a 4 años.³⁰⁶ El aumento es mayor en hombres y en sujetos más jóvenes.³⁰⁴ La DMO aumenta en la columna lumbar hasta 10 años, mientras que un descenso en el cuello femoral puede comenzar más pronto³⁰⁷ (fig. 8.21). En un estudio observacional,

la incidencia de fractura con un período medio de seguimiento de hasta 4,9 años fue de un 30% menor en pacientes tratados con GH en comparación con un grupo no tratado, lo que proporciona una evidencia de beneficio protector a largo plazo.³⁰⁸

El tratamiento sustitutivo con GH mejora la función física a través de ganancias en las capacidades anaeróbica³⁰⁹ y aeróbica,^{310,311} esto último mediado en parte por un aumento en la masa de glóbulos rojos, el volumen plasmático y el gasto cardíaco.^{312,313} La mayoría de los estudios que evalúan los efectos de la GH después de los 12 meses han informado de una mejora significativa en la fuerza muscular a través de ganancias en la masa muscular,^{314–316} sin afectar a la fuerza contráctil o la composición de la fibra.³¹⁷

La mayoría de los ensayos con tratamiento sustitutivo con GH reportan una mejor calidad de vida.³¹⁸ Los resultados discrepantes posiblemente surjan por el uso de diversas herramientas de estudio, y algunos cuestionarios de salud son genéricos y otros específicos de la enfermedad. Los dominios de energía y reacción emocional suelen presentar la máxima mejora. Las herramientas específicas de la enfermedad han descrito una mejora indudable de los test de calidad de vida tras el tratamiento con GH.³¹⁹ Una amplia encuesta con 304 pacientes demostró una mejora de la calidad de vida y una reducción significativa de los días de baja por enfermedad y consultas médicas durante los 12 meses de tratamiento con GH.^{320,321}

Administración de hormona del crecimiento. La secreción de GH es mayor en las personas jóvenes, y en las mujeres más que en los hombres. Se recomienda una dosis inicial de GH de 0,2 y 0,3 mg/día para hombres y mujeres jóvenes, respectivamente, mientras que en individuos mayores se emplean 0,1 mg/día,^{277,278} lo que posteriormente se ajusta según las concentraciones de IGF-1 sérico y a una velocidad que reduzca los efectos secundarios al mínimo³²² (fig. 8.22). Si se producen efectos secundarios, se debería reducir la dosis. Si no se encuentran efectos secundarios, el objetivo terapéutico será mantener las concentraciones de IGF-1 en los valores normales para controles de la misma edad y sexo, evitando concentraciones en el quintil superior o mayores. No se recomienda ajustar la dosis según el peso porque la secreción de GH está reducida en obesos.^{277,278} La GH se administra mediante inyección subcutánea nocturna para remediar la mayor secreción de GH durante la noche. Los efectos secundarios de la GH son considerablemente menores en los niños que en los adultos.

TABLA 8.6 Deficiencia de somatotropina en adultos

Consecuencia clínica	Efecto del aporte de GH
Composición corporal	
Obesidad general y central	Reducción
Reducción de la masa magra	Aumento
Reducción de la masa ósea	Aumento
Función	
Reducción de la capacidad de ejercicio	Mejoría
Alteración de la capacidad anaeróbica	Mejoría
Debilidad muscular	Aumento
Alteraciones de la función cardíaca	Mejoría
Hipohidrosis	Aumento
Calidad de vida	
Estado de ánimo bajo	Mejoría
Fatiga	Mejoría
Escasa motivación	Mejoría
Menos satisfacción	Mejoría
Perfil de riesgo cardiovascular	
Alteración del perfil lipídico	Mejoría
Resistencia a la insulina	Sin cambios
Incremento de los marcadores inflamatorios	Reducción
Engrosamiento del grosor medio de la íntima	Reducción
Datos analíticos	
Amortiguamiento del pico de GH tras estimulación (v. tabla 8.7)	
IGF-1 bajo (en el 50-60%)	Aumento
Hiperinsulinemia	Mejoría
Colesterol LDL elevado y colesterol HDL bajo	Mejoría

GH, hormona del crecimiento; *HDL*, lipoproteína de alta densidad; *IGF-1*, factor de crecimiento similar a la insulina 1; *LDL*, lipoproteína de baja densidad.

Las mujeres con DGH necesitan dosis más altas de GH cuando reciben estrógenos orales que transdérmicos^{323,324} por el efecto de un primer paso hepático. Se necesitó un 50% más de GH durante el tratamiento con estrógenos orales para mantener una concentración de IGF-1 equivalente a la obtenida durante la administración transdérmica; esta pérdida es incluso superior cuando se prescriben dosis anticonceptivas en lugar de dosis de sustitución de estrógenos (fig. 8.23).³²⁵ Por el contrario, los andrógenos potencian los efectos metabólicos de la GH.¹⁴⁸ Los efectos divergentes de los estrógenos y andrógenos sobre la acción de GH explican en gran medida que las mujeres respondan peor a esta hormona que los hombres.³⁰²

Pacientes en edad de transición. El tratamiento con GH de los niños con una deficiencia de esta sustancia se termina cuando se alcanza la talla máxima y se cierran las epífisis.³²⁶ Estos pacientes con DGH que están superando el momento del cese del crecimiento lineal no alcanzan todavía la madurez somática y estructural esquelética, que se sigue produciendo durante los primeros años de la edad adulta normal.

TABLA 8.7 Pruebas diagnósticas validadas para el diagnóstico de la deficiencia de hormona del crecimiento en adultos

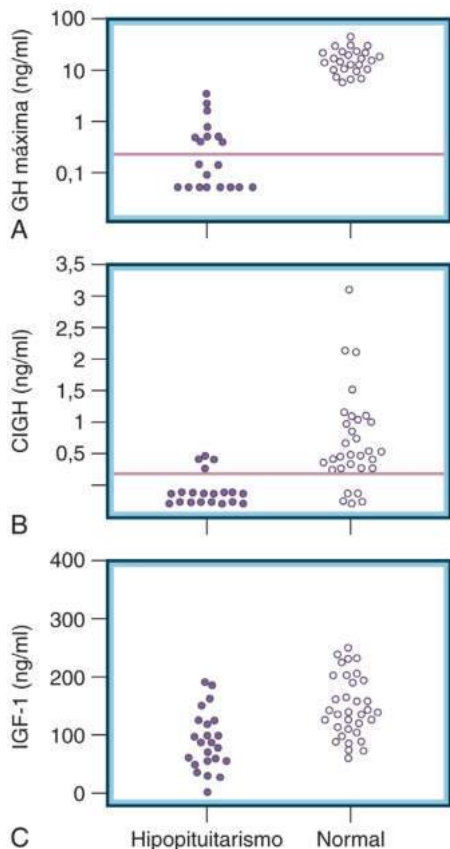
Prueba	Número de sujetos normales/DGH	Umbral de GH (μg/l)	Referencia
Inducida por insulina ^a Hipoglucemia	35/23	< 5	Hoffman et al. ²⁸³
Arginina-GHRH ^a	74/49	< 9	Aimaretti et al. ²⁸¹
Glucagón ^a	46/73	< 3	Gomez et al. ²⁸⁵
GHRP 6-GHRH ^a	125/125	< 15	Popovic et al. ²⁸²
GHRP 2-GHRH ^a	30/36	< 17	Mahajan et al. ²⁸⁸
GHRP 2	77/58	< 15	Chihara et al. ²⁸⁷
Macimorelina	25/114	< 5,1	Gomez et al., ²⁸⁵ García et al. ²⁸⁶
Bajo IGF-1 y ≥ 3 DPH ^a	785	N/A	Hartman et al. ²⁹⁵

^aRecomendada por la Growth Hormone Research Society y la Endocrine Society.
GH, hormona del crecimiento; *DGH*, deficiencia de hormona del crecimiento; *DPH*, deficiencia de hormona hipofisaria; *GHRH*, hormona liberadora de hormona del crecimiento; *GHRP*, péptido liberador de hormona del crecimiento; *IGF-1*, factor de crecimiento similar a la insulina 1; *N/A*, no aplicable.

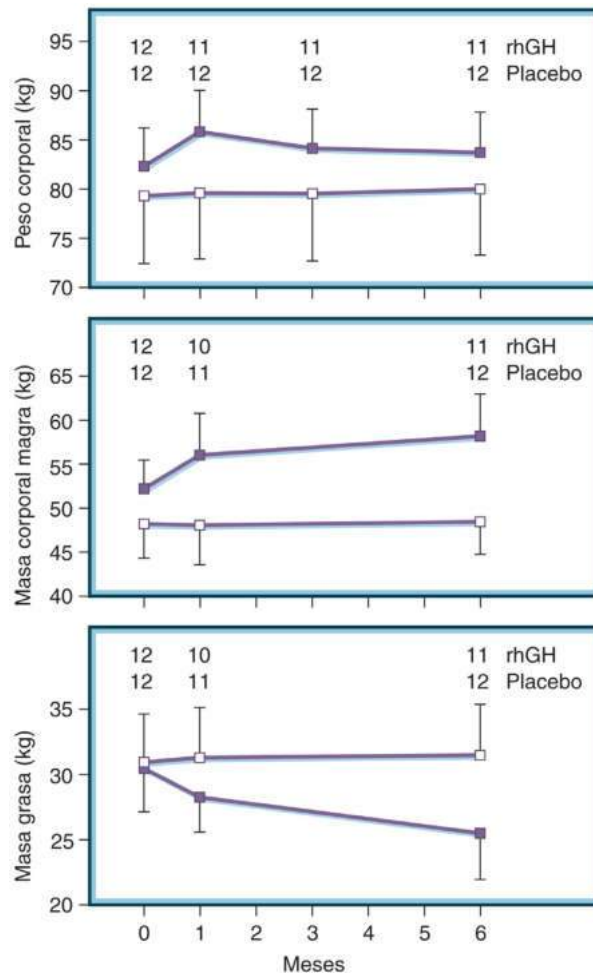
Los niños con deficiencia de GH deberían mantener el tratamiento tras la pubertad para completar la maduración somática del músculo y el hueso.³²⁶ Un porcentaje significativo de los pacientes con DGH de inicio infantil tienen una respuesta normal a la GH cuando se repiten las pruebas tras el tratamiento con GH en los primeros años adultos. Por tanto, se deberían repetir los estudios en los pacientes en los que se plantea mantener el tratamiento en los años de transición. La repetición de estas pruebas no se considera necesaria en los casos con una mutación de un factor de transcripción (p. ej., POU1F1, PROP1) o que sufren más de tres deficiencias de hormonas hipofisarias confirmadas.^{277,278}

Precauciones y riesgos del tratamiento con hormona del crecimiento humana. Los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento sustitutivo con hGH son edema, artralgias y mialgias (tabla 8.8). Sin embargo, estos síntomas son leves, dependen de la dosis y se resuelven en la mayor parte de los pacientes de forma espontánea o reduciendo la dosis.³²² Aunque la GH antagoniza la acción de la insulina, el riesgo de sufrir una hiperglucemia es muy bajo (v. fig. 8.20). Un metaanálisis de 13 estudios controlados con placebo en los que participaron 511 pacientes demostró un incremento medio de la glucemia en ayunas de 0,22 mmol/l frente a los tratados con placebo.²⁴⁹ Sin embargo, la tendencia al desarrollo de diabetes es ocho veces superior en los adultos con DGH que son obesos.³²⁷

Los pacientes con tumores malignos activos no deberían recibir tratamiento con GH. La posibilidad de que la hGH pueda generar nuevos cánceres o estimular el crecimiento de tumores benignos preexistentes es un importante aspecto teórico. La incidencia de cáncer está notablemente reducida en los pacientes con mutaciones inactivadoras de GHR.²⁷⁵ Una serie de estudios epidemiológicos han descrito la asociación entre unas concentraciones de IGF-1 más altas, aunque dentro de la normalidad, y el riesgo posterior de sufrir cáncer de próstata,³²⁸ cáncer de mama en mujeres premenopáusicas,³²⁹ y cáncer de colon y pulmón.³³⁰ Por el contrario, los pacientes con acromegalia no muestran una mayor incidencia de cáncer de próstata o mama o ningún otro tumor en general. El riesgo global de cáncer en la acromegalia es



• **Figura 8.17** Comparación de la concentración máxima de hormona del crecimiento (GH) obtenida durante una prueba de tolerancia a la insulina (A), concentración integrada de GH (CIGH) obtenida a partir de muestras de sangre obtenidas cada 20 min durante 24 h (B) y de las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) (C) en pacientes con hipopituitarismo orgánico y sujetos normales de sexo comparable. Las líneas horizontales representan el límite de lectura. (Modificado de Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, et al. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet*. 1994;343:1064–1068.)



• **Figura 8.18** Efectos de la sustitución de la hormona del crecimiento (GH) sobre la masa corporal magra y la masa grasa en adultos con deficiencia de GH. Efecto del aporte de GH sobre la masa corporal magra y la masa grasa en 24 adultos con deficiencia de GH. *rhGH*, hormona del crecimiento humana recombinante. (Tomado de Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, et al. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med*. 1989;321:1797–1803.)

inferior al esperado. Sin embargo, estos pacientes tienen un aumento significativo de la mortalidad por cáncer de colon.^{331,332} La experiencia pediátrica no muestra evidencias convincentes sobre la relación causal entre el tratamiento con GH y la recidiva o desarrollo de neoplasias, incluida la leucemia.^{333,334} Al comparar el riesgo relativo de recidiva de un tumor cerebral en 180 niños tratados con GH frente a 891 sin tratamiento, se observó que el riesgo de recidiva tras una media de 6,4 años fue menor en los pacientes tratados que en los que no recibieron hGH.³³⁵ El tratamiento con GH aumenta el riesgo de aparición de segundas neoplasias inducidas por radiación, sobre todo meningiomas.³³⁶

A partir de estudios observacionales, la incidencia de neoplasias malignas en los pacientes con hipopituitarismo que no reciben GH es más alta que en la población general, pero no en los tratados con GH.³³⁷ La tasa de recurrencia de los craneofaringiomas³³⁸ y la tasa de recurrencia y la expectativa de vida en los pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes³³⁹ no fueron diferentes entre pacientes tratados o no tratados con GH durante un período de seguimiento de más de 10 años. Aunque los estudios observacionales están sujetos al sesgo de selección, estos hallazgos proporcionan alguna evidencia que respalda la seguridad a largo plazo del tratamiento con GH. A pesar de todo, es precisa una vigilancia a largo plazo con grupos control adecuados en los adultos que reciben tratamiento por una DGH adulta para asegurarse de que la administración de GH en los adultos

no aumente la incidencia de nuevos cánceres o permita el crecimiento de tumores benignos existentes.

Usos investigacionales de la hormona del crecimiento

Estados catabólicos. Las acciones anabólicas de la GH han movido a emplearla en investigación en estados catabólicos, como la cirugía, los traumatismos, las quemaduras, la nutrición parenteral y la insuficiencia orgánica. El balance negativo de nitrógeno en los pacientes críticos se puede atribuir en parte a la resistencia a la GH y también a una disminución en la producción y acción del IGF-1.³⁴⁰ Se han descrito efectos beneficiosos de la GH en pacientes con quemaduras extensas, en los que reciben tratamiento con glucocorticoides en dosis altas y en los que sufren una enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Existen algunas evidencias de que el tratamiento con GH de pacientes con quemaduras extensas permite una curación más rápida de la herida y del lecho donante, y reduce la duración del ingreso hospitalario, pero aumenta el riesgo de hiperglucemia.³⁴¹ Un estudio sobre enfermos críticos tratados con dosis muy altas de GH (hasta 7 mg/día) aproximadamente 15-20 veces las tasas de producción diarias normales tuvo que ser interrumpido de forma prematura por el aumento de mortalidad.³⁴² Se ha planteado que la GH puede tener un efecto adverso sobre las

proteínas de fase aguda en estos pacientes.³⁴³ Se recomienda tener cuidado cuando se usa GH para indicaciones no aprobadas en adultos.³⁴⁴

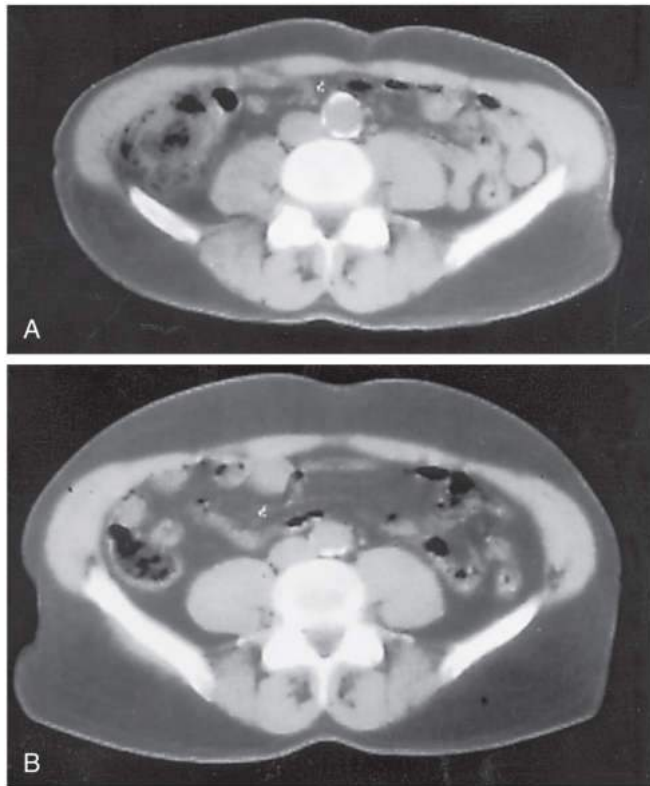
Osteoporosis. Existe una potente evidencia de que la administración de GH a sujetos sanos con osteoporosis idiopática mejora la masa mineral

ósea.³⁴⁵ Un estudio doble ciego controlado con placebo sobre el tratamiento de 18 meses encontró una mejora de hasta el 14% del contenido óseo mineral en la columna lumbar, en el cuello femoral y en todo el esqueleto, que se mantuvo a los 4 años.³⁴⁶ Los efectos secundarios a largo plazo no claros, el coste y la falta de estudios comparativos con otros tratamientos de la osteoporosis limitan el posible uso de GH en esta indicación.

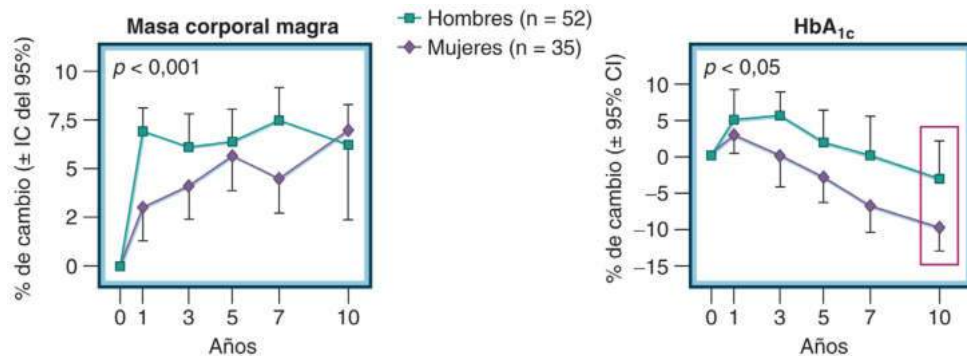
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. La GH ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en pacientes adultos con caquexia asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y consigue un equilibrio de nitrógeno positivo, con aumento de la masa magra corporal, reducción de la masa grasa y mejora de la capacidad de trabajo.³⁴⁷ Un gran estudio que utilizó dosis supafisiológicas de GH de 4 mg/día ha descrito una alteración de la tolerancia a la glucosa.³⁴⁸ Un estudio que empleó una dosificación fisiológica para mantener las concentraciones de IGF-1 dentro de los valores altos de la normalidad ha obtenido cambios beneficiosos en la composición corporal de menor magnitud, con reducción de los triglicéridos y de la presión arterial diastólica, peor con alteración de la tolerancia a la glucosa.³⁴⁹ El tratamiento con el análogo del factor liberador de GH durante 26 semanas mejoró el perfil de grasa visceral y lipídico.³⁵⁰ Sin embargo, los efectos beneficiosos a largo plazo sobre la supervivencia y calidad de vida en pacientes infectados por VIH no están todavía descritos.

Deportes. Los aspectos vinculados a la política de abuso de GH en los deportes de competición han recibido gran atención. Los atletas han abusado de forma generalizada de la GH para mejorar su rendimiento.³⁵¹ Una revisión sistemática llegó a la conclusión de que la idea de que la GH mejora el rendimiento físico no se apoya por la evidencia científica que analiza los efectos sobre la capacidad aerobia, la potencia y la fuerza,³⁵² y que se necesitan más estudios para determinar de forma concluyente los efectos de la GH sobre el rendimiento atlético. Un estudio doble ciego controlado con placebo ha descrito que la GH mejora la capacidad de carrera de corta distancia anaerobia, pero no la capacidad aerobia, la potencia o la fuerza en los atletas aficionados.³⁵³ Los beneficios en la carrera son la primera evidencia que justifica la prohibición de la GH como un fármaco para mejorar el rendimiento.

Envejecimiento. La aparición de enfermedades por el declinar de la GH es galopante y ha motivado afirmaciones sin fundamento de

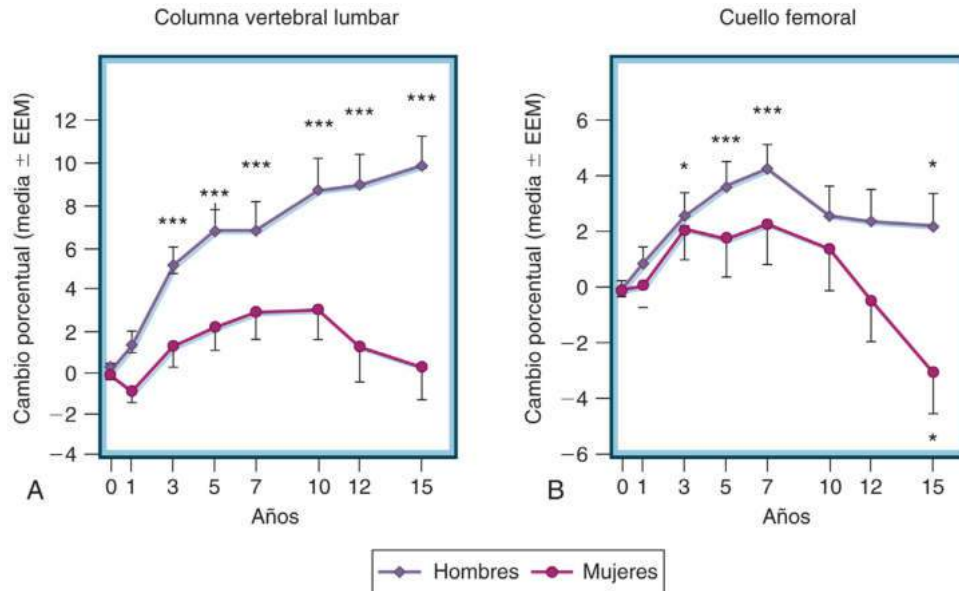


• **Figura 8.19** Tomografía computarizada abdominal antes (A) y después (B) del tratamiento con hormona del crecimiento (GH) humana (hGH) en un paciente con deficiencia de GH. (Por cortesía de B. A. Bengtsson.)



	Basal	1 año	3 años	5 años	7 años	10 años
Dosis de GH (mg/d)	0,98	0,65	0,53	0,50	0,48	0,47
Metabólico (mmol/l)						
CT	5,9	----->				5,37
HDL-C	1,21	----->				1,36
LDL-C	3,89	----->				3,22
Glucosa	4	----->				4,96

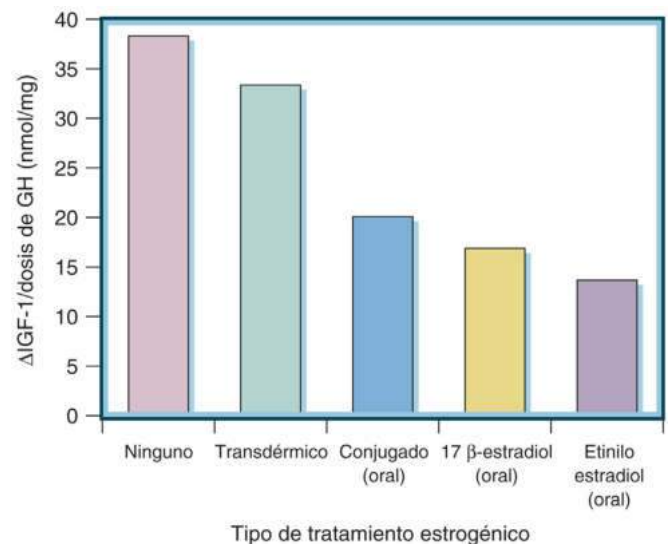
• **Figura 8.20** Tratamiento durante 10 años con hormona del crecimiento (GH) de 87 adultos con deficiencia de GH.³⁰² CT, colesterol total; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}; HDL-C, colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad; IC, intervalo de confianza; LDL-C, colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad. (Modificado de Melmed S. Update in pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:331–338.)



• **Figura 8.21** Efectos de 15 años de aporte de hormona del crecimiento (GH) sobre las densidades minerales óseas en la columna vertebral lumbar (L2-L4) (A) y el cuello del fémur (B) en hombres y mujeres adultos con deficiencia de GH. Los resultados se muestran como cambio porcentual respecto de la basal. Las barras verticales indican el error estándar de la media (EEM). * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ frente a basal. $p < 0,01$ para hombres frente a mujeres. (Tomado de Elbornsson M, Gotherstrom G, Bosaeus I, et al. Fifteen years of GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:787–795.)



• **Figura 8.22** Tratamiento de la deficiencia de somatotropina en adultos. Los pacientes mayores de 60 años necesitan dosis de mantenimiento más altas. Las mujeres tratadas con estrógenos orales necesitan dosis mayores que las que reciben preparados de estrógenos transdérmicos. GH, hormona del crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1.



• **Figura 8.23** Efectos de la vía y el tipo de tratamiento estrogénico sobre la eficacia al tratamiento con hormona del crecimiento (GH) en mujeres con hipopituitarismo. El índice de sensibilidad a la GH se calculó como cambio en la concentración del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) (nmol/l) en función de la dosis de GH (mg). El gráfico se ha generado a partir de datos de varios estudios. (Tomado de Birznieve V, Ho KKY. Growth and development: patching up a better pill for GH-deficient women. *Nat Rev Endo.* 2012;8:197–198.)

que la GH es una hormona antienvjecimiento.³⁵⁴ Las afirmaciones se basan en observaciones sobre que los cambios de composición corporal que acompañan el declive físico del proceso de envejecimiento se parecen superficialmente a las características de los adultos con DGH orgánica, para los cuales los efectos beneficiosos del tratamiento sustitutivo con GH están establecidos. Una revisión sistemática de la literatura publicada de ensayos aleatorizados controlados en ancianos sanos indica que la suplementación con GH se asocia con pequeños cambios en la composición corporal, sin beneficios funcionales o cognitivos, pero tasas elevadas de efectos adversos.³⁵⁵ La GH no puede ser recomendada como terapia antienvjecimiento.³⁵⁴

TABLA 8.8 Efectos secundarios del tratamiento con hormona del crecimiento de adultos

Edema
Artralgias
Mialgias
Rigidez muscular
Parestesias
Síndrome del túnel del carpo
Fibrilación auricular
Cefaleas
Hipertensión intracraneal benigna
Aumento de los nevus melanocíticos
Hiper glucemia
Apnea del sueño
Acromegalia yatrógena

Exceso de GH

La secreción de GH es estimulada por el ayuno y por una nutrición inadecuada. Esto favorece la movilización de sustratos como la glucosa y los ácidos grasos, y de la insulina, que suprimen la secreción de GH.²¹³ El hígado, que es la principal fuente de IGF-1 circulante, juega un papel importante en la modulación del control de la secreción de GH por retroalimentación. Por lo tanto, las enfermedades hepáticas y las enfermedades sistémicas que afectan a la función hepática y a la ingesta de nutrientes causan hipersecreción reversible de la GH.^{356,357} La secreción de GH aumenta en la diabetes de tipo 1 y disminuye cuando mejora el control glucémico.³⁵⁸ La terapia con estrógenos orales mejora la secreción de GH al reducir los niveles de IGF-1 en sangre.²¹⁹ Bajo estas circunstancias, la secreción episódica de GH se amplifica, manteniendo un perfil diurno asociado con concentraciones por debajo de las normales de IGF-1. Esto contrasta con la hipersecreción en la acromegalia, donde la secreción es autónoma y está asociada con concentraciones de IGF-1 elevadas.

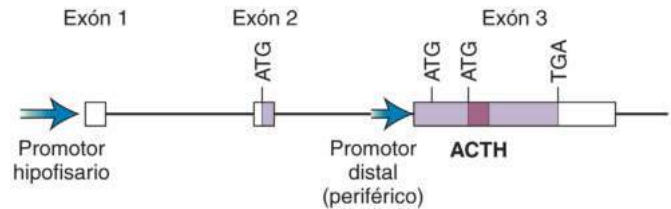
Hormona adrenocorticotropa

Fisiología

El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) es el principal sistema que permite tolerar el estrés y sobrevivir. Los componentes clave de la respuesta de estrés tratan de conseguir una cantidad adecuada de glucocorticoides, que realizan efectos pleótrofos vitales sobre el aporte de energía, el metabolismo energético, la inmunidad y la función cardiovascular.

Células corticotropas

Las células corticotropas representan aproximadamente un 20% de las células funcionales de la adenohipófisis y son el tipo de célula que más pronto se detecta en la hipófisis fetal humana, ya que aparecen hacia la octava semana de gestación. Las células corticotropas se agrupan principalmente en la cuña hipofisaria mediana central. Se trata de células grandes e irregulares, y sus rasgos ultraestructurales incluyen gránulos de neurosecreción prominentes (150-400 nm), retículo endoplásmico y cuerpos de Golgi.³⁵⁹ Estas células elaboran los productos del gen de POMC, incluida la ACTH(1-39), la β -lipotropina (β -LPH) y las endorfinas. Dada la estructura rica en hidratos de carbono de estas moléculas, estas células se tiñen de forma intensamente positiva con el ácido peryódico de Schiff (PAS). Cuando existe un exceso de glucocorticoides, se desarrollan los característicos depósitos hialinos. En la hipófisis humana normal, la POMC solo se expresa en las células corticotropas. La mayor parte de los mamíferos tienen un lóbulo intermedio, que comprende células melanótropas que expresan POMC. Sin embargo, este lóbulo no está desarrollado en los adultos humanos. Tpit, que actualmente se llama Tbx19,³⁸ es un factor crítico en la transcripción para la diferenciación de las



• **Figura 8.24** Estructura del gen de POMC. El exón 1 codifica la secuencia líder del ARN y el exón 2 codifica la metionina iniciadora (ATG), el péptido señal y varios residuos N-terminales del péptido precursor, el resto del cual se codifica en el exón 3. La expresión de las corticotropas viene determinada por el promotor proximal hipofisario (*punta de flecha larga*), mientras que la expresión periférica del ARNm de POMC corto viene determinada por el promotor distal (*punta de flecha corta*). La traducción de estos transcritos cortos se inicia a partir de las metioninas iniciadoras (ATG) indicadas en el exón 3. La región que codifica el péptido precursor está ligeramente sombreada, y la que codifica la ACTH aparece oscura. (Tomado de Adrian JL, Clark AJL, Swords FM. Molecular pathology of corticotroph function. In: Rappaport R, Amselem S, eds. *Hypothalamic-Pituitary Development*. Basel, Switzerland: Karger; 2001.)

células corticotropas durante el desarrollo hipofisario y para la transcripción del gen de POMC.³⁸

Estructura

El producto principal de la traducción de POMC es la molécula pre-hormona de 266 aminoácidos, que codifica los péptidos corticotropos, opioides y melanótropos. El péptido contiene una secuencia líder y múltiples sitios de rotura proteolítica dibásicos para la glucosilación, la acetilación y la amidación. Los productos de este procesamiento incluyen ACTH(1-39) y β -LPH, que a su vez dan origen a γ -LPH y β -endorfina, que también contienen metencefalina. La ACTH en sí misma puede también romperse para dar lugar a la hormona estimulante de los melanocitos (MSH)(1-13) α y el péptido similar a la corticotropina del lóbulo intermedio (CLIP)(18-39).

El gen de POMC humano de 8 kb, localizado en el cromosoma 2p23,^{38,360} contiene tres exones mezclados con dos intrones intermedios (fig. 8.24). El primer exón codifica la secuencia líder, el segundo codifica la secuencia de inicio de señal y la porción aminoterminal (N-terminal) del péptido POMC y el tercero codifica la mayoría de las secuencias del péptido maduro, incluidas ACTH y β -LPH.³⁶¹ El gen de POMC se expresa en los tejidos hipofisarios y no hipofisarios, como el encéfalo, la piel, la placenta, las gónadas, los tejidos digestivos, el hígado, el riñón, la médula suprarrenal, los pulmones y los linfocitos. El patrón del procesamiento de la POMC difiere entre los problemas hipofisarios y extrahipofisarios, y está determinado por la expresión específica del tejido y por la actividad de las enzimas de escisión.

En las células corticotropas, una región promotora selectiva para la hipófisis de POMC genera un transcrito de ARN mensajero (ARNm) de unos 1.200 nucleótidos. Los 800 nucleótidos de la región codificante se traducen en una molécula pre-POMC, que incluye un péptido señal de 26 aminoácidos, que se escinde con rapidez. La proteína POMC original de 241 aminoácidos entra en la vía secretora para su posterior procesamiento.

En los tejidos extrahipofisarios, la expresión del gen de POMC se regula de forma distinta a lo que ocurre en la hipófisis. Un promotor proximal genera un transcrito más largo de unos 1.350 nucleótidos aproximadamente. Un promotor distal genera transcritos truncados cortos de unos 800 nucleótidos, que se originan a partir del extremo 5' del exón 3. Sin embargo, en el encéfalo, las neuronas del núcleo arciforme expresan un ARNm de POMC idéntico al hipofisario.³⁶² En estas neuronas, la POMC sirve como un precursor de la β -endorfina cerebral, la α -MSH y otros péptidos, que tienen funciones importantes en la ingesta de alimentos y la homeostasis energética.

Regulación

La expresión de POMC hipofisaria está principalmente bajo regulación positiva del factor liberador de corticotropina (CRF) y regulación negativa de los glucocorticoides. Sin embargo, muchas otras señales regulan la expresión del gen POMC hipofisario: AVP, citocinas, catecolaminas y VIP la activan, mientras que la somatostatina y el ANP la inhiben.³⁶³

Por el contrario, la expresión de POMC en el hipotálamo es estimulada por los glucocorticoides, que a su vez mejoran la producción de α -MSH, que media la supresión del apetito.³⁶³ La leptina y la insulina también aumentan la expresión del gen de POMC en el hipotálamo.^{364,365}

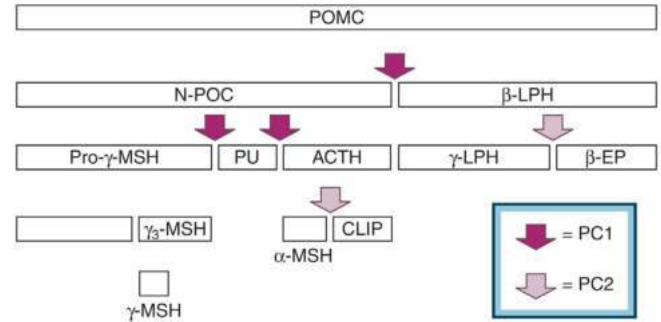
El receptor de tipo 1 de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) se expresa predominantemente en la zona corticotropa,³⁶⁶ y la activación del receptor aumenta la inducción del AMPc, de la proteína cinasa A y de las proteínas CREB de unión a CRH (CRHBP) al promotor, lo que conduce a la transcripción de POMC.³⁶⁷ La CRH también activa un sitio AP1 dentro del primer exón por vía mediada por MAPK. Este receptor también parece crítico para las respuestas de miedo y ansiedad, posiblemente por un ligando relacionado, la urocortina.³⁶⁸ El receptor CRH de tipo 2 regula fundamentalmente la función cardiovascular.³⁶⁹

El área corticotropa está regulada por señales de sustancias inflamatorias y nutricionales que potencian o inhiben la CRF.³⁷⁰ La acción de la CRH se potencia por vasopresina y catecolaminas β -adrenérgicas, mejorando la transcripción de la POMC y la síntesis y secreción de ACTH.³⁶³ La inhibición por los glucocorticoides de la transcripción de la POMC implica a elementos vinculantes 5'-reguladores de la unión de GR a través de dos sitios de unión cooperativos.³⁶² Las células corticotropas hipofisarias normales expresan receptores de somatostatina. De los cinco subtipos, los subtipos 2 y 5 son los predominantemente expresados. La somatostatina inhibe la secreción de ACTH, pero la sensibilidad está fuertemente regulada por los glucocorticoides, que anulan la inhibición a través de la regulación a la baja de la expresión de los receptores de somatostatina.³⁷¹ Los receptores de dopamina no se han caracterizado en las células corticotropas humanas normales, aunque están altamente expresados en el lóbulo intermedio de la hipófisis de la rata.

Procesamiento de la POMC

Se necesitan varios pasos de modificación de la POMC tras la traducción para la secreción final de la hormona polipeptídica (fig. 8.25). En primer lugar, se elimina la secuencia señal N-terminal, tras la cual se produce la glucosilación mediante la formación de un enlace O con la Thr45 y otro enlace N con Asn65.³⁷² Luego se produce una fosforilación en serina a nivel del aparato de Golgi. Tras ser transportado a las vesículas secretoras, los péptidos constituyentes se escinden en residuos de aminoácidos dibásicos y los péptidos relacionados con ACTH se almacenan en gránulos secretores densos para ser liberados de forma regulada al final. Algunos productos de la POMC también sufren una amidación en el extremo carboxiterminal (C-terminal) mediada por la monooxigenasa amidante de peptidilglicina (PAM), la liasa amidante de peptidilhidroxiglicina (PAL)³⁷³ y acetilación N-terminal.

El procesamiento proteolítico de la POMC ocurre en los residuos de Lys-Arg o Arg-Arg a través de enzimas llamadas prohormonas convertasas (PC), mediado por una o dos llamadas PC1 o PC2. Son parte de una superfamilia de subtilisina/kexina proteinasas. La distribución en los tejidos de las dos PC es distinta y determina la función de los péptidos escindidos a nivel del tejido. La PC1 es más abundante en la adenohipófisis y en el hipotálamo. La PC2 está presente en el lóbulo neurointermedio, el hipotálamo, varias regiones cerebrales, la piel y los islotes pancreáticos, pero está ausente en la hipófisis. En las células corticotropas, la expresión de PC1 condiciona la escisión en cuatro puntos y los principales productos finales son la ACTH y la β -lipotropina (v. fig. 8.25). En el hipotálamo y el SNC, tanto la PC1



• **Figura 8.25** Procesamiento y rotura de la proopiomelanocortina (POMC). El péptido precursor de POMC maduro se rompe de forma secuencial por la acción de la prohormona convertasa 1 (PC1) en la corticotropa adenohipofisaria. En el lóbulo intermedio neural y otros tipos celulares, la rotura mediada por PC2 determina la liberación de β -MSH, β -endorfina o ambos. La carboxipeptidasa H (no se muestra) elimina los aminoácidos básicos residuales en los sitios de rotura. ACTH, hormona adrenocorticotropa; CLIP, péptido del lóbulo intermedio similar a la corticotropina; LPH, lipotropina; MSH, hormona estimulante de los melanocitos; N-POC, fragmento N-terminal de pro-POMC; PU, péptido de unión. (Tomado de Clark AJL, Swords FM. Molecular pathology of corticotroph function. In: Rappaport R, Amselem S, eds. *Hypothalamic-Pituitary Development*. Basel, Switzerland: Karger; 2001.)

como la PC2 permiten la proteólisis coordinada y generan así α -MSH, CLIP, γ -LPH y β -endorfina. Las mutaciones heterocigóticas del gen de PC1 se asocian a obesidad infantil, insuficiencia suprarrenal, hiperproinsulinemia e hipoglucemia posprandial,³⁷⁴ con aumento de las concentraciones de precursores de ACTH plasmáticos.

Expresión de la POMC extrahipofisaria y del SNC

La POMC también se expresa en las gónadas, el pulmón, la piel, el tracto gastrointestinal y las células neuroendocrinas de la médula suprarrenal, y en los glóbulos blancos. La biología de la POMC extrahipofisaria y extra-SNC no está del todo dilucidada. Hay poca evidencia de que estos tejidos contengan las enzimas requeridas para la producción y secreción de los péptidos procesados.

Receptores de melanocortina

Los principales productos de POMC secretados en la hipófisis son el ACTH, la β -LPH y la β -endorfina. Los péptidos derivados de la ACTH y de la POMC se unen a receptores específicos de melanocortina (MCR). Los MCR son miembros de los receptores similares a rodopsina, una rama de los siete dominios transmembrana de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas (GPCR). Hay cinco MCR, y cada uno muestra una distribución diferente en cada tejido. Todos los MCR, excepto el MC2R, el receptor de ACTH, un péptido de melanocortina que contienen un núcleo de heptapéptido conservado de MEHFRWG, encontrado en el α -MSH, mientras que el receptor ACTH requiere además un péptido C-terminal de 13 aminoácidos que se encuentra en el α -MSH. Cada MCR media diversas respuestas fisiológicas al α -MSH, o ACTH en el caso del MC2R.³⁷⁵ La distribución de los distintos tipos de los MCR se muestra en la tabla 8.9.

Los MC1R se encuentran principalmente en los melanocitos que regulan la pigmentación de la piel y en los folículos pilosos. La ACTH, la β -LPH y la γ -LPH producidas en las células corticotropas comparten una secuencia de heptapéptidos comunes (Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly) requerida para activar el MC1R. Estos péptidos son responsables de inducir la pigmentación de la piel en la enfermedad de Addison, porque los otros péptidos melanoestimulantes, α -MSH y β -MSH, no se producen en la hipófisis. Algunas variaciones de los MC1R muestran vías de señalización fuertemente alteradas, asociadas con el color rojo del cabello, la piel clara y la capacidad de bronceado deficiente.³⁷⁶ La POMC también se expresa en los melanocitos de la piel, cuya expresión

TABLA 8.9 Distribución de los tipos de receptores de melanocortina (MC) en los tejidos

Tipos de receptores de MC	Tejidos
MC1R	Piel, folículo piloso
MC2R	Corteza suprarrenal
MC3R	Hipotálamo, sistema límbico
MC4R	Hipotálamo, varias áreas cerebrales, ^a intestino
MC5R	Glándulas exocrinas, músculo esquelético, corteza suprarrenal

^aCorteza, tálamo, tronco del encéfalo, médula espinal.

es estimulada por luz ultravioleta, aumentando la producción local de α -MSH y β -endorfina en paralelo con la expresión de las PC1 y PC2. La producción de β -endorfina alivia el dolor y se cree que explica el comportamiento adictivo de búsqueda de rayos UV.³⁷⁷

Los MC3R y los MC4R se expresan casi exclusivamente en el SNC, especialmente en el hipotálamo, donde ejercen funciones fundamentales en la saciedad y en la homeostasis energética. La anulación genética y farmacológica del sistema central de la melanocortina causa profundas obesidades. Los ratones y los humanos con deficiencia de POMC son hiperfágicos; los MC4R están presentes en las células L del intestino, donde estimulan la producción de péptidos anorexígenos. El papel de los péptidos de POMC secretados por la hipófisis en los MC4R intestinales es desconocido.³⁷⁸ Los MC5R desempeñan un papel importante en la regulación de la función de las glándulas exocrinas, especialmente de las glándulas sebáceas.³⁷⁹ Hallazgos recientes proporcionan evidencia de que las MC5R mejoran la absorción de glucosa independiente de insulina producida por α -MSH en el músculo esquelético.³⁸⁰

Acción suprarrenal

La ACTH es un polipéptido de 39 aminoácidos con un peso molecular de 4,5 kDa. Es el único péptido derivado de POMC con función adrenocorticotropa, y es el ligando del MC2R. La función del MC2R depende de una proteína, la melanocortina 2 proteína accesoria del receptor (MRAP), requerida para el tráfico del receptor a la superficie celular.³⁸¹ Las mutaciones en MRAP causan deficiencia familiar de glucocorticoides. La activación de MC2R da lugar a la producción de glucocorticoides, esteroides andrógenos y, en menor medida, mineralocorticoides en la glándula suprarrenal. Los residuos de 12 aminoácidos N-terminales altamente conservados son fundamentales para la síntesis de esteroides en las glándulas suprarrenales. El fragmento N-terminal del péptido POMC(1-28) ejerce una función mitógena independiente y un efecto sostenido de crecimiento en la glándula suprarrenal.³⁸²

La transmisión de señales de ACTH se produce a través de la adenilato ciclasa que regula la transcripción por enzimas P450 de cortisol, aldosterona, 17-hidroxiprogesterona y, en menor medida, los andrógenos suprarrenales.³⁸³ La ACTH estimula el transporte mitocondrial de colesterol y regula la escisión de cadenas laterales de colesterol a pregnenolona, que es el paso limitante de la reacción.³⁸⁴ La respuesta del cortisol suprarrenal a la ACTH es sensible al entorno basal de ACTH. En situaciones con una deficiencia crónica de ACTH, la reserva suprarrenal está afectada, aunque durante la hipersecreción mantenida de ACTH, la glándula está preparada de forma que una embolada determinada de ACTH induce una respuesta de cortisol más intensa. La secreción de ACTH tanto basal como estimulada (p. ej., por CRH) se amortigua por los glucocorticoides.

Secreción de ACTH. El complejo control de la secreción de ACTH refleja el control neuroendocrino integrado de la respuesta al estrés. Del mismo modo que otras hormonas de la adenohipófisis, la regulación de la ACTH se mantiene al menos por tres niveles de control (v. fig. 8.3). En primer lugar, el cerebro y el hipotálamo liberan moléculas reguladoras (incluyendo CRH, vasopresina y dopamina) que atraviesan el sistema porta y directamente regulan la función corticotropa. En segundo lugar, las citocinas intrahipofisarias y los factores de crecimiento actúan localmente para regular la ACTH, ya sea conjuntamente con factores hipotalámicos o independientemente. Estos controles paracrinos a menudo se superponen e inducen la formación de moléculas intracelulares sensibles que limitan la respuesta de ACTH, previniendo la hipersecreción crónica de ACTH. En tercer lugar, los glucocorticoides mantienen el control de retroalimentación reguladora de la secreción corticotropa por la inhibición rápida de la CRH hipotalámica y la secreción de ACTH hipofisaria. En un ciclo de retroalimentación corto, la ACTH hipofisaria inhibe la CRH hipotalámica, y en un bucle ultracorto, también puede suprimir las células corticotropas por sí misma.

Respuesta al estrés

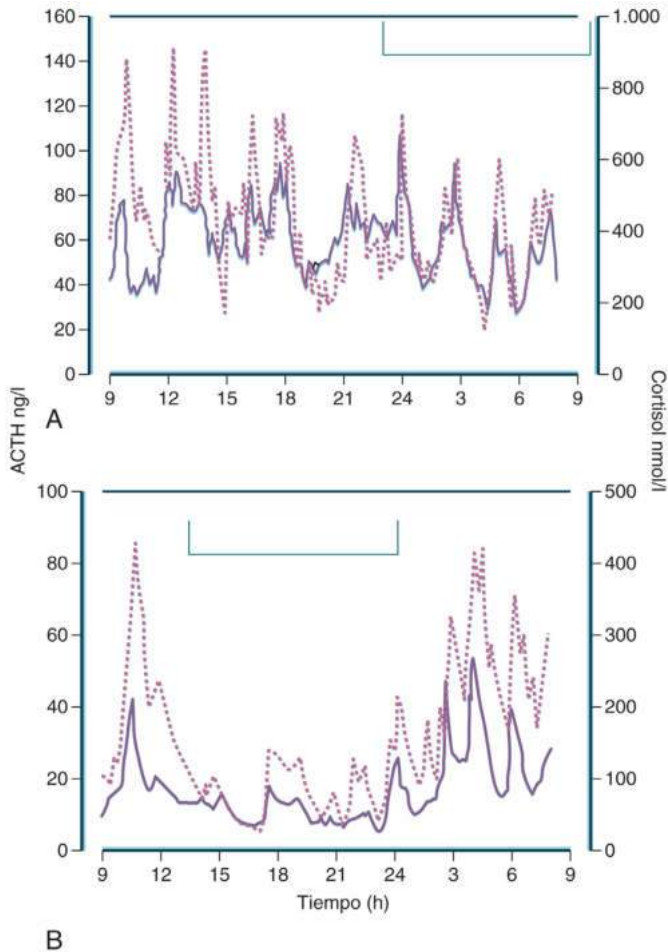
El eje HHS responde a una variedad de estresores, incluido el dolor, las infecciones, la inflamación, las hemorragias, la hipovolemia, los traumatismos, el estrés psicológico, la hipoglucemia y las enfermedades críticas. La adaptación al estrés implica la activación vasovagal y de catecolaminas, la secreción y la acción de las citocinas. Una interfaz inmunoneuroendocrina estrechamente controlada regula la respuesta de ACTH a los estresores periféricos, que incluyen el dolor, las infecciones, la inflamación, la hemorragia, la hipovolemia, los traumatismos, el estrés psicológico y la hipoglucemia. Estas señales varían en su capacidad para generar secreción de ACTH y para sensibilizar la respuesta glucocorticoide a la ACTH. Además de la CRH, las citocinas proinflamatorias inducen potentemente la transcripción de POMC y la secreción de ACTH.³⁶³ Señales intracelulares sensibles dentro del área corticotropa también sirven para anular la respuesta de ACTH al estrés, evitando así la hipercortisolemia persistente y crónica.

Las citocinas, como la IL-6 y el factor inhibidor de leucemia (LIF), activan el eje HHS y mejoran la producción de glucocorticoides, protegiendo al organismo contra la letalidad limitando la respuesta inflamatoria.³⁷⁰ Los ratones con CRH o genes LIF inactivados provocan una respuesta neuroendocrina inadecuada al estrés, la inflamación o las endotoxinas. Durante el estrés, la inhibición de la ACTH por los glucocorticoides también se previene mediante la activación del factor nuclear κ B, que interfiere en la función del receptor de glucocorticoides hipofisario, exagerando aún más el aumento de la secreción de ACTH.³⁸⁵

La hipoglucemia mimetiza la liberación aguda de la secreción de ACTH. Durante la PTI, los niveles de ACTH aumentan entre cinco y seis veces, alcanzando su punto máximo aproximadamente a los 45 min, seguido por el pico de cortisol a los 60-90 min. La privación aguda de nutrientes activa la secreción de ACTH. El ejercicio es un estímulo fisiológico de liberación de ACTH. El ejercicio hasta del 90% de la capacidad máxima de oxígeno causa una significativa elevación de ACTH, similar a los niveles observados durante la cirugía o la hipoglucemia.^{386,387}

Ritmo circadiano

La ACTH se secreta con ritmo circadiano y con pulsatilidad ultradiana. Ambos están bajo el control del núcleo supraquiasmático. La secreción de cortisol está estrechamente unida a la de ACTH, con secreción de cortisol a los 5-10 min después de la ACTH (fig. 8.26).³⁸⁸ La β -endorfina, cosecretada con la ACTH, también muestra pulsatilidad, ritmo circadiano y ultradiano con ritmicidad similar a la del cortisol.³⁸⁹ El patrón circadiano de la secreción de ACTH comienza a las 04:00, presenta un pico antes de las 07:00, con niveles de ACTH y esteroides



• **Figura 8.26** Concentraciones plasmáticas de ACTH (línea de puntos) y cortisol (línea continua) en un paciente con enfermedad de Cushing (A) y un sujeto normal (B), que muestran la concordancia entre las concentraciones episódicas de ACTH y cortisol en la sangre. El patrón ultradiano de ACTH y cortisol presente en el sujeto normal se pierde en el paciente con enfermedad de Cushing. (Reproducido a partir de Roelfsema F, Pincus SM, Veldhuis JD. Patients with Cushing's disease secrete adrenocorticotropin and cortisol jointly more asynchronously than healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:688–692.)

suprarrenales que alcanzan su punto más bajo entre las 23:00 y las 03:00. Dentro de este ciclo diurno general de 24 h, ocurren ráfagas secretoras de ACTH periódicas a una frecuencia de 40 pulsos cada 24 h. La amplitud, más que la modulación de la frecuencia, contribuye más a los cambios diurnos del perfil de la ACTH.³⁹⁰ El ritmo circadiano de la ACTH está influenciado por señales visuales, y el ciclo luz-oscuridad está controlado centralmente por la CRH y otros factores³⁹¹ y se pierde en la enfermedad de Cushing (v. fig. 8.26).³⁸⁸

El eje HHS es un componente crítico de un sistema circadiano que regula el metabolismo de los sustratos, la inmunidad, la cognición y la adaptación al estrés a través de las acciones de los glucocorticoides. Este ritmo de 24 h refleja en parte la actividad de un marcapasos circadiano central ubicado en el núcleo supraquiasmático, que está regulado por un sistema oscilatorio gobernado por genes reloj con señales de luz-oscuridad y ciclos de alimentación. Los mismos circuitos moleculares de los elementos centrales del reloj están presentes en múltiples, si no todos, los tejidos periféricos, incluidos el corazón, el riñón, el músculo, el hígado, el páncreas, la sangre, la grasa y las glándulas suprarrenales.³⁹² El reloj central también controla los relojes periféricos a través de los sistemas neural y hormonal, este último a través del eje HHS. Los efectos fisiológicos de los glucocorticoides

se optimizan cuando la señal central que controla el ritmo de liberación de los glucocorticoides y los ritmos periféricos en los tejidos que expresan los receptores de estos están sincronizados. Hay pruebas sólidas de que una organización de horario regular del tiempo en 24 h sustenta una buena salud. El pico de madrugada promueve la preparación de la actividad física y metabólica del SNC ejercida por los estresores al inicio que continúan con niveles decrecientes, lo que favorece la optimización de la sensibilidad a la insulina para el resto del día. La interrupción del sistema circadiano producida por los estilos de vida y las demandas sociales de la civilización moderna, así como el trabajo por turnos y el desfase horario, trae resultados de salud adversos.³⁹² El perfil de las concentraciones de cortisol de 24 h no se adapta rápidamente a los cambios agudos de la luz-oscuridad, actividad-descanso y/o los ciclos de alimentación. En estas circunstancias, la asincronía entre las comidas y el ritmo ultradiano de la secreción de cortisol deteriora el metabolismo de los sustratos y empeora la tolerancia a la glucosa (fig. 8.27).³⁹³ Hay evidencia creciente de que el régimen estándar de la terapia sustitutiva de glucocorticoides no restaura el bienestar físico, metabólico y psicológico en los pacientes con insuficiencia suprarrenal, por la incapacidad de replicar el ritmo de cortisol de las 24 h.³⁹⁴

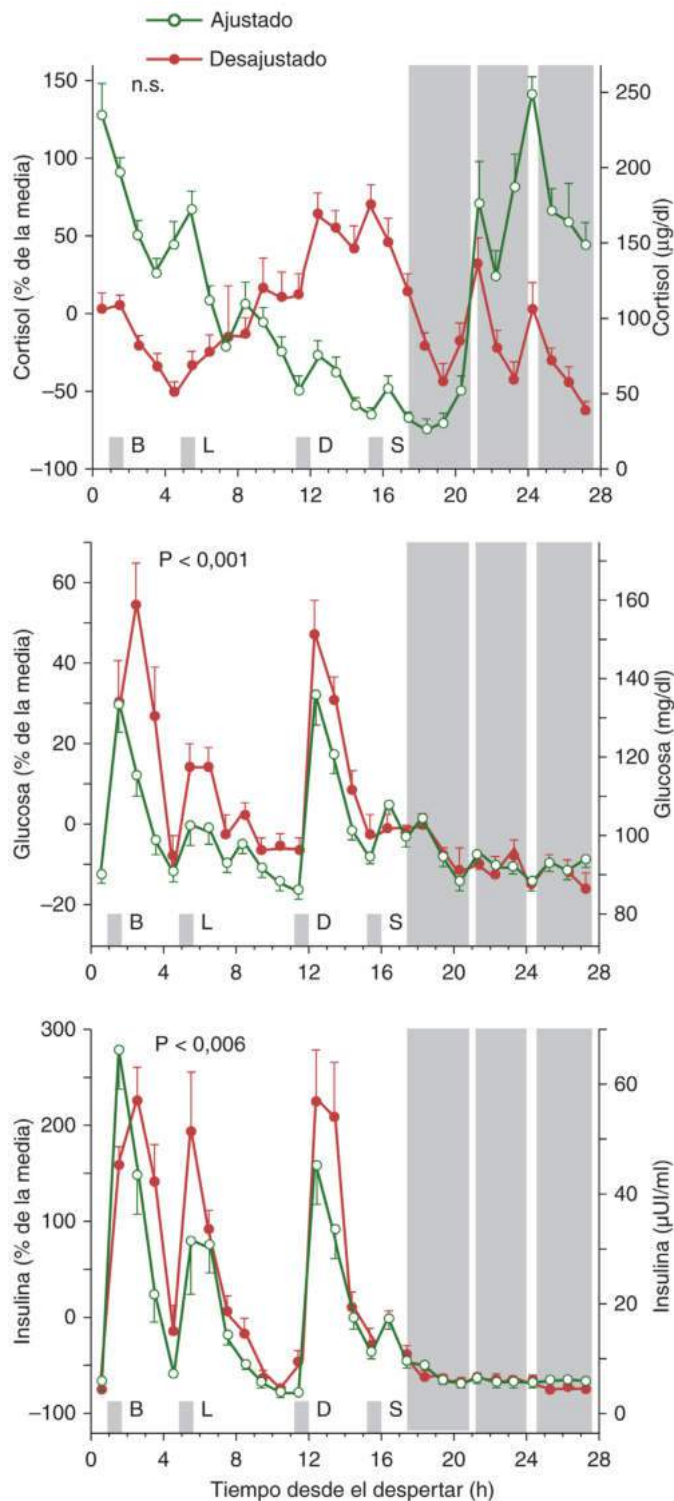
Medida de la ACTH

La determinación de ACTH plasmática tiene especial utilidad para el diagnóstico del síndrome de Cushing y la insuficiencia suprarrenal. Las pruebas para medir la ACTH han evolucionado mucho desde el primer radioinmunoanálisis. Los análisis inmunométricos con doble anticuerpo comercializados en la actualidad muestran una elevada especificidad y sensibilidad analítica inferior a 0,5 ng/ml.³⁹⁵ Sin embargo, existe una notable variabilidad en el rendimiento y la precisión entre los distintos análisis comerciales.³⁹⁶ Es posible medir también de forma precisa la ACTH y otros péptidos derivados de la POMC, como α -MSH, β -LPH o β -endorfina, con los ensayos actuales. Puede ser fundamental conocer la especificidad peptídica de un ensayo concreto a la hora de evaluar los productos de POMC ectópicos secretados por un tumor pulmonar. En condiciones ideales se debería extraer sangre venosa a los pacientes en reposo sin estrés entre las 6 y las 9 de la mañana. Dado que la ACTH es relativamente inestable a temperatura ambiente y muestra tendencia a adherirse al cristal, las muestras de plasma se deberían separar de forma inmediata en tubos de cristal siliconados con hielo que contengan ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y almacenarlos por debajo de -20 °C para su transporte. Las concentraciones de ACTH plasmática matutinas (8 de la mañana) oscilan entre 8 y 25 ng/l. La secreción episódica y la corta semivida plasmática determinan una fluctuación amplia y rápida de los valores plasmáticos. Las concentraciones de cortisol a las 4 de la tarde son la mitad de las matutinas, y a las 11 de la noche son en general inferiores a 5 μ g/dl. Las concentraciones de ACTH muestran amplias fluctuaciones en la misma persona y son muy sensibles al estrés, la hora de recogida y el sexo. Las mujeres gestantes tienen una concentración de ACTH superior, posiblemente por la secreción de CRH placentaria.³⁹⁷

Deficiencia de ACTH

Causas

La deficiencia congénita de ACTH puede ocurrir como un defecto hipofisario aislado o como un componente de un espectro más amplio de múltiples deficiencias hormonales hipofisarias. Una mutación de *TBX19*, que codifica Tpit, un factor de transcripción involucrado en la diferenciación de células corticotropas, es una causa de deficiencia aislada de ACTH (v. tablas 8.1 y 8.2).³⁸ Las mutaciones de los factores de transcripción involucrados en las primeras etapas de la diferenciación de células hipofisarias o el desarrollo de la línea media en el cerebro pueden también dan lugar a la deficiencia de ACTH como un componente de múltiples deficiencias hormonales. Estos genes con mutaciones incluyen *LHX4* y *HESX1* (v. tabla 8.2). Las causas secundarias incluyen los tumores hipofisarios, las masas selares, los traumatismos, la radioterapia



• **Figura 8.27** Consecuencias del desajuste circadiano en las funciones metabólica, autónoma y endocrina. Los datos se trazan según el «tiempo desde despertar», durante la alineación circadiana normal (*círculos verdes*; despertar programado a la hora habitual de despertarse) y durante el desajuste circadiano (*círculos rojos*; despertar programado 12 h fuera de fase desde la hora habitual de despertarse). Valores P, significancia estadística para el efecto del desajuste (basado en un ciclo de 24 h para la variable impulsada principalmente por el ciclo circadiano [cortisol] y ciclo de 28 h para variables principalmente impulsadas por el ciclo de comportamiento [otros]). Área gris, episodio de sueño programado; barras cortas, tiempos de comida: B, desayuno; L, almuerzo; D, cena; S, tentempié. (Modificado a partir de Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:4453–4458.)

y la hipofisitis linfocítica, que pueden asociarse a otras enfermedades autoinmunitarias (v. tabla 8.5).

Características clínicas

Las manifestaciones de la deficiencia de ACTH son clínicamente indistinguibles de la deficiencia de glucocorticoides de cualquier causa. Las características clínicas dependen de la gravedad, el momento de inicio y el contexto clínico. En el recién nacido, la deficiencia de ACTH puede presentarse como hipoglucemia y retraso de crecimiento. En el adulto hay pérdida progresiva de peso y apetito, anorexia y astenia generalizada, imitando un síndrome constitucional. Como la secreción suprarrenal de mineralocorticoides está en gran parte intacta, la pérdida de sal, la contracción de volumen y la hiperpotasemia, manifestaciones encontradas habitualmente en la enfermedad de Addison, no están presentes. Además, la hiperpigmentación, generalmente asociada con los niveles muy elevados de secreción del péptido relacionado con la ACTH en la insuficiencia suprarrenal, no ocurre.

Evaluación

La evaluación diagnóstica de la insuficiencia suprarrenal requiere medición simultánea de los niveles de cortisol y ACTH. Los niveles de cortisol sérico matutino inferiores a 3 µg/dl sugieren deficiencia de ACTH, pero los niveles de cortisol matutino superiores a 18 µg/dl generalmente indican reserva de ACTH normal. En ocasiones se requieren pruebas de estímulo para diagnosticar la deficiencia de ACTH. Como el cortisol está altamente unido a la globulina de unión al cortisol (CBG), el nivel de CBG puede confundir la interpretación de los valores de cortisol. La cirrosis y el hipertiroidismo reducen las concentraciones de CBG, mientras que los estrógenos lo elevan.

Pruebas dinámicas para medir la deficiencia de ACTH

Pruebas hipotalámicas. La hipoglucemia insulínica es un potente factor de estrés endógeno que estimula la secreción de ACTH y la liberación de GH. Se inyecta insulina (0,1-0,15 U/kg) intravenosa tras un ayuno nocturno para producir una hipoglucemia sintomática con una concentración de glucosa en sangre inferior a 40 mg/dl. Esta prueba se debería realizar bajo supervisión. La respuesta normal del eje HHS a este factor de estrés es conseguir unas concentraciones de cortisol superiores a 20 µg/dl. Dado que la hipoglucemia tiene una acción central, esta respuesta normal exige la integridad de los tres niveles de control del eje HHS.³⁹⁸ Se recogen muestras venosas en los minutos -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 para medir las concentraciones de glucosa, ACTH y cortisol. Tras la prueba, se debería administrar glucosa oral *para asegurar la normoglucemia*. Las variaciones dentro del individuo en las concentraciones de glucosa que se consiguen con la dosis de insulina administrada y las fluctuaciones en la sensibilidad central a la glucosa y la activación de las catecolaminas pueden producir problemas de reproducibilidad. Las contraindicaciones son similares a las del diagnóstico de deficiencia de GH descritas anteriormente. Cuando se sospeche una insuficiencia suprarrenal importante, una inyección de insulina podría provocar una crisis suprarrenal por la reserva suprarrenal inadecuada, y por eso se debería disponer de hidrocortisona (100 mg) para uso i.v. urgente si se precisara, y la terapia oral sustitutiva con glucocorticoides debe iniciarse a la espera de la confirmación del diagnóstico.

La prueba de metirapona es una alternativa al PTI para la evaluación hipotalámica del eje HHS. Al bloquear la síntesis de cortisol porque inhibe la 11β-hidroxilasa suprarrenal, libera el eje HHS de la retroalimentación negativa por el cortisol, lo que suele determinar un pico de ACTH y un aumento de las concentraciones de 11-desoxicortisol. Se administra una dosis oral única (2-3 g) a media noche y se miden las concentraciones séricas de ACTH, 11-desoxicortisol y cortisol a las 8 de la mañana del día siguiente. La prueba solo es válida cuando las concentraciones de cortisol están por debajo de 10 µg/dl. En los sujetos normales, se consiguen valores máximos de ACTH por encima

de 200 ng/l. Los efectos secundarios incluyen náuseas, molestias digestivas e insomnio.³⁹⁹ Pueden obtenerse resultados falsos positivos con difenilhidantoína, que impide el bloqueo enzimático adecuado. Esta prueba debería realizarse bajo supervisión en el hospital, porque puede producirse una insuficiencia suprarrenal aguda.

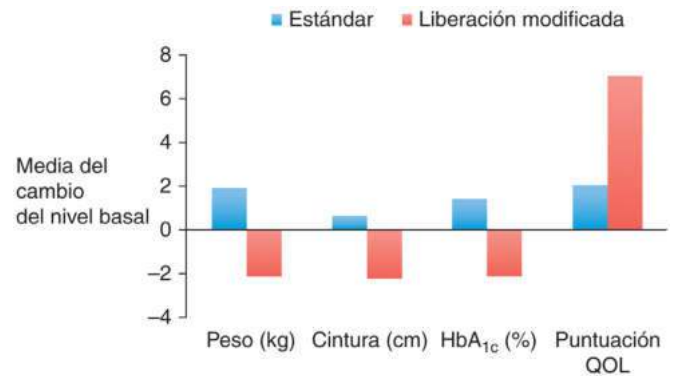
Estimulación hipofisaria. La secreción de ACTH se estimula mediante la inyección de CRH o AVP. Se administra CRH ovina o humana (100 µg o 1 µg/kg) intravenosa y se miden el cortisol y la ACTH en los minutos -5, -1, 0, 15, 30, 60, 90 y 120. Normalmente se consiguen respuestas máximas de ACTH (entre dos y cuatro veces por encima de la concentración basal) a los 30 min,⁴⁰⁰ y las concentraciones de cortisol alcanzan el máximo (> 20 µg/dl) a los 60 min o aumentan más de 10 µg/dl por encima del valor basal. Aunque la CRH induce con rapidez la secreción de ACTH y puede mostrar una deficiencia o exceso de ACTH de origen corticotropo, la amplia variabilidad de las respuestas ha limitado la utilidad de la prueba. Una aplicación útil de la prueba de CRH es establecer el diagnóstico de enfermedad de Cushing (v. capítulo 15).

Estimulación suprarrenal. La respuesta aguda de la glándula suprarrenal a las inyecciones de emboladas de ACTH refleja las concentraciones ambientales de ACTH a las que ha estado expuesta la glándula. Por tanto, la respuesta del cortisol ante la inyección aguda de ACTH estará amortiguada si el paciente ha tenido una hiposecreción crónica de ACTH hipofisaria, con la consiguiente atrofia suprarrenal y reducción de la reserva de cortisol.⁴⁰¹ Esta prueba de larga data implica una inyección intramuscular o intravenosa de 250 µg de ACTH(1-24) y medir los niveles de cortisol antes de la inyección y a los 30 y 60 min después. Los valores de cortisol mayores de 20 µg/dl reflejan una respuesta de reserva suprarrenal normal. La utilidad de esta prueba en el diagnóstico de disminución de la reserva de ACTH hipofisaria ha sido cuestionada, ya que una dosis de 250 µg puede provocar una «falsa normalidad» de respuesta del cortisol en sujetos con hipopituitarismo. Una serie amplia ha encontrado una frecuencia inaceptablemente elevada de falsos negativos (~65%),⁴⁰² aunque las concentraciones máximas de cortisol a los 30 min se correlacionan bien con las respuestas máximas en PTI.^{403,404} La estimulación con bajas dosis de 1 µg de ACTH se asocia a una concentración máxima de cortisol sérico a los 30 min, y este resultado se correlaciona bien con los datos observados tras la administración de insulina o dosis altas de ACTH.⁴⁰³ Un punto de corte de más de 500 nmol/l consigue una sensibilidad próxima al 100% con una especificidad del 80-100%.⁴⁰⁵ La falta de respuesta a una dosis baja de ACTH debería ser confirmada con una estimulación con una dosis convencional de insulina o ACTH.

Tratamiento sustitutivo con esteroides suprarrenales

La hidrocortisona se usa mucho como tratamiento sustitutivo de los glucocorticoides. La velocidad de secreción normal del cortisol es 15-20 mg/día, que es la dosis diaria total recomendada. Como la semivida del cortisol circulante plasmático es inferior a 2 h, se recomienda dosificar en tres administraciones diarias para llegar a la necesidad total de 10-20 mg (5-10 mg por la mañana, 2,5-5 mg a medio día y 2,5-5 mg por la tarde).⁴⁰⁶ Otros glucocorticoides sintéticos, como la prednisolona (2,5-5 mg/día) y la dexametasona (0,25-0,5 mg/día), son alternativas aceptables. Dado que tienen semividas más largas, se pueden administrar en una sola dosis diaria, aunque resulta difícil su monitorización bioquímica. No existe consenso en la monitorización del tratamiento. La diabetes insípida central puede ponerse de relieve tras empezar el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides. No es preciso aportar mineralocorticoides para tratar el hipoadrenalismo secundario. El tratamiento sustitutivo con andrógenos suprarrenales con dosis de 25 mg/día de deshidroepiandrosterona (DHEA) puede mejorar la sensación de bienestar, aliviar la fatiga y mejorar la función sexual de los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria.^{407,408}

Sin embargo, los regímenes convencionales no imitan el patrón fisiológico de liberación de cortisol y pueden explicar la elevada pre-



• **Figura 8.28** Cambios en el peso corporal, circunferencia de la cintura, HbA_{1c} y calidad de vida (QOL) en pacientes con hipoadrenalismo aleatorizados para tratamiento estándar o tratamiento con formulación de hidrocortisona de liberación modificada durante 26 semanas. Las diferencias entre tratamientos son todas estadísticamente significativas ($p < 0,05$). (Datos tomados de Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency [DREAM]: a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:173-185.)

valencia de mala calidad de vida y osteoporosis en estos pacientes.⁴⁰⁹ En los ensayos clínicos se han evaluado dos preparados de liberación ampliada modificados que tratan de imitar los perfiles diarios.^{410,411} Uno de estos, una tableta de hidrocortisona de liberación dual que contiene una cubierta de liberación inmediata y un núcleo de liberación ampliada, fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos como tratamiento de la insuficiencia suprarrenal con una dosis diaria en 2012. En un estudio cruzado aleatorizado de 12 semanas de duración sobre 64 pacientes con insuficiencia suprarrenal, este compuesto mejoró de forma demostrada el control del peso, la glucosa y la presión arterial comparado con las dosis tradicionales de hidrocortisona cada 8 h para la misma dosis diaria total.⁴¹⁰ En un ensayo controlado aleatorizado de 26 semanas de duración de 89 pacientes con insuficiencia suprarrenal, fueron observados beneficios significativos en los parámetros de peso, metabólicos, inmunitarios y de calidad de vida en el grupo de tratamiento con hidrocortisona de doble liberación una vez al día, en comparación con el grupo que continuó con el régimen convencional de la misma dosis diaria administrada tres veces al día (fig. 8.28).³⁹⁴ Por tanto, los preparados de liberación modificada que imitan los perfiles diarios del cortisol son un significativo avance en el tratamiento de la insuficiencia de glucocorticoides.

Exceso de ACTH

Causas

La producción ectópica de ACTH ocurre en tumores capaces de generar altas cantidades del ARNm de 1.072 nucleótidos de tipo hipofisario. Sin embargo, las manifestaciones clínicas dependen de si las enzimas PC se expresan adecuadamente. En el cáncer de pulmón de células pequeñas preferentemente se libera POMC intacta, pero los tumores carcinoides tienden a procesar el precursor, liberando ACTH y péptidos más pequeños.⁴¹² Los tumores neuroendocrinos extrahipofisarios asociados con la secreción ectópica de ACTH no procesan la prohormona de manera eficiente debido a un defecto general en la expresión de las PC. Como la ACTH se sintetiza en células neuroendocrinas no tumorales, la producción de hormona ectópica tumoral de hecho puede reflejar un procesamiento inapropiado de ACTH. Estos pacientes también presentan una mayor proporción de precursores de ACTH circulantes, así como péptidos más pequeños, incluido CLIP. Los tumores donde son secretados suficientes cantidades de ACTH o de precursores de ACTH biológicamente activos pueden causar morbilidad florida por exceso de producción de cortisol.

Características clínicas

La hiperfunción suprarrenal inducida por ACTH causa un síndrome de hipercortisolismo y exceso de andrógenos en mujeres. Las manifestaciones clínicas surgen de la estimulación del apetito (aumento de peso), la distribución alterada de la grasa (facies de luna, joroba de búfalo, obesidad central), el catabolismo aumentado (adelgazamiento de la piel, desgaste muscular), la alteración del estado de ánimo (depresión, ansiedad), la retención de sodio (hipertensión) y el exceso de andrógenos (irregularidades menstruales, hirsutismo, acné, piel grasa). La evaluación y el manejo de pacientes con enfermedad de Cushing se describen ampliamente en el capítulo 15.

Gonadotropinas

Fisiología

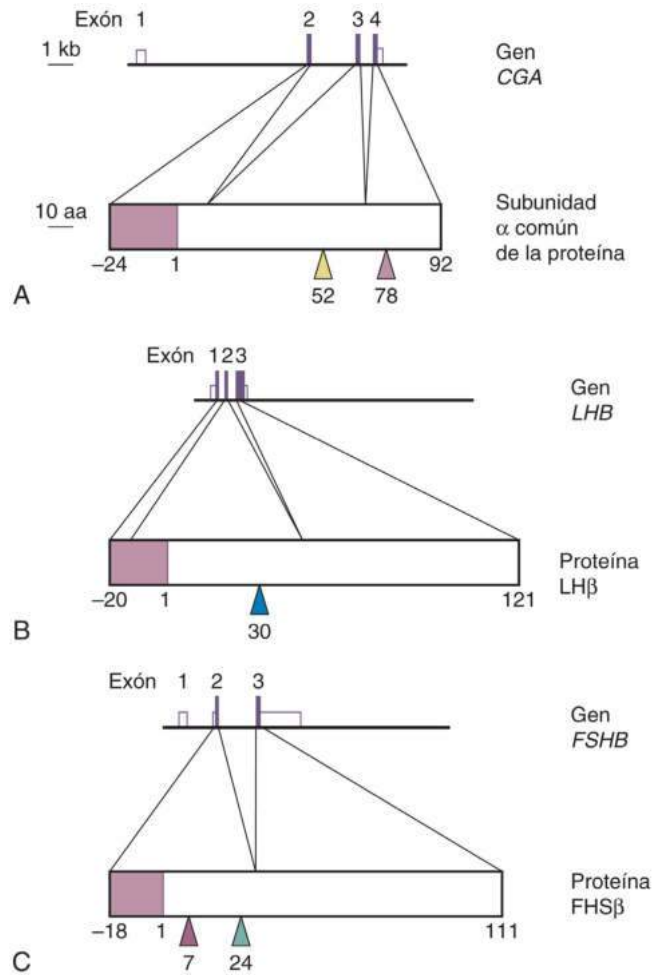
Las gonadotropinas, LH y FSH, son producidas por las células gonadótropas de la hipófisis. Estas hormonas juegan un papel esencial en el proceso reproductivo. La LH y la FSH actúan sobre los ovarios y los testículos para dirigir la gametogenia y la síntesis de hormonas esteroideas sexuales. La reproducción es una función estrictamente regulada, influenciada por factores genéticos, nutricionales, ambientales y socioeconómicos. Como muestra de su importante papel, la síntesis y la secreción de LH y FSH están sometidas a una regulación compleja por las aferencias hipotalámicas (p. ej., GnRH), mediante la retroalimentación negativa y positiva ejercida por las hormonas esteroideas sexuales y peptídicas gonadales y mediante la modulación paracrina por factores locales elaborados dentro de la propia hipófisis (p. ej., activinas, inhibinas, follistatina).³⁴

Células gonadótropas

Las células gonadótropas representan aproximadamente un 10-15% de todas las células funcionales de la adenohipófisis. Son una población celular heterogénea que tiene cuerpos celulares grandes con prominente retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi. Los estudios inmunocitoquímicos han demostrado la presencia de grupos bihormonales y monohormonales de gonadótropas. Las células con gránulos secretores de LH suelen acumularse en la periferia y sus estructuras de Golgi pueden resultar menos prominentes. Las gonadótropas se caracterizan también por la expresión del receptor de GnRH y por los receptores nucleares SF1 y DAX1, que contribuyen a la expresión génica específica de las gonadótropas.

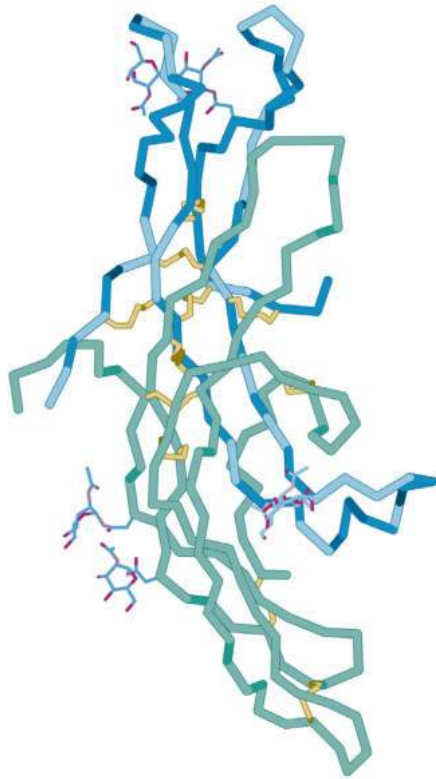
Estructura de la gonadotropina

La FSH y la LH regulan la síntesis de hormonas esteroideas gonadales e inician y mantienen el desarrollo de las células germinales de forma concertada con las hormonas periféricas y los factores solubles paracrinos. Las cuatro hormonas glucoproteicas heterodiméricas (LH, FSH, TSH y gonadotropina coriónica humana [hCG]), comparten homología estructural y han evolucionado de un gen ancestral común. Aunque tanto las moléculas de LH como de FSH homólogas se cosecretan por las gonadótropas, los mecanismos de regulación no son concordantes de forma uniforme. Las subunidades α GSU, LH β y FSH β se codifican por genes distintos, localizados en los cromosomas 6, 11 y 19, respectivamente (figs. 8.29 y 8.30; v. fig. 8.2).⁴¹³ La estructura heterodimérica de la subunidad común (y única) de LH y FSH resulta esencial para su actividad biológica. Los puentes disulfuro dentro de cada subunidad explican una estructura terciaria, que permite y mantiene la heterodimerización no covalente y también determina la ultraestructura de la molécula plegada madura para facilitar la interacción específica entre el ligando y el receptor.⁴¹⁴ La glucosilación de las subunidades se produce por la transferencia de complejos de oligosacáridos a los residuos de asparagina.⁴¹⁵ El procesamiento tras la traducción de las cadenas laterales de hidratos de carbono es fundamental para la transmisión de señales hormonales, diferente para la LH y la FSH, e incluso puede variar fisiológicamente para influir sobre la actividad biológica y la velocidad de eliminación metabólica.^{415,416} El cúmulo de genes de la



• **Figura 8.29** Representación esquemática de la subunidad de los genes de las gonadotropinas humanas. **A.** Subunidad α común. **B.** LH β . **C.** FSH β . La parte superior de cada esquema representa la estructura del gen. Las barras abiertas indican secuencias no codificadas; las barras sólidas indican secuencias de codificación. La barra inferior de cada esquema muestra la estructura de la proteína. Los péptidos de señal están sombreados; el péptido maduro está representado por una barra abierta. Las posiciones de los sitios de glucosilación unidos a N están representadas por triángulos. Las posiciones de aminoácidos están representadas por números. (Reproducido y modificado de Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev.* 2000;21:551-583.)

LH β /CG β humana incluye siete genes, que se originan por duplicación génica, uno de los cuales codifica LH β , otro codifica CG β y el resto son pseudogenes. A diferencia de la LH, la hCG solo aparece en las especies de primates y equinos, y se expresa principalmente en la placenta. Los genes LH β y CG β tienen promotores distintos y lugares de inicio de la transcripción diferentes, lo que explica el patrón de distribución tisular de expresión distinto.⁴¹⁷ LH β incluye un péptido señal de 24 aminoácidos seguido de una proteína madura de 121 aminoácidos. Por el contrario, la proteína hCG β madura tiene 145 aminoácidos de longitud y no incluye un péptido líder, pero contiene una extensión C-terminal de 24 aminoácidos importante para justificar la semivida biológica más prolongada de hCG.^{413,418} El gen de FSH β , localizado en el cromosoma 11, se organiza igual que los otros genes β de las hormonas glucoproteicas, codificando un péptido maduro de 111 aminoácidos con dos sitios de glucosilación y, al igual que LH β , solo se expresa en las células gonadótropas.



• **Figura 8.30** Estructura en subunidades y sitios de glucosilación de los cuatro heterodímeros de las hormonas glucoproteicas (subunidad α , azul; subunidad β , verde). (Tomado de la página web de cristalografía de las proteínas de la University of Glasgow. Disponible en <http://www.chem.gla.ac.uk/protein/glyco/GPH.html>.)

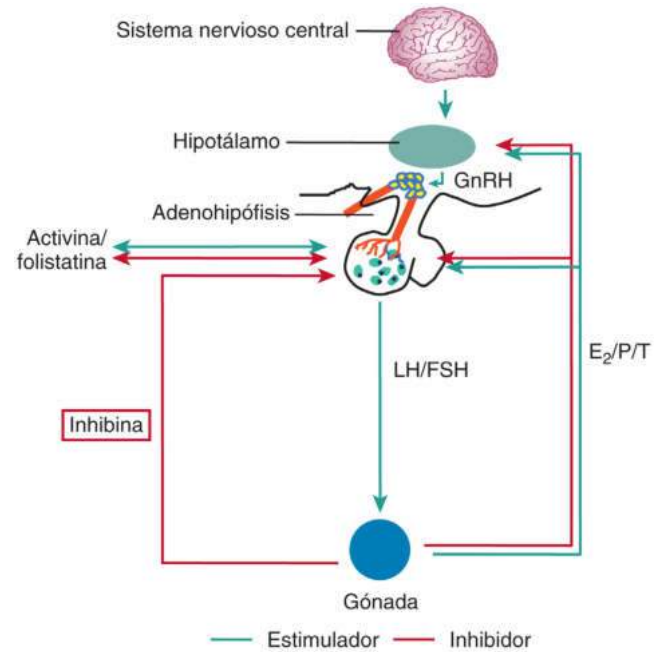
Regulación

Los patrones de secreción de LH y FSH reflejan la integración de señales hipotálamicas sensitivas complejas (mediadas principalmente por GnRH), factores paracrinos intrahipofisarios (sobre todo activina y follistatina) y retroalimentación periférica (esteroides gonadales sexuales y hormonas peptídicas gonadales) (fig. 8.31).

Hormona liberadora de gonadotropina

El control hipotalámico de la secreción de gonadotropinas ocurre principalmente por las acciones de la GnRH. Las neuronas hipotálamicas productoras de GnRH representan los principales integradores de señales periféricas en la regulación del eje hipofisario-gonadal. Se han obtenido datos sobre los mecanismos que regulan la secreción de GnRH a partir de la identificación y estudio de las alteraciones genéticas de los pacientes con trastornos de la pubertad o infertilidad, y también del uso de modelos animales. Los defectos moleculares que se manifiestan con una deficiencia de GnRH o hipogonadismo hipogonadótropo (HH) pueden clasificarse como defectos del desarrollo de las neuronas GnRH, del control de la secreción de GnRH o de la acción de GnRH (fig. 8.32 y tabla 8.10). Por el contrario, se demostró que defectos genéticos en *MKRN3* y *DLK1* era la causa de la reactivación prematura de la secreción de GnRH y la pubertad precoz central. *MKRN3* codifica una posible ubiquitina ligasa y parece actuar como represor o inhibidor de la secreción de GnRH durante la infancia.⁴¹⁹ *DLK1*, también conocido como factor 1 de preadipocitos, codifica un ligando no canónico transmembrana en la vía de señalización δ -Notch.⁴²⁰

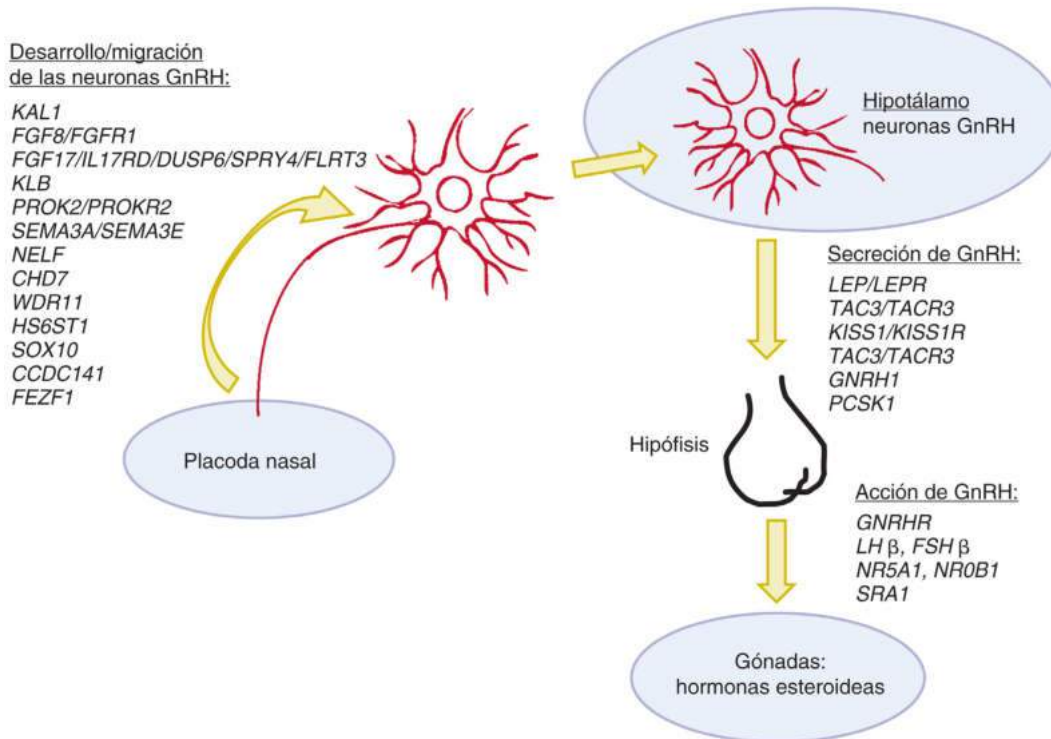
Muchos neurotransmisores modulan de forma directa o indirecta la secreción de GnRH, incluidos la noradrenalina, la dopamina, la serotonina, el ácido γ -aminobutírico (GABA), el glutamato, los opiáceos, el NPY y la galanina, entre otros. El glutamato y la noradrenalina son



• **Figura 8.31** Eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. Véase la explicación en el texto. $E_2/P/T$, estrógenos/progesterona/testosterona; FSH, hormona estimulante del foliculo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante. (Tomado de Kaiser UB. Gonadotrophin hormones. In: Melmed S, ed. *The Pituitary*. 3rd ed. San Diego, CA: Elsevier; 2011:205–260.)

estímulos positivos, mientras que el GABA y los péptidos opioides son inhibidores. Las kisspeptinas, codificadas por el gen *KISS1*, y su correspondiente receptor, KISS1R, fueron identificadas como secretagogos clave de GnRH.^{421,422} La administración de kisspeptina a hombres normales aumenta las concentraciones de FSH, LH y testosterona, y, en las mujeres normales, el péptido estimula la liberación de gonadotropinas con más intensidad durante el pico preovulatorio.⁴²³ La neurocinina B (NKB), un miembro de la familia de taquicinas relacionadas con la sustancia P, se coexpresa con la kisspeptina en el hipotálamo y parece controlar la secreción de kisspeptina para modular la liberación de GnRH.^{424,425} La sustancia P, otro miembro de la familia de las taquicinas, modula también de forma demostrada la secreción de GnRH.⁴²⁶ Parece que las aferencias nutricionales y metabólicas, el estrés y los estímulos circadianos actúan a través de estos péptidos para modular la secreción de GnRH y gonadotropinas y la actividad del eje HHG.⁴¹⁹

La característica de la secreción hipotalámica de GnRH es la liberación pulsátil más que continua hacia la circulación porta hipofisaria con la consiguiente estimulación episódica de las gonadotropas.⁴²⁷ En los pacientes con una deficiencia de GnRH, se puede recuperar la secreción de gonadotropinas tras el tratamiento pulsátil con GnRH exógena, mientras que la exposición continua a GnRH la suprime.⁴²⁸ La transmisión de señales por GnRH comienza con el reconocimiento de su receptor correspondiente, el GnRHR, que pertenece a la familia de receptores de rodopsina acoplados a proteína G. La activación de GnRHR aumenta la movilización del calcio y estimula la afluencia de calcio extracelular para inducir la secreción de FSH y LH.⁴²⁹ El patrón de transmisión de señales de GnRH es importante para determinar la cantidad y la calidad de las gonadotropinas secretadas.^{430,431} La amplitud, la frecuencia y la forma de los pulsos de GnRH pueden variar, y todas estas características pueden influir sobre las respuestas de las



• **Figura 8.32** Bases genéticas y moleculares del desarrollo y la migración de las neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), de la secreción de GnRH y de la acción de GnRH. (Tomado de Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:569–576.)

gonadótropas y son un mecanismo que explica la síntesis y la secreción diferencial de las dos gonadotropinas, LH y FSH. Estas alteraciones en el patrón de pulsos de GnRH son uno de los mecanismos que permiten regular de forma diferencial dos gonadotropinas con funciones distintas con una sola hormona liberadora hipotalámica.

Inhibinas y activinas

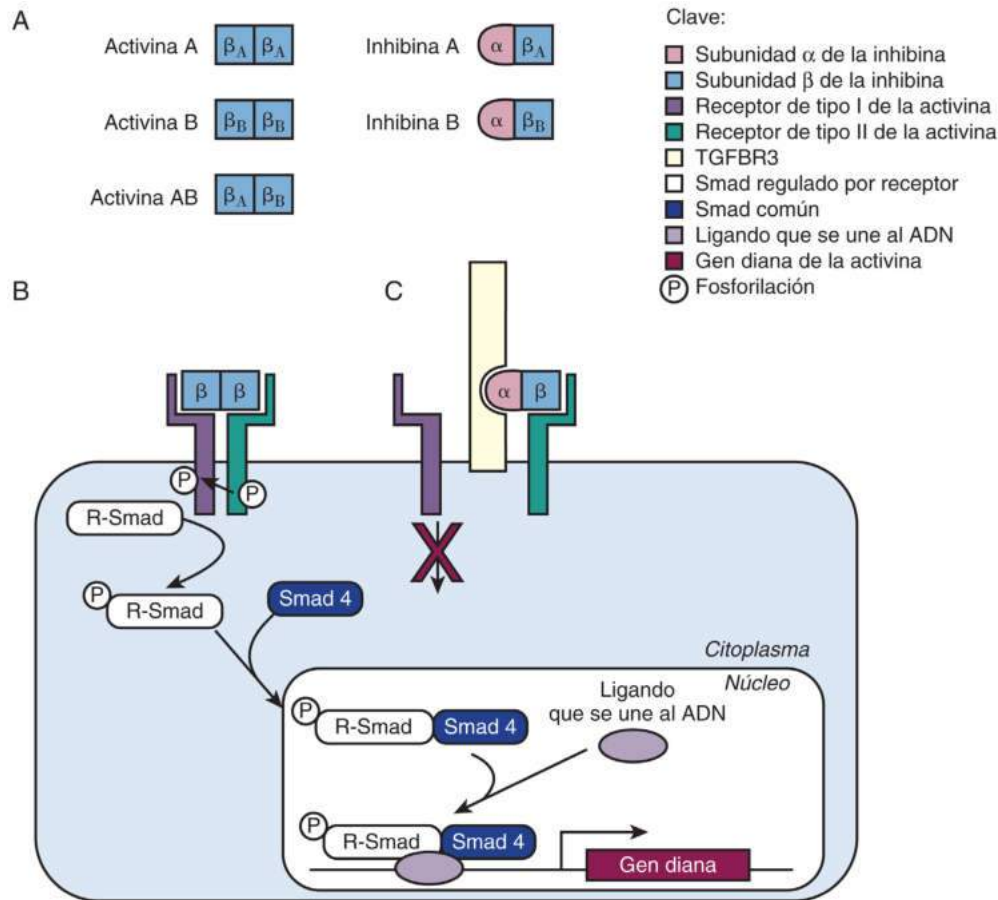
La hipótesis de que un péptido de origen gonadal regula de forma selectiva la secreción de FSH se estableció hacia 1932.⁴³² Se tardó más de 50 años en aislar y caracterizar la estructura de la inhibina y los péptidos relacionados.⁴³³ Los péptidos relacionados con la inhibina, miembros de la familia del factor de crecimiento transformante β , son proteínas dimericas que se unen de forma covalente por un puente disulfuro y que comprenden una subunidad α común y una de dos subunidades β con gran homología, β_A o β_B (fig. 8.33). Además, las subunidades β pueden formar dímeros, llamados activinas, que estimulan la síntesis y la secreción de FSH.⁴³⁴ Se describió también un polipéptido monomérico sin relación estructural, la folistatina, que tiene capacidad de inhibir la FSH.^{434,435} Estos tres péptidos (inhibinas, activinas y folistatina) se consideran relativamente selectivos para FSH en lo que respecta a sus efectos sobre las gonadotropinas y son un mecanismo adicional para el control diferencial de la FSH y LH. Aunque las inhibinas actúan fundamentalmente como las clásicas hormonas endocrinas circulantes, originadas en las gónadas y que actúan sobre la hipófisis para regular la FSH, las activinas tienen un importante papel como reguladoras del crecimiento y la diferenciación en diversos tejidos, y se producen y actúan localmente en la hipófisis como factores autocrinos/paracrinos. En los hombres, la inhibina B se produce en los testículos en respuesta a la estimulación por FSH y circula a nivel sistémico para inhibir mediante retroalimentación la FSH. En las mujeres se secreta inhibina A por los folículos ováricos dominantes y los cuerpos lúteos, lo que contribuye a las elevadas concentraciones circulantes durante

la última parte de la fase folicular y la fase luteínica. La inhibina B aumenta de forma recíproca durante la fase luteínica tardía y folicular precoz del ciclo menstrual.

Los receptores de la activina son complejos heterodímeros que incluyen receptores de serina/treonina cinasa de tipo I (ActRI) y II (ActRII). La activina se liga a los receptores de tipo II, de forma que aumenta la asociación con el receptor de tipo I y estimula su fosforilación, lo que se traduce, a su vez, en la activación mediante fosforilación de las proteínas transmisoras de señales intracelulares Smad, con la consiguiente translocación del complejo Smad al núcleo, donde se liga a los elementos reguladores génicos e interactúa con otros factores de transcripción (como FoxL2) para regular la transcripción génica, de forma que influye en el destino y la función celular.³⁴ La folistatina y la inhibina son moduladores extracelulares de la activina por distintos mecanismos.⁴³⁶ La folistatina, una proteína de unión a la activina, inhibe la acción de la activina, porque interfiere en la unión de esta con su receptor. Las inhibinas compiten por la unión a los receptores de activina de tipo II, lo que impide el reclutamiento de los receptores de tipo I y bloquea de este modo la transmisión de señales por la activina. Otras proteínas y mecanismos intra- y extracelulares también permiten modular la señal de activina local.

Esteroides sexuales

Las hormonas esteroideas gonadales incluyen los estrógenos, los progestágenos y los andrógenos. Los efectos sobre las gonadotropinas pueden ser directos a nivel de las células gonadótropas o indirectos por sus efectos sobre el hipotálamo, que regulan la secreción de GnRH. Se han identificado receptores de estrógenos, andrógenos y progesterona en las células gonadótropas, lo que es compatible con acciones directas de estas hormonas sexuales esteroideas periféricas. Dentro del hipotálamo, estos receptores se han identificado en múltiples tipos de neuronas, lo que sugiere que las alteraciones de la liberación de GnRH se producen principalmente de forma indirecta a través de la modulación de sistemas



• **Figura 8.33** Activinas e inhibinas y su mecanismo de acción. **A.** Las inhibinas y las activinas son proteínas dimericas constituidas por dos subunidades. Las inhibinas están constituidas por una subunidad α ligada a una de dos subunidades β , mientras que las activinas son la dimerización de dos subunidades β . **B.** Vía de transmisión de señales de la activina. Las activinas se ligan a una serie de receptores de tipo serina/treonina cinasa específicos de tipos I y II en la superficie celular. Tras la unión al ligando, el receptor de tipo I se fosforila y de este modo activa al receptor de tipo I, que se encarga de la fosforilación de las moléculas transmisoras de señales distales, los S-Smad regulados por receptor (R-Smad). Tras ser fosforilados, los R-Smad se asocian al co-Smad común (Smad 4) y se trasladan al núcleo, donde, en combinación con los ligandos específicos, se unen a las secuencias promotoras de los genes diana para regular la transcripción génica y la función celular. **C.** Las inhibinas se ligan a los receptores de activina de tipo II y bloquean el reclutamiento de los receptores de tipo I, de forma que bloquean la activación de R-Smad y la transmisión de señales por activina. La presencia de TGFBR3, un receptor accesorio para la superfamilia de TGF- β llamado también β -glucano, fomenta la unión de las inhibinas a los receptores de tipo II, de forma que estimula las acciones antagonistas de las inhibinas. (Tomado de Stenvers KL, Findlay JK. Inhibins: from reproductive hormones to tumor suppressors. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21:174–180.)

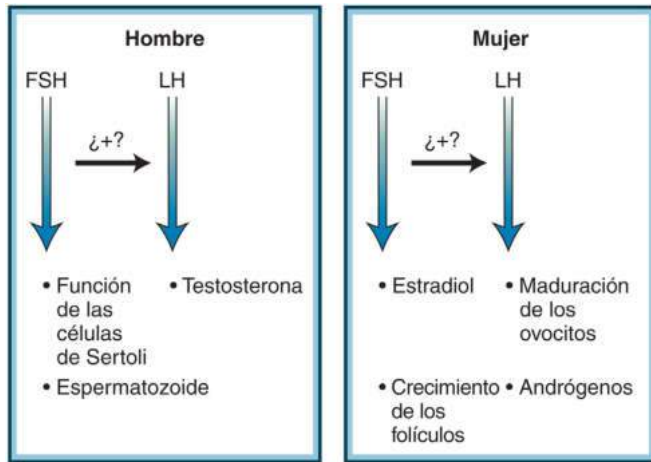
neuronales que actúan sobre las neuronas GnRH, en especial a través de las neuronas de kisspeptina.^{437,438}

En las mujeres, los estrógenos pueden ejercer efectos de retroalimentación dual sobre la secreción de gonadotropinas, en función del estado reproductor. Los efectos de retroalimentación negativa de los estrógenos se demuestran con claridad por el aumento de las concentraciones de FSH y LH tras la ovariectomía o en la menopausia, que se pueden revertir con la administración de estrógenos. Los efectos de retroalimentación negativa de los estrógenos se observan a nivel de la subunidad α y en las concentraciones de ARNm de LH β y FSH β por sus efectos sobre la transcripción de genes, además de los efectos sobre la secreción de LH y FSH, que vienen mediados en parte de forma directa a nivel de la hipófisis. Los estrógenos también ejercen efectos de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo, mediados en gran parte por los efectos sobre las neuronas productoras de kisspeptina.⁴³⁹ Por otro lado, durante la fase folicular tardía del ciclo menstrual, los efectos de retroalimentación de los estrógenos cambian de negativos

a positivos, y desencadenan el pico ovulatorio en mitad del ciclo de secreción de LH y FSH. Los efectos de la retroalimentación positiva de los estrógenos están mediados en gran parte por los efectos sobre las neuronas sexualmente dimorfas de la kisspeptina en la región periventricular anteroventral del hipotálamo en ratones hembra.^{440,441} Los estrógenos pueden tener efectos positivos directos sobre la hipófisis.

El principal efecto de la progesterona es reducir la frecuencia de los pulsos de gonadotropinas, mediado por los efectos sobre la frecuencia de pulsos de GnRH. Durante la fase luteínica del ciclo menstrual humano, cuando las concentraciones de progesterona son máximas, la frecuencia de los pulsos de LH se redujo de forma importante.

La testosterona y su derivado aromatizado estradiol son las dos hormonas esteroideas que ejercen efectos de retroalimentación negativa sobre la secreción de gonadotropinas en los hombres. El efecto neto *in vivo* de la administración de testosterona a hombres normales es la inhibición de las concentraciones de LH y FSH séricas. Las evidencias disponibles sugieren que la 5 α -reducción de



• **Figura 8.34** Acciones de la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH) en el hombre y la mujer. Los signos más y las flechas horizontales indican posibles nuevas funciones todavía no reconocidas de la FSH desde el descubrimiento de las mutaciones de los genes de FSH β . (Modificado de Layman LC. Genetics of human hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Med Genet [Semin Med Genet]*. 1999;89:240–248; Richards JS, Pangas SA. The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest*. 2010;120:963–972; Bhasin S, Fisher CE, Sverdlow RS. Follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. In: Melmed S, ed. *The Pituitary*. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Science; 2002:216–278.)

La testosterona no es esencial para los efectos inhibitorios de la testosterona sobre la LH. La administración de un potente inhibidor de la 5 α -reductasa, la finasterida, a hombres normales no determinó un aumento de las concentraciones de LH y FSH.⁴⁴² Igual que sucede con los efectos de los estrógenos, se cree que estos efectos inhibitorios ocurren principalmente a nivel hipotalámico, por las neuronas productoras de kisspeptina, mediados por los receptores de andrógenos y estrógenos (RA y RE α). Los mecanismos implicados en la retroalimentación de la testosterona son complejos, dado que ejercen un efecto estimulante sobre las concentraciones de ARNm de FSH β .⁴⁴³

Secreción

A la vista de la naturaleza episódica y pulsátil de la secreción de LH y FSH, se planteó la necesidad de desarrollar algoritmos para la detección de pulsos discretos. Santen y Bardin desarrollaron un algoritmo que definía un pico como un 20% de aumento de la concentración de hormona en una muestra aislada respecto de la anterior, aunque posteriormente se modificó esta definición para definir el pulso en un múltiplo seleccionado del coeficiente de variación del ensayo. Dada su facilidad de uso y la aparente falta de asunciones, este programa se sigue usando mucho, aunque también se han desarrollado una serie de refinamientos y algoritmos alternativos. La aplicación de la deconvolución al análisis de pulsos permitió determinar la velocidad de secreción instantánea en tiempo real. Los episodios característicos de secreción de LH y FSH indican una velocidad de producción diaria de 1.000 y 200 UI, respectivamente, y una semivida de desaparición de 90 y 500 min para cada una de las subunidades β correspondientes.^{444,445} La mayor semivida circulante de FSH hace que el patrón de secreción pulsátil de esta gonadotropina sea menos evidente que el de la LH, aunque las diferencias en las vías secretoras de FSH y LH también contribuyen.^{446,446a}

Acción

Las principales dianas de FSH y LH son las gónadas y, por eso, sus dianas y efectos son distintos en el hombre y la mujer (fig. 8.34). Las acciones de la FSH y la LH en el hombre y la mujer se describen con

brevidad aquí y se comentan de forma más detallada en los capítulos 17 y 19.

Mujer

La FSH actúa sobre sus receptores presentes en las células de la granulosa para facilitar el crecimiento folicular y la síntesis de estradiol (v. fig. 8.34).⁴⁴⁷ El inicio del crecimiento folicular puede producirse independientemente de la estimulación por las gonadotropinas, tras lo cual la maduración posterior necesita FSH. En estas fases más avanzadas del desarrollo, los folículos convierten la androstenediona producida por las células de la teca en estradiol (E $_2$) gracias a la inducción de la actividad aromataasa en respuesta a la FSH.⁴⁴⁸ La FSH controla también la producción de inhibina por las células de la granulosa durante la fase folicular e induce la expresión del receptor de LH en las células de la granulosa de los grandes folículos preovulatorios. Al mismo tiempo que la FSH fomenta el desarrollo del folículo dominante, también inicia el reclutamiento de la siguiente generación de folículos, que aumentarán de tamaño en ciclos posteriores.

La LH actúa sobre los receptores que tiene en las células de la teca ovárica y es un regulador clave de la síntesis de hormonas esteroideas. La LH estimula la producción de estrógenos, porque fomenta la síntesis de precursores de andrógenos en las células de la teca, que posteriormente difunden hacia las células de la granulosa vecinas, donde se aromatizan a estrógenos bajo el control de FSH.⁴¹³ La LH aumenta la disponibilidad de colesterol para la esteroidogénesis ovárica al inducir la proteína reguladora aguda esteroidogénica (StAR),⁴⁴⁹ que interviene en la transferencia de colesterol desde la membrana externa a la interna, donde queda disponible para la esteroidogénesis. La LH también fomenta la actividad de las enzimas relacionadas con el citocromo P450 para la síntesis de pregnenolona e induce la síntesis de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa. El pico de LH a mitad de ciclo estimula la finalización de la meiosis del ovocito y la maduración a folículo preovulatorio, que inicia la rotura del folículo ovulatorio y la ovulación e induce la conversión de la pared del folículo en cuerpo lúteo (luteinización).^{447,448} La LH estimula la expresión de los receptores de progesterona en las células de la granulosa del folículo dominante, lo que fomenta la luteinización. Además, la LH contribuye a mantener la luteinización, porque estimula la síntesis de progesterona.

Hombre

La LH actúa sobre los receptores que existen para ella en las células de Leydig para inducir la síntesis intratesticular de testosterona, mediada por el aumento de la producción de AMPc. La FSH está implicada en la espermatogénesis en el hombre (v. fig. 8.34), aunque no está clara la participación exacta en el proceso espermatogénico.⁴⁵⁰ La FSH se liga a los receptores presentes en las células de Sertoli y estimula la producción de las inhibinas, la proteína transportadora de andrógenos, el receptor de andrógenos y otras proteínas. La FSH interviene en la maduración de las espermátidas a espermatozoides maduros en colaboración con la testosterona.⁴⁵¹

Mediciones de las gonadotropinas

Dada la alta homología de las hormonas glucoproteicas, ha sido necesario desarrollar pruebas muy específicas, sobre todo para diferenciar la subunidad α libre de las hormonas intactas. La heterogeneidad de las moléculas de LH y FSH circulantes, la falta de sensibilidad de las pruebas para diferenciar las concentraciones normales y bajas, y la carencia de preparados de referencia puros rigurosos han dificultado el desarrollo de estos estudios. Las pruebas inmunofluorométricas dirigidas contra dos sitios y la determinación mediante inmunquimioluminiscencia de LH y FSH han mejorado mucho la sensibilidad, han permitido la detección de LH con una sensibilidad de 0,1 mUI/ml y han resuelto el grave problema antiguo de la reactividad cruzada.⁴⁵² Las diferencias en las moléculas de hidratos de carbono producen una heterogeneidad en la carga isoeléctrica para LH y explican algunas disparidades observadas en los cocientes de LH biológica e inmunorreactiva tras el tratamiento

con agonistas de GnRH, en las enfermedades agudas críticas o durante el envejecimiento.

Pruebas para medir la subunidad α

Tanto la GnRH como la TRH aumentan las concentraciones circulantes de la subunidad α libre derivada de las células gonadótropas o tirótropas, especialmente en pacientes con hipotiroidismo, tras la castración y durante la menopausia. El tratamiento con agonistas de GnRH, los tumores secretores de TSH o los adenomas hipofisarios no funcionantes pueden explicar la discordancia en los cocientes entre subunidades α libres y dímeros de LH intactos circulantes.

Pruebas de estimulación con GnRH

Una embolada única de GnRH (25-100 μ g) aumenta las concentraciones de LH y FSH séricas de forma dependiente de la dosis en 20 y 30 min. La LH aumenta más que la FSH, y los valores máximos oscilan entre 8 y 34 mUI/ml. Por el contrario, los pacientes con hipogonadismo hipogonadótropo que no tienen ninguna lesión hipotalámico-hipofisaria demostrable muestran una atenuación de la respuesta de LH y una inversión del cociente entre LH y FSH. Sin embargo, la prueba no permite diferenciar de forma adecuada las lesiones hipotalámicas e hipofisarias, y se encuentran patrones similares en pacientes con anorexia nerviosa y amenorrea hipotalámica. Los pulsos repetidos de GnRH pueden incluir normalizar las respuestas, como cabría esperar en pacientes con una unidad hipotalámico-hipofisaria intacta. Las respuestas de GnRH pueden variar durante las distintas fases de la pubertad, como reflejo de la alteración en la sensibilidad hipofisaria. Esta prueba se emplea con frecuencia en la evaluación del estado puberal, el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadótropo o la valoración de la pubertad central precoz.⁴⁵³

Prueba de estimulación con clomifeno

La administración de clomifeno (100 mg) en dosis diarias durante un máximo de 4 semanas suele duplicar las concentraciones de LH, pero las de FSH aumentan un 50% respecto de las basales. Dado que una respuesta anormal o ausente no permite diferenciar las lesiones hipotalámicas e hipofisarias, la utilidad de esta prueba es limitada.

Deficiencia de gonadotropinas

Causas

La deficiencia de gonadotropinas puede ser congénita o adquirida y se puede relacionar con trastornos hipotalámicos o hipofisarios. Las causas congénitas incluyen mutaciones en los genes encargados de controlar los procesos de desarrollo y migración de las neuronas GnRH, el control de la secreción de GnRH, el desarrollo de las células gonadótropas o la regulación de la secreción de LH y FSH. El HH adquirido puede deberse a trastornos funcionales u orgánicos. Las causas funcionales son frecuentes e incluyen estrés, malnutrición, enfermedad crónica, depresión, exceso de ejercicio y bajo peso corporal. Varios fármacos de acción central, incluidos los opiáceos, los glucocorticoides, los esteroides sexuales, los agonistas y los antagonistas de GnRH, los tranquilizantes, los antidepresivos y los antipsicóticos, suprimen la secreción de gonadotropinas, de forma directa o indirecta por inducción de una hiperprolactinemia. Las causas orgánicas incluyen la enfermedad maligna, los trastornos del desarrollo, los tumores, las enfermedades infiltrantes, los traumatismos y las lesiones hipotalámicas o hipofisarias secundarias a una cirugía o radioterapia. Las causas congénitas y adquiridas de hipogonadismo central se consideran de forma más detallada en el capítulo 26.

Hipogonadismo hipogonadótropo. La base genética del HH se reconoció hace más de 60 años, cuando Kallmann describió el hipogonadismo asociado a anosmia en dos familias. Hasta 1991 no se identificó la anosmina, una glucoproteína codificada por el gen *KALI*, que es la causa del síndrome de Kallmann ligado a X.⁴⁵⁴ El descubrimiento de que los defectos en el gen *KALI* solo justifican un pequeño porcentaje de los casos de síndrome de Kallmann clásico ha

llevado a la realización de estudios sobre genotipo-fenotipo, que han aportado importantes datos sobre la genética molecular del HH. Las mutaciones genéticas que afectan al bulbo olfatorio y la migración de neuronas GnRH suelen originar un fenotipo de tipo Kallmann. Múltiples defectos genéticos se han relacionado con el síndrome de Kallmann, que en muchos casos se puede diferenciar a nivel clínico por los fenotipos no reproductivos bien establecidos. Por otro lado, los defectos en los genes implicados en la regulación de la secreción o la acción de GnRH se suelen asociar a normosmia, y en algunos casos el fenotipo clínico corresponde exclusivamente al de un HH aislado (la tabla 8.10 proporciona detalles; v. fig. 8.32).

Síndrome de Kallmann. El síndrome de Kallmann se debe a un desarrollo anormal de las neuronas GnRH, con agenesia o hipoplasia del nervio olfatorio y anosmia variable. Entre las malformaciones asociadas destacan atrofia del nervio óptico, ceguera para los colores, hipoacusia neurosensorial, paladar hendido, agenesia renal, criptorquidia y trastornos del movimiento.⁴⁵⁵ Este trastorno recesivo ligado a X se ha relacionado con un defecto del gen *KALI* localizado en el cromosoma Xp22.3.⁴⁵⁶ La proteína anosmina que codifica interviene en la migración de las células GnRH hipotalámicas desde la primitiva placoda olfatoria, y su ausencia determina un trastorno en la síntesis de GnRH con anosmia.^{457,458} Se han descrito variantes autosómicas recesivas y dominantes de esta enfermedad, y se han identificado múltiples causas genéticas adicionales (v. fig. 8.32 y tabla 8.10).

Estos pacientes están expuestos a una cantidad de esteroides sexuales baja o nula desde que nacen. En consecuencia, las mujeres son altas y tienen amenorrea primaria y ausencia de desarrollo sexual secundario, mientras que los hombres tienen retraso en la pubertad con micropene.⁴⁵⁹ La ausencia de pulsos de secreción de GnRH condiciona una reducción típica de las concentraciones de LH y FSH en presencia de concentraciones muy bajas de estradiol o testosterona. Dado que la hipófisis normal no iniciada puede no responder inicialmente a la estimulación con GnRH, esta prueba tiene poca utilidad para distinguir los defectos hipofisarios e hipotalámicos. En algunos pacientes, una iniciación repetida con GnRH puede inducir respuestas de LH y FSH hipofisarias, lo que indica que existe un defecto hipotalámico en la secreción de GnRH.

Manifestaciones

La deficiencia de gonadotropina produce un hipogonadismo con reducción de la producción de esteroides sexuales de gravedad variable, según la intensidad de la lesión (tabla 8.11). Este trastorno puede ocurrir en cualquier fase de la vida. En la variante congénita se puede encontrar una amenorrea primaria con ausencia total de desarrollo de las características sexuales secundarias. La aparición en fases posteriores de la vida puede cursar con una amplia gama de disfunciones reproductoras, que oscilan desde alteraciones de la fase luteínica con subfertilidad a oligomenorrea o amenorrea en la mujer. Las pacientes presentan amenorrea secundaria, infertilidad, reducción de la secreción vaginal, dispareunia, sofocos, reducción de la densidad ósea y atrofia del tejido mamario.

Los hombres con un HH congénito presentan testículos pequeños (< 4 ml) y ausencia de características sexuales secundarias. Pueden presentar talla alta y aspecto eunucoide como consecuencia del retraso o ausencia de cierre de las epífisis. Pueden presentar también criptorquidia y microfalo, que reflejan la ausencia de actividad del eje HHG durante el desarrollo fetal.⁴⁶⁰ Los hombres con deficiencia de gonadotropinas en fases posteriores de la vida sufren pérdida de la libido, de la potencia y de la fertilidad. Pueden presentar impotencia, atrofia testicular, pérdida de la libido, falta de energía, infertilidad, pérdida de las características sexuales secundarias, reducción de la potencia y masa muscular, disminución de la masa ósea, pérdida del vello corporal y facial, y finas arrugas faciales.⁴⁶¹

En las mujeres y los hombres se encuentran concentraciones de gonadotropinas séricas inadecuadamente bajas en presencia de unas concentraciones de esteroides sexuales reducidas. En las mujeres con

TABLA 8.10 Genética del hipogonadismo hipogonadótropo

Fenotipo/mecanismo	Gen ^a	Herencia	Función
Síndrome de Kallmann/ desarrollo y migración neuronal	KAL1 ⁴⁵⁴ KAL1 ⁴⁵⁴	Ligado a X	Anosmina necesaria para la transmisión de señales en la superficie celular, adhesión y migración
	FGFR1 ⁵⁶¹ FGFR1 ⁵⁶¹	AD	Implicación en el desarrollo y guía axónica
	FGF8 ⁵⁶² FGF8 ⁵⁶²	AD	Ligando endógeno de FGFR1
	PROK2 ⁵⁶³ PROK2 ⁵⁶³	AD, AR	Desarrollo del bulbo olfatorio y migración de las neuronas GnRH
	PROKR2 ⁵⁶³ PROKR2 ⁵⁶³		
	NELF ⁵⁶⁴ NELF ⁵⁶⁴	¿?	Codificación del factor nasal embrionario LHRH
	SEMA3A, SEMA3E ^{460,565} SEMA3A ⁴⁶⁰	AD	Identificación de vías para los axones
	HS6ST1 ⁵⁶⁶ HS6ST1 ⁵⁶⁶	AD	Modificaciones de los azúcares extracelulares
	CHD7 ⁵⁶⁷ CHD7 ⁵⁶⁷	AD	Proteína de unión 7 al cromodominio de la ADN helicasa, remodelado de la cromatina
	WDR11 ⁵⁶⁸ WDR11 ⁵⁶⁸	AD	La proteína del dominio de repetición WD interactúa con el factor de transcripción EMX1
	FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4, FLRT3 ⁵⁶⁹		Componentes de la vía del factor de crecimiento fibroblástico
	KLB ⁵⁷⁰	AD	Correceptor FGF21/FGFR1
	SOX10 ⁵⁷¹	AD	Factor de transcripción en células de las vainas olfativas
	CCDC141 ⁵⁷²	AD	Proteína en espiral en las neuronas GnRH
FEZF1 ⁵⁷³	AR	Proteasa	
Hipogonadismo hipogonadótropo normósmico/ secreción, síntesis o acción de GnRH	KISS1 ⁵⁷⁴ KISS1 ⁵⁷⁴	AR	Neuropeptido hipotalámico, estimula la secreción de GnRH
	KISS1R ^{421,422} KISS1R ^{421,422}	AR	Receptor de kisspeptina
	TAC3 ⁴²⁵ TAC3 ⁴²⁵	AR	Codifica la neurocinina B, un neuropeptido que estimula la liberación de kisspeptina
	TACR3 ⁴²⁵ TACR3 ⁴²⁵	AR	Codifica el receptor de la neurocinina B
	LEP ⁵⁷⁵ LEP ⁵⁷⁵	AR	Codifica la leptina, derivada del tejido adiposo para indicar que el estado nutricional es adecuado
	LEPR ⁵⁷⁵ LEPR ⁵⁷⁵	AR	Codifica el receptor de leptina
	PCSK1 ³⁷⁴ PCSK1 ³⁷⁴	AR	Procesa la GnRH
	GNRH1 ^{535,576} GNRH1 ^{535,576}	AR	Codifica la GnRH
	GNRHR ⁴²¹ GNRHR ⁴²¹	AR	Receptor para la GnRH, estimulación de la secreción de gonadotropinas
	NR5A1	AD	Factor de transcripción para el desarrollo hipotalámico, hipofisario, gonadal y suprarrenal
	NROB1	Ligado a X	Represor de la transcripción; desarrollo hipotalámico, hipofisario, gonadal y suprarrenal
	SRA1 ⁵⁷⁷	AD	SF1 y corregulador del receptor nuclear
	LHB	AR	Codifica la subunidad β de la hormona luteinizante
	FSHB	AR	Codifica la subunidad β de la hormona luteinizante

^aLos superíndices aluden a referencias al final del capítulo.

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; FGF, factor de crecimiento fibroblástico; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; KAL, síndrome de Kallmann; KISS, supresor de metástasis KISS; LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante; NELF, factor LHRH embrionario nasal; PROK, procinetina.

amenorrea u oligomenorrea, se deberían medir las concentraciones de LH, FSH y estradiol séricos. La suficiencia de los estrógenos endógenos también se puede medir con una prueba de provocación con progesterona (100 mg intramusculares o 10 mg de acetato de medroxiprogesterona orales diarios durante 5-10 días). En los hombres se debería medir la concentración de LH, FSH y testosterona sérica en una muestra tomada por la mañana.

Los trastornos hipotalámicos e hipofisarios son la causa endocrina más frecuente de subfertilidad masculina. Como se necesita una secreción normal de FSH y LH para que la espermatogénesis sea normal a nivel cuantitativo y cualitativo, cualquier enfermedad que afecte a la secreción hipotalámica de GnRH o la secreción hipofisaria de FSH o LH se traducirá en trastorno de la espermatogénesis.⁴⁶² Como se necesita FSH para la espermatogénesis normal, una deficiencia aislada de FSH se asocia a oligospermia o azoospermia. Los hombres con mutaciones inactivadoras de FSH β sufren azoospermia, pero algunos tienen una pubertad normal en presencia de unas concentraciones de testosterona normales o en el límite bajo de la normalidad y altas concentraciones de LH, mientras que otros se presentan con una concentración de testosterona baja y ausencia de pubertad.⁴⁶³⁻⁴⁶⁵ Las mutaciones inactivadoras de FSH β se han caracterizado también en las mujeres y determinan un fenotipo de pubertad tardía, ausencia de desarrollo mamario o desarrollo incompleto de las mamas, amenorrea primaria e infertilidad, con concentraciones bajas de estradiol y progesterona, FSH indetectable y LH elevada.^{463,464}

Se han descrito también mutaciones que eliminan por completo la actividad de LH, con una deficiencia aislada de esta.^{466,467} La deficiencia aislada de LH en los hombres puede cursar con pubertad ausente o tardía, con hábito corporal eunucoide como consecuencia de las bajas concentraciones de testosterona. Unas concentraciones de LH bajas en estos pacientes condicionan una baja concentración de testosterona intratesticular, con la consiguiente disminución de la espermatogénesis. Una mujer con una deficiencia aislada de LH por mutación en la LH tuvo un desarrollo puberal normal con menarquia, pero desarrolló amenorrea secundaria e infertilidad.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son recuperar o aportar las hormonas esteroideas sexuales e inducir y mantener la función reproductora normal. Si la fertilidad no es un objetivo inmediato, en general servirá con el aporte de hormonas esteroideas sexuales. Si se desea inducir la gametogénesis en pacientes que quieren ser fértiles, será preciso, en general, el tratamiento con gonadotropinas o GnRH.

Evaluación. A la hora de evaluar a los pacientes con hipogonadismo que no tienen un trastorno hipofisario o gonadal evidente, el principal reto diagnóstico es diferenciar el retraso de la pubertad constitucional de otras causas de hipogonadotropismo.^{341,468} Cuando la pubertad se retrasa por encima de los 14 años, se debería valorar un trastorno del desarrollo primario, HH, si no existen causas adquiridas. La criptorquidia o el micropene sugieren un HH congénito, mientras que una talla baja en relación con la de los progenitores sugiere un retraso constitucional de la pubertad más que un HH congénito, dado que en este proceso la talla suele ser normal e incluso elevada, y posiblemente con proporciones eunucoideas. No existe una prueba aislada que permita diferenciar el retraso constitucional de la pubertad del HH verdadero, y el seguimiento expectante es útil porque muchos pacientes presentan la pubertad de forma espontánea. Para permitir la androgenización, se debería administrar tratamiento intermitente con testosterona hasta los 18 años, con interrupciones periódicas para poder observar el avance fisiológico de la pubertad.

Tratamiento sustitutivo con esteroides sexuales. Se necesita un aporte de estrógenos o testosterona para inducir y mantener las características sexuales primarias y secundarias, y mantener la composición corporal normal y la integridad de la DMO y la masa muscular. En pacientes que no desean fertilidad, está indicado el

TABLA 8.11 Características clínicas del hipogonadotropismo

Inicio prepuberal

Voz aguda
Ausencia de vello terminal facial
Reducción o ausencia de vello corporal
Proporciones corporales eunucoideas
Morfología femenina
Volumen testicular < 6 cm³
Longitud testicular < 2,5 cm
Puede aparecer criptorquidia
Longitud del pene < 5 cm
Escroto hipopigmentado sin rugosidades
Próstata pequeña
Reducción de la libido
Reducción de la masa muscular y ósea

Inicio pospuberal

Reducción de la libido
Reducción de las erecciones espontáneas
Crecimiento lento de la barba
Reducción del vello corporal
Atrofia testicular si es prolongado
Reducción de la masa muscular y ósea

Normal

Tono de voz
Proporciones esqueléticas
Longitud del pene
Rugosidades en el escroto
Tamaño de la próstata

tratamiento con esteroides sexuales para corregir el hipogonadismo central. Sin embargo, la monitorización de las respuestas de LH y FSH no refleja de forma precisa una adecuada reposición de hormonas esteroideas, porque las concentraciones de gonadotropinas están ya bajas o indetectables.

Los estrógenos se comercializan en forma de comprimidos, parches, geles o implantes. La pubertad puede iniciarse con cualquier tipo o vía de administración de estrógenos exógenos, tanto oral como transdérmica. El tratamiento inicial deberían ser estrógenos solos para aumentar al máximo el crecimiento mamario e inducir la proliferación uterina y endometrial. Se debe añadir un progestágeno para prevenir la hiperplasia endometrial, aunque se debería evitar hasta que haya terminado el desarrollo de la mama, porque puede reducir el tamaño final de esta. En las mujeres premenopáusicas, se pueden administrar 50-100 mg de estrógenos orales o estradiol transdérmico con tratamiento concomitante con progesterona de forma cíclica en las mujeres que tienen el útero intacto para prevenir una proliferación endometrial incontrolada. Aunque el aporte precoz de esteroides sexuales reduce el riesgo de desarrollar una osteoporosis, los efectos de los estrógenos sobre la función cardiovascular no están claros. En los pacientes con un hipopituitarismo, los estrógenos se deberían mantener hasta los 50 años, momento tras el cual su continuación se debería decidir de forma individualizada en función de los riesgos y beneficios, sobre todo en términos de integridad mineral ósea, de la función cardiovascular y del riesgo de cáncer. El tratamiento con estrógenos puede asociarse a enfermedad tromboembólica, a hipersensibilidad mamaria y, posiblemente, a un aumento del riesgo de cáncer de mama.

Para los hombres se dispone de tratamiento de sustitución con andrógenos intramuscular y en gel, parche, implantes o preparaciones nasales u orales. La inyección intramuscular de enantato o cipionato de testosterona suele consistir en administrar 200-300 mg cada 2-3

semanas.⁴⁶¹ La administración más frecuente de dosis menores (p. ej., 100 mg semanales) puede estabilizar las fluctuaciones de las concentraciones hormonales. Los ancianos necesitan dosis más bajas que los niños con retraso puberal. El undecanoato de testosterona permite una sustitución a largo plazo durante 3-4 meses tras cada inyección con una mejora de la farmacocinética, aunque se han descrito casos poco frecuentes de microembolia de aceite al pulmón y anafilaxia. Este fármaco se debe administrar en una consulta u hospital por parte de un profesional sanitario formado, y se debería vigilar al paciente durante 30 min para descartar reacciones adversas. Los parches transdérmicos y los geles de testosterona administran 4-6 mg y mantienen los perfiles de testosterona. Los parches pueden producir irritación cutánea, ampollas y vesículas aproximadamente en un 25% de los pacientes.⁴⁶⁹ En general no se recomiendan los andrógenos orales, porque la absorción no es uniforme y son hepatotóxicos. La testosterona nasal es una alternativa recientemente aprobada con una vida media más corta, que se administra tres veces al día.⁴⁷⁰ En el otro lado del espectro, están disponibles los depósitos implantables de testosterona de acción más prolongada. La testosterona puede producir acné, ginecomastia, hipertrofia prostática y policitemia. Aunque no existen evidencias concluyentes de que la sustitución con testosterona produzca cáncer de próstata, puede agravar la hipertrofia benigna de próstata, sobre todo en los ancianos. No se debería administrar este tratamiento en los pacientes con un diagnóstico de cáncer de próstata. Las concentraciones de hormona sérica deseadas, que benefician la masa magra, la potencia muscular y la función sexual, sin ocasionar consecuencias adversas indeseables, son variables, y en el futuro serán objetivos individualizados los que orienten el tratamiento del hipogonadismo en los hombres.⁴⁷¹

Fertilidad. En los pacientes con un HH puede conseguirse recuperar la fertilidad con gonadotropinas o GnRH. En los hombres, incluso un recuento de espermatozoides pequeño relativamente puede ser adecuado para la fecundación cuando se induce la fertilidad con gonadotropinas o GnRH. Dado que el tratamiento con testosterona puede suprimir la espermatogénia, los esteroides deberían suspenderse antes de iniciar el tratamiento. El hipogonadismo parcial en lugar de completo predice una respuesta más favorable al tratamiento, mientras que la persistencia de criptorquidia pasado el primer año de vida reduce la posibilidad de inducir la fertilidad con buenos resultados. Se administra hCG subcutánea o intramuscular (1.000-2.000 UI dos a tres veces a la semana) para inducir la espermatogénia, y se ajusta la dosis en función de las concentraciones de testosterona.⁴⁷² Si fuera preciso, pasados 6 meses, se debería añadir gonadotropina menopáusica humana (hMG) o FSH purificada o recombinante para mejorar la cantidad de espermatozoides, y se pueden duplicar las dosis pasados otros 6 meses. El aumento del volumen testicular se correlaciona bien con la inducción de la espermatogénia. Si aumentan las concentraciones de testosterona, se puede producir la posterior conversión a estradiol. Por eso se deberían vigilar las concentraciones de testosterona y estradiol.

El tratamiento con GnRH pulsátil es una alternativa en pacientes con una función hipofisaria normal (los que tienen un HH idiopático o síndrome de Kallmann). Se realiza una infusión subcutánea de GnRH con una minibomba continua (5 mg cada 2 h) y se ajusta la dosis para mantener unas concentraciones de gonadotropinas y testosterona normales. Este abordaje puede resultar marginalmente más eficaz que el tratamiento con gonadotropinas y asociarse a menos ginecomastia. Estos dos abordajes exigen un notable compromiso por parte de los pacientes, dado que se pueden tardar 2 años o más en conseguir una espermatogénia adecuada a pesar de la normalización de las concentraciones de testosterona. Se deberían congelar alícuotas de muestras de espermatozoides generadas para futuras fecundaciones.

El citrato de clomifeno es un antagonista débil de los receptores de estrógenos, que estimula la secreción de gonadotropinas en

mujeres y hombres normales. El clomifeno se ha empleado para aumentar la espermatogénia en los hombres con un hipogonadotropismo parcial con oligospermia o azospermia y concentraciones de testosterona normales o levemente reducidas, sobre todo en los que tienen un hipogonadismo funcionante, aunque los resultados han sido variables.

En las mujeres con HH es posible conseguir fertilidad con buenos resultados mediante la administración pulsátil de GnRH o el tratamiento con gonadotropinas (se comenta en detalle en los capítulos 17 y 26). Aunque a menudo se induce la ovulación y se consigue el embarazo mediante el tratamiento con gonadotropinas, la elevada frecuencia de desarrollo de múltiples folículos es una preocupación.⁴⁷³ Si la reserva de gonadótropas hipofisarias residual es lo bastante robusta, será más probable que el tratamiento con GnRH consiga la ovulación de un solo folículo en lugar de muchos, reduciendo de este modo el riesgo de gestación múltiple.⁴⁷⁴ El tratamiento con kisspeptina o sus análogos se está investigando en este momento y promete reducir el riesgo de gestión múltiple o hiperestimulación ovárica^{475,475a-475c} (v. capítulo 17).

Hormona estimulante de la tiroides

Fisiología

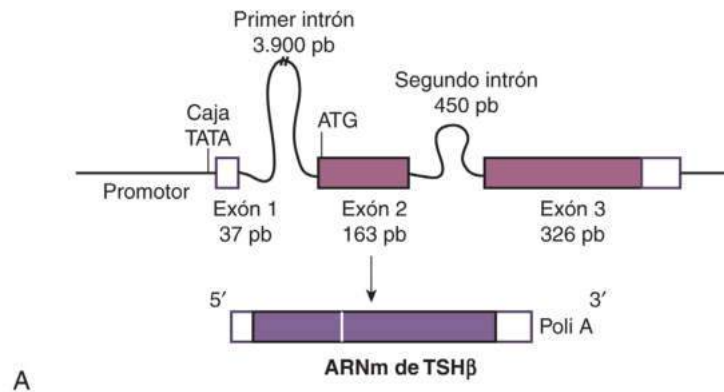
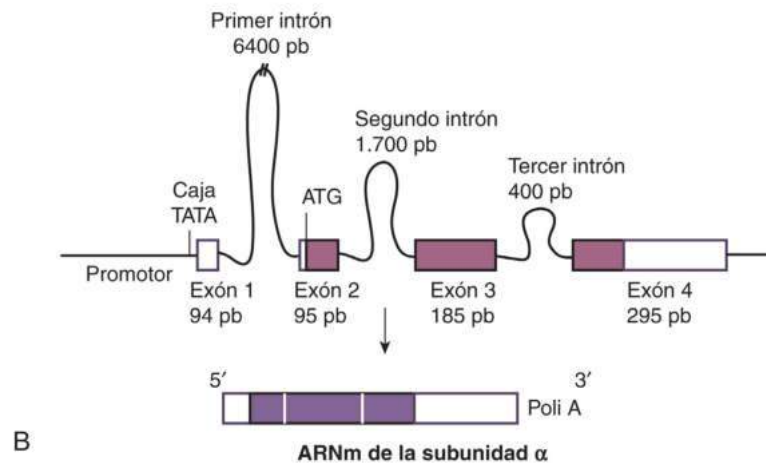
El sistema hipotalámico-hipofisario-tiroideo juega un papel esencial en el desarrollo, el crecimiento y el metabolismo celulares a través de la acción de las hormonas tiroideas.

Células tirótropas

Las células tirótropas representan aproximadamente un 5% de todas las células funcionales de la adenohipófisis y se localizan principalmente en las regiones anteromediales de la glándula. Son más pequeñas que otros tipos celulares y tienen forma irregular, con núcleos aplanados y gránulos de secreción relativamente pequeños, que oscilan entre 120 y 150 μm y contienen TSH que se libera bajo la estimulación de la TRH. Las células inmunorreactivas para TSH están presentes en la hipófisis fetal a las 12 semanas. La diferenciación de tirótropos depende fundamentalmente de la expresión de factores de transcripción GATA2, POU1F1 y PROP1 durante el desarrollo.

Estructura

La TSH es una hormona glucoproteica, correspondiente a un heterodímero de 28 kDa que comprende dos subunidades (α y β) unidas de forma no covalente.^{476,477} La subunidad α y la subunidad β están codificadas por dos genes separados ubicados en diferentes cromosomas (fig. 8.35). La estructura terciaria de la TSH corresponde a tres horquillas separadas por enlaces disulfuro centrales, y la horquilla más larga cabalga sobre un lado.⁴⁷⁷⁻⁴⁷⁹ La subunidad α es común a la TSH, la FSH, la LH y la hCG, mientras que la β es única y le confiere especificidad de acción.⁴⁷⁷ La subunidad α es el primer gen hormonal expresado en el embrión, pero la activación del gen de la subunidad β se produce de forma más tardía por influencia de GATA2 y POU1F1.⁴⁸⁰ El gen de la subunidad α de 13,5 kb se localiza en el cromosoma 6, e incluye cuatro exones y tres intrones (v. fig. 8.35).⁴⁸¹ Aunque el gen de la subunidad α se expresa en las células tirótropas, gonadótropas y placentarias, su regulación es específica de cada célula. Se necesita una región promotora distal (-200 y por debajo) para la expresión placentaria, se necesitan secuencias intermedias para la expresión de las gonadótropas y se necesitan elementos promotores proximales para la expresión específica de las tirótropas.⁴⁸² El gen de la subunidad β de TSH de 4,9 kb situado en el cromosoma 1 comprende tres exones y dos intrones (v. fig. 8.35).⁴⁸³ PIT1 se une directamente al promotor del gen y confiere expresión específica del tejido.⁴⁸⁴

Gen de la subunidad TSH β **Gen de la subunidad α TSH**

• **Figura 8.35** Representación esquemática de los genes de la subunidad β (**A**) y de la subunidad α (**B**) de la TSH. Las ubicaciones relativas y los tamaños de los exones e intrones se muestran dentro de las regiones traducidas que se muestran como *cuadros blancos* y las regiones codificantes de proteínas como *cuadros negros*. La posición del cuadro TATA en el sitio de inicio de la transcripción se encuentra en el promotor cerca del exón 1. Los intrones se empalman durante la transcripción, y los exones se unen y una cola poli A se añade en el extremo 3'. (Tomado de Gordon DF, Sarapura VD, Samuels MH, et al. Thyroid stimulating hormone: physiology and secretion. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:1362–1383.)

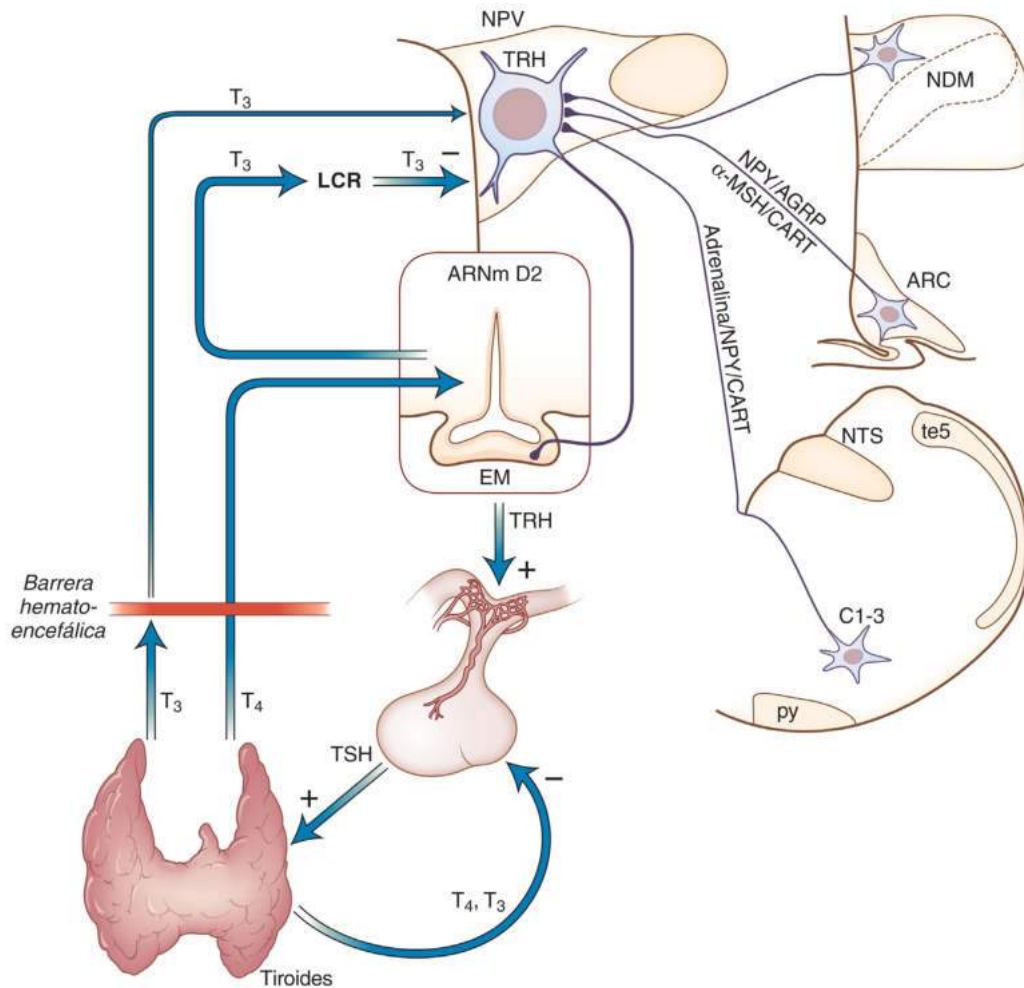
Para la producción de una molécula heterodimérica madura de TSH es precisa una glucosilación cotranslacional compleja con plegamiento de las subunidades α y β nacientes.⁴⁷⁷ Tras la traducción de la subunidad con separación del péptido señal, se produce una glucosilación en la asparagina 23 de la subunidad β y en dos residuos de asparagina, 52 y 78, de la subunidad α .⁴⁸⁵ Se necesita una glucosilación adecuada para que el plegamiento molecular sea adecuado y la posterior combinación de las subunidades α y β dentro del retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi.

Regulación

La transcripción de la subunidad α es inhibida por el receptor de la hormona tiroidea (RT) en concierto con otros correpresores nucleares.⁴⁸⁶ La transcripción del gen TSH β también es suprimida por la acción del RT directamente en el exón 1.⁴⁸⁷ Esta potente supresión es evidente a los 30 min de la exposición a la T₃ y es un determinante crítico de la secreción final de TSH. La transcripción del gen de la subunidad α TSH y de β TSH es inducida por la TRH

e inhibida por la dopamina.⁴⁸⁸ Tanto TRH como T₃ regulan la glucosilación de TSH, pero en sentidos opuestos. La exposición a TRH o la falta de T₃ potencian la adición de oligosacáridos a la molécula de TSH.^{488,489}

Las neuronas TRH desempeñan un papel central en la determinación del punto de ajuste del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, porque regulan la liberación de TSH hipofisaria.⁴⁹⁰ Por el contrario, la síntesis de TRH hipotalámica está regulada por hormonas tiroideas. Tres grupos neuronales principales median los efectos de los demás estímulos fisiológicos sobre las neuronas TRH hipotalámicas, que se encuentran localizadas en el núcleo paraventricular. El primero es la aferencia adrenérgica procedente de la médula, que media los efectos estimulantes de la exposición al frío sobre las neuronas TRH (fig. 8.36). En segundo lugar, las neuronas TRH reciben proyecciones del núcleo arciforme que contiene dos grupos capaces de responder a la leptina y que regulan la homeostasis de la energía: el sistema POMC, que estimula la pérdida de peso, activa las neuronas TRH, mientras que el sistema NPY/proteína relacionada con el aguti



• **Figura 8.36** Representación esquemática del sistema de retroalimentación que regula el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. Las hormonas tiroideas ejercen un efecto de retroalimentación negativa a nivel de la hipófisis y las neuronas TRH hipofisótropas. El efecto de retroalimentación central de las hormonas tiroideas depende principalmente de los niveles circulantes de T_4 . En el hipotálamo, la desyodasa 2 (D2) convierte la T_4 en T_3 en los tancitos. Por transmisión de volumen, la T_3 secretada por los tancitos alcanza las neuronas TRH hipofisótropas, donde la T_3 inhibe la expresión del gen de la proTRH a través de receptores $TR\beta_2$. El punto de ajuste de la regulación de retroalimentación puede ser alterado por dos mecanismos: 1) regulación de la actividad D2 en los tancitos, y 2) aferentes neuronales que alteran la concentración de CREB en las neuronas TRH hipofisótropas. ARC, núcleo arciforme hipotalámico; C1-3, área adrenérgica C1-3 del tronco del encéfalo; EM, eminencia mediana; LCR, líquido cefalorraquídeo; NDM, núcleo dorsomedial hipotalámico; NPV, núcleo paraventricular hipotalámico; NTS, núcleo del tracto solitario; pi, tracto piramidal; te5, tracto espinal trigémino. (Reproducido a partir de Fekete C, Lechan RM. Negative feedback regulation of hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH) synthesizing neurons: role of neuronal afferents and type 2 deiodinase. *Front Neuroendocrinol.* 2007;28:97-114.)

(AGRP), que fomenta el aumento de peso, las inhibe.⁴⁹¹ El ayuno reduce la expresión de TRH, que viene mediada por la supresión del sistema POMC y la estimulación de NPY/AGRP. En tercer lugar, el núcleo dorsomedial del hipotálamo se proyecta hacia el núcleo paraventricular y es una vía alternativa mediante la cual la leptina puede regular las neuronas TRH.^{491,492}

La regulación de la retroalimentación por las hormonas tiroideas de la TRH y la TSH se determina principalmente por la entrada de tiroxina (T_4) circulante en la barrera hematoencefálica elaborada a través de un complejo sistema de control paracrino en el hipotálamo (v. fig. 8.36). Los efectos de las hormonas tiroideas vienen mediados por los receptores de hormonas tiroideas, miembros de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares. Los TR existen

como dos isoformas principales, $TR\alpha$ y $TR\beta$. $TR\alpha$ es la principal isoforma responsable de la regulación mediante retroalimentación negativa mediada por T_3 de las neuronas TRH hipofisótropas.⁴⁷⁸ La disponibilidad de T_3 a nivel local viene condicionada por las desyodasas 2 y 3, que se encargan de aportar y desactivar la T_3 , respectivamente.⁴⁹⁰

La desyodasa 2 se expresa en las células gliales circundantes del hipotálamo^{491,493} y en los tancitos (que revisten el tercer ventrículo) y genera T_3 a partir de la T_4 circulante. Parece que los tancitos son los principales implicados en la regulación mediante retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo.⁴⁹⁰ La expresión por la neurona TRH de desyodasa 3, que inactiva T_3 , indica la existencia de un importante nivel local de regulación de TRH. La T_3 suprime

la síntesis hipotalámica de TRH y reduce el número de receptores hipofisarios para TRH.

En la adenohipófisis, la desyodasa 2 se encuentra en las células estrelladas foliculares, mientras que los TR y la desyodasa 3 se expresan en las tirótrofos.^{491,493} Estos hallazgos indican un importante papel de las células estrelladas foliculares en el procesamiento y activación de T₄. La producción y acción de la T₃ local sucede sobre tipos celulares distintos en el hipotálamo y la adenohipófisis, y permite ajustar el nivel de producción de TSH.

Los transportadores de hormona tiroidea juegan un papel clave en la regulación de las neuronas TRH. Las dos familias de transportadores más importantes implicadas en el transporte de hormona tiroidea en el encéfalo son el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) y el transportador de monocarboxilato (MCT).⁴⁹⁰ De ellos, OATP14 se expresa mucho en el núcleo paraventricular y OATP8 en las neuronas cerebrales.⁴⁹⁴ En las personas, la mutación del gen *MCT8*, localizado en el cromosoma X, condiciona que los hombres tengan alteraciones neurológicas con aumento de las concentraciones de T₃ y reducción de las de T₄ en presencia de una secreción normal de TSH.⁴⁹⁵

Secreción

Cada día se producen unas 100-400 mU de TSH⁴⁹⁶ con una semivida circulante calculada de unos 50 min. La velocidad de secreción aumenta hasta 15 veces en el hipotiroidismo y se suprime en el hipertiroidismo. El grado de glucosilación de TSH determina tanto la velocidad de eliminación metabólica como la bioactividad y en el hipotiroidismo la molécula está muy sialilada, lo que aumenta la actividad.⁴⁸⁵ La TSH hipofisaria fetal inmunorreactiva se detecta a las 12 semanas. Inmediatamente después del parto a término, se observa una rápida elevación de TSH, que permanece elevada hasta 5 días antes de estabilizarse a valores adultos.⁴⁹⁷ La secreción de TSH es pulsátil, pero las bajas amplitudes de los pulsos y la prolongada semivida de TSH determinan una variación modesta en la TSH circulante, que se puede ver amplificada en el hipotiroidismo y reducida en las enfermedades críticas.⁴⁹⁸ Los pulsos secretores que se producen cada 2-3 h se entremezclan con períodos de secreción de TSH tónica no pulsátil.⁴⁹⁹ Existen picos de secreción circadiana de TSH entre las 11 de la noche y las 5 de la madrugada, que se deben sobre todo a un aumento de la amplitud de los pulsos, que no se relacionan con el sueño.⁵⁰⁰ La secreción de TSH durante las 24 h es estable y robusta y no depende del sexo, el índice de masa corporal o la edad.⁵⁰¹ Las hormonas tiroideas suprimen la secreción tónica de TSH y la amplitud de los pulsos, pero no la frecuencia. Se secreta TSH α , pero no TSH β .

Factores reguladores

Varios factores y medicamentos afectan a la secreción de TSH (tabla 8.12). La infusión de somatostatina inhibe la amplitud del

pulso de TSH y bloquea la secreción de TSH nocturna⁵⁰² directamente a nivel hipofisario. A pesar de que los análogos de SRIF se usan para tratar adenomas hipofisarios secretores de TSH (v. más adelante), el tratamiento con análogos de SRIF para la acromegalia no conduce al hipotiroidismo, aunque la T₄ desciende al rango de la normalidad. Las infusiones de dopamina suprimen la secreción de TSH y anulan el aumento de TSH nocturno.⁵⁰² El uso prolongado de agonistas de dopamina, sin embargo, no produce hipotiroidismo. Los glucocorticoides suprimen la secreción de TSH, pero no causan hipotiroidismo. Las citocinas proinflamatorias, como TNF- α e IL-1 inhiben la secreción de TSH.⁵⁰³ La leptina aumenta la secreción de TSH a través de la estimulación central de la TRH. La administración aguda de opiáceos causa un leve aumento transitorio de los niveles de TSH.

Una serie de medicamentos, como los antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., meclofenamato, fenclofenaco), desplazan la hormona tiroidea de la globulina fijadora de tiroxina (TBG), aumentando las concentraciones de hormona libre y, por lo tanto, causan disminución transitoria de TSH.⁵⁰⁴

Acción

La TSH induce la síntesis y liberación de hormona tiroidea y mantiene la integridad de las células tróficas tiroideas.⁵⁰⁵ El receptor de TSH acoplado a proteína G se localiza en la membrana plasmática de los tirocitos y es codificado por un gen del cromosoma 11q31. Su regulación se describe de forma exhaustiva en los capítulos 11 y 12.

Pruebas para medir la TSH

La disponibilidad de mediciones de TSH ultrasensibles ha revolucionado la evaluación bioquímica y diagnóstica de los trastornos tiroideos. Esto se debe a la amplia disponibilidad de ensayos inmunoradiométricos. El principio del ensayo se basa en la determinación de TSH como una unión entre un anticuerpo de unión a un epítipo determinado de TSH y un anticuerpo monoclonal marcado (radiactivo, quimioluminiscente o colorimétrico) dirigido contra una segunda porción del péptido. Esta tecnología aumenta sustancialmente la sensibilidad y la especificidad con mejoras técnicas que conducen a generaciones secuenciales de ensayos de mayor sensibilidad. Los ensayos comerciales actuales son principalmente de «tercera generación» realizados en plataformas automatizadas con límites de detección de 0,01 a 0,02 mU/l. Discriminan fácilmente entre estados hipertiroideos, hipotiroideos y eutiroides.^{506,507} Una consecuencia importante de los ensayos ultrasensibles de TSH es que el test de TRH ha quedado obsoleto para pacientes sospechosos de tirotoxicosis. La medición de TSH sola no es útil en el diagnóstico de hipotiroidismo central, que se identifica por medición concurrente de los niveles de hormona tiroidea. Los niveles de TSH basales están por debajo de los normales en solo alrededor de un tercio de los pacientes con hipotiroidismo secundario.⁵⁰⁸ La deficiencia de TSH se asocia así con niveles bajos de T₄ con concentraciones de TSH concomitantes bajas, normales o incluso mínimamente elevadas. Es importante destacar que este perfil bioquímico también se puede encontrar en pacientes críticos con niveles de TSH y de T₄ bajos sin evidencia de enfermedad hipofisaria. El test de TRH no aporta nada al diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo central y síndrome del enfermo eutiroides.⁵⁰⁹ En el test de estímulo, se administra TRH (200-500 μ g) i.v. y se miden los niveles de TSH a -15, 0, 15, 30, 60 y 120 min. En sujetos eutiroides se observan niveles máximos de TSH (hasta 22 veces más altos que los basales) a los 30 min.⁵⁰⁷ Debido a que la supresión por la retroalimentación producida por niveles elevados de hormona tiroidea en la TSH anula la estimulación del hipotálamo, los niveles basales de TSH son indetectables y apenas aumentan tras la estimulación con TRH en el hipertiroidismo. La prueba TRH tiene un papel útil en la

TABLA 8.12 Factores que afectan la secreción de TSH

Efecto	Factores
Estimulador	TRH Opioides Antagonistas del receptor de la dopamina Leptina
Inhibidor	Hormona tiroidea Análogos de la somatostatina Agonistas dopaminérgicos Citocinas proinflamatorias Glucocorticoides

diferenciación del hipertiroidismo debido a un adenoma secretor de TSH y concentraciones elevadas de hormona tiroidea por resistencia a hormonas tiroideas. Los niveles de TSH no aumentan en respuesta a TRH en la mayoría de los casos de adenomas de TSH, pero sí en la resistencia a hormonas tiroideas.⁵⁰⁹

Deficiencia de TSH

Causas

La deficiencia congénita aislada de TSH puede deberse a defectos por mutación de los genes de los receptores para TSH y TRH. Los trastornos genéticos del desarrollo de la hipófisis implicados en la diferenciación celular producen una deficiencia de TSH como componente de múltiples deficiencias de hormonas hipofisarias. Los genes del desarrollo implicados son *LHX3*, *PRO1* y *POU1F1* (v. tabla 8.2). Las lesiones hipofisarias pueden determinar una deficiencia funcional de TSH.

Manifestaciones

Las consecuencias de la deficiencia de TSH se corresponden con las ocasionadas por una deficiencia de hormona tiroidea, que produce retraso mental y del crecimiento en la infancia, y en los adultos produce características clínicas similares al hipotiroidismo primario.

Tratamiento

La L-tiroxina se usa para terapia sustitutiva, en dosis similares a las necesarias para tratar el hipotiroidismo primario, que van desde 50 a 200 µg/día. La tiroxina se convierte a nivel periférico en T₃ activa y tiene una vida media de 7 días con niveles sanguíneos estables. Existe una fuerte evidencia de que los pacientes con hipotiroidismo central son frecuentemente infratratados. Se recomienda que la dosis sea titulada para alcanzar niveles de T₄ libres en el rango medio de lo normal.⁵¹⁰ La TSH no puede ser utilizada como guía para la titulación de dosis en pacientes con hipotiroidismo secundario, porque es improbable que las células tirótropas dañadas reflejen de forma adecuada la supresión de retroalimentación apropiada. Como la GH estimula la conversión de T₄ a T₃, los niveles de T₄ en la sangre pueden caer en el rango inferior a la normalidad, desenmascarando el hipotiroidismo central durante el tratamiento con GH en la DGH.^{277,278} Deben aplicarse los principios para iniciar la terapia sustitutiva en esta situación, y debe iniciarse el tratamiento con T₄. Dado que muchas mujeres con insuficiencia hipofisaria están recibiendo tratamiento con estrógenos, se debería medir la concentración de T₄ libre en lugar de la total para evitar los efectos de confusión causados por el aumento de la concentración de globulina fijadora de tiroxina (TBG). El tratamiento con hormona tiroidea acelera el metabolismo y las necesidades de cortisol, por lo que puede exacerbar un hipoadrenalismo primario o precipitar una crisis suprarrenal en pacientes con alteraciones de la función suprarrenal. Por lo tanto, en los pacientes hipofisarios con sospecha de una deficiencia de ACTH se debería iniciar el tratamiento de sustitución con hormona tiroidea solo después de haber evaluado el estado de la suprarrenal y tratado las posibles alteraciones.

Exceso de TSH

Aparte del hipotiroidismo primario, el exceso de TSH rara vez puede deberse a adenomas hipofisarios secretores de TSH, a resistencia a la hormona tiroidea y a resistencia del receptor de TSH. Los perfiles bioquímicos de los adenomas de TSH y de la resistencia a la hormona tiroidea son similares, ambas condiciones presentan TSH y hormonas tiroideas elevadas; sin embargo, los dos suelen diferenciarse por la historia familiar, las pruebas de imagen, la exploración física y el test de TRH.⁵⁰⁸ La resistencia a la hormona tiroidea puede surgir de mutaciones en TR α y TR β , y esto último es más común. Las mutaciones del receptor de TSH se describieron por primera vez en 1995 como una causa de hipotiroidismo congénito.⁵¹¹ Sin embargo, las mutaciones que

causan resistencia parcial pueden manifestarse como hipotiroidismo no autoinmunitario subclínico.⁵¹²

Causas del desarrollo, genéticas y adquiridas de la insuficiencia hipofisaria

Defectos congénitos

La ausencia congénita de la hipófisis (aplasia), la hipoplasia parcial o los rudimentos de tejido ectópico son infrecuentes. El desarrollo hipofisario sigue a la migración por línea media de células de la bolsa de Rathke, y las alteraciones en la línea media, incluida la falta de separación del prosencéfalo y los defectos de la comisura anterior y el cuerpo caloso, condicionan malformaciones estructurales en la hipófisis. Las alteraciones del desarrollo craneofacial, como la anencefalia, se asocian a paladar hendido y labio leporino, encefalocele basal, hipertelorismo e hipoplasia del nervio óptico, con grados variables de displasia y aplasia hipofisaria. Si los lactantes sobreviven, necesitarán tratamiento de sustitución durante toda la vida con hormonas hipofisarias. Las sensibles técnicas de RM para visualizar la hipófisis han permitido conocer varias características anatómicas del hipopituitarismo. La RM suele evidenciar con claridad las lesiones propias de la lesión o destrucción adquirida de la hipófisis, y los pacientes con un hipopituitarismo de origen desconocido pueden tener una reducción del volumen glandular, una silla turca vacía parcial o completa, alteraciones de la arquitectura de la silla turca, ausencia o sección del tallo hipofisario o una señal brillante ectópica en la neurohipófisis.⁵¹³ Las lesiones del tallo hipofisario pueden ser consecuencia de una malformación congénita con interrupción de este (v. más adelante) o de lesiones adquiridas con afectación del infundíbulo. Un 32% de 92 pacientes con alteraciones en el tallo hipofisario se diagnosticaron de forma incidental. Aproximadamente un 15% se debieron a causas congénitas (neurohipófisis ectópica, quiste de Rathke), un 33% tuvieron origen inflamatorio (sarcoidosis, histiocitosis, hipofisitis) y más del 50% se relacionaron con neoplasias (craneofaringiomas, adenomas hipofisarios, metástasis).⁵¹⁴ La ausencia de infundíbulo en la RM se asocia a deficiencias de hormonas hipofisarias y aproximadamente un 40% de los pacientes con DGH de causa indeterminada presentan evidencias radiológicas de defectos leves del tallo, lo que indica una alteración del desarrollo de la línea media.

El encefalocele basal congénito puede provocar una herniación de la hipófisis a través del techo del seno esfenoidal, con las consiguientes insuficiencia hipofisaria y diabetes insípida.

Trastornos hereditarios

Las mutaciones a cualquier nivel de la función hipofisaria, incluidas las hormonas, los receptores y los factores de transcripción implicados en el desarrollo de la adenohipófisis, pueden ocasionar síndromes por deficiencia hipofisaria⁵¹⁵ (v. tabla 8.1). Además, las mutaciones en algunos genes específicos de la hipófisis, como GH, POMC, TSH, LH y FSH, provocan deficiencias de hormonas aisladas. Los pacientes diagnosticados de insuficiencia hipofisaria aislada o polihormonal idiopática pueden tener una mutación y, al aclararse el control transcripcional del desarrollo hipofisario, ha ido aumentando el número de genes mutantes (v. tabla 8.2).

HESX1, SOX2, SOX3 y OTX2

HESX1 (llamado también RPX), uno de los primeros marcadores transcripcionales de la hipófisis primitiva, cuya expresión se limita a la bolsa de Rathke, es un factor de transcripción del homeodominio parecido al par, que actúa como un represor de la transcripción.⁵¹⁶ En coincidencia con la aparición de las células hipofisarias específicas, se observa una disminución de la expresión de HESX1, y desaparece

por completo en la adenohipófisis madura,⁵¹⁷ con la posterior activación de PROP1. El síndrome heterogéneo de la displasia septoóptica (hipoplasia de los nervios ópticos, con agenesia del cuerpo calloso y del *septum pellucidum* e hipopituitarismo) se asocia a mutaciones de HESX1.⁵¹⁸ El hipopituitarismo oscila desde un panhipopituitarismo a una DGH aislada. Aunque la molécula mutante tiene una capacidad de unión al ADN reducida, el panhipopituitarismo puede ser también consecuencia de profundos defectos anatómicos en el desarrollo de la línea media. Las mutaciones de HESX1 se han asociado también al síndrome de interrupción del tallo hipofisario (SITH), una malformación congénita de la hipófisis caracterizada por un tallo hipofisario muy delgado e interrumpido, una neurohipófisis ausente o ectópica, e hipoplasia o aplasia de la adenohipófisis, que se puede visualizar en la RM.⁵¹⁹ Las mutaciones de SOX2, un miembro de los genes *homeobox* del grupo de alta movilidad relacionados con SRY (Sox), también se asocian a la displasia septoóptica, a anoftalmía o microftalmía e hipoplasia de la adenohipófisis, que con frecuencia se asocian a HH y DGH y otros defectos del prosencéfalo.⁵²⁰ Las mutaciones de SOX3 se asocian a un hipopituitarismo ligado a X y retraso mental. Los hombres afectados tienen una DGH y también pueden tener deficiencias de gonadotropinas, TSH o ACTH. Las duplicaciones y las mutaciones con pérdida de función de SOX3 se asocian a fenotipos parecidos, lo que sugiere que la dosis de SOX3 es fundamental para el desarrollo hipofisario normal.^{521,522}

Las mutaciones de OTX2 se han relacionado también con los síndromes de anoftalmía/microftalmía en humanos. Estas mutaciones se asocian a fenotipos graves a nivel ocular y neurológico, incluido retraso del desarrollo y convulsiones. Aparece un panhipopituitarismo, quizá como consecuencia de un fallo en la activación de la transcripción de HESX1 y POU1F1.⁵²²

LHX3 y LHX4

LHX3 se expresa en las fases iniciales del desarrollo de la adenohipófisis con una expresión intensa uniforme en la bolsa de Rathke. La expresión persiste en los adultos. Las mutaciones de sentido erróneo o las delecciones de LHX3, un factor de transcripción del homeodominio de tipo LIM esencial para el desarrollo hipofisario, se asocian a un fallo en la morfogenia de la hipófisis con reducción del número de células de todos los tipos y múltiples deficiencias de hormonas adenohipofisarias, que afectan a todos los ejes, salvo la reserva de ACTH, que queda relativamente intacta.⁴³⁶ La mayor parte de las mutaciones de sentido erróneo identificadas en los pacientes tienen una capacidad reducida de activar la transcripción de los promotores de varios genes que pueden ser diana de LHX3, como α GSU, PRL, FSH β , TSH β y POU1F1.⁵²³ Estos pacientes tienen también incapacidad para rotar el cuello por una columna cervical rígida y diversos grados de hipoacusia neurosensorial.⁵²⁴

LHX4 se relaciona de forma estrecha con LHX3 y se expresa también en toda la bolsa de Rathke que se invagina, pero, a diferencia de LHX3, su expresión es transitoria y no se mantiene en la hipófisis adulta. Los pacientes con mutaciones de LHX4 presentan una DGH y una talla baja, con deficiencias endocrinas adicionales variables, sobre todo deficiencia de TSH y ACTH, y alteraciones extrahipofisarias. Las mutaciones de LHX4 asociadas a hipoplasia de la adenohipófisis, neurohipófisis ectópica y SITH no permiten activar PROP1 y POU1F1, lo que se traduce en una insuficiencia hipofisaria.^{522,525}

PITX1 y PITX2

PITX1 y PITX2, miembros del homeodominio de proteína Bicoid, muestran un elevado grado de homología y se expresan con un patrón solapado durante el desarrollo hipofisario. PITX1 se expresa en las cinco líneas de células de la adenohipófisis en la glándula fetal y adulta, y puede activar la expresión de los seis tipos de hormonas principales de la adenohipófisis, incluidas la LH y la FSH, a menudo mediante una

actuación sinérgica con otros factores de transcripción hipofisarios. Las mutaciones de PITX2 producen el síndrome de Rieger, caracterizado por defectos oculares y dentales y un ombligo protruyente, además de deficiencias de las hormonas hipofisarias.^{27,28,526}

PROP1

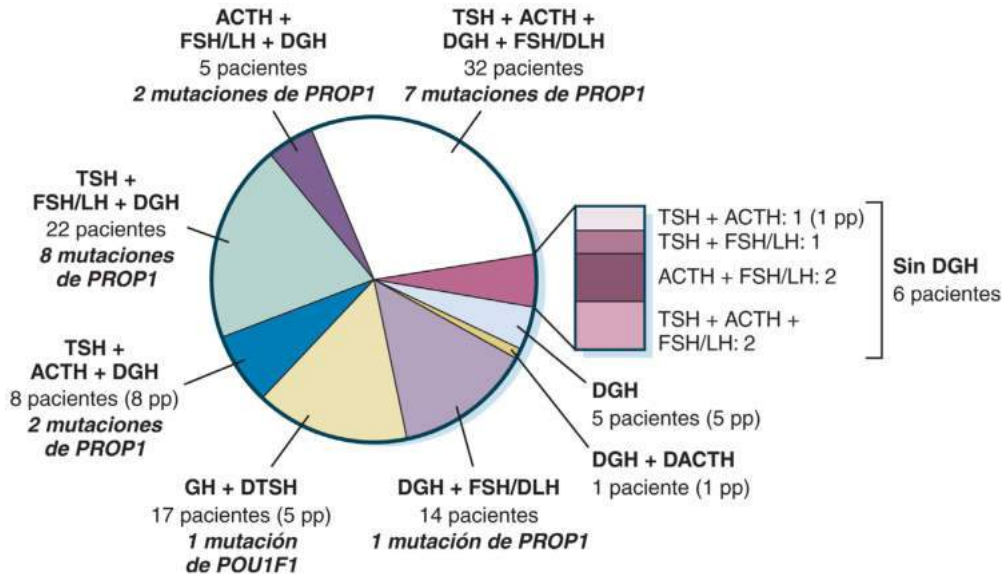
Las mutaciones de PROP1 son la causa genética más frecuente de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH) (fig. 8.37).⁵²⁷ La participación de este gen se descubrió a partir de estudios sobre el ratón enano Ames, que tiene una mutación de sentido erróneo de PROP1 y presenta una adenohipófisis hipoplásica con deficiencia de GH, PRL y TSH. Esta mutación impide la activación de POU1F1 y se traduce en una falta de desarrollo de las líneas celulares dependientes de esta molécula.⁵²⁸ De un modo parecido, las mutaciones de PROP1 humanas se asocian a deficiencia de las líneas dependientes de POU1F1 (GH, PRL y TSH). También aparecen con frecuencia alteraciones en la secreción de FSH y LH, junto con retraso o ausencia de la pubertad, HH e infertilidad en las mujeres y algunos hombres.⁵²⁹ La deficiencia de ACTH es posible, a menudo con una aparición tardía, lo que sugiere su participación en el mantenimiento de la función corticótrofa, y pone de relieve la necesidad de realizar una evaluación clínica completa y continuada de los pacientes con mutaciones de PROP1.²⁶³ Los modos de herencia de las mutaciones de PROP1 suelen reflejar patrones autosómicos recesivos. Por tanto, los pacientes suelen ser homocigóticos para la delección o mutación de sentido erróneo con cambio de la pauta de lectura, que condiciona la aparición de proteínas PROP1 truncadas exentas de actividad funcional.

El espectro clínico de la DCHH asociada a mutaciones de PROP1 es variable y temporal. El fenotipo varía según el tipo de mutación y la edad del paciente.⁵²² La aparición de una insuficiencia hipofisaria clínicamente evidente suele debutar con un retraso del crecimiento lineal (DGH, ~80%), seguida de insuficiencia tiroidea (deficiencia de TSH, ~20%) y luego hipogonadismo, y, por último, una insuficiencia suprarrenal subclínica o manifiesta.⁵³⁰ El tamaño de la hipófisis puede ser pequeño o normal. La estimulación combinada con hormonas hipotalámicas (GnRH, TRH, CRH y GHRH) o la hipoglucemia provocada por insulina muestra una amortiguación de las respuestas compatible con deficiencias de las hormonas hipofisarias de gravedad variable. Las concentraciones séricas de IGF-1 e IGFBP3 suelen ser bajas, pero las concentraciones de hormona tiroidea periférica son bajas o en el límite bajo de la normalidad. Dado que la respuesta a la TSH es escasa o ausente, estos hallazgos son compatibles con un hipotiroidismo secundario. La mayor parte de los ancianos tienen una amortiguación de la respuesta del cortisol a la CRH y la ACTH o estimulación con insulina.⁵²⁹

POU1F1

El gen POU1F1 codifica la proteína *homeobox* POU, PIT1, que activa la transcripción de los genes del receptor de GH, PRL, TSH β y GHRH.⁵³¹ PIT1 forma pareja con coactivadores, como la hormona tiroidea, los estrógenos y los receptores del ácido retinoico, y otros factores de transcripción, como CREB, LHX3, PITX1, HESX1 y ZN15. PIT1 autorregula su propia expresión. Dada la necesidad absoluta de PIT1 para el desarrollo y la expresión de genes específicos de las somatotropas, lactótropas y tirótropas, las mutaciones que inactivan este gen producen un espectro de deficiencias de hormonas hipofisarias.⁵³² Las cepas de ratones enanos Snell y Jackson son portadoras de mutaciones del gen de POU1F1.⁵³³ Se han identificado mutaciones autosómicas recesivas (pérdida de función) y dominantes (acción dominante negativa) de POU1F1.

Algunas mutaciones de POU1F1 muestran fenotipos clínicos característicos, según el espectro de la pérdida de unión del ADN, la activación transcripcional o la interacción con proteínas acompañantes que exista.^{320,534} Se necesita el reclutamiento de CBP/proteína



• **Figura 8.37** Distribución de las deficiencias de hormonas hipofisarias en 110 pacientes no relacionados con deficiencia hipofisaria congénita sin interrupción del tallo hipofisario ni displasia septoóptica. En estos pacientes se estudiaron *PROP1*, *POU1F1* o *LHX3* según el fenotipo de la deficiencia hormonal. Se encontraron 20 mutaciones de *PROP1* y una de *POU1F1*. La función de las gonadótropas no estaba disponible en los pacientes prepuberales (pp). ACTH, hormona adrenocorticotrópica; DACTH, deficiencia de ACTH; DGH, deficiencia de hormona del crecimiento; DLH, deficiencia de hormona luteinizante; DTSH, deficiencia de hormona estimulante de la tiroides; FSH, hormona estimulante del folículo; GH, hormona del crecimiento; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante de la tiroides. (Tomado de Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A, et al. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3326–3329.)

p300 y la dimerización de PIT1 para que se produzca la activación adecuada por PIT1 de los genes de las hormonas diana.⁵³⁵ Parece que LHX4 activa POU1F1 y las mutaciones de LHX4 también retrasan el crecimiento.⁵²⁵ Es interesante que las deficiencias combinadas de aparición adulta de GH, PRL y TSH se hayan descrito en asociación con autoanticuerpos circulantes frente a la proteína PIT1.⁵³⁶

IGSF1

Se han descrito mutaciones con pérdida de función de *IGSF1* asociadas a hipotiroidismo central congénito ligado a X, que a menudo se asocian a una deficiencia variable de PRL y DGH e hipertrofia testicular.¹⁶⁷ IGSF1 es una glucoproteína de membrana muy expresada en la adenohipófisis, y los pacientes con mutaciones parecen tener alteraciones en la transmisión de señales a la hipófisis por la TRH.

TBX19

Las mutaciones de *TBX19* (llamada también TPIT) son causa de una deficiencia aislada de ACTH de aparición precoz con hipocortisolismo³⁸ (v. tabla 8.2). Los fenotipos asociados, incluidos los de la deficiencia de POMC, pueden incluir obesidad, pigmentación rojiza del cabello y otras deficiencias hipofisarias asociadas. Los pacientes son homocigóticos o heterocigóticos compuestos para las mutaciones de *TBX19*, lo que indica una herencia autosómica recesiva. Parece que las mutaciones de este gen son la principal causa molecular de la deficiencia aislada neonatal congénita de ACTH.⁵³⁷ Es interesante que en un estudio sobre 22 pacientes con deficiencia aislada de ACTH diagnosticados entre los 5 y 15 años de edad, sin mutaciones en *TBX19*, tres tuvieran una inmunodeficiencia variable común (CVID), caracterizada por una producción defectuosa de inmunoglobulinas e infecciones de repetición, diagnosticadas entre los 2 y 8 años de edad. Este hallazgo ha llevado a proponer un nuevo síndrome que vincula estos dos infrecuentes procesos: la deficiencia de función de la adenohipófisis y la inmunodeficiencia variable (DAVID).⁵³⁸ NFKB2, que codifica una subunidad del complejo del factor de transcripción del factor nuclear

κB, recientemente ha sido implicado como el factor de transcripción responsable de este síndrome.⁵³⁹

NR5A1 y NR0B1

NR5A1 codifica SF1, un miembro de la familia de receptores nucleares que se expresa en todo el eje reproductor (hipotálamo, hipófisis y gónadas) y en la glándula suprarrenal. Se trata de un regulador clave de la transcripción de muchos genes implicados en la diferenciación sexual, la esteroidogénesis y la reproducción, incluidos los genes hipofisarios que codifican α GSU, LH β , FSH β y GnRHR. Los pacientes con mutaciones de SF1 muestran grados variables de inversión del sexo XY, disgenesia testicular, insuficiencia ovárica, insuficiencia suprarrenal y trastorno de la maduración puberal con HH.^{61,540,541}

NR0B1 codifica DAX1 (región crítica sensible a dosis para la inversión del sexo e hipoplasia suprarrenal en la proteína 1 del cromosoma X), un factor de transcripción del receptor nuclear relacionado con SF1, con un patrón de distribución de la expresión similar. Las mutaciones de NR0B1 se asocian a un HH ligado a X e hipoplasia suprarrenal congénita,³¹ y la mayor parte de las mutaciones producen truncamientos o cambios de la pauta de lectura que determinan una proteína no funcional. El HH suele ser leve y se manifiesta como una falta de pubertad o pubertad incompleta. Parece que el hipogonadismo se debe a una disfunción variable y combinada del hipotálamo y la hipófisis. DAX1 es un represor de la transcripción y se ha demostrado que inhibe la transcripción mediada por SF1 de una serie de genes diana, incluido LH β . Todavía no se comprende bien cómo la pérdida de función de estos dos genes contrapuestos, SF1 y DAX1, se traduce en fenotipos parecidos. Posiblemente el HH se debe a un defecto del desarrollo del hipotálamo y la hipófisis, lo que sugiere que DAX1 interviene en su desarrollo.⁵⁴²

Síndrome por interrupción del tallo hipofisario

El SITH es un defecto congénito de la hipófisis caracterizado por un tallo hipofisario delgado o interrumpido, hipoplasia de la adenohipo-



• **Figura 8.38** Características del hipopituitarismo y el hipogonadismo, que incluyen obesidad central, debilidad muscular proximal, pérdida del vello corporal y ginecomastia. Obsérvese la diferencia entre el paciente hipogonadal (**A**, lado derecho) y su gemelo idéntico no afectado (**lado izquierdo**). Las pruebas analíticas confirmaron un hipogonadismo secundario con una concentración de testosterona de 0,4 ng/ml (valores normales, 2,9-8 ng/ml), una concentración de hormona estimulante del foliculo de 2,8 UI/l (valores normales 1,5-12,4 UI/l) y una concentración de hormona luteinizante de 1,5 UI/l (normal 1,7-8,6 UI/l). La resonancia magnética mostró una masa supraselar lobulada que captaba contraste (proyección frontal en **B** [flecha] y sagital en **C** [flecha]). El análisis patológico confirmó el diagnóstico de pituiticoma. (Tomado de Newnham HH, Rivera-Woll LM. Images in clinical medicine: hypogonadism due to pituitaryoma in an identical twin. *N Engl J Med.* 2008;359:2824.)

pófisis y neurohipófisis ectópica. El síndrome puede debutar con una deficiencia aislada de hormonas hipofisarias o una deficiencia combinada de hormonas hipofisarias e hipotalámicas. La presencia de defectos asociados en la línea media y el ojo sugiere la afectación de otros procesos del desarrollo. Las mutaciones o las variantes de un solo nucleótido de HESX1, LHX4, OTX2, SOX3 y PROKR2 se han asociado al SITH. En una familia con SITH se ha identificado una mutación de sentido erróneo homocigótica en GPR161, un receptor huérfano acoplado a proteína G, que se expresa en el hipotálamo y la hipófisis e está implicado en la transmisión de señales de SHH.⁵⁴³ Una mutación por desplazamiento de marco de lectura homocigótica en ARNT2, o receptor de hidrocarburo de arilo nuclear translocador 2, un factor de transcripción hélice-bucle-hélice, también ha sido asociada con hipoplasia de la adenohipófisis e interrupción del tallo hipofisario, además de otros defectos del SNC.⁵⁴⁴ Se han identificado mutaciones en menos del 5% de los pacientes con un SITH, lo que sugiere que todavía falta mucho para comprender la patogenia de este cuadro.

Las deficiencias hipofisarias también se han descrito recientemente en pacientes con otros trastornos sindrómicos, incluidos pacientes con síndrome CHARGE y mutaciones en CHD7; en pacientes con mutaciones en PAX6, un conocido regulador del desarrollo ocular; en

pacientes con displasia septoóptica o síndrome de Kallmann y variantes PROKR2, FGF8 y FGFR1, y en pacientes con holoprosencefalia y variantes en SHH, GLI2 o TGIF.⁵³⁹

Trastornos adquiridos

Cuando no existe una lesión anatómica hipotalámico-hipofisaria demostrable y se han descartado las causas genéticas o sindrómicas para la insuficiencia hipofisaria, se deberían plantear las causas adquiridas, a menudo transitorias, de insuficiencia hipofisaria (v. tabla 8.5). Las causas de insuficiencia hipofisaria, incluidos tumores hipofisarios, masas paraselares, hipofisitis, aneurismas y apoplejía hipofisaria, se han analizado antes. Las lesiones hipotalámicas que se traducen en la presencia de una masa paraselar grande con reducción de la producción de GnRH determinan atrofia muscular, obesidad e hipogonadismo central, con concentraciones bajas de FSH y LH (fig. 8.38). La restricción calórica externa, la anorexia,⁵⁴⁵ la pérdida de peso por otras causas y el ejercicio extenuante pueden reducir la secreción y la acción de GnRH. Puede aparecer un HH en mujeres y hombres (v. capítulos 17 y 19). El tratamiento con esteroides anabolizantes exógenos y glucocorticoides suprime los ejes reproductor y suprarrenal,

TABLA 8.13 Hipopituitarismo tras una hemorragia subaracnoidea

Referencia	Número de pacientes	Cualquier grado de hipopituitarismo (n)	Deficiencias múltiples (n)	GH (n)	LH/FSH (n)	ACTH (n)	TSH (n)	Observaciones
Kelly et al., 2000 ⁵⁷⁸	2	2	0	2	0	0	0	
Brandt et al., 2004 ⁵⁷⁹	10	5	0	1	4	0	0	
Aimaretti et al., 2004 ⁵⁸⁰	40	15	4	10	5	1	3	Ausencia de estimulación en la prueba de ACTH
Kreitschmann-Andermahr et al., 2004 ⁵⁸¹	40	22	3	8	0	16	1	
Dimopoulou et al., 2004 ⁵⁸²	30	14	4	11	4	3	2	Ausencia de estimulación en la prueba de GH (11 pacientes con IGF-1 bajo)
Número total (%)	122 (100)	58 (48)	11 (9)	32 (26)	13 (11)	20 (16)	6 (5)	

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *GH*, hormona del crecimiento; *IGF-1*, factor de crecimiento similar a la insulina 1; *LH*, hormona luteinizante; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides.

Modificado de Schneider H, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, et al. Hypopituitarism. *Lancet*. 2007;369:1461–1470.

respectivamente. Los pacientes con enfermedades crónicas graves o debilitantes crónicas (incluida la cirrosis) pueden tener alteraciones de GH/IGF-1 y de los ejes suprarrenal y gonadal. El hipotiroidismo, el hipoadrenalismo o el hipogonadismo determinan la hiperplasia de las células tróficas específicas por la ausencia de retroalimentación negativa e incluso por la formación de un tumor hipofisario.⁵⁴⁶ El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se asocia a una supresión de la función hipofisaria, independiente de otras infecciones asociadas.⁵⁴⁷ Los fármacos, como los estrógenos que suprimen la FSH y la LH, y los análogos de GnRH empleados en el tratamiento del cáncer de próstata inhiben la acción de la gonadotropina. Además de la apoplejía hipofisaria, otros tipos de accidentes cerebrales vasculares, como aneurismas, ictus, trombosis del seno cavernoso y arteritis, pueden ser causa de insuficiencia de hormonas hipofisarias. Puede producirse una deficiencia aislada de hormonas hipofisarias como consecuencia de alteraciones vasculares, como la arteritis o la hemorragia subaracnoidea (tabla 8.13).

Traumatismo craneal

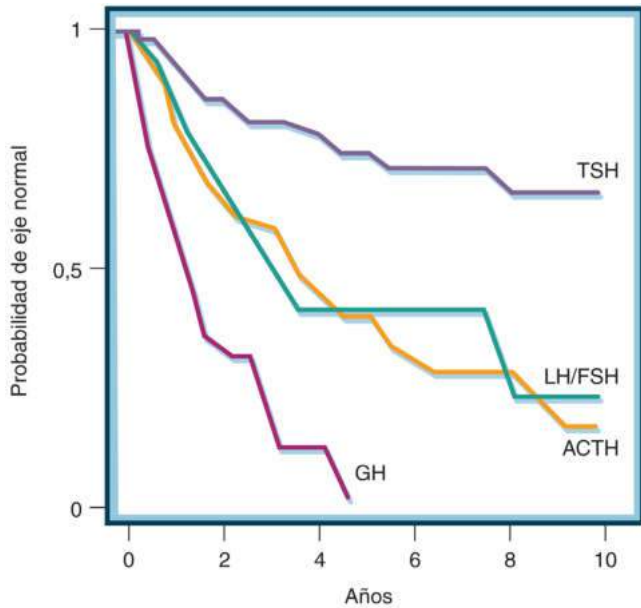
El eje hipofisario puede sufrir lesiones parciales o completas por un traumatismo durante el nacimiento, hemorragia craneal, asfisia fetal o durante el parto de nalgas. Los traumatismos craneales pueden producir de forma directa lesiones hipofisarias por fractura de la silla turca, sección del tallo hipofisario, vasoespasmio secundario al traumatismo o infarto isquémico secundario a un traumatismo cerrado.⁵⁴⁸ La causa traumática más frecuente de alteración de la función hipofisaria en los adultos son los traumatismos iatrogénicos neuroquirúrgicos. La manipulación o la lesión hipofisaria durante la cirugía producen una diabetes insípida transitoria o permanente y grados variables de disfunción de la adenohipófisis. El hipopituitarismo tras un traumatismo craneal suele manifestarse al año de la lesión. Un 75% de los pacientes con insuficiencia hipofisaria post-traumática son hombres jóvenes (menores de 40 años) implicados en un accidente de tráfico. Prácticamente todos los pacientes que sufren una insuficiencia hipofisaria tienen antecedentes de pérdida de conciencia tras el traumatismo, y la mitad de ellos muestran una fractura de cráneo.⁵⁴⁸ Un tercio de estos pacientes presentan signos demostrables de hemorragia hipotalámica o de la neurohipófisis, o infarto del lóbulo anterior en la RM. La diabetes insípida es el tratamiento endocrino más frecuente, presente en un 30% de estos pacientes.⁵⁴⁹ Como la función hipofisaria tras un traumatismo se recupera, la prevalencia y la magnitud de la disfunción serán variables

y dependerán del momento de la evaluación. Un metaanálisis sobre más de 700 adultos publicado en 2007 describió que hasta un 35% de estos sujetos tenían alguna alteración de la función hipofisaria en la evaluación realizada al menos 5 meses después de un traumatismo craneoencefálico (TCE) grave.⁵⁵⁰ Se encontró una DGH en un 11% de los casos, deficiencia de gonadotropinas en un 13%, deficiencia de ACTH en un 11%, deficiencia de TSH en un 6% y deficiencias múltiples en un 9%. Se dispone de pocos datos sobre las consecuencias a nivel hipofisario de los TCE en niños. Un amplio estudio prospectivo francés sobre 87 niños con una edad media de 6,7 años ha descrito una prevalencia de DGH del 7%, del 2% para la insuficiencia tiroidea y del 1% para la suprarrenal en la valoración realizada a los 5 meses de un TCE.⁵⁵¹

Klose et al. han puesto en duda la precisión de la precisión de DGH descrita en artículos previos por problemas metodológicos derivados de la utilización de distintas pruebas diagnósticas, ensayos y criterios en las guías publicadas.⁵⁵² Usando datos normalizados de más de 100 controles sanos, los autores observaron que la prevalencia de DGH en 439 pacientes con un TCE dependía mucho de la selección de los puntos de corte locales u orientados por las guías, de las pruebas diagnósticas y del uso de una sola prueba o su confirmación posterior. Estos autores encontraron una prevalencia de DGH del 4% con la PTI y del 12% con la prueba combinada de piridostigmina-GHRH, y solo del 1% de DGH aislada confirmada con estas dos pruebas. La sintomatología inespecífica del hipopituitarismo y las consecuencias generalmente profundas y variables del SNC debidas a lesiones mixtas cerebrales y físicas representan un gran desafío para la identificación de la disfunción hipofisaria y su manejo. El nivel de evidencia que respalda a quién y cuándo investigar es bajo, porque la endocrinopatía es uno de los componentes de un problema clínico mucho más grande y complejo. En las situaciones agudas, la evaluación debe centrarse en el eje HHS debido al papel vital que juegan los glucocorticoides en la respuesta al estrés. Como el deterioro hipofisario puede recuperarse, la evaluación de los otros ejes puede diferirse a otro momento en el que los signos vitales sean estables.

Radiación

La progresión y el grado de hipopituitarismo son dependientes de la dosis y del tiempo de exposición de la hipófisis. La susceptibilidad también depende de la edad de radioterapia.^{553,554} El eje de la GH es el más radiosensible, seguido del gonadotropo, la hormona adrenocortico-



• **Figura 8.39** Análisis de las tablas de supervivencia que muestra las probabilidades de que el eje hipotálamo-hipófisis-glándula diana inicialmente normal siga siéndolo tras la radioterapia (3.750-4.250 cGy). La secreción de hormona del crecimiento (GH) es la más sensible de las hormonas de la adenohipófisis a los efectos de la radioterapia externa, mientras que la secreción de hormona estimulante de la tiroides (TSH) es la más resistente. En dos tercios de los pacientes se desarrolla una deficiencia de gonadotropinas antes de la deficiencia de hormona adrenocorticotropa (ACTH). En el tercio restante sucede lo contrario. *FSH*, hormona estimulante de la tiroides; *LH*, hormona luteinizante. (Tomado de Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumors in adults. *Q J Med.* 1989;70:145-160.)

tropa (ACTH) y el eje de la TSH^{555,556} (fig. 8.39). La deficiencia de GH puede desarrollarse tanto con dosis tan bajas como 18 Gy como con dosis más altas (30-50 Gy), y puede llegar al 50-100% a los 3-5 años. La deficiencia de gonadotropinas ocurre con dosis superiores a 30 Gy; sin embargo, dosis más bajas en niños causan pubertad precoz. La radioterapia hipofisaria induce hiperprolactinemia, un resultado del daño hipotalámico. Se desarrolla con la exposición a 40 Gy o más y ocurre en ambos sexos y en todos los grupos de edad. La tabla 8.14 resume las condiciones para las cuales se administra radiación, la exposición de la glándula hipofisaria y el impacto en su función.⁵⁵⁷ La radioterapia

de la hipófisis indicada para el tratamiento de los adenomas hipofisarios puede causar atrofia de la glándula, además de daño de las neuronas hipotálamicas.⁵⁵⁴ La disfunción temprana de la adenohipófisis ocurre con menos frecuencia después de la radiocirugía estereotáctica en los adenomas hipofisarios que con radioterapia fraccionada; sin embargo, la incidencia acumulada a largo plazo de la disfunción adenohipofisaria es similar.⁵⁵³ Por lo tanto, los pacientes previamente radiados deben someterse de por vida a una evaluación periódica de la función de la adenohipófisis para desenmascarar la insuficiencia hipofisaria incipiente antes del inicio de la morbilidad.⁵⁵⁸

Síndrome de la silla turca vacía

Las lesiones del diafragma selar pueden condicionar la herniación de la aracnoides al espacio selar. Puede producirse un síndrome de la silla turca vacía como consecuencia de la debilidad congénita primaria del diafragma en los casos sin una causa secundaria evidente. Hasta un 50% de los pacientes con síndrome de la silla turca vacía primario sufren una hipertensión intracraneal benigna.⁵⁵⁹ La silla turca vacía secundaria puede ser consecuencia de un infarto en un adenoma hipofisario o de las lesiones quirúrgicas o secundarias a radioterapia del diafragma selar. Estos pacientes suelen tener tejido hipofisario demostrable comprimido contra el suelo de la silla, y la RM evidencia un desplazamiento lateral del tallo. Aunque la silla turca vacía suele ser un hallazgo incidental, cuando más del 90% del tejido hipofisario se comprime o atrofia, se suele encontrar una insuficiencia hipofisaria. Aproximadamente un 10% de los pacientes presentarán adenomas pequeños secretores de GH o PRL, dentro del estrecho ribete de tejido hipofisario comprimido.

Características clínicas del hipopituitarismo

Los pacientes con insuficiencia hipofisaria muestran un aumento de la mortalidad, sobre todo por enfermedad vascular, independientemente de la causa.²⁵⁶ La edad en el momento del diagnóstico, el sexo femenino y los antecedentes de craneofaringioma fueron los factores determinantes más importantes de la mortalidad. El espectro de las características clínicas de la insuficiencia hipofisaria depende de varios factores. En la insuficiencia hipofisaria adquirida, el espectro clínico depende del grado de deficiencia hormonal, el número de hormonas afectadas y la rapidez de aparición. En las variantes congénitas, cuanto más pronto se inicie el cuadro, mayor será la gravedad de los trastornos tiroideos, gonadales, suprarrenales, del crecimiento o hídricos. Los trastornos genéticos hereditarios siempre determinan los cambios fenotípicos más graves, aunque estos pacientes también pueden sufrir cambios tardíos, como ocurre en las mutaciones por PROPI. La resistencia de las estirpes de células hipofisarias a los cam-

TABLA 8.14 Disfunción hipofisaria después de la radioterapia craneal en diversas condiciones

Enfermedad tratada	Esquema	Dosis (Gy)	Disfunción hipofisaria
Leucemia o linfoma	RCT fraccionada	7-16	DGH aislada, sobre todo niños prepuberales
	Fraccionada craneal	18-24	DGH aislada, sobre todo niños prepuberales Pubertad precoz, solo en niñas
Tumores cerebrales no hipofisarios	Craneal fraccionada convencional	30-50	DGH (30-100%) Gonadotropinas, TSH, ACTH, PRL (3-20%) Pubertad precoz en ambos sexos
Carcinoma nasofaríngeo y tumores de la base del cráneo	Craneal fraccionada convencional	50-70	DGH (100% en 5 años) Gonadotropinas, TSH, ACTH, PRL (20-50%)
Tumores hipofisarios	Craneal fraccionada convencional	30-50	DGH (100% en 5 años) Gonadotropinas, TSH, ACTH, PRL (20-60%)

PRL, prolactina; RCT, radioterapia corporal total.

Modificado a partir de Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5:88-99.

TABLA 8.15 Evaluación de la función de la adenohipófisis

Prueba	Dosis	Respuesta normal	Efectos secundarios
ACTH			
Tolerancia a la insulina	0,1-0,15 U/kg i.v.	Respuesta máxima de cortisol > 18 µg/dl o aumento en 7 µg/dl	Sudoración, palpitaciones, temblores
Metirapona	Administración oral de 30 mg/kg a las 11 de la noche	11-DOC máximo ≥ 7 µg/dl Cortisol máximo ≤ 7 µg/dl ACTH máximo > 75 pg/ml	Náuseas, insomnio, crisis suprarrenales
Estimulación con CRH	100 µg i.v.	ACTH máxima ≥ 2-4 veces Cortisol máximo ≥ 20 µg/dl o ↑ ≥ 7 µg/dl	Enrojecimiento
Estimulación con ACTH	250 µg i.v. o i.m. o 1 µg i.v.	Cortisol máximo ≥ 20 µg/dl	Infrecuentes
TSH			
T ₄ sérica (T ₄ libre) T ₃ total TSH, tercera generación			
Estimulación con TRH	200-500 µg i.v.	TSH máxima ≥ 2,5 veces o ↑ ≥ 5-6 mU/l (mujeres), ↑ ≥ 2-3 mU/l (hombres)	Enrojecimiento, náuseas, urgencia miccional
PRL			
PRL sérica			
Estimulación con TRH	200-500 µg i.v.	PRL ≥ 2,5 veces	Enrojecimiento, náuseas, urgencia miccional
LH/FSH			
LH y FSH séricas Testosterona sérica			
Estimulación con GnRH	100 µg i.v.	Elevada en la menopausia y en hombres con insuficiencia testicular primaria 300-900 ng/ml (rangos normales ajustados por edad) LH ≥ 2-3 veces o 10 UI/l FSH 1,5-2 veces o 2 UI/l	Infrecuentes
GH			
Tolerancia a la insulina	0,1-0,15 U/kg	GH máxima > 5 µg/l	Sudoración, palpitaciones, temblor
Glucagón	1-1,5 mg i.m.	GH máxima > 3 µg/l	Náuseas, cefaleas
L-arginina más GHRH L-arginina	0,5 g/kg (máx. 30 g) i.v. en 30 min	GH máxima > 9 µg/l	Náuseas
GHRH	1 µg/kg		Enrojecimiento

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *CRH*, hormona liberadora de corticotropina; *11-DOC*, 11-desoxicorticosterona; *FSH*, hormona estimulante del foliculo; *GH*, hormona del crecimiento; *GHRH*, hormona liberadora de hormona del crecimiento; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *i.m.*, intramuscular; *i.v.*, intravenoso; *LH*, hormona luteinizante; *PRL*, prolactina; *T₃*, triyodotironina; *T₄*, tiroxina; *TRH*, hormona liberadora de tirotropina; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides.

bios compresivos, inflamatorios, vasculares, por radioterapia o invasivos es variable también. La célula lactótrofa suele ser hiperfuncional como consecuencia de la reducción de las señales inhibitoras tónicas. Esto condiciona que la deficiencia de PRL sea extraordinariamente infrecuente, salvo que se produzca una destrucción completa de la hipófisis o un síndrome genético. El orden de reducción de la reserva funcional de las hormonas hipofisarias por compresión suele ser el siguiente: GH > FSH > LH > TSH > ACTH. Parece que la célula corticotrofa es especialmente resistente a la destrucción hipotalámica o hipofisaria y suele ser la última que pierde la funcionalidad. Las manifestaciones fenotípicas cualitativas de la insuficiencia hipofisaria vienen determinadas por qué hormonas tróficas específicas se

pierden (v. descripción previa sobre las deficiencias de hormonas individuales).

Detección selectiva de la insuficiencia hipofisaria

Dado que la aparición del hipopituitarismo puede ser extremadamente lenta, la insuficiencia hipofisaria subclínica no suele ser evidente para el paciente o el clínico. La detección selectiva de la disfunción hipofisaria se debería valorar en los pacientes con masas hipotalámicas o hipofisarias, malformaciones craneofaciales, trastornos inflamatorios, enfermedades granulomatosas cerebrales, antecedentes de radioterapia sobre la cabeza o el cuello, traumatismos craneales o cirugía en la base del cráneo, pacientes con diagnóstico reciente de silla turca vacía y

TABLA 8.16 Tratamiento de sustitución para el hipopituitarismo en adultos^a

Hormona deficitaria	Tratamiento
ACTH	Hidrocortisona, 10-20 mg diarios en dosis divididas Acetato de cortisona, 15-25 mg/diarios en dosis divididas
TSH	L-tiroxina, 0,05-0,2 mg diarios según las concentraciones de T ₄
FSH/LH	<i>Hombres:</i> Enantato de testosterona, 200 mg i.m. cada 2-3 semanas Undecanoato de testosterona 1.000 mg i.m. cada 3-6 meses Parche cutáneo de testosterona, 2,5-5 mg/día, puede aumentarse la dosis hasta 7,5 mg/día Gel de testosterona, 5-10 g/día (aplicación 50-100 mg/día) Para la fecundidad: hCG tres veces a la semana o hCG + FSH o gonadotropina menopáusica o GnRH <i>Mujeres (se recomienda vía no oral):</i> Parche transcutáneo de estradiol, 4-8 mg, gel de estradiol dos veces a la semana Gel de estradiol Estrógenos conjugados, 0,65 mg diarios Estradiol micronizado, 1 mg diario Valerato de estradiol, 1-2 mg Piperacina estrona sulfato, 1,25 mg Todos los estrógenos se administran con progesterona o gestágenos de forma secuencial o combinada cuando la mujer conserva el útero Para la fecundidad: gonadotropina menopáusica y hCG o GnRH
GH	<i>Adultos:</i> somatotropina, 0,2-1 mg s.c. diarios <i>Niños:</i> somatotropina, 0,02-0,05 mg/kg/día
Vasopresina	Desmopresina intranasal, a través de tubo basal, 5-20 µg cada 12 h DDAVP oral, 300-600 µg diarios, en general en dosis divididas

^aLas dosis que se indican deberían ser individualizadas y reevaluadas durante el estrés, la cirugía o el embarazo. El tratamiento de fertilidad de hombres y mujeres se comenta en el capítulo 26 de forma detallada.
ACTH, hormona adrenocorticotropa; DDAVP, acetato de desmopresina; FSH, hormona estimulante del folículo; GH, hormona del crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; hCG, gonadotropina coriónica humana; i.m., intramuscular; s.c., subcutánea; T₄, tiroxina.

pacientes que han presentado hemorragia asociada a la gestación o cambios de presión arterial.⁵⁶⁰

Dado que el hipopituitarismo puede desarrollarse de forma insidiosa y a menudo no da clínica aparente, es importante una detección selectiva en estos pacientes para prevenir la morbilidad a largo plazo. Por esto, en todos los pacientes con masas hipotalámicas o hipofisarias se debería realizar la detección selectiva del hipopituitarismo (tabla 8.15). Se debería medir la PRL porque muchos pacientes con hipopituitarismo también tienen una hiperprolactinemia secundaria. Hasta dos tercios de los pacientes con macroadenomas hipofisarios, craneofaringiomas y otras lesiones paraselares muestran afectación de la reserva funcional hipofisaria. Con menos frecuencia aparece una insuficiencia hipofisaria en pacientes con aneurismas intraselares, metástasis hipofisarias, meningiomas paraselares, gliomas ópticos y astrocitomas hipotalámicos. Aunque aproximadamente un tercio de los pacientes con hipopituitarismo sometidos a cirugía sobre la hipófisis recuperan la función tras la descompresión, aproximadamente un 25% de ellos siguen perdiendo función tras la cirugía y, por eso, se debe realizar una detección selectiva anual. Los regímenes de tratamiento de la insuficiencia hipofisaria se describen en la tabla 8.16.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

9

Masas y tumores hipofisarios

SHLOMO MELMED

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Masas hipofisarias, 236

Masas paraselares, 250

Clasificación de los tumores hipofisarios, 265

Adenomas secretores de prolactina, 268

Tumores hipofisarios no funcionantes, 274

Acromegalia, 279

Tumores secretores de ACTH (enfermedad de Cushing), 298

Tumores secretores de tirotrina, 300

PUNTOS CLAVE

- Las masas intrahipofisarias o paraselares son, en su mayoría, adenomas hipofisarios benignos.
- Las masas selares no hipofisarias, infrecuentes, suelen ser procesos inflamatorios, infiltraciones o depósitos metastásicos, o se generan en estructuras adyacentes, como aneurismas, meningiomas o cordomas.
- Los adenomas hipofisarios no secretores generalmente son de células gonadótropas o nulas y normalmente presentan características compresivas, o bien se diagnostican como incidentalomas.
- Los adenomas hipofisarios secretores causan síndromes específicos debidos a una producción excesiva de prolactina (prolactinomas), hormona del crecimiento (acromegalia/gigantismo), hormona adrenocorticotropa (enfermedad de Cushing) o, en muy raras ocasiones, hormona tirotrina o gonadotropinas.
- El tratamiento de las masas hipofisarias puede realizarse con cirugía, radioterapia o tratamientos médicos dirigidos específicos.

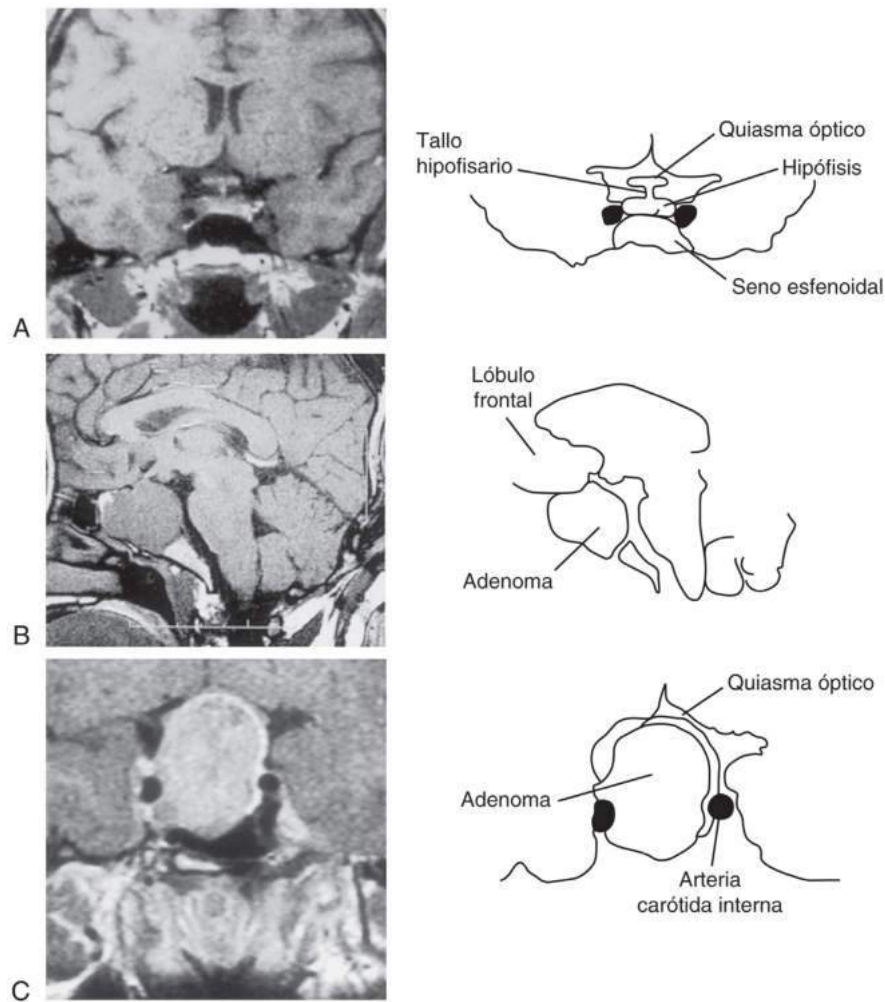
Masas hipofisarias

Efectos de una masa hipofisaria

Una masa intraselar en expansión puede comprimir el tejido hipofisario normal y alterar inexorablemente el tamaño y la forma de la silla turca mediante erosión y remodelación ósea (fig. 9.1). Aunque la evolución temporal de este proceso no está clara, parece que es lentamente progresivo a lo largo de años o décadas. El tumor puede invadir los tejidos blandos, y el techo dorsal de la silla es la zona que menos resistencia ofrece a su avance dentro de los límites de la silla turca ósea. Se pueden producir compresión e invasión supraselar y paraselar cuando una masa aumenta de tamaño, con las consiguientes manifestaciones clínicas (tabla 9.1). Si las masas selares comprimen el quiasma óptico, afectan en ocasiones a la visión. Dada la anatomía del quiasma, la presión ejercida desde abajo afecta a los campos visuales temporales, empezando en sentido superior, hasta afectar al final a todo el campo temporal. El crecimiento y la presión mantenidos sobre el aparato óptico amplían la pérdida de visión hacia el campo nasal, y finalmente puede producir ceguera. La presión prolongada sobre el quiasma óptico origina atrofia de la papila óptica. La extensión lateral de las lesiones hipofisarias comprime o invade la pared dural del seno cavernoso. A pesar de la infiltración, estas lesiones no suelen afectar a los pares craneales tercero, cuarto y sexto ni a la de las ramas oftálmica y maxilar del quinto. Aunque los tumores del seno cavernoso suelen rodear a la arteria carótida interna, es raro encontrar secuelas vas-

culares clínicas. A veces se producen diplopía, ptosis, oftalmoplejía y pérdida de sensibilidad facial, de gravedad variable en función del grado de afectación neural por efecto de la masa del seno cavernoso. A diferencia de la inhabitual invasión cavernosa causada por progresión tumoral lenta, la afectación súbita del seno cavernoso por hemorragia o infarto de un tumor hipofisario es más frecuente y afecta a los nervios que lo atraviesan. La extensión en sentido inferior del seno esfenoidal indica que la masa paraselar ha erosionado el suelo óseo de la silla turca. Los tumores agresivos invaden también el paladar, y ocasionan obstrucción nasofaríngea, infecciones y fuga del líquido cefalorraquídeo (LCR). En ocasiones poco frecuentes son invadidos los lóbulos temporal o frontal, lo que produce crisis convulsivas originadas en la apófisis unciforme del etmoides, trastornos de personalidad y anosmia. Además de las lesiones anatómicas secundarias a una masa en expansión, la afectación directa del hipotálamo por el crecimiento de la masa origina importantes secuelas metabólicas, que se comentan en el capítulo 7.

Los tumores intraselares suelen presentarse con cefaleas, incluso en ausencia de extensión supraselar demostrable. Los pequeños cambios de presión intraselar secundarios a un microadenoma limitado a la silla turca son suficientes para tensar la lámina dural y producir cefalea. La intensidad de la cefalea no se correlaciona con el tamaño del adenoma o la presencia de extensión supraselar.¹ Algunas distorsiones diafragmáticas o compresiones dures relativamente menores se asocian a cefalea persistente. El éxito del tratamiento médico de los tumores hipofisarios funcionantes pequeños con agonistas de la



• **Figura 9.1** Resonancia magnética de la hipófisis. **A.** Corte frontal de una hipófisis normal. **B.** Proyección sagital de un gran adenoma hipofisario que eleva y distorsiona el quiasma óptico, infiltra el seno esfenoidal y presiona sobre el lóbulo frontal. **C.** Proyección frontal de un gran macroadenoma que eleva el quiasma óptico e infiltra el seno cavernoso derecho.

dopamina o análogos de la somatostatina determina una notable mejoría de la cefalea. En una evaluación retrospectiva de la cirugía transesfenoidal de microadenomas, las cefaleas se resolvieron o desaparecieron en el 90% de los pacientes con tumores no funcionantes y en el 56% de los tumores funcionantes.² Independientemente de la causa o el tamaño, las masas hipofisarias, incluidos los adenomas, producen compresión del tejido hipofisario sano circundante, con el consiguiente hipopituitarismo. En 49 pacientes sometidos a resección transesfenoidal de adenomas hipofisarios, la presión intraselar media se duplicó o triplicó en pacientes con insuficiencia hipofisaria asociada. Además, la prevalencia de la cefalea y del aumento de las concentraciones de prolactina (PRL) muestra una correlación positiva con los niveles de presión intraselar,³ lo que apunta a una posible interrupción del aporte de hormonas hipotalámicas por vía porta. Por tanto, la descompresión de una masa selar permite la recuperación de la función adenohipofisaria afectada. En pacientes que no recuperan la función hipofisaria tras la cirugía, es probable que se desarrolle reserva hipofisaria afectada de forma irreversible o necrosis isquémica del tejido hipofisario residual. La compresión del tallo puede provocar insuficiencia hipofisaria por atrapamiento de los vasos porta, que normalmente permiten el acceso a la hipófisis de las hormonas tróficas hipotalámicas. La compresión del tallo también

conduce generalmente a hiperprolactinemia debido a la inhibición de la dopamina, con déficits concomitantes de otras hormonas tróficas hipofisarias.

Evaluación de las masas hipofisarias

Abordaje del paciente con una masa hipofisaria

La mayor parte de las masas hipofisarias son adenomas. Un 91% de 1.120 pacientes sometidos a cirugía transesfenoidal por masas selares presentaban adenomas hipofisarios.⁴ En una serie de 2.598 pacientes sometidos a resonancia magnética (RM) hipofisaria, los adenomas hipofisarios supusieron un 82% de las lesiones visibles. Las lesiones no adenomatosas más frecuentes fueron el quiste de la bolsa de Rathke, el craneofaringioma y el meningioma,⁵ y el primero de ellos representó hasta un 40% del total de esas masas.⁶ Por tanto, el diagnóstico diferencial de una masa hipofisaria se orienta a descartar el diagnóstico de adenoma hipofisario, antes de plantearse otras lesiones selares menos frecuentes. Los adenomas hipofisarios se originan a partir de células diferenciadas que secretan hormonas tróficas, como hormona del crecimiento (GH), prolactina (PRL), hormona adrenocorticotropa (ACTH),

TABLA 9.1 Efectos locales de una masa hipofisaria, paraselar o hipotalámica en crecimiento

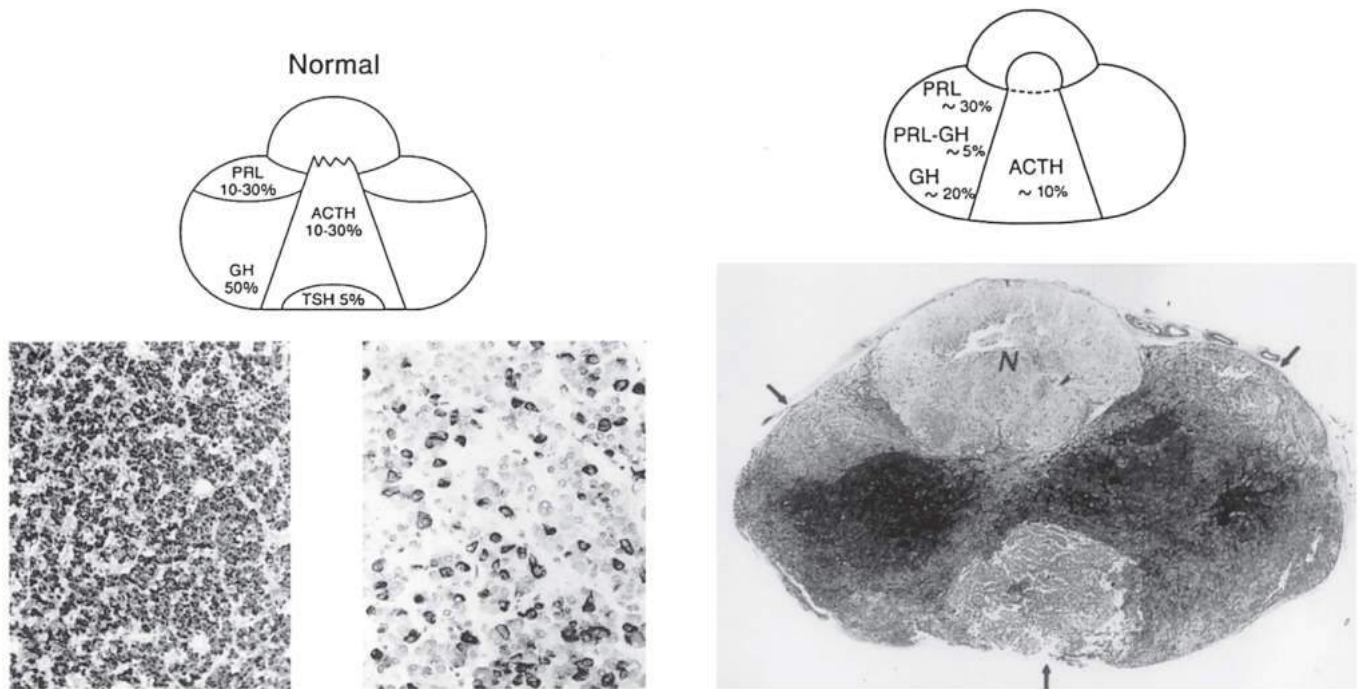
Estructura afectada	Efecto clínico
Hipófisis	Retraso del crecimiento, hiposomatotropismo adulto, hipogonadismo, hipotiroidismo, hiposuprarrenalismo
Vía óptica	Pérdida de la capacidad de percepción del rojo, hemianopsia bitemporal, defecto del campo superior o bitemporal, escotoma, ceguera
Hipotálamo	Desregulación térmica, obesidad, diabetes insípida; disfunción de la sed, el sueño, el apetito, la conducta y el sistema nervioso autónomo
Seno cavernoso	Ptosis, diplopía, oftalmoplejía, parestesias faciales
Lóbulo temporal	Epilepsia uncinada
Lóbulo frontal	Trastornos de personalidad, anosmia
Central	Cefalea, hidrocefalia, psicosis, demencia, convulsiones inducidas por risa (crisis gelásticas)
Vía neuro-oftalmológica	<i>Defectos de campo:</i> Hemianopsia bitemporal (50%), amaurosis con hemianopsia (12%), hemianopsia contralateral o monocular (7%) <i>Escotomas:</i> de unión; centrales monoculares, arciformes, altitudinales; hemianópsicos <i>Hemianopsia homónima</i> <i>Pérdida de agudeza:</i> Signo de Snellen Sensibilidad al contraste Visión del color Potenciales evocados visuales <i>Alteraciones pupilares:</i> Trastornos de la reactividad ante la luz Defecto aferente <i>Atrofia óptica:</i> Edema de papila Parálisis de nervios craneales: oculomotor, patético, <i>abducens</i> , porción sensitiva del trigémino Nistagmo Alucinaciones visuales Ceguera posfijacional

Adaptado de Snyder PJ, Melmed S. Clinically nonfunctioning sellar masses. In: Jameson JL, DeGroot L, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:256–265; Arnold A. Neuroophthalmologic evaluation of pituitary disorders. In: Melmed S, ed. *The Pituitary*, 2nd ed. Boston, MA: Blackwell; 2002.

hormona estimulante de la tiroides (TSH, hormona tirótopa) o gonadotropinas. Estos tumores pueden hipersecretar sus respectivas hormonas o considerarse clínicamente no secretores (fig. 9.2). El tratamiento y el pronóstico de los adenomas adenohipofisarios es muy diferente del de otras masas no hipofisarias, y un importante

reto a nivel diagnóstico es la diferenciación efectiva del adenoma hipofisario de otras masas paraselares. Varios estados fisiológicos se asocian a hiperplasia hipofisaria. Se observa hiperplasia de las células lactótropas durante el embarazo, y también aparecen hiperplasias de células tirótropas, gonadótropas o, con menos frecuencia, corticotropas en pacientes con insuficiencia tiroidea, gonadal o suprarrenal primaria de evolución prolongada.⁷ La hiperplasia hipofisaria es también consecuencia de secreción ectópica de hormonas liberadora de GH (GHRH) o liberadora de corticotropina (CRH), por parte de tumores neuroendocrinos pulmonares o pancreáticos o gangliocitomas hipotalámicos, con la consiguiente hiperplasia de células somatótropas o corticotropas. Las series de autopsias demuestran que hasta un 20% de las personas presentan un adenoma hipofisario asintomático de detección accidental (incidentaloma). El uso generalizado de técnicas radiológicas sensibles para indicaciones no hipofisarias, como traumatismos craneales, sinusitis crónica o cefaleas, hace que esté aumentando la detección de lesiones hipofisarias antes no aparentes. En autopsias también se encuentran quistes, hemorragias e infartos hipofisarios. Las alteraciones hipofisarias compatibles con diagnóstico de microadenoma se detectan aproximadamente en un 10% de la población adulta normal en la que se realizan estudios de RM.⁸ Dado que alrededor del 90% de las lesiones hipofisarias detectadas corresponden a adenomas, en la evaluación inicial se debe determinar si la masa registra actividad hormonal, si existen efectos de masa locales en el momento del diagnóstico o si cabe la posibilidad de que aparezcan en el futuro.

Dado que los síntomas clínicos asociados al trastorno de la secreción hormonal se manifiestan de forma gradual y, a veces, pasan desapercibidos durante años o décadas, siempre se debe evaluar la función tiroidea en el momento de la consulta (tabla 9.2). La evaluación clínica de cambios compatibles con hiper- o hiposecreción de GH, gonadotropinas, PRL o ACTH revela secuelas a largo plazo, que en ocasiones requieren determinados tratamientos. En ausencia de características clínicas propias del síndrome de hipersecreción humoral, es preciso realizar pruebas de detección selectiva que sean rentables. Las concentraciones séricas de PRL superiores a 200 ng/ml indican presencia de un micro- o un macroprolactinoma. La presencia de un microadenoma se asocia a cualquier grado de incremento de PRL sérica, mínimo o alto. Una elevación mínima a moderada puede ser también indicativa de interrupción secundaria del tallo hipofisario por una masa hipofisaria (en general, un macroadenoma no funcionante). Una concentración de PRL superior a 500 ng/ml fuera del período de embarazo se considera patognomónica de prolactinoma, dado que algunos fármacos, como la risperidona y otros antipsicóticos de segunda generación, inducen significativas elevaciones de PRL.⁹ Un aumento de las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) para la edad y el sexo indica existencia de adenoma secretor de GH, en tanto que el aumento de las concentraciones de cortisol libre en orina de 24 h o de cortisol salival nocturno¹⁰ es una herramienta de detección selectiva eficaz en la mayor parte de los pacientes con enfermedad de Cushing. A pesar de todo, la incidencia general de tumores secretores de hormonas funcionantes en pacientes asintomáticos con masas hipofisarias descubiertas de forma accidental es baja. También se debe tener en cuenta la presencia o posible aparición de efectos compresivos locales. Dado que el riesgo de que un microadenoma progrese a macroadenoma compresivo es bajo, no está indicada una intervención directa. En el caso de las masas paraselares de origen incierto, el estudio histológico del tejido extirpado quirúrgicamente es la mejor forma de conseguir un diagnóstico exacto. Es evidente que, en estos casos, se deben sopesar los beneficios frente a los riesgos de la biopsia o la cirugía, sobre todo si la lesión no aumenta de tamaño ni produce anomalías funcionantes. Aunque las pruebas de imagen son útiles para diagnosticar la causa de una masa selar no hipofisaria, el diagnóstico final no es en ocasiones viable hasta conseguir la confirmación patológica.



• **Figura 9.2** Los adenomas hipofisarios reflejan la distribución de las células adenohipofisarias normales. Por otro lado, los tumores no funcionantes son de forma característica macroadenomas que ocultan las referencias anatómicas de la hipófisis. La localización y la frecuencia de los microadenomas funcionantes refleja la concentración máxima de las correspondientes células hipofisarias normales. Las imágenes izquierdas muestran una hipófisis normal en la que las células GH se encuentran en las alas laterales (*inferior izquierda*) en comparación con lo que sucede en la hipófisis patológica (*inferior derecha*). Las imágenes derechas muestran la distribución de los adenomas y las flechas indican múltiples adenomas de detección incidental. *ACTH*, hormona adrenocorticotrópica; *GH*, hormona del crecimiento; *N*, neurohipófisis; *PRL*, prolactina; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides. (Tomado de Scheithauer BW, Horvath E, Lloyd RV, et al. Pathology of pituitary adenomas and pituitary hyperplasia. In: Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, et al, eds. *Diagnosis and Management of Pituitary Tumors*. Totowa, NJ: Humana Press; 2001.)

TABLA 9.2 Pruebas de detección selectiva para adenomas hipofisarios funcionantes

Trastorno	Prueba	Observaciones
Acromegalia	IGF-1 SOG con medición de GH a los 0, 30 y 60 min	Interpretación de la concentración de IGF-1 en relación con los controles de edad y sexo comparables Las personas sanas experimentan inhibición con GH < 1 µg/l
Prolactinoma	Concentración sérica de PRL	Una concentración > 500 ng/ml es patognomónica de macroprolactinoma Con una concentración > 200 ng/ml se considera probable el prolactinoma ^a
Enfermedad de Cushing	CLU de 24 h Cortisol salival nocturno Dexametasona (1 mg) a las 11 de la noche y cortisol plasmático en ayunas medido a las 8 de la mañana Determinación de ACTH	Asegúrese de que se ha recogido toda la orina de forma adecuada midiendo la creatinina urinaria. El cortisol libre salival refleja el ritmo circadiano y valores altos pueden ser indicativos de enfermedad de Cushing Las personas sanas experimentan inhibición por debajo de 1,8 µg/dl Distingue el adenoma suprarrenal de la secreción ectópica de ACTH o la enfermedad de Cushing
Tumor secretor de TSH	Determinación de TSH T ₄ libre por diálisis T ₃ total	Si la T ₄ o la T ₃ están aumentadas o si la TSH se puede medir o está alta, es posible la presencia de un tumor secretor de TSH

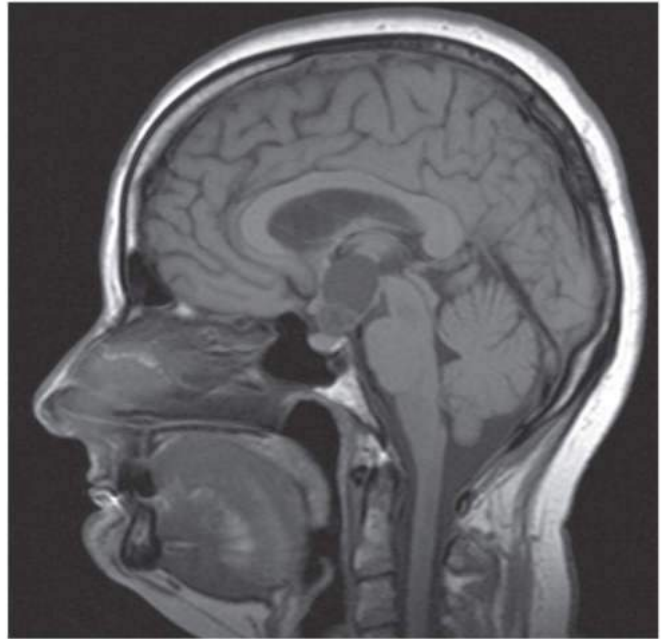
^aLa risperidona puede asociarse a concentraciones de prolactina > 200 ng/ml.

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; *CLU*, cortisol libre en orina; *GH*, hormona del crecimiento; *IGF-1*, factor de crecimiento similar a la insulina 1; *PRL*, prolactina; *SOG*, prueba de tolerancia a la glucosa oral; *T₃*, triyodotironina; *T₄*, tiroxina; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides.

Las masas paraselares incluyen lesiones neoplásicas y no neoplásicas, y se manifiestan clínicamente por compresión local de estructuras vitales circundantes o por la aparición de trastornos metabólicos u hormonales. Es raro que las masas selares o los procesos infiltrantes sean la característica de presentación primaria de un trastorno sistémico no diagnosticado previamente, como linfoma, tuberculosis,¹¹ sarcoidosis o histiocitosis.¹² La presencia de fiebre, asociada o no a una meningitis estéril o séptica, se relaciona en casos aislados con escape de líquido al espacio subaracnoideo desde la bolsa de Rathke, en un quiste dermoide o epidermoide, en un craneofaringioma o en una apoplejía.¹³ Las masas hipofisarias a veces inducen hemorragia e infarto, sobre todo durante el embarazo (v. comentario previo), cuando existe un tumor hipofisario o cuando un paciente de edad avanzada sin sospecha de tumor hipofisario sufre hipotensión por otra enfermedad. Ocasionalmente, estos adenomas se manifiestan con un escape de LCR, que predispone al desarrollo de meningitis. Las masas hipofisarias pueden sufrir un infarto asintomático, con aparición de espacio vacío parcial o total en la silla hipofisaria, con una reserva hipofisaria normal, lo que implica que el ribete circundante de tejido hipofisario tiene funcionalidad normal. En ocasiones poco frecuentes aparecen adenomas hipofisarios funcionantes sobre el resto de tejido hipofisario, no visibles en la RM sensible (p. ej., < 2 mm de diámetro), a pesar de su hiperactividad endocrina. Un mismo paciente puede presentar varios tumores de forma coincidente, como un tumor hipofisario y un meningioma¹⁴ o un adenoma hipofisario con componente de craneofaringioma.¹⁵ A veces la masa sufre infección aguda o crónica con formación de absceso. La hiposecreción de la hormona hipofisaria afectada obedece a los efectos directos de la presión ejercida por la masa en expansión sobre las células secretoras de hormonas, o bien a la presión paraselar, que reduce la síntesis y secreción de hormonas hipotalámicas, con la consiguiente insuficiencia hipofisaria.

Pruebas de imagen

Los tumores de la hipófisis se diagnostican mejor con RM, porque esta técnica tiene mejor resolución que otras para identificar los cambios de los tejidos blandos (v. fig. 9.1). Cuando se sospecha la presencia de un tumor hipofisario u otra masa paraselar, se debe realizar una RM centrada de forma específica en la hipófisis, dado que con frecuencia los cortes de RM cerebral habituales no son adecuados para la visualización de tumores hipofisarios relativamente pequeños.¹⁶ Esta técnica permite una visualización detallada de alto contraste de los efectos de masa del tumor sobre las estructuras de tejidos blandos vecinos, incluidos el seno cavernoso o el quiasma óptico. La RM hipofisaria incluye estudio de quiasma óptico, hipotálamo, tallo hipofisario, y senos cavernosos y esfenoidales.¹⁷ La RM ponderada en T1 de alta resolución en plano sagital y frontal, antes y después de la administración de contraste a base de gadolinio, permite la identificación de la mayor parte de las masas hipofisarias. El grosor de los cortes ha de ser inferior a 3 mm para conseguir un píxel de 1 mm. Por eso se necesitan cortes contiguos, a fin de diagnosticar lesiones de entre 1 y 3 mm. Si son necesarias, las imágenes ponderadas en T2, que diagnostican la elevada señal de las hemorragias de forma específica, permiten obtener información adicional. La RM diferencia con claridad la hipófisis, el tallo hipofisario, las vías ópticas y los tejidos blandos circundantes. La glándula puede ser cóncava, convexa o plana. El lóbulo de la neurohipófisis muestra un punto brillante de elevada intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T1, que disminuye con la edad y no se identifica en la diabetes insípida y la mayor parte de las lesiones de la neurohipófisis. Este acortamiento en T1 indica a veces presencia de hormona antidiurética (ADH) en las vesículas neurosecretoras.¹⁸ La hipófisis aumenta de tamaño de forma transitoria durante la adolescencia y el embarazo y tras el parto, y las adolescentes muestran mayor convexidad de la glándula durante el ciclo menstrual. La hipófisis no ha de superar los 10-12 mm durante el embarazo y el tallo no debe medir más de 4 mm de diámetro. Las gestantes desarrollan en casos aislados deficiencias



• **Figura 9.3** Imagen sagital de una resonancia magnética de un craneofaringioma con componentes sólidos y quísticos. El tumor se localiza en la región supraselar, por encima de la hipófisis normal. La existencia de una hipófisis separada indica que el tumor supraselar no se ha originado en la hipófisis. (Por cortesía de N. Karavitaki.)

visuales por aumento de tamaño de la hipófisis, incluso sin presentar un tumor en esa localización. Un engrosamiento del tallo hipofisario es indicativo de hipofisitis, granuloma, germinoma o cordoma. Tras inyectar gadolinio, los microadenomas suelen ser hipodensos en comparación con la glándula normal, sobre todo cuando se analizan múltiples secuencias eco de corte delgado en los minutos posteriores a la inyección de contraste. Se ha sugerido que esta hipointensidad intraselar es indicativa de afectación de la vasculatura del microadenoma.¹⁹ Los microadenomas generan también asimetría de la glándula o desviación del tallo. Por el contrario, los macroadenomas, significativamente más vascularizados que los microadenomas, muestran mayor captación de gadolinio. Con frecuencia aumentan el tamaño de la silla turca, porque remodelan la fosa ósea, lo que apunta a un proceso gradual a largo plazo. A veces, estos tumores crecen en sentido ascendente hacia el aparato óptico y atrapan los nervios, lo que se suele traducir en alteraciones del campo visual. Los tumores también se extienden al seno esfenoidal y no es raro que infiltren los tejidos conjuntivos que separan la hipófisis del seno cavernoso. A nivel radiológico, la presencia de tejido tumoral viable alrededor de la carótida confirma la infiltración del seno cavernoso. De forma infrecuente, estos pacientes pueden desarrollar parálisis de los pares craneales tercero, cuarto o sexto. La RM permite distinguir con facilidad los adenomas hipofisarios de otro tipo de masas, como hiperplasias, craneofaringiomas, meningiomas, cordomas, quistes y lesiones metastásicas. La visualización de una hipófisis definida, adyacente a una masa paraselar (fig. 9.3), indica que esta no es de origen hipofisario. Otros rasgos secundarios que la definen, como la visualización de tejido hipofisario no afectado, la consistencia de la masa, la calcificación, la hemorragia y la afectación supraselar, suelen permitir el diagnóstico radiológico de estas masas, que solo se corrobora mediante análisis histológico directo. La localización preoperatoria de los aneurismas de la carótida se confirma también mediante RM o angiografía con RM. La administración de gadolinio en pacientes con trastornos de la función renal está en ocasiones contraindicada, ya que a veces desencadena una insuficiencia renal aguda o se asocia a fibrosis sistémica de origen nefrógeno.²⁰

La tomografía computarizada (TC) hipofisaria permite visualizar las estructuras óseas, incluidos el suelo de la silla y las apófisis clinoides, e identifica la infiltración ósea. La TC reconoce las calcificaciones que caracterizan a los craneofaringiomas, meningiomas y, con menos frecuencia, los aneurismas no visualizables mediante RM. En ocasiones aisladas se produce calcificación de los adenomas hipofisarios. La TC hipofisaria está indicada para la identificación de las lesiones hemorrágicas, las metástasis, los cordomas y la evidencia de calcificación.

Visualización de receptores

Dado que los prolactinomas expresan receptores de dopamina 2 (D_2), es posible visualizarlos usando un antagonista del receptor D_2 radiomarcado usando la tomografía de emisión monofotónica con ^{123}I -yodobenzamida. La ausencia de visualización de los tumores no funcionantes con esta técnica ha llevado a algunos autores a recomendarla para diferenciar ambos tipos de tumores.²¹ La pentetretotida marcada con indio se ha empleado también para la visualización *in vivo* del tumor. La mayor parte de los adenomas hipofisarios expresan subtipos del receptor de somatostatina en grado variable, lo que limita la especificidad de esta técnica. Dado que la sensibilidad de la TC de emisión monofotónica (SPECT) es 1 cm y que también detecta la expresión de receptores en el tejido hipofisario normal, su uso para la detección de tumores hipofisarios es limitado, aunque resulta útil en la visualización de tumores secretores de ACTH ectópica.

Evaluación neurooftalmológica de las masas hipofisarias

Las vías ópticas son especialmente vulnerables a la compresión por efecto de las masas hipofisarias en crecimiento. La evaluación neurooftalmológica minuciosa resulta útil para el diagnóstico tumoral, a fin de determinar la situación visual basal antes del tratamiento para el control posterior, o bien para la detección de la recidiva de la masa.²² La figura 9.4 muestra la relación del quiasma óptico y de los componentes intracraneales de los nervios ópticos y la hipófisis y los vasos que la rodean. Una hendidura angulada en sentido posterior de 10 mm separa el quiasma óptico y el diafragma de la silla turca (fig. 9.5). Por tanto, es precisa una sustancial extensión de la masa supraselar antes de que se vea afectada la función visual. La decusación de las fibras neurales originadas en la mitad nasal de cada retina tiene lugar a nivel del quiasma, y las fibras originadas en la mitad temporal de la retina se localizan homolateralmente.²³ Las fibras de la parte superior e inferior de la retina se segregan en las correspondientes regiones del quiasma. La afectación de los vasos locales y el estiramiento del quiasma contribuyen a la patogenia de la alteración visual selectiva. La reversibilidad de los efectos visuales guarda una correlación inversa con la agudeza de la lesión compresiva, y la compresión del tracto visual de larga duración por tumores más grandes conlleva siempre resultados adversos.

Síntomas visuales

Una exploración visual anómala revela en ocasiones la existencia de una masa hipofisaria en un paciente asintomático. Antes de la introducción de las pruebas analíticas y radiológicas más avanzadas, prácticamente todas las masas hipofisarias se manifestaban con pérdida de visión. Actualmente menos del 10% de los pacientes experimentan dicha pérdida y la mayoría presentan adenomas hipofisarios no funcionantes, hallados de manera accidental en estudios radiológicos. La pérdida visual temporal o central, uni- o bilateral, suele ser asimétrica y es remitente o recidivante y de evolución gradual. Es raro que se produzca una pérdida súbita de la visión en un paciente asintomático. Otros síntomas son diplopía, alteraciones en la percepción de la profundidad o, muy ocasionalmente, alucinaciones visuales.²⁴ La capa de fibras nerviosas retinianas puede estar disminuida como reflejo de la atrofia óptica.²⁵

Signos clínicos y abordaje

El pinzamiento de las fibras del quiasma que se cruzan en sentido inferior da lugar a pérdida visual bitemporal, sobre todo en las porciones superiores de los campos visuales, lo que explica la mayor parte de los defectos visuales relacionados con la hipófisis (fig. 9.6). Es raro que un tumor comprima el quiasma óptico desde arriba y produzca afectación temporal inferior. Cuando las lesiones del quiasma óptico son más manifiestas, los cortes del campo visual alcanzan el campo nasal e incluso provocan atrofia óptica. Los defectos relacionados con la hipófisis suelen limitarse a la línea media del campo vertical, a diferencia de otras causas de defectos bitemporales, que suelen alejarse de la línea media. A pesar de la existencia de llamativos defectos del campo visual, muchos de los cuales se correlacionan de forma directa con la localización definida del tumor en la RM, la agudeza visual en los demás campos siempre es normal en la mayor parte de los pacientes. La extensión anterior del tumor afecta a la agudeza visual central.²⁶ En ocasiones inusuales se aprecian alteraciones pupilares, atrofia óptica, edema de papila, parálisis de pares craneales y nistagmo. Antes de la cirugía, los déficits de campo visual asintomáticos deben identificarse mediante campimetrías y pruebas de agudeza a través de perimetría cuantitativa automatizada, por evaluación de potenciales evocados visuales y de defectos pupilares aferentes, así como la apariencia del disco. El empleo de tomografía de coherencia óptica para evaluar el grosor de la capa de fibras retinianas o la capa de células ganglionares dañadas puede proporcionar una indicación del potencial de recuperación de la visión postoperatoria.²²

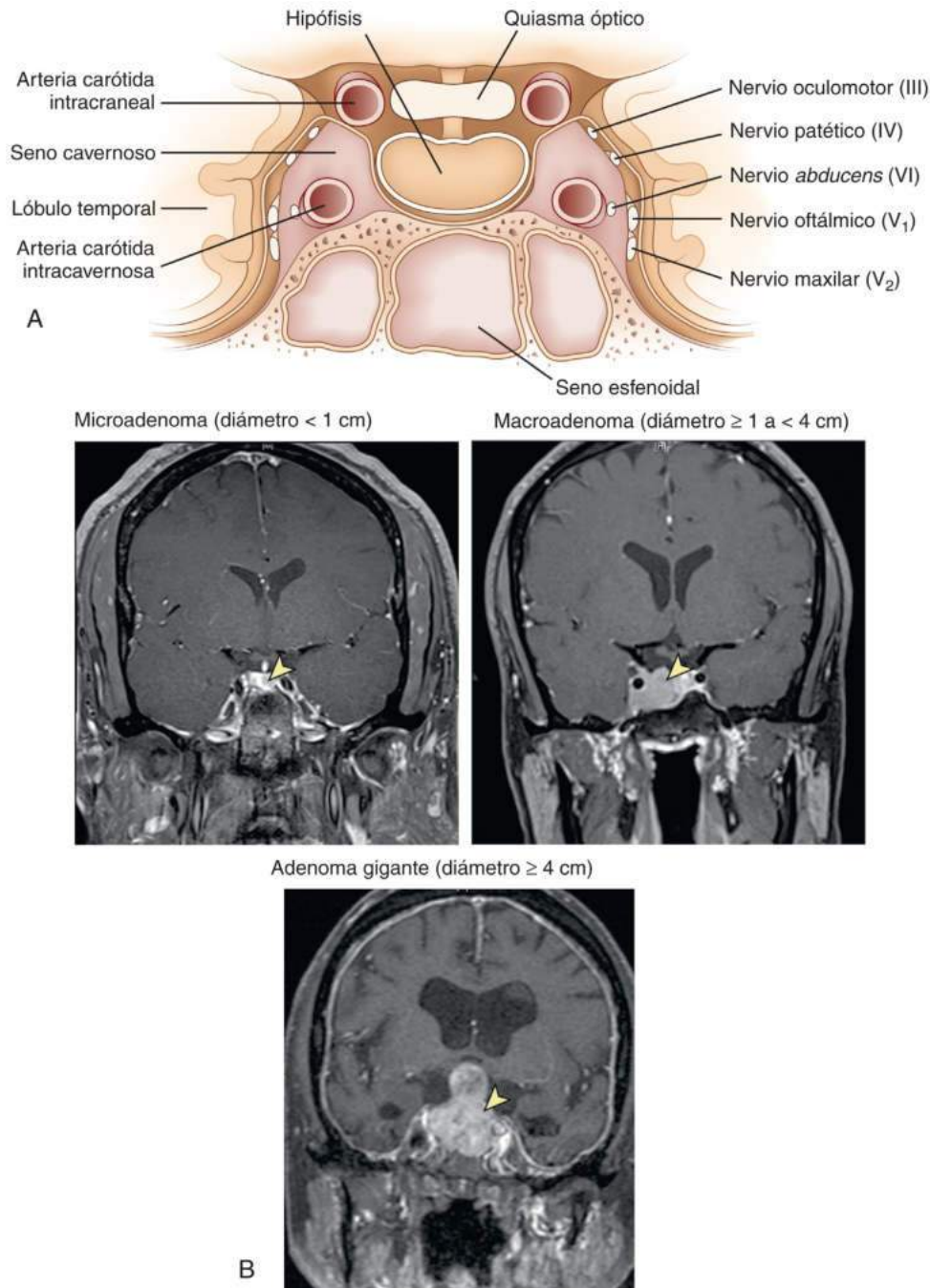
Tratamiento de las masas hipofisarias

Aunque las masas hipofisarias suelen ser benignas, a veces comprimen estructuras locales o invaden el tejido cerebral (fig. 9.7). Los objetivos del tratamiento son aliviar los efectos por compresión local de la masa e inhibir la hipersecreción hormonal o aminorar la hiposecreción, al tiempo que se conserva la función trófica hipofisaria. Las tres modalidades terapéuticas existentes incluyen los abordajes quirúrgico, radioterapéutico y médico. En general se deben sopesar los beneficios de cada uno frente a sus riesgos respectivos, y es precisa una clara percepción del caso por parte de médicos y pacientes para individualizar el abordaje terapéutico. Los enfoques consolidados apropiados de expertos endocrinólogos, neurocirujanos, radiólogos, patólogos y oftalmólogos se han recomendado como equipos multidisciplinares ideales en los centros de excelencia de la hipófisis.²⁷

Tratamiento quirúrgico de los tumores hipofisarios y masas selares

La cirugía hipofisaria está indicada para extirpar masas que producen efectos por presión central, como alteraciones visuales, corrección de la hipersecreción hormonal o resección de tumores funcionantes en pacientes que no responden de forma inmediata o que presentan resistencia al tratamiento médico. Algunas lesiones selares infrecuentes necesitan un diagnóstico tisular y ciertas lesiones malignas paraselares, primarias o secundarias tienen que ser extirpadas con márgenes amplios.

En 1904, Horsley notificó la resección quirúrgica de un tumor hipofisario mediante abordaje a través de la fosa media lateral.²⁸ El primer abordaje satisfactorio de un tumor hipofisario por la vía transefenoidal fue referido por Schloffer en 1907²⁹ y, posteriormente, mejorado por Cushing, quien, entre 1910 y 1925, operó a 231 pacientes con tumores hipofisarios, con una mortalidad notablemente baja, del 5,6%.²⁸ Cushing empleó la incisión sublabial para permitir el abordaje endonasal en la extirpación del tabique y mejoró la visualización con un foco de Kanel. Hardy mejoró posteriormente la técnica, usando el microscopio quirúrgico y radioscopia intraoperatoria, lo que permitió reducir la morbilidad y la mortalidad, en relación con las registradas en las intervenciones de craneotomía, y su técnica se convirtió en la básica para la extirpación de estos tumores.

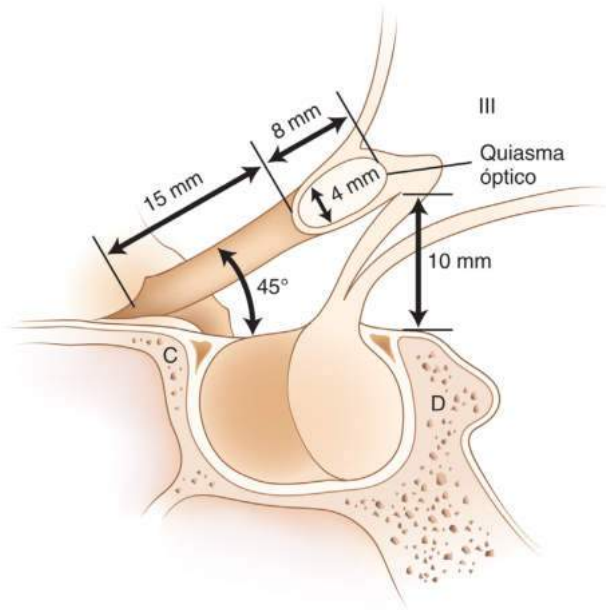


• **Figura 9.4** Corte frontal de las estructuras selares y el seno cavernoso. **A.** Ilustración que muestra la relación de los nervios craneales oculomotor (III) y patético (IV) y la hipófisis. **B.** RM del microadenoma hipofisario (*izquierda*), macroadenoma (*derecha*) y adenoma gigante (*abajo*). Las flechas indican la localización del adenoma. (**A.** tomado de Silver SI, Sharpe JA. Neuro-ophthalmologic evaluation of pituitary tumors. In: Thapar K, Kovacs K, Scheihauer BW, et al, eds. *Diagnosis and Management of Pituitary Tumors*. Totowa, NJ: Humana Press; 2001:173–200; **B.** tomado de Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *JAMA*. 2017;317:516–524.)

El abordaje transesfenoidal evita la invasión de la cavidad craneal y la necesidad de manipular el tejido cerebral, a diferencia de lo que sucede en el abordaje subfrontal (fig. 9.8). El abordaje esfenoidal ventral para la resección de las masas hipofisarias tampoco altera la fosa craneal y, por ello, la cirugía transesfenoidal se asocia a una mínima morbimortalidad, la mayor parte de los pacientes pueden deambular en 6-9 h y la estancia hospitalaria suele durar unos 3 días. Además, el abordaje transesfenoidal permite disponer de un campo quirúrgico claramente visible, sin necesidad de grandes aumentos o de iluminación interna. La hipófisis sana se diferencia con claridad del tejido tumoral,

lo que facilita la microdissección y la resección de tumores pequeños (fig. 9.9). El abordaje transesfenoidal ha mejorado de manera sustancial, gracias a varios avances tecnológicos, como las técnicas de inmovilización de la cabeza, el desarrollo de microinstrumental y los nuevos endoscopios angulados. La mayor sensibilidad y precisión de la RM y su uso intraoperatorio permiten definir mejor la localización, el tamaño y la invasividad de los tumores, factores todos ellos que determinan el buen pronóstico quirúrgico.

La técnica quirúrgica endoscópica ha permitido abordar algunas masas extraselares e intrahipofisarias.³⁰ La mayor parte de los abordajes



• **Figura 9.5** Relación entre la hipófisis y el quiasma óptico. El complejo intracraneal nervio óptico/quiasma está situado 10 mm por encima de la silla del diafragma. C, apófisis clinoides anterior; D, dorso de la silla turca (lámina cuadrilátera del esfenoides). (Tomado de Miller NR. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*, 4th ed, vol 1. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1985:60–69.)

son endonasales,³¹ aunque algunos atraviesan la base del cráneo; se puede llegar a las lesiones supraselares transponiendo la hipófisis para llegar a la lesión. En manos expertas, la técnica endoscópica se asocia a una frecuencia de complicaciones y un resultado similar al obtenido con el abordaje transesfenoidal tradicional.^{32,33}

La craneotomía está indicada para las infrecuentes masas supraselares infiltrantes, que se extienden a la fosa craneal media o el hueso frontal o que infiltran los nervios ópticos o el clivus posterior. La extensión supraselar contenida a través de una pequeña apertura diafragmática («configuración en reloj de arena») obliga también a proceder al abordaje transcranial. Muy ocasionalmente, los tumores demasiado sólidos para ser resecados por vía transesfenoidal deben ser operados mediante una combinación de cirugía transesfenoidal e intracraneal.

Objetivos de la cirugía

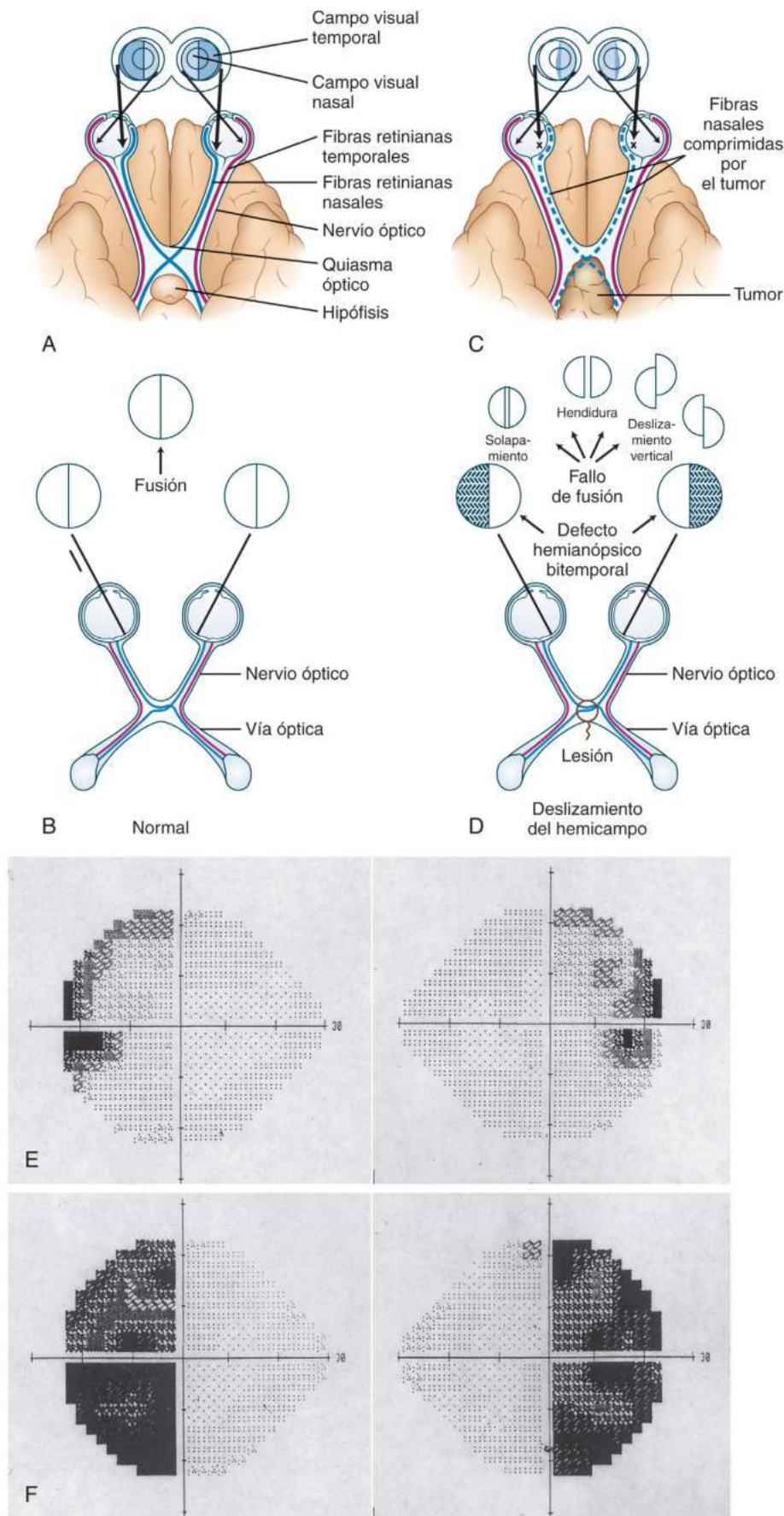
El objetivo de la cirugía hipofisaria es la resección total limitada a la lesión, sin afectación de la función hipofisaria endógena tras la intervención.³⁴ Puede resultar difícil realizar una resección selectiva de la masa cuando las lesiones están mal encapsuladas, cuando se encuentran inmersas en la profundidad del cuerpo de la glándula o cuando alcanzan la pared o el cuerpo de los senos cavernosos y en las lesiones supraselares. Sin embargo, es posible resecar satisfactoriamente los tumores supraselares (p. ej., craneofaringiomas) mediante abordaje transnasal. Una mala visibilidad del campo quirúrgico dificulta la extirpación precisa. Se deben evitar la resección de tejido hipofisario normal y la manipulación intraoperatoria de la glándula, salvo que resulten esenciales para conseguir una disección eficaz del tumor. En ocasiones están indicadas la hemihipofisectomía o, incluso, la resección glandular total no selectiva en tumores multifocales, si la glándula normal circundante presenta necrosis o si no es posible delimitar la masa a pesar de un diagnóstico clínico y bioquímico exacto (sobre todo en los tumores productores de ACTH). Cuando la cirugía tiene éxito, se deben descomprimir los defectos del campo visual central, atenuando las alteraciones de la secreción de hormonas tróficas. En niños y adultos jóvenes, a la hora de tomar decisiones intraoperatorias es importante tener en cuenta la importancia del tejido sano para el crecimiento y la

función reproductora posteriores. A pesar de ello, y sobre todo en el caso de los tumores funcionantes, es difícil acceder a pequeños restos unidos a la duramadre, que pueden ser hipersecretores y que inducen progresión clínica persistente. Por tanto, un neurocirujano experto debe valorar de forma cuidadosa el equilibrio entre una resección eficaz del tumor y la necesidad de conservar la función trófica hipofisaria de la región no tumoral.

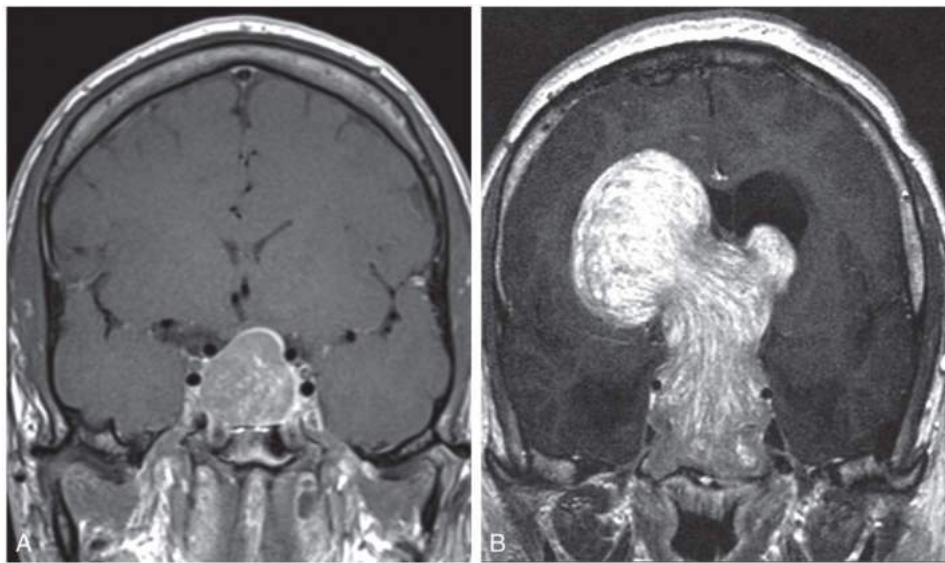
Recientes avances han permitido mejorar los resultados quirúrgicos y el pronóstico a largo plazo, con uso de nuevas técnicas que se han comparado cuidadosamente con las intervenciones convencionales realizadas por cirujanos expertos.^{34,35} Los abordajes guiados por imagen permiten la navegación quirúrgica intraoperatoria mediante estudios de imagen tridimensional (3D). La ecografía o la RM intraoperatorias permiten valorar en tiempo real las dimensiones y la extensión de una masa hipofisaria y la evolución de la cirugía. La RM intraoperatoria se efectúa mientras los campos quirúrgicos están abiertos, lo que permite al cirujano valorar directamente la necesidad de ampliar la disección, y se considera un punto de partida excelente para el seguimiento postoperatorio. Si se sospecha una posible lesión vascular, procede efectuar una angiografía carotídea e intracraneal antes de la cirugía. Por el contrario, es posible que la estabilización en las pruebas radiológicas postoperatorias no sea evidente hasta unos meses después de la cirugía y, por ello, la RM solo vuelve a resultar útil pasado 1 año o más desde la intervención, sobre todo tras la resección de tumores secretores con biomarcadores séricos susceptibles de medición.³⁶ La endoscopia endonasal transesfenoidal (fig. 9.10) evita el uso de separadores o espéculos, no obliga a colocar un taponamiento nasal y, en ocasiones, reduce el tiempo quirúrgico, lo que determina una menor morbilidad postoperatoria y acorta el tiempo de ingreso hospitalario. Las ventajas de esta técnica comprenden una clara visualización panorámica de las referencias óseas y la posibilidad de acceder a las extensiones supraselares y paraselares del tumor hacia los senos cavernosos.³² Entre los inconvenientes de este planteamiento cabe citar el complejo abordaje de la hemorragia intraselar perioperatoria y las fugas de LCR. La combinación de estas dos técnicas aprovecha las ventajas de ambas.

Indicaciones para la cirugía transesfenoidal

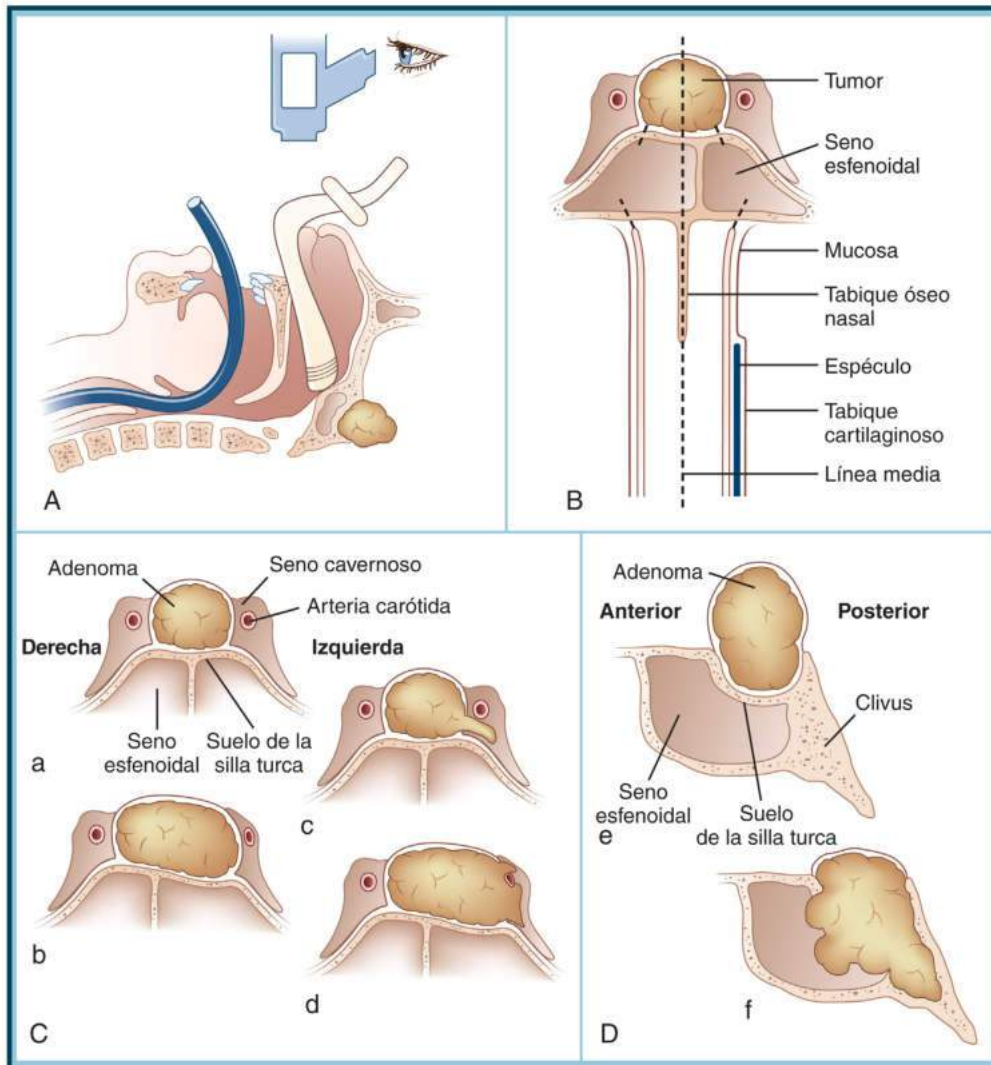
Ante cualquier masa hipofisaria se debe valorar la resección quirúrgica, independientemente de que comprima o no estructuras vitales locales (tabla 9.3). Aunque la resección quirúrgica permite con rapidez la hipersecreción hormonal y muchas de las características clínicas secundarias a esta de los adenomas funcionantes, las indicaciones de esta intervención son distintas en función del tipo tumoral (v. comentario más adelante). En general, los pacientes que no toleran o que son resistentes al tratamiento médico necesitan cirugía. La cirugía está indicada principalmente en pacientes con adenomas secretores de GH bien delimitados, adenomas secretores de TSH, todos los tumores secretores de ACTH y macroadenomas no funcionantes. Está indicada también en los pacientes en los que se necesita una confirmación histológica de la naturaleza de una masa selar dudosa. Las características que indican compresión progresiva, incluidos pérdida del campo visual, trastorno de la función hipofisaria y otros cambios funcionales del sistema nervioso central (SNC), son una indicación de reducción de volumen tumoral mediante cirugía y descompresión selar. La hemorragia en el seno de la silla turca, que se suele observar en un adenoma conocido o no diagnosticado previamente, obliga a menudo a proceder a una descompresión quirúrgica inmediata. Dicha descompresión debe ser de urgencia en caso de hemorragia hipofisaria aguda, sobre todo en los pacientes que han sufrido una súbita afectación del campo visual. Un hipopituitarismo secundario a hipertensión portal se recupera poco después de la cirugía descompresiva. Un estudio valoró la función hipofisaria tras la cirugía en 234 pacientes, de los que 52 desarrollaron nuevas disfunciones de las hormonas tróficas, y 45 de 93 pacientes con evidencias preoperatorias de hipopituitarismo recuperaron entre uno



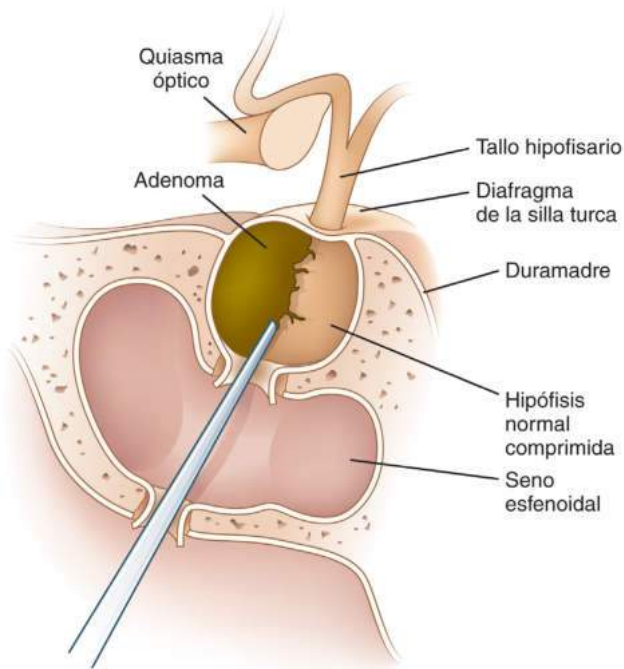
• **Figura 9.6 A-D.** Efectos locales de un tumor hipofisario en crecimiento que ocasiona defectos en el campo visual. **A.** Visión normal. **C.** Hemianopsia bitemporal. **B-D.** Fenómenos de deslizamiento del hemicampo que se deben a hemianopsia bitemporal y a inestabilidad de la fusión. Los campos nasal y temporal pierden su vínculo, lo que provoca una superposición de los campos visuales conservados. **E y F.** Prueba de campo del umbral que muestra una hemianopsia bitemporal superior en un paciente con compresión del quiasma óptico por un tumor hipofisario (**E**) con una hemianopsia bitemporal evolucionada posterior (**F**). (**A** y **C**, tomado de Newell-Price J. Endocrine assessment. In: Sheaves R, Jenkins PJ, Wass JAH, eds. *Clinical Endocrinology Oncology*. Boston, MA: Blackwell Science; 1977; **B** y **D**, tomado de Stiver SI, Sharpe JA. Neuro-ophthalmologic evaluation of pituitary tumors. In: Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, et al, eds. *Diagnosis and Management of Pituitary Tumors*. Totowa, NJ: Humana Press; 2001.)



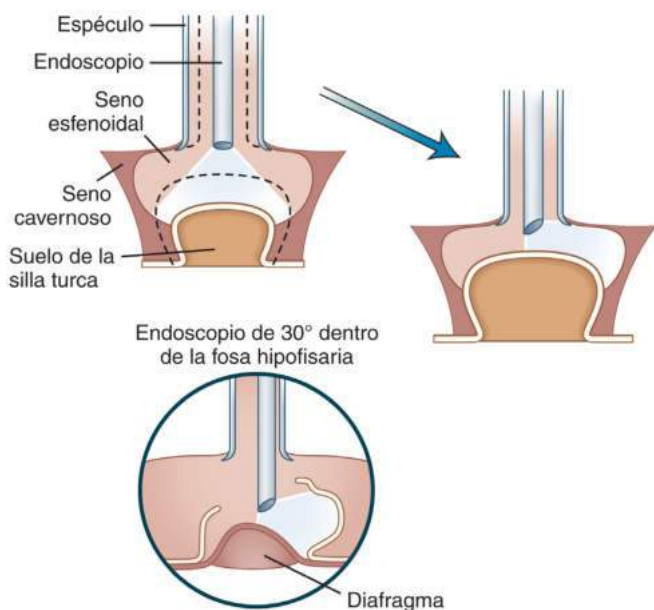
• **Figura 9.7** **A.** Macroadenoma hipofisario que infiltra el quiasma óptico lateralmente y lo eleva en sentido dorsal. **B.** Gran macroadenoma infiltrante que invade el tejido cerebral. (**B.**, tomado de Li-Ng M, Sharma M. Invasive pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3284–3285.)



• **Figura 9.8** Cirugía hipofisaria transesfenoidal. **A.** Vía de abordaje transesfenoidal (proyección lateral) y corredor quirúrgico del abordaje transesfenoidal con colocación del separador. **B.** Se indica la extensión de la extirpación de las estructuras óseas (áreas sombreadas). **C.** Se muestran las extensiones paraselares de los adenomas hipofisarios (cortes frontales): *a*, adenoma intraselar; *b*, desplazamiento del seno cavernoso; *c*, invasión focal del seno cavernoso; *d*, invasión difusa del seno cavernoso por el adenoma. **D.** Extensiones de un adenoma hipofisario (cortes sagitales): *e*, extensión supraselar; *f*, invasión del seno esfenoidal y el clivus. (Adaptado de Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R. Surgery for pituitary tumors. In: Sheaves R, Jenkins PJ, Wass JAH, eds. *Clinical Endocrinology Oncology.* Boston, MA: Blackwell Science; 1977.)



• **Figura 9.9** Resección transesfenoidal de un adenoma hipofisario.



• **Figura 9.10** La microcirugía asistida con endoscopio permite una visualización panorámica del seno esfenoidal. Si se usa un endoscopio de 30°, se consigue ver «el otro lado de la esquina». Es posible visualizar las estructuras paraselares, y detectar y resear el tumor residual. (Tomado de Fahlbush R, Buchfelder M, Kreutzer J, et al. Surgical management of acromegaly. In: Wass J, ed. *Handbook of Acromegaly*. Bristol, UK: BioScientifica; 2001.)

y tres de los ejes que tenían inhibidos. Los factores más importantes que determinaron la recuperación de la función hipofisaria en el postoperatorio fueron la ausencia de restos de tumor visible en la RM y la de infiltración tumoral determinada tanto por el neurocirujano como en el estudio histológico del tejido circundante.³⁷ Por tanto, dado que algunos pacientes con insuficiencia hipofisaria preoperatoria recuperan la funcionalidad, se debe plantear una reevaluación de las reservas hipofisarias en función de las circunstancias clínicas antes

TABLA 9.3 Cirugía hipofisaria transesfenoidal

Principales indicaciones

Generales

Compresión de vías ópticas o del sistema nervioso central generada en la silla turca
Alivio del hipopituitarismo compresivo por el tejido tumoral de presentación, residual o recidivante
Recidiva del tumor tras cirugía o radioterapia
Hemorragia hipofisaria
Fuga de líquido cefalorraquídeo
Resistencia al tratamiento médico
Intolerancia al tratamiento médico
Elección personal
Deseo de embarazo inmediato en presencia de macroadenoma
Necesidad de tejido para diagnóstico histológico específico

Específicas

Acromegalia
Enfermedad de Cushing
Macroadenoma no funcionante
Prolactinoma
Síndrome de Nelson
Adenoma secretor de TSH

Efectos secundarios

Transitorios

Diabetes insípida
Fuga de líquido cefalorraquídeo y rinorrea
Secreción inadecuada de ADH
Aracnoiditis
Meningitis
Psicosis postoperatoria
Hematoma local
Lesión de la pared arterial
Epistaxis
Absceso local
Embolia pulmonar
Narcolepsia

Permanentes (hasta el 10%)

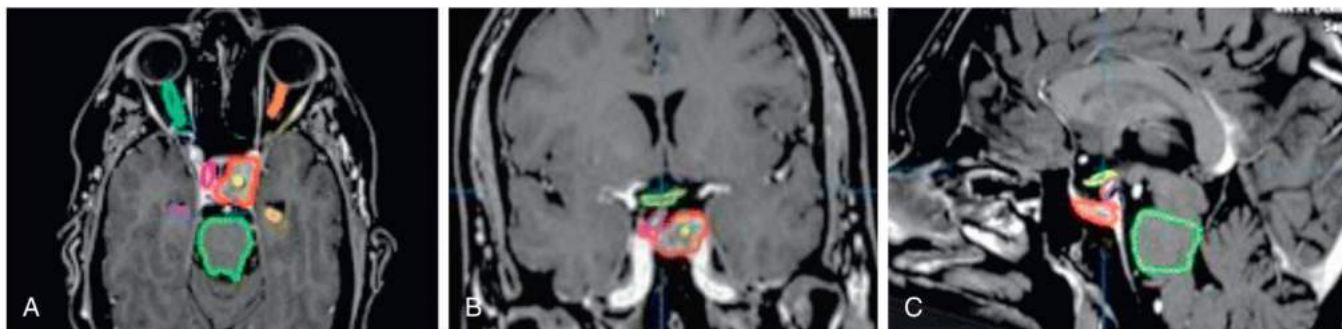
Diabetes insípida
Hipopituitarismo total o parcial
Pérdida de visión
Secreción inadecuada de ADH
Oclusión vascular
Lesiones del SNC: parálisis oculomotora, hemiparesia, encefalopatía
Perforación del tabique nasal

Mortalidad relacionada con la cirugía (hasta un 1%)

Lesiones cerebrales, hipotalámicas
Lesión vascular
Meningitis postoperatoria
Fuga de líquido cefalorraquídeo
Neumocéfalo
Enfermedad cardiopulmonar aguda
Lesiones relacionadas con la anestesia
Convulsiones

ADH, hormona antidiurética; SNC, sistema nervioso central; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

de iniciar el tratamiento sustitutivo tras la cirugía, salvo el aporte de hormonas esteroideas, que debe realizarse con gran cuidado. Las indicaciones de reintervención quirúrgica en un paciente son la recidiva del tumor, una hipersecreción hormonal persistente por los restos del tumor y la reparación de la fuga del LCR.



• **Figura 9.11** Imágenes de RM que muestran la delimitación de los campos de radiación para un adenoma hipofisario, axial (A), frontal (B) y sagital (C). El volumen tumoral total y la planificación de los volúmenes de los objetivos se resaltan en rojo. Los órganos en riesgo incluyen el quiasma óptico, el nervio óptico izquierdo (naranja), el nervio óptico derecho (cian), el núcleo lenticular izquierdo (amarillo claro), el núcleo lenticular derecho (azul claro), el tronco del encéfalo (verde), el tallo hipofisario (rosa), el hipocampo derecho (morado) y el hipocampo izquierdo (amarillo dorado). (Tomado de Minniti G, Osti MF, Niyazi M. Target delineation and optimal radiosurgical dose for pituitary tumors. *Radiat Oncol.* 2016;11:135.)

Tras la cirugía, los pacientes han de guardar reposo en cama, colocada con un ángulo de 30-45°, y son precisas mediciones de osmolalidad urinaria y sérica y de electrolitos séricos cada 6 h. Las indicaciones de aporte de vasopresina postoperatoria incluyen la poliuria, sobre todo cuando existe un aumento de la osmolalidad y el sodio sérico y una osmolalidad urinaria inadecuadamente baja. La poliuria postoperatoria aislada no es indicación de tratamiento sustitutivo con vasopresina, salvo que refleje afectación de la función neurohipofisaria. El exceso de líquido intraoperatorio puede ser causa de poliuria postoperatoria. A la hora de calcular las necesidades de aporte de líquido han de considerarse tanto la ingesta de líquidos como la diuresis.

Efectos secundarios

El éxito de la cirugía depende en gran medida de la destreza y la experiencia del neurocirujano. Los centros con alto volumen de cirugía hipofisaria y con cirujanos expertos registran mejores resultados postoperatorios y tiempos de hospitalización más breves.^{38,39} Las complicaciones de la cirugía hipofisaria incluyen daño de los senos, alteraciones de la función nerviosa, infecciones postoperatorias, complicaciones vasculares o disfunción endocrina. Es importante destacar que la persistencia o recurrencia del crecimiento tumoral posterior es un reflejo del resultado adverso. El tamaño del tumor, el grado de infiltración, las concentraciones de hormonas preoperatorias y los antecedentes de cirugía hipofisaria determinan el resultado quirúrgico.⁴⁰ En general, el factor predictivo más significativo del riesgo de recidiva postoperatoria de los tumores secretores de hormonas es la concentración hormonal postoperatoria basal.^{41,42} La fuga de LCR, la diabetes insípida transitoria y la secreción inadecuada de ADH son los efectos secundarios transitorios más frecuentes, que se describen hasta en un 20% de los pacientes (v. tabla 9.3). Las lesiones locales pueden producir aracnoiditis, hemorragia, formación de hematoma y epistaxis. Se han descrito casos infrecuentes de embolia pulmonar, narcolepsia o abscesos locales. Hasta en un 10% de los pacientes se han registrado hipopituitarismo yatrogénico, diabetes insípida o síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH). Es raro que los pacientes presenten lesiones permanentes del SNC, con hemiparesia, parálisis de pares craneales o encefalopatía.

Se han descrito tres fases de la diabetes insípida postoperatoria. El trastorno transitorio inicial va seguido de una interfase entre los días 6 y 11 sin polidipsia o poliuria. Durante esta segunda fase se ha descrito también una hiponatremia con rasgos de secreción inadecuada de ADH, incluso en pacientes sin signos ni síntomas de diabetes insípida tras la intervención.⁴³ La tercera fase es la reaparición de la poliuria,

polidipsia y pérdida de capacidad de concentración de la orina. Se han notificado muertes hasta del 1% de los pacientes sometidos a cirugía hipofisaria, que pueden guardar relación con lesión directa del hipotálamo o los vasos cerebrales, meningitis, neumocéfalo o complicaciones anestésicas. El fracaso de la cirugía puede deberse a un acontecimiento no relacionado con la hipófisis, como las complicaciones propias de la anestesia o un trastorno hemorrágico. La extirpación incompleta del tumor se correlaciona en ocasiones con una localización o identificación imprecisa en la RM preoperatoria. A veces se manifiestan un tumor hipofisario funcionante no diagnosticado o una producción ectópica de ACTH tras cirugía hipofisaria no satisfactoria. Los porcentajes de reingresos después de la cirugía hipofisaria son bajos. En una serie de 466 casos consecutivos, 29 fueron readmitidos dentro de los primeros 30 días, principalmente por epistaxis, hiponatremia o por fuga del LCR.⁴⁴

Radiación de la hipófisis

Principios

Es posible administrar dosis altas de radiación ionizante a los tejidos profundos con técnicas de megavoltaje.⁴⁵ El reto es administrar la radiación necrosante máxima localizada sobre la lesión hipofisaria con una mínima exposición de las estructuras normales circundantes a la radiación para evitar lesiones. Varios avances han mejorado la eficacia y seguridad; cabe citar entre ellos la localización más precisa del tumor y el uso de un acelerador lineal de alto voltaje (6-15 MeV). Si es necesario, los modelos de simulación exacta con colocación rotacional isocéntrica permiten repetir la posición de la cabeza en los mismos puntos de forma exacta en las visitas recurrentes del paciente. En los abordajes fraccionados, se administra un máximo de 5.000 rad (= 50 Gy) en forma de fracciones de 180 rad diarios durante 5-6 semanas. Las técnicas de alta precisión, como la radiocirugía estereotáctica, pueden administrarse como fraccionamientos simples o múltiples y también pueden suministrarse a través de cirugía robótica Gamma Knife con cobalto 60 o CyberKnife o por un acelerador lineal. Permiten administrar directamente una dosis elevada de energía sobre la lesión hipofisaria, al tiempo que se minimiza la radiación de los tejidos circundantes⁴⁶ (fig. 9.11). La radiocirugía es más adecuada para las lesiones intraselares y cavernosas alejadas de los nervios ópticos (tablas 9.4 y 9.5). En un estudio a largo plazo sobre 76 pacientes durante un tiempo medio de 96 meses, la mitad estaban en remisión, un 23% desarrollaron hipopituitarismo de nueva aparición y tres sufrieron parálisis oculomotoras.⁴⁷ A largo plazo, no está claro si la radiocirugía estereotáctica consigue una eficacia o seguridad mejores que las de los tratamientos fraccionados.⁴⁸

TABLA 9.4 Radioterapia hipofisaria

INDICACIONES									
Adenoma hipofisario: tratamiento adyuvante de la acromegalia, enfermedad de Cushing, adenoma no funcionante, prolactinoma									
Craneofaringioma									
Síndrome de Nelson									
Masa selar adenomatosa infiltrante									
Recidiva tumoral									
Reaparición de la hipersecreción hormonal									
Resistencia a los tratamientos quirúrgicos y médicos									
EFECTOS SECUNDARIOS									
Hipopituitarismo: deficiencias de hormona del crecimiento, gonadotropina, TSH y reserva de ACTH									
Ojo: pérdida de visión, neuritis óptica									
Cerebro: necrosis cerebral, alteraciones del lóbulo temporal, disfunción cognitiva									
TUMORES CEREBRALES MALIGNOS Y MENINGIOMAS DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA HIPOFISARIA									
Período de tratamiento (año natural)	PACIENTES		CASOS		PACIENTE-AÑOS		TASA DE INCIDENCIA POR 100.000 PACIENTE-AÑOS		RR:RT frente a no RT
	RT	No RT	RT	No RT	RT	No RT	RT	No RT	
< 1990	1.497	1.216	26	5	11.751	8.227	221	60,8	3,64
1990-1999	1.363	2.090	8	3	9.031	13.338	88,6	22,5	3,94
≥ 2000	376	1.621	1	1	1.561	6.176	64,1	16,5	3,96

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *RR*, razón de riesgo; *RT*, radioterapia; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides.

Modificado de Burman P, van Beek AP, Biller BMK, et al. Radiotherapy, especially at young age, increases the risk for de novo brain tumors in patients treated for pituitary/sellar lesions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1051-1058.

TABLA 9.5 Efectos de la radiocirugía estereotáctica en pacientes con adenomas hipofisarios secretores y no secretores de hormonas

Estudio	Número de pacientes	Dosis marginal media (Gy)	Seguimiento medio (meses)	Frecuencia de remisiones (%)	Tiempo hasta la remisión (meses)	Factores predictivos de remisión	Hipopituitarismo (%)
Acromegalia^a							
Jezkova (2006)	96	32	54	50	ND	Concentraciones hormonales iniciales	27
Pollack (2007)	46	20	63	50	36	Concentraciones hormonales iniciales, LRS	33
Vik-Mo (2007)	53	26,5	66	17	ND	Ninguno	18
Jagannathan (2008)	95	22	57	53	29,8	Tratamiento con LRS	34
Losa (2008)	83	21,5	69	60	ND	Concentraciones hormonales iniciales	8,5
Pollock (2008)	27	20	47	67	ND	ND	27
Ronchi ⁴⁵⁹ (2009)	35	20	114	43	144	Concentraciones hormonales iniciales	8,5
Castinetti (2009) ^b	43	26	96	42	50	Concentraciones hormonales iniciales	21
Poon (2010)	40	Rango, 20-35	74	75	ND	Invasión del seno cavernoso	12
Sheehan (2011)	130	Rango, 18-30	31	53	30	Tratamiento con LRS	34
Li (2012)	40	21	72	47,5	45	Concentraciones hormonales iniciales, invasión del seno cavernoso	40
Ding (2018)	371	Rango, 8,8-40	79	59	38	Cese de la terapia reductora de IGF-1	22

TABLA 9.5 Efectos de la radiocirugía estereotáctica en pacientes con adenomas hipofisarios secretores y no secretores de hormonas (cont.)

Estudio	Número de pacientes	Dosis marginal media (Gy)	Seguimiento medio (meses)	Frecuencia de remisiones (%)	Tiempo hasta la remisión (meses)	Factores predictivos de remisión	Hipopituitarismo (%)
Enfermedad de Cushing							
Hoybye (2001)	18	ND	204	83	ND	ND	66
Kobayashi (2002)	20	40	60	35	ND	ND	ND
Jagannathan (2007)	90	23	42	53	13	Volumen del tumor	22
Castinetti (2009) ^b	18	28,5	96	46	24	Concentraciones hormonales iniciales	28
Prolactinomas							
Pouratian (2006)	23	18,6	58	26	24,5	Uso de agonistas de la dopamina en el momento de la cirugía, volumen del tumor	29
Jezkova (2008)	35	34	75	37	96	Ninguno	14,3
Castinetti (2009) ^b	15	26	86	43	28	Concentraciones hormonales iniciales	13,3
Adenomas no funcionantes							
Estudio	Número de pacientes	Dosis marginal (Gy)	Seguimiento medio (meses)	Tasa de control tumoral (%)	Tasa de déficit visual (%)	Hipopituitarismo (%)	
Mingione (2006)	100	18,5	44,9	92,2	0	19,7	
Liscak (2007)	140	20	60	100	0	2	
Pollock (2008)	62	16	64	96,8 (95 a los 5 años)	0	27	
Kobayashi (2009)	71	14,1	50,2	96,7	2,8	8,2	
Hayashi (2010)	43	18,2	36	100	0	0	
Gopalan (2011)	48	18,4	95	83,3	0	39	
Iwata (2011)	100	3×7/5×5	33	98	1	3	
Park (2011)	125	13	62	90 (84 a los 5 años)	0,8	24	
Starke (2012)	140	18	50	89,6 (97 a los 5 años)	0	30,3	
Sheehan (2013)	512	16	36	93,4 (95 a los 5 años)	7,9	21	
Lee (2014)	41	12	48	92,7 (85 a los 5 años)	2,4	24,4	
Bir (2015)	57	15	45,5	93 (90 a los 5 años)	0	8,8	

^aRemisión tras la suspensión de los LRS.

^bSolo pacientes sometidos a seguimiento durante más de 60 meses.

ND, no disponible.

Datos tomados de Castinetti F, Regis J, Dufour H, et al. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:214–223; Minniti G, Flickinger J, Tolu B, et al. Management of nonfunctioning pituitary tumors: radiotherapy. *Pituitary.* 2018;21:154–161; Abu Dabrah AM, Asi N, Farah WH, et al. Radiotherapy versus radiosurgery in treating patients with acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2015;21:943–956; Ding D, Mehta GU, Patibandla MR, et al. Stereotactic radiosurgery for acromegaly: an international multicenter retrospective cohort study. *Neurosurgery.* 2019;84:717–725.

Indicaciones

El uso de radioterapia como tratamiento de los tumores hipofisarios se debe individualizar y depende de la experiencia del centro responsable, de la determinación de la relación entre riesgos y beneficios de la intervención por parte del médico y de las preferencias del paciente tras recibir la información adecuada (v. tablas 9.4 y 9.5).⁴⁹ En general, las técnicas de radioterapia están indicadas ante un eventual aumento persistente de la secreción de hormonas o de los efectos de masa residuales tras la cirugía, o bien en pacientes con contraindicación para el abordaje quirúrgico de una masa compresiva. En general, la radioterapia fraccionada (45-50 Gy) detiene el crecimiento en más del 90% de los tumores no secretores a los 10 años, mientras que los tumores secretores suelen ser más resistentes.⁵⁰ Los tumores secretores de PRL o GH se suelen tratar médicamente y las indicaciones de radioterapia en estos adenomas son infrecuentes. La mayor parte de estas indicaciones son intervenciones complementarias del tratamiento médico o quirúrgico. En ocasiones está indicada la radioterapia tras la resección de una masa hipofisaria con riesgo de recidiva o extirpada de forma inadecuada, como sucede en un adenoma hipofisario no funcionante, un craneofaringioma o un cordoma. En la acromegalia no se recomienda en general la radioterapia como tratamiento principal, y se reserva como complemento para la cirugía o el tratamiento médico,⁵¹ aunque en los prolactinomas de crecimiento agresivo resistentes al tratamiento médico permite evitar la infiltración local. La enfermedad de Cushing recidivante de origen hipofisario parece especialmente sensible a la radioterapia, sobre todo en pacientes jóvenes.

Efectos secundarios

Insuficiencia hipofisaria. En los pacientes sometidos a radioterapia hipofisaria es frecuente la insuficiencia hipofisaria (tabla 9.6). En los 10 años posteriores a la radioterapia, hasta un 80% de los casos experimentan alteraciones de células gonadótropas, somatótropas, tirotrópicas o corticótropas.⁴⁷ El tiempo medio para desarrollar insuficiencia hipofisaria después de la radiocirugía hipofisaria es aproximadamente de 5 años.⁵² Parece que esta insuficiencia hipofisaria se debe a lesiones de las células liberadoras de hormonas hipotalámicas y, también, al daño directo sobre la hipófisis. Estos pacientes han de someterse a seguimiento endocrinológico de por vida para medir la reserva hipofisaria y administrar hormonoterapia sustitutiva cuando proceda.

Segundos tumores cerebrales. Se han notificado casos de gliomas tras la radioterapia convencional sobre la hipófisis por adenomas y craneofaringiomas, con un período medio de latencia de 11,5 años⁵³ (v. tabla 9.4). En pacientes sometidos a radioterapia por tumores hipofisarios parece que el cociente de incidencia estandarizado (CIE) de segundos tumores cerebrales es de aproximadamente 6 (intervalo de confianza: 3,16-10,69), con una latencia de 6 a 24 años en las diferentes cohortes.^{54,55} Durante 53.786 paciente-años de vigilancia después de la radioterapia estereotáctica y convencional, el riesgo de desarrollar un tumor cerebral después de la radioterapia dirigida a la hipófisis aumentó 2,4 veces, y el riesgo de meningioma aumentó 1,6 veces al recibir la radioterapia con cada década de edad más joven.⁵⁶ Dado que es más probable que los pacientes con tumores hipofisarios se sometan a estudios de imagen encefálicos sistemáticos durante el seguimiento, no está muy claro si los meningiomas corresponden a hallazgos determinados por coincidencia. Esta complicación tan rara parece estar relacionada con la dosis y la edad, y las dosis fraccionadas no deben exceder los 50 Gy. El uso de técnicas de radiación confocal para radiar un volumen de tejido más pequeño puede minimizar este efecto adverso, pero se requieren estudios de vigilancia controlados prospectivos a largo plazo para evaluar aún más esta importante pregunta.

Enfermedad cerebrovascular. La incidencia de eventos cerebrovasculares, pero no de fallecimientos, se triplicó, principalmente en hombres radiados por adenomas no funcionantes.⁵⁷ Sin embargo, en otro estudio, la mortalidad por enfermedad cerebrovascular parecía más alta en los pacientes con deficiencia hipofisaria sometidos a radioterapia.

TABLA 9.6 Complicaciones tras la radiocirugía estereotáctica de los adenomas hipofisarios no funcionantes

Complicación	N.º de pacientes (%)
Pacientes con disfunción de pares craneales (PC) de nuevo desarrollo ^a	41 de 422 (9,3)
PC II	29 (6,6)
PC III	6 (1,36)
PC IV	1 (0,23)
PC V	4 (0,9)
PC VI	2 (0,45)
PC VII	1 (0,23)
Hipopituitarismo de inicio reciente o agravado	92 de 435 (21,1)
Cortisol	29 de 293 (9,9)
Hormonas tiroideas	40 de 246 (16,3)
Gonadotropina	24 de 288 (8,3)
Hormona del crecimiento	31 de 269 (8,4)
Diabetes insípida	6 de 422 (1,4)
Mayor crecimiento tumoral	31 de 469 (6,6)
Ulterior cirugía o radioterapia	34 de 444 (7,7)

^aUn total de 41 pacientes presentaron 43 deficiencias.

Tomado de Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, et al. Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study. *J Neurosurg.* 2013;119(2):446-456.

pia.^{58,59} No está clara la etiología directa, aunque se han descrito efectos sobre los vasos cerebrales, como lesiones oclusivas ateroscleróticas.⁶⁰

Lesión visual. El riesgo de lesión visual (y, rara vez, de ceguera) se reduce fraccionando las dosis por debajo de 200 rad por sesión de radioterapia convencional. La incidencia descrita de lesiones visuales de nueva aparición en pacientes sometidos a radiocirugía es del orden del 4%.⁶¹

Necrosis cerebral. La necrosis cerebral inducida por radioterapia y dependiente de la dosis se ha constatado en 14 de 45 pacientes con estudios de RM, y también se han referido casos de atrofia del lóbulo temporal y atrofia cerebral quística y difusa. Se han descrito algunos de disfunción cognitiva, sobre todo con pérdida de memoria.⁶²

Tratamiento médico

Los tumores hipofisarios suelen expresar receptores que intervienen en el control hipotalámico de la secreción hormonal y, en ellos, se emplean los ligandos terapéuticos adecuados para el receptor de la dopamina D₂ y el subtipo 2 del receptor de somatostatina (SST2), con objeto de reducir de modo eficaz la secreción excesiva de PRL, GH y TSH, de bloquear el crecimiento del tumor y, a menudo, de reducir el tamaño tumoral. La ablación médica de la función de las glándulas diana, incluidas la tiroidea y las suprarrenales, también aminora el efecto negativo de la hipersecreción de hormonas tróficas por parte del tumor hipofisario. Los antagonistas periféricos bloquean la acción del cortisol o la GH sin actuar sobre la correspondiente fuente hipofisaria tumoral. Este abordaje médico se analiza más adelante en el presente capítulo.

Masas paraselares

Las masas hipotalámicas se describen en el capítulo 7, y sus causas se resumen en la tabla 9.7.

TABLA 9.7 Estudio diagnóstico hipofisario con resonancia magnética de masas paraselares^a

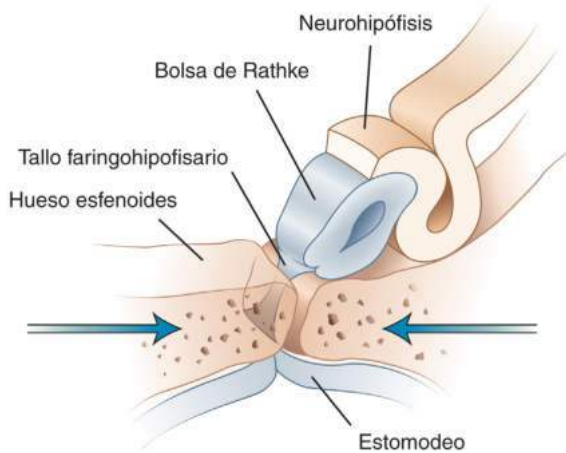
Diagnóstico	Total	Diagnóstico	Total
Tumores de la adenohipófisis		Procesos infecciosos	
Prolactinoma	395	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Adenoma no funcionante	364	Sífilis	1
Adenoma productor de GH	127	Metástasis	
Adenoma productor de ACTH	84	Mama	3
Adenoma mixto productor de GH/prolactina	4	Linfoma del SNC en el tallo hipofisario	1
Síndrome de Nelson	2	Linfoma nasofaríngeo	1
Carcinoma hipofisario	2	Hemangioendotelioma epitelioide hepático	1
Adenoma funcionante productor de LH/FSH	1	Pulmón, adenocarcinoma	1
Adenoma productor de TSH	1	Germinoma/disgerminoma pineal	1
Adenoma mixto productor de GH/TSH	1	Plasmocitoma	1
Quistes		Próstata, adenocarcinoma	1
Quiste de la hendidura de Rathke	42	Carcinoma epidermoide sinusoidal	1
Craneofaringioma	33	Procesos vasculares	
Aracnoides	2	Apoplejía con masas	16
Epidermoides	1	Aneurisma carotídeo	4
Quiste pineal	1	Angioma cavernoso hipotalámico	1
Neoplasias no adenomatosas		Hematoma interpeduncular hipotalámico	1
Meningioma	32	Otros	
Cordoma	3	Silla turca vacía	21
Linfoma hipofisario	2	Hiperplasia	14
Condrosarcoma	1	Hipófisis ectópica	4
Rabdomiosarcoma embrionario	1	Displasia fibrosa	3
Germinoma	1	Lipoma	1
Tumor de células granulosas	1	Masas hipotalámicas	
Hemangiopericitoma maligno	1	Astrocitoma	2
Leiomioma	1	Germinoma	1
Carcinoma mucoepidermoide	1	Hamartoma	1
Pituicitoma	1	Masas no diagnosticadas	
Xantogranuloma	1	159	
Procesos inflamatorios y vasculitis		Hipófisis normal	
Hipofisitis linfocítica	3	1.242	
Hipofisitis no especificada	2	^a Diagnósticos en 2.598 pacientes sometidos a resonancia magnética hipofisaria. <i>ACTH</i> , hormona adrenocorticotropa; <i>FSH</i> , hormona estimulante del folículo; <i>GH</i> , hormona del crecimiento; <i>LH</i> , hormona luteinizante; <i>SNC</i> , sistema nervioso central; <i>TSH</i> , hormona estimulante de la tiroides. Modificado de Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2011;96:1633–1641.	
Infundibulitis linfocítica	1		
Amiloidosis primaria	1		
Sarcoidosis	1		
Granulomatosis de Wegener	1		

Tipos de masas paraselares

Las masas paraselares representan aproximadamente el 20% de todos los tumores cerebrales, con una incidencia reportada de 13.340 casos nuevos de tumores hipofisarios y craneofaringiomas en EE. UU. en 2016.⁶³

Quiste de Rathke

Los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis proceden embriológicamente de la bolsa de Rathke. Una obliteración inadecuada de esta bolsa produce quistes o restos quísticos en la superficie de contacto entre los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis; dichos quistes o



• **Figura 9.12** Patogenia de los quistes de Rathke. Esquema de los progenitores embriológicos de las estructuras selares y paraselares. La bolsa de Rathke se origina en una invaginación del estomodeo (ectodermo) y da origen a la adenohipófisis. El tallo faringohipofisario, que conecta el estomodeo y la bolsa de Rathke, es dividido por el hueso esfenoides cuando crece hasta fusionarse (flechas), aislando la bolsa de Rathke y la neurohipófisis dentro de la silla turca. (Tomado de Harrison MJ, Morgello S, Post KD. Epithelial cystic lesions of the sellar and parasellar region: a continuum of ectodermal derivatives? *J Neurosurg.* 1994;80:1018–1025.)

residuos quísticos están presentes aproximadamente en un 20% de las hipófisis en los estudios de autopsia⁶⁴ (fig. 9.12). A veces dentro de un adenoma hipofisario se observan pequeños quistes de origen branquial, que se revisten de epitelio cúbico o cilíndrico ciliado, alrededor de un fluido mucoso, y que se forman a partir de restos de un fallo en la invaginación de la bolsa de Rathke en la línea media. Este tipo de lesión representa en torno a un 3% del total de las masas hipofisarias.⁶⁵ Por el contrario, los quistes epidermoides hipofisarios se revisten de epitelio escamoso y pueden en ocasiones experimentar transformación maligna. Los quistes de Rathke, de tamaño variable, a veces se extienden a la región supraselar. Estas lesiones tienen características heterogéneas en la RM y, en ocasiones poco frecuentes, se presentan con insuficiencia panhipofisaria, asociada o no a diabetes insípida.⁶⁶ Sin embargo, la mayoría no son sintomáticos, y en 43 de 75 pacientes seguidos durante hasta 126 meses, el tamaño del quiste no cambió. En consecuencia, la mayoría de estos pacientes pueden ser seguidos de manera expectante.⁶⁷ La intensidad de la cefalea o el trastorno visual depende de la localización y el tamaño del quiste. Su formación se asocia a aumento de volumen selar. La RM muestra masas hiper- o hipodensas en las imágenes ponderadas en T1 o T2, y la TC revela áreas hipodensas homogéneas, que se pueden diferenciar de los adenomas hipofisarios.⁶⁶ En todos estos pacientes se ha de descartar un hipopituitarismo. Tras la resección o drenaje quirúrgico, que puede ser necesario para aliviar las cefaleas graves,⁶⁸ es aconsejable una RM durante el seguimiento a largo plazo para descartar signos de recidiva del quiste.^{64,65}

Los quistes aracnoideos, epidermoides y dermoides aparecen principalmente en el ángulo cerebelopontino, aunque también lo hacen en la región supraselar. Los quistes dermoides contienen productos sebáceos grasos o folículos pilosos y son inhabituales en la hipófisis; el revestimiento del quiste puede estar calcificado. Los quistes hipofisarios adquiridos son en ocasiones secundarios a una hemorragia intrahipofisaria, en general asociada a adenoma subyacente, y son una causa infrecuente de insuficiencia hipofisaria. La compresión por parte del quiste produce hidrocefalia interna, alteraciones visuales, carencia de GH o ACTH, hiperprolactinemia y diabetes insípida. La aparición de un carcinoma epidermoide sobre el quiste es infrecuente.⁶⁹

Tumores de células granulosas

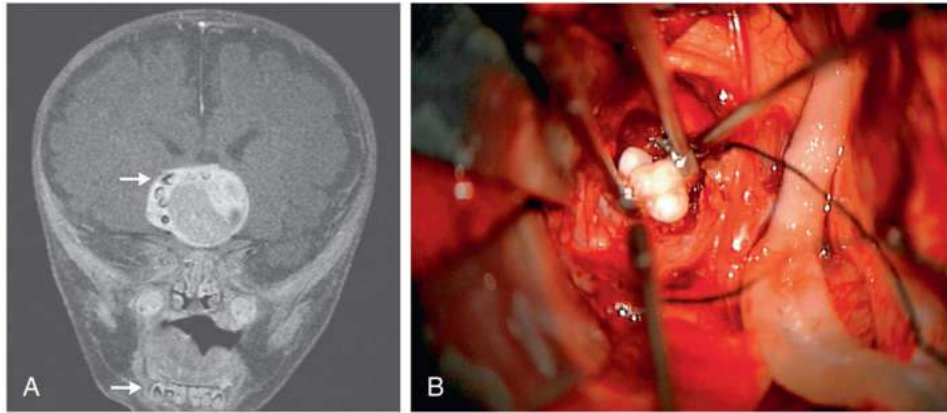
Los coristomas o schwannomas hipofisarios suelen desarrollarse después de los 20 años de edad. Sus abundantes gránulos citoplásmicos no contienen hormonas hipofisarias, si bien en ocasiones se manifiestan con diabetes insípida. En algunos casos, estos tumores coinciden con un adenoma hipofisario.⁷⁰

Cordomas

Estos tumores cartilagosos de crecimiento lento aparecen sobre restos del notocordio en la línea media, infiltran localmente y a veces generan metástasis.⁷¹ La mayor parte de ellos aparecen en las vértebras y un tercio afectan a la región del clivus. Los cordomas tienen una matriz rica en mucina, que permite el diagnóstico mediante aspiración con aguja fina. Se manifiestan con cefaleas, trastornos visuales asimétricos, carencias hormonales y, en ocasiones, obstrucción nasofaríngea. La masa tumoral se asocia a lesiones líticas óseas y calcificación, y la RM permite distinguir la hipófisis normal de la masa tumoral muy heterogénea y con frecuencia floculante. Durante la cirugía se encuentra un tumor rugoso, heterogéneo y lobulado. Expresan marcadores de las células epiteliales, incluidas citoqueratina y vimentina. Las recidivas tras la extirpación quirúrgica son frecuentes y la supervivencia media de los pacientes es de unos 5 años. En ocasiones inhabituales, los cordomas sufren una transformación sarcomatosa, con comportamiento agresivo y necesidad de disección quirúrgica extensa.⁷² Dada su localización anatómica, el abordaje endoscópico endonasal es preferible para la resección quirúrgica de un cordoma.⁷³

Craneofaringiomas

Estos tumores paraselares representan un 3% del total de tumores intracraneales y hasta un 10% de los tumores cerebrales infantiles. Se suelen diagnosticar durante la infancia y la adolescencia.⁷⁴ Sin embargo, su patrón de distribución por edades es bimodal, y se registran en niños de entre 5 y 14 años y, más tarde, en adultos de entre 50 y 74.⁷⁵ Los tumores se originan en residuos embrionarios escamosos de la bolsa de Rathke, que se extienden en sentido dorsal hacia el diencéfalo y llegan a alcanzar gran tamaño (> 10 cm de diámetro), infiltrando el tercer ventrículo y las estructuras cerebrales asociadas. Más del 60% de ellos se originan en el interior de la silla turca, y otros lo hacen a partir de residuos de células paraselares.^{76,77} Cuando son intraselares, con frecuencia se distinguen de los adenomas hipofisarios por la presencia de un reborde definido de tejido hipofisario normal en la RM (v. fig. 9.1A). La masa quística suele estar llena de líquido viscoso rico en colesterol, que puede fluir hacia el LCR induciendo meningitis aséptica. Estos tumores de crecimiento lento están compuestos por células precursoras embrionarias y pueden albergar también calcificaciones, dientes y gonadotropina coriónica humana inmunorreactiva (hCG) (fig. 9.13).⁷⁸ El aspecto histológico muestra que estos tumores están constituidos por dos poblaciones celulares. Los quistes están revestidos por epitelio escamoso que contiene islotes caracterizados por células cilíndricas y también pueden mostrar una reacción inflamatoria mixta con calcificaciones. Los craneofaringiomas adamantinomatosos tienen mayor tendencia a recidivar que la variante papilar, menos agresiva.⁷⁹ Aunque los craneofaringiomas de mayor tamaño obstruyen el flujo de LCR, no es frecuente que experimenten transformación maligna. La hipertensión intracraneal produce cefaleas, vómitos en proyectil, edema de papila y somnolencia, sobre todo en niños. Un tercio de los pacientes tienen más de 40 años y suelen presentar trastornos visuales asimétricos, como edema de papila, atrofia óptica y alteraciones del campo visual. Cuando se infiltra el seno cavernoso, pueden afectarse otros pares craneales. En la TC, más de la mitad de los adultos y la mayor parte de los niños presentan las típicas calcificaciones floculentas o convexas. Sin embargo, en ocasiones poco comunes, los adenomas hipofisarios, otros tumores paraselares y las lesiones vasculares de la silla turca

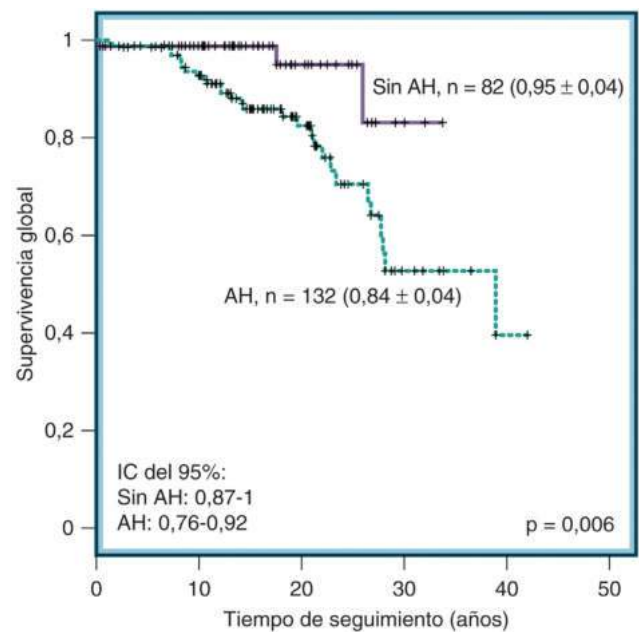


• **Figura 9.13** Craneofaringioma adamantinomatoso que contiene dientes. **A.** RM que muestra estructuras similares a dientes en la masa paraselar y la mandíbula (*flechas*). **B.** Dientes completamente formados en el tumor resecado. (Tomado de Beaty NB, Ahn E. Adamantinomatous craniopharyngioma containing teeth. *N Engl J Med.* 2014;370:860.)

también se calcifican. A diferencia de lo que sucede en los adenomas hipofisarios, en los que es raro encontrarla, la diabetes insípida es una de las características más precoces de los craneofaringiomas. Estos pacientes también pueden sufrir una deficiencia hipofisaria parcial o completa. La deficiencia de GH con talla baja, diabetes insípida e insuficiencia gonadal es frecuente. La compresión del tallo hipofisario y las lesiones de las neuronas dopaminérgicas hipotalámicas producen hiperprolactinemia. Por lo tanto, el craneofaringioma se confunde a veces con un prolactinoma en los estudios radiológicos intrahipofisarios, por la presencia de hiperprolactinemia y por la respuesta bioquímica favorable con agonistas dopaminérgicos.

El tratamiento de los craneofaringiomas primarios o recidivantes comprende cirugía radical, radioterapia o combinación de ambas.⁷⁵ Un efecto secundario grave de este abordaje es la obesidad severa postoperatoria, que se evita preservando adecuadamente el hipotálamo en la intervención.⁸⁰ Cuanto más complicado sea la operación quirúrgica, más problemas visuales aparecerán. Los pacientes con diabetes insípida también tienen mayores tasas de carencia de hormonas de la adenohipófisis y posterior obesidad.⁸¹ El resultado del tratamiento parece estar relacionado con la afectación hipotalámica del tumor, y se recomienda una cirugía cuidadosa para preservar el hipotálamo seguida de radioterapia local. Las recurrencias postoperatorias y las progresiones de crecimiento tumoral son frecuentes.⁷⁴ La cirugía microscópica transesfenoidal se usa con éxito para los craneofaringiomas intraselares, y el enfoque transnasal endoscópico expandido se ha diseñado con éxito para abordar los tumores supraselares.⁷⁴ También se usa la radioterapia estereotáctica adyuvante. La recurrencia postoperatoria puede ocurrir aproximadamente en el 20% de los pacientes sometidos a escisión quirúrgica radical, y el grado de deterioro hipotalámico es un determinante importante del resultado (fig. 9.14).⁸² Como se han descubierto varias mutaciones oncogénicas en craneofaringiomas adamantinomatosos (*CTNNB1*) y papilares (*BRAFV600E*), los enfoques terapéuticos dirigidos a BRAF/MEK parecen prometedores.⁸³

La obesidad con morbilidades importantes que ocurre después de la resección del craneofaringioma se asocia con un aumento del apetito (a menudo insaciable), con un desarrollo social no óptimo, así como con una ingesta alterada de alimentos que regula las hormonas leptina y grelina.⁸² El tratamiento preoperatorio con análogos del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP1) mejora la pérdida de peso.⁸⁴ Estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar diabetes y enfermedad cerebrovascular con una mayor mortalidad (tasa de mortalidad estandarizada [TME]: 2,7; intervalo de confianza [IC] del 95%: 2-3,8) observado en 224 pacientes con 3.153 años de seguimiento.⁸⁵ La mortalidad por enfermedad cerebrovascular aumenta

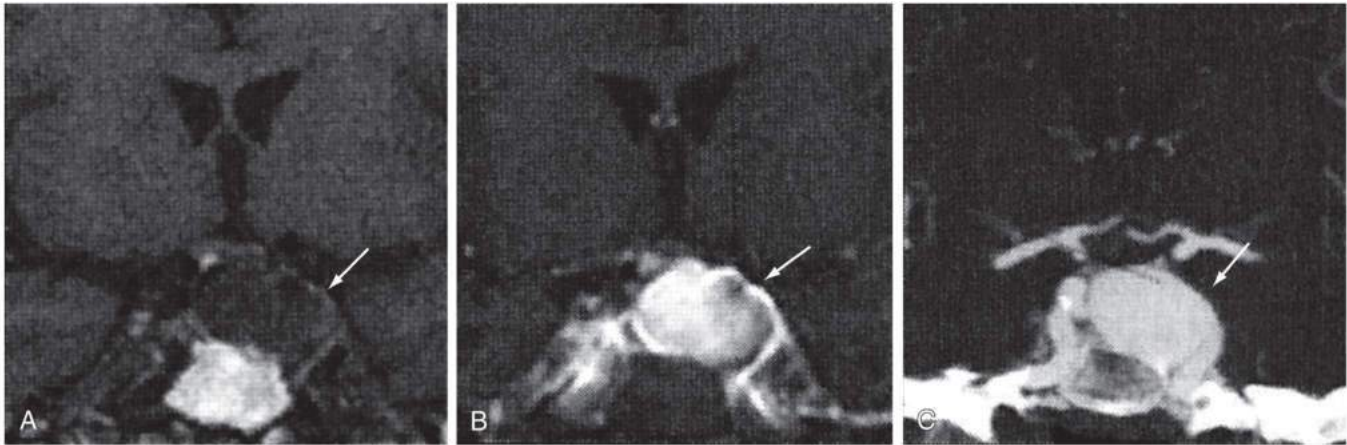


• **Figura 9.14** Supervivencia global en pacientes con craneofaringioma después de la resección quirúrgica con y sin afectación hipotalámica (AH). (Reproducido a partir de Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, et al. Survival, hypothalamic obesity, and neuropsychological/psychosocial status after childhood onset craniopharyngioma: newly reported long-term outcomes. *Neuro Oncol.* 2015;17:1029–1038.)

cinco veces en los que tienen craneofaringiomas de presentación en la infancia.⁸⁶

Meningiomas

Los meningiomas se originan en las células aracnoideas y meningoeliales y, los que afectan a la región selar y paraselar, corresponden aproximadamente a una quinta parte de todos los meningiomas.⁸⁷ Los selares suelen estar bien delimitados y no alcanzan el tamaño de los craneofaringiomas. Los supraselares infiltran la hipófisis en la parte ventral y los intraselares son muy infrecuentes.⁸⁸ Se ha descrito coexistencia de adenomas hipofisarios funcionantes en pacientes con meningiomas paraselares. Hasta en la mitad de estos casos se produce una hiperprolactinemia secundaria, que suele generar efectos de masa local, como cefaleas y trastornos visuales progresivos, asociados a atrofia



• **Figura 9.15** Aneurisma cavernoso gigante en la arteria carótida interna izquierda. **A.** RM frontal ponderada en T1 sin contraste intravenoso. Se observa una masa ligeramente hipointensa dentro de la silla turca y el seno cavernoso izquierdo. **B.** RM frontal ponderada en T1 tras la administración de gadolinio. La masa muestra realce heterogéneo. **C.** Angiografía con TC, con reconstrucción de intensidad máxima. Las flechas indican el origen del aneurisma cavernoso gigante en la arteria carótida interna izquierda. (Tomado de Lawson EA, Buchbinder BR, Daniels GH. Image in endocrinology: hypopituitarism associated with a giant aneurysm of the internal carotid artery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4616.)

óptica. A veces es difícil diferenciar un meningioma supraselar con extensión descendente de un adenoma hipofisario que se extiende en sentido ascendente. En la RM, los meningiomas son isodensos en las imágenes ponderadas en T1 y T2, a diferencia de lo que sucede en otras lesiones paraselares, que suelen ser hiperdensas en T2. A veces se aprecia calcificación dural en la TC. Dada su rica vascularización, estos tumores se asocian a riesgo de hemorragia intraoperatoria y registran una mortalidad superior a la observada durante la resección de los adenomas hipofisarios.

Gliomas

Los gliomas ópticos y los astrocitomas de bajo grado se originan en el quiasma o la vía óptica, con frecuencia infiltran el nervio óptico y menos de un tercio de ellos son intraorbitarios. La enfermedad de von Recklinghausen es la causa asociada en un tercio de estos casos, y algunos de ellos se asocian a retraso del crecimiento y pubertad precoz o tardía y efectos de masa, como trastornos visuales, síndrome diencefálico, diabetes insípida e hidrocefalia. Es raro que los gliomas originados en la silla turca se asocien a hiperprolactinemia, y se deben incluir entre los diferenciales infrecuentes de un adenoma hipofisario secretor de PRL.⁸⁹ Entre las características diferenciales más importantes se cuentan la menor edad de estos pacientes (el 80% tienen < 10 años), la relativa conservación de la función hipofisaria, los trastornos visuales evidentes y la localización de la masa en la RM. A diferencia de los hamartomas, los gliomas suelen mostrar realce tras la inyección del contraste.

Mucocele

Los mucoceles son acumulaciones expansivas de líquido dentro del seno esfenoidal y pueden comprimir las estructuras paraselares. Es típico que se asocien a cefaleas, alteraciones visuales (en general unilaterales) y exoftalmos. La RM muestra una masa esfenoidal homogénea, que se diferencia de la hipófisis situada en su parte dorsal.

Aneurismas paraselares

Un aneurisma paraselar se asemeja en ocasiones a un adenoma hipofisario y su rotura intraoperatoria resulta en ocasiones catastrófica, por lo que es imprescindible disponer del pertinente diagnóstico preoperatorio. Los rasgos que diferencian los aneurismas de otras masas hipofisarias son sutiles, y entre ellos se cuentan dolor ocular,

cefaleas muy intensas y aparición relativamente súbita de parálisis de pares craneales (fig. 9.15). Aunque en general las técnicas de imagen diferencian la hemorragia y la sangre del tumor sólido o del tejido, es posible confundir un meningioma muy vascularizado con un aneurisma. Los aneurismas de la arteria carótida interna, poco frecuentes, pueden causar hiperprolactinemia.⁹⁰

Infecciones hipofisarias

Las infecciones de los senos pueden asociarse a abscesos hipofisarios agudos y aracnoiditis periselar, sobre todo después de una cirugía transesfenoidal. Los abscesos hipofisarios aparecen por diseminación hematogena o local directa, o bien dentro de un adenoma hipofisario preexistente, y puede ser difícil distinguirlos de un adenoma, dado que estos pacientes a veces son afebriles y sin signos de meningitis. A menudo presentan diabetes insípida y cefalea, y más del 80% de una serie de 66 pacientes padecieron insuficiencia hipofisaria.⁹¹ En la RM, la imagen de una cavidad central isointensa con realce periférico en anillo caracteriza a los abscesos.^{4,91} En una serie de 33 pacientes consecutivos con abscesos hipofisarios, la mayor parte de ellos registraron una masa e insuficiencia hipofisaria y cinco se habían sometido a cirugía previa. Los rasgos típicos de la RM incluyen una masa quística selar con realce en anillo.⁹² Los estreptococos o los estafilococos gram-positivos pueden originarse en las vías nasofaríngeas. La diseminación de *Entamoeba histolytica*, *Pneumocystis jirovecii* o *Klebsiella* también infecta la hipófisis.^{93,94} Los inmunodeprimidos desarrollan infecciones hipofisarias por microorganismos como los citomegalovirus, así como toxoplasmosis, aspergilosis, histoplasmosis o coccidioidosis. Los gomas sífilíticos también son causa de daño e insuficiencia hipofisarios e hipofisitis dolorosa.⁹⁵ Las infecciones virales frecuentes, como gripe, sarampión, parotiditis o herpes, se asocian en ocasiones a lesiones e insuficiencia hipofisarios. Aunque es raro que la tuberculosis se limite a la hipófisis, la mayoría de los menos de 20 casos publicados al respecto tenían una extensión supraselar de la masa hipofisaria, alteración de la función hipofisaria y defectos visuales. Aunque suelen presentar tuberculosis sistémica, se han descrito casos de tuberculomas selares aislados.⁹⁶

Neoplasias malignas hematológicas

Los linfomas primarios del SNC suelen corresponder a linfomas no hodgkinianos de linfocitos B, y hasta el momento se han notificado

33 casos de linfoma hipofisario.^{97,99} La masa hipofisaria puede ser una forma de presentación aislada de la enfermedad subyacente. Este trastorno se suele diagnosticar mediante el estudio histológico de una biopsia escisional. La presentación incluye cefalea y alteraciones de pares craneales, con grados variables de hipopituitarismo. La RM muestra infiltración del seno cavernoso y una imagen isointensa en T1 y T2, realizada con gadolinio. Alrededor del 38% de los pacientes con plasmocitomas hipofisarios solitarios pueden desarrollar un mieloma múltiple clásico.¹⁰⁰ La leucemia linfoblástica aguda se asocia a infiltrados hipofisarios periglandulares con mínima disfunción hipofisaria.

Pituicitoma

El pituicitoma es un tumor benigno raro no invasivo de células gliales supraselares centrales que se presenta como efecto masa o hipopituitarismo.¹⁰¹ El tumor, que es isointenso o hipointenso en la RM ponderada en T1 e hiperintenso en T2, surge de las células de la neurohipófisis y se tiñe con vimentina, proteína S100 y proteína ácida fibrilar glial.¹⁰² La resección efectiva preferida es mediante un abordaje endoscópico endonasal transesfenoidal y abordaje extendido.¹⁰³

Sarcoidosis

Los pacientes con sarcoidosis del SNC suelen presentar afectación granulomatosa del hipotálamo, que, en ocasiones, es la única manifestación de la enfermedad.¹⁰⁴ El hipotálamo, el tallo hipofisario y la neurohipófisis aparecen infiltrados de forma difusa por granulomas no caseificantes, constituidos por células gigantes, macrófagos y linfocitos. Estos pacientes experimentan grados variables de insuficiencia de la adenohipófisis, asociada o no a diabetes insípida.¹⁰⁵ La aparición de diabetes insípida sin rasgos evidentes de trastorno hipofisario ha de alertar al médico sobre la necesidad de descartar depósitos sarcoideos hipotalámicos, sobre todo cuando la RM muestra engrosamiento del tallo.¹⁰⁶ En 24 pacientes con sarcoidosis hipotalámico-hipofisaria, todos menos 2 registraban disfunción de la adenohipófisis (carencia de gonadotropinas en 21/24 casos, carencia de TSH en 15/24 e hiperprolactinemia en 12/24 casos) y 12 padecían diabetes insípida. Los estudios de imagen revelaron engrosamiento del tallo hipofisario, con afectación del infundíbulo y la hipófisis, que mejoró o desapareció en un 50% de los pacientes. Tras el tratamiento con glucocorticoides, dos pacientes mejoraron del hipopituitarismo.¹⁰⁷

Histiocitosis de células de Langerhans

Este trastorno se correlaciona con lesiones granulomatosas en el hipotálamo y/o la neurohipófisis y produce diabetes insípida de forma característica en un 25% de los niños afectados.¹⁰⁸ Pueden presentarse también trastornos del sueño, adipsia, obesidad mórbida, exantema cutáneo axilar, antecedentes de neumotórax de repetición y las clásicas lesiones óseas.¹⁰⁹ Las lesiones hipofisarias están constituidas por células de Langerhans dendríticas, y la RM hipofisaria muestra engrosamiento del tallo hipofisario o disminución del punto brillante de la neurohipófisis. Los adultos con este cuadro tienen que someterse a una evaluación minuciosa, con objeto de descartar carencias de las hormonas adenohipofisarias, administrando las necesarias dosis de reposición. La histiocitosis de células de Langerhans multisistémica produce morbilidad a largo plazo, que afecta hasta la edad adulta.¹¹⁰ Aunque durante muchos años la cirugía y la radioterapia han sido la base del tratamiento, en algunos casos se han obtenido resultados satisfactorios utilizando cladribina como quimioterapia.¹¹¹

Trastornos hereditarios con depósito de hierro

La hemocromatosis y la hemosiderosis causan lesiones principalmente en las células gonadótropas.

Fibrosis retroperitoneal idiopática

La fibrosis retroperitoneal idiopática se asocia a una masa supraselar con insuficiencia panhipofisaria hipotalámica.¹¹²

Metástasis en la región hipofisaria

Las metástasis hipofisarias se encuentran hasta en un 3,5% de los pacientes oncológicos,¹¹³ sobre todo en ancianos con procesos malignos difusos. Dado que la irrigación de la neurohipófisis procede directamente de la circulación sistémica, a través de las arterias carótidas internas, la neurohipófisis es la localización más común de las metástasis hematógenas.¹¹⁴ Más de un tercio de los carcinomas que producen metástasis hipofisarias son cánceres de mama con metástasis cerebrales (el 37,2% de 425 casos publicados), seguidos de los de pulmón (24,2%), próstata (5,2%), riñón (4,9%) y hasta otras 28 localizaciones distintas.¹¹⁵ La diabetes insípida es un signo de presentación frecuente y también se han descrito parálisis de pares craneales e hipopituitarismo.¹¹⁶ Cuando existen erosiones óseas extensas y la enfermedad se desarrolla de forma rápida, el diagnóstico resulta más sencillo. Sin embargo, las pruebas de imagen hipofisarias no distinguen con facilidad las metástasis de los adenomas y se pueden confundir, por lo que solo el estudio histológico de la pieza de resección diferencia estos cuadros.¹¹⁷ Cuando el diagnóstico es evidente, por presencia de un cáncer primario, en ocasiones basta con una dosis baja de radioterapia hipofisaria para reducir el tamaño de la lesión y mejorar la morbilidad.

Evaluación de las lesiones paraselares

Dado que el diagnóstico diferencial de las lesiones paraselares cubre un amplio espectro de procesos neoplásicos, vasculares, inflamatorios e infecciosos, la edad y el sexo del paciente, los antecedentes clínicos y los síntomas y las enfermedades concomitantes con frecuencia permiten acotar el diagnóstico diferencial. La RM con gadolinio resulta fundamental para definir la localización exacta de la lesión, el patrón de realce de gadolinio, la presencia de vacíos vasculares o regiones quísticas, y el edema vasógeno en el tejido cerebral circundante. A menudo se emplean otras pruebas de imagen en casos seleccionados. La TC identifica las calcificaciones en los craneofaringiomas; la angiografía por TC, RM u otro método permite detectar posibles lesiones vasculares, y la tomografía por emisión de positrones se emplea para la detección de lesiones de crecimiento rápido y con actividad metabólica.

En el estudio diagnóstico de un subgrupo de lesiones son útiles los marcadores moleculares séricos. Por ejemplo, los tumores de células germinales no germinomatosos, que se suelen localizar en el espacio supraselar, se diagnostican por la elevación de algunos marcadores tumorales característicos, incluidos la β -hCG o la α -fetoproteína. Además, cuando se sospecha que la lesión provoca disfunción hipofisaria o hipotalámica, las pruebas de función hipofisaria son útiles para caracterizar esta posible disfunción endocrina. Dado que las lesiones paraselares con frecuencia comprimen el aparato óptico por su cercanía anatómica, es precisa la evaluación neurooftalmológica, que incluye la prueba del campo visual de Humphrey. La decisión de extirpar una lesión paraselar depende de factores vinculados con el paciente (edad, estado neurológico, enfermedades concomitantes) y con la propia lesión (tamaño, localización anatómica, patrón vascular, patrón de crecimiento benigno o maligno, sensibilidad a la radioterapia o quimioterapia, sensibilidad al tratamiento médico).

Cuando se opta por la resección, se dispone de diversos abordajes quirúrgicos, como craneotomías (pterional, supraorbitaria, subfrontal), y también de abordajes endoscópicos transnasales. La endoscopia transnasal mínimamente invasiva permite reseccionar lesiones paraselares concretas con excelentes resultados y menos complicaciones que las asociadas a la craneotomía convencional.³⁰

Hipofisitis primaria

Las masas hipofisarias constituidas por células inflamatorias pueden ser trastornos primarios de la adenohipófisis o la neurohipófisis.^{118,119} Se han descrito al menos cinco formas clínico-patológicas y para el diagnóstico definitivo puede ser necesaria una biopsia hipofisaria.

Hipofisitis linfocítica

Este cuadro inflamatorio se puede producir durante el parto o poco después¹²⁰ y también se ha descrito en la menopausia,¹¹⁹ y aproximadamente un 15% de los casos afectan a hombres. Del 57% de los pacientes que desarrollan este proceso en asociación a un embarazo, lo más habitual es que ocurra durante el último mes o en los primeros 2 meses siguientes al parto.¹¹⁹ Se caracteriza por infiltrados de linfocitos y células plasmáticas, que pueden ser aislados o asociarse a otras endocrinopatías reconocidas. Se han observado en ocasiones anticuerpos antihipofisarios circulantes y existencia de carencias de hormonas hipofisarias aisladas, lo que constituye una posible indicación de un proceso autoinmunitario dirigido de forma selectiva frente a los distintos tipos de células hipofisarias. Aunque la evolución temporal suele ser corta, las pocas valoraciones anatomopatológicas exhaustivas publicadas indican que la atrofia secundaria de las células adenohipofisarias es frecuente, con el consiguiente espacio vacío en la silla turca. Los criterios anatomopatológicos que permiten establecer el diagnóstico incluyen islotes de células de la adenohipófisis rodeados de infiltrados linfocíticos difusos (linfocitos B y T). La característica definitoria es un infiltrado linfocítico con linfocitos B y T; aparecen células plasmáticas en un 53% de los casos, eosinófilos en un 12%, y macrófagos, histiocitos y neutrófilos en un 6%.¹¹⁹ También se han identificado mastocitos.

Características clínicas

Más de la mitad de los pacientes con hipofisitis linfocítica presentan cefalea, trastornos del campo visual e hiperprolactinemia,¹¹⁹ y los demás casos cursan con carencias hipofisarias. Un 56% de los pacientes sufren hiposuprarrenalismo secundario, seguido de hipotiroidismo, hipogonadismo y déficits de GH o PRL. El hipotiroidismo se registra en ocasiones más tarde, incluso pasados 9 meses. En 76 pacientes reportados por el German Pituitary Working Group, el dolor de cabeza y la obesidad fueron relevantes, y solo el 11% se asociaron con el embarazo. El hipogonadismo fue la característica más frecuente de la insuficiencia hipofisaria.¹²¹ La RM muestra una masa hipofisaria, que a menudo no se diferencia de un adenoma. Es posible detectar aumento de tamaño intra- y supraselar de la hipófisis, y el tallo hipofisario puede estar engrosado, sobre todo cuando existe diabetes insípida. El proceso inflamatorio suele remitir con el tiempo y la alteración funcional hipofisaria inicial se recupera, o bien se mantiene afectada de forma crónica. La diabetes insípida, que aparece hasta en un 20% de los pacientes, se ha atribuido a infiltración inflamatoria de la neurohipófisis o el tallo.¹²² En un estudio sobre 95 pacientes con un hipopituitarismo autoinmunitario y anticuerpos frente a la hipófisis positivos, los que tenían una diabetes insípida central mostraron anticuerpos contra el hipotálamo, lo que indica afectación autoinmunitaria de este, más que expansión del proceso inflamatorio hipofisario.¹²³ En un tercio de los pacientes también se puede presentar otros procesos autoinmunitarios, como tiroiditis, hiposuprarrenalismo, insuficiencia paratiroidea, gastritis atrófica, lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren. El diagnóstico diferencial incluye prolactinoma y otras masas selares, y la anamnesis detenida con pérdida demostrada del «punto brillante» de la neurohipófisis en la RM permite confirmar el diagnóstico.

Hallazgos analíticos

La velocidad de sedimentación globular suele ser alta. En un estudio se encontraron anticuerpos contra una proteína citosólica de 49 kDa en un 70% de los pacientes con hipofisitis linfocítica confirmada histológicamente y en un 10% de los controles sanos.¹²⁴ Las concen-

traciones de PRL suelen estar elevadas en ambos sexos. Es previsible la hiperprolactinemia durante el embarazo y el posparto inmediato, y el efecto masa puede explicar la compresión del tallo y la hiperprolactinemia secundaria en los demás casos. Las respuestas de GH y ACTH ante la estimulación con hormonas hipotalámicas están a veces atenuadas. Ocasionalmente, el trastorno se asocia a carencia aislada de ACTH o TSH.

Tratamiento

Si el diagnóstico está bien documentado, el tratamiento quirúrgico se debe retrasar, salvo que existan síntomas debidos a compresión del campo visual, y proceder a reponer de forma adecuada las hormonas hipofisarias deficitarias y esperar a que se resuelva por completo la inflamación de forma espontánea. La base principal del tratamiento son las dosis altas de glucocorticoides, que a menudo hacen desaparecer la masa selar y mejoran la disfunción endocrina, aunque se informan recurrencias en más del 40% de los pacientes que responden a los glucocorticoides.¹²⁵ Los glucocorticoides están indicados también cuando la reserva suprarrenal está afectada. A menudo es necesaria cirugía transfenoidal o endoscópica para confirmar el diagnóstico histológico y también para aliviar los síntomas compresivos, aunque el grado de resección quirúrgica ha de limitarse, ante la necesidad de conservar tejido hipofisario viable, sobre todo por la frecuente resolución espontánea.¹²⁵

Hipofisitis granulomatosa

La hipofisitis granulomatosa no se suele asociar al embarazo, aunque, en una revisión sistemática de 82 pacientes, predominó en las mujeres.¹²⁶ En casos aislados, el trastorno coexiste con hipofisitis linfocítica en la misma glándula. El aspecto histológico de la hipófisis muestra inflamación crónica y granulomas con histiocitos y células gigantes multinucleadas. Los pacientes padecen cefalea y, en ocasiones, meningitis aséptica. La presencia de fiebre, náuseas o vómitos en el momento de la presentación y la evidencia histológica de necrosis se correlacionan con un menor tiempo hasta la presentación. La insuficiencia panhipofisaria en el momento de la presentación predice la necesidad de tratamiento sustitutivo a largo plazo.¹²⁶ La RM muestra aumento de tamaño hipofisario. En alrededor del 60% de los casos se produce extensión supraselar, que a menudo (25,7%) alcanza el quiasma óptico y lo comprime. Esta imagen puede asociarse a un trastorno sistémico de base, por ejemplo, sarcoidosis¹²⁷ o enfermedad de Takayasu.¹²⁸

Hipofisitis xantomatosa

Este proceso inflamatorio hipofisario, poco habitual, afecta con igual frecuencia a ambos sexos y es medido por macrófagos cargados de lípidos. La RM suele mostrar una lesión quística, que posiblemente corresponde a la respuesta inflamatoria a un quiste hipofisario roto.

Infundibulohipofisitis necrosante

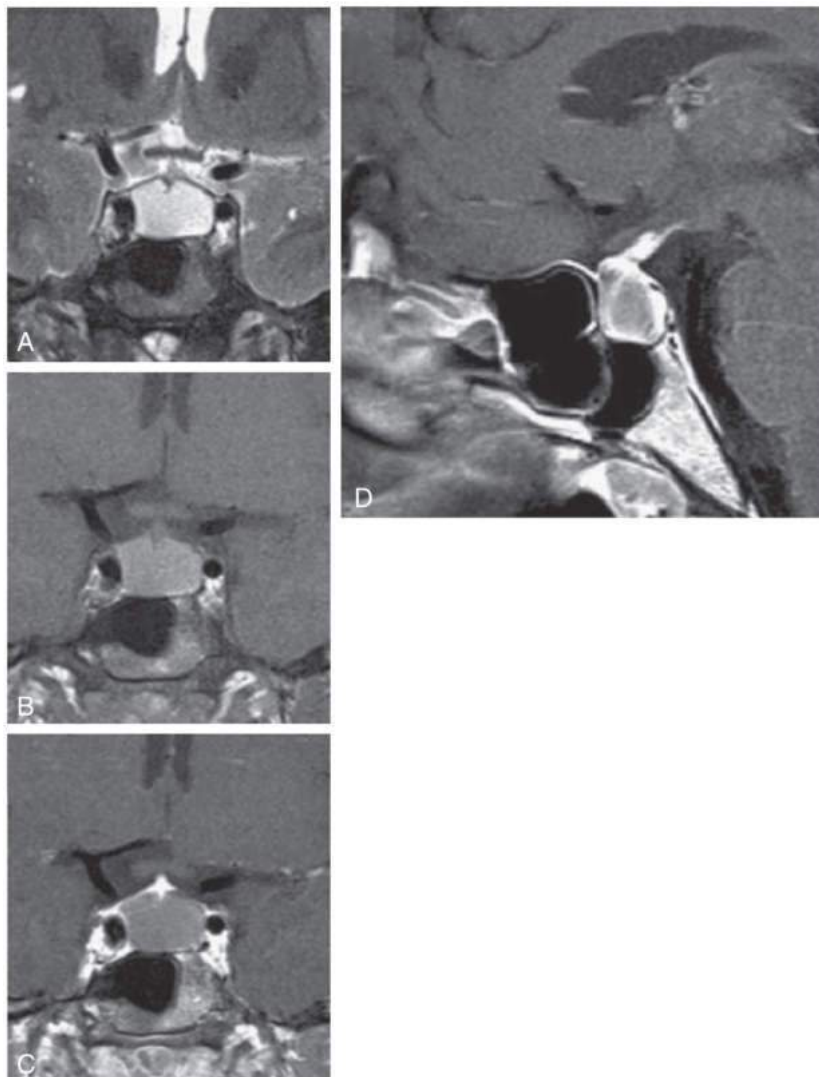
Esta infrecuente variante de hipofisitis se ha descrito en pacientes con una gran masa selar, que presentan diabetes insípida, hipopituitarismo y cefalea grave¹²⁹ (fig. 9.16).

Hipofisitis relacionada con IgG4

Los pacientes con estas lesiones hipofisarias raras también pueden tener fibrosis retroperitoneal, pancreatitis y afectación tiroidea, pulmonar y meníngea.¹³⁰ Solo se han reportado 34 casos de estos pacientes.¹³¹ Pueden presentar insuficiencia hipofisaria, diabetes insípida y niveles elevados de IgG4.

Hipofisitis inducida por inhibidores del punto de control inmunitario

Este tipo de hipofisitis se produce por la exposición a un anticuerpo, el ipilimumab, empleado en el tratamiento del cáncer metastásico.



• **Figura 9.16** Infundibulohipofisitis identificada en una RM. La masa hipofisaria de $22 \times 20 \times 16$ mm es de iso- a hiperintensa en la RM ponderada en T2 con extensión supraselar (**A**) e hipointensa en las RM ponderadas en T1 sin realce (**B**). Tras la administración de contraste intravenoso (**C**), solo se observa un realce heterogéneo de leve a moderado, más intenso en la periferia de la masa. El tallo hipofisario y el infundíbulo están ligeramente engrosados y muestran realce intenso (**D**). (Tomado de Gutenberg A, Caturegli P, Metz I, et al. Necrotizing infundibulo-hypophysitis: an entity too rare to be true? *Pituitary*. 2012;15:202–208.)

Este fármaco bloquea el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA4), que se expresa también en el tejido hipofisario, que conduce a la activación del complemento local¹³² (tabla 9.8). En un estudio realizado en un solo centro se revisaron 211 pacientes con melanoma avanzado, y se encontró una incidencia global de hipofisitis del 8%. Los síntomas de presentación incluyen cefaleas, náuseas, vómitos, fatiga extrema, diarrea, artralgias y cambios del estado mental.¹³³ La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas tras la administración del fármaco ha sido de 4 meses, aunque en algún caso los síntomas no se manifestaron hasta los 19 meses. La alteración endocrina más frecuente fue la insuficiencia suprarrenal secundaria (84%). A diferencia de lo que sucede en las demás formas de hipofisitis, ninguno de los pacientes tratados con ipilimumab presentó diabetes insípida.¹³⁴ Muchos mostraban evidencia adicional de hipotiroidismo/tiroiditis (6%). En 11 de 19 pacientes se constató evidencia bioquímica de hipotiroidismo central (bajas concentraciones de tiroxina [T₄] libre y TSH normal o baja). En estos pacientes también se puede observar diabetes. Las RM hipofisarias

fueron claramente patológicas en la mayor parte de los casos, con aumento de tamaño difuso. El tratamiento inicial con dosis altas de esteroides se demostró eficaz, y fue seguido de dosis sustitutivas en las que siguió presentando insuficiencia suprarrenal secundaria. Sin embargo, pocos pacientes recuperan la función endocrina normal.¹³⁵ La azatioprina ha resultado eficaz en algunos pacientes.¹³⁶ Con menos frecuencia, los anticuerpos monoclonales pembrolizumab, nivolumab y sus respectivas combinaciones también pueden inducir hipofisitis.

Hemorragia e infarto

La hemorragia y el infarto intrahipofisarios suelen deberse a una lesión isquémica del sistema porta hipofisario y pueden tener consecuencias catastróficas. Estos episodios agudos producen una lesión hipofisaria significativa, y se hallan pequeños microinfartos sin repercusión clínica hasta en el 5% de las autopsias no seleccionadas. Las células hipofisarias son relativamente resistentes a las agresiones vasculares y solo aparece insuficiencia hipofisaria cuando se lesiona

TABLA 9.8 Características de la hipofisitis inducida por ipilimumab

Medida	Resultado
Incidencia	10%
Dosis de ipilimumab	3 o 10 mg/kg
Cociente H:M	2:1
Tiempo hasta el diagnóstico de hipofisitis	7-16 semanas
Insuficiencia adenohipofisaria	Todos los pacientes afectados
Hipotiroidismo central	60-100%
Insuficiencia suprarrenal	50-84%
Tiroiditis	Hasta el 25%
Hiponatremia	Hasta el 50%
Prolactina	En general, baja
Testosterona	En general, baja

Datos tomados del análisis retrospectivo de 365 pacientes tratados por un melanoma en Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4078-4085; Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21:371-381.

un 75% de la glándula por la isquemia. Parece que un 10% de la masa hipofisaria residual funcionante es suficiente para enmascarar una insuficiencia hipofisaria completa. Las lesiones isquémicas se limitan al lóbulo anterior y la función de la neurohipófisis se conserva en general, lo que refleja que el control de la secreción de oxitocina y ADH es principalmente neural. La hemorragia intrahipofisaria aguda induce a veces lesiones potencialmente mortales en la hipófisis y en las estructuras vitales que la rodean.¹³⁷

Infarto hipofisario posparto

En condiciones normales, durante el embarazo, la hipófisis aumenta de tamaño como consecuencia de la estimulación de los estrógenos. La glándula hipervascularizada resulta especialmente vulnerable a los cambios de presión arterial y muestra tendencia a la hemorragia. El síndrome de Sheehan describía en su momento una hemorragia posparto grave, si bien en la actualidad su incidencia es muy inferior, por los avances en la asistencia obstétrica,¹³⁸ aunque se sigue registrando con notable frecuencia en los países en desarrollo.^{139,140} La presentación oscila entre el shock hipovolémico con espasmo de los vasos adenohipofisarios y necrosis de la hipófisis y la insuficiencia hipofisaria parcial o completa de inicio gradual, que evoluciona a lo largo de meses o años. La presentación inicial comprende hiponatremia, astenia y pérdida de peso. Los síntomas más llamativos incluyen la incapacidad de lactancia y la amenorrea posparto.¹³⁹ La autoinmunidad hipofisaria se ha relacionado con la insuficiencia glandular tras una hemorragia posparto.¹⁴¹

Apoplejía hipofisaria

La apoplejía hipofisaria obedece a veces a hemorragia espontánea en un adenoma hipofisario (apoplejía tumoral hipofisaria), y también aparece tras un traumatismo craneal con fractura de la base del cráneo, o bien asociada a hipertensión y diabetes mellitus, a drepanocitosis o a shock hipovolémico agudo¹⁴² (tabla 9.9). Los factores desencadenantes comprenden cirugía mayor, embarazo, radiación con bistrú de rayos γ , tratamiento anticoagulante,¹⁴³ coagulopatía secundaria a una insufi-

ciencia hepática¹⁴⁴ y administración de hormona liberadora de tirotrópina (TRH), agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), bromocriptina o cabergolina.^{145,146}

Características clínicas

La apoplejía hipofisaria suele ser una urgencia endocrinológica.¹⁴⁷ El cuadro puede evolucionar en 1-2 días, y en general cursa con cefalea intensa y parálisis ocular o defectos del campo visual. Pueden registrarse colapso cardiovascular, alteraciones del nivel de conciencia, rigidez de nuca y, a veces, hipoglucemia. Es asimismo posible el infarto cerebral bilateral.¹⁴⁸ Es frecuente la insuficiencia suprarrenal aguda por pérdida de ACTH. El cuadro también se solapa en ocasiones con trastornos de la coagulación intravascular, administración de heparina o efecto agudo de una hemorragia del SNC. Los estudios radiológicos sin contraste (TC o RM) suelen mostrar signos de hemorragia intrahipofisaria o intraadenomatosa, desplazamiento del tallo hipofisario, compresión del tejido hipofisario normal y, en casos graves, signos de hemorragia paraselar¹⁴⁹ (fig. 9.17). En un estudio referido a 13 pacientes con apoplejía hipofisaria consecutivos, las concentraciones basales de cortisol sérico eran inferiores a 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en siete, oscilaban entre 5 y 15 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en cuatro y superaban 15 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en dos. Cinco pacientes tenían también unas concentraciones bajas de T_4 y todos ellos mostraron evidencias de disfunción gonadal. Por tanto, los pacientes con tumores hipofisarios subyacentes suelen padecer insuficiencia hipofisaria preexistente.¹⁵⁰ La apoplejía, igual que el síndrome de Sheehan, es una de las pocas presentaciones de un tumor hipofisario en las que no hay hiperprolactinemia, salvo que el infarto afecte a un prolactinoma. La tabla 9.9 resume las características de los pacientes, los signos y síntomas y la evolución de 207 casos de cinco series.¹³

Tratamiento

En pacientes con alteraciones del campo visual es preciso proceder a cirugía transesfenoidal de urgencia. Otros se recuperan espontáneamente, aunque desarrollan a largo plazo insuficiencia hipofisaria. Los pacientes que están alerta y conscientes y no sufren síntomas visuales pueden ser sometidos a observación. La decisión de iniciar tratamiento con dosis altas de glucocorticoides depende de la situación clínica,¹³⁷ aunque la elevada incidencia de disfunción suprarrenal, antes o después del tratamiento, es indicativa de la necesidad de administrar terapia sustitutiva o dosis de sobrecarga de cortisona en la mayoría de los casos. La oftalmoplejía, que es frecuente, en general remite espontáneamente con el tiempo.¹³⁷ La recuperación postoperatoria de la función visual guarda una correlación inversa con el tiempo transcurrido desde la hemorragia aguda.¹⁵¹ Sin embargo, las parálisis de los pares craneales suelen mejorar independientemente de la realización de cirugía. La función hipofisaria no se suele recuperar tras la resolución de la hemorragia aguda y se necesita tratamiento sustitutivo suprarrenal, tiroideo y de hormonas gonadales esteroideas. La atrofia resultante del tejido hipofisario infartado determina la aparición de una silla turca vacía completa o parcial, reconocida en la RM.

Adenomas hipofisarios

Actividad trófica hipofisaria

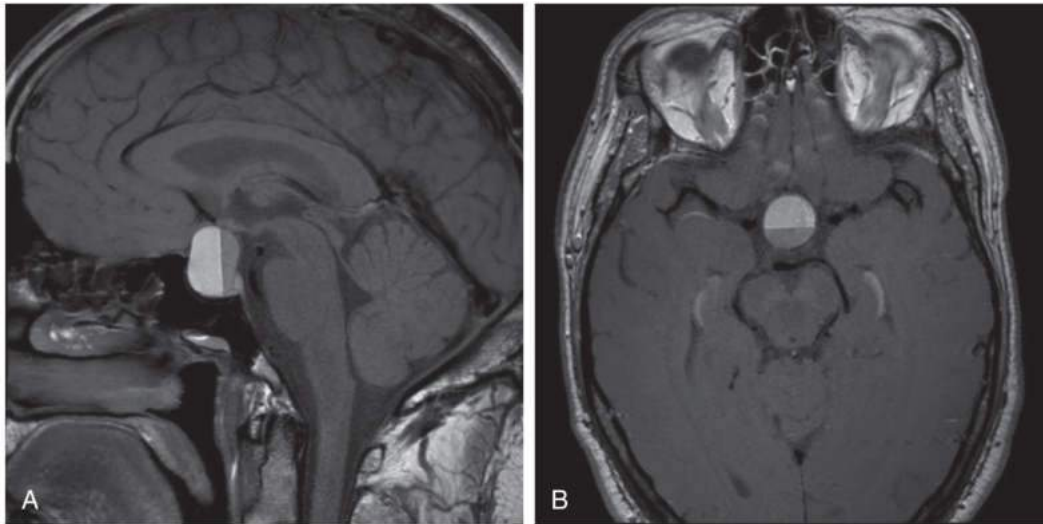
Adenomas benignos

Se han desarrollado modelos animales transgénicos en los que se sobreexpresan o se registra delección de factores de crecimiento o genes hipofisarios para tratar de imitar los adenomas hipofisarios funcionantes y no funcionantes. Por ejemplo, un pez cebrá transgénico que expresa el gen transformante tumoral hipofisario (*PTTG*) imita el fenotipo del Cushing, con aparición de un adenoma hipofisario e hipercortisolismo.¹⁵² En los humanos, los adenomas hipofisarios monoclonales benignos se originan en células hipofisarias diferenciadas (v. fig. 9.2). Las señales

TABLA 9.9 Presentación clínica y resultados después del tratamiento conservador o quirúrgico de la apoplejía hipofisaria

	AYUK (2004)		GRUBER (2006)		SIBAL (2004)		LEYER (2011)		BUJAWANSA (2014)	
	Conservador	Cirugía	Conservador	Cirugía	Conservador	Cirugía	Conservador	Cirugía	Conservador	Cirugía
N	18	15	20	10	18	27	25	19	22	33
<i>Presentación clínica</i>										
Disminución de la agudeza visual, n (%)	ND	ND	11 (55)	7 (70)	4/15 (26)	14/24 (58) ^a	8 (32)	16 (84)	ND	ND
Defecto del campo visual, n (%)	6 (33)	7 (46)	4 (20)	6 (60)	4/17 (24)	16/25 (64) ^a	5 (20)	14 (74)	10 (45)	13 (39)
Parálisis ocular, n (%)	7 (39)	8 (53)	12 (60)	3 (37)	8/17 (47)	14/26 (54)	12 (48)	10 (53)	15 (68)	18 (54)
Hipopituitarismo, n (%)	13 (87)	15 (83)	15 (75)	9 (90)	13/18 (72)	21/24 (87)	20/23 (87)	15/17 (88)	ND	ND
<i>Resultados</i>										
Disminución de la agudeza visual										
Resolución completa, n (%)	ND	ND	5/11 (45)	4/7 (57)	3/4 (75)	8/14 (57)	6/8 (75)	7/16 (44)	ND	ND
Resolución parcial, n (%)	ND	ND	4/11 (36)	2/7 (28)	1/4 (25)	5/14 (36)	1/8 (12)	1/16 (6)	ND	ND
Sin mejoría, n (%)	ND	ND	2/11 (19)	1/7 (15)	0	1/14 (7)	1/8 (12)	6/16 (37)	ND	ND
Defecto del campo visual										
Resolución completa, n (%)	6/6 (100)	4/7 (57)	2/4 (50)	2/6 (33)	3/4 (75)	7/16 (43)	4/5 (80)	8/14 (57)	6/10 (60)	4/13 (31)
Resolución parcial, n (%)	0	ND	1/4 (25)	3/6 (50)	1/4 (25)	8/16 (50)	ND	1/14 (7)	ND	ND
Sin mejoría, n (%)	0	ND	1/4 (25)	1/6 (17)	0	1/16 (7)	ND	4/14 (29)	ND	ND
Parálisis ocular										
Resolución completa, n (%)	7/7 (100)	5/8 (63)	10/12 (83)	2/3 (66)	6/8 (75)	9/14 (64)	11/12 (92)	6/10 (60)	15/15 (100)	15/18 (83)
Resolución parcial, n (%)	0	ND	2/12 (17)	1/3 (33)	2/8 (25)	4/14 (29)	1/12 (9)	1/10 (10)	0	3/18 (17)
Sin mejoría, n (%)	0	ND	0	0	0	1/14 (7)	0	2/10 (20)	0	0
Función endocrina										
Normal	ND	ND	1 (5)	2 (20)	2 (11)	5 (19)	9 (37)	3 (16)	2/22 (9)	3/33 (9)
Deficiencia de ACTH, n (%)	13/18 (72)	13/15 (87)	(68)	(60)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Deficiencia de TSH, n (%)	9/15 (60)	13/15 (87)	(70)	(68)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Deficiencia de LH/FSH, n (%)	15/18 (83)	10/15 (67)	(80)	(86)	ND	ND	ND	ND	ND	ND

^aP = 0,01.ACTH, hormona adrenocorticotrópica; FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante; ND, no disponible; TSH, hormona estimulante de la tiroides. Modificado de Briet C, Saineve S, Bonneville JF, et al. Pituitary apoplexy. *Endocr Rev*. 2015;36:622-645.



• **Figura 9.17** Apoplejía hipofisaria representada en una RM que muestra los niveles de líquido intrahipofisarios. Las imágenes ponderadas en T1 sagital (A) y axial (B) muestran hiperintensidad en el compartimento superior e isointensidad en el compartimento inferior. (Tomado de Briet C, Salenave S, Bonneville JF, et al. Pituitary apoplexy. *Endocr Rev.* 2015;36:622–645.)

tróficas hipofisarias pueden favorecer o restringir la expansión de una población de células tumorales monoclonales, dado que regulan el medio interno intrahipofisario.^{153,154}

Los tejidos hipofisarios normales e hiperplásicos son policlonales, mientras que los adenomas hipofisarios aparecen como consecuencia de una proliferación monoclonal de células hipofisarias. Usando el análisis de inactivación del cromosoma X se consiguió confirmar el origen monoclonal de los adenomas secretores de GH, PRL¹⁵⁵ y ACTH,^{156,157} y de los tumores hipofisarios no funcionantes en mujeres heterocigóticas para los alelos variantes de los genes ligados a X de la hipoxantina fosforribosiltransferasa (*HPRT*) y la fosfoglicerato cinasa (*PGK*). Por tanto, posiblemente una alteración genética intrínseca somática en las células hipofisarias da lugar a la expansión clonal de una sola célula, con la consiguiente formación de un adenoma (tabla 9.10).

La hipófisis responde a señales centrales y periféricas, que regulan la producción hormonal y la proliferación celular, lo que favorece la aparición de los microadenomas hasta los adenomas agresivos (fig. 9.18). Por ejemplo, durante el embarazo, las hormonas hipotalámicas y periféricas regulan la actividad trófica hipofisaria, aumentando el volumen hipofisario, y una insuficiencia prolongada de las glándulas de destino (p. ej., hipotirodismo) puede producir una hiperplasia hipofisaria, porque libera la glándula del control mediante retroalimentación negativa. Sin embargo, no existen evidencias directas de que la hiperplasia hipofisaria sea un requisito previo para el desarrollo de un tumor. Por tanto, la hiperplasia lactótopa, presente a menudo durante el embarazo y la lactancia, no incrementa la frecuencia de los prolactinomas. Los anticonceptivos orales no se asocian a aparición de adenomas hipofisarios, en tanto que la hiperplasia de somatotropas secundaria a producción ectópica de GHRH¹⁵⁸ no se suele asociar a adenoma verdadero. El tejido de la adenohipófisis que rodea a los tumores hipofisarios no es hiperplásico en general, lo que indica que las hormonas hipotalámicas, los factores de crecimiento hipofisarios y las hormonas esteroideas sexuales favorecen un entorno permisivo, que potencia las mutaciones de las células con el consiguiente crecimiento del tumor.

Factores hormonales

Los factores hipotalámicos desempeñan un papel específico en la patogenia de la proliferación de células hipofisarias, además de regular la expresión de los genes y la secreción de las hormonas hipofisarias (v. tabla 9.10). Por ejemplo, los tumores secretores de GHRH ectópica (tumores neuroendocrinos bronquiales, tumores de los islotes

pancreáticos o carcinomas microcíticos de pulmón) determinan una hipersecreción de GH y acromegalia con hiperplasia de células somatotropas.^{158,159} En ratones transgénicos que sobreexpresan un transgén de GHRH, el tamaño de la hipófisis se incrementa de forma llamativa, por hiperplasia somatotropa, y los ratones más viejos desarrollan adenomas secretores de GH.¹⁶⁰ Sin embargo, la secreción hormonal adenomatosa suele ser independiente del control hipotalámico fisiológico, y la resección quirúrgica de los adenomas pequeños delimitados favorece la curación definitiva de la hipersecreción hormonal. Tales observaciones indican que estos tumores no se desarrollan por proliferación policlonal excesiva de las células hipofisarias en un contexto de estimulación hipotalámica generalizada. Sin embargo, los factores hipotalámicos fomentan y mantienen el crecimiento de las células hipofisarias adenomatosas ya transformadas (fig. 9.19).

Factores genéticos

Hasta en un 40% de los adenomas secretores de GH humanos se encuentran mutaciones activadoras de la proteína G estimulante (G_s) (tabla 9.11). Estas mutaciones puntuales somáticas, heterocigóticas y activadoras del gen de la subunidad α ($G\alpha_s$) de la proteína G, afectan a la arginina 201 (que cisteína o histidina) o la glutamina 227 (que es sustituida por arginina o leucina), e inducen activación constitutiva de la proteína $G\alpha_s$, convirtiéndola en un oncogén (*GSP*). Este proceso de activación de la proteína G aumenta las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), activa la proteína cinasa A, que a su vez fosforila la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB), y origina hipersecreción constitutiva mantenida de GH y la proliferación celular. Los adenomas que contienen *GSP* son más pequeños, muestran concentraciones algo inferiores de GH y más AMPc intratumoral, no responden con rapidez a la GHRH y son sensibles al efecto inhibitorio de la somatostatina.¹⁶¹ Las mutaciones activadoras de *GSP* no se registran en los adenomas secretores de PRL y TSH y son muy infrecuentes en los tumores hipofisarios no funcionantes o los secretores de ACTH (< 10%). Se identificaron mutaciones somáticas poscigóticas precoces parecidas en el codón 201 de $G\alpha_s$ en tejidos obtenidos de pacientes con el síndrome de McCune-Albright.¹⁶² Dado que los ratones transgénicos sobreexpresan un CREB mutante inactivo a nivel hipofisario son enanos con hipoplasia de somatotropas,¹⁶³ parece probable que el AMPc estimule la proliferación somatotropa mediada por fosforilación de CREB. Ello se confirmó cuando se observó que 15 adenomas secretores de GH de la hipófisis humana expresaban

TABLA 9.10 Factores implicados en la patogenia de los tumores hipofisarios**Hereditarios****MEN1**

Complejo de Carney

Mutaciones *AIP***Hipotalámicos**

Producción excesiva de GHRH o CRH

Activación de receptor

Privación de dopamina

Hipofisarios

Mutaciones con transducción de señal o activación constitutiva

(GSP, USP8, GPR101, CREB, síndrome de McCune-Albright)

Trastornos de la acción paracrina de factores de crecimiento o citocinas

*(EGFR, FGF2, FGF4, LIF, BMP, STAT3)*Activación de oncogenes o trastorno del ciclo celular (*PTTG, RAS, P27, HMG*)Acción paracrina hipofisaria de hormonas hipotalámicas (*GHRH, TRH*)Pérdida de función de genes supresores tumorales por LOH (*11q13, GADD45γ*)**Ambientales**

Estrógenos

Radiación

Periféricos

Fallo en el órgano de destino (ovario, tiroides, glándula suprarrenal)

Secreción ectópica de hormonas hipotalámicas

Evidencia de defecto hipofisario intrínseco en la patogenia de los tumores hipofisarios

Los adenomas hipofisarios son monoclonales

No hay hiperplasia alrededor de los adenomas

La resección quirúrgica de los adenomas pequeños bien delimitados permite el control bioquímico de ~75% de los casos

La hipersecreción hormonal hipofisaria sin control persiste, independientemente de la supresión por retroalimentación por las hormonas diana elevadas

Se suele recuperar el patrón de pulsatilidad hormonal al resecar el adenoma

AIP, proteína que interactúa con el receptor de hidrocarburos aromáticos; *BMP*, proteína morfógena ósea; *CREB*, proteína de unión al elemento de respuesta del monofosfato de adenosina cíclico; *CRH*, hormona liberadora de corticotropina; *EGF*, factor de crecimiento epidérmico; *FGF*, factor de crecimiento fibroblástico; *GADD45γ*, gen γ que codifica la detención del crecimiento y la proteína γ inducida por daño en el ADN; *GHRH*, hormona liberadora de hormona del crecimiento; *GSP*, oncogén de la subunidad α estimulante de la proteína G; *HMG*, grupo de alta movilidad; *LIF*, factor inhibidor de la leucemia; *LOH*, pérdida de heterocigisidad; *MEN1*, neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; *P27*, inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 1B; *PROP1*, precursor de Pit1 (factor de transcripción del homeodominio Prop-1); *PTTG*, gen transformante de tumores hipofisarios; *RAS*, familia de oncogenes RAS; *TRH*, hormona liberadora de tirotropina.

Modificado de Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009;119:3189–3202; Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:257–266.

concentraciones altas de CREB fosforilado.¹⁶⁴ Sin embargo, solo cuatro de estos tumores contenían el oncogén *GSP* mutante y se demostró la fosforilación de CREB también en adenomas que sobreexpresaban la proteína $G\alpha_s$ de tipo natural, lo que sugiere un papel trófico de CREB independiente de las acciones de la proteína G. Otras vías de transmisión de señales sobreexpresadas en los tumores hipofisarios son las de AKT y la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK).¹⁶⁵

Los ratones con inactivación heterocigótica de *Rb1* desarrollan tumores hipofisarios con una alta penetrancia; en cambio, los ratones con

desregulación de la actividad de E2F hipofisaria desarrollan hiperplasia tisular sin formación de tumores, posiblemente porque la actividad mantenida de E2F potencia en último término la senescencia prematura de las células a través de un mecanismo dependiente de pRB, p16 y p19.¹⁶⁶ En torno al 15% de los adenomas hipofisarios espontáneos presentan pérdida de heterocigisidad (LOH) de los cromosomas 11q13, 13 y 9, que se correlacionan a menudo con el tamaño y la capacidad infiltrante de los tumores. Aunque los tumores hipofisarios muy invasivos y las metástasis hipofisarias muestran LOH de la región 13q14 (locus *RBI*), todavía no se ha identificado un gen supresor de tumores definido para los tumores hipofisarios esporádicos.¹⁶⁷ A pesar de todo, alrededor de un 25% de los adenomas secretores de GH pierden la expresión de pRB, posiblemente asociada a hipermetilación del promotor.¹⁶⁸ No se han detectado mutaciones del gen *TP53* (que codifica la proteína p53) en adenomas hipofisarios ni en carcinomas hipofisarios o sus metástasis.¹⁶⁹

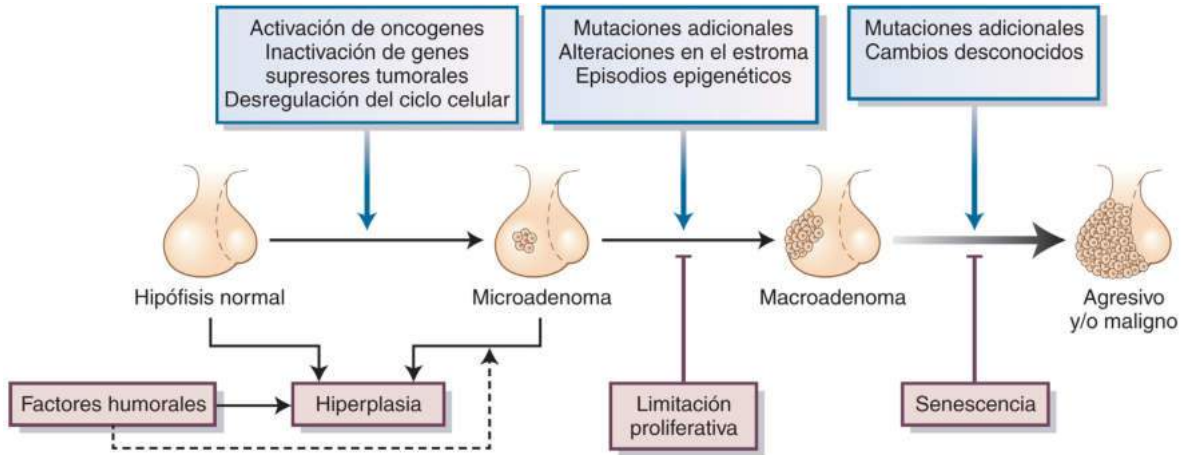
PTTG, aislado de los tumores hipofisarios experimentales, es abundante en todos los tipos de tumores hipofisarios, sobre todo en los prolactinomas.^{170,171} *PTTG*, homólogo de la securina en los mamíferos, también induce producción del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y angiogenia, y es regulado al alza por los estrógenos.¹⁷² La sobreexpresión de *PTTG* puede determinar una separación desregulada de las cromátidas y causar aneuploidía celular.^{173,174} Por su parte, la expresión dirigida en la hipófisis del transgén *PTTG* en ratones produce adenomas secretores de hormonas.¹⁷⁵ Las mutaciones de *PTTG* no se han identificado en los tumores hipofisarios, pero la expresión de *PTTG* tumoral es inducida por el potenciador de sumoiliación que contiene RWD (RSUME).¹⁷⁶ En un metaanálisis de 24 estudios que incluyen 1.464 adenomas, se demostró que la mayor expresión de *PTTG* se correlaciona con la invasividad del tumor hipofisario.¹⁷⁷

Las ciclinas D1, D2 y D3 se regulan al alza cuando las células quiescentes entran en el ciclo celular y los complejos de ciclina dependientes de cinasa (CDK) provocan la fosforilación de pRB, con liberación de E2F para fomentar la progresión del ciclo celular. Con frecuencia se observa un desequilibrio alélico en el locus *CCND1*, que codifica la ciclina D1 en los adenomas hipofisarios invasivos no funcionantes.¹⁷⁸ El inhibidor de CDK4 y CDK6 p16INK4a, codificado por el gen *CDKN2A*, mantiene el RB en estado no fosforilado. En tumores hipofisarios no funcionantes, el promotor *CDKN2A* está hipermetilado y, en consecuencia, no es expresado; con menor frecuencia, el gen *CDKN2B*, que codifica el p15INK4b, también está silenciado. Los ratones con carencia de p18INK4c desarrollan rasgos de gigantismo, con hiperplasia y tumores del lóbulo intermedio de la hipófisis.¹⁷⁹ Cuando se elimina el inhibidor de CDK1 y CDK2 p27Kip1, se registra una hiperplasia multiorgánica con desarrollo de tumores hipofisarios originados en las células productoras de proopiomelanocortina (POMC) del lóbulo intermedio.¹⁸⁰

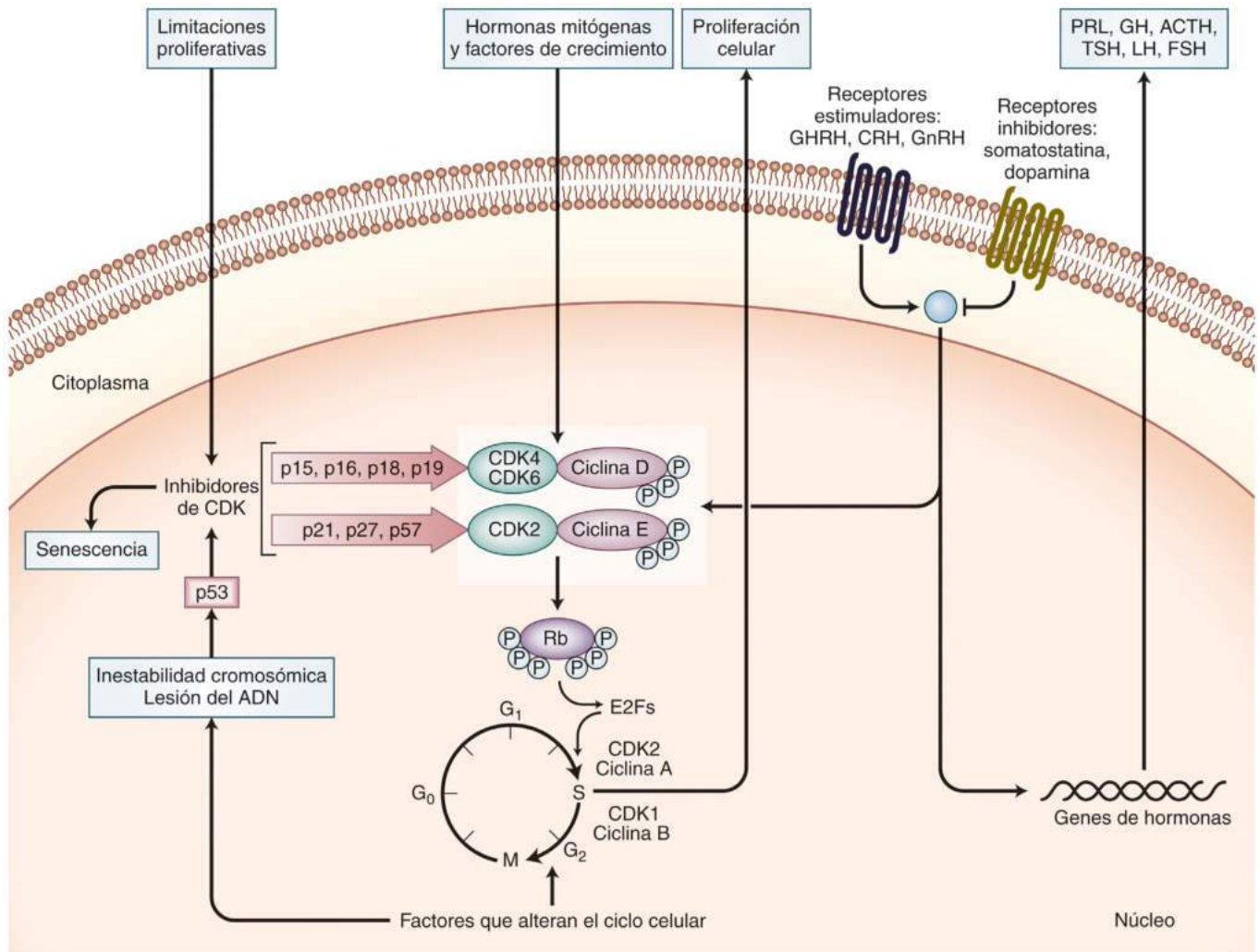
El FGF básico (FGF2) se expresa de forma abundante en la hipófisis, y la expresión de *PTTG* y FGF2 hipofisaria aumenta, dependiendo tanto del tiempo como de la dosis, en las ratas tratadas con estrógenos.¹⁷² Los prolactinomas humanos expresan FGF4, y la FGF4 transfectada favorece la secreción de PRL y la vascularización tumoral.¹⁸¹

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) exhibe una potente actividad mitógena en las células hipofisarias, y tanto el EGF como su receptor EGFR se sobreexpresan en los tumores hipofisarios, particularmente en los adenomas secretores de ACTH y no funcionantes. La abundancia de EGFR en un subconjunto de tumores secretores de ACTH es inducida por mutaciones de *USP8* que conducen a la desubicitinación.¹⁸² Tanto ErbB2 como ErbB3 se expresan en los prolactinomas agresivos recidivantes.¹⁸³ El gefitinib, un antagonista del EGFR, reduce experimentalmente la proliferación de células de prolactinoma y la secreción de PRL *in vitro* e *in vivo*, lo que se asocia a reducción de la transmisión de señales EGFR/ERK.¹⁸⁴ Dos pacientes con prolactinomas agresivos resistentes a la dopamina mostraron atenuación de la concentración de PRL y estabilización del crecimiento tumoral tras el tratamiento con lapatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa.¹⁸⁵

La detención del crecimiento y la proteína γ inducida por daño en el ADN (*GADD45γ*), un inhibidor del crecimiento tumoral, están silen-



• **Figura 9.18** Cascada de la carcinogénesis hipofisaria. La hiperplasia hipofisaria suele ser reversible, como ocurre durante el embarazo. (Modificado de Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:257–266; Di Ieva A, Rotondo F, Syro LV, et al. Aggressive pituitary adenomas: diagnosis and emerging treatments. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:423–435, usado con autorización.)



• **Figura 9.19** Carcinogénesis hipofisaria. La transcripción de los genes de las hormonas en una célula diferenciada y la proliferación celular son inducidas principalmente por factores mitógenos hipofisarios, que incluyen las hormonas hipotalámicas y los factores de transcripción, así como las hormonas endocrinas. Las limitaciones para la proliferación hipofisaria incluyen el factor inhibidor de la liberación de somatotropina y los genes supresores tumorales. La progresión del ciclo celular de la fase G₁ a la S es mediada por complejos CDK-ciclina que fosforilan Rb y lo inducen a liberar E2F, que controla la proliferación celular. Los inhibidores de CDK bloquean la fosforilación de las cinasas, limitando el ciclo celular. La inestabilidad cromosómica, las lesiones del ADN y la senescencia limitan la transformación maligna de los tumores hipofisarios. *ACTH*, hormona adrenocorticotropa; *CDK*, cinasa dependiente de ciclina; *CRH*, hormona liberadora de corticotropina; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *GH*, hormona del crecimiento; *GHRH*, hormona liberadora de hormona del crecimiento; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *LH*, hormona luteinizante; *PRL*, prolactina; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides. (Modificado de American Society for Clinical Investigation © Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009;119:3189–3202, usado con autorización.)

TABLA 9.11 Algunos genes asociados a la patogenia molecular de los adenomas hipofisarios

Gen	Función	Modo de activación o inactivación	Contexto clínico
<i>GNAS</i>	Oncogén	Activador, impronta	No familiar, sindrómico o esporádico
<i>CREB</i>	Factor de transcripción	Fosforilación constitutiva	Esporádico
<i>AIP</i>	Supresor tumoral	Inactivador	Familiar, sindrómico
<i>MEN1</i>	Supresor tumoral	Inactivador	Familiar, sindrómico
<i>PRKAR1A</i>	Supresor tumoral	Inactivador	Familiar, sindrómico
<i>H-Ras</i>	Oncogén	Activador	Invasivo o maligno
<i>CCNB2</i>	Ciclina	Inducido por <i>HMGA</i>	Esporádico
<i>CCND1</i>	Oncogén	Sobreexpresión	Esporádico
<i>CDKN1B</i>	Inhibidor de cinasa dependiente de ciclina	Inactivador	Esporádico, sindrómico
<i>HMGA2</i>	Oncogén	Sobreexpresión	Esporádico
<i>FGFR4</i>	Oncogén	Transcripción alternativa	Esporádico
<i>PTTG</i>	Securina	Sobreexpresión	Esporádico
<i>Rb</i>	Supresor tumoral	Silenciamiento epigenético	Esporádico
<i>CDKN2A</i>	Inhibidor de cinasa dependiente de ciclina	Silenciamiento epigenético	Esporádico
<i>BRG1</i>	Supresor tumoral	Función del receptor de glucocorticoides	Esporádico
<i>GADD45G</i>	Inhibidor de la proliferación	Silenciamiento epigenético	Esporádico
<i>MEG3</i>	Inhibidor de la proliferación	Silenciamiento epigenético	Esporádico
<i>USP8</i>	Proproliferativo (corticotropas)	Ubiquitinación	Esporádico
<i>GPR101</i>	Hipersecreción (GH)	Duplicación	Esporádico
<i>STAT3</i>	Hipersecreción (GH)	Transcripcional	Esporádico

Modificado de Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009;119:3189–3202; usado con autorización de la American Society for Clinical Investigation.

ciadas en la mayor parte de los adenomas hipofisarios, posiblemente por la metilación de las islas CpG del promotor del gen.¹⁸⁶ La isoforma de *MEG3* que contiene un exón extra (*MEG3a*) es indetectable en los adenomas hipofisarios no funcionantes y secretores de GH, lo que confiere una ventaja de crecimiento al tumor, posiblemente por hipermetilación de la región promotora.¹⁸⁷

La sobreexpresión transgénica de *HMGAI* y *HMGA2* da lugar a desarrollo de adenomas secretores de GH y prolactinomas murinos, y la trisomía del cromosoma 12, que es el locus de *HMGA2*, se encuentra con frecuencia en los adenomas hipofisarios secretores de PRL. El *HMGA2* se sobreexpresó en 38 de 98 adenomas hipofisarios (39%) y se detectó también en 15 de 22 adenomas secretores de FSH/LH (68%), 5 de 15 prolactinomas (31%) y 12 de 18 adenomas secretores de ACTH (18%).¹⁸⁸ Las concentraciones de *HMGA2* se correlacionan con el tamaño tumoral, la capacidad infiltrante y los marcadores de proliferación. Los efectos tumorígenos de *HMGA2* pueden ser mediados asimismo por la inducción de la expresión de ciclina B2¹⁸⁹ y la activación de la vía E2F. *HMGA2* se suprime por el micro-ARN *Let-7*, y la expresión de *HMGA2* y *Let-7* se correlaciona de forma inversa en las muestras de adenomas hipofisarios humanos.¹⁸⁸ Los adenomas hipofisarios muestran un alto grado de aneuploidía. En el análisis de 127 adenomas que fueron sometidos a secuenciación de nueva generación con muestras multiplexadas, se encontró que las variaciones en el número de copias eran más abundantes en los adenomas secretores de hormonas.¹⁹⁰

En todos los tipos de tumores hipofisarios se detectan frecuentes cambios epigenéticos y, en tal contexto, se han propuesto algunos tratamientos novedosos dirigidos a revertir los acontecimientos epigenéticos alterados.¹⁹¹

Senescencia hipofisaria

La senescencia celular o parada de ciclo celular es provocada por un acortamiento de los telómeros vinculado con la edad, las lesiones del ADN, el estrés oxidativo y la activación de ciertos oncogenes. La parada prematura del ciclo celular inducida por los oncogenes actúa como protección de la respuesta celular frente a los episodios oncogénicos, es irreversible en gran medida y es mediada por la regulación al alza de los inhibidores del ciclo celular, incluidos p16INK4A, p15INK4B, p21CIP1 y p53. La inducción de p21CIP1 y los marcadores de senescencia estaban aumentados en los 38 adenomas secretores de GH analizados.¹⁹² Por el contrario, el p21CIP1 era indetectable en los carcinomas hipofisarios, los oncocitomas hipofisarios no secretores y los adenomas de células nulas. La actividad de la β -galactosidasa asociada a la senescencia, un marcador de dicha senescencia, es también intensamente positiva en los adenomas secretores de GH. Dado que la senescencia celular es protectora frente a la transformación maligna,¹⁹³ este proceso puede estar asociado a la naturaleza siempre benigna de los adenomas hipofisarios.¹⁶⁶

Síndromes familiares

Estos infrecuentes síntomas se resumen en la [tabla 9.12](#) y comprenden los tipos expuestos a continuación.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1

La neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1) es un trastorno hereditario autosómico dominante caracterizado por formación de tumores o por hiperfunción de las paratiroides, los islotes pancreá-

TABLA 9.12 Genes asociados a los síndromes de tumores hipofisarios familiares

Síndrome	Gen (locus)	Mutación más frecuente	Características hipofisarias	Otras características clave
MEN1	<i>MEN1</i> (11q13)	c.249-252delGTCT, pauta de lectura abierta en el exón 2 en el 4,5%	Adenoma hipofisario en un 30-40% (PRL 60%, ANF 15%, GH 10%, ACTH 5%, TSH infrecuente)	Hiperparatiroidismo primario, tumores pancreáticos, tumores carcinoides del intestino anterior, tumores corticosuprarrenales (en general, no funcionantes), en raras ocasiones feocromocitomas, lesiones cutáneas (angiomas faciales, colagenomas y lipomas)
Parecido a MEN1 (MEN4)	<i>CDKN1B</i> (12p13)	Solo dos casos publicados	Adenoma hipofisario ^a	Hiperparatiroidismo primario y casos aislados de angiomiolipoma renal, carcinoma neuroendocrino cervical
Complejo de Carney	<i>PRKAR1A</i> (17q23-24)	c.491-492delTG en el exón 5	Hiperplasia hipofisaria en la mayor parte de los casos Adenoma en ~10% (GH y PRL)	Mixomas auriculares, lentigos, tumores de células de Schwann, hiperplasia suprarrenal
Adenomas hipofisarios aislados familiares	<i>AIP</i> ^b (11q13.3)	Mutación sin sentido Gln14X ^c	Adenoma hipofisario (mayoría GH, PRL o mixtos GH y PRL)	Pacientes jóvenes, a menudo macroadenomas con gigantismo

^aSolo dos casos publicados de momento: uno de un adenoma secretor de GH y el otro de ACTH.

^bDescritas mutaciones *AIP* en un 15% de los individuos con adenoma hipofisario aislado y un 50% de los que tienen somatotropinomas familiares aislados.

^cEsta es la mutación más frecuente identificada, aunque posiblemente esté sobrerrepresentada por un efecto fundador finlandés.

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *ANF*, adenoma no funcionante; *GH*, hormona del crecimiento; *MEN1*, neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; *ND*, no descrito; *PRL*, prolactina.

Tomado de Elston MS, McDonald KL, Clifton-Bligh RJ, et al. Familial pituitary tumor syndromes. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:453-461.

tics, la adenohipofísis y, con menor frecuencia, otros tumores neuroendocrinos, tiroideos y suprarrenales.¹⁹⁴ Los tumores hipofisarios son microadenomas no funcionantes o que secretores de prolactina o de GH.¹⁹⁵ El síndrome de MEN1 (tratado en profundidad en el capítulo 42), se asocia a inactivación de células germinales del gen *MEN1* (que codifica la proteína menina), localizado en el cromosoma 11q13.¹⁹⁶ A diferencia de lo que sucede en los tumores hipofisarios, en el síndrome de MEN1 las mutaciones en el gen *MEN1* no se identifican en adenomas hipofisarios familiares no MEN1.¹⁹⁷ Las mutaciones de otros genes también inducen síndrome clínico de MEN1. Alrededor del 20% de los pacientes con diagnóstico clínico de MEN1 no registran mutaciones identificables en *MEN1*, y es inhabitual que el gen de p27Kip1 (*CDKN1B*) esté mutado en pacientes con características clínicas de MEN1, pero sin mutaciones en *MEN1*.¹⁹⁸

Adenomas hipofisarios aislados familiares

Menos del 5% de los prolactinomas y los tumores secretores de GH son hereditarios.¹⁹⁹ En la acromegalia familiar, en torno al 25% de los afectados son diagnosticados en la adolescencia o la juventud, habitualmente con gigantismo. Estos pacientes se han vinculado a LOH en el locus 11q13,1-11q13,3.²⁰⁰ Se ha observado que las mutaciones de línea germinal de la proteína que interactúa con el receptor de hidrocarburos aromáticos (AIP) predisponen al desarrollo de tumores hipofisarios familiares con herencia autosómica dominante.^{199,201} En 11 de 73 familias con adenomas hipofisarios aislados familiares se hallaron 10 mutaciones de línea germinal en el gen de la AIP, asociadas principalmente a tumores secretores de GH y PRL.^{202,203} Las mutaciones de *AIP* son infrecuentes en los pacientes con tumores esporádicos, y se han notificado sobre todo en los pacientes con acromegalia o gigantismo más jóvenes.^{204,205} Al estudiar a pacientes de menos de 30 años con macroadenomas esporádicos, se observó que el 11,7% de ellos albergaban mutaciones de *AIP* de línea germinal. En pacientes acromegálicos jóvenes, la frecuencia de estas mutaciones oscilaba entre

el 2,3 y el 5,5%, sin diferencias aparentes entre los que las presentaban y los que no.²⁰⁶

Complejo de Carney

El complejo de Carney es un trastorno autosómico dominante que comprende tumores mesenquimatosos benignos, como mixomas cardíacos, schwannomas, adenomas tiroideos y adenomas hipofisarios asociados a pigmentación cutánea moteada.²⁰⁷ El trastorno se ha localizado en el cromosoma 17q24 y es consecuencia de una subunidad reguladora de tipo 1 α mutada (R1 α) de la proteína cinasa A dependiente del AMPc (*PRKAR1A*).²⁰⁸ Los pacientes presentan en ocasiones concentraciones elevadas de GH, IGF-1 o PRL, y el 10% de ellos muestran acromegalia clínica, con formación de tumores secretores de GH, vinculados a mutaciones inactivadoras de *PRKAR1A*, lo que determina la activación de la subunidad catalítica de la proteína cinasa A constitutiva. Los niveles excesivos de GH en los pacientes con acromegalia concomitante pueden, de hecho, ser un factor de crecimiento en el desarrollo de mixomas cardíacos.²⁰⁹ En algunos pacientes, el alelo de *PRKAR1A* natural es retenido en el tejido tumoral, y la haploinsuficiencia basta para el desarrollo de carcinogénesis. En un contexto de hiperplasia hipofisaria y mutaciones del *PRKAR1A*, se identificó una firma del miARN-17. En tumores secretores de GH, miR-26b y miR-128 parecen regular la vía PTEN-AKT.²¹⁰ Tales defectos proporcionan atractivas dianas terapéuticas subcelulares potenciales.

En resumen, mecanismos multifactoriales favorecen el proceso patógeno en múltiples pasos de la formación de adenomas hipofisarios, incluyendo mutaciones cromosómicas iniciales tempranas, generadoras de células madre y progenitoras hipofisarias mutadas. La célula hipofisaria transformada es objeto de señales que facilitan la expansión clonal y está expuesta a factores favorecedores, como las señales de los receptores hormonales hipotalámicos o los factores de crecimiento intrahipofisarios; por su parte, la alteración de la regulación del ciclo celular puede determinar el destino biológico

TABLA 9.13 Prevalencia del adenoma hipofisario^a

	Bélgica (n = 68)	Finlandia (n = 164)	Islandia (n = 471)	Malta (n = 316)	Suecia (n = 592)	Suiza (n = 44)	Reino Unido (n = 63)
Prevalencia poblacional	1/1.064	1/1.471	1/865	1/1.321	1/2.688	1/1.241	1/1.289
Secreción de ACTH, %	6	3	6	2	4	4	2
Secreción de GH, %	13	8	11	16	9	9	11
Secreción de PRL, %	66	51	40	46	32	56	57
No funcionante, %	15	37	43	34	54	30	28

^aIncluye tres adenomas no clasificados, nueve adenomas secretores de TSH y un adenoma secretor de gonadotropinas.
 Datos tomados de Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *JAMA*. 2017;317:516–524.

final del tumor. Consecuencia de todo ello son la producción y secreción autónomas de hormonas adenohipofisarias y la proliferación celular, signos distintivos de los adenomas hipofisarios. No obstante, aún están por esclarecer los episodios subcelulares proximales que inducen la formación de la mayoría de los adenomas hipofisarios esporádicos.

Patogenia

Los tumores hipofisarios representan aproximadamente el 15% de todas las neoplasias intracraneales y se encuentran de forma común en las autopsias²¹¹ (tabla 9.13). El Registro de Tumores Cerebrales de Japón informa que el 15,8% de 28.424 casos fueron adenomas hipofisarios confirmados histológicamente.²¹¹ La prevalencia de tumores hipofisarios en Bélgica es de 1 cada 1.064 habitantes,²¹³ y en Banbury, Reino Unido, se observaron 63 tumores hipofisarios en 89.334 habitantes, una prevalencia poblacional de aproximadamente 77 casos por 100.000. De estos, el 57% eran prolactinomas, el 28% eran adenomas no funcionantes, el 11% eran adenomas secretores de GH y el 2% eran adenomas de Cushing. La mediana de edad de presentación es de 37 años, pero los tumores no funcionantes se aparecen con mayor frecuencia en pacientes mayores de 60 años.²¹⁴ Un reciente estudio poblacional en Islandia mostró una prevalencia creciente a lo largo del tiempo. La prevalencia total de adenomas de 2003 a 2012 fue de 115 por 100.000, en comparación con 72 por 100.000 en el período de 1993 a 2002. Los prolactinomas representaron 54/100.000 y los adenomas no funcionantes representaron 43/100.000.²¹⁵ Utilizando registros de cáncer grandes y exhaustivos basados en la población, se informó de que la tasa anual de incidencia de tumor hipofisario en EE. UU. aumentó de 2,52 por 100.000 habitantes en 2004 a 3,13 en 2009 (tabla 9.14).²¹⁶ En un estudio en Suecia se observó un aumento en la incidencia de manera similar.²¹⁷ Aún no está claro si estos datos se deben o no a un aumento real del tumor o a una mejor información, conocimiento y diagnóstico. Estos adenomas monoclonales benignos pueden expresar y secretar hormonas de forma autónoma, lo que lleva a hiperprolactinemia, acromegalia, enfermedad de Cushing e hipertiroidismo, o pueden ser funcionalmente asintomáticos y diagnosticados inicialmente como masas selares. Aunque casi siempre son benignos, las características neoplásicas de estos adenomas representan una biología tumoral única, que se refleja en sus importantes manifestaciones locales y sistémicas. Estas neoplasias tienen un tiempo de duplicación lento y rara vez se resuelven espontáneamente. Sin embargo, pueden ser agresivos y localmente invasivos o compresivos para estructuras centrales vitales. Se utilizan dos clasificaciones, la de Hardy y la de Knosp, para categorizar las características del adenoma (fig. 9.20).

Aunque los adenomas hipofisarios generalmente expresan un único producto génico diferenciado, la expresión plurihormonal puede reflejar el origen en una célula madre primitiva o un origen celular bimorfo maduro. En los niños, los adenomas secretores de ACTH y de PRL representan alrededor del 40% de las series quirúrgicas, con una tasa de remisión quirúrgica del 65%.²¹⁸ Estos tumores son particularmente difíciles de manejar debido a las altas tasas de recurrencia y la necesidad de un tratamiento sustitutivo riguroso de las hormonas hipofisarias.

Clasificación de los tumores hipofisarios

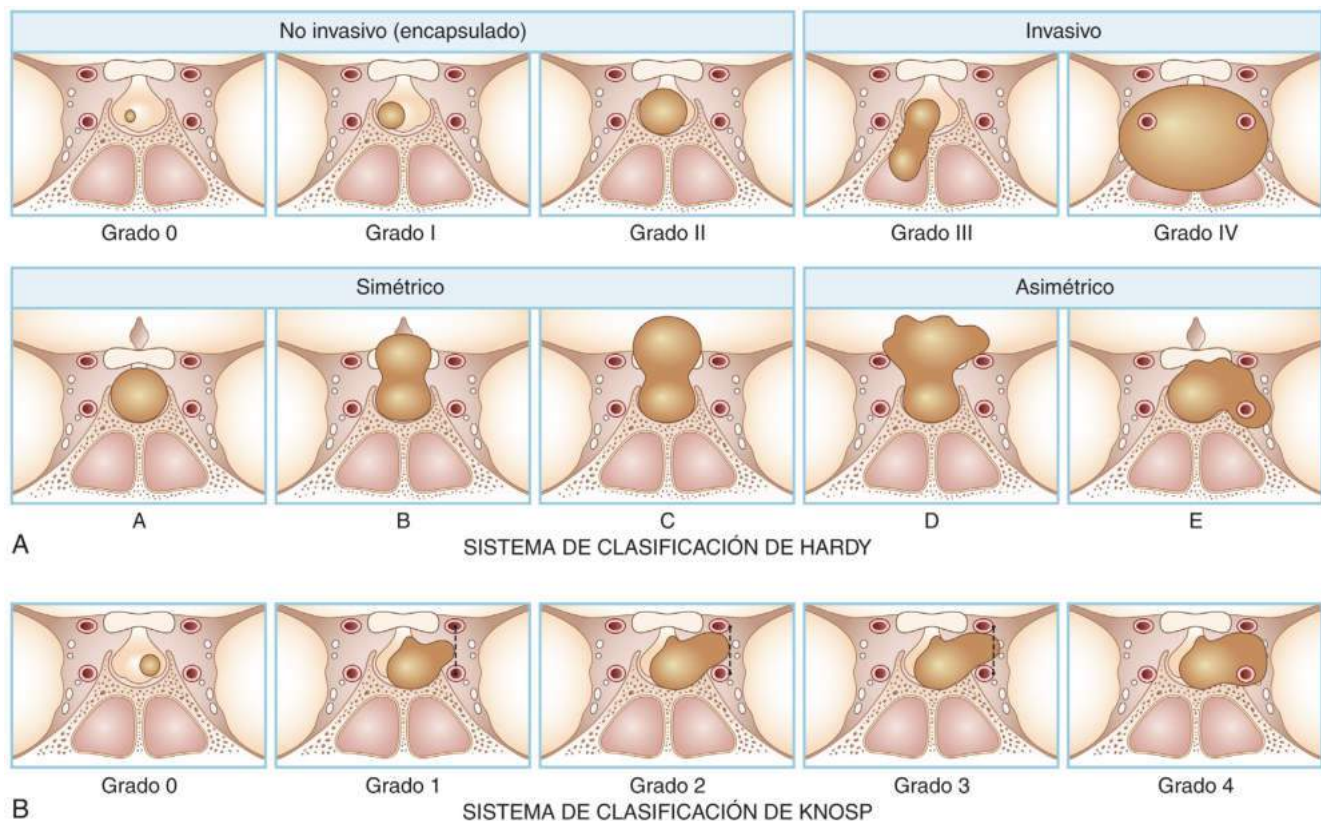
Los tumores hipofisarios se originan a partir de células adenohipofisarias secretores de hormonas, y sus productos de secreción dependen de la célula de origen (tabla 9.15). La clasificación anatomopatológica proporciona precisas correlaciones clínicas e identifica el origen de los tipos celulares.²¹⁹⁻²²¹ Adenomas hipofisarios previamente inaparentes en términos clínicos se detectaron en alrededor de un 11% de las autopsias. Tales tumores se localizan en áreas específicas de la glándula hipofisaria y reflejan una relativa abundancia de tipos celulares y cierta diversidad en la distribución intraglandular (v. fig. 9.2). Aunque el 46% de un subgrupo de esos tumores experimentan inmunotinción para PRL,²²² es posible que en tales casos continúe estando indicada la observación expectante.²²³ En un estudio efectuado en 100 voluntarios sanos, 10 de ellos registraron anomalías focales en la RM compatibles con microadenomas, cuyas medidas oscilaban entre 3 y 6 mm de diámetro.⁸ A dichos tumores se les ha denominado *incidentalomas*. En una revisión de 506 pacientes con incidentalomas, el 20% de ellos eran no funcionantes y, dentro de este último grupo, el 20% aumentó su tamaño durante un seguimiento medio de 50 meses.²²² Cuando los tumores mayores, particularmente los no funcionantes, se detectan de forma inadvertida, debe valorarse la función hipofisaria, incluyendo mediciones de PRL, IGF-1, hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) y esteroides sexuales. Una prueba de cortisol libre en orina de 24 h o de cortisol salival permite descartar la enfermedad de Cushing. En un estudio de 52 pacientes con macroadenomas detectados accidentalmente por TC o RM, 22 fueron adenomas de células gonadótropas; 21, adenomas de células nulas, y nueve, tumores clínicamente no funcionantes, aunque con inmunotinción positiva para varias hormonas hipofisarias.²²⁴ Las clasificaciones radiológicas y quirúrgicas se basan en la localización, el tamaño y el grado de invasividad del tumor (v. fig. 9.20). Los microadenomas son intraselares y, en general, menores de 10 mm en su diámetro mayor, mientras que los macroadenomas miden 10 mm o más y suelen afectar a estructuras

TABLA 9.14 Incidencia ajustada por edad del tumor hipofisario y cambio porcentual anual en la incidencia en EE. UU.

Año	N.º de casos	Tasa de incidencia ajustada por edad (IC del 95%)	Cambio porcentual anual (IC del 95%)
2004-2009	51.125	2,87 (2,85-2,9)	4,25 (2,91-5,61)
2004	7.243	2,52 (2,46-2,58)	
2005	7.811	2,69 (2,63-2,75)	
2006	8.485	2,88 (2,82-2,94)	
2007	8.722	2,92 (2,86-2,98)	
2008	9.266	3,07 (3,01-3,14)	
2009	9.598	3,13 (3,07-3,2)	

Modificado de Gittleman H, Ostrom QT, Farah PD, et al. Descriptive epidemiology of pituitary tumors in the United States, 2004-2009. *J Neurosurg.* 2014;121:527-535.

selares adyacentes. Más adelante se tratan los tipos tumorales específicos de cada tipo celular. La inmunohistoquímica detecta los productos génicos de las células hipofisarias, tanto al microscopio óptico como al electrónico, y facilita la clasificación de los tumores hipofisarios según su función. A diferencia de los tumores de células corticotropas, somatotropas, lactótropas y tirótropas, que hipersecretan las respectivas hormonas, los tumores de células gonadótropas suelen ser asintomáticos y no secretan sus productos génicos. La doble inmunotinción identifica tumores mixtos que expresan combinaciones hormonales. A menudo se trata de macroadenomas secretores de GH y, simultáneamente, de PRL, TSH o ACTH. En general, la identificación inmunohistoquímica de las hormonas hipofisarias se correlaciona con los marcadores de factores de transcripción hormonales de ARN mensajero (ARNm) específico del tumor medidos en extractos de tejido completo o a nivel de células individuales.²²⁵ Con la excepción de la subunidad α glucoproteica, una positividad inmunohistoquímica superior al 5% de las células tumorales suele ser indicativa de concentraciones hormonales circulantes periféricas. La cuantificación de la intensidad de la inmunotinción es subjetiva, y la escala de intensidad debe incluir una descripción del alcance de la tinción, especificando si la expresión de proteína se da en células aisladas o dispersas, o en la mayor parte de ellas. La microscopía electrónica es útil para evaluar la ultraestructura



• **Figura 9.20** Sistemas de clasificación que caracterizan a los adenomas hipofisarios. **A.** Sistema de clasificación de Hardy. Los tumores de silla turca pueden ser no invasivos (grado 0, intactos con contorno normal; grado I, intactos con suelo abombado, o grado II, fosa hipofisaria intacta, agrandada) o invasivos (grado III, destrucción selar localizada, o grado IV, destrucción difusa). Los tumores supraselares pueden ser simétricos (grado A, cisterna supraselar solamente; grado B, receso del tercer ventrículo, o grado C, tercer ventrículo anterior completo) o asimétricos (grado D, extradural intracraneal, o grado E, extradural extracraneal [seno cavernoso]). **B.** Sistema de clasificación de Knosp utilizado para cuantificar la invasión del seno cavernoso, en el que solo los grados 3 y 4 definen la verdadera invasión del tumor en el seno cavernoso. Grado 0, sin afectación del seno cavernoso; grados 1 y 2, el tumor empuja hacia la pared medial del seno cavernoso, pero no va más allá de una línea hipotética que se extiende entre los centros de los dos segmentos de la arteria carótida interna (grado 1) o va más allá de dicha línea, pero sin pasar una línea tangente a los márgenes laterales de la arteria (grado 2); grado 3, el tumor se extiende lateralmente a la arteria carótida interna dentro del seno cavernoso, grado 4, revestimiento total de la arteria carótida intracavernosa. (Modificado de Di Ieva A, Rotondo F, Syro LV, et al. Aggressive pituitary adenomas: diagnosis and emerging treatments. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:423-435, usado con autorización.)

TABLA 9.15 Clasificación patológica de la OMS de los adenomas hipofisarios de 2017

Tipo de adenoma	Variantes morfológicas	Hormonas hipofisarias por inmunohistoquímica	Factores de transcripción y otros cofactores	Síndrome clínico
Somatotropo	Densamente granulado	GH, subunidad α	Pit1	Acromegalia, gigantismo
	Escasamente granulado	GH	Pit1	
Mamosomatotropo	Mamosomatotropo	GH + PRL (en mismas células) \pm subunidad α	Pit1, Er α	
	Somatotropo-lactotropo mixto	GH + PRL (en diferentes células) \pm subunidad α	Pit1, ER α	
Lactotropo	Escasamente granulado	PRL	Pit1, Er α	Hipogonadismo, galactorrea
	Densamente granulado	PRL	Pit1, Er α	
	Células madre acidófilas	PRL, GH (focal y variable)	Pit1, ER α	
Tirotropo		β TSH, subunidad α	Pit1, GATA2	Hipertiroidismo
Corticotropo	Densamente granulado	ACTH	Tpit	Enfermedad de Cushing
	Escasamente granulado	ACTH	Tpit	
	Asintomático ^a	ACTH	Tpit	
	Células de Crooke	ACTH	Tpit	
Gonadotropo		β FSH, β LH, subunidad α (varias combinaciones)	SF1, GATA2, ER α	Hipogonadismo, signos locales
Celula nula ^a		Ninguna	Ninguna	Ninguna o insuficiencia hipofisaria
Plurihormonal	Pit1 positivo ^a	GH, PRL, β TSH \pm subunidad α	Pit1	Mixtas, signos locales
	Combinación inmunohistoquímica inusual	Varias combinaciones		

^aUsualmente no secretor y clínicamente asintomático.

Modificado de Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol.* 2017;28:228–243.

de los gránulos secretores de hormonas, su tamaño y su distribución. Otras características subcelulares importantes para el diagnóstico son la visualización de grandes mitocondrias en oncocitomas no funcionantes, y la naturaleza secretora del aparato de Golgi y el retículo endoplásmico, en particular en prolactinomas. La peroxidasa o las partículas de oro coloidal de diferentes diámetros también son sensibles a los marcadores de microscopía electrónica para identificar y localizar las señales hormonales intracelulares. Debido al coste, otros marcadores han reemplazado el uso rutinario del microscopio electrónico. Los tumores hipofisarios invasivos son de desarrollo lento y los marcadores mitóticos, como el antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA) y la proteína Ki-67, son útiles.^{226,227}

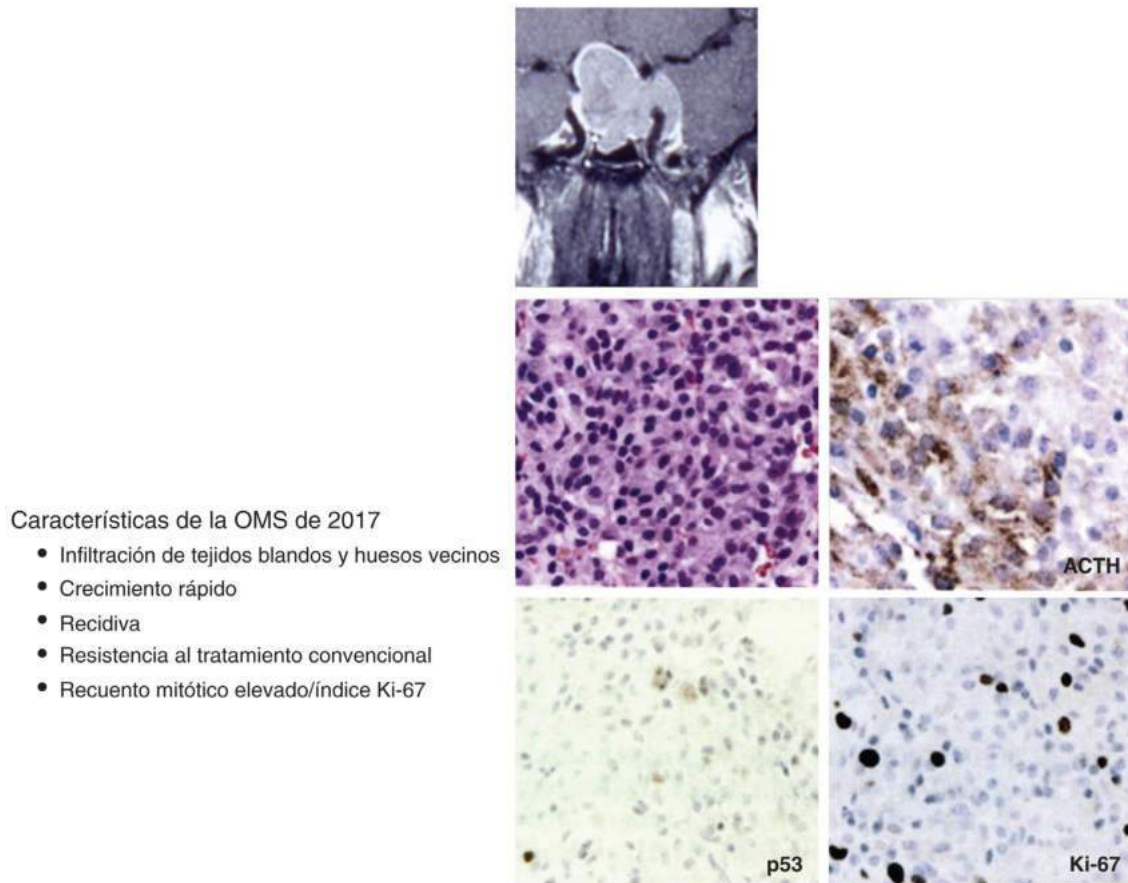
Adenomas agresivos

El carcinoma hipofisario verdadero con metástasis extrahipofisarias demostrables es muy poco frecuente.^{228,229} Sin embargo, aproximadamente el 30% de los pacientes sometidos a resección del adenoma exhiben un crecimiento tumoral persistente o un crecimiento progresivo hasta 37 años después de la cirugía.²³⁰ Los tumores se consideran agresivos si son resistentes al tratamiento médico y exhiben recurrencias múltiples a pesar de los rigurosos enfoques quirúrgicos, médicos y de radioterapia.²³¹ Los adenomas agresivos, anteriormente denominados adenomas atípicos, son invasivos, con un índice proliferativo Ki-67 elevado y un aumento de la actividad mitótica^{231,232} (fig. 9.21). En una serie de 121 pacientes consecutivos sometidos a resección tumoral

hipofisaria por vía transefenoidal, 18 fueron clasificados como atípicos.²³³ Estos tumores crecen de forma agresiva y a menudo persisten o recurren después de la cirugía. En un estudio de 50 adenomas agresivos, más del 80% eran macroadenomas, y el 42% habían invadido el seno cavernoso.²³⁴ Pueden desarrollarse a partir de cualquiera de los tipos celulares hipofisarios y alrededor del 20% de ellos secretan activamente GH o PRL; de modo más ocasional secretan ACTH. Varios tipos histológicos son en particular propensos al crecimiento agresivo como los adenomas corticotropos asintomáticos.¹⁸⁶ No se han efectuado estudios prospectivos controlados que hayan evaluado de forma rigurosa las tasas de recidiva postoperatoria de estos tumores, y la utilidad de la p53 como marcador pronóstico se ha cuestionado. Por otro lado, no hay evidencias convincentes de que estos tumores experimenten transformación maligna. No obstante, los adenomas invasivos recidivantes o persistentes, con elevados índices de Ki-67, apuntan a valorar un posible diagnóstico, en cualquier caso infrecuente, de neoplasia maligna, descartando la presencia de metástasis.²³⁵

Tumores hipofisarios malignos

Muy ocasionalmente, los tumores hipofisarios metastatizan, bien fuera del sistema nervioso central o bien formando un foco separado en el cerebro, representan el 0,2% de los adenomas hipofisarios.²³⁶ Dado que no hay marcadores celulares que distingan con claridad la invasividad agresiva de la condición maligna, la detección de una metástasis extracraneal es un requisito previo para el diagnóstico de neoplasia maligna hipofisaria.²³⁷ Cuando se producen, estos cánceres secretan



Características de la OMS de 2017

- Infiltración de tejidos blandos y huesos vecinos
- Crecimiento rápido
- Recidiva
- Resistencia al tratamiento convencional
- Recuento mitótico elevado/índice Ki-67

• **Figura 9.21** Adenomas hipofisarios agresivos. Criterios diagnósticos propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las imágenes histológicas corresponden a un adenoma secretor de hormona adeno-corticotrópica (ACTH) atípico. (Tomado de Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, et al. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. *J Neurosurg.* 2011;114:336–344; Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol.* 2017;134:521–535.)

en su mayoría ACTH o PRL. Como las mutaciones de *HRAS* son inhabituales en los carcinomas hipofisarios metastásicos a distancia –no así en los correspondientes tumores o adenomas no invasivos hipofisarios primarios–,^{169,238} es posible que tales mutaciones sean importantes para detectar las progresiones a transformación maligna, por lo demás infrecuentes.

La temozolomida, un fármaco alquilante que induce daño en el ADN para alterar la transcripción génica, se ha empleado contra tumores hipofisarios agresivos, en pacientes que no responden a otros abordajes o con evidencia de carcinoma hipofisario. Los resultados de la reducción del tumor o la supresión hormonal han sido muy variables, con respuestas iniciales en aproximadamente la mitad de los pacientes.²³⁹ Se recomienda que la terapia farmacológica se revalúe después de tres ciclos de tratamiento. Aunque la O⁶-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT) puede predecir en la eficacia del medicamento, se han referido usos variables de la valoración de su expresión en muestras de tumores hipofisarios.²⁴⁰⁻²⁴³

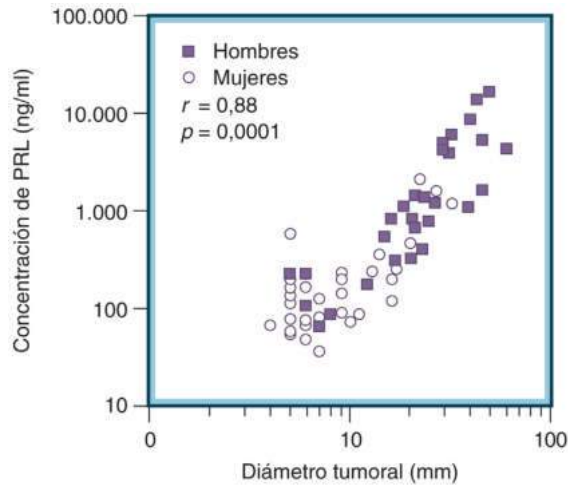
Adenomas secretores de prolactina

Los prolactinomas son los tumores hipofisarios secretores hallados con más frecuencia, y su incidencia anual aproximada es de 30 por 100.000 personas.²¹⁴ Tal incidencia sería muy superior si se incluyeran en el recuento los microadenomas detectados en alrededor del

11% de las hipófisis en estudios de autopsia, el 46% de los cuales presentan inmunotinción positiva para PRL.²²² La relación hombre:mujer para los microprolactinomas es de 20:1, y es similar la referida a los macroadenomas. Tanto las concentraciones de PRL como el tamaño tumoral suelen mantenerse estables, si bien, en ciertos casos, los valores de PRL tienden con el tiempo a la baja. Los microadenomas llegan en ocasiones a desaparecer tras suspender el tratamiento con un agonista de la dopamina, si bien entre el 7 y el 14% de los microadenomas continúan creciendo.²⁴⁴ Además, los prolactinomas más pequeños remiten a veces después del embarazo y la lactancia.²⁴⁵

Los macroprolactinomas presentan mayor propensión al crecimiento y su tamaño tumoral se correlaciona con las concentraciones séricas de PRL (fig. 9.22), por lo que un valor de PRL superior a 200 ng/ml es altamente indicativo de tumor hipofisario secretor de PRL. Aunque los prolactinomas son más del 75% del total de los adenomas hipofisarios femeninos,²¹⁴ los masculinos son de mayor tamaño. En 45 hombres y 51 mujeres con prolactinomas, la PRL sérica media fue de 2.789 ± 572 ng/ml y 292 ± 74 ng/ml, respectivamente. Los prolactinomas son mayores en los hombres que en las mujeres (26 ± 2 mm frente a 10 ± 1 mm), y muestran asimismo mayor invasividad y evidencia histológica de un crecimiento más rápido.

Las concentraciones de PRL de más de 200 ng/ml pueden obedecer al uso de fármacos como la risperidona; en cambio, las superiores



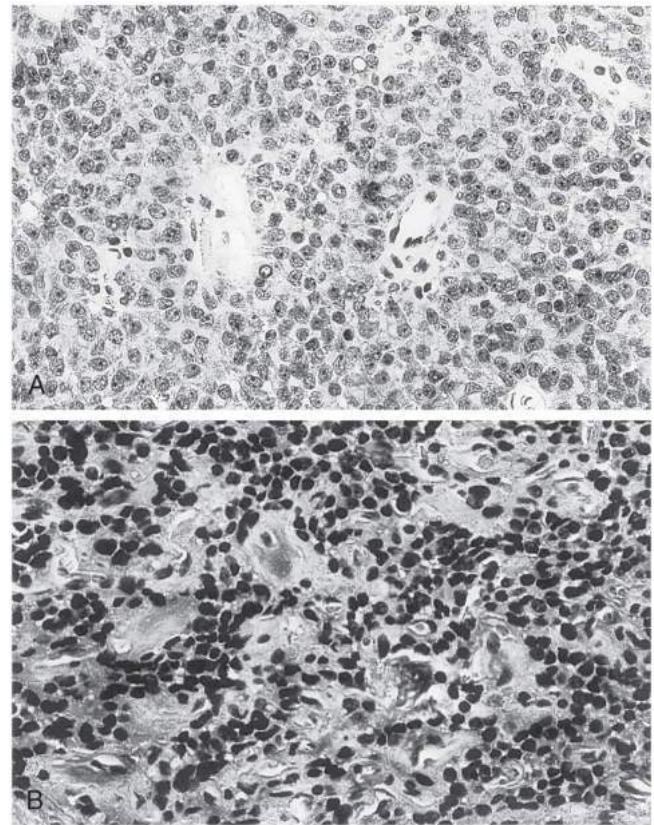
• **Figura 9.22** Los tumores secretores de prolactina (PRL) son macroadenomas con mayor frecuencia en los hombres ($n = 31$) que en las mujeres ($n = 45$). Las concentraciones séricas de prolactina guardan una correlación adecuada con el tamaño tumoral. (Adaptado de Danila DC, Klibanski A. Prolactin secreting pituitary tumors in men. *Endocrinologist*. 2001;11:105–111.)

a 500 ng/ml solo se registran en pacientes con prolactinomas.²⁴⁶ Por el contrario, una concentración menor de PRL inferior a 200 ng/ml en un paciente con macroadenoma indica que es probable que el tumor no produzca PRL, si bien la hiperprolactinemia puede originarse como consecuencia de la presión de la masa sobre el tallo hipofisario o la circulación porta, interrumpiendo probablemente el control inhibitorio de la dopamina.²⁴⁷ Es importante reseñar que los microprolactinomas se asocian a veces a concentraciones de PRL que oscilan entre elevaciones mínimas y cientos de nanogramos por mililitro. Sin embargo, cuando en un paciente con un macroadenoma pequeño se detecta una concentración aproximada de PRL de 200 ng/ml, resulta prudente proceder como primera opción a tratamiento médico. Si el tumor es realmente un prolactinoma, el tratamiento con un agonista de la dopamina debe reducir los valores de PRL y el tamaño tumoral. Si el tumor no se retrae, es probable que la masa no sea secretora y que el hiperprolactinoma se genere por efecto de la compresión del tallo.

Anatomía patológica y patogenia

Aunque más del 99% de los prolactinomas no son malignos y, a menudo, netamente delimitados sin evidencia de invasión, alrededor de la mitad de ellos pueden invadir estructuras locales²⁴⁸ (fig. 9.23). Los tumores invasivos tienden a exhibir mayor actividad mitótica y son más celulares y pleomorfos. La invasión de duramadre, hueso o estructuras venosas adyacentes puede caracterizar una forma de prolactinoma intermedia entre la variedad benigna, de delimitación neta, y los tumores malignos, muy poco habituales. Los tumores invasivos que no metastatizan se consideran benignos. La inmunotinción de PRL confirma el diagnóstico de prolactinoma, que suele diferenciarse de la hipófisis normal adyacente, pero que no está realmente encapsulado. Estos tumores presentan una «seudocápsula» compuesta por células adenohipofisarias comprimidas y una red de fibras de reticulina. En torno al 20% de los macroprolactinomas contienen áreas hemorrágicas, normalmente no asociadas a características de apoplejía y que pueden remitir.²⁴⁹

En su mayoría, los prolactinomas son de crecimiento lento, se desarrollan de forma esporádica y, en general, aislada, y son los tumores hipofisarios asociados a MEN1 más comunes, presentes aproximada-



• **Figura 9.23** A. Adenoma secretor de prolactina densamente granulado. B. Adenoma hipofisario productor de prolactina extirpado quirúrgicamente en un paciente tratado con un agonista de la dopamina en el período preoperatorio. Las células del adenoma son pequeñas y tienen un núcleo oscuro y un delgado ribete de citoplasma. Se observa una leve acumulación de tejido conjuntivo intersticial. (Tinción de hematoxilina y eosina, aumento original $\times 400$.) (Microfotografía por cortesía del Dr. Kalman Kovacs, University of Toronto, Toronto, Canadá.)

mente en un 20% de un linaje familiar extenso.^{250,251} Se han descrito prolactinomas familiares sin ninguna otra característica propia del MEN1²⁵² y, en casos aislados, los prolactinomas afectan también a pacientes con mutaciones de AIP de línea germinal.²⁵³ La hiperprolactinemia derivada de la secreción ectópica de un tumor de células epiteloides perivasculares se resolvió después de la resección de la masa abdominal.²⁵⁴

La entidad de prolactinomas gigantes se ha atribuido a los tumores agresivos que representan $< 5\%$ de los prolactinomas que exhiben niveles muy altos de PRL (> 1.000 ng/ml) con un diámetro mayor de 40 mm y con una alta preponderancia masculina (9:1).²⁵⁵ Aunque estos tumores invasivos generalmente responden bien a los agonistas dopaminérgicos, un subgrupo es altamente invasivo y requiere cirugía, especialmente si los efectos masa no se resuelven.^{251,256} Los niveles de PRL pueden disminuir con la terapia con cabergolina o la cirugía, pero la recuperación de la función gonadal solo se observa aproximadamente en el 30% de estos pacientes. Las tasas de recurrencia en estos tumores agresivos son altas, y se requiere repetir la cirugía y/o radioterapia además de dosis altas de cabergolina.

Características clínicas

Los prolactinomas suelen ser objeto de atención por síntomas o signos relacionados con la hiperprolactinemia o con el tamaño o la invasividad tumorales (tabla 9.16).

TABLA 9.16 Signos y síntomas de los prolactinomas

Asociados a masa tumoral	Asociados a hiperprolactinemia
Anomalías del campo visual	Amenorrea, oligomenorrea, infertilidad
Visión borrosa o agudeza visual reducida	Disminución de la libido, impotencia, eyaculación precoz, disfunción eréctil, oligospermia
Síntomas de hipopituitarismo	Galactorrea
Cefaleas	Osteoporosis
Parálisis de pares craneales	
Apoplejía hipofisaria	
Convulsiones (lóbulo temporal)	
Hidrocefalia (infrecuente)	
Exoftalmos unilateral (infrecuente)	

Hiperprolactinemia

Los tumores secretores de PRL, tanto grandes como pequeños, presentan signos y síntomas de hiperprolactinemia. Trastornos como irregularidades menstruales, disfunción sexual, galactorrea,²⁵⁷ osteopenia²⁵⁸ y deterioro de la calidad de vida²⁵⁹ son atribuibles a elevación de la PRL y presencia de un tumor. La PRL elevada causa disfunción sexual por un efecto de retroalimentación de asa corta sobre la pulsatilidad de la gonadotropina, presumiblemente por inhibición de la frecuencia y la amplitud de los pulsos de GnRH²⁶⁰ y LH. Los valores altos de PRL también inhiben directamente las funciones ovárica y testicular. Las mujeres con prolactinomas presentan amenorrea, oligomenorrea, menorragia, retraso de la menarquia o menstruación regular con fase lútea corta, que puede provocar infertilidad. Las pacientes también refieren alteraciones de la libido y sequedad vaginal. En los hombres, la disfunción sexual suele manifestarse con pérdida o disminución de la libido, impotencia, eyaculación precoz o disfunción eréctil intracoital, oligospermia o azoospermia.²⁶¹

Hasta el 50% de las mujeres y el 35% de los hombres con prolactinomas presentan galactorrea, y tal diferencia porcentual se debe a que el tejido mamario masculino es menos sensible a los efectos lactógenos de la hiperprolactinemia. La galactorrea es a veces pasada por alto si no se induce de forma activa. La densidad ósea puede disminuir en los hombres y las mujeres como consecuencia de la carencia de esteroides sexuales inducida por la hiperprolactinemia y, en las mujeres, se ha notificado un aumento de las fracturas vertebrales detectadas radiológicamente.²⁶²

Efectos de masa tumoral

Los prolactinomas se manifiestan en ocasiones por efecto del tamaño o la invasividad del tumor. Los microadenomas pueden ser desde tumores por completo asintomáticos, detectados en la autopsia con un diámetro de apenas 2-3 mm, hasta formaciones de mayor tamaño, aunque siempre menores de 10 mm de diámetro. A pesar de sus reducidas dimensiones, estos tumores son a veces invasivos. En cambio, los macroadenomas varían desde formas no invasivas o difusas, de en torno a 1 cm de diámetro, hasta tumores grandes, que afectan a estructuras paraselares. Los signos y síntomas provocados por los tumores grandes o invasivos se relacionan a menudo con efectos compresivos sobre estructuras visuales. Entre los signos y síntomas susceptibles de valoración subjetiva se cuentan defectos bitemporales, hemianopsia bitemporal y pérdida de agudeza visual. Las cefaleas son comunes, mientras que las convulsiones (por extensión al lóbulo temporal) y la hidrocefalia²⁶³ rara vez se detectan, al igual que sucede con el exoftalmos unilateral. Los tumores pueden invadir los senos cavernosos, aunque las parálisis de pares craneales son inhabituales. Las agresiones súbitas, como la apoplejía hipofisaria, suelen ser la causa habitual de estas parálisis, que a veces son los síntomas de presentación. También es posible detectar

un prolactinoma accidentalmente, en una RM o una TC realizada con otro propósito clínico no relacionado.

Evaluación

En pacientes con tumores hipofisarios es necesario medir las concentraciones séricas de PRL y, a la inversa, en los que dichas concentraciones son altas y no completamente explicables por un motivo concreto (como embarazo o exposición a fármacos neurolépticos) debe considerarse la presencia de un tumor hipofisario. Los prolactinomas pueden coexistir con otras causas de hiperprolactinemia, como administración de neurolépticos (v. capítulo 8). Incluso las elevaciones de la PRL mínimas o moderadas deben investigarse, ya que en ocasiones indican presencia de un tumor hipofisario grande que no secreta PRL. Las concentraciones de esta se correlacionan con el tamaño del tumor y suelen ser superiores en los hombres. De modo ocasional, es posible que un paciente con una PRL sérica muy alta registre un resultado «normal» si no se evalúan las diluciones séricas, en un fenómeno conocido como «efecto gancho con dosis altas».²⁶⁴ En cambio, la PRL sérica aumenta a veces por presencia de PRL de alto peso molecular, que es un lactógeno más débil que la molécula de PRL monomérica. Aunque en general clínicamente inactiva, la macroprolactinemia también se da en pacientes con tumores hipofisarios. Los adenomas hipofisarios se diagnostican en alrededor del 20% de los casos de macroprolactinemia, algunos de los cuales se asocian a galactorrea, oligo- o amenorrea, o disfunción eréctil y disminución de la libido. Así pues, la valoración de la macroprolactinemia por precipitación de polietilenglicol ha de efectuarse en pacientes con concentraciones elevadas confirmadas de PRL y pocas o ninguna de las características clínicas de la hiperprolactinemia.²⁶⁵

A menudo, una anamnesis detenida revela síntomas o signos de presencia de masa, como anomalías del campo visual, disminución de la agudeza visual, visión doble o borrosa, rinorrea de LCR, cefaleas, diabetes insípida e hipopituitarismo. Los pacientes han de ser interrogados también sobre sus antecedentes sexuales, con alusión expresa al inicio de la menarquia, regularidad de la menstruación, fertilidad, libido, potencia sexual y capacidad para mantener la erección. Asimismo, se han de indagar los antecedentes de galactorrea. La coexistencia de galactorrea y amenorrea apunta a un diagnóstico de adenoma hipofisario, si no se demuestra otra posible opción.

La PRL está elevada, asimismo, en un 50% de los casos de acromegalia.²⁶⁶ Los pacientes que se hallan en las primeras etapas o que presentan afectación leve, o los que padecen adenomas acidófilos de células madre, pueden presentar escasos signos patentes de exceso de GH. Como la molécula de la GH humana tiene propiedades lactógenas similares a las de la PRL,²⁶⁷ los signos y síntomas de prolactinoma son a veces imitados por el tumor secretor puro de GH, y es necesaria en tales casos la medición del IGF-1 sérico. Las concentraciones incrementadas de PRL se detectan ocasionalmente en pacientes con tumores secretores de TSH. Otras funciones de las hormonas hipofisarias deben valorarse, con objeto de determinar la posible presencia de hipopituitarismo. El diagnóstico definitivo de prolactinoma se confirma mediante RM.

Tratamiento

Los resultados óptimos del tratamiento del prolactinoma comprenden normalización de las concentraciones de PRL (y de los signos y síntomas asociados) y eliminación o contracción completa del tumor, con reversión de los efectos de masa tumoral. De manera específica, es preciso restablecer la función sexual y la fertilidad, previamente anómalas, detener la galactorrea, mejorar la reducción de la densidad ósea, erradicar el tumor o disminuir su tamaño sin alterar las funciones hipofisarias e hipotalámicas, y normalizar la visión, si está alterada.

TABLA 9.17 Tratamiento con agonistas de la dopamina de los prolactinomas^a

	Bromocriptina ^b (2,5-7,5 mg/día)	Cabergolina ^b (0,5-1 mg dos veces a la semana)
PRL normalizada (rango, 40-100%)		
Macroadenomas	70	80
Microadenomas	65	70
Menstruación reanudada (rango, 40-100%)		
Macroadenomas	70	80
Microadenomas	85	80
Reducción del tamaño del tumor (rango, 20-100%)		
No	20	20
Hasta el 50%	40	55
El 50% o más	40	25
Mejora del campo visual (rango, 33-100%)	90	70
Intolerancia a los fármacos	15	5

^aLa cabergolina de acción prolongada ha mejorado el cumplimiento terapéutico y tiene menos efectos secundarios digestivos. En cuanto a la fertilidad, es preferible la bromocriptina, ya que es de acción más corta y puede interrumpirse de inmediato tras la confirmación de un embarazo.

^bValores = % de pacientes.

Datos tomados de Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:904-909; Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2518-2522; Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:273-288.

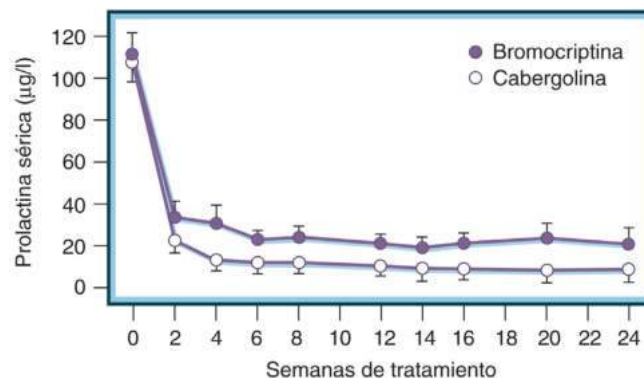
Tratamiento médico

El abordaje médico de los prolactinomas con fármacos agonistas de la dopamina se ha recomendado reiteradamente como tratamiento de elección²⁶⁸ (tabla 9.17).

Bromocriptina

La bromocriptina, un alcaloide del cornezuelo semisintético con efecto agonista de la dopamina, aminora las concentraciones de PRL, restablece la función menstrual anómala en el 80-90% de las pacientes, induce contracción de los prolactinomas, restaura la función sexual alterada y resuelve la galactorrea.²⁶⁹ La mejora de las anomalías del campo visual se registra en alrededor del 90% de los casos.²⁷⁰ La suspensión del fármaco puede dar lugar a una rápida expansión tumoral.²⁷¹ En ocasiones, los tumores que remiten durante el tratamiento con bromocriptina no ven aumentadas sus dimensiones al interrumpir el uso del fármaco. En un subgrupo de pacientes, la hiperprolactinemia desaparece de manera espontánea tras una observación a largo plazo. En contadas ocasiones, la bromocriptina disminuye las concentraciones de PRL aun con continuidad de la expansión tumoral, si bien, cuando los tumores se desarrollan mientras se aplica tratamiento con agonistas de la dopamina, suele registrarse incremento simultáneo de la PRL.

Aunque se empleen dosis altas de bromocriptina, ciertos pacientes son total o parcialmente resistentes a sus efectos, así como a los de la cabergolina.²⁷² Con relativa frecuencia, resulta difícil normalizar por completo las concentraciones de PRL en pacientes en los que los valores iniciales son



• **Figura 9.24** Comparación de la inhibición de las concentraciones de prolactina con bromocriptina y cabergolina en mujeres con hiperprolactinemia. (Tomado de Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med.* 1996;331:904-909.)

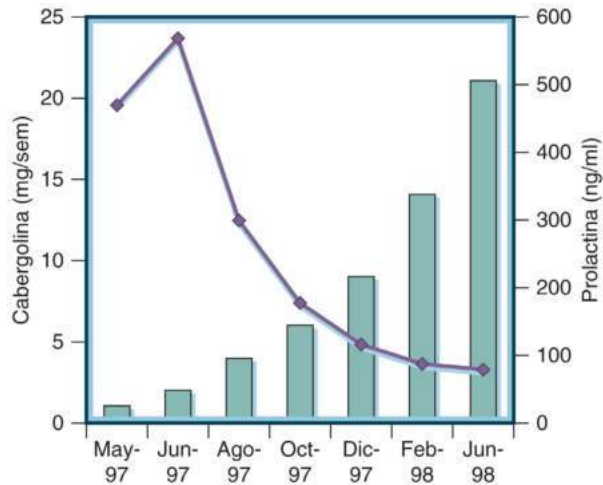
muy altos, si bien estos pacientes responden con sustancial disminución del tamaño tumoral y, a veces, con mejora de la función sexual. Se ha notificado que, en ciertos casos, los aumentos de la dosis o los cambios en la formulación del agonista de la dopamina logran una mayor normalización de la PRL;²⁷² no obstante, muchos mantienen concentraciones de PRL elevadas, con independencia del tratamiento utilizado. La resistencia a los agonistas de la dopamina puede obedecer a reducción de los sitios de unión al receptor D₂ o a polimorfismos en los genes de los receptores.²⁷³

La bromocriptina contrae los prolactinomas, restringiendo el tamaño de las células tumorales, incluidas sus áreas citoplásmica, nuclear y nucleolar.²⁷⁴ Los cortes histológicos aparecen muy densos, como consecuencia del pequeño tamaño celular y de la condensación de núcleos (v. fig. 9.23). El ARNm y la síntesis de la PRL son inhibidos, la exocitosis se reduce, el número de gránulos secretores de PRL disminuye y el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi experimentan involución. El efecto neto de todo ello es la disminución del volumen celular, y puede producirse también necrosis tumoral celular.²⁷⁵

La fibrosis perivascular observada en los prolactinomas de pacientes tratados con bromocriptina se ha atribuido a la dificultad de la resección tumoral. Sin embargo, el tratamiento previo con bromocriptina no repercute en las tasas de éxito quirúrgico;²⁷⁶ el fármaco resultó un útil complemento en la microcirugía transfenoidal de los macroprolactinomas.²⁷⁷ Incluso los tumores mayores y los de concentraciones de PRL más altas responden bien a 2,5 mg/día de bromocriptina. Con frecuencia, las dosis mayores no resultan más eficaces. Una vez establecidos los efectos positivos sobre el tamaño tumoral, la amenorrea y la galactorrea, algunos pacientes se mantienen de manera satisfactoria con dosis inferiores, aunque rara vez sin medicación.

Cabergolina

Puesto que la cabergolina tiene una duración de acción más prolongada que la bromocriptina y suele administrarse una o dos veces por semana, ha superado a esta última como primera opción en la mayoría de los casos, salvo en pacientes que desean quedar embarazadas.²⁷⁰ La larga semivida de la cabergolina se debe a su elevada afinidad por los receptores D₂ lactótrofos y a la mayor propensión del fármaco a permanecer en el tejido hipofisario. En estudios farmacocinéticos, la cabergolina redujo las concentraciones de PRL según un patrón relacionado con la dosis.²⁷⁸ Tales concentraciones se normalizaron en el 83% de 459 mujeres con hiperprolactinemia tratadas con cabergolina (0,5-1 mg 2 veces/semana) y en el 52% de las que recibieron bromocriptina (2,5-5 mg 2 veces/día). La cabergolina también fue más eficaz que la bromocriptina en el restablecimiento de los ciclos ovulatorios y la fertilidad (72% frente a 52%; $p < 0,001$), fue mejor tolerada y generó menos —aunque similares— efectos secundarios (fig. 9.24). El tamaño



• **Figura 9.25** Disminución gradual de los niveles de PRL (rombos) concordante con un aumento gradual de las dosis de cabergolina en un paciente con un macroadenoma secretor de prolactina (barras). (Reproducido a partir de Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary*. 2005;8:43–52.)

tumoral disminuyó en 11 de 15 pacientes con macroadenomas, y la menstruación se reanudó en tres de cuatro mujeres premenopáusicas.²⁷⁹ En 85 pacientes con macroprolactinomas que recibieron cabergolina (de 0,25-10,5 mg/semana), las concentraciones de PRL se normalizaron en el 61% de los casos y disminuyeron al menos en un 75% en 24 pacientes adicionales, en tanto que el tamaño tumoral se redujo en un 66%. Un grupo de nueve pacientes mostró resistencia a la cabergolina, incluso con dosis de hasta 7 mg/semana.²⁷² El fármaco también mejora radicalmente la cefalea asociada a prolactinoma.²⁸⁰

Los prolactinomas con resistencia completa o sustancial a la medicación son inhabituales. Hasta el 15% de los pacientes que reciben dosis óptimas de cabergolina no logran normalizar los niveles de PRL o exhiben menos del 50% de reducción de masa tumoral. Muchos de estos pacientes responden a dosis más altas de cabergolina (fig. 9.25).²⁸¹ La mayoría de los casos pueden ser de resistencia parcial (es decir, con contracción del tumor y disminución de las concentraciones de PRL, pero sin llegar a su normalización). Estos pacientes pueden necesitar cirugía o radioterapia. Cuando el crecimiento tumoral está controlado bajo tratamiento, las concentraciones de PRL persistentemente elevadas han de abordarse, evaluando y tratando los trastornos reproductivos u óseos específicos causados por la hiperprolactinemia.

Administración

La pertinente atención al modo de administración del agonista de la dopamina debe evitar o minimizar los potenciales efectos adversos (fig. 9.26). Las dosis iniciales usuales son de 1,25 mg de bromocriptina (diarios) o 0,25 mg de cabergolina (semanales). Las dosis se incrementan de modo gradual, en función de la tolerancia, o se reducen, dependiendo de la tolerabilidad, comenzando con una dosis pequeña con alimento antes de acostarse. Al principio, los pacientes deben evitar las actividades que induzcan vasodilatación periférica (p. ej., baños calientes), para aminorar el riesgo de hipotensión postural. Si los efectos secundarios resultan problemáticos, la dosis subsiguiente ha de reducirse a la mitad, continuando después con aumentos graduales hasta alcanzar las concentraciones eficaces. En ocasiones, resulta beneficioso alternar ambos fármacos. La aplicación de bromocriptina intravaginal se ha recomendado como medio de aliviar los episodios gastrointestinales adversos.²⁸² Los agonistas dopaminérgicos también son efectivos para reducir el tamaño del prolactinoma quístico de manera persistente.²⁸³

La remisión de la hiperprolactinemia puede producirse aproximadamente en un 20% de los pacientes en los que los agonistas dopaminérgicos son reducidos y luego suspendidos. En general, la retirada

solo debe intentarse después de al menos 2 años de tratamiento y en los pacientes sin evidencia de invasión tumoral.^{268,284} Se ha recomendado la disminución gradual de la cabergolina antes de finalizar el tratamiento. Los predictores para alcanzar la normoprolactinemia después de la suspensión del tratamiento incluyen un requerimiento de dosis más bajas de cabergolina con reducción evidente o resolución de la masa tumoral.²⁸⁵ Las recurrencias después de la suspensión tienen más probabilidades de aparecer en los macroadenomas y ocurren aproximadamente en el 30% de los pacientes.^{244,284,286,287}

A diferencia de los adultos, alrededor del 75% de los prolactinomas infantiles son macroadenomas grandes.²⁸⁸ En una cohorte de 77 niños y adolescentes con macroprolactinomas, los factores asociados con la resistencia a los agonistas dopaminérgicos que aparece en el 25% de los pacientes incluyeron una menor edad de presentación, niveles más altos de PRL y tumores más grandes.²⁸⁹

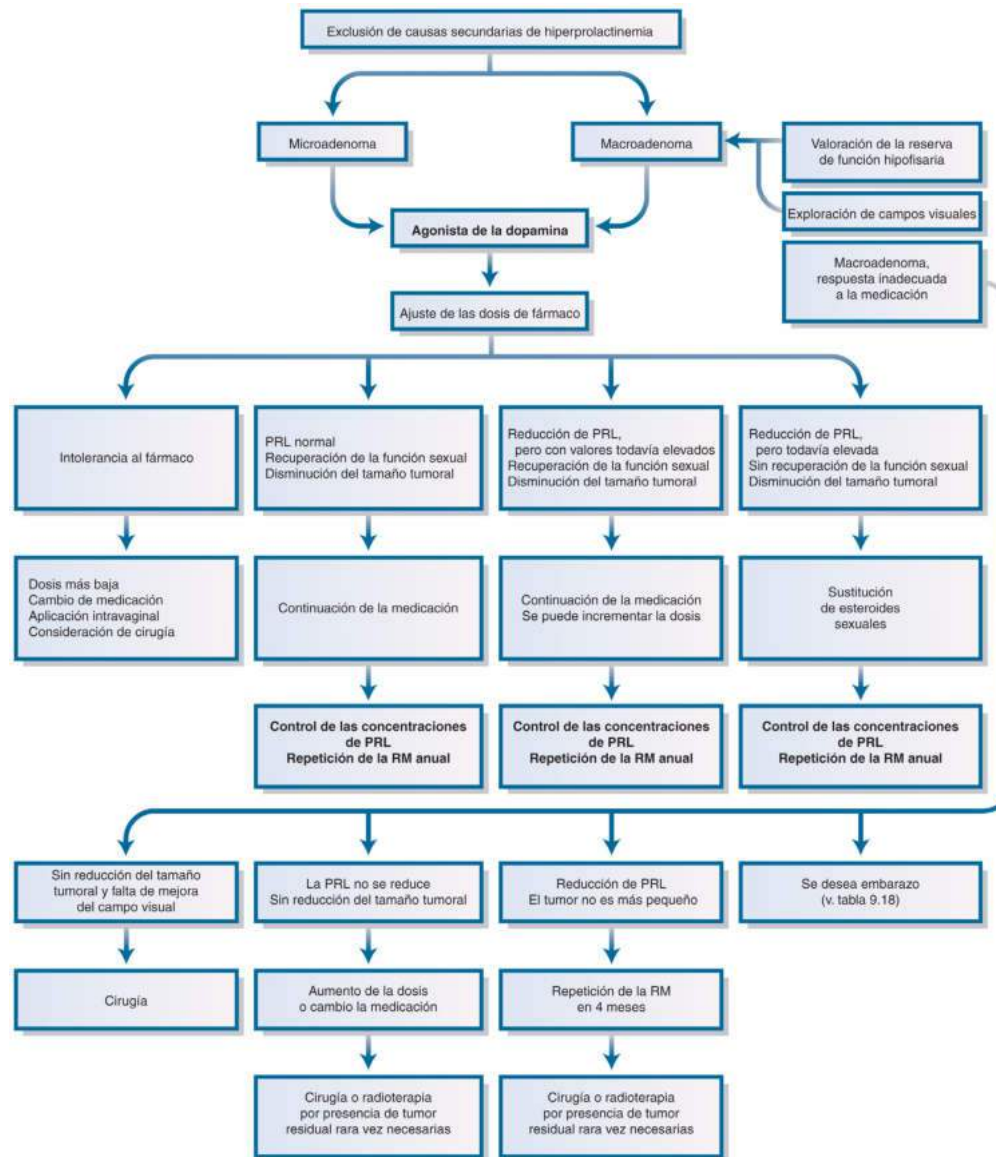
Efectos adversos de los agonistas de la dopamina

Los efectos secundarios de los agonistas de la dopamina son frecuentes. Las náuseas afectan hasta a un 50% de los pacientes, y se registran también obstrucción nasal, depresión y vasoespasmio digital. Este último es más grave con dosis altas, según se aprecia en enfermos de parkinsonismo. La hipotensión postural, infrecuente, produce pérdida de conocimiento y se suele evitar controlando cuidadosamente la posología. Los signos y síntomas de psicosis o de reagudización de una psicosis preexistente se observan hasta en el 1,3% de los pacientes tratados con bromocriptina.²⁹⁰ Los antecedentes de síntomas psicóticos han de suscitar cierta cautela ante el uso de estos medicamentos. Cuando la psicosis afecta a un paciente en el que los agonistas de la dopamina son claramente el tratamiento de elección, la combinación prudente de este fármaco y de un antipsicótico resulta eficaz. En tal contexto es preferible un neuroleptico que no sea un potente estimulador de la PRL, como la olanzapina. Durante el uso de agonistas de la dopamina, la rinorrea del LCR afecta hasta al 6,1% de los pacientes con macroadenomas, algunos de los cuales son más resistentes a ellos.²⁹¹ Otros efectos secundarios importantes referidos de forma ocasional son la disfunción hepática y las arritmias cardíacas. Cuadros como fibrosis retroperitoneal, derrame y engrosamiento pleurales e insuficiencia mitral restrictiva se han notificado en pacientes que toman dosis altas de bromocriptina.^{292,293} La hipersexualidad con control de impulsos desordenados puede ocurrir con la restauración del eugonadismo o puede ser un efecto directo de la dopamina.²⁹⁴

En pacientes con enfermedad de Parkinson, las dosis importantes de agonistas de la dopamina derivados del cornezuelo de centeno incrementan el alcance de la insuficiencia moderada o grave en al menos una válvula.²⁹⁵ Tales observaciones con las dosis altas de derivados del cornezuelo de centeno suelen suscitar inquietud en pacientes con tumores hipofisarios que, en su mayoría, necesitan dosis bastante inferiores. Diversos informes no han hallado evidencias de que las dosis bajas de cabergolina expongan a los pacientes a un riesgo significativo de valvulopatía,²⁹⁶ mientras que algunos han planteado la posibilidad de que la valvulopatía se asocie a las dosis endocrinas estándar de cabergolina empleadas para tratar los prolactinomas. Cien pacientes estudiados prospectivamente con hiperprolactinemia que estuvieron expuestos a agonistas dopaminérgicos durante 124 meses de mediana y que recibieron una mediana de dosis acumulativa de 277 mg de cabergolina no mostraron ni alteraciones de la función de la válvula cardíaca ni calcificaciones.²⁹⁷ En un estudio transversal de 747 pacientes con hiperprolactinemia, no hubo asociaciones de dosis acumuladas de agonistas de la dopamina y valvulopatía cardíaca.²⁹⁸ Estos resultados se confirmaron en un seguimiento de 192 de estos pacientes.²⁹⁹

Radioterapia

La radioterapia en acelerador lineal es eficaz en el control o la reducción del tamaño de los prolactinomas. No obstante, para que este abordaje alcance su efecto máximo han de pasar años. La dosis de radiación habitualmente recomendada es de 4.500 a 4.600 cGy y, con ella, la normalización de la PRL se logró en 18 de 36 pacientes, tras una media



• **Figura 9.26** Tratamiento del prolactinoma. Tras descartar las causas secundarias de hiperprolactinemia, las decisiones terapéuticas posteriores se basan en los datos radiológicos y los criterios bioquímicos. PRL, prolactina; RM, resonancia magnética.

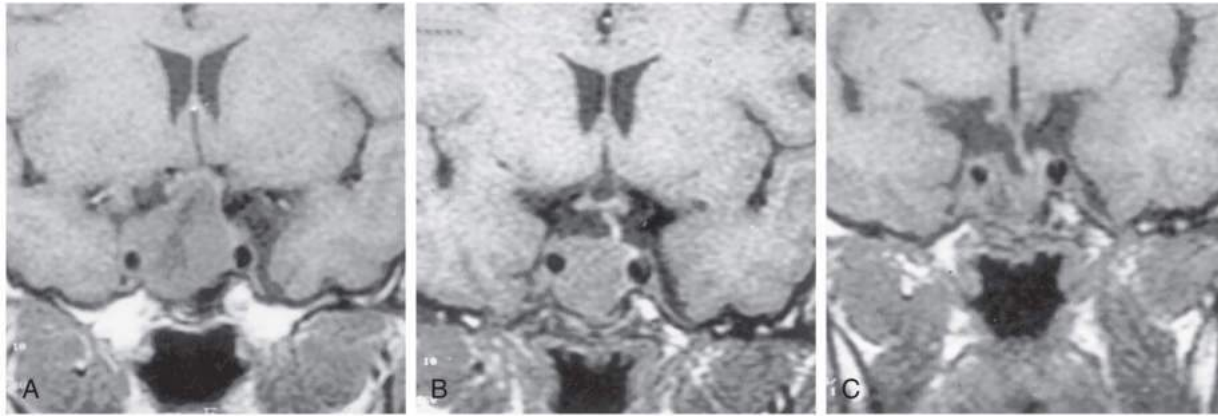
de 7,3 años de tratamiento.³⁰⁰ Uno de los efectos secundarios de la radiación es el hipopituitarismo. De 36 pacientes con prolactinomas, el 83% de los cuales exhibían respuestas de GH normales a la hipoglucemia inducida por insulina antes del tratamiento, 34 registraban carencia de GH 9-12 años después de la radioterapia.³⁰⁰ La radiocirugía estereotáctica es a menudo eficaz contra los prolactinomas resistentes o intolerantes a los agonistas de la dopamina.³⁰¹

Cirugía

La cirugía endoscópica transfenoidal endonasal se ha utilizado para resear prolactinomas. La mayoría de los pacientes con microprolactinomas experimentan la normalización de los niveles de PRL y, en general, alrededor del 50% de los pacientes con macroprolactinomas entran en remisión después de la cirugía.³⁰² La tasa de éxito de la cirugía hipofisaria está determinada por la experiencia del cirujano y se correlaciona inversamente con el tamaño tumoral y las concentraciones séricas de PRL.²⁷⁶ En una recopilación de resultados de 31 series quirúrgicas publicadas, la PRL sérica se normalizó en el 71% de 1.224 pacientes con microprolactinomas. Estudios más recientes

informan tasas de curación hasta del 100% para microprolactinomas logradas por cirujanos con alto volumen de cirugías.³⁰² Sin embargo, es muy habitual después de la operación encontrarse con una alta tasa de recurrencias de la hiperprolactinemia. La resección completa de macroprolactinomas, especialmente en tumores invasivos grandes, es difícil de lograr, y los niveles de PRL en el suero en el postoperatorio se normalizaron inicialmente solo en el 32% de los pacientes, con una tasa de recurrencia del 19 al 45%.³⁰³

Aunque los resultados del tratamiento médico son superiores a los de la cirugía, sigue existiendo un papel para la cirugía, especialmente en los adenomas resistentes a la terapia con agonistas dopaminérgicos que son particularmente adecuados para la cirugía. Si la extirpación del tumor es solo parcial, se podría considerar la radioterapia complementaria, ya que la segunda cirugía generalmente se asocia con una tasa de complicaciones más alta. La cirugía transfenoidal profiláctica debe considerarse en mujeres cuyos prolactinomas son lo suficientemente grandes como para representar una amenaza para la visión durante el embarazo. Un subgrupo de pacientes no puede tolerar los agonistas dopaminérgicos, y otros prefieren la cirugía y rechazan la medicación.



• **Figura 9.27** Reducción del tamaño de un macroadenoma con cabergolina en una mujer que presentó esta lesión a las 22 semanas de embarazo (A), cuando la prolactina era de 488 µg/l (B), y ulterior disminución mayor a las 3 semanas del parto (C). (Reproducido a partir de Liu C, Tyrrell JB. Successful treatment of large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary*. 2001;4:179–185.)

TABLA 9.18 Tratamiento de pacientes con prolactinomas que planifican un embarazo

Microadenoma	Macroadenoma
Interrupción del agonista de la dopamina cuando la prueba de embarazo es positiva	Consideración de la cirugía antes del embarazo Comprobación de la sensibilidad a la bromocriptina antes del embarazo Control expectante y frecuente de los campos visuales
Exploraciones periódicas del campo visual durante el embarazo	Administración de bromocriptina si hay afectación visual O bien, continuación de la bromocriptina a lo largo del embarazo si el tumor ha afectado previamente a la visión
Resonancia magnética (RM) a las 6 semanas del parto ^a	Consideración de esteroides en dosis altas o de cirugía si la visión se ve amenazada o en caso de hemorragia del adenoma RM a las 6 semanas del parto

^aSi se considera necesario, puede obtenerse una RM hipofisaria durante el embarazo.

Quimioterapia

En los tumores secretores de PRL agresivos que no responden a otros tratamientos, la temozolomida, compuesto alquilante que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, facilita el control del crecimiento tumoral.³⁰⁴⁻³⁰⁶ La respuesta al fármaco es previsible a veces a partir del bajo grado de tinción tumoral con MGMT.^{307,308}

Embarazo

La hipófisis normal aumenta de tamaño durante el embarazo, período durante el cual es posible que lo hagan también los prolactinomas. Se estima que la incidencia del incremento de tamaño tumoral asociado a embarazo, determinado por el desarrollo de campos visuales anómalos, es del 1,4% en las mujeres con microadenomas y del 16% en las mujeres con macroadenomas.³⁰⁸ En otros informes, el riesgo de crecimiento del macroadenoma se considera que alcanza el 36%. En un análisis prospectivo, en el que 57 pacientes con microprolactinomas fueron sometidas a seguimiento mediante exploraciones de los campos visuales durante el embarazo, ninguna desarrolló trastornos de la visión.³⁰⁹

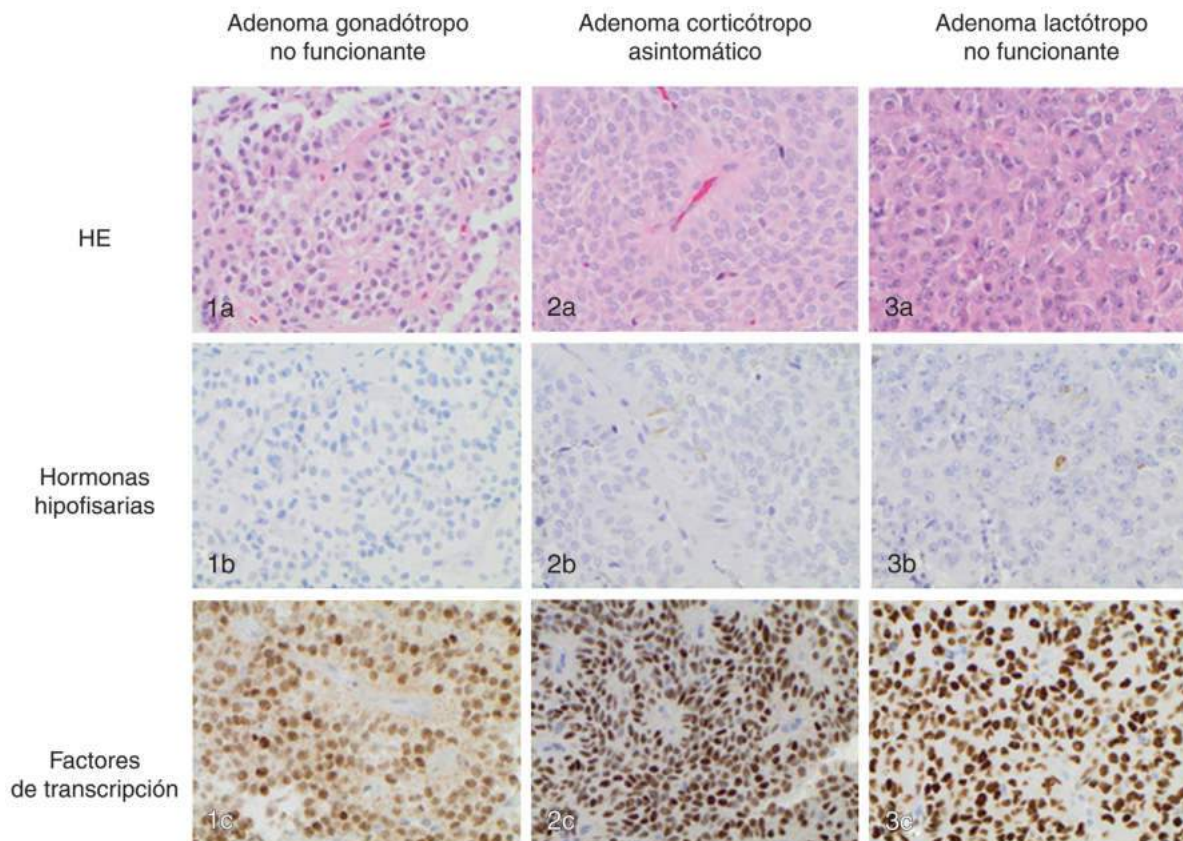
Aunque los agonistas de la dopamina se han empleado durante el embarazo para prevenir el crecimiento tumoral (fig. 9.27),³¹⁰ parece prudente reducir en lo posible la exposición fetal al fármaco.³¹¹ Se

recomienda dejar que los períodos menstruales se sucedan de modo natural durante un período de tiempo suficiente (3-4 meses) para prevenir que la falta de uno de ellos pueda deberse a embarazo (tabla 9.18). En dicho período se recomienda el uso de anticonceptivos de barrera. En un plazo de entre unos días y 1 semana desde la obtención de un resultado positivo en una prueba de hCG, la medicación debe suspenderse. En 6.239 embarazos abordados según esta pauta, el tratamiento con bromocriptina no se asoció a incremento de la tasa de abortos espontáneos o provocados, premadurez, partos múltiples o malformaciones congénitas, en relación con lo esperado en la población de control. No existen evidencias concluyentes de que haya otros agonistas de la dopamina que sean menos seguros, si bien la exposición durante el embarazo a otros preparados de tales agonistas está menos documentada. Las opciones terapéuticas para pacientes con prolactinomas que experimentan deterioro visual durante el embarazo comprenden administración de bromocriptina a lo largo de la gestación, dosis altas de esteroides y resección quirúrgica.³⁰⁸ En 53 mujeres que recibían bromocriptina, la media de peso al nacer de sus hijos fue normal, en cuatro recién nacidos se registraron anomalías congénitas, y el desarrollo físico e intelectual de los niños fue normal hasta los 9 años. En un informe de observación de 380 embarazos en mujeres tratadas con cabergolina, la exposición fetal temprana no aumentó el riesgo de aborto espontáneo o malformación fetal.³¹² En 91 pacientes con hiperprolactinemia tratadas con cabergolina antes del embarazo, el uso del fármaco se interrumpió a las 6 semanas de gestación, sin que se identificaran incrementos de abortos o malformaciones durante un período de control de hasta 60 meses.³¹³

Para evitar las posibles complicaciones neurológicas del aumento del tamaño tumoral durante el embarazo, se recomienda que las mujeres con prolactinomas se sometan a pruebas de sensibilidad de la prolactina a los agonistas de la dopamina, así como la tolerancia de estos fármacos, antes de la gestación. En caso de que los tumores no sean sensibles y no experimenten reducción asociada a agonistas de la dopamina, es apropiada la cirugía profiláctica. Si el tumor es un macroadenoma que se aproxima al quiasma óptico, la probabilidad de alteraciones visuales es mayor, por lo que resulta prudente abordar la cirugía antes del embarazo.³¹⁴

Tumores hipofisarios no funcionantes

Los tumores hipofisarios no funcionantes comprenden entre el 25 y el 35% del total de tumores hipofisarios.³¹⁵ Son clínicamente asintomáticos (no presentan secreción activa de hormonas), aunque proliferan a partir de células hipofisarias capaces de expresar genes de hormonas, como LH y FSH, y, con menos frecuencia, ACTH y TSH. Los marcadores útiles de diagnóstico para determinar la clasificación y el comportamiento del tumor hipofisario incluyen la inmunohistoquí-



• **Figura 9.28** Los factores de transcripción determinan el diagnóstico específico de células del subtipo de adenoma hipofisario cuando la expresión hormonal es escasa o está ausente. El adenoma gonadótropo no funcionante muestra tinción con hematoxilina y eosina (1a), inmunoreactividad negativa a FSH y LH (1b), y expresión nuclear de SF1 (1c). El adenoma corticotropo asintomático muestra tinción con hematoxilina y eosina (2a), inmunoreactividad escasa de ACTH (2b) y expresión nuclear de Tpit (2c). El adenoma lactótropo no funcionante muestra tinción con hematoxilina y eosina (3a), inmunoreactividad de prolactina escasa (3b) y expresión nuclear de Pit1 (3c). (Aumento $\times 400$.) (Tomado de Manojlovic-Gacic, Engstrom BE, Casar-Borota O. Histopathological classification of nonfunctioning pituitary neuroendocrine tumors. *Pituitary*. 2018;21:119–129.)

mica hormonal y los factores de transcripción específicos celulares para definir los distintos tipos de células diferenciadas, así como los índices proliferativos (fig. 9.28). Los tumores de células gonadótropas y corticotropas son los predominantes entre los tumores no funcionantes.³¹⁶

Tumores de células gonadótropas

La mayor parte de los tumores no funcionantes u hormonalmente asintomáticos se desarrollan a partir de células gonadótropas y, con frecuencia, se presentan como masas clínicamente no funcionantes no asociadas a elevación de las gonadotropinas séricas. No obstante, suelen expresar subunidades de gonadotropina detectables mediante inmunohistoquímica. En una serie de adenomas no funcionantes, el 42% de los tumores experimentaron inmunotinción de la subunidad β de la TSH; el 83%, de la subunidad β de la LH; el 75%, de la subunidad β de la FSH, y el 92%, de la subunidad α .³¹⁷ Aunque la LH, la FSH y la subunidad α se liberan a partir de estos tumores no funcionantes cuando se mantienen en cultivo, su producción no suele bastar para elevar las concentraciones sanguíneas. Un pequeño subgrupo de tumores gonadótropos secreta hormona suficiente para incrementar las concentraciones de gonadotropina o de subunidad α , lo que en ocasiones provoca síndromes clínicos.

Presentación

Los tumores clínicamente no funcionantes llaman la atención por su gran tamaño, o bien son localizados de modo accidental (incidentalo-

mas) (tabla 9.19). De 506 masas hipofisarias descubiertas de manera casual, 324 eran tumores no funcionantes y el resto eran masas quísticas o paraselares.³¹⁸ El déficit visual gradual por compresión del quiasma óptico es común, aunque a menudo los pacientes no perciben el trastorno. El reconocimiento de déficits del campo visual en ocasiones se retrasa, porque este no es evaluado de manera sistemática, salvo que se sospeche clínicamente un posible trastorno. En ausencia de alteraciones compresivas u hormonales asociadas, a pesar de su tamaño, estos tumores pueden pasar desapercibidos durante años, y son detectados de modo accidental en RM obtenidas para otros propósitos. La evaluación de la sinusitis o la apoplejía hipofisaria o la realización de una RM cerebral para una indicación no relacionada (p. ej., un traumatismo craneal) hacen que estos tumores pasen a ser objeto de atención clínica. Si bien no suelen abordarse como presentación inicial, son habituales las carencias de una o más hormonas hipofisarias, según se constató en dos tercios de los 56 pacientes con macroadenomas no funcionantes participantes en un estudio.³⁷ Aunque los síntomas endocrinos hallados con mayor asiduidad se relacionan con déficit de gonadotropinas, la calidad de vida puede verse deteriorada y se han notificado también casos de somnolencia diurna.³¹⁹

Un subgrupo muy reducido de adenomas gonadótropos productores de concentraciones séricas elevadas de FSH, LH y subunidad α se consideran adenomas gonadótropos funcionantes y se asocian a síndromes endocrinos específicos. La mayor parte de ellos son macroadenomas; los estudios de imagen revelan también presencia de quistes ováricos o volúmenes testiculares aumentados.³²⁰ La concentración

TABLA 9.19 Presentación clínica de adenomas hipofisarios asintomáticos (no secretores)

	Frecuencia (%)
Hallazgo incidental en la RM	8-38
Síntomas neurológicos	
Déficit de campo visual	61
Parálisis muscular extraocular	14
Dolor de cabeza	10-61
Síntomas endocrinos	
Amenorrea	10
Disminución de la libido	26
Apoplejía	2-12
Deficiencias hormonales	
GH	36-61
LH/FSH	40
TSH	36
ACTH	33
Diabetes insípida	2
Apoplejía hipofisaria	4-10
Inmunohistoquímica	
Subunidades de gonadotropina	44
POMC/ACTH	5-19
GH	2-4
PRL	2
TSH	1

Datos tomados de Mayson SE, Snyder PJ. Silent pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44:79–87; Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, et al. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:203–216; Brochier S, Galland F, Kujas M, et al. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:193–200; Yamada S, Ohyama K, Taguchi M, et al. A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2007;61:580–584; Nishioka H, Inoshita N, Mete O, et al. The complementary role of transcription factors in the accurate diagnosis of clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocr Pathol.* 2015;26:349–355.

sérica alta de FSH, en general con un valor bajo de LH, suele ser el único signo de que un tumor hipofisario secreta FSH. Las mujeres con este tipo de tumores presentan en ocasiones dolor pélvico por hiperestimulación ovárica.³²¹ Las concentraciones de gonadotropinas altas asociadas a menopausia o insuficiencia testicular complican la interpretación de los valores de gonadotropina; en este contexto, tanto la LH como la FSH están elevadas en la insuficiencia gonadal primaria (tabla 9.20). Los tumores productores de LH son muy inusuales y, en hombres, provocan elevaciones de la testosterona sérica, causantes de acné y piel grasa. Una presentación muy ocasional en niños es la pubertad precoz isosexual. Paradójicamente, estos pacientes padecen a veces hipogonadismo por regulación a la baja gonadal.

Evaluación

Los pacientes con adenomas descubiertos incidentalmente (incidentalomas) deben ser evaluados exhaustivamente para detectar hipersecreción

TABLA 9.20 Características de los adenomas gonadótropos y el hipogonadismo primario en los hombres

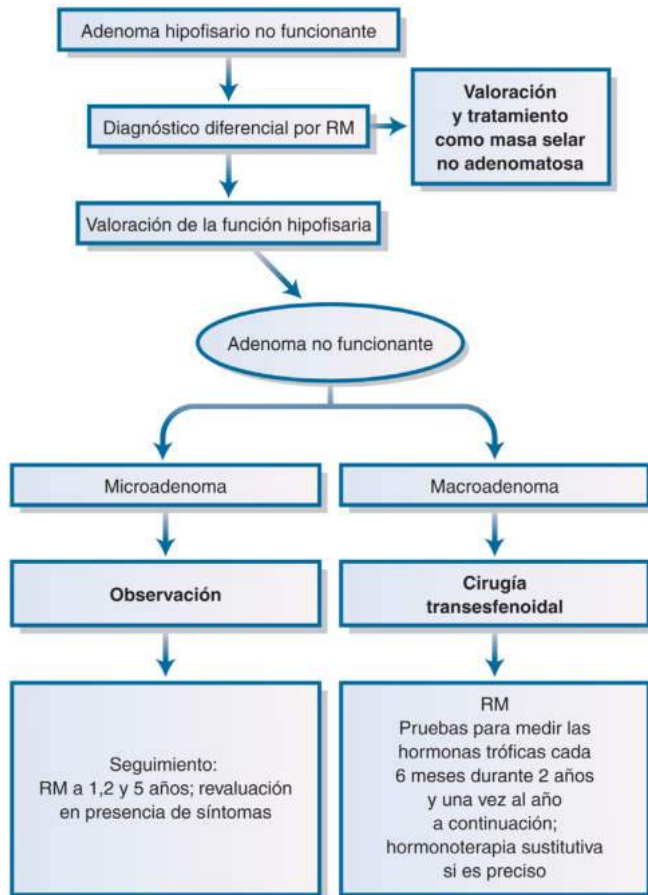
	Adenoma gonadótropo	Hipogonadismo primario
Pubertad	Normal	A menudo incompleta
Fertilidad	Normal	Reducida
Tamaño testicular	Normal	Reducido
Concentración sérica de testosterona	De baja a alta	De baja a normal
Respuesta de testosterona a la hCG (cuando el valor basal es inferior a lo normal)	De intensa a adecuada, dentro del intervalo de normalidad	Inferior a lo normal
Concentración sérica de FSH	Alta	Alta
Concentración sérica de LH	Habitualmente normal o un poco alta	Alta si la testosterona está baja
Concentración de subunidad α	Alta o muy alta	Alta
Respuesta de FSH a TRH	Frecuente	Ausente
Respuesta de LH β a TRH	Frecuente	Ausente

FSH, hormona estimulante del folículo; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante; TRH, hormona liberadora de tirotrópina.

Modificado de Wass JAH, Karavitaki N. Nonfunctioning and gonadotrophin-secreting adenomas. In Melmed S, ed. *The Pituitary*, 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017:589–603.

hormonal, insuficiencia hipofisaria y efectos de masa locales.³²² Las decisiones posteriores sobre si realizar una cirugía están determinadas por el tamaño tumoral (> 10 mm), la evidencia de crecimiento continuo, los defectos visuales, las características de compresión central o los signos de hemorragia. Si se detecta hipersecreción hormonal, se requieren enfoques terapéuticos específicos.

Se debe realizar una RM, un examen del campo visual y evaluar las hormonas hipofisarias, esto último no solo para detectar hipopituitarismo, sino también para excluir la hipersecreción de hormonas que pueden no ser clínicamente aparentes. Esta distinción entre tumores no funcionantes y tumores secretores es importante para determinar el manejo posterior.³²³ Deben medirse los niveles de LH, FSH, α -subunidad, PRL, T₄, triyodotironina (T₃), TSH, cortisol e IGF-1. Para excluir una insuficiencia suprarrenal secundaria se utiliza un cortisol sérico a las 8 de la mañana, o la respuesta del cortisol a la cosintropina o un test de tolerancia a la insulina. El alcance de la evaluación hormonal requiere una sospecha clínica. Los niveles elevados de LH o FSH deben interpretarse en función del estado fisiológico del paciente. El aumento de la FSH sérica en una mujer con ciclos menstruales regulares se considerará de manera diferente que el observado en una paciente menopáusica; las elevaciones de las gonadotropinas en caso de insuficiencia gonadal primaria no están generalmente limitadas a una sola hormona, y la de la α circulante es compatible con un tumor hipofisario, pero no con una insuficiencia gonadal. La estimulación de TRH distingue las concentraciones de gonadotropinas atribuidas a insuficiencia orgánica o a la producción tumoral independiente. En pacientes con adenomas de células gonadótropas, las elevaciones de FSH, LH, subunidad β de la LH o subunidad α son inducidas en respuesta a la TRH.³²⁴



• **Figura 9.29** Tratamiento de los adenomas hipofisarios no funcionantes. Es fundamental que la resonancia magnética (RM) la valore un experto para diagnosticar una masa no adenomatosa (p. ej., meningioma, aneurisma u otras lesiones sellares).

Tratamiento

El criterio clínico es importante al determinar el tratamiento más idóneo, y hay que valorar la cirugía, la cirugía con radioterapia, la radioterapia sola o la observación expectante (fig. 9.29). No hay marcadores tumorales fiables que predigan el desarrollo o la recidiva de una masa.

Cirugía

La resección quirúrgica de los adenomas no funcionantes se recomienda para pacientes sintomáticos, si la visión está amenazada, o para macroadenomas cuyo tamaño amenaza estructuras vitales.³²⁵ La actitud recomendada es la cirugía transfenoidal microscópica o la cirugía endoscópica transfenoidal endonasal³²⁶ (tabla 9.21). La eliminación macroscópica completa de la masa se notificó en 137 de 173 pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes³²⁶ y, en otro estudio, la resección macroscópica total se logró en el 65,3% de 359 pacientes, con mejora de la visión o normalización de la pérdida en un 80% de los afectados.³²⁷ En un gran estudio prospectivo, la función visual se restableció entre un 75 y un 90%, mientras que el hipopituitarismo se recuperó hasta en un 50% de los pacientes.³²⁸ La supervivencia libre de progresión en 365 pacientes después de la cirugía estuvo fuertemente determinada por la extensión de la invasión tumoral y el grado.³²⁹

Radioterapia postoperatoria

Para reducir el riesgo postoperatorio de la progresión del crecimiento tumoral, se puede recomendar la radioterapia postoperatoria.³³⁰ Un seguimiento expectante de 65 pacientes sometidos a cirugía hipofisaria de adenomas no funcionantes puso de manifiesto que el 32% de los que no

TABLA 9.21 Resultados de la cirugía transfenoidal de tumores hipofisarios no funcionantes

Resultados	Riesgo (IC del 95%)	N.º de pacientes	I ² (%)
Extirpación completa	0,2 (0,09-0,38)	1.207	95
Muerte quirúrgica	0,01 (0,01-0,02)	1.232	0
Fuga/fístula de LCR	0,03 (0,02-0,06)	868	44
Meningitis	0,01 (0,01-0,03)	547	0
Diabetes insípida transitoria	0,11 (0,04-0,27)	774	95
Diabetes insípida persistente	0,05 (0,03-0,07)	622	14
Nuevas deficiencias adenohipofisarias	0,09 (0,03-0,23)	850	87
Mejora de la función hipofisaria	0,3 (0,12-0,57)	714	89
Nuevos defectos del campo visual	0,03 (0,02-0,04)	1.032	0
Mejora de los defectos del campo visual	0,78 (0,62-0,89)	795	93
Recidiva después de cirugía sola	0,18 (0,12-0,26)	734	79
Mejora de la ACTH	0,37 (0,22-0,54)	145	64
Empeoramiento de la ACTH	0,39 (0,26-0,53)	49	0
Mejora de la TSH	0,22 (0,07-0,51)	46	58
Empeoramiento de la TSH	0,17 (0,09-0,28)	160	31
Mejora de la relación LH/FSH	0,23 (0,13-0,28)	190	71
Empeoramiento de la relación LH/FSH	0,1 (0,01-0,71)	143	89

La mediana de seguimiento fue de 4,29 años tras la cirugía.

ACTH, hormona adrenocorticotropa; FSH, hormona estimulante del folículo; LCR, líquido cefalorraquídeo; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante de la tiroides (tirotrópica).

Tomado de Murad MH, Fernández-Balsells MM, Barwise A, et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2010;73:777-791.

recibían radioterapia postoperatoria experimentaban nuevo crecimiento tumoral, durante un período de seguimiento medio de 76 meses.³³¹ Tasas de recidiva similares se observaron en un seguimiento retrospectivo de 212 pacientes.³³² En otro estudio, la recidiva o el nuevo desarrollo tumoral sobrevinieron en un porcentaje comprendido entre el 6 y el 46% de los casos que no recibían radioterapia tras la cirugía transfenoidal, intervalo que oscilaba entre el 0 y el 36% en los que sí la recibieron.³³³ No obstante, a pesar de la incidencia relativamente elevada del nuevo crecimiento tumoral postoperatorio, incluso después de una resección en apariencia completa, son muchos los neurocirujanos que eluden la radioterapia postoperatoria. Este abordaje requiere un cuidadoso seguimiento, con asesoramiento, RM y evaluaciones visuales de periodicidad anual y apoyo a los pacientes, a fin de que mantengan las pautas de seguimiento médico.

La radiación puede proponerse cuando la masa tumoral vuelve a expandirse. En un estudio retrospectivo de 62 pacientes con tumores hipofisarios no funcionantes tratados mediante radiocirugía estereotáctica, el 60% experimentaron reducción del tamaño tumoral y, en el 37%, el tumor permaneció inalterado. Sin embargo, el riesgo de desarrollo de nuevas carencias de hormonas adenohipofisarias a 5 años fue del 32%.³³⁴ En 140 pacientes consecutivos sometidos a radiocirugía estereotáctica, la masa tumoral se estabilizó o disminuyó en el 90% de los casos, y la mediana de tiempo de progresión del tumor fue

TABLA 9.22 Cambios en el tamaño del incidentaloma hipofisario durante la observación

	MICROADENOMAS				MACROADENOMAS				Años de seguimiento
	Total	Aumentado	Disminuido	Sin cambios	Total	Aumentado	Disminuido	Sin cambios	
Reincke	7	1	1	5	7	2	0	5	8
Donovan	15	0	0	15	16	4 ^a	0	12	6-7
Nishizawa					28	2 ^a	0	26	5,6
Feldkamp	31	1	1	29	19	5	1	13	2,7
Igarashi	1	0	0	1	22	6	10	6	5,1
Sanno	74	10	7	57	165	20 ^a	22	123	2,3
Day	11	1	0	10	7	1	0	6	3,2
Arita	5	2	0	3	37	19 ^a	0	18	5,2
Karavitaki	16	2	1	13	24	12	4	8	3,6
Dekkers					28	14	8	6	7,1
Anagnostis	6	0	1	5	3	1	0	2	4
Lenders ^b	27	2 ^a	3	22	23	9	2	12	3
Esteves	14	0	2	12	12	1	3	8	3,2
Iglesias ^b	22	4	1	17	28	0	1	27	1,2
Total (n = 648)	229	23 (10%)	17 (7%)	189 (83%)	419	96 (23%)	51 (12%)	272 (65%)	

^aOcho casos tuvieron crecimiento tumoral debido a apoplejía.

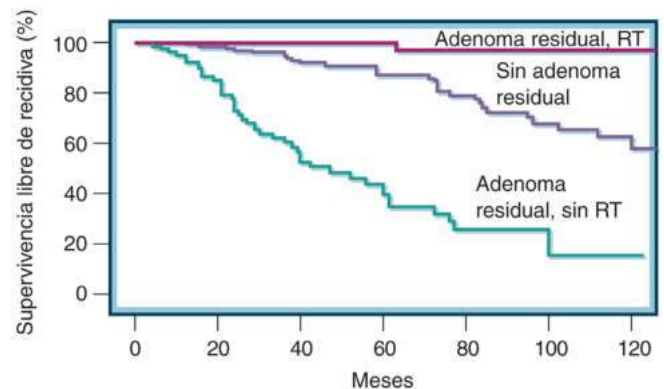
^bComunicación personal.

Tomado de Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary*. 2018;21:162–167.

de 14,5 años, con hipopituitarismo retardado observado en el 30% de los pacientes.³³⁵ En un amplio análisis de resultados multicéntrico, relativo a 512 pacientes sometidos a radiocirugía estereotáctica para tratar adenomas hipofisarios no funcionantes, la mediana de seguimiento fue de 36 meses. La supervivencia sin progresión tumoral se asoció a menor tamaño del tumor y a ausencia de extensión supraselar. Una insuficiencia hipofisaria nueva o agravada se registró en un 21% de los casos.³³⁶ Dado que el nuevo crecimiento tumoral se puede experimentar también después de la radioterapia, es necesario realizar una RM periódicamente después del tratamiento, aunque en este caso con menor frecuencia. En un estudio retrospectivo de 237 pacientes seguidos durante una mediana de 5,9 años, la segunda tasa de recurrencia a los 5 años fue del 36% después de la cirugía, el 12,5% después de la radioterapia y el 12,7% después de la cirugía con radioterapia adyuvante.

Observación expectante de los incidentalomas

Dada la lenta tasa de crecimiento de los microadenomas no funcionantes o los macroadenomas pequeños, los pacientes pueden ser seguidos de manera expectante.³³⁷ Algunos tumores no crecen durante años o incluso décadas. En general, solo el 10% de los microadenomas descubiertos incidentalmente continuarán aumentando de tamaño. Sin embargo, se describe que más del 20% de los macroadenomas incidentales continúan creciendo (tabla 9.22). Después de 5 años, la tasa de crecimiento parece aumentar.³³⁷ En general, aproximadamente el 10% de los incidentalomas pueden disminuir de tamaño cuando se siguen hasta 8 años. Las RM periódicas deben realizarse a los 1, 2 y 5 años. Los adenomas no funcionantes proliferan de modo gradual postoperatoriamente y suelen ser asintomáticos hasta que se hacen lo bastante grandes como para afectar a la visión (fig. 9.30). Dado que el 20% de los nuevos crecimientos tumorales se producen más de 10



• **Figura 9.30** Supervivencia libre de recidiva en las curvas de Kaplan-Meier de 436 pacientes con adenomas hipofisarios asintomáticos (no funcionantes), en función de la presencia o ausencia de adenoma residual tras cirugía asociada o no a radioterapia (RT). (Adaptado de Losa M, Mortini P, Barzaghi R, et al. Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg*. 2008;108(3):525–532. Según la adaptación de Mayson SE, Snyder PJ. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2014;117:429–436.)

años después de la cirugía, se sugiere la posibilidad de efectuar RM seriadas, de manera indefinida.³³⁸ También se propone la evaluación endocrina, en este caso menos frecuente, ya que el hipopituitarismo se registra de modo recurrente y, en ocasiones, es difícil de detectar. Antes de la cirugía, más de la mitad de estos pacientes manifiestan déficits hormonales hipofisarios (especialmente de GH y de gonadotropinas), y después de la cirugía la afección puede persistir, recuperarse o volverse

nuevamente manifiesta. En un seguimiento a nivel nacional de 2.795 pacientes con tumores no funcionantes en Suecia, se informó de un exceso de mortalidad general, especialmente para pacientes menores de 40 años y mujeres con hipopituitarismo.³³⁹ Como la ACTH y la deficiencia de gonadotropina son importantes determinantes de la mortalidad en pacientes con adenomas no funcionantes (un aumento de entre dos y cinco veces), se requieren pautas cuidadosas de tratamiento hormonal sustitutivo.³⁴⁰

Embarazo

Los microadenomas inducen deterioro de la visión durante el embarazo solo muy raras veces, a diferencia de los macroadenomas, que lo hacen con mayor frecuencia.³⁴¹ Teniendo en cuenta que los macroadenomas no suelen contraerse cuando se tratan médicamente, los riesgos de deterioro visual durante el embarazo han de sopesarse con detenimiento, y en ocasiones está indicada la resección tumoral previa al embarazo.

Fármacos

En general, los fármacos no son eficaces en la disminución del tamaño del tumor y de la afectación visual. Como la mayoría de los adenomas no funcionantes manifiestan receptores D₂, se ha recomendado el tratamiento con cabergolina para reducir algunos tumores no funcionantes o para prevenir el recrecimiento de los posibles restos postoperatorios.³⁴² El tratamiento en 79 pacientes con cabergolina (dosis semanal media de 1,5 mg) durante una media de 8,8 años dio como resultado un control general del crecimiento tumoral en el 87%, con un 38% de reducción tumoral. En general, el 13% de los pacientes tratados frente al 42% de los pacientes no tratados requirieron cirugía adicional o radioterapia.³⁴³

Tumores corticótrofos asintomáticos

Estos tumores generalmente se operan con el diagnóstico clínico de macroadenomas no funcionantes y el diagnóstico se realiza posteriormente mediante evaluación de la anatomía patológica. Presentan inmunohistoquímica positiva para ACTH y POMC, pero son clínicamente asintomáticos y más agresivos que los tumores no secretores de células gonadótropas de origen puro.³⁴⁴ La secreción de ACTH no está alterada, y no presentan características clínicas o bioquímicas asociadas de hipercortisolismo, aunque estos tumores son morfológicamente indistinguibles de los adenomas asociados con la enfermedad de Cushing. Un origen mixto de células corticótrofos y gonadótropas puede ser el origen del tipo de célula tumoral primitiva, con un crecimiento agresivo asociado.³⁴⁵ Los tumores corticótrofos asintomáticos pueden representar hasta el 7% de todos los adenomas extirpados quirúrgicamente, y generalmente son hemorrágicos e invariablemente macroadenomas. A diferencia de la enfermedad de Cushing, tienen una preponderancia masculina 2:1, a menudo se presentan con efecto masa, y aproximadamente un tercio tienen evidencia en el preoperatorio de insuficiencia hipofisaria. Aproximadamente la mitad presentan invasión de seno cavernoso u ósea, hemorragia, necrosis y formación de quistes. A menudo recurren y se requiere radiación postoperatoria y reoperación para erradicar el recrecimiento tumoral o la masa residual.³⁴⁶

Una revisión de 20 casos de macroadenomas asintomáticos productores de ACTH informó de que la disfunción visual era la forma de presentación más común (38%) y de que el 13% presentaban apoplejía hipofisaria.³⁴⁶ En un estudio de 50 pacientes sometidos a resección quirúrgica y radiocirugía estereotáctica para tumores secretores de ACTH asintomáticos y seguidos durante una mediana de 40 meses, el 82% mostraron control de crecimiento tumoral frente al 91% de control logrado en los adenomas no funcionantes.³⁴⁷ Se requiere un seguimiento regular con RM debido al alto riesgo de recurrencia. A menos que se realice una inmunohistoquímica apropiada, muchos de estos tumores permanecen sin diagnosticar y se clasifican inadvertidamente como macroadenomas recurrentes no funcionantes.

Tumores asintomáticos subtipo 3

Esta entidad generalmente expresa GH, PRL y/o TSH (es decir, células del linaje Pit1). Son adenomas clínicamente agresivos, no secretores, que presentan características citológicas de atipia nuclear.³⁴⁸

Tumores asintomáticos que expresan GH

Los tumores asintomáticos que expresan GH tienen una prevalencia aproximadamente del 2% de todos los adenomas hipofisarios. Estos pacientes deben ser seguidos prospectivamente por recurrencias y por posible progresión a la acromegalia.³⁴⁹

Acromegalia

En 1886, Pierre Marie publicó la primera descripción clínica del trastorno del crecimiento y la proporción somáticos para el que propuso el nombre de «acromegalia».³⁵⁰ Cuando, más tarde, se reconoció la relación entre este síndrome y un tumor hipofisario, Benda mostró, en 1900, que estos tumores constaban principalmente de células adenohipofisarias eosinófilas, para las que propuso un estado hiperfuncionante.³⁵¹ Cushing, Davidoff y Bailey documentaron las características clínico-patológicas de la acromegalia y constataron un proceso de remisión clínica de los signos de los tejidos blandos tras la resección del adenoma.³⁵² Evans y Long indujeron gigantismo en ratas a las que se había inyectado extracto de adenohipofisis, confirmando la relación entre un factor hipofisario y el crecimiento somático.³⁵³ El establecimiento de un vínculo fisiopatológico inequívoco entre el adenoma hiperfuncionante y la acromegalia constituyó el primer ejemplo de trastorno hipofisario que fue tipificado clínicamente y anatomopatológicamente y que fue abordado de modo satisfactorio por escisión quirúrgica de su origen hipersecretor.

Incidencia

Se estima que la prevalencia de la acromegalia oscila entre 28 y 137 casos por millón. Encuestas recientes indican un aumento en la incidencia anual de aproximadamente 10 casos por millón.^{213,215,217,354-363} (tabla 9.23). En EE. UU., son diagnosticados anualmente más de 3.000 nuevos casos de acromegalia, con una prevalencia estimada en la población de 25.000 pacientes.³⁶³

Patogenia

La GH y el IGF-1 actúan, tanto independientemente como de manera dependiente, para inducir características de hipersomatotropismo. La acromegalia es provocada por tumores hipofisarios secretores de GH o, en casos muy aislados, por trastornos extrahipofisarios³⁶⁴ (fig. 9.31). Con independencia de su causa, la enfermedad se caracteriza por concentraciones altas de GH e IGF-1, con los consiguientes signos y síntomas de hipersomatotropismo.

Acromegalia hipofisaria

Más del 95% de los pacientes acromegálicos están afectados por un adenoma hipofisario secretor de GH (fig. 9.32 y tabla 9.24). Los adenomas de células secretoras de GH puros contienen gránulos de GH citoplásmicos susceptibles de tinción, de distribución densa o escasa, y ambas variantes corresponden a crecimiento lento (granulación densa) o rápido (granulación escasa).³⁶⁵ El primero de los tipos es de evolución gradual y se presenta durante la mediana edad o después de ella, mientras que el segundo afecta a personas más jóvenes, con crecimiento tumoral más agresivo y enfermedad plenamente desarrollada. Los adenomas mixtos de células secretoras de GH y PRL están compuestos por somatotropos que expresan GH y por lactótrofos que expresan PRL. Los adenomas acidófilos de células

TABLA 9.23 Epidemiología de la acromegalia

Estudio	Población estudiada	Prevalencia (por 100.000)	Incidencia anual (por 100.000)
Mestron (2004)	Población de España en 2001	3,4	0,2
Daly (2006)	72.792	12,5	ND
Bex (2007)	10.850.000	4	0,2
Fernandez (2010)	81.449	8,6	ND
Raappana (2010)	722.000-733.000	ND	0,3
Gruppetta (2013)	417.608	12,4	0,3
Kwon (2013)	48.456.369	2,8	0,4
Tjornstrand (2014)	1.590.640	3,3	0,4
Agustsson (2015)	321.857	13,7	ND
Hoskuldottir (2015)	316.075	13,3	0,8
Broder (2016)	24.508.019 (prevalencia) 14.785.312 (incidencia)	8,78	1,17
Burton (2016)	50.170.946	7,8	1,1
Dal (2016)	5.534.738	8,5	0,4

Modificado de Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20:4-9; Broder MS, Change E, Cherepanov D, et al. Incidence and prevalence of acromegaly in the United States: a claims-based analysis. *Endocr Pract*. 2016;22:1327-1335.

madre monomorfos se desarrollan a partir de células madre comunes de GH y PRL y, a menudo, presentan mitocondrias gigantes y excitosis de gránulos de GH en un lugar inadecuado. Se desarrollan con rapidez, son invasivos y tienen características predominantes de hiperprolactinemia. Los adenomas de células mamosomatótropas monomorfos expresan tanto GH como PRL a partir de una única célula, si bien los tumores plurihormonales pueden expresar GH con una combinación de PRL, TSH, ACTH y subunidad α . Estos pacientes presentan características clínicas propias de la acromegalia, pero también de la hiperprolactinemia, la enfermedad de Cushing o, en casos muy aislados, de la hipertiroxinemia. La hiperplasia somatotropa es difícil de distinguir del adenoma de células secretoras de GH; la tinción de plata proporciona una red de reticulina bien preservada, sin seudocápsula circundante. El diagnóstico morfológico preciso de hiperplasia de células secretoras de GH suele asociarse a estimulación por GHRH derivada de un tumor extrahipofisario causante de acromegalia.

En la patogenia de los tumores hipofisarios influyen factores asociados tanto a la hipófisis como al hipotálamo. Aun cuando muestran pleomorfismo nuclear, actividad mitótica e invasividad pronunciados, estos tumores son invariablemente benignos.

Secreción o acción alterada de la GHRH

Los adenomas expresan receptores de GHRH, grelina³⁶⁶ y somatostatina, aunque no se han referido casos de mutaciones funcionales de los receptores de GHRH o somatostatina. La GHRH estimula directamente la expresión de genes de GH e induce actividad mitótica somatotropa. Desde el punto de vista clínico, la producción de GHRH

por parte de tumores neuroendocrinos hipotalámicos, abdominales o torácicos provoca hiperplasia somatotropa y, ocasionalmente, adenoma, con las consiguientes secreción no restringida de GH y acromegalia.¹⁵⁹ No obstante, el examen histológico de la mayoría de las muestras de tejido de adenomas de células secretoras de GH no revela tejido somatotropo hiperplásico en torno al adenoma, lo que supone falta de sobreestimulación hipotalámica generalizada. La ausencia de regulación a la baja de la secreción de GH durante la estimulación prolongada con GHRH también apunta a una posible intervención de la GHRH en el mantenimiento de la hipersecreción persistente de GH. Además, un antagonista de la GHRH redujo la producción de hormona del crecimiento humana en 50 pacientes con acromegalia, lo que indica una potencial implicación de la GHRH endógena.³⁶⁷ La expresión de abundancia de la GHRH intraadenomatosa se correlaciona con el tamaño y la actividad del tumor, e incorpora una función paracrina de la GHRH en la mediación del crecimiento del adenoma.³⁶⁸ Sin embargo, la resección quirúrgica completa de microadenomas secretores de GH bien definidos suele inducir curación definitiva del exceso de secreción hormonal, con tasas muy bajas de recidiva tumoral postoperatoria, lo que constituye un significativo indicio de función hipotalámica intacta en estos pacientes.

Función celular somatotropa alterada

La secuencia de episodios que da lugar a las expansiones clonales somatotropas parece multifactorial (v. anteriormente). En ocasiones es necesario un oncogén activado para el inicio de la génesis tumoral, y la promoción de la proliferación del tumor requiere estimulación de GHRH y de otros factores de crecimiento. La mutación celular puede no ser suficiente para aportar una ventaja de crecimiento para un adenoma secretor de GH, sin señalización adicional de factores de crecimiento hipotalámicos o paracrinos alterados.

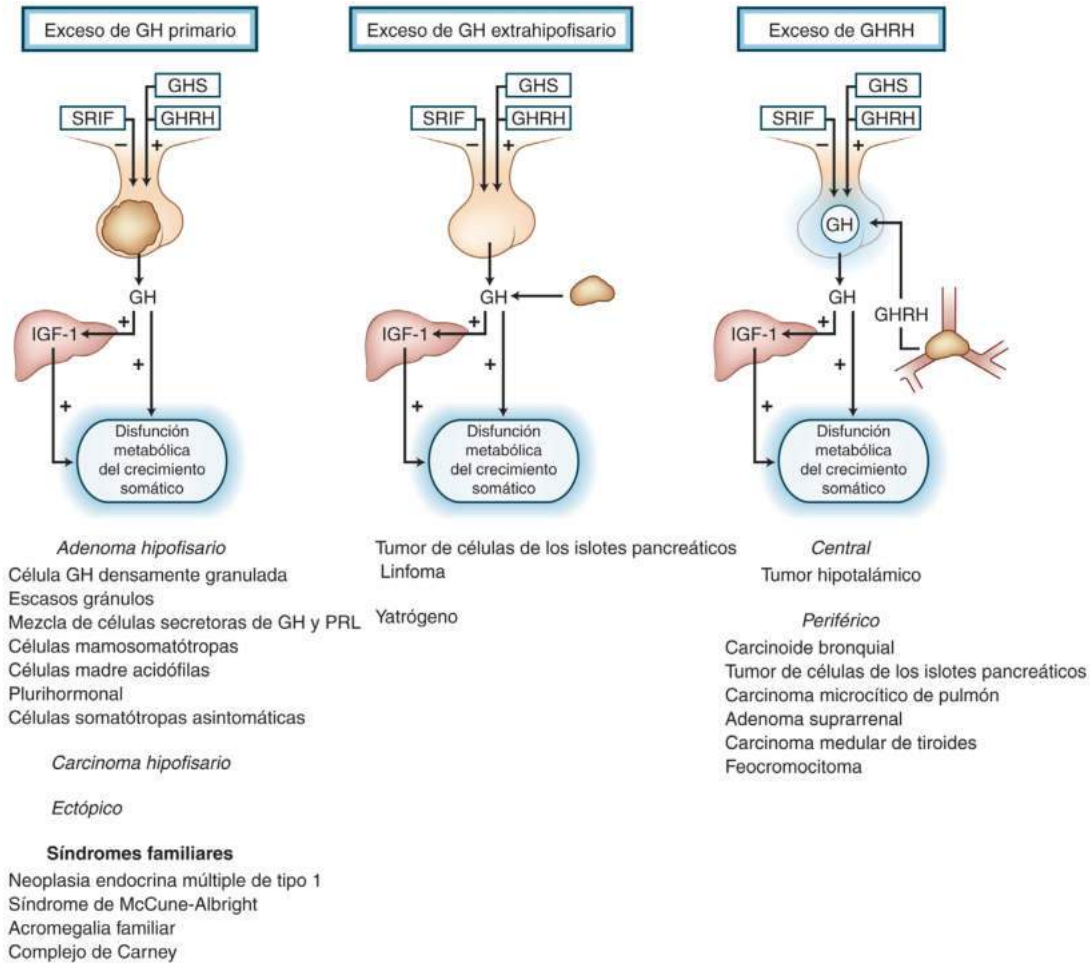
El origen monoclonal de los adenomas somatotropos se determinó mediante un análisis de inactivación del cromosoma X del ADN del tumor somatotropo.¹⁵⁵ Una proteína $G\alpha_s$ alterada identificada en un subgrupo de adenomas hipofisarios secretores de GH conduce a altos niveles de AMPc intracelular e hipersecreción de GH.¹⁶¹ Mutaciones puntuales en dos sitios críticos, Arg201, el sitio para la ribosilación del difosfato de adenosina, y Gly227, el dominio de unión al trifosfato de guanosa (GTP) de las proteínas $G\alpha_s$, evitan la actividad de la GTPasa y provocan la activación constitutiva de la adenilato ciclasa. Este mutante dominante de *GSP* imita los efectos de la GHRH, produce niveles elevados de AMPc y está presente aproximadamente en el 30% de los tumores que secretan GH. Se han encontrado mutaciones inactivadoras de la línea germinal de *AIP* en un subgrupo de somatotropinomas familiares,^{203,253} especialmente en pacientes más jóvenes con acromegalia o gigantismo.

Síndrome de McCune-Albright

Este raro síndrome hipersecretor consiste en displasia fibrosa poliosfóptica, pigmentación cutánea, pubertad precoz, hipertiroidismo, hipercortisolismo, hiperprolactinemia y acromegalia debida a hiperplasia somatotropa. En una revisión general de 112 pacientes, la acromegalia se notificó hasta en el 30% de los casos de este síndrome, y se asoció de manera sistemática a displasia fibrosa de la base del cráneo.³⁶⁹ En torno a la mitad de estos pacientes presentan evidencias de imagen concluyentes de presencia de adenoma hipofisario. Las mutaciones en $G\alpha_s$ se han hallado en tejidos tanto endocrinos como no endocrinos.¹⁶² La hipersecreción de GH rara vez se controla mediante cirugía, por lo que se ha de recurrir a ligandos del receptor de la somatostatina, antagonistas del receptor de GH o radiación de la hipófisis.

Acromegalia extrahipofisaria

El exceso de la secreción de GH en la acromegalia no tiene por qué ser necesariamente de origen hipofisario. Dado que el abordaje de la



• **Figura 9.31** Patogenia de la acromegalia. GH, hormona del crecimiento; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; GHS, secretagogo de hormona del crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1; PRL, prolactina; SRIF, somatostatina (factor inhibidor de la liberación de somatotropina). (Tomado de Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355:2558–2573.)

acromegalia ectópica difiere del de la hipersecreción de GH dependiente de la hipófisis, el diagnóstico de esta clase de acromegalia debe confirmarse mediante cumplimiento de rigurosos criterios clínicos y bioquímicos.³⁷⁰ Entre ellos cabe citar la detección de concentraciones elevadas de GHRH o GH circulantes en ausencia de lesión hipofisaria primaria, un gradiente hormonal arteriovenoso significativo en el origen tumoral ectópico, la curación bioquímica y clínica de la acromegalia tras la resección del tumor productor de hormonas ectópicas y la normalización del eje GHRH/GH/IGF-1. Por último, es preciso constatar la expresión de productos génicos de GHRH o GH. Los pacientes con estudios de imagen no concluyentes o con características bioquímicas o clínicas de acromegalia hipofisaria pueden ser erróneamente diagnosticados de exceso de secreción de GH de origen no hipofisario, y, en consecuencia, tratados inadecuadamente.

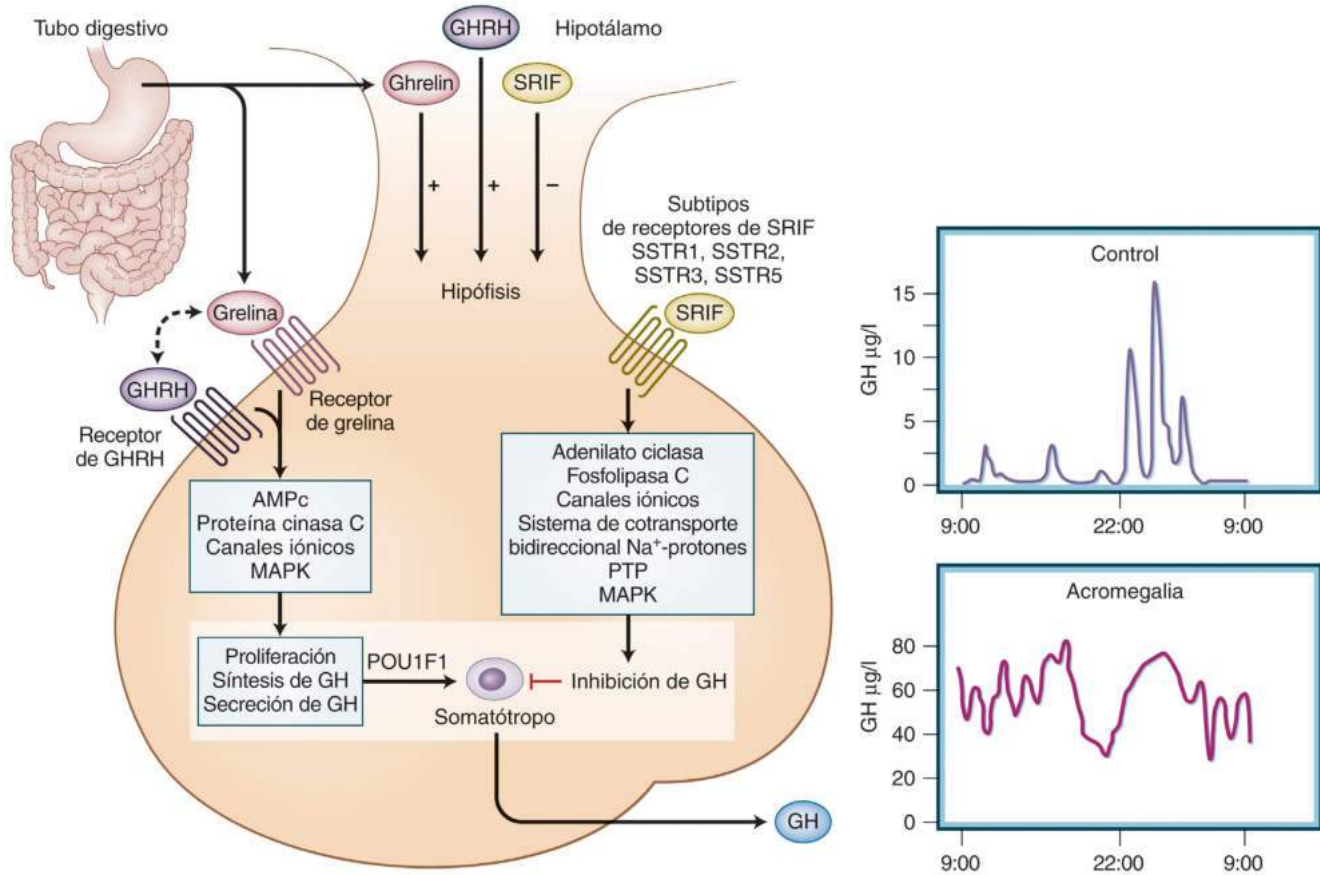
Hipersecreción de GHRH

Los tumores hipotalámicos, incluidos hamartomas, coristomas, gliomas y gangliocitomas, producen GHRH, con posterior hiperplasia somatotropa y la consiguiente acromegalia¹⁵⁹ (v. fig. 9.31). La hiperplasia mamosomatótropa sin evidencia de adenoma, o de una fuente tumoral extrahipofisaria de GHRH, se describió en el marco del gigantismo.³⁷¹ De hecho, la estructura de la GHRH hipotalámica se dedujo de material extraído de tumores neuroendocrinos secretores

de GHRH de pacientes con acromegalia.¹⁵⁸ La inmunorreactividad a GHRH es detectable en alrededor del 25% de las muestras de tumores neuroendocrinos, y los de origen bronquial (intestino anterior) comprenden la mayor parte de los tumores asociados a secreción de GHRH ectópica.³⁷² No obstante, la acromegalia en pacientes con tumores neuroendocrinos es inhabitual. En una revisión retrospectiva de 177 pacientes con acromegalia, solo en un único caso se detectaron concentraciones plasmáticas elevadas de GHRH.³⁷³ Ciertos tumores de células pancreáticas infrecuentes, cánceres microcíticos de pulmón, adenomas suprarrenales, feocromocitomas y cánceres medulares de tiroides, endometriales y de mama, expresan GHRH y son potenciales causas de acromegalia.^{374,375} La resección quirúrgica del tumor secretor de GHRH ectópica debe revertir la hipersecreción de GH, sin que en estos pacientes se requiera cirugía hipofisaria. El síndrome carcinoide con secreción de GHRH ectópica se aborda también mediante ligandos del receptor de somatostatina (LRS), que disminuyen la GH y el IGF-1 e inhiben la elaboración tumoral ectópica de GHRH.³⁷⁶

Adenomas hipofisarios ectópicos

Los adenomas secretores de GH se desarrollan a partir de residuos hipofisarios ectópicos en el seno esfenoidal, el hueso temporal petroso o la cavidad nasofaríngea.³⁷⁷ Muy ocasionalmente, el carcinoma hipofisario se disemina a meninges, LCR o ganglios linfáticos cervicales, y genera



• **Figura 9.32** Eje GHRH/GH/IGF-1 normal y alterado y dianas moleculares del tratamiento. El eje GHRH/GH/IGF-1 normal o alterado en los adenomas somatotropos secretores de GH, el desarrollo de las células somatotropas hipofisarias y la expresión de los genes son determinados por el factor de transcripción POU1F1. La secreción neta de GH es determinada por la integración de las señales hipotalámicas, nutricionales, hormonales e intrahipofisarias. La síntesis y la secreción de GH son inducidas por la GHRH hipotalámica y la grelina de origen intestinal. La somatostatina (SRIF) hipotalámica suprime la secreción de GH, principalmente porque se une con gran afinidad a los receptores de tipo SSTR2 y SSTR5 expresados en las células somatotropas. El SRIF o sus análogos transmiten sus señales a través de SSTR2 y SSTR5 para controlar la hipersecreción de GH y reducir la masa tumoral. Los patrones de secreción de GH en una persona sana y en la acromegalia se muestran en los recuadros pequeños, que confirman los picos secretores (principalmente por la noche) y los valles diurnos. *AMPC*, monofosfato de adenosina cíclico; *GH*, hormona del crecimiento; *GHRH*, hormona liberadora de hormona del crecimiento; *IGF-1*, factor de crecimiento similar a la insulina 1; *MAPK*, proteína cinasa activada por mitógenos; *PTP*, tirosina fosfatasa de las proteínas; *SRIF*, somatostatina (factor inhibidor de la liberación de somatotropina); *SSTR*, subtipos del receptor SRIF. (Modificado de Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009;119:3189–3202, usado con autorización.)

metástasis secretoras de GH funcionantes, diagnosticables mediante imagen con octreotida radiomarcada (Octreoscan).³⁷⁸

Tumores secretores de hormona del crecimiento periférica

El adenocarcinoma de pulmón, el cáncer de mama y los tejidos ováricos contienen GH inmunorreactiva sin indicios clínicos de acromegalia. En casos aislados, la acromegalia se debe a un tumor de células de los islotes pancreáticos intramesentérico secretor de GH³⁷⁰ o a un linfoma no hodgkiniano.³⁷⁹ Estos pacientes presentan una glándula hipofisaria de tamaño normal o reducido en la RM, ausencia de respuesta de GH a la inyección de TRH y concentraciones plasmáticas normales de GHRH circulante.

Acromegaloidismo

En ocasiones, los pacientes muestran alteraciones de los tejidos blandos y la piel, en general asociadas a acromegalia, pero con valores basales y dinámicos de GH e IGF-1 normales y sin tumores hipofisarios o

extrahipofisarios demostrables, denominados *acromegaloides*. En el diagnóstico diferencial de estos casos se debe considerar la paquidermoperiostosis. En células derivadas de algunos pacientes con acantosis *nigricans* se han detectado resistencia a la insulina y unión defectuosa a IGF-1, cuadros cuyo tratamiento es sintomático.

Gigantismo

La estatura alta puede deberse a un tumor hipofisario secretor de GH o a hiperplasia asociada a diversos síndromes específicos, como el síndrome de McCune-Albright, con hiperplasia somatotropa o, de modo ocasional, con adenomas hipofisarios.³⁸⁰ Las mutaciones en *AIP* se han rastreado en el linaje de algunos pacientes con gigantismo.³⁸¹ La hiperplasia somatotropa y los adenomas acidófilos de células madre (con hiperprolactinemia) son causas poco comunes de gigantismo durante la lactancia o la primera infancia, lo que indica posible hipersecreción precoz de GHRH o alteración de la diferenciación de los pituitarios.³⁷¹ Dieciocho pacientes fueron

TABLA 9.24 Causas de la acromegalia

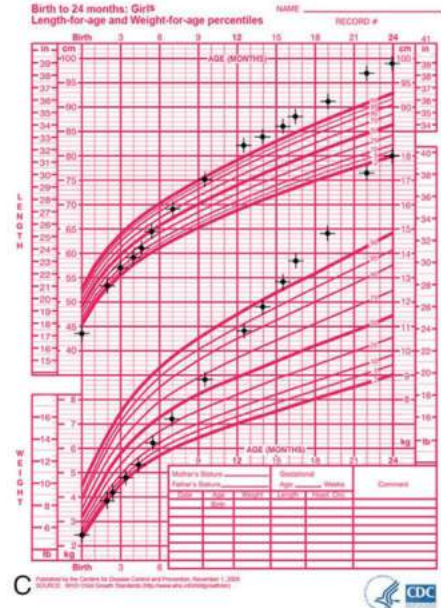
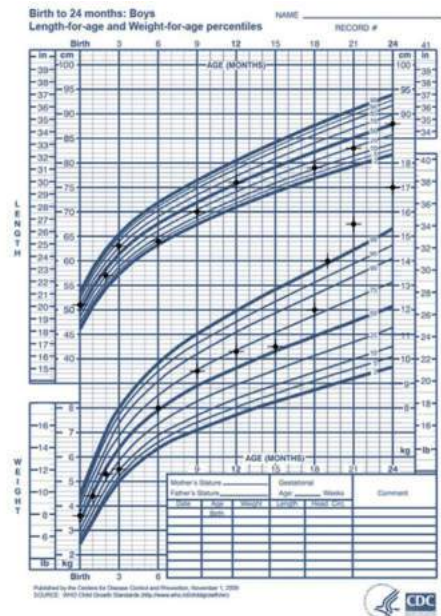
Causa	Prevalencia (%)	Productos hormonales	Características clínicas	Características anatomopatológicas
Secreción de GH excesiva				
Hipófisis	98			
Adenoma de células secretoras de GH densamente granuladas	30	GH	Crecimiento lento, síntomas clínicos graduales	Células similares a los somatotropos normales, numerosos gránulos secretores grandes
Adenoma escasamente granulado	30	GH	Crecimiento rápido, a menudo invasivo	Pleomorfismo celular, ultraestructura característica
Adenoma mixto de células secretoras de GH y PRL	25	GH y PRL	Variables	Somatotropos densamente granulados, lactótropos escasamente granulados
Adenoma de células mamosomatótroas	10	GH y PRL	Frecuente en niños; gigantismo, hiperprolactinemia leve	GH y PRL en la misma célula, a menudo en el mismo gránulo secretor
Adenoma acidófilo de células madre		PRL y GH	Crecimiento rápido, invasivo, hiperprolactinemia dominante	Ultraestructura diferenciada, mitocondrias gigantes
Adenoma plurihormonal		GH (PRL con α GSU, FSH/LH, TSH, o ACTH)	Los productos hormonales secundarios son a menudo clínicamente asintomáticos	Variables; monomorfo o polimorfo
Carcinoma o metástasis de células secretoras de GH		GH	Generalmente agresivos	Metástasis documentada
MEN1 (adenoma)		GH o PRL	Tumores pancreáticos, paratiroideos o hipofisarios	Adenoma
Síndrome de McCune-Albright		GH, PRL	Tríada clásica	Hiperplasia
Adenoma hipofisario ectópico de senos esfenoidales o parafaríngeos		GH	Masa ectópica	Adenoma
Acromegalia familiar		GH	Pacientes jóvenes	Adenomas grandes
Síndrome de Carney		GH	Síndrome clásico	Adenoma
Tumor extrahipofisario				
Tumor de células de islotes pancreáticos	< 1			Hipofisario pequeño
Secreción de GHRH excesiva				
Central: hamartoma, coristoma, ganglioneuroma hipotalámico	< 1		Masa hipotalámica	Hiperplasia somatotropa
Periférica: carcinoma bronquial, tumor de islotes pancreáticos, cáncer microcítico de pulmón, adenoma suprarrenal, carcinoma tiroideo medular, feocromocitoma	1	GH, PRL	Características sistémicas	Hiperplasia somatotropa, ocasionalmente adenoma

ACTH, hormona adrenocorticotropa; FSH, hormona estimulante del foliculo; GH, hormona del crecimiento; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; α GSU, subunidad α de la glucoproteína; LH, hormona luteinizante; MEN1, neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; PRL, prolactina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

Adaptado de Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355:2558–2573; Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, et al. Pathophysiology of acromegaly. *Endocr Rev.* 1983;4:271–290.

notificados con gigantismo ligado a X (síndrome X-LAG), con microduplicaciones cromosómicas Xq26.3 (fig. 9.33). Estos pacientes presentan características de gigantismo acelerado muy temprano. Los tumores derivados de estos pacientes sobreexpresan *GPR101*, un supuesto regulador de la GH.³⁸² El gigantismo hipofisario ha de considerarse en niños con más de tres desviaciones estándar por encima de la estatura media normal para la edad, o con más de dos desviaciones estándar sobre la estatura media de los padres ajustada. El diagnóstico bioquímico es similar al de la acromegalia (p. ej., concentración de GH > 1 ng/l tras una carga de glucosa y concentraciones séricas de IGF-1 elevadas). Durante las etapas de crecimiento rápido puberales, las respuestas de la GH a la glucosa

son a veces paradójicas y los valores séricos de IGF-1 están a menudo fisiológicamente elevados. Por consiguiente, el diagnóstico requiere una evidencia clara de lesión hipofisaria en la RM. El diagnóstico diferencial comprende estatura familiar alta, cromosomas Y redundantes, síndrome de Marfan y homocistinuria. El control agresivo de la masa tumoral y de la hipersecreción hormonal es importante para mitigar el daño tisular a largo plazo debido a exceso de GH e IGF-1. Como primera opción terapéutica se recomienda la cirugía, considerando, no obstante, que también han demostrado eficacia postoperatoria los LRS y los antagonistas del receptor de GH.^{383,384} La radioterapia debe ir seguida de evaluación seriada de por vida de la función hipofisaria.



- **Figura 9.33** Patrones de crecimiento debido a la microduplicación Xq26.3. **A.** Paciente de 3 años de edad y gráfica de crecimiento hasta los 24 meses de edad que representa una aceleración rápida temprana en el peso; la aceleración de la altura no comenzó hasta después de los 2 años. **B.** Paciente de 3 años de 120 cm de altura y su madre que no está afectada. **C.** Gráfico de crecimiento para otra paciente femenina que muestra un aumento temprano de la altura y el peso a partir de los 6 meses. (Tomado de Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med.* 2014; 371:2363–2374.)

Características clínicas de la acromegalia

Las manifestaciones de la acromegalia obedecen a efectos de presión central de la masa hipofisaria o a acciones periféricas debidas al exceso de GH e IGF-1. La cefalea es muchas veces intensa y debilitante. Los signos locales son rasgos de presentación especialmente importantes, dada la mayor preponderancia de los macroadenomas (> 65%) en la acromegalia, en comparación con los microadenomas, mayoritarios entre los tumores secretores de PRL.³⁸⁵

Los efectos del hipersomatotropismo sobre el crecimiento de las extremidades y los tejidos blandos y sobre la función metabólica se

manifiestan de modo gradual a lo largo de varios años³⁸⁶ (tabla 9.25 y figs. 9.34 y 9.35). Por ello, la acromegalia es en muchos casos infra-diagnosticada. La evolución lenta y lo equívoco de la sintomatología a menudo retardan sensiblemente el diagnóstico, con un retraso medio de casi 10 años, especialmente en las mujeres.³⁸⁷ En sendas comparaciones de los rasgos de la acromegalia, desarrolladas entre 1981 y 1994 y entre 1995 y 2006, el retraso fue bastante similar (5,9 frente a 5,2 años). Aunque las características bioquímicas eran también sustancialmente semejantes, la apnea del sueño y los pólipos de colon se registraron con mayor frecuencia en el estudio más tardío, probablemente como

TABLA 9.25 Características clínicas de la acromegalia^a**Efectos tumorales locales**

Hipertrofia hipofisaria
Defectos del campo visual
Parálisis de los pares craneales
Cefalea

Efectos somáticos

Aumento de tamaño de las partes acras
Engrosamiento de tejidos blandos en manos y pies

Musculoesqueléticos

Gigantismo
Prognatismo
Maloclusión maxilar
Artralgias y artritis
Síndrome del túnel carpiano
Acroparestesia
Miopatía proximal
Hipertrofia de huesos frontales

Piel

Hiperhidrosis
Grasa
Acrocordones

Colon

Pólipos

Cardiovasculares

Hipertrofia ventricular izquierda
Hipertrofia septal asimétrica
Miocardiopatía
Hipertensión
Insuficiencia cardíaca congestiva

Pulmonares

Trastornos del sueño
Apnea del sueño central u obstructiva
Narcolepsia

Organomegalia

Lengua
Tiroides
Glándulas salivales
Hígado
Bazo
Riñón
Próstata

Efectos endocrino-metabólicos**Reproducción**

Anomalías menstruales

Galactorrea

Libido reducida, impotencia, globulina fijadora de hormonas sexuales baja

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1)

Hiperparatiroidismo
Tumores de células de los islotes pancreáticos

Hidratos de carbono

Tolerancia a la glucosa alterada
Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia
Diabetes mellitus

Lípidos

Hipertrigliceridemia

TABLA 9.25 Características clínicas de la acromegalia^a (cont.)**Minerales**

Hipercalciuria, 1,25-hidroxivitamina D₃ aumentada
Hidroxirolina urinaria

Electrolitos

Renina baja
Aldosterona elevada

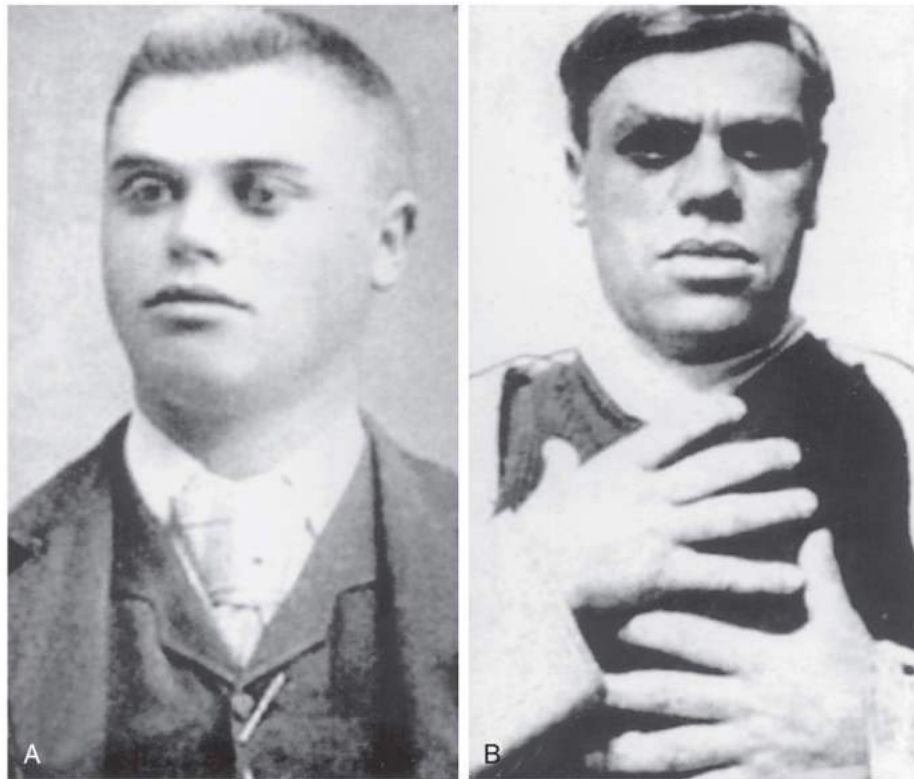
Tiroides

Globulina fijadora de hormonas sexuales baja
Bocio

^aLa mayoría de las alteraciones de los tejidos blandos y metabólicas son reversibles con un control hormonal estrecho. Las alteraciones óseas, la hipertensión y la apnea del sueño central no suelen ser reversibles.

Modificado de Bonert V, Melmed S. Acromegaly. In: Bar S, ed. *Contemporary Endocrinology*. Totowa, NJ: Humana Press; 2002:201–228.

consecuencia de la mayor concienciación sobre tales trastornos.³⁸⁸ Los pacientes suelen requerir asistencia dental, ortopédica, reumatológica o cardíaca. Solo el 13% de 256 pacientes, diagnosticados a lo largo de un período de 20 años presentaron síntomas primarios de aspecto facial característico o crecimiento anómalo de las extremidades.³⁸⁹ En una revisión de varios cientos de pacientes acromegálicos de todo el mundo, el 98% registraban aumento del tamaño de las extremidades, y la hiperhidrosis era relevante en el 70% de ellos.³⁸⁶ En las presentaciones tempranas, los rasgos faciales y periféricos no suelen ser patentes, por lo que la revisión seriada de antiguas fotografías suele servir para valorar la evolución de los cambios físicos menos manifiestos. Entre los rasgos característicos se cuentan labios y nariz grandes y carnosos, manos en azada, prominencia craneal frontal y crestas craneales. El aumento del tamaño de la lengua, los huesos, las glándulas salivales, la tiroides, el corazón, el hígado y el bazo es consecuencia de la organomegalia generalizada. Se refiere con frecuencia el uso de calzado, anillos o sombreros de tallas superiores a las normales. Los progresivos cambios en las extremidades dan paso a menudo a rasgos faciales toscos y deformaciones óseas, particularmente si la secreción excesiva de GH comienza antes del cierre epifisario.³⁹⁰ Tales deformaciones comprenden desarrollo mandibular excesivo con prognatismo, ensanchamiento maxilar, separación de dientes, sobremordida con maloclusión mandibular, nariz grande, y piel grasa y rugosa. El desarrollo de tono de voz grave se asocia a hipertrofia laríngea y aumento de tamaño de los senos paranasales. Hasta la mitad de los pacientes experimentan síntomas articulares lo suficientemente graves como para limitar las actividades cotidianas. La artropatía está presente en alrededor del 70% de los casos, la mayoría de los cuales registran inflamación e hipermovilidad articular y engrosamiento de cartílagos.³⁹¹ Los tiempos de relajación T2 del cartilago en las imágenes de la RM son altos, lo que refleja un mayor contenido de agua.³⁹² Estos signos con frecuencia persisten tras la remisión completa del cuadro.³⁹³ El engrosamiento del tejido fibroso periarticular local produce a veces rigidez o deformidades de las articulaciones y atrapamiento nervioso. Se registran artritis mono- o poliarticulares en las rodillas, las caderas, los hombros, las articulaciones lumbosacras, los codos y los tobillos, aunque los derrames articulares son inhabituales. Entre las afectaciones vertebrales cabe mencionar osteofitosis, ensanchamiento del espacio discal y aumento de la longitud vertebral anteroposterior, potencial causa de cifosis dorsal. La hipertrofia neural y la inflamación del tejido de la muñeca inducen síndrome del túnel carpiano hasta en la mitad



• **Figura 9.34** Primer paciente de Harvey Cushing con acromegalia. Algunos años antes de la presentación (A) y en el momento del ingreso (B). (Tomado de Jane JA, Laws ER. History of acromegaly. In: Wass J, ed. *Handbook of Acromegaly*. Bristol, UK: BioScientifica; 2001:3–15.)

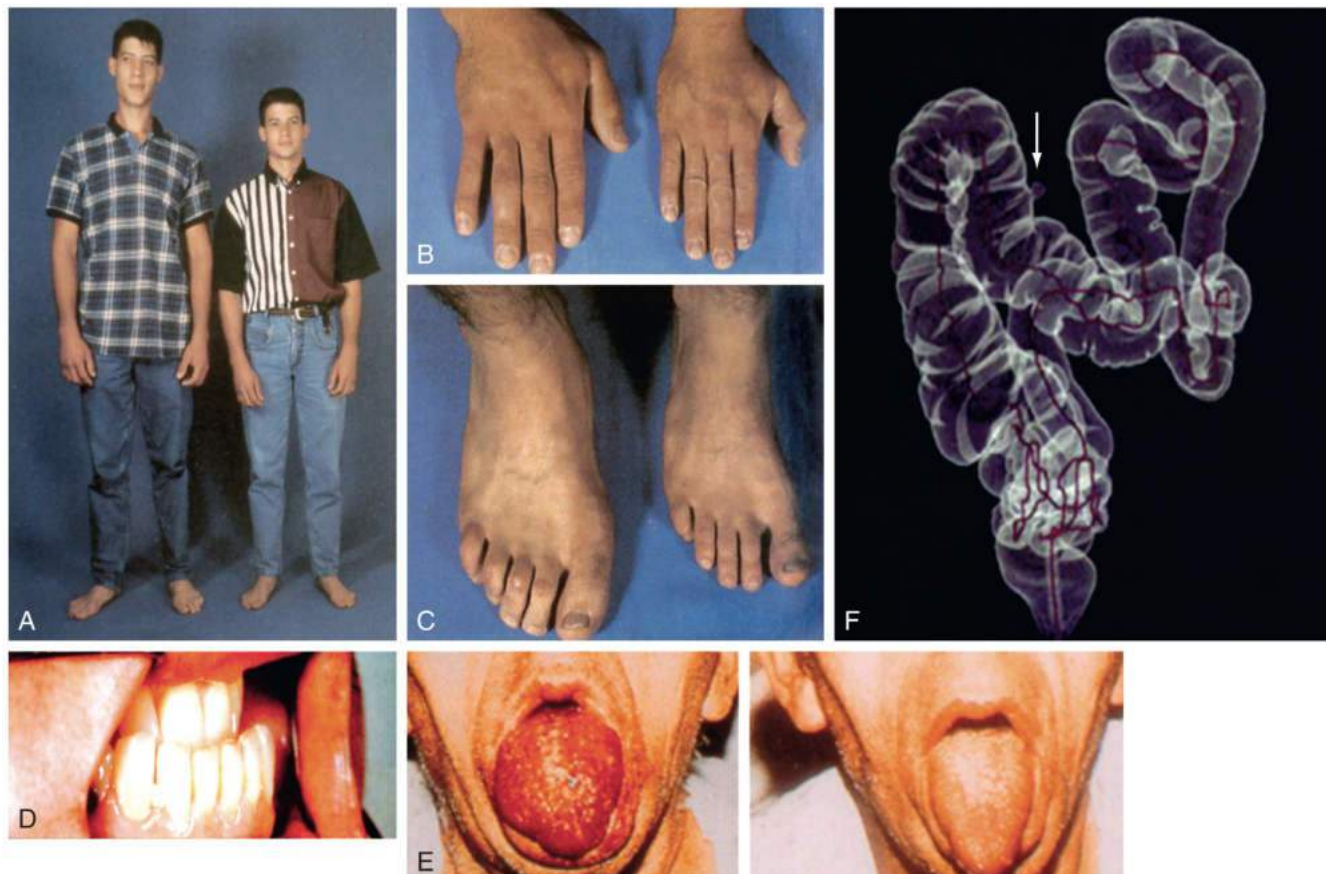
de los pacientes. Las áreas de corte transversal de los nervios mediano y cubital están incrementadas y la conducción nerviosa es anómala.³⁹⁴ La proliferación de condrocitos en el espacio articular aumentado se registra en etapas tempranas, y las úlceras y fisuras de las áreas de los cartílagos que soportan peso van acompañadas con frecuencia de neoformación ósea. La artrosis debilitante da lugar en ocasiones a remodelación ósea, formación de osteófitos, quistes subcondrales, espacios articulares estenosados y ligamentos periarticulares laxos. Se producen fracturas vertebrales con frecuencia creciente, y son comunes, por otra parte, los osteófitos en los extremos falángicos y en las caras anteriores de las vértebras.³⁹⁵⁻³⁹⁷ El edema sinovial conduce a ligamentos y tendones hiperplásicos de la muñeca que contribuyen a la compresión dolorosa del nervio mediano. Las acroparestesias periféricas y la neuropatía periférica simétrica deben distinguirse de la neuropatía diabética, que puede ocurrir secundariamente a la acromegalia.³⁹⁸ La miopatía proximal también puede ir acompañada de mialgias y calambres. Son posibles la osificación de ligamentos y la formación de depósitos de pirofosfato cálcico periarticulares. La hiperhidrosis y la piel grasa maloliente son signos iniciales frecuentes, presentes hasta en el 70% de los pacientes. Las arrugas faciales, los pliegues nasolabiales, las almohadillas de los talones engrosadas y el vello corporal áspero³⁹⁹ se atribuyen al depósito de glucosaminoglucano e intensificación de la producción de colágeno tisular conjuntivo. Los acrocordones son comunes y en ocasiones indican presencia de pólipos adenomatosos en el colon. El fenómeno de Raynaud se refiere en un tercio de los casos.

En alrededor del 20% de los pacientes, en el momento del diagnóstico hay enfermedad cardíaca sintomática, causa destacada de morbilidad y mortalidad.⁴⁰⁰ La hipertensión se registra en el 50% de los pacientes con acromegalia activa, y la mitad de ellos presentan evidencia de disfunción ventricular izquierda (VI) con o sin insuficiencia valvular.⁴⁰¹ Se puede producir hipertrofia septal asimétrica e insuficiencia cardíaca con aumento de la fracción de eyección ventricular y la disfunción

diastólica VI subclínica se debe a hipertrofia miocárdica, fibrosis intersticial e infiltrados miocárdicos linfocíticos. En el 26% de los pacientes se han notificado aumento del tamaño de la raíz de la aorta y ectasia aórtica.⁴⁰² Los electrocardiogramas en reposo son anómalos en el 50% de los pacientes, con depresión del segmento ST, anomalías en la onda T, defectos de conducción y arritmias. Las concentraciones de renina plasmática están reducidas y la actividad de los canales de sodio renales es inducida por la GH en la nefrona distal sensible a aldosterona.⁴⁰³ En un estudio prospectivo de 30 pacientes, las respuestas cardiovasculares al tratamiento con LRS se mostraron muy variables, a pesar de la consecución de un control bioquímico idóneo.⁴⁰⁴ A pesar del aumento de los factores de riesgo cardiovascular,⁴⁰⁵ no se ha informado un aumento del infarto de miocardio en la acromegalia.⁴⁰⁶

Rasgos como prognatismo, labios gruesos, macroglosia y estructuras nasales hipertrofiadas pueden obstruir las vías aéreas. La mucosa laríngea irregular, la hipertrofia de cartílagos, la calcificación traqueal y la artropatía en la articulación cricoaritenoides provocan fijación de cuerdas vocales, unilateral o bilateral, o estenosis laríngea con alteraciones de la voz. La intubación traqueal puede ser especialmente compleja en pacientes sometidos a anestesia, y a veces es necesaria una traqueotomía. Tanto la depresión respiratoria central como la obstrucción de las vías aéreas generan sueño diurno paroxístico (narcolepsia), apnea del sueño y ronquido excesivo habitual. La somnolencia diurna por apnea obstructiva del sueño se observa en especial en hombres acromegálicos que, a veces, también presentan defecto en la ventilación-perfusión con hipoxemia. En ocasiones, la apnea del sueño es de origen central y se asocia a mayores concentraciones de GH e IGF-1.⁴⁰⁷

Es posible que el tejido hipertrofiado que rodea el conducto de Schlemm obstruya la filtración del humor acuoso, originando un glaucoma de ángulo abierto. La progresiva deformación facial y corporal con frecuencia afecta a la autoestima del paciente, y provoca depresión y cambios del estado de ánimo, que repercuten en su calidad de vida.⁴⁰⁸



• **Figura 9.35** Características clínicas de la acromegalia. **A-C.** Características de la acromegalia/gigantismo en dos gemelos idénticos. La imagen corresponde a un hombre de 22 años con gigantismo por exceso de hormona del crecimiento, que está a la izquierda de su gemelo idéntico. Son evidentes la mayor talla y el prognatismo (**A**), así como el aumento de tamaño de las manos (**B**) y los pies (**C**) del gemelo afectado. Las diferencias clínicas comenzaron a manifestarse a los 13 años. **D.** Aumento de la distancia entre los incisivos inferiores y superiores y prognatismo en el paciente con acromegalia. **E.** Macroglosia (izquierda) y lengua normal (derecha). **F.** Dolicomegalocolon en la acromegalia en una colonografía con tomografía computarizada. (**A-C**, tomado de Gagel R, McCutcheon IE. Images in clinical medicine: pituitary gigantism. *N Engl J Med.* 1999;324:524, usado con autorización; **D** y **E**, tomado de Turner HE. Clinical features, investigation and complications of acromegaly. In: Wass J, ed. *Handbook of Acromegaly.* Bristol, UK: BioScientifica; 2001, usado con autorización; **F**, tomado de Resmini E, Tagliafico A, Bacigalupo L, et al. Computed tomography colonography in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:218–222, usado con autorización.)

Hormona del crecimiento y formación tumoral

La GH y el IGF-1, así como la insulina, muestran efectos mitógenos, directos o indirectos, en células de mamífero, y actúan como estimuladores tolerantes del crecimiento celular.⁴⁰⁹ En un metaanálisis, los riesgos de pólipos adenomatosos e hiperplásicos y el cáncer colorrectal aumentaron 2,5, 3,6 y 4,4 veces, respectivamente.⁴¹⁰ La prevalencia de pólipos fue del 32% en 165 pacientes en un estudio de casos y controles, con un riesgo relativo estimado de 6,21 (IC del 95%, 4,08-9,48). Los niveles más altos de IGF-1 en el momento del diagnóstico se asociaron más probablemente con lesiones del colon distal.⁴¹¹ Frecuentemente se presentan pliegues hipertróficos de la mucosa e hipertrofia colónica, así como divertículos,⁴¹² y se puede visualizar dolicomegalocolon mediante colonoscopia por TC.⁴¹³ Se ha informado de una mayor incidencia de pólipos vesiculares⁴¹⁴ e hipertrofia prostática benigna.⁴¹⁵ Aunque el Registro de Acromegalia Alemán no informa de una mayor incidencia de cáncer,⁴¹⁶ una encuesta de 1.512 pacientes en Italia reveló un aumento moderado de la incidencia de cáncer.⁴¹⁷ Del mismo modo, un estudio a nivel nacional en Dinamarca de 529 pacientes con acromegalia reveló un CIE global de cáncer de 1,5 (IC del 95%, 1,2-1,8). La incidencia de cáncer colorrectal,

renal y tiroideo parece ser la más elevada.⁴¹⁸⁻⁴²⁰ Por lo tanto, aunque podría anticiparse una proliferación celular desordenada y un mayor riesgo de promover el crecimiento de neoplasias coexistentes, así como la mortalidad a partir de niveles elevados de GH e IGF-1, no se ha observado una incidencia de cáncer significativamente mayor. El cáncer de colon es una preocupación especial, y la detección por colonoscopia debe realizarse en el momento del diagnóstico en todos los pacientes. A partir de entonces, la detección debe seguir las pautas establecidas. Como los pacientes con acromegalia ahora viven más tiempo como resultado de un mejor control bioquímico y cardíaco, se requieren estudios prospectivos a largo plazo para resolver esta cuestión en una población que envejece.

Complicaciones endocrinas

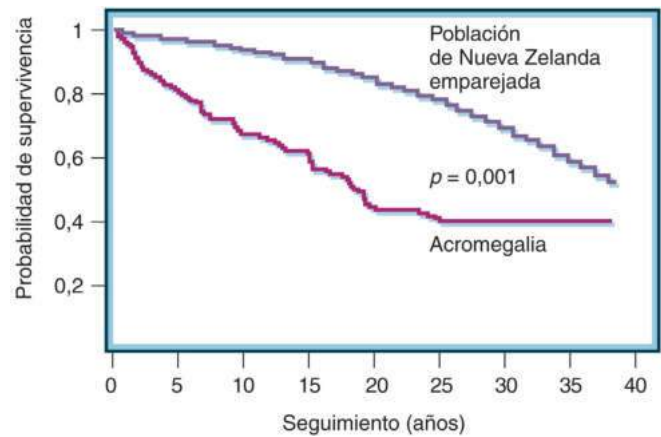
Alrededor del 30% de los pacientes presentan concentraciones séricas de PRL elevadas (hasta 100 ng/ml o más), con o sin galactorrea. La compresión del tallo hipofisario funcionante por una masa hipofisaria impide el acceso a las células lactótropas de la dopamina hipotalámica, lo que libera a la célula de la inhibición hipotalámica tónica. Los subtipos de adenomas secretores de GH también secretan PRL simultáneamente.

Dado que la GH actúa como agonista para los sitios de unión a la PRL mamaria, es posible que el tumor produzca galactorrea con concentraciones normales de concentraciones de PRL. La masa tumoral que comprime el tejido hipofisario sano circundante también induce hipopituitarismo. Más de la mitad del total de los pacientes experimentan amenorrea o impotencia,³⁸⁵⁻⁴²¹ y la insuficiencia tiroidea o suprarrenal secundaria afecta a alrededor del 20% de ellos. La disfunción gonadal puede exacerbar la pérdida ósea y las fracturas vertebrales.^{396,397} En un estudio prospectivo controlado de 22 pacientes, la acromegalia activa se asoció con un equilibrio de calcio-fósforo independiente de la PTH, con niveles bajos de PTH y altos de fósforo asociados con una mayor formación y resorción ósea acoplada.⁴²² La fragilidad esquelética puede persistir a pesar del control bioquímico a largo plazo.^{423,424}

La GH suprime la función de las células β y antagoniza la acción de la insulina, por lo que la acromegalia se asocia con una mayor resistencia a la insulina, lipólisis y gluconeogénesis,^{425,426} a pesar del aumento de la masa corporal magra, la disminución de la masa grasa y las elevadas concentraciones de IGF-1 que se espera que mejoren la sensibilidad a la insulina. En consecuencia, la intolerancia a la glucosa en ayunas y la diabetes mellitus ocurren aproximadamente en el 50% de los pacientes.^{426,427} En un estudio de cohortes a nivel nacional en Dinamarca se informó de un mayor riesgo de diabetes con una razón de riesgo del 4 (IC del 95%, 2,7-5,8).³⁶¹ Las características típicas de la cardiomiopatía están también asociadas con diabetes y acromegalia.⁴²⁵ La intolerancia a los hidratos de carbono y los requerimientos de insulina mejoran rápidamente al reducir la GH después de la cirugía o con la terapia con análogos de somatostatina; sin embargo, la diabetes puede persistir en algunos pacientes después de la remisión bioquímica.⁴²⁸ También se registran hipertrigliceridemia (tipo IV), hipercalcemia e hipercalcemia. La disfunción tiroidea se asocia a veces a bocio difuso o nodular, tóxico o no, o a enfermedad de Graves, sobre todo porque el IGF-1 es un importante determinante del crecimiento de las células tiroideas.⁴²⁹ Rasgos asociados a la MEN1 pueden estar presentes en personas afectadas; cabe citar entre ellos hipercalcemia con hiperparatiroidismo o tumores pancreáticos.

Morbilidad y mortalidad

En un metaanálisis de 16 estudios, se refirió que la tasa de mortalidad global aumentó en la acromegalia con un índice de mortalidad estandarizado de 1,72. Las recientes tasas de mortalidad inferiores probablemente reflejan el efecto positivo de la introducción de los análogos de la somatostatina y la mejora de la técnica quirúrgica y de los tratamientos cardíacos⁴³⁰ (fig. 9.36). Las afecciones cardiovasculares son la principal causa de muerte, seguidas de las enfermedades respiratorias (18%) y cerebrovasculares (14%). La diabetes mellitus, que afecta al 20% de los pacientes, se asocia a un aumento en 2,5 veces de la tasa de mortalidad prevista, y la hipertensión está presente aproximadamente en la mitad de los casos.⁴³¹ Los determinantes más significativos de la mortalidad son concentraciones de GH superiores a 2,5 $\mu\text{g/l}$, valores elevados de IGF-1, presencia de hipertensión y cardiopatía coexistente, edad avanzada, antecedentes de radiación hipofisaria e insuficiencia suprarrenal dependiente de ACTH con reposición excesiva.⁵⁹ El exceso de tratamiento de la insuficiencia suprarrenal con dosis de hidrocortisona superiores a 25 mg/día es indicativo de mayor mortalidad previsible.⁵⁹ En la extensa región británica de los Midlands del oeste, cuyo registro de enfermos de acromegalia incluía a 501 pacientes, la última cifra disponible de concentración de GH de 1 ng/ml o menos, frente a la de 1 ng/ml o más, resultaba altamente predictiva en lo que respecta a la tasa de mortalidad. No obstante, si se suma a lo largo del tiempo siguiendo un patrón no sesgado, el riesgo relativo de letalidad parece asociarse a un valor de corte de concentración de GH de 5 ng/ml.⁴²³ Además, el control de los valores de GH mantenidos por debajo de 2,5 $\mu\text{g/l}$ y de los de IGF-1 mantenidos en niveles normales se correlaciona con reducciones significativas de la morbilidad y la mortalidad.^{431,133} Sin embargo, en un estudio controlado de seguimiento de 20 años, las tasas de mortalidad por todas las causas se mantuvieron elevadas (*odds ratio* [OR], 1,6; IC del 95%, 1,2-2,2) y fueron más evidentes en las mujeres (tabla 9.26). Las causas



• **Figura 9.36** Mortalidad en estudios retrospectivos sobre la acromegalia. (Datos integrados de Holdaway IM, Rajasoorya RC, Wong J, et al. The natural history of treated functional pituitary adenomas. In: Webb S, ed. *Pituitary Tumors*. Bristol, UK: BioScientifica; 1998:31-42.)

TABLA 9.26 Factores asociados a la mortalidad por acromegalia por todas las causas en el análisis multivariable^a

Variable	HR	IC del 95%	Valor p
Edad en el momento del diagnóstico (años)	1,1	1,08-1,13	< 0,001
Sexo (H/M)			
Hasta los 20 años desde el diagnóstico	2,5	1,46-4,17	< 0,001
Después de los 20 años desde el diagnóstico	0,9	0,42-1,91	0,78
GH basal sérica en el momento del diagnóstico ($\mu\text{g/l}$)	1	0,99-1,01	0,91
Cirugía inicial (no frente a sí)	1,5	0,86-2,61	0,15
Radioterapia (no frente a sí)	0,5	0,34-0,88	0,012
Última GH sérica basal conocida < 2,5 $\mu\text{g/l}$ después del tratamiento primario (no frente a sí) ^b	1,8	1,21-2,83	0,048

^aModelo de regresión de Cox fragmentado por partes.

^bMedida de medianas de 5 años después del diagnóstico.

GH, hormona del crecimiento; H, hombre; HR, razón de riesgo; IC, intervalo de confianza; M, mujer.

Modificado de Ritvonen E, Löytyniemi E, Jaatinen P, et al. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23:469-480.

de muerte cambiaron con el tiempo de diagnósticos predominantemente cardiovasculares a cáncer.⁴³⁴

Diagnóstico

Medición de concentraciones de hormona del crecimiento e IGF-1

El diagnóstico de acromegalia requiere la medición durante una sobrecarga oral de 75 g de glucosa de menos de 0,4 $\mu\text{g/l}$, utilizando análisis de GH ultrasensibles, o de menos de 1 $\mu\text{g/l}$ empleando métodos estándar, con una concentración de IGF-1 concomitante elevada^{435,436} (fig. 9.37). En personas sanas, los valores séricos de GH inicialmente descienden tras la administración de glucosa oral y, a continuación, aumentan, a medida

que disminuye la glucosa plasmática. En pacientes con acromegalia, la glucosa oral no logra inhibir la GH. De hecho, los valores de GH se incrementan, permanecen inalterados o se reducen levemente en alrededor de un tercio de los pacientes. En la acromegalia, las concentraciones de GH basales matutinas o las aleatorias suelen estar elevadas. Dada la naturaleza episódica de la secreción de la hormona, sus concentraciones séricas normalmente fluctúan desde niveles «indetectables» hasta los 30 µg/l. A diferencia de los niveles mínimos de GH en gran medida indetectables en sujetos normales, los que tienen acromegalia tienen niveles medios de GH muestreada durante 24 h por encima de 2 µg/l.⁴³⁶ Las respuestas de GH inducidas por la administración de GHRH no son de uso diagnóstico. Las concentraciones de GH aleatorias medidas con técnicas sensibles en la acromegalia pueden alcanzar niveles bajos, del orden de 0,37 µg/l, con valores de IGF-1 postoperatorios persistentemente elevados.⁴³⁷ Las concentraciones séricas de IGF-1 son altas^{438,439} y se correlacionan con las características clínicas (fig. 9.38). El contenido basal de GH determina los valores de IGF-1 circulantes, según un patrón logarítmico-lineal.⁴⁴⁰ Las elevaciones de IGF-1 emparejadas por edad y sexo perduran en ocasiones durante varios meses después de que las concentraciones de GH sean controladas bioquímicamente tras la cirugía. Aunque los valores de IGF-1 elevados se pueden registrar durante el embarazo y en la fase tardía de la pubertad, una concentración elevada de IGF-1 corregida de forma adecuada es altamente específica de la acromegalia y se correlaciona con los índices clínicos de actividad de la enfermedad. Los niveles de proteína 3 de unión a IGF (IGFBP3) también están aumentados, aunque aportan escaso valor diagnóstico adicional. Los adenomas secretores de GH muestran respuestas de GH discordantes ante la administración de TRH y GnRH hasta en el 50% de los pacientes, si bien estas pruebas complementarias rara vez son necesarias para confirmar el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

La gran mayoría de los pacientes con acromegalia padecen un adenoma hipofisario de células secretoras de GH. Ocasionalmente es posible considerar la acromegalia extrahipofisaria. Con independencia de la causa de la secreción de GH no restringida, los valores de IGF-1 están invariablemente elevados, mientras que los de GH no se reducen tras una carga oral de glucosa. Cuando las características clínicas de la acromegalia se asocian a GH e IGF-1 normales, cabe considerar una posible acromegalia «agotada» o «asintomática», asociada a un adenoma hipofisario infartado, a menudo con espacio de la silla turca vacío.⁴⁴¹ En torno al 5% de los pacientes con adenomas de células secretoras de GH confirmado tienen valores de GH «normales» y de IGF-1 elevados. Las concentraciones plasmáticas de GHRH están sistemáticamente elevadas en pacientes con tumores secretores periféricos de esta hormona, mientras que son normales o bajas en los afectados por tumores secretores de GHRH hipotalámicas.³⁷³ Presumiblemente el exceso de secreción de GHRH hipotalámica eutópica al sistema porta hipofisario no implica paso apreciable de la hormona a la circulación sistémica.

La RM y la TC se aplican en la localización de tumores tanto hipofisarios como extrahipofisarios. Las pruebas de imagen rutinarias de abdomen o de tórax en todos los pacientes con acromegalia diagnosticarán una incidencia muy baja de tumores ectópicos y no se recomiendan. Una hipófisis de tamaño normal o pequeño, o rasgos clínicos y bioquímicos de presencia de otros tumores con asociación conocida a acromegalia extrahipofisaria y con concentraciones de GHRH circulante elevadas, son indicaciones para realizar las pertinentes pruebas de imagen. No obstante, una hipófisis hiperplásica hipertrofiada está con frecuencia presente en pacientes con tumores secretores de GHRH, y es difícil descartar el diagnóstico radiológico de adenoma hipofisario. El síndrome de McCune-Albright muy raro también ha de tenerse en cuenta, una vez excluidos definitivamente los tumores hipofisarios y extrahipofisarios.

Tratamiento

Objetivos

Una estrategia global para abordar la acromegalia ha de centrarse en tratar la masa hipofisaria, inhibir la hipersecreción de GH e IGF-1,

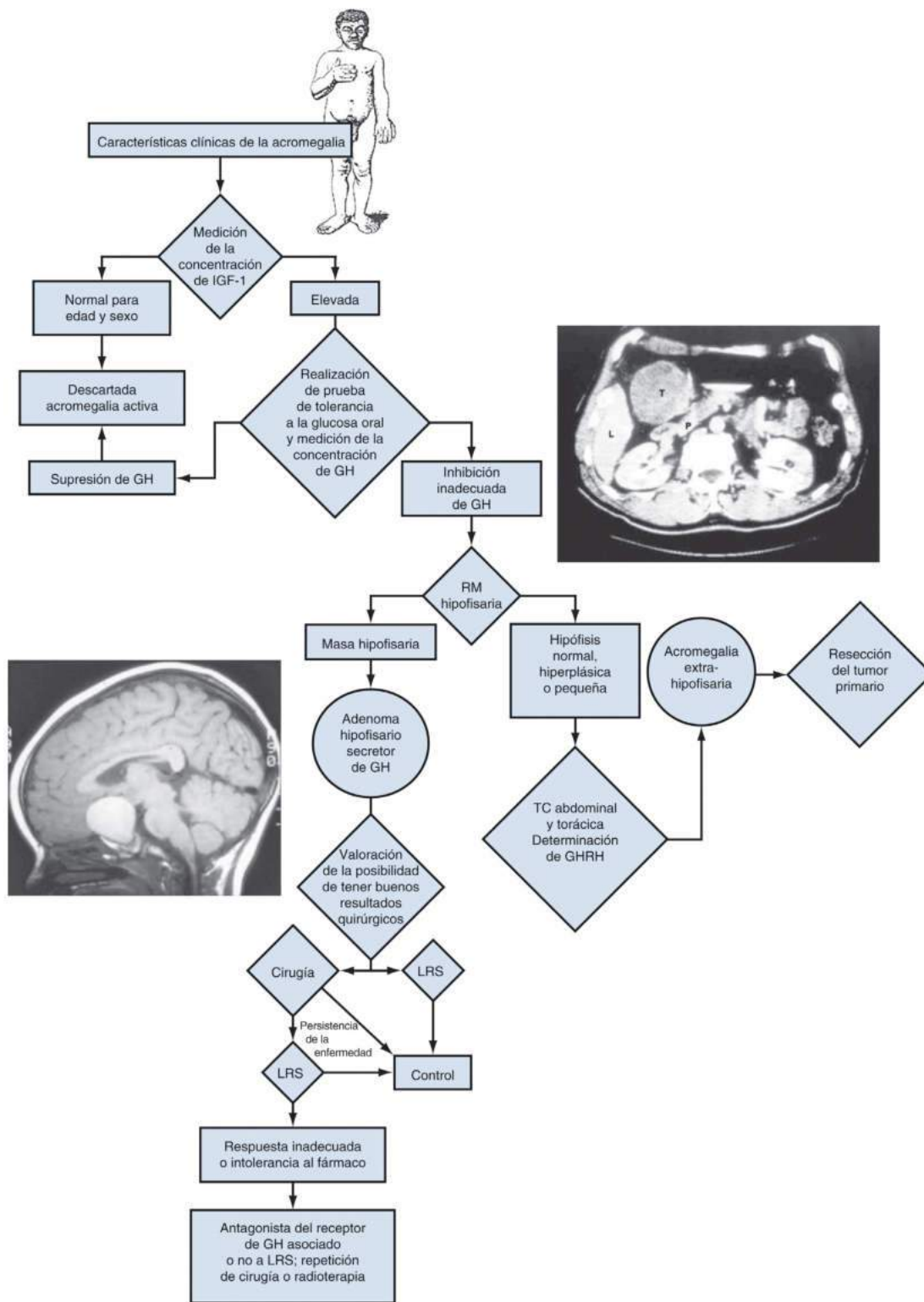
y evitar las secuelas clínicas a largo plazo del hipersomatotropismo, manteniendo una función adenohipofisaria normal.^{442,443} Los niveles séricos de la GH deben suprimirse hasta al menos 1 µg/l o menos después de una sobrecarga oral de glucosa, y los niveles séricos de IGF-1 deben ser normales según el sexo y la edad. Idealmente, en un paciente controlado también es deseable que la secreción integrada de GH de 24 h sea «normal» (< 2,5 µg/l), pero estas mediciones no se utilizan en la práctica. Como las opciones terapéuticas actuales para el manejo de la acromegalia, incluida la cirugía, la radioterapia y el tratamiento médico, no siempre cumplen de manera uniforme con estos objetivos,⁴⁴⁴ se han propuesto enfoques personalizados (v. a continuación).

Tratamiento quirúrgico

Los adenomas de células somatotropas bien circunscritos deben extirparse preferiblemente por cirugía transfenoidal, mediante técnicas microscópicas o laparoscópicas.⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁷ La resección satisfactoria alivia los efectos de la compresión y controla la secreción de hormonas tróficas. Corresponde a un cirujano experimentado equilibrar el alcance máximo de la extirpación de tejido tumoral, preservando la función adenohipofisaria. A las 2 h de una resección satisfactoria, la disfunción metabólica y la inflamación de tejidos blandos comienzan a mejorar, y a veces quedan controlados los valores de GH en apenas 1 h. En conjunto, entre el 38 y el 83% de los pacientes consiguen la normalización del IGF-1. En los pacientes con macroadenomas, el nivel del control es menor. De 1.018 pacientes de 13 estudios, el 73% de los afectados por microadenomas y el 61% de los que presentaban macroadenomas registraron valores de GH inferiores a 1 µg/l durante la carga de glucosa, junto con valores séricos de IGF-1 normales (tabla 9.27).⁴⁴⁸⁻⁴⁵⁰ Cuando la remisión quedó estrictamente definida, con valores normales de IGF-1 y, o bien un valor mínimo de GH reducida con glucosa inferior a 0,4 µg/l, o bien una concentración de GH aleatoria menor de 1 µg/l, todos los integrantes de un grupo de 14 pacientes con microadenomas y 28 de 46 pacientes con macroadenomas lograron la remisión.⁴⁴⁵ Como más de un tercio de las mujeres premenopáusicas presentan invasión del tumor del seno cavernoso, las tasas de remisión son más bajas que en los hombres menores de 50 años.⁴⁵¹ La experiencia del neurocirujano,³⁸ tamaños tumorales más pequeños, puntuaciones más bajas en la escala Knosp y niveles preoperatorios de IGF-1 y GH más bajos son causas predictivas de la remisión posquirúrgica (tabla 9.28). La concentración postoperatoria de GH medida en las 24 h siguientes a la cirugía es un importante predictor del resultado (fig. 9.39).⁴² En casos aislados, las dificultades para la intubación traqueal, por macroglosia o cifosis grave, obligan a practicar una traqueotomía para administrar la anestesia.

Efectos secundarios

Aunque muchas veces son transitorias, las complicaciones quirúrgicas pueden requerir reposición de hormonas hipofisarias de por vida. El hipopituitarismo de nuevo desarrollo, que afecta aproximadamente al 20% de los pacientes, es consecuencia de la afectación del tejido hipofisario sano circundante en la cirugía. La diabetes insípida, las fugas de LCR, la hemorragia y la meningitis se presentan en un 10% de los casos (v. tabla 9.3). Los déficits hipofisarios postoperatorios evaluados en un metaanálisis ocurren en ~15% de los pacientes en general. La deficiencia de la GH puede requerir un reemplazo cuidadoso si las características clínicas de la deficiencia de GH se manifiestan.⁴⁵² La insuficiencia suprarrenal secundaria es un importante determinante de la mortalidad⁴⁵³ y la incidencia postoperatoria es de 2/1.000 persona-años en pacientes con acromegalia en remisión.⁴⁵⁴ El alcance y la prevalencia de las complicaciones locales dependen del tamaño y la invasividad del tumor. Los cirujanos hipofisarios experimentados refieren tasas de complicaciones más favorables.^{38,39} La recidiva de la acromegalia bioquímica o anatómica (~7% a 10 años) o la persistencia tumoral postoperatoria son posibles indicios de resección incompleta del tejido adenomatoso, de tejido de los senos cavernosos inaccesible o de anidación de tejido tumoral funcionante en la duramadre.

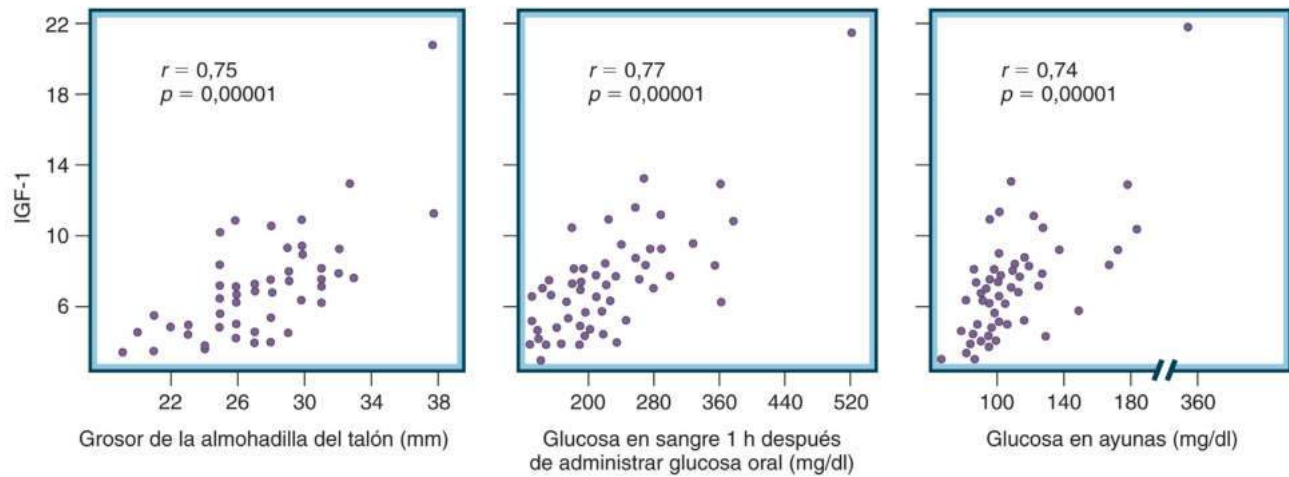


• **Figura 9.37** Diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. Se realiza una prueba de tolerancia a la glucosa oral (SOG) con 75 g de glucosa y se mide la hormona del crecimiento (GH) durante 2 h. El control de la enfermedad implica un nivel mínimo de GH de menos de 1 µg/l después de SOG usando ensayos estándar y de menos de 0,4 µg/l usando ensayos ultrasensibles, y un nivel de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) normal dentro del rango de la edad y el género. Los recuadros muestran un adenoma hipofisario (izquierda) y una acromegalia extrahipofisaria (derecha). GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; H, hígado; LRS, ligando del receptor de somatostatina; P, páncreas; RM, resonancia magnética; T, tumor secretor de GH; TC, tomografía computarizada; (Tomado de Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355:2558–2573. Figura de características clínicas tomada de Minkowski O. Ueber einen Fal von Akromegalie Berliner. *Klin Wochenschr.* 1887;21:371–374.)

Radioterapia

La radiación primaria o complementaria de los tumores secretores de GH se realiza mediante rayos X externos profundos convencionales, por radiocirugía con partículas pesadas (haz de protones) o estereotáctica. En términos ideales, la radiación ha de aplicarse con mínima lesión de los tejidos blandos. La radiación debe individualizarse, dependiendo de la

capacidad y la experiencia del radioterapeuta, y ha de ir precedida de una cuidadosa evaluación por parte del médico y del paciente de sus beneficios y sus potenciales riesgos. En el tratamiento convencional se aplican hasta 5.000 rad en dosis divididas de 180 rad distribuidas a lo largo de 6 semanas. La radiación detiene el crecimiento tumoral y, en última instancia, la mayoría de los adenomas se contraen. Como los niveles de la GH dis-



• **Figura 9.38** El análisis de la regresión lineal entre las concentraciones de somatomedina C (o factor de crecimiento similar a la insulina 1 [IGF-1]) y de hormona del crecimiento a la hora de la administración de glucosa oral muestra correlación entre la concentración del IGF-1 y los índices clínicos. (Adaptado de Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridgway EC, et al. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N Engl J Med.* 1979;301:1138–1142.)

TABLA 9.27 Datos publicados desde 2010 de remisión de adenomas hipofisarios secretores de GH después de la cirugía transesfenoidal

Estudio	n	REMISIÓN			Criterios de remisión (GH mínima), (µg/l)	Técnica
		Global	Microadenomas	Macroadenomas		
Hofstetter (2010)	24	38	NA	NA	< 1	Endoscopia
Gondim (2010)	67	75	86	72	< 1	Endoscopia
Campbell (2010)	26	58	75	55	< 1	Endoscopia
Jane (2011)	60	70	100	61	< 1	Endoscopia
Wang (2012)	43	67	77	63	< 1	Endoscopia
Starke (2013)	43	70	82	66	< 1	Microscopio
Starke (2013)	72	71	88	66	< 1	Endoscopia
Shin (2013)	53	49	83	46	< 1	Endoscopia
Hazer (2013)	214	63	63	63	< 1	Endoscopia
Yilidirim (2014)	56	66	80	67	< 1	Endoscopia
Fathalla (2015)	41	45	NA	NA	< 1	Endoscopia
Fathalla (2015)	23	34	NA	NA	< 1	Microscopio
Netuka (2016)	105	61	75	58	< 1	Endoscopia
Babu (2017)	55	78	35	65	< 1	Endoscopia
Sarkar (2017)	66	29	13	44	< 1	Endoscopia
Kim (2017)	134	73	87	72	< 0,4	Endoscopia

Datos tomados de Buchfelder M, Schlaffer SM. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20:76–83; Babu H, Ortega A, Nuno M, et al. Long-term endocrine outcomes following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for acromegaly and associated prognostic factors. *Neurosurgery.* 2017;81:357–366; Kim JH, Hur KY, Lee JH, et al. Outcome of endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly. *World Neurosurg.* 2017;104:272–278.

minuyen gradualmente durante el primer año después del tratamiento, la mayoría de los pacientes aún están expuestos a niveles inaceptablemente altos de GH e IGF-1 circulantes durante los años iniciales si no reciben tratamiento médico concomitante. La radiocirugía estereotáctica se enfoca efectivamente en el adenoma, evitando así las estructuras circundantes normales.^{51,455-457} De 136 pacientes seguidos durante una mediana de 61,5 meses, el 65% lograron niveles normalizados de IGF-1 o nivel mínimo de GH inferior a 1 ng/ml después de una sobrecarga oral de glucosa.⁵¹ Las dosis de radioterapia más altas en el margen del tumor, así como las dosis máximas y los niveles iniciales más bajos de IGF-1, auguran un resultado significativamente más favorable.⁵¹ En un metaanálisis integral, se demostró que la radiocirugía estereotáctica es modestamente más efectiva que la radioterapia convencional, con niveles de IGF-1 alcanzados significativamente más bajos.⁴⁵⁸ En un estudio multicéntrico que incluyó a 371 pacientes que recibieron radiocirugía estereotáctica, se logró la remisión endocrina en el 59% de los pacientes, con un tiempo medio de remisión de 38 meses. La recaída bioquímica se observó en el 9%, con un tiempo medio de recurrencia de 17 meses.⁴⁵⁹

TABLA 9.28 Factores predictivos significativos de remisión bioquímica postoperatoria por análisis multifactorial en pacientes con acromegalia

Edad avanzada
Tamaño tumoral pequeño
Grado de Knosp bajo
Concentración preoperatoria de GH baja
Concentración preoperatoria de IGF-1 baja

GH, hormona del crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1.

Modificado de Sun H, Brzana J, Yedinak CG, et al. Factors associated with biochemical remission after microscopic transphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2014;75:47-52.

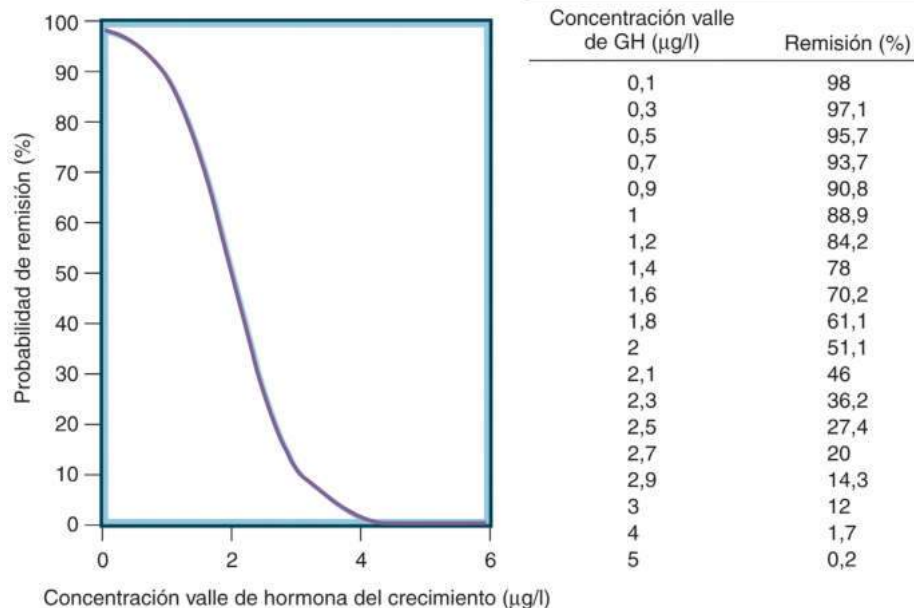
Efectos secundarios

Después de 10 años, en torno a la mitad del total de pacientes que reciben radioterapia presentan signos de alteración de las hormonas tróficas hipofisarias, aumentando la prevalencia anualmente con posterioridad, lo que hace necesario recurrir a esteroides gonadales, hormona tiroidea o reposición de corticoesteroides. Hasta en un 2% de los pacientes se han documentado efectos secundarios de la radiación convencional, como caída del cabello, parálisis de pares craneales, necrosis tumoral con hemorragia y, rara vez, pérdida de visión o apoplejía hipofisaria. También se registran letargo, pérdida de memoria y cambios de personalidad. En un estudio con seguimiento a 10 años de 35 pacientes tratados mediante radiocirugía con bisturí de rayos γ , la mitad desarrollaron alteraciones de las hormonas hipofisarias (hiposuprarrenalismo, 40%; hipotiroidismo, 11%; hipogonadismo, 13%, y carencia de GH, 6%).⁴⁵⁸ En otros estudios, se refirieron nuevos déficits hormonales en el 31% de los pacientes en 61,5 meses, aunque el deterioro visual y las parálisis de pares craneales de nuevo desarrollo se observaron en contadas ocasiones.⁵¹ Dados sus efectos secundarios y la lentitud del inicio de su eficacia, la radioterapia se emplea como abordaje complementario en casos no controlados mediante tratamientos quirúrgicos o médicos o en los que no tienen acceso a ellos. La radioterapia previa se ha asociado con un aumento de la mortalidad por acromegalia, especialmente para las muertes cerebrovasculares, con una tasa de mortalidad estandarizada de 4,42 (IC del 95%, 2,71-7,22).⁴⁵³

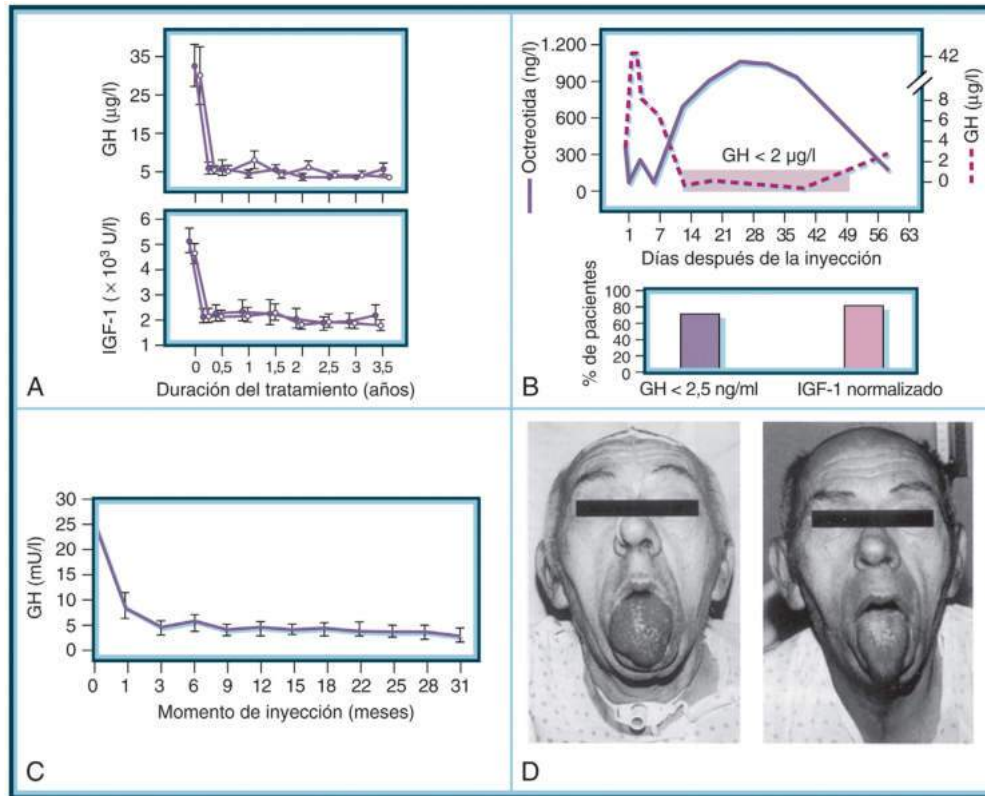
Tratamiento médico

Agonistas de la dopamina

Los agonistas del receptor D_2 se han aplicado como tratamiento primario o complementario de la acromegalia, en especial en pacientes con concentraciones de GH e IGF-1 ligeramente elevadas.⁴⁶⁰ En estudios abiertos no aleatorizados, se ha referido que la cabergolina disminuye la GH hasta menos de 2 $\mu\text{g/l}$ y normaliza el IGF-1 hasta en un tercio de los pacientes con elevaciones relativamente leves de IGF-1.⁴⁶⁰ En pacientes resistentes a LRS, la adición de la cabergolina puede normalizar los niveles de IGF-1 aproximadamente en el 50%



• **Figura 9.39** Control postoperatorio de la GH. Probabilidad de remisión quirúrgica según la concentración mínima de hormona del crecimiento (GH) en la prueba de tolerancia a la glucosa oral (SOG) en la primera semana postoperatoria. Cuando la concentración mínima de GH en la SOG de la primera semana postoperatoria es de 1 $\mu\text{g/l}$, se espera una probabilidad de remisión quirúrgica del 88,9%. Sin embargo, si supera los 4 $\mu\text{g/l}$, es poco probable que los pacientes experimenten remisión quirúrgica tardía. (Adaptado de Kim, Oh MC, Lee EJ, et al. Predicting long-term remission by measuring immediate postoperative growth hormone levels and oral glucose tolerance test in acromegaly. *Neurosurgery.* 2012;70:1106-1113.)



• **Figura 9.40** **A.** Concentraciones de hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) durante el tratamiento a largo plazo con octreotida. Comparación del tratamiento primario con octreotida en 25 pacientes no tratados previamente y 80 sometidos con anterioridad a resección quirúrgica o radioterapia. **B.** Farmacodinamia de la octreotida de acción prolongada. Concentraciones séricas medias de octreotida durante 12 h y concentraciones de GH en un paciente representativo, tratado con una dosis única de 30 mg en inyección de octreotida de acción prolongada y sometido a seguimiento durante 60 días. Tras la inyección se alcanzaron las concentraciones máximas del fármaco a los 28 días y las concentraciones valle de GH se mantuvieron durante 4 semanas. **C.** Concentración media de GH durante el tratamiento a largo plazo con octreotida de acción prolongada. Concentraciones séricas de GH en la acromegalia tras las inyecciones mensuales de octreotida de acción prolongada en 12 pacientes durante 1 año y en 8 pacientes durante 31 meses. **D.** Influencia clínica de la octreotida sobre la reducción del edema de los tejidos blandos. Acromegalia en un paciente con apnea obstructiva del sueño antes de recibir octreotida. Obsérvese la macroglosia, la traqueotomía por obstrucción de las vías aéreas y la sonda de alimentación intranasal. Tras 6 meses de tratamiento con octreotida, el tamaño de la lengua se redujo a la mitad. Se consiguió retirar la traqueotomía y la sonda nasal, y se resolvió la apnea del sueño. (**A.** tomado de Newman C, Melmed S, George A, et al. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3034–3040; **B.** adaptado de Lancranjan I, Bruns C, Grass P, et al. Sandostatatin LAR: a promising therapeutic tool in the management of acromegalic patients. *Metabolism.* 1996;45:S67–S71; **C.** tomado de Davies PH, Stewart SE, Lancranjan I, et al: Long-term therapy with long-acting octreotide [Sandostatatin-LAR] for the management of acromegaly. *Clin Endocrinol.* 1998;48:311–316; **D.** por cortesía de Seymour Reichlin, University of Arizona, Treson.)

de los pacientes.⁴⁶¹ La eficacia de los agonistas de la dopamina parece independiente de la concentración de PRL.⁴⁶² Entre los efectos secundarios de la cabergolina se cuentan síntomas digestivos, mareo, cefalea y alteraciones del estado de ánimo.

Ligandos del receptor de somatostatina

De los cinco subtipos de receptores de somatostatina, el SST2 y el SST5 se expresan preferentemente en superficies de células somatotropas y tirótropas y actúan como mediadores de la inhibición de GH y la secreción de TSH.^{463,464} Varios LRS se han utilizado en condiciones seguras como fármacos ya autorizados o en fase experimental para la acromegalia (fig. 9.40). La octreotida (D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH), un octapéptido análogo de la somatostatina, se une de modo predominante a SST2 y, con menos avidez, a SST5,⁴⁶⁵ e inhibe la secreción de GH con una potencia 45 veces superior a la de la somatostatina nativa, si bien su potencia de inhibición de la insulina

es solo 1,3 veces superior a la de la somatostatina. La semivida *in vivo* del análogo es prolongada (hasta 2 h), por su relativa resistencia a la degradación enzimática. Tales propiedades resultan ventajosas para su uso a largo plazo en la acromegalia.⁴⁶⁶ La respuesta a la GH se correlaciona directamente con la abundancia de receptores hipofisarios SST2.

La administración subcutánea de octreotida (50 o 100 µg) inhibe la secreción de GH hasta 5 h. En pacientes con microadenomas, las concentraciones de GH e IGF-1 integradas están casi invariablemente normalizadas, aunque la respuesta en tumores grandes es menos pronunciada.

Los LRS de acción prolongada son cómodos de utilizar y permiten un mayor cumplimiento y un control bioquímico sostenido. Las concentraciones séricas de octreotida de acción prolongada (20–30 mg intramusculares), un preparado del fármaco de liberación retardada,⁴⁶⁷ alcanzan su máximo a los 28 días, con inhibición eficaz de las concentraciones de GH integradas durante hasta 49 días. Las inyecciones

mensuales durante 9 años redujeron las concentraciones séricas integradas de GH por debajo de $2 \mu\text{g/l}$ en más del 75% de los pacientes.⁴⁶⁸

Un preparado de acción prolongada de lanreotida (autogel) se administra en una inyección subcutánea profunda mensual. En un estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, con una extensión abierta de 52 semanas, las concentraciones séricas de GH disminuyeron en más del 50% con respecto a los valores basales en el 63% de los pacientes que recibieron lanreotida.⁴⁶⁹ Cuando se administraron (60, 90 o 120 mg) cada 28-42 días, la GH se suprimió a menos de $2,5 \mu\text{g/l}$ en 130 pacientes en 1 año.⁴⁷⁰

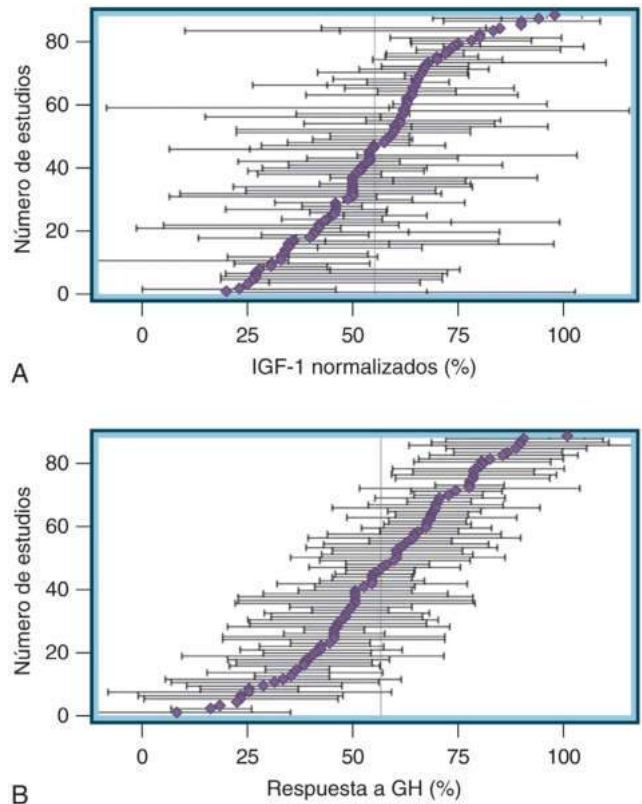
La pasireotida, un LRS dirigido a múltiples receptores, exhibe una afinidad más alta por SST5 que por SST2⁴⁷¹ y presenta una eficacia superior sobre la octreotida.⁴⁷² En un estudio aleatorizado de 12 meses en 358 pacientes, la pasireotida de acción prolongada (40 mg) u octreotida (20 mg) causó control bioquímico en el 31 y el 19% de los pacientes, respectivamente.⁴⁷² De los pacientes resistentes a las dosis máximas de octreotida o lanreotida, el 20% posteriormente lograron el control cuando se les administraron 60 mg de pasireotida.⁴⁷³ Los efectos secundarios reportados incluyeron los esperados para los LRS, y la hiperglucemia observada en el 57% de los pacientes.

La octreotida oral formulada con un potenciador de la permeabilidad transitoria atenúa los niveles de GH basal y estimulada por GHRH en voluntarios sanos.⁴⁷⁴ Cuando se administró a pacientes con acromegalia, los niveles de GH e IGF-1 se controlaron en un 65% después del cambio de LRS inyectables, y aproximadamente el 90% mantuvieron la capacidad de respuesta hasta los 13 meses. Aunque aún no está aprobada, esta formulación puede ofrecer una alternativa de tratamiento en un futuro.⁴⁷⁵

Efectos de los LRS en los adenomas hipofisarios. Los tumores rara vez crecen mientras los pacientes reciben preparaciones del LRS de depósito, y a menudo presentan disminuciones significativas del tamaño tumoral. En un metaanálisis integral de 64 estudios, se informó de que el 59% de los pacientes experimentaron una reducción del 50% de la masa tumoral; este efecto generalmente se correlaciona con los niveles controlados de GH e IGF-1⁴⁷⁶ y puede observarse dentro de los primeros 6 meses.⁴⁷⁷ Como la magnitud de la reducción es variable, se ha debatido el uso preoperatorio del LRS para mejorar los resultados quirúrgicos posteriores;⁴⁷⁸⁻⁴⁸⁰ sin embargo, el entusiasmo por este enfoque se ve amortiguado por la corta duración del seguimiento prospectivo.

Efectos sobre las características clínicas. Más del 70% de los pacientes experimentan mejora del bienestar general, y la inflamación de los tejidos blandos se disipa en un plazo de varios días de tratamiento.⁴⁸¹ La cefalea, un síntoma común, remite pocos minutos después de la inyección de octreotida,⁴⁸² lo que probablemente obedece a un efecto analgésico central específico. Se informa de la disminución de la frecuencia cardíaca, de la disminución del grosor de la pared del VI, de la reducción de la resistencia arterial sistémica y del volumen circulante, y de la recuperación de la actividad funcional. El control de los niveles de IGF-1 y GH se asocia con una función mejorada de la eyección del VI.⁴⁸³ La función articular mejora y la crepitación se reduce, la ecografía muestra evidencia de reparación ósea o del cartílago, y después de varios meses se resuelve la apnea del sueño.⁴¹⁵ Aunque la mayoría de las comorbilidades de las enfermedades de los tejidos blandos mejoran una vez que se ha logrado el control bioquímico, pueden persistir las mediciones de baja calidad de vida en los test, incluidas la ansiedad y la depresión.⁴⁸⁴ La hipertensión, el estrechamiento del espacio articular y las fracturas vertebrales de nueva aparición no parecen mejorar a pesar de los niveles controlados de GH e IGF-1.⁴²⁴

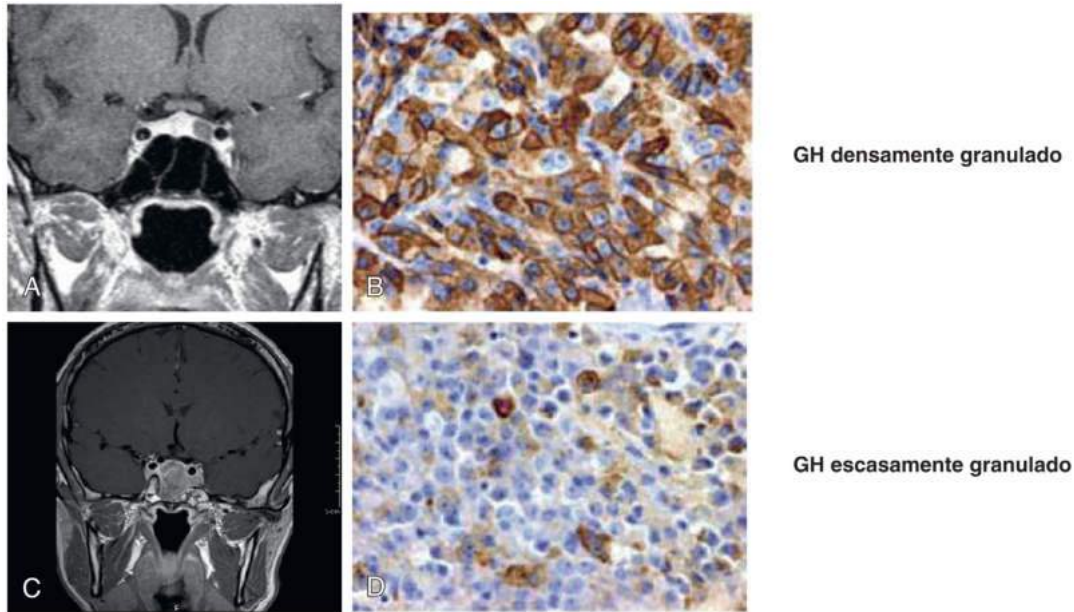
Determinantes de la capacidad de respuesta de los LRS. En un metaanálisis de 4.464 pacientes tratados con un LRS, las tasas de control de GH promedio y las tasas de normalización del IGF-1 fueron el 56 y el 55%, respectivamente (fig. 9.41).⁴⁸⁵ La lanreotida autogel y la octreotida de acción prolongada presentan perfiles similares de eficacia clínica y efectos secundarios, y se mostraron equivalentes en el control de los síntomas de acromegalia y los marcadores bioquímicos.⁴⁸⁶ En



• **Figura 9.41** Metaanálisis de la respuesta al ligando del receptor de somatostatina (LRS) en la acromegalia. **A.** Frecuencia de respuestas al factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) e intervalos de confianza al 95% en 90 cohortes analizadas. **B.** Frecuencia de respuestas a la hormona del crecimiento (GH) e intervalos de confianza al 95% en las 90 cohortes analizadas. Las frecuencias de respuestas medianas frente a GH e IGF-1 se muestran con líneas verticales. Las figuras se han elegido desde la menor a la mayor respuesta porcentual. (Tomado de Carmichael J, Bonert VS, Nuno M, et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1825-1833.)

166 pacientes con acromegalia, los resultados de las pruebas de tolerancia oral a la glucosa fueron concordantes con el diagnóstico apropiado y establecieron la eficacia de la cirugía y la radioterapia, pero no fueron útiles para evaluar la efectividad de la terapia médica de los LRS. La medición de los niveles séricos de IGF-1 fue el marcador más riguroso para evaluar la efectividad de la terapia con LRS.⁴⁸⁷ Los resultados de estudios prospectivos controlados muestran que los niveles de IGF-1 se normalizaron hasta en el 35% de los pacientes.^{469,472,488,489}

La comprensión de los mecanismos que generan la capacidad de respuesta y la resistencia a los LRS, incluidas las características individuales del paciente y del tumor, han permitido un enfoque personalizado para la clasificación y el manejo de la acromegalia.³⁶⁵ Los predictores negativos de las respuestas terapéuticas a los LRS, así como los marcadores de enfermedad agresiva, se correlacionan con resultados más adversos a largo plazo. Estos determinantes incluyen la edad del paciente, la duración del tratamiento, la frecuencia de la administración del fármaco, la dosis diaria total, el tamaño del tumor, el grado de granularidad de la GH del tumor, y los niveles de GH e IGF-1 previos al tratamiento. Los resultados más favorables informados en estudios anteriores pueden reflejar el diseño del ensayo clínico, la heterogeneidad de los pacientes incluidos y posiblemente la selección de pacientes sensibles. Aumentar la dosis mensual de octreotida de acción prolongada a 40-60 mg o la dosis mensual de lanreotida autogel a 180 mg, o, alternativamente, aumentar la frecuencia de dosis de lanreotida a 120 mg cada 21 días,



• **Figura 9.42** Patrón de granulación de la hormona del crecimiento (GH) y características clínicas de los adenomas secretores de GH. **A.** Los microadenomas pequeños no invasivos generalmente contienen **(B)** gránulos de GH citoplásmicos densamente compactos (acromegalia de tipo 1).³⁶⁹ **C.** Los macroadenomas más grandes e invasivos generalmente están **(D)** muy escasamente granulados, y estas características auguran un resultado más adverso (acromegalia de tipo 3). (**A**, de la colección personal del autor; **B** a **D**, por cortesía de Luis V. Syro, MD.)

puede mejorar la eficacia.^{490,491} Las tasas de control también mejoran con el tiempo.⁴⁹² El determinante más importante de la capacidad de respuesta terapéutica es la expresión de SST2 tumoral.⁴⁹³ Los tumores inmunopositivos para la expresión de SST2 tienen más probabilidades de responder a octreotida y lanreotida,⁴⁹⁴ y los que tienen una relación SST2 a SST5 más alta muestran mejores resultados terapéuticos.⁴⁹⁵ Los tumores que carecen de inmunorreactividad para SST5 son resistentes a la pasireotida, mientras que los inmunorreactivos para SST5 tuvieron respuestas bioquímicas superiores.⁴⁹⁶ Las variantes de SST5 truncadas pueden correlacionarse inversamente con las respuestas de GH a los LRS.⁴⁹⁷

Los tumores que contienen gránulos de GH intratumorales grandes y densos distribuidos difusamente en todo el citosol responden mejor a los LRS que los que tienen gránulos de GH dispersos⁴⁹⁸ (fig. 9.42). Los adenomas escasamente granulados expresan SST2 con menos abundancia y más SST5, y son más resistentes a los LRS.^{495,499-501} Los gránulos dispersos también se asocian con tumores más grandes y más invasivos, especialmente en pacientes más jóvenes,⁵⁰² que muestran características de hiperintensidad ponderada en T2 en la RM. Los adenomas hipointensos son más pequeños y menos invasivos que los adenomas hiperintensos e isointensos, y presentan niveles más altos de IGF-1. Estas características histológicas y de RM son útiles para predecir tanto las respuestas bioquímicas como la reducción del tumor en respuesta a los LRS.^{503,504}

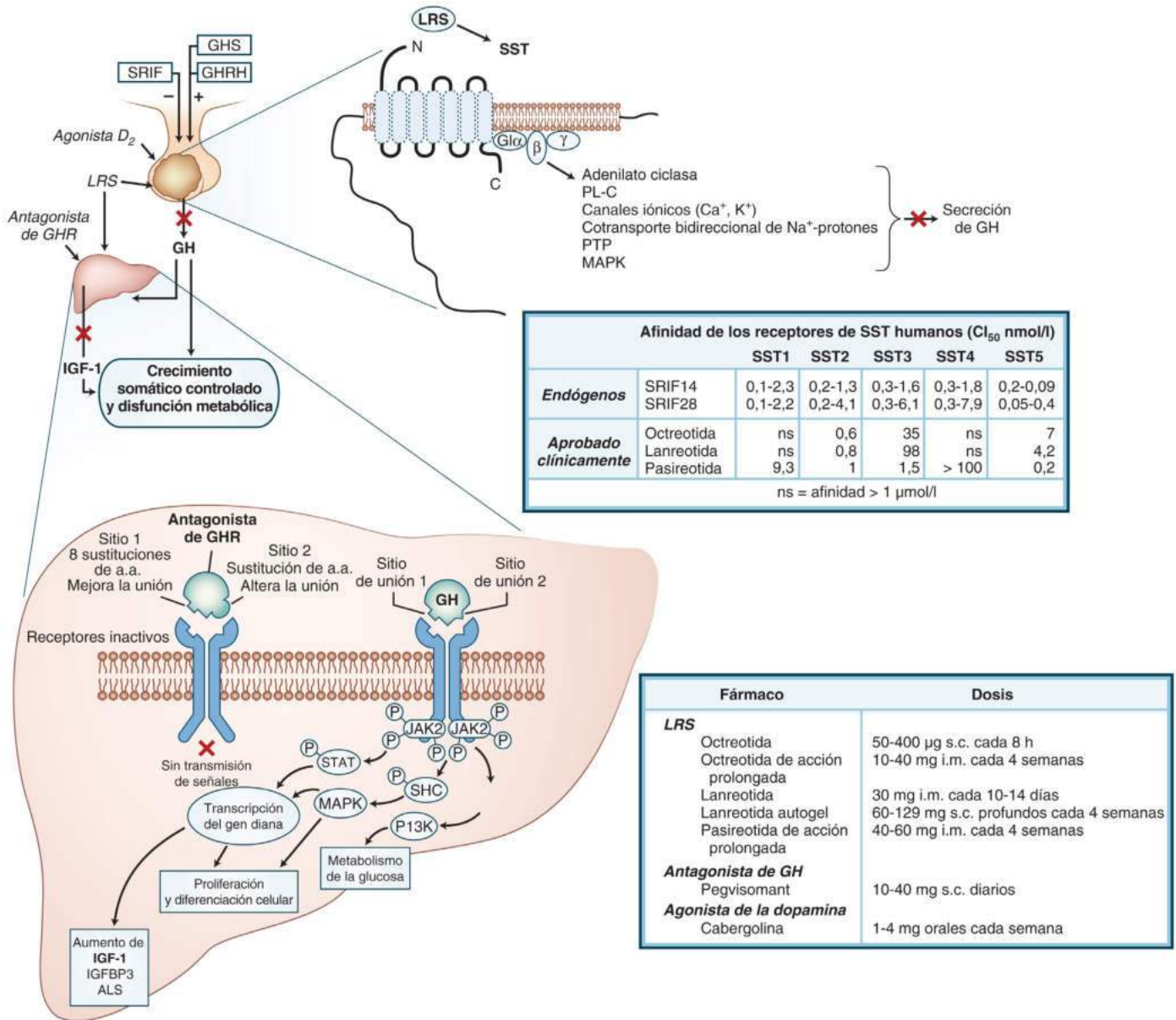
Los marcadores tumorales moleculares asociados con la capacidad de respuesta a los LRS incluyen la expresión de p21, la baja expresión de AIP,⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁷ la β -arrestina alta⁵⁰⁸ y la presencia de la mutación del oncogén *gsp*.⁵⁰⁹

Efectos secundarios. Los LRS son generalmente seguros y bien tolerados. Los efectos secundarios digestivos son los predominantes, se producen precozmente y comprenden heces sueltas transitorias, náuseas, calambres, malabsorción leve y flatulencia, referidos en alrededor de un tercio de los pacientes. La hipoglucemia y la hiperglucemia no son frecuentes, en tanto que los requerimientos de insulina en diabéticos con acromegalia se reducen a las pocas horas de administrarles octreotida, en concomitancia con reducción de la GH. En general, los LRS no inducen efectos destacados sobre la homeostasis de

la glucosa, y la hiperglucemia puede correlacionarse con enfermedad subyacente no controlada.⁵¹⁰ La pasireotida, sin embargo, se asocia con hiperglucemia y diabetes de nueva aparición aproximadamente en el 50% de los pacientes.⁵¹¹ Los fármacos atenúan la contractilidad de la vesícula biliar, y el retraso de su vaciamiento provoca formación de barro biliar (microlitiasis), detectado en la ecografía hasta en el 25% de los casos.⁵¹² La colecistitis es muy inhabitual.⁴⁶⁷ La octreotida interactúa con diferentes fármacos, como la ciclosporina, aumentando el riesgo de rechazo de trasplantes. Los ajustes posológicos de los LRS han de precisarse minuciosamente en pacientes que necesitan insulina o hipoglucemiantes orales, antagonistas del calcio o β -bloqueantes. Se han detectado casos de bradicardia sinusal asintomática.

Antagonista del receptor de la hormona del crecimiento

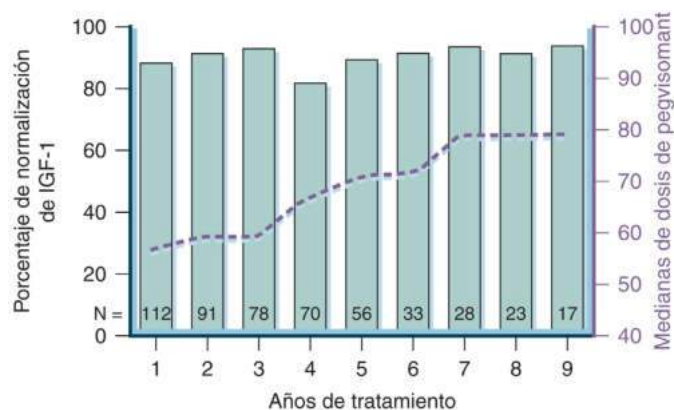
La acción de la GH a través de la membrana superficial del receptor de GH es mediada por la señalización del receptor inducido por ligandos⁵¹³ (fig. 9.43). La señal de GH posreceptor no se genera si el receptor es fijado por pegvisomant, antagonista del receptor de GH, que bloquea la producción de IGF-1 subsiguiente.⁵¹⁴ El fármaco bloquea la acción de la GH periférica que no se dirige al tumor hipofisario. La medición del IGF-1 es un marcador apropiado del grado de respuesta del paciente, y no lo es, en cambio, la de GH. Estudios iniciales mostraron que las inyecciones diarias (hasta 40 mg/día) normalizan los valores de IGF-1 en alrededor del 90% de los pacientes y, en un grado variable en función de la dosis, mejoran la fatiga, reducen la inflamación de los tejidos blandos, valorada en virtud del tamaño de los anillos, y aminoran la transpiración.⁵¹⁵ En un posterior informe de vigilancia farmacológica relativo a 1.288 pacientes, se notificó control del IGF-1 en el 63% de los casos,⁵¹⁶ lo que probablemente refleja un ajuste de dosis submáximo en comparación con las dosis controladas propias de un ensayo clínico. En conformidad con tales datos, en un seguimiento de 91 meses (mediana de 18 meses), las IGF-1 se controlaron en un 95% de los pacientes tratados en dos centros.⁵¹⁷ Se obtuvieron resultados similares en un seguimiento de tratamientos de 9 años.⁵¹⁸ El fármaco se puede usar como monoterapia en primera línea⁵¹⁹ y es particularmente útil en pacientes resistentes a la terapia con LRS, porque normaliza de forma efectiva los niveles de IGF-1 cuando



• **Figura 9.43** Acción de los antagonistas del receptor de la hormona del crecimiento (GHR), de los ligandos del receptor de somatostatina (LRS) y de los agonistas de la dopamina (D₂). Normalmente, una sola molécula de GH se une a dos receptores de GH a través de los sitios 1 y 2, y se activa de este modo la vía de transducción de señales de GH. El pegvisomant aumenta la unión de GHR al sitio 1 y bloquea la unión al sitio 2, para evitar la dimerización funcional de GHR, el inicio de la acción de GH y la inducción de la síntesis y secreción del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). Los efectos periféricos de este exceso de GH se antagonizan en las células, independientemente de la presencia de receptores de somatostatina (SST) o dopamina en el tumor hipofisario. Los LRS inhiben la secreción de GH y la síntesis de IGF-1 e inhiben el crecimiento del tumor hipofisario. Los adenomas secretores de GH expresan principalmente SST2 y SST5. La figura muestra las afinidades por los subtipos del receptor SST y por el receptor D₂. a.a., aminoácido; ALS, subunidad lábil con ácido; C, extremo carboxilo; CI₅₀, concentración inhibitoria al 50%; GHRH, hormona liberadora de gonadotropina; GHS, secretagogo de la gonadotropina; IGFBP3, proteína 3 transportadora del factor de crecimiento similar a la insulina; JAK2, tirosina cinasa de la cinasa Janus 2; MAPK, proteína cinasa activada por mitógenos; N, extremo amino; ns, no significativo; P, fósforo elemental; P13K, fosfatidilinositol 3-cinasa; PL-C, fosfolipasa C; PTP, proteína tirosina fosfatasa; SHC, proteína que contiene la homología de Src; SRIF, somatostatina; STAT, transductor de señal y activador de la transcripción. (Adaptado de Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355:2558-2573; Heaney AP, Melmed S. Molecular targets in pituitary tumours. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:285-295.)

se administra a estos pacientes.^{520,521} Los parámetros significativos de la respuesta al fármaco incluyen la edad, el índice de masa corporal y los niveles basales de IGF-1.⁵²² Preocupa la posibilidad de que la pérdida de control de la retroalimentación negativa de IGF-1 sobre la proliferación tumoral somatotropa dé lugar a una expansión de la

masa de rebote. Sin embargo, este aumento de la masa tumoral de rebote rara vez se produce y puede ser reflejo de la interrupción del uso de LRS. No obstante, el crecimiento tumoral mientras se está administrando pegvisomant ha de ser sometido a vigilancia mediante RM, en especial si la masa tumoral residual está en contacto con las



• **Figura 9.44** Porcentajes de pacientes con factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) $< 1,2 \times$ LSN (eje izquierdo) y medianas de dosis de pegvisomant (línea de puntos, eje derecho) cada año durante 9 años resultado de combinar los ligandos del receptor de somatostatina (LRS) con el tratamiento con pegvisomant. El número de pacientes (por cada año de tratamiento se muestra en la parte inferior de la barra). (Reproducido a partir de Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3644–3652.)

vías ópticas.⁵²³⁻⁵²⁶ Los antagonistas del receptor de GH mejoran la sensibilidad a la insulina, por lo que son particularmente idóneos para pacientes con diabetes concomitante.^{517,527}

Efectos secundarios. Puesto que se han comunicado valores elevados (triples o más) de transaminasas hepáticas,⁵²⁸ estas enzimas deben medirse cada 6 meses. Se han referido casos de inflamación local del sitio de inyección y lipodistrofia.⁵²⁹ Las concentraciones de GH aumentan a medida que se pierde la retroalimentación negativa de IGF-1 en la hipófisis.

Combinación de antagonista del receptor de GH y LRS

El tratamiento combinado de la acromegalia es más eficaz en pacientes en los que se ha registrado contracción tumoral al administrar un análogo de la somatostatina, con reducción, sin embargo, inadecuada, de los valores de GH o IGF-1 (fig. 9.44). En 11 de estos pacientes, no controlados, el bloqueo dual del eje de GH con pegvisomant y LRS se ha mostrado más eficaz que el obtenido con cada fármaco por separado.⁵³⁰ Dosis mensuales de un análogo de la somatostatina de acción prolongada se han combinado de manera satisfactoria con dosis semanales de pegvisomant.⁵³¹ Un estudio realizado con 63 pacientes puso de manifiesto que 4 años de tratamiento de combinación resultaban seguros, aunque en 23 casos se registraron elevaciones de las enzimas hepáticas, más comunes en diabéticos.⁵³²

Protocolos de manejo

Empleando una base de clasificación integrada en características clínicas, bioquímicas, patológicas y de imagen, la acromegalia puede clasificarse para permitir un manejo personalizado basado en la evidencia (tabla 9.29).³⁶⁵ La acromegalia de tipo I representa más del 50% de los pacientes. Suelen tratarse de pacientes mayores con tumores más pequeños que contienen granularidad densa de GH y abundante expresión de SST2 y p21. Los niveles de IGF-1 son más bajos y los resultados terapéuticos son más favorables. En contraste, la acromegalia de tipo 3 se encuentra en pacientes más jóvenes con tumores más pequeños, escasamente granulados y baja expresión de p21 y SST2. Los niveles de IGF-1 son más altos, y los resultados tanto quirúrgicos como médicos son menos favorables. Los pacientes de tipo 2 presentan características intermedias.³⁶⁵ Dado el desafío de elegir la terapia más adecuada, el uso de sistemas de clasificación, así como instrumentos de resultados clínicos, puede permitir un enfoque riguroso y personalizado para la atención basada en evidencia.^{365,533} El

TABLA 9.29 Subclasificación de la acromegalia para un enfoque preciso y personalizado del tratamiento

		TIPOS DE ACROMEGALIA		
		Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Frecuencia		50%	19%	31%
Tumor	Forma del tumor e ISC	Cóncava	Plana	Cacahuete
	Tamaño	Micro o macro	Macro	Macro
	Invasividad por RM Granulación de la GH	Intermedia Densa	Raramente Ambas	Siempre Escasa
Inmunohistoquímica	Subunidad α	Positiva	Positiva o negativa	Negativa
	Índice Ki-67 $< 3\%$	90%	30%	42%
	SST2	58%	33%	22%
	p21	38%	15%	4%
Bioquímica	IGF-1 al diagnóstico	Inferior	Intermedia	Mayor
Gestión y resultados	N.º de medicamentos	≤ 2	≤ 2	≥ 2
	N.º de cirugías	1	1 o 2	≥ 2
	Control de enfermedades	Frecuente	Intermedio	Raro

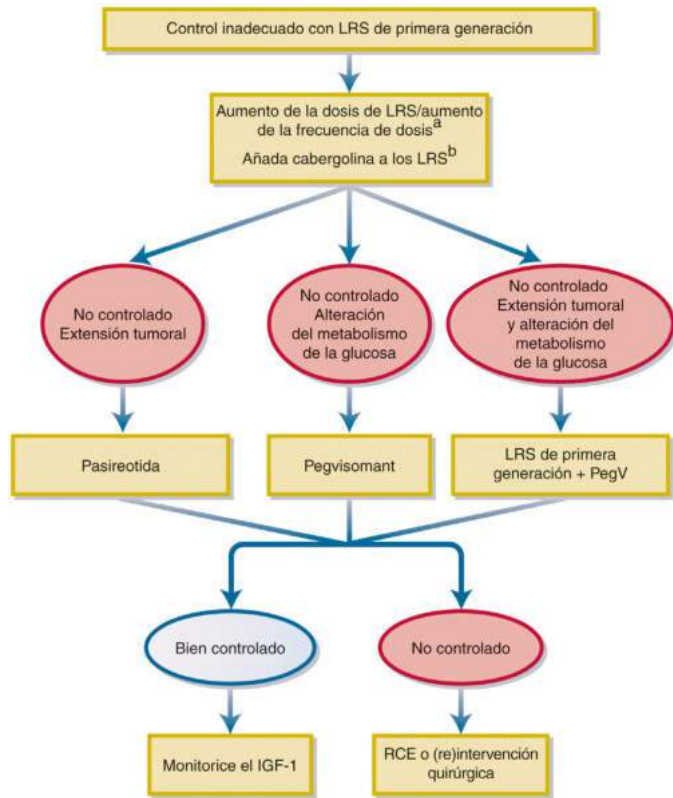
GH, hormona del crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1; ISC, invasión del seno cavernoso; RM, resonancia magnética.

Modificado de Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, et al. A structural and functional acromegaly classification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:122–131.

uso prospectivo de estos parámetros permitirá un enfoque personalizado para determinar el manejo óptimo de estos pacientes.

Idealmente, el objetivo de la terapia debería ser un control estricto de la secreción de GH y la normalización de los niveles de IGF-1, ya que las comorbilidades adversas y las tasas de mortalidad se correlacionan con los niveles de GH. Los resultados discordantes de GH e IGF-1 después del tratamiento deberían requerir la repetición de ensayo(s) respectivo(s) en un laboratorio acreditado utilizando estandarizaciones rigurosas del ensayo y límites de sensibilidad apropiados.⁴³⁹ En caso de enfermedad sistémica o malnutrición, es posible hallar concentraciones de IGF-1 normales o bajas y elevaciones de GH que reflejan la persistencia de la actividad patológica. Cada modalidad terapéutica tiene sus correspondientes ventajas e inconvenientes, que han de evaluarse para individualizar el abordaje de cada paciente (fig. 9.45 y tablas 9.30 y 9.31).⁵³⁴ Contra lo que se pudiera pensar, tras un tratamiento eficaz, en ocasiones se registran valores deficitarios de GH, por lo que a veces es necesario proceder a reposición prudente de esta, a fin de revertir los efectos adversos para la calidad de vida y los trastornos lipídicos.⁵³⁵

La extirpación quirúrgica selectiva de masas hipofisarias bien definida se recomienda en la mayoría de los microadenomas.⁵³⁶ Dado que en los macroadenomas y los tumores localmente invasivos las tasas de remisión son más bajas, se deduce que la citorreducción médica de la masa selar antes de la cirugía es un abordaje deseable. Un número limitado de estudios prospectivos parece confirmar la validez de este planteamiento en lo que respecta a la mejora de los resultados, sobre todo en pacientes con tejido tumoral quirúrgicamente inaccesible e invasión de senos cavernosos.⁵³⁷ La citorreducción quirúrgica mejora asimismo el grado



^aSolo en respondedores parciales (> 50% de disminución de GH/IGF-1).

^bSi IGF-1 permanece moderadamente elevado durante la administración de LRS.

• **Figura 9.45** Algoritmo propuesto para el tratamiento de la acromegalia en pacientes controlados inadecuadamente con LRS de primera generación, lanreotida, autogel y octreotida de acción prolongada. La extensión tumoral se define como tumor residual clínicamente relevante en la imagen y/o sospecha clínica por el crecimiento tumoral. GH, hormona del crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1; LRS, ligando del receptor de somatostatina; PegV, pegvisomant; RCE, radiocirugía estereotáctica. (Reproducido a partir de Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:552–561.)

de respuesta a los LRS.^{538,539} En pacientes no controlados después de la cirugía es posible administrar un LRS de acción prolongada.⁴⁴³ Los pacientes con elevaciones escasas de la GH también pueden ser tratados con cabergolina; aunque la eficacia de este fármaco no es alta, es de coste relativamente bajo y carece de efectos secundarios relevantes.

El tratamiento primario con LRS ha de proponerse para pacientes en los que la extirpación completa del tumor es poco probable, los que rechazan la cirugía o en los que los riesgos quirúrgicos o anestésicos son inasumibles (fig. 9.46). Como los macroadenomas invasores hipersecretan invariablemente GH después de la cirugía en pacientes cuya lesión hipofisaria no comprime las estructuras vitales, el tratamiento médico primario puede ser una opción terapéutica adecuada.^{489,540} El pegvisomant, solo o combinado con un LRS, es una opción apropiada para pacientes resistentes. La radiación se aplica a casos resistentes o que no toleran los fármacos, a los que prefieren no recibir inyecciones a largo plazo o a los que no pueden asumir el coste de la medicación. Después de la radiación, es necesario tratamiento farmacológico durante varios años, hasta lograr un control eficaz de las concentraciones de GH. Los tumores que recidivan a pesar del abordaje médico o la radiación rara vez precisan reintervención quirúrgica.

Los pacientes con acromegalia también precisan asesoramiento para abordar la ansiedad generada por posibles deformaciones y una adecuada interpretación de los resultados analíticos. Los pacientes deben someterse a seguimiento hasta la consecución del control bioquímico; a continuación, la evaluación hormonal se efectúa cada 6 meses. En

casos que se hallan en remisión bioquímica y que no presentan tejido tumoral residual, la RM se repite cada 1 o 2 años. La valoración de seguimiento comprende el tratamiento del crecimiento excesivo nuevo de tejido blando, atrapamientos nerviosos y sobremordidas mandibulares, evaluaciones reumatológica, dental y cardíaca, y valoración metabólica. El control, máximo y sostenido a largo plazo, de la GH y el IGF-1 mejora la mayoría de las comorbilidades nocivas cuando se hace un uso prudente de las modalidades terapéuticas disponibles.

Tumores secretores de ACTH (enfermedad de Cushing)

La evaluación y el tratamiento de los pacientes con un tumor hipofisario secretor de ACTH (enfermedad de Cushing) se describen con detalle en el capítulo 15. En términos breves, el diagnóstico de un tumor hipofisario secretor de ACTH es sugerido por rasgos de hipercortisolismo, concentraciones altas de cortisol libre en orina de 24 h y valores elevados de cortisol salival nocturno, además de por concentraciones séricas de ACTH no inhibidas. La ausencia de reducción de los niveles matutinos de cortisol hasta menos de 1,8 µg/dl, tras administrar 1 mg de dexametasona a las 11 de la mañana, avala el diagnóstico.⁵⁴¹ En personas sanas, la retroalimentación de glucocorticoides inhibe la CRH y la ACTH, atenuando la secreción de cortisol. La resección quirúrgica del adenoma secretor de ACTH es el tratamiento de elección. Dado que estos tumores suelen ser pequeños, a veces menores de 2 mm de diámetro, pueden no ser visibles mediante RM sensible o muestreo venoso de ACTH. En consecuencia, estos tumores plantean un importante reto, incluso para cirujanos experimentados. Antes de la cirugía, lo más apropiado es proceder a un muestreo venoso bilateral de los senos petrosos para determinar las concentraciones de ACTH, y a una venografía de los senos cavernosos. No obstante, si el drenaje del seno venoso selar es predominantemente unilateral, es posible que los gradientes de ACTH de izquierda a derecha no lateralicen la lesión de modo fiable. Cuando se detecta un gradiente de ACTH con patrones de drenaje venoso normal, la hemihipofisectomía puede, de hecho, resultar curativa en la mayoría de los pacientes con características bioquímicas claramente definidas de enfermedad de Cushing dependiente de la ACTH. Estos diminutos tumores requieren una metuculosa exploración quirúrgica de los lóbulos anterior y posterior, ya que a menudo son blanquecinos y moteados por petequias y pueden ser succionados inadvertidamente. La cuidadosa lateralización preoperatoria no es infalible, y el lado «normal» debe ser también explorado a fondo.

Valoración del pronóstico quirúrgico

La resección transesfenoidal del adenoma es la opción preferida en estos casos.⁵⁴² Tras una adenomectomía selectiva de adenomas claramente identificables, se logró la remisión en el 75% de 295 pacientes. Sin embargo, en ciertos casos, la hipofisectomía parcial cuando el adenoma no consigue identificarse da lugar a remisión bioquímica.⁵⁴³ En el tercer día del postoperatorio puede administrarse 1 mg de dexametasona a las 10 de la mañana, midiendo el cortisol a la mañana siguiente, antes de iniciar el tratamiento con hidrocortisona. Si la concentración de cortisol en el postoperatorio inmediato es inferior a 3 µg/dl, es previsible una tasa de remisión a 5 años del 95%. En 21 de 27 pacientes evaluados antes de la administración de glucocorticoides, valores postoperatorios de cortisol menores de los obtenidos en el muestreo preoperatorio a media noche y valores inferiores a 10 µg/dl, son factores predictivos de remisión.⁵⁴⁴

Tratamiento médico

La pasireotida, un LRS, se ha aprobado para tratar la hipersecreción de ACTH asociada a enfermedad de Cushing.⁵⁴⁵ En torno al 20% de los pacientes presentan concentraciones de cortisol libre en orina normalizadas, asociadas a mejora de las características clínicas. Hasta en el 50% de los casos se registra hiperglucemia, y se debe proceder a

TABLA 9.30 Abordaje de la acromegalia
Objetivos

Control de la secreción de GH e IGF-1
 Control del crecimiento tumoral
 Alivio de los efectos compresivos centrales, si están presentes
 Preservación o restablecimiento de la función de las hormonas tróficas hipofisarias
 Tratamiento de las enfermedades concomitantes (hipertensión, insuficiencia cardíaca, hiperglucemia, apnea del sueño, artritis)
 Normalización de las tasas de mortalidad
 Prevención de la recidiva bioquímica

TRATAMIENTOS

Características	Cirugía	Radioterapia	LRS	Antagonista del GHR	Agonista de la dopamina
Ventajas					
Modo	Resección transesfenoidal	No invasiva	Inyección mensual	Inyección diaria	Oral
Control bioquímico					
GH < 2,5 µg/l	Macroadenomas, < 50% Microadenomas, > 80%	~35% en 10 años	~55-65%	Aumenta	< 15%
IGF-1 normalizado		< 30%	~55-65%	> 65%	< 15%
Inicio	Rápido	Lento (años)	Rápido	Rápido	Lento (semanas)
Cumplimiento del paciente	Consentimiento una sola vez	Bueno	Debe ser continuado	Debe ser continuado	Bueno
Masa tumoral	Citorreducción o resección	Extirpada	Crecimiento limitado o disminución de tamaño de ~50%	Desconocida	Sin cambios
Inconvenientes					
Coste	Una vez	Una vez	Continuado	Continuado	Continuado
Hipopituitarismo	~10%	> 50%	No	IGF-1 muy bajo con sobretratamiento	No
Otros	Persistencia o recidiva tumoral, 6% Diabetes insípida, 3% Complicaciones locales, 5%	Lesión nerviosa local Segundo tumor cerebral Trastornos visuales y del SNC, ~2% Riesgo cerebrovascular	Cálculos biliares, 20% Náuseas, diarrea	Enzimas hepáticas elevadas (infrecuentes)	Náuseas, ~30% Sinusitis Se requieren dosis altas

RESULTADOS

Característica	Evaluación	Tratamiento
Actividad bioquímica segura		
GH mínima < 0,4 µg/l	Valoración del eje GH/IGF-1 Evaluación de los ejes suprarrenal, tiroideo y gonadal RM periódica, pero menos frecuente	Ninguno o sin cambios del tratamiento en curso
IGF-1 normal emparejado por edades Asintomático Sin enfermedades concomitantes		
Actividad bioquímica insegura		
GH mínima > 0,4 µg/l	Valoración del eje GH/IGF-1 Evaluación de la función hipofisaria RM periódica	Comparación de beneficios y riesgos del tratamiento Consideración de cambios en el tratamiento
IGF-1 elevado GH e IGF-1 discordantes Asintomático Sin enfermedades concomitantes		
Actividad bioquímica y clínica insegura		
GH mínima > 1 µg/l	Valoración del eje GH/IGF-1 Evaluación de la función Valoración de enfermedades concomitantes cardiovasculares, metabólicas y tumorales RM periódica	Tratamiento activo o cambio de tratamiento
IGF-1 elevado Crecimiento tumoral clínicamente activo		

GH, hormona del crecimiento; GHR, receptor de la hormona del crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1; LRS, ligando del receptor de somatostatina; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central.

Modificado de Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355:2558-2573.

TABLA 9.31 Tratamiento médico de la acromegalia

Tratamiento	Receptor diana	Vía de administración	Dosis	Frecuencia	Efectos secundarios	Eficacia (normalización GH/IGF-1)
Cabergolina	Receptor D ₂	Oral	1-4 mg	Quincenal hasta diario	Náuseas, mareos, hipotensión ortostática	30-40%
Octreotida	SST2, SST5	s.c.	50-400 µg/día	De una a tres veces al día	Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, colelitiasis/barro biliar, edema, bradicardia, fatiga, dolor de cabeza, alopecia, disglucemia	50-60%
Octreotida LAP	SST2, SST5	i.m.	20-40 mg	Mensual		
Lanreotida autogel	SST2, SST5	s.c. profunda	6-120 mg	Cada 4-6 semanas		
Pasireotida LAP	SST1, SST2, SST3, SST5	i.m.	40-60 mg	Mensual	Igual que el anterior, con hiperglucemia	Hasta el 80%
Octreotida oral ^a	SST2, SST5	Oral	40-80 mg	Dos veces al día	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, colelitiasis, dolor de cabeza, mareos, disglucemia	65%
Pegvisomant	Receptor de GH	s.c.	10-40 mg	Diaria a una vez por semana (menos frecuente cuando se usa en combinación)	Elevación de las transaminasas, lipodistrofia, artralgias	60-90%

^aInvestigación.

D₂, dopamina de tipo 2; GH, hormona del crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1; i.m., intramuscular; LAP, liberación de acción prolongada; s.c., subcutáneo; SST, receptor de la somatostatina.

Modificado por Langlois F, McCartney S, Fleseriu M. Recent progress in the medical therapy of pituitary tumors. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32:162-170; Melmed S. New therapeutic agents for acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:90-98.

un agresivo control de los azúcares en sangre. La mifepristona, un antagonista del receptor de glucocorticoides, está autorizada para la mejora de la hiperglucemia asociada a enfermedad de Cushing.⁵⁴⁶ Los efectos secundarios incluyen disfunción de la glándula suprarrenal debido a la supresión del cortisol, hipopotasemia y sangrado vaginal excesivo.

Tumores secretores de tiotropina

Los tumores hipofisarios productores de TSH son infrecuentes. Entre 1979 y 1992, Mindermann y Wilson analizaron diversos tipos tumorales mediante inmunohistoquímica y hallaron que la prevalencia global de los tumores secretores de TSH era de 19/2.225 (0,85%). Entre 1989 y 1991, el mismo grupo observó una prevalencia del 2,8% para los adenomas hipofisarios.⁵⁴⁷ Estudios más recientes han confirmado un aumento progresivo de la prevalencia, que representa el 4% de las resecciones de tumores hipofisarios.⁵⁴⁸ No está claro si los nuevos análisis de TSH, más sensibles, están relacionados con este cambio, o si se trata de un tipo tumoral de frecuencia creciente. Los tumores secretores de TSH cosecretan otras hormonas, como GH, PRL y, en casos puntuales, ACTH, e inducen concentraciones séricas elevadas de IGF-1 o PRL.⁵⁴⁹

El rasgo distintivo de estos tumores raros es una elevación de los niveles de hormona tiroidea frente a niveles de TSH inapropiadamente suprimidos. Estas características bioquímicas reflejan la producción autónoma de TSH tumoral que no es suprimida por la retroalimentación negativa de la hormona tiroidea.

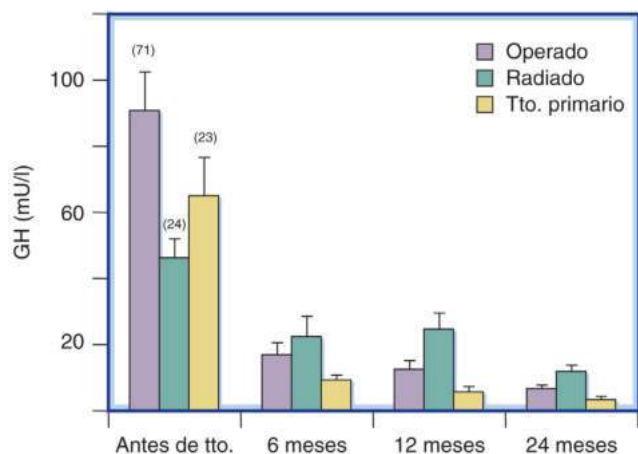
Anatomía patológica

Se trata de tumores invasivos, aunque mayoritariamente benignos, y son muy infrecuentes las metástasis a distancia. El patrón de expresión es a menudo multihormonal, con inmunorreactividad positiva a TSHβ, subunidad α, GH, PRL y, a veces, ACTH.⁵⁵⁰ El muestreo de 24 h

indica que la frecuencia de pulsos de TSH está aumentada y que el ritmo diurno se mantiene con valores hormonales medios altos.⁵⁵¹ Los tumores secretores de TSH muestran inmunotinción positiva para la subunidad α y la TSHβ hasta en el 75% de las células, así como para el factor de transcripción específico de la hipófisis, Pit1. Estos tumores expresan ARNm de SST2 y, en ocasiones, de SST3 y SST5.⁵⁵²

Presentación

Los pacientes pueden presentar anomalías tiroideas, que incluyen bocio, nódulos y datos clínicos de hipertiroidismo. Como la mayoría de los tumores que secretan TSH ya son macroadenomas en su presentación,⁵⁵³ pueden presentar síntomas debido al crecimiento tumoral (incluyendo anomalías del campo visual, parálisis de los pares craneales o cefalea). Son comunes signos y síntomas de hipertiroidismo, como palpitaciones, arritmias, pérdida de peso, temblor y nerviosismo o bocio. En casos aislados se han referido parálisis periódica y tormenta tiroidea (crisis tirotóxica).^{554,555} Aunque no siempre, la TSH sérica suele estar elevada. En tales casos, la combinación de concentraciones hormonales tiroideas anormalmente altas y de un valor de TSH comprendido dentro del intervalo de normalidad apunta a un posible tumor hipofisario productor de TSH. Un período más o menos prolongado de hipertiroidismo, inicialmente considerado como enfermedad de Graves, y tratado en consecuencia, con frecuencia antecede a la constatación de que, en realidad, el hipertiroidismo se debe a un tumor hipofisario secretor de TSH. Una posible alternativa es la insensibilidad a la hormona tiroidea presente con perfiles analíticos similares.⁵⁵⁶ Los tumores secretores de TSH son generalmente grandes y el 70-90% de los casos son macroadenomas, la mayoría localmente invasivos.⁵⁵⁷ De un análisis de 10 informes sobre un total de 153 pacientes, se deduce que la TSH estaba manifiestamente elevada en un 58% de los participantes, y el resto presentaba valores de TSH normales o con



• **Figura 9.46** Tratamiento médico de pacientes con acromegalia. Controles con tratamiento médico frente a cirugía o radioterapia. Concentraciones de hormona del crecimiento (GH) plasmática (media \pm EEM) en el grupo de pacientes ($n = 118$) antes y durante el tratamiento a largo plazo con lanreotida. EEM, error estándar de la media; Tto., tratamiento. (Datos tomados de Baldelli R, Colao A, Razzore P, et al. Two-year follow-up of acromegalic patients treated with slow release lanreotide [30 mg]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85[11]:4099–4103.)

incrementos menores. Los pacientes tratados antes con yodo radiactivo, por su presunta enfermedad de Graves, presentaban valores de TSH significativamente superiores a los de los no expuestos a radioablación (media: 56 mU/l frente a 9 mU/l, respectivamente). También se informó de la presencia de un tumor productor de TSH ectópico.⁵⁵⁸ La T_4 sérica es alta en la mayoría de los pacientes, al igual que la subunidad α de la hormona glucoproteica. En torno a dos tercios de los afectados por tumores hipofisarios productores de TSH padecen bocio, con captación alta de yodo radiactivo. Ocasionalmente se han notificado casos de TSHomas y cáncer de tiroides diferenciado concurrente.⁵⁵⁹ Alrededor del 30% de los TSHomas cosecretan GH o PRL.⁵⁶⁰ En consecuencia, también puede haber rasgos de acromegalia o hiperprolactinemia.

Evaluación

Han de medirse los valores séricos de T_4 , T_3 , TSH (mediante técnicas de alta sensibilidad) y subunidad α . La combinación de T_4 , T_3 y subunidad α elevadas, TSH alta o inapropiadamente normal y tumor hipofisario confirma el diagnóstico de adenoma hipofisario productor de TSH. La estimulación con TRH permite diferenciar la sobreproducción de TSH por efecto de un tumor secretor de esta hormona y la insensibilidad a la hormona tiroidea. En tumores secretores de TSH, la respuesta a esta generada por la TRH se atenúa. En cambio, la TSH suele aumentar en respuesta a la TRH en los pacientes con insensibilidad a la hormona tiroidea y en personas sanas. La medición concomitante de la subunidad α en cada punto durante la prueba de TRH resulta útil, ya que la relación molar de subunidad α a TRH es alta (> 1) en casi el 85% de los pacientes con tumores secretores de TSH. Una prueba de inhibición de la T_3 resulta también de utilidad, por el hecho de que la inhibición completa de la TSH no se da en pacientes con tumores secretores de la hormona. Esta prueba también distingue el hipotiroidismo subclínico en pacientes previamente tratados con yodo radiactivo para abordar el hipertiroidismo, en los que accidentalmente se detecta un tumor hipofisario. El incremento de la TSH es asimismo una posible consecuencia de una reposición inadecuada de hormona tiroidea. Es necesario efectuar una RM hipofisaria, junto con determinaciones de las concentraciones de IGF-1 y PRL, a fin de descartar la acromegalia o la hiperprolactinemia. La expresión de otras hormonas hipofisarias en cortes histológicos sometidos a inmunotinción no implica necesariamente elevación de las concentraciones séricas.

Es importante valorar el grado de hipertiroidismo a fin de determinar si el control de estos signos y síntomas debe abordarse antes de

ulteriores evaluación y tratamiento del tumor hipofisario. El hipertiroidismo puede ser clínicamente grave y estar presente en la mayoría de los pacientes durante años antes del diagnóstico.

Tratamiento

Cirugía

Las directrices de la Asociación Europea de Tiroides recomiendan la cirugía como primera opción terapéutica. En la mayoría de los pacientes con microadenomas se consiguen efectos curativos, mientras que, en afectados por macroadenomas, la remisión se logra en alrededor del 60% de los casos.⁵⁶⁰ Tras un seguimiento medio de 64,4 meses, un 75% de un grupo de 70 pacientes alcanzó el control bioquímico, y en el 58% se normalizaron tanto los estudios de imagen hipofisarios como la función tiroidea, si bien las curaciones quirúrgicas completas se consiguieron en menos del 40% de los pacientes⁵⁵⁷ (tabla 9.32 y fig. 9.47). No obstante, la infrecuencia de este tipo tumoral ha hecho que no se aborden estudios controlados extensos sobre él. En la mayor parte de los casos hay invasión de senos cavernosos o esfenoidales y los tumores son a menudo fibrosos e inusualmente duros. Alrededor de un tercio de los pacientes precisan radioterapia adyuvante para lograr la normalización bioquímica. Sin embargo, el 9% desarrollan carencias de hormonas hipofisarias y el 3% experimentan recidiva tumoral o hipertiroidismo en los primeros 2 años de la radioterapia. Después de 18 a 96 meses de seguimiento, el 32% de los pacientes habían desarrollado déficits hipofisarios de nueva aparición.⁵⁵⁷

Radioterapia

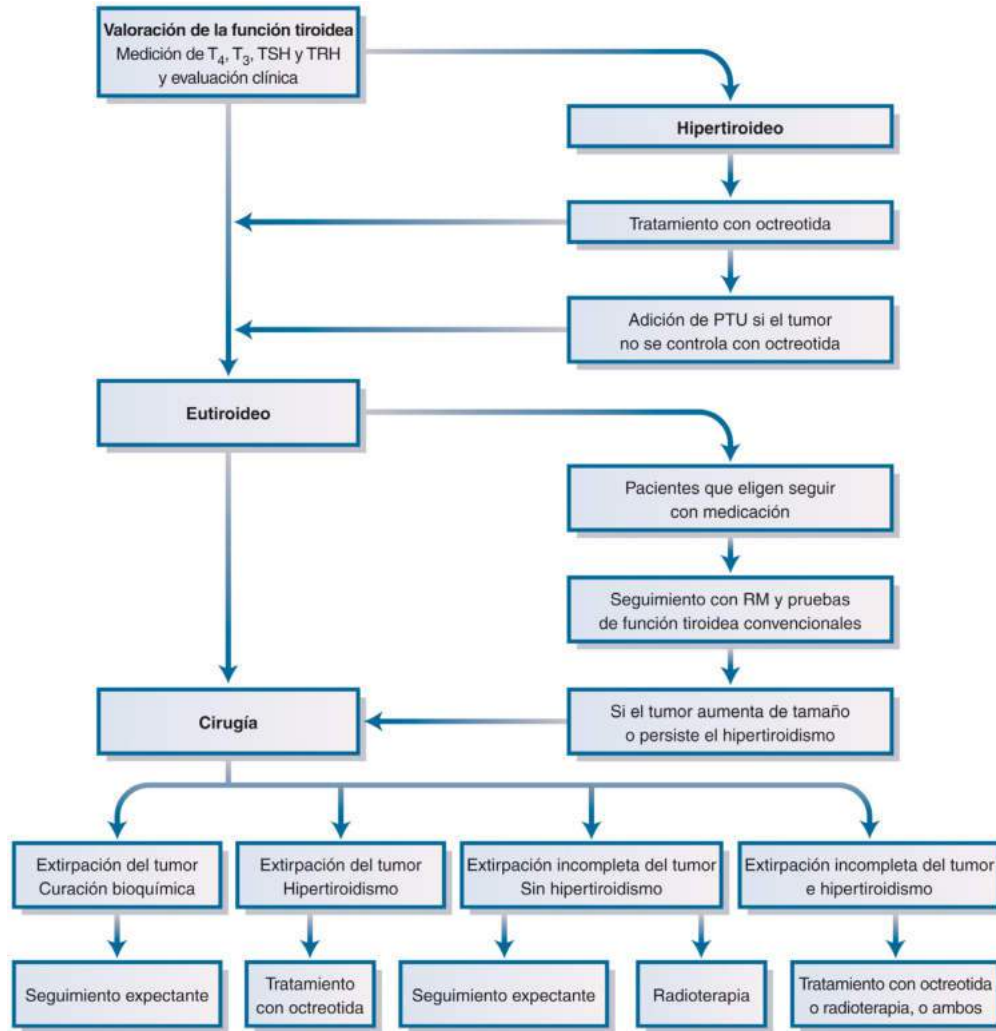
No hay estudios seriados extensos sobre el tratamiento de tumores secretores de TSH solo con radioterapia. La radiación se ha empleado más bien como recurso complementario de la cirugía, sobre todo cuando esta no es curativa.

LRS

La octreotida, empleada como tratamiento primario o complementario, normaliza la T_4 y la T_3 y reduce los valores de TSH a la mitad.⁵⁶¹ En conjunto, los tumores se contraen en alrededor de un tercio de los casos. En 18 pacientes con adenomas secretores de TSH, la lanreotida (30 mg cada 10-14 días) disminuyó significativamente las concentraciones de TSH, de 2,72 a 1,89 mU/l, y redujo las de T_4 , aunque sin causar reducción tumoral. El grado de respuesta a la octreotida de acción prolongada (hasta 30 mg/mes) pareció similar al de la formulación subcutánea en siete pacientes.⁵⁶² En otro informe, la octreotida aminoró la TSH en el 90% de los pacientes con tumores secretores de TSH, y provocó también reducción del tamaño tumoral en el 50% de ellos.⁵⁶³ Los LRS se muestran eficaces en más del 90% de los TSHomas,⁵⁶⁰ si bien en ocasiones se registra taquifilaxia.

Tratamiento preoperatorio

Salvo cuando la visión está amenazada, los pacientes deben someterse a evaluación para determinar si los signos clínicos de hipertiroidismo justifican una intervención inmediata. En este ámbito se emplean propranolol, ablación tiroidea con yodo radiactivo, tiroidectomía y uso de fármacos antitiroideos (como el metimazol), y LRS. Tanto el yodo radiactivo como los antitiroideos se dirigen hacia la glándula tiroidea, más que a la localización hipofisaria del trastorno. Este planteamiento inhibe la retroalimentación negativa de T_3 con la TSH e induce incremento de la producción de TSH tumoral. La cirugía y los LRS abordan simultáneamente el hipertiroidismo y la hipersecreción de TSH tumoral. Los LRS reducen la TSH, la subunidad α y la T_4 , y se recomiendan como fármacos de primera línea para el control inicial del hipertiroidismo debido a tumores secretores de TSH, dado que el inicio de su acción es más rápido que el de otros abordajes terapéuticos y que la contracción tumoral se da en un 40% de los casos. Cuando un tumor invasivo persiste, los pacientes continúan presentando respuestas anómalas de la TSH ante la TRH y requieren tratamiento con LRS.



• **Figura 9.47** Tratamiento de los tumores hipofisarios secretores de hormona tirótopa (TSH). PTU, propiltiouracilo; RM, resonancia magnética; T₃, triyodotironina; T₄, tiroxina; TRH, hormona liberadora de tiotropina.

TABLA 9.32 Adenomas secretores de TSH: resultados del tratamiento quirúrgico

Estudio	País	Período de estudio	Prevalencia entre todos los adenomas hipofisarios operados (%)			Eutiroidismo postoperatorio (%)	Mediana de seguimiento (meses)
			N	Macroadenoma (%)			
Kirkman (2014)	Reino Unido	2002-2012	3,5	32	88	69	80 (10-204)
Malchiodi (2014)	Italia	1982-2012	NA	68	NA	58	NA
Yamada (2014)	Japón	1991-2013		90	82	84	33,6
Azzalin (2015)	EE. UU.	1993-2013	1,2	20	95	66 ^a	10,4 (1,2-150)

^aEn pacientes con tumores activos e hipertiroidismo central.
Modificado por Azzalin A, Appin CL, Schniederjan MJ, et al. Comprehensive evaluation of thyrotropinomas: single-center 20-year experience. *Pituitary*. 2016;19:183–193.

Tumores secretores de TSH asintomáticos

Un subgrupo de tumores secretores de TSH presentan inmunotinción positiva para esta, pero no hipersecretan la hormona ni causan tirotoxicosis. De 29 tumores con inmunotinción positiva para TSH, nueve no se asociaron a hipertiroidismo.⁵⁶⁴

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

10

Neurohipófisis

CHRISTOPHER J. THOMPSON Y JOSEPH G. VERBALIS

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Anatomía, 303

Síntesis y liberación de hormonas neurohipofisarias, 304

Fisiología de la secreción de vasopresina y sed, 305

Diabetes insípida, 308

Síndrome de antidiuresis inadecuada, 315

Oxitocina, 328

PUNTOS CLAVE

- La neurohipófisis está compuesta de tejido nervioso y consta de terminales axónicas distales de las neuronas magnocelulares hipotalámicas de vasopresina y oxitocina que constituyen la neurohipófisis.
- La regulación de la síntesis de hormonas neurohipofisarias se produce a nivel de la transcripción. Los estímulos para la secreción de vasopresina u oxitocina también estimulan la transcripción y aumentan el contenido de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) hormonal en las neuronas magnocelulares.
- La regulación fisiológica de la síntesis y secreción de vasopresina involucra a dos sistemas: osmótico y presión/volumen. Cada uno está controlado por aferencias neuronales propias a la neurohipófisis y presentan diferentes umbrales para la secreción de vasopresina.
- Una vez liberada, la vasopresina provoca efectos en los órganos de actuación a través de la activación de los receptores de vasopresina. Los receptores V_2 renales de vasopresina provocan antidiuresis a través de una cascada de transducción de señales que da lugar a la inserción de canales de agua de acuaporina 2 en la membrana apical de las células principales en el túbulo colector renal.
- La diabetes insípida es un trastorno de un gran volumen de orina (diabetes) que es hipotónica (diluida) y sosa (insípida), que produce poliuria y polidipsia. Puede ser ocasionada por una parte deficiente de vasopresina, un mayor catabolismo de la vasopresina o una disminución del efecto de la vasopresina en los riñones.
- El síndrome de antidiuresis inadecuada (SIAD) aparece cuando las concentraciones plasmáticas de vasopresina se elevan en momentos en los que, en condiciones normales, la secreción fisiológica de vasopresina desde la neurohipófisis estaría osmóticamente reducida, lo que lleva a una retención hídrica e hipoosmolalidad. Puede ser producido por varias enfermedades y fármacos.

Anatomía

Normal

La neurohipófisis es un tejido nervioso y consta solo de los axones distales de las neuronas magnocelulares hipotalámicas que forman la neurohipófisis. Los somas (cuerpos celulares) de estos axones se encuentran en núcleos paraventriculares y supraópticos pareados del hipotálamo. Durante la embriogénesis, las células neuroepiteliales del revestimiento del tercer ventrículo maduran en neuronas magnocelulares mientras migran lateralmente hacia y por encima del quiasma óptico para formar los núcleos supraópticos y hacia las paredes del tercer ventrículo para formar los núcleos paraventriculares.¹ En la neurohipófisis, las terminales axónicas de las neuronas magnocelulares contienen gránulos neurosecretorios, acúmulos de hormonas unidos a la mem-

brana almacenados para su posterior liberación. El riego sanguíneo de la adenohipófisis se lleva a cabo a través del sistema porta hipotalámico-hipofisario, pero la neurohipófisis es irrigada directamente desde las arterias hipofisarias inferiores, que son ramas de las arterias carótidas internas y comunicantes posteriores. El drenaje se realiza hacia el seno cavernoso y la vena yugular interna.

Las hormonas de la neurohipófisis, oxitocina y vasopresina, son sintetizadas en su mayor parte en neuronas magnocelulares individuales específicas de hormonas, aunque una cantidad de neuronas (~3%) expresan ambos péptidos.² El núcleo supraóptico (NSO) es relativamente sencillo, produce vasopresina del 80 al 90% de las neuronas,³ y prácticamente todos los axones se proyectan hacia la neurohipófisis.¹ Sin embargo, la organización del núcleo paraventricular (NPV) es mucho más compleja y varía entre especies. En el ser humano existen cinco subnúcleos,³ y las divisiones parvicelulares (células más pequeñas)

sintetizan otros péptidos, como la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y la somatostatina,⁴ así como los opioides.⁵ Las neuronas parvicelulares se proyectan hacia la eminencia media, el tronco del encéfalo y la médula espinal,⁶ donde desempeñan un papel en distintas funciones autónomas neuroendocrinas. El núcleo supraquiasmático, que se encuentra en la línea media en la base del tercer ventrículo y anterior a él, también sintetiza vasopresina y controla los ritmos tanto circadianos como estacionales.³

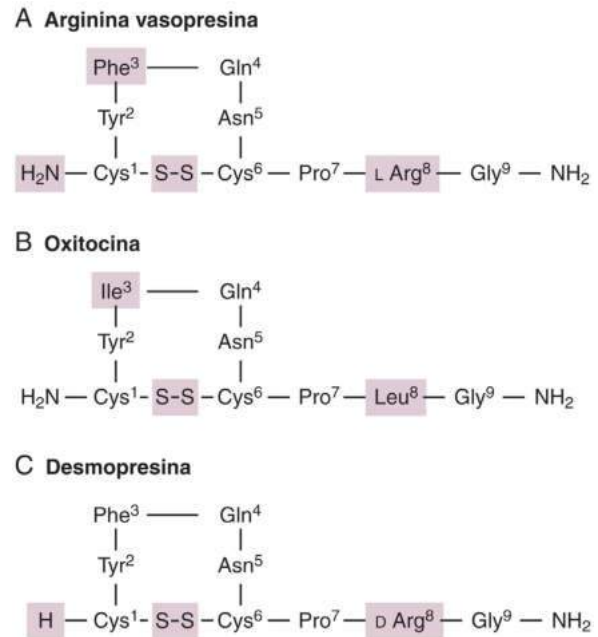
En la neurohipófisis, el principal neurotransmisor estimulante es el glutamato con aferencias estimulantes noradrenérgicas que actúan mediante la estimulación del glutamato.^{7,8} Los receptores de glutamato representan el 25% de las sinapsis en las neuronas magnocelulares.⁷ El principal inhibidor es el ácido γ -aminobutírico (GABA), que representa del 20% al 40% de las aferencias sinápticas a las neuronas magnocelulares.⁹ La activación fásica de las neuronas de vasopresina es el patrón de actividad más eficiente para la liberación de vasopresina desde las terminales axónicas. La actividad fásica se controla mediante la estimulación con glutamato y la inhibición opioide. La dinorfina se sintetiza en las neuronas de vasopresina y se libera junto con la vasopresina desde las dendritas a nivel somático, donde actúa de manera autocrina para inhibir la actividad de las neuronas de vasopresina, contribuyendo al patrón de activación fásica.^{10,11} Uno de los aspectos más notables del sistema magnocelular es la plasticidad del sistema en respuesta a la estimulación prolongada. La plasticidad es de mayor importancia en los seres humanos durante el parto y la lactancia.⁹

Neurohipófisis ectópica

Con la aparición de las resonancias magnéticas (RM) del cerebro, se descubrió que las imágenes ponderadas en T1 con la RM producían una señal brillante en la neurohipófisis.¹² Esto permitió la identificación de niños en los que existía una alteración de la anatomía de la neurohipófisis cuando era reconocido el «punto brillante» en la base del hipotálamo. Estos casos se denominan *neurohipófisis ectópica o interrupción del tallo hipofisario*. Las causas son, entre otras, el parto traumático (estas pacientes presentan una mayor incidencia de parto de nalgas y lesiones perinatales) y anomalías genéticas de los factores de transcripción que regulan la embriogénesis hipofisaria.¹³ Esto último viene respaldado en los casos en los que las anomalías de la neurohipófisis y/o el tallo se asocian con malformaciones extrahipofisarias como la displasia septoóptica. Los casos con malformaciones tienen más probabilidades de padecer diabetes insípida u otra disfunción osmótica que la neurohipófisis ectópica simple.^{14,15} Los casos se reconocen en niños con retraso del crecimiento e insuficiencia adenohipofisaria más que insuficiencia neurohipofisaria. El grado de insuficiencia adenohipofisaria depende de la persistencia de un tallo hipofisario y de una retención del sistema vascular porta desde el hipotálamo hasta la adenohipófisis.¹⁶⁻¹⁸ Es frecuente la carencia de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y debería ser estudiada, ya que los pacientes pueden no responder de forma adecuada al estrés.¹³

Síntesis y liberación de hormonas neurohipofisarias

La vasopresina y la oxitocina son nonapéptidos que constan de un anillo de seis aminoácidos con un puente de cisteína a cisteína y una cola de tres aminoácidos. Todos los mamíferos tienen arginina vasopresina y oxitocina, como se explica en la *figura 10.1*, con la excepción del cerdo, en el que la lisina es sustituida por arginina en la posición 8, que produce lisina vasopresina. Ambos genes se encuentran en el cromosoma 20,¹⁹ aunque están situados en una posición de cola a cola y son transcritos en direcciones opuestas.²⁰ Las hormonas son sintetizadas como parte de una molécula precursora que consta de un nonapéptido y una neurofina específica de la hormona y, para la vasopresina, un



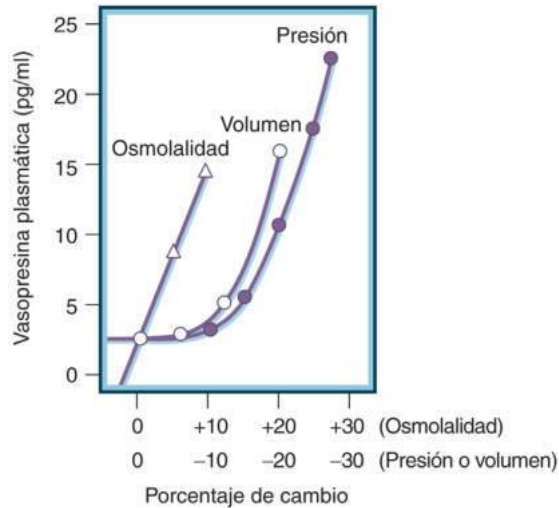
• **Figura 10.1** Comparación de las estructuras químicas de la arginina vasopresina (**A**), la oxitocina (**B**) y la desmopresina (**C**). Las diferencias se muestran por las áreas sombreadas. La oxitocina difiere de la vasopresina en la posición 3 (Ile para Phe) y en la posición 8 (Leu para Arg). La desmopresina difiere de la arginina vasopresina en que la cistina terminal está desaminada y la arginina en la posición 8 es un isómero D en lugar de un isómero L. (Tomado de A. G. Robinson, University of California at Los Angeles, reproducido con autorización.)

péptido de 39 aminoácidos denominado copeptina.²¹ El precursor es envasado en gránulos neurosecretorios y escindido en los productos durante el transporte a la neurohipófisis.

Cuando un estímulo para la secreción de vasopresina u oxitocina actúa sobre el cuerpo celular magnocelular adecuado, se genera un potencial de acción que se propaga hacia abajo por el axón largo hasta la neurohipófisis. El potencial de acción provoca una entrada de calcio, que estimula a los gránulos neurosecretorios a fusionarse con la membrana celular y expulsa todo el contenido del gránulo neurosecretor hacia el espacio perivascular y, posteriormente, hacia el sistema capilar de la neurohipófisis. Con el pH fisiológico del plasma no existe fijación de la hormona (vasopresina u oxitocina) a sus respectivas neurofinsas, por lo que cada péptido circula de forma independiente en el torrente sanguíneo.

El control de la síntesis hormonal se encuentra a nivel de la transcripción. Los estímulos para la secreción de vasopresina u oxitocina también activan la transcripción y aumentan el contenido de ARNm en las neuronas magnocelulares. Esto se ha estudiado con más detalle en las ratas, en las que la deshidratación²² acelera la transcripción y aumenta las concentraciones de ARNm de vasopresina (y oxitocina)²³⁻²⁵ y en las que la hipoosmolalidad produce una disminución en el contenido de ARNm de vasopresina.²⁶

El transporte de las vesículas neurosecretoras desde el sitio de síntesis hasta la neurohipófisis a lo largo de las vías de microtúbulos²⁷ también está regulado. Cuando cesa la síntesis, el transporte se detiene; cuando aumenta la síntesis, el transporte se incrementa.²⁷ Por lo tanto, existe una coordinación de la liberación estimulada de hormonas, el transporte de hormonas y la síntesis de nuevas hormonas. Sin embargo, existe una asincronía en el momento de estos acontecimientos. La asincronía viene demostrada por cambios en el contenido de la vasopresina almacenada en la neurohipófisis. El contenido absoluto varía considerablemente entre las especies, pero es una reserva notable, generalmente equivalente a la cantidad de hormona necesaria para



• **Figura 10.2** Comparación en seres humanos de la liberación de vasopresina en respuesta al aumento de la osmolalidad (*triángulos*) o a la disminución de la presión arterial (*círculos llenos*) o de la volemia (*círculos vacíos*). La vasopresina plasmática es mucho más sensible al cambio en la osmolalidad, respondiendo a un aumento de tan solo el 1%, mientras que se requiere un cambio del 10 al 15% o más en el volumen o la presión para estimular la liberación de vasopresina. (Reproducido a partir de Robertson GL, Berl T. Water metabolism. In: Brenner B, Rector F Jr, eds. *The Kidney*. 3rd ed, vol 1. Philadelphia, PA: Elsevier; 1986:385. Figura de A. G. Robinson, University of California at Los Angeles, usado con autorización.)

mantener la liberación basal durante 30-50 días o la liberación máxima durante 5-10 días.²⁸ En animales, la estimulación prolongada e intensa de la liberación de vasopresina, como la deshidratación o la carga de sal, produce una disminución de la hormona almacenada en la neurohipófisis.^{25,29,30} Luego, cuando los animales vuelven al aporte normal de agua, en 7-14 días se produce una recuperación gradual del contenido de la hipófisis hasta los valores iniciales. El modelado de este fenómeno ha proporcionado datos experimentales de que una larga semivida del mensaje de vasopresina, aproximadamente de 2 días, es (desde un punto de vista minimalista) una explicación plausible.³¹ Cuando un estímulo intenso y/o mantenido libera vasopresina, se produce un estímulo inmediato para la transcripción de ARNm nuevo, pero son necesarios varios días para alcanzar la concentración máxima de ARNm; así, mientras que la liberación de la hormona es rápida, la traducción aumenta lentamente. Cuando se elimina el estímulo, el ARNm elevado disminuye lentamente mientras continúa sintetizando la hormona que llena el depósito en la neurohipófisis.

Fisiología de la secreción de vasopresina y sed

La regulación fisiológica de la síntesis y secreción de vasopresina involucra a dos sistemas: osmótico y presión/volumen (*fig. 10.2*). Las funciones de estos dos sistemas son tan distintas que, históricamente, se pensó que existían dos hormonas, una hormona antidiurética y una hormona vasopresora. De ahí los dos nombres que se usan indistintamente para la vasopresina (8-arginina). Existen sistemas independientes a nivel de los receptores en los órganos efectores de respuesta. Los receptores V_{1a} de los vasos sanguíneos son distintos de los receptores V_2 de los epitelios de los túbulos colectores renales. Estos dos subtipos de receptores de vasopresina son responsables de las principales acciones fisiológicas de la vasopresina. Un tercer receptor, V_{1b} , es responsable de la acción biológica distinta de la tradicional de la vasopresina para estimular la secreción de ACTH desde la adenohipófisis y se ha encontrado en numerosos tejidos periféricos y áreas

del cerebro.³² Los receptores V_2 también regulan la acción distinta de la tradicional de la vasopresina para estimular la producción del factor VIII y del factor de von Willebrand. La vasopresina es la principal hormona implicada en la regulación de la homeostasis y la osmolalidad del agua, mientras que el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es el principal responsable de la regulación de la presión arterial y la volemia. Los trastornos patológicos de la neurohipófisis se expresan fundamentalmente como alteraciones de la osmolalidad producidas por una alteración en la eliminación o la retención del agua. En el caso de la osmorregulación, la secreción de vasopresina es relativamente sencilla, con pequeños aumentos en la osmolalidad que producen un incremento paralelo en la secreción de vasopresina y pequeñas disminuciones en la osmolalidad que provocan una reducción paralela en la secreción de vasopresina. La regulación de la volemia y la presión arterial es considerablemente más complicada (v. revisión de Thrasher),³³ y los modelos experimentales de regulación de la vasopresina y los barorreceptores en animales a menudo implican la inhibición y/o la medición de otras aferencias simpáticas concurrentes al sistema para determinar los efectos directos de cualquier estímulo sobre la secreción de vasopresina (v. *fig. 10.2*). Otras influencias sobre la secreción de vasopresina, como la influencia inhibitoria de los glucocorticoides y el potente estímulo de las náuseas y los vómitos, son menos importantes como reguladores fisiológicos de la vasopresina, pero podrían contribuir durante situaciones patológicas.

Regulación del volumen y la presión

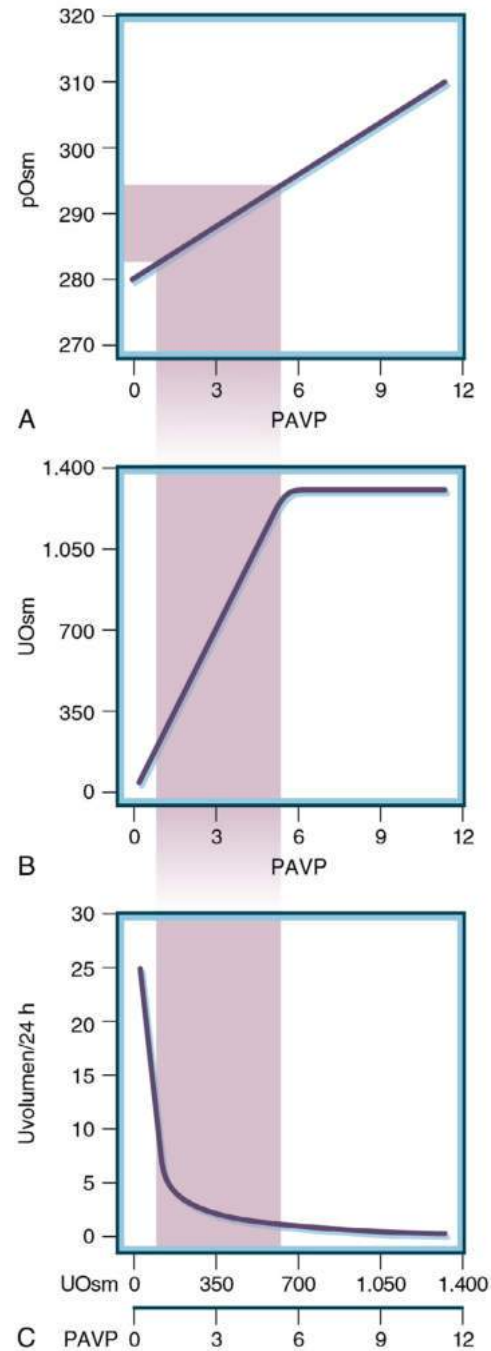
Los barorreceptores arteriales de alta presión se encuentran en el seno carotídeo y el arco aórtico; los receptores de volumen de baja presión se encuentran en las aurículas y en el sistema venoso pulmonar.³³ Las señales aferentes de estos receptores son transportadas desde el tórax hasta el tronco del encéfalo a través de los pares craneales IX y X. La interrupción de la información vagal por bloqueo vagal por frío en perros^{34,35} y la destrucción en conejos del área A1 del bulbo raquídeo, que recibe información de los pares craneales IX y X,³⁶⁻³⁸ conduce a un aumento en la secreción de vasopresina. Estos y otros datos llevaron al concepto de que, en condiciones normales, los barorreceptores y los receptores de volumen inhiben las neuronas magnocelulares, y que las disminuciones en esta inhibición tónica producen la liberación de vasopresina. La constricción arterial y venosa provocada por la acción de la vasopresina sobre los receptores V_{1a} contraerá los vasos alrededor del volumen plasmático existente para «aumentar» de forma eficaz el volumen plasmático y restablecer la inhibición de la secreción de vasopresina. La acción de la vasopresina en el riñón para retener agua ayudará a reponer el volumen, pero, de hecho, la principal regulación hormonal para controlar el volumen es el SRAA, que estimula la reabsorción de sodio en el riñón (capítulo 15). El concepto de inhibición tónica de la secreción de vasopresina por los barorreceptores ha sido cuestionado,^{33,39} pero existe acuerdo en que las respuestas de volumen/barorreceptores son mucho menos sensibles que las de los osmorreceptores (v. *fig. 10.2*). La menor respuesta ha sido atribuida al hecho de que los cambios en la volemia y la presión venosa central ejercen poco efecto para aumentar la vasopresina en los seres humanos siempre que la presión arterial pueda ser mantenida por mecanismos reguladores alternativos, como el SRAA y los reflejos simpáticos.³³ Cuando la hipovolemia es suficiente para provocar una disminución en la presión arterial, se produce un aumento exponencial en la concentración plasmática de vasopresina^{33,40} (v. *fig. 10.2*). También existe acuerdo en que los cambios en el volumen o la presión que son insuficientes para ocasionar aumentos directos en la vasopresina pueden, no obstante, modificar la respuesta del sistema de vasopresina a las aferencias osmorreguladoras.^{40,41} Los aumentos en la presión y el volumen central disminuirán la secreción de vasopresina,⁴² pero la respuesta del SRAA para provocar la eliminación de sodio es mucho más sensible a los aumentos de presión y volumen que la respuesta a la disminución de la secreción

de vasopresina.³³ Por consiguiente, los cambios en la presión arterial y la volemia implican influencias tanto excitadoras como inhibitorias del tronco del encéfalo a las neuronas magnocelulares, dependiendo del efecto dominante de las circunstancias fisiológicas.

Regulación osmótica

Los principales receptores para detectar cambios en la osmolalidad se encuentran en el cerebro. La mayor parte del cerebro se encuentra dentro de la barrera hematoencefálica, que, por lo general, es impermeable a los solutos polares. El osmostato es insensible a la urea y la glucosa, que atraviesan con facilidad las membranas celulares, pero no la barrera hematoencefálica; esto proporciona datos sólidos de que los osmorreceptores deben estar fuera de la barrera hematoencefálica. Las lesiones cerebrales experimentales en animales afectan a las células del órgano vascular de la lámina terminal (OVL) y de áreas del hipotálamo anterior cerca de la pared anterior del tercer ventrículo cerebral, como los osmorreceptores primarios. Dado que estos y otros órganos periventriculares son perfundidos por capilares perforados, se encuentran fuera de la barrera hematoencefálica. La destrucción quirúrgica del OVL anula la secreción de vasopresina y las respuestas de la sed a la hiperosmolalidad, pero no sus respuestas a la hipovolemia.⁴³ Los pacientes con daño cerebral que destruye la región alrededor del OVL no pueden mantener las osmolalidades plasmáticas normales incluso en condiciones basales.⁴⁴ Por el contrario, la destrucción de las neuronas magnocelulares del NSO y el NPV eliminan la secreción de vasopresina provocada por la deshidratación, pero no altera la sed, lo que indica con claridad que la sed estimulada de forma osmótica debe generarse en un sitio próximo a las células magnocelulares. Dado que los osmorreceptores son relativamente específicos de solutos, son más sensibles a las alteraciones en las concentraciones plasmáticas de sodio, pero responden menos bien a las elevaciones en la urea en la sangre y parecen insensibles a los cambios en la concentración plasmática de glucosa.⁴⁵

En las personas normales, la osmolalidad del líquido extracelular (principalmente determinada por la concentración de sodio) varía de 280 a 295 mOsm/kg H₂O, pero en cualquier individuo se mantiene dentro de un intervalo más estrecho. La capacidad de mantener este intervalo estrecho depende de la respuesta sensible de la vasopresina plasmática a los cambios en la osmolalidad plasmática, la respuesta sensible de la osmolalidad urinaria a los cambios en la vasopresina plasmática y la ganancia en el sistema por la respuesta del volumen urinario a los cambios en la vasopresina plasmática (fig. 10.3). La vasopresina basal plasmática se encuentra en el intervalo de 0,5 a 2 pg/ml. Un aumento o disminución tan escaso como del 1% en la osmolalidad plasmática provocará un aumento o descenso rápido de la vasopresina liberada del depósito de hormonas de la neurohipófisis.⁴⁰ El metabolismo rápido de la vasopresina también es característico de la hormona que circula en el plasma con una semivida de aproximadamente 15 min, lo que permite cambios rápidos en las concentraciones de vasopresina en el plasma. Por lo tanto, pequeños aumentos en la osmolalidad plasmática producen una orina concentrada y pequeñas disminuciones producen una diuresis acuosa. La figura 10.3A explica la relación lineal entre la osmolalidad plasmática y la vasopresina plasmática que ha sido descrita en los seres humanos.⁴⁰ Esta relación lineal para las osmolalidades persiste muy por encima de la variación normal de las osmolalidades, como se demuestra cuando el aumento es provocado por la infusión de una solución salina hipertónica o se observa durante la deshidratación de pacientes con diabetes insípida nefrótica.⁴⁶ De igual modo, la figura 10.3B explica que existe una relación sensible y lineal entre la concentración de vasopresina en el plasma y la osmolalidad provocada de la orina. Aunque la vasopresina plasmática podría aumentar por encima del intervalo fisiológico normal, la osmolalidad urinaria se estabiliza aproximadamente a los 800-1.200 mOsm/kg H₂O, porque la concentración máxima de líquido en el túbulo colector renal corresponde a la osmolalidad de la médula interna. La figura 10.3C muestra la relación de la vasopresina plasmática con el volumen urinario. Se trata



• **Figura 10.3** Efecto del cambio en la osmolalidad plasmática (pOsm, en mOsm/kg de H₂O) sobre la arginina vasopresina plasmática (PAVP, en pg/ml) y los consiguientes efectos sobre la osmolalidad urinaria (UOsm, en mOsm/kg de H₂O) y el volumen urinario (l/día). El área sombreada representa el intervalo normal. **A.** Pequeños cambios en la pOsm provocan cambios en la PAVP, normalmente entre menos de 0,5 y 5 a 6 pg/ml. **B.** Los cambios en la PAVP provocan cambios en la UOsm en todo el intervalo, desde orina diluida al máximo hasta concentrada al máximo. Aunque la PAVP puede elevarse a cifras superiores a 6 pg/ml, esto no se traduce en un aumento de la UOsm, que tiene un máximo determinado por la osmolalidad de la médula interna del riñón. **C.** La relación del volumen urinario con la UOsm es logarítmica, suponiendo una carga osmolar constante y el volumen urinario que eliminaría esa carga osmolar en la UOsm indicada. Por consiguiente, el volumen urinario cambia relativamente poco con pequeños cambios en los otros parámetros hasta que se produce una ausencia casi completa de la PAVP, después de lo cual el volumen urinario aumenta drásticamente. (Calculado a partir de una fórmula presentada en Robertson G, Shelton R, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int.* 1976; 10: 25-37. Figura de A. G. Robinson, University of California at Los Angeles, usado con autorización de Macmillan Publishers, Ltd.)

de una relación calculada según el volumen de orina necesario para eliminar una cantidad fija de osmolitos (800 mOsm) en la osmolalidad urinaria producida por el cambio en la vasopresina plasmática. Estos gráficos muestran la ganancia en el sistema cuando se tienen en cuenta los cambios en el volumen urinario en relación con la vasopresina plasmática. Cuando la vasopresina está ausente, se eliminan diariamente entre 18 y 20 l de orina; sin embargo, con un aumento de vasopresina de tan solo 0,5-1 pg/ml, el volumen de orina se reduce a menos de 4 l/día. Esto explica el punto importante de que, con concentraciones bajas de vasopresina en el plasma, pequeños cambios de vasopresina son determinantes mucho más importantes de poliuria que cambios mayores con concentraciones plasmáticas más altas.

En el riñón, el agua es conservada por las funciones combinadas del asa de Henle y el túbulo colector. El asa de Henle genera una elevada osmolalidad en la médula renal a través del sistema multiplicador contracorriente. La vasopresina actúa en el túbulo colector para aumentar la permeabilidad del agua (y la urea), permitiendo así el equilibrio osmótico entre la orina y el intersticio medular hipertónico. El efecto neto de este proceso es extraer agua de la orina (que se elimina de la médula por vasos sanguíneos intersticiales, vasos rectos), lo que da lugar a una mayor concentración urinaria y una disminución del volumen de orina (antidiuresis). La vasopresina produce una antidiuresis al unirse a los receptores V_2 en las células epiteliales principales del túbulo colector renal. La unión activa la adenilato ciclasa, lo que aumenta el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que luego estimula la proteína cinasa A. Esto conduce a la fosforilación y la activación de la acuaporina 2 y al movimiento de los canales de agua hacia la membrana luminal.⁴⁷ La acuaporina 2 es una de las familias de canales de agua ampliamente expresada que actúa como mediadora del transporte rápido de agua a través de las membranas celulares.⁴⁸ En el riñón, el agua se desplaza desde el túbulo colector hacia la médula interna hipertónica produciendo una orina concentrada.⁴⁹ Además de mover acuaporina 2 sintetizada de forma constitutiva desde el citoplasma a la membrana luminal, la activación de los receptores V_2 también aumenta la síntesis de acuaporina 2 y la permeabilidad de la acuaporina 2 al agua.⁵⁰ Las acuaporinas 3 y 4 son sintetizadas de forma constitutiva y expresadas en altos grados en las membranas plasmáticas basolaterales de las células principales, donde son responsables de la elevada permeabilidad al agua de la membrana plasmática basolateral.^{48,49} La disociación de la vasopresina de los receptores V_2 permite que disminuyan las concentraciones intracelulares de AMPc; entonces, los canales de agua se vuelven a internalizar, finalizando la mayor permeabilidad al agua. Las vesículas que contienen acuaporina permanecen justo por debajo de la membrana apical y pueden ser rápidamente «transportadas» dentro y fuera de la membrana en respuesta a los cambios en las concentraciones intracelulares de AMPc. Este mecanismo permite la regulación minuto a minuto de la eliminación renal de agua en respuesta a los cambios en las concentraciones ambientales de vasopresina en el plasma. También existe una regulación a largo plazo de la permeabilidad al agua del túbulo colector en respuesta a elevadas concentraciones prolongadas de vasopresina circulante. Las concentraciones elevadas de forma crónica de vasopresina provocan una mayor síntesis de los canales de agua de acuaporina 2 y 3 en las células principales del túbulo colector y, por lo tanto, elevadas concentraciones de estas proteínas. Esta respuesta necesita al menos 24 h y no es rápidamente reversible. Un mayor número de canales de agua de acuaporina 2 y 3 combinado con el efecto de la vasopresina para introducir acuaporina 2 en la membrana plasmática apical permite que los túbulos colectores logren permeabilidades al agua sumamente altas y la conservación del agua durante la deshidratación prolongada.^{48,49}

Sed

La eliminación renal de agua libre puede ser reducida al mínimo por las acciones antidiuréticas de la vasopresina, pero la pérdida de agua no es eliminada por completo y la pérdida insensible de agua por la respiración y la sudación es un proceso continuo. Para mantener la

homeostasis del agua, también se debe consumir agua a fin de sustituir las pérdidas obligatorias de líquidos urinarios e insensibles. Este proceso viene regulado por la sed. La sensación de sed puede ser estimulada por aumentos en la osmolalidad plasmática o por disminuciones en el volumen intravascular, de manera idéntica a la vasopresina. Además, existen datos de que los receptores son similares (es decir, osmorreceptores en el hipotálamo anterior y barorreceptores de baja presión y/o alta presión en el tórax [con una contribución probable de la angiotensina II circulante para estimular la sed durante grados más intensos de hipovolemia intravascular e hipotensión]).⁵¹ Cuidadosos estudios fisiológicos en seres humanos sanos, con estimaciones cuantitativas de los síntomas subjetivos de la sed, han confirmado que las características de la sed estimulada de forma osmótica son similares a las de la secreción de vasopresina; los umbrales osmóticos son parecidos, y existe una estrecha relación lineal entre las puntuaciones de la sed y la osmolalidad plasmática a lo largo de un amplio intervalo de tonicidad plasmática.⁵² El umbral para producir sed por hipovolemia es notablemente mayor que el de la estimulación osmótica.

Aunque los cambios osmóticos son claramente estimuladores eficaces de la sed, la mayoría de los seres humanos consumen la mayor parte de su agua ingerida por los componentes relativamente desregulados del aporte de líquidos; es decir, las bebidas se consumen con alimentos por razones de palatabilidad, son tomadas por los efectos secundarios deseados (p. ej., cafeína), o por razones sociales o habituales (p. ej., gaseosas o bebidas alcohólicas). Por consiguiente, los seres humanos generalmente consumen volúmenes en exceso de lo que puede considerarse una necesidad real de líquido. En los seres humanos, la osmolalidad plasmática no varía en más del 1 al 2% de los valores basales. Sin embargo, en pacientes con adipsia, la ausencia de sed se asocia con intensas alteraciones de la homeostasis del agua del plasma, lo que pone de relieve que incluso en los seres humanos que beben principalmente por placer, la sed aún desempeña un papel fundamental en la osmorregulación fisiológica.

Consecuencias clínicas de la regulación osmótica y del volumen

En situaciones fisiológicas y durante la mayoría de los procesos fisiopatológicos, la integración de la liberación osmótica y barorregulada de vasopresina y la sed están estrechamente coordinadas y mantienen la osmolalidad plasmática y las concentraciones de sodio dentro de los intervalos normales. Durante la deshidratación, por ejemplo, la osmolalidad plasmática aumenta y la volemia disminuye, y la secreción de vasopresina y la sensación de sed aparecen como el resultado combinado de los dos estímulos independientes. Existen datos correctos de que una disminución en la volemia desplaza la curva de respuesta de osmolalidad plasmática/vasopresina plasmática hacia la izquierda, lo que provoca una mayor liberación de vasopresina por unidad de osmolalidad de aumento; en otras palabras, la hipovolemia potencia la respuesta de la vasopresina a un estímulo osmótico.^{33,53} De igual modo, un exceso de líquido produce una disminución en la osmolalidad y un aumento en la volemia, y ambos ocasionarán una disminución en la secreción de vasopresina y la sed.

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades de la osmorregulación se explican en gran medida en función de la fisiología de la secreción de vasopresina y sus acciones antidiuréticas. La [figura 10.3](#) muestra que la pérdida de neuronas de vasopresina suficiente como para disminuir la capacidad secretora de la vasopresina desde poder producir concentraciones plasmáticas de 10 a 20 pg/ml hasta una capacidad secretora de poder generar concentraciones plasmáticas de solo 5 pg/ml no alteraría la capacidad de concentrar al máximo la orina. Mayores pérdidas de las neuronas de vasopresina, de manera que las concentraciones plasmáticas máximas de vasopresina se encuentren en el intervalo de 1 a 5 pg/ml, se asocian con una disminución lineal en la capacidad de concentrar la orina al máximo; sin embargo, a partir

de la curva de volumen de orina se puede ver que esto solo produce aumentos moderados en el volumen de orina. Pero, cuando aparece una pérdida de neuronas de vasopresina suficiente como para producir concentraciones plasmáticas máximas de vasopresina por debajo de 1 pg/ml, se produce un gran aumento en el volumen de orina, ya que la concentración de orina se ve gravemente alterada. Por lo tanto, la conservación del agua está protegida a pesar de la mínima capacidad para secretar vasopresina. Además, el fenómeno de recuperación de la diabetes insípida tras una cirugía transesfenoidal o un traumatismo craneoencefálico, incluso después de síntomas prolongados, podría reflejar una recuperación comparativamente menor de las neuronas de vasopresina suficiente como para eliminar los síntomas poliúricos.

Por el contrario, en el síndrome de antidiuresis inadecuada, un paciente que no puede reducir las concentraciones plasmáticas de vasopresina a menos de 1 pg/ml podría no ser capaz de eliminar más de 2 a 4 l de orina al día, con una carga osmolar habitual. Sin embargo, dado que en el SIAD la sed osmorregulada no es inhibida a pesar de la hiponatremia,⁵⁴ si el aporte de líquidos aumenta por encima de estas cantidades, los efectos antidiuréticos de la secreción de vasopresina irreductible conducen a una hiponatremia por dilución. Por lo tanto, aunque la regulación de la secreción de vasopresina y la sed muestra un sistema humano sencillo, pero efectivo, para mantener el equilibrio hidroelectrolítico, el funcionamiento anómalo de estos sistemas complejos lleva a la aparición de los estados fisiopatológicos que se describirán en este capítulo.

Osmostato de reajuste durante el embarazo

Los importantes desplazamientos de los líquidos durante el embarazo normal producen una caída en la osmolalidad plasmática de aproximadamente 10 mmol/kg y un aumento en el volumen plasmático;⁵⁵ este es el mejor ejemplo fisiológico de un verdadero reajuste del osmótico. El cambio en el umbral osmótico para la vasopresina aparece aproximadamente a las 5-8 semanas de gestación y persiste durante todo el embarazo, y vuelve a la normalidad a las 2 semanas después del parto.⁵⁵ La fisiología del osmótico de reajuste ha sido estudiada en relación con la expansión del volumen plasmático. En las embarazadas, el agua corporal total se encuentra aumentada de 7 a 8 l debido a una intensa vasodilatación.⁵⁶ Este volumen es detectado como normal y la vasopresina responde de forma adecuada a las disminuciones y aumentos de la expansión del volumen.^{55,57} Tanto los cambios en el volumen como los cambios en la osmolalidad han sido reproducidos mediante la infusión de relaxina (una hormona normal del embarazo que es miembro de la familia del factor de crecimiento similar a la insulina [IGF]) en ratas vírgenes de sexo femenino y normales,^{58,59} e invertidos en ratas preñadas mediante inmunoneutralización de la relaxina.⁶⁰ Se ha comunicado que una mayor cantidad de óxido nítrico (NO) producida por la relaxina aumenta la vasodilatación, y los estrógenos también aumentan la síntesis de NO.⁶¹

En las mujeres, la placenta produce una enzima, la cisteína aminopeptidasa, que es liberada en el plasma y se conoce como oxitocinasa.^{55,62} Esta enzima es igualmente potente en la degradación de la oxitocina y la vasopresina. La actividad de la oxitocinasa (vasopresinasa) aumenta notablemente alrededor de las 20 semanas de gestación y lo hace aún más hasta las 40 semanas, volviendo lentamente a la normalidad unas pocas semanas después del parto.⁶³ Las posibles alteraciones anatomopatológicas producidas por la oxitocinasa se describen en «Diabetes insípida».

Regulación osmótica con el envejecimiento

Numerosos estudios han comunicado que los seres humanos ancianos presentan riesgo tanto de hipernatremia como de hiponatremia.^{64,65} En las personas mayores existe una disminución en la velocidad de filtración glomerular,⁶⁴ y el túbulo colector en el riñón envejecido es

menos reactivo a los aumentos en los canales de agua de la acuaporina 2 estimulados por la vasopresina, lo que limita la capacidad de eliminar agua libre.⁶⁶ Se informa de que los ancianos presentan concentraciones plasmáticas nocturnas más bajas de arginina vasopresina (AVP) y un efecto prolongado de la desmopresina administrada.⁶⁷ Muchas otras alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico en los ancianos se deben a enfermedades concomitantes y/o los numerosos fármacos que estos pacientes toman a menudo.⁶⁸ Los estudios de respuestas a la deshidratación, la estimulación osmolar o la estimulación de volumen en los ancianos son complicados, por el hecho de que a la edad de 75 a 80 años el agua corporal total disminuye al 50% de la cantidad de los adultos jóvenes normales.⁶⁹ Los ancianos presentan una disminución de la sed con la deshidratación y un menor aporte de líquidos durante la recuperación de la deshidratación.^{70,71} En el otro extremo del espectro, se ha encontrado que los pacientes ancianos eliminan una carga de agua bastante menor que las personas más jóvenes, y al menos parte de esto se debe a la disminución de la inhibición de la vasopresina.⁷² En resumen, existen cambios relacionados con la edad en los volúmenes corporales y la función renal que predisponen a los ancianos a alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico.⁷³ Las enfermedades que son más frecuentes en los ancianos agravan este problema; además, el tratamiento para estas enfermedades influye en el equilibrio hidroelectrolítico. Los seres humanos ancianos sanos probablemente tengan al menos una capacidad normal (o aumentada) de secretar vasopresina, pero una disminución en el reconocimiento de la sed y una reducción de la capacidad para lograr o bien una concentración máxima de la orina para retener agua o bien una dilución máxima de la orina para eliminar agua. Esto demuestra la necesidad de prestar atención a los problemas del equilibrio hidroelectrolítico en los ancianos, ya que la hipernatremia o la hiponatremia desapercibidas pueden conducir a una mayor morbimortalidad.⁷⁴

Diabetes insípida

La diabetes insípida es un trastorno clínico que se caracteriza por la eliminación de grandes volúmenes de orina (diabetes), que es hipotónica, diluida y sosa (es decir, insípida). Esto contrasta con la orina hipertónica y dulce de la diabetes mellitus (es decir, miel). La diabetes insípida puede ser consecuencia de cuatro procesos fisiopatológicos anómalos:

1. Polidipsia primaria, producida por el aporte excesivo de líquidos.
2. Diabetes insípida hipotalámica o central, producida por la disminución de la síntesis o la secreción de vasopresina.
3. Diabetes insípida del embarazo, producida por un aumento del metabolismo enzimático de la vasopresina.
4. Diabetes insípida nefrótica, producida por la resistencia renal a la vasopresina.

Causas de diabetes insípida

Diabetes insípida debida a un exceso de aporte de líquidos (polidipsia primaria)

La polidipsia primaria se asocia con una amplia variedad de lesiones cerebrales estructurales orgánicas, como la sarcoidosis del hipotálamo⁷⁵ y el craneofaringioma.⁷⁶ También puede ser producida por fármacos que provocan sequedad de boca (xerostomía) o por cualquier trastorno periférico que ocasione una elevación de la renina y/o la angiotensina.⁷⁷ Sin embargo, a menudo no existe una causa patológica identificable; en estas circunstancias, el trastorno puede asociarse con síndromes psiquiátricos o ser habitual durante toda la vida. En hospitales psiquiátricos, una serie de pacientes ha demostrado que hasta el 42% presentan algún tipo de polidipsia, y para más de la mitad de ellos no existía una explicación obvia de la polidipsia.^{78,79}

Diabetes insípida hipotalámica/central

La diabetes insípida hipotalámica o central (DIC) puede ser producida por una gran variedad de procesos genéticos, inmunitarios y

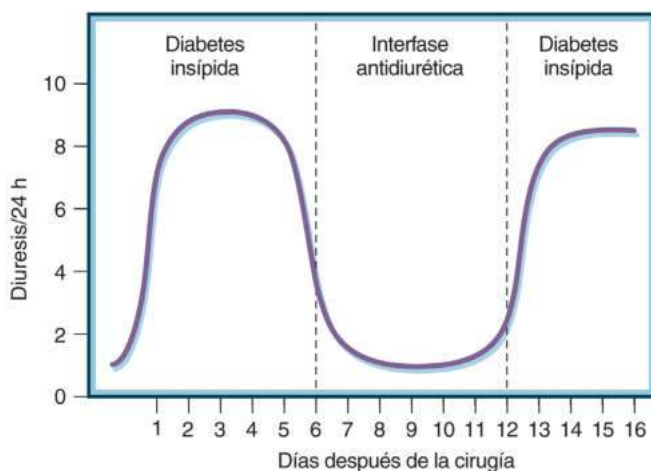
estructurales. La frecuencia relativa de las causas de DIC depende de la naturaleza del servicio donde trabaja el endocrinólogo. Sin embargo, como la mayoría de los endocrinólogos hipofisarios trabajan en servicios donde su trabajo está integrado con el de un servicio de neurocirugía, las enfermedades neuroquirúrgicas suelen ser las causas más frecuentes de DIC.⁸⁰

Los adenomas hipofisarios casi nunca provocan una DIC, de tal manera que, si un paciente presenta una masa hipofisaria y poliuria y polidipsia, es seguro suponer que no padece un adenoma hipofisario. Sin embargo, la intervención neuroquirúrgica con cirugía transesfenoidal o transcranial ocasiona una DIC hasta en un 50-60% de los pacientes, la mayoría de los cuales se recuperarán, y solo un pequeño número presentarán una diabetes insípida permanente.⁸¹ La DIC permanente es más frecuente tras una craneotomía para tumores grandes. Si se produce un corte completo del tallo, los pacientes pueden mostrar un patrón conocido como diabetes insípida trifásica (fig. 10.4). La primera fase es la diabetes insípida con inicio en las primeras 24 h de la cirugía, y se cree que se debe al choque axónico y la incapacidad de los potenciales de acción de propagarse desde el cuerpo celular a las neuronas que terminan en la neurohipófisis. La segunda fase es una fase antidiurética, que se debe a la liberación sin regulación de vasopresina de las neuronas neurohipofisarias dañadas; esta fase, que normalmente ocurre de 5 a 7 días después de la cirugía, a menudo viene caracterizada por una hiponatremia, especialmente si se produce una administración imprudente de líquidos hipotónicos intravenosos. Esta fase termina en una DIC permanente, ya que las neuronas dañadas experimentan una astrocitosis y una pérdida de la función secretora. Una observación importante es que la segunda fase de la respuesta trifásica (es decir, la liberación incontrolada de vasopresina debido a un traumatismo axónico) puede tener lugar sin diabetes insípida previa o posterior.^{82,83} Esto se ha comunicado desde el punto de vista clínico y ha sido producido de forma experimental en la rata mediante la lesión unilateral de la vía supraóptico-hipofisaria.⁸³ La interpretación es que, si el traumatismo se produce solo en algunos de los axones que se dirigen a la neurohipófisis, entonces los axones indemnes restantes tendrán suficiente función de vasopresina para evitar la diabetes insípida clínicamente evidente característica de la primera y la tercera fases de la respuesta trifásica. Sin embargo, el depósito de hormonas

en la neurohipófisis es lo suficientemente grande como para que la necrosis, incluso de una mínima parte de estas neuronas de vasopresina, provoque una liberación incontrolada suficiente de vasopresina para producir una hiponatremia si se administra un exceso de líquidos. A menudo, la hiponatremia es sintomática, y los pacientes presentan cefalea, náuseas y vómitos, o convulsiones.⁸⁴ Cuando se ha secretado toda la vasopresina de las neuronas dañadas, el estímulo para la retención hídrica desaparece y el agua retenida es eliminada, produciendo la recuperación de la hiponatremia. Por lo tanto, el cuadro clínico es el de una hiponatremia que aparece alrededor de 7 a 10 días después de la cirugía hipofisaria, que persiste durante unos días y luego vuelve a la normalidad. Este síndrome de hiponatremia pasajera se ha denominado «segunda fase aislada»⁸³ para poner de relieve la causa fisiopatológica. Se ha notificado una hiponatremia aislada en el 10-25% de los pacientes tras la cirugía hipofisaria.⁸⁵⁻⁸⁷

Un paciente que presenta una masa de la silla turca es más probable que tenga otro tumor en el área hipofisaria o, si no, un trastorno granulomatoso. El craneofaringioma se asocia especialmente con la DIC, en concreto después de una cirugía supraselar extensa; se espera que las nuevas recomendaciones para un abordaje quirúrgico más limitado junto con la radioterapia postoperatoria del craneofaringioma produzcan menos complicaciones hipotalámicas como la DIC, pero existe una escasez de datos comparativos aleatorizados para afrontar esta posibilidad. Otros tumores, como el germinoma, el pinealoma o una metástasis de un tumor de órgano sólido lejano también pueden presentar una DIC. La enfermedad metastásica que afecta a la hipófisis se suele encontrar asociada con una enfermedad metastásica generalizada y puede ser asintomática y solo comunicada en la autopsia. Las metástasis tienen el doble de probabilidades de afectar a la neurohipófisis que a la adenohipófisis,^{88,89} lo que se cree que se debe a una irrigación arterial más directa a la neurohipófisis.⁹⁰ La mayoría de los tumores primarios en el área hipotalámica/hipofisaria que ocasionan una diabetes insípida son de crecimiento relativamente lento, y cualquier tumor en esta área que muestre un crecimiento rápido en un corto período de tiempo debería ser considerado como un posible tumor metastásico.^{91,92} Un absceso hipofisario es una causa infrecuente de una masa hipofisaria y diabetes insípida.^{93,94} Se ha notificado una diabetes insípida con linfomas y leucemia en el área hipotalámica/hipofisaria.⁹⁵⁻⁹⁷ La diabetes insípida es claramente más frecuente en la leucemia no linfocítica.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Los estudios de RM en leucemia pueden mostrar una infiltración o una masa infundibular,⁹⁸ pero, a menudo, son normales incluso cuando se encuentran células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo (LCR).¹⁰⁰

Una serie de enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis y la histiocitosis, se han asociado con la DIC; habitualmente existen datos de enfermedad característica en otras partes del cuerpo.¹⁰¹⁻¹⁰³ A menudo, la RM muestra la afectación del hipotálamo y la ausencia del punto brillante de la neurohipófisis en las imágenes ponderadas en T1 con ensanchamiento del tallo hipofisario (tabla 10.1). Aunque



• **Figura 10.4** Respuesta trifásica típica del volumen urinario después de la lesión del tallo hipofisario provocada por una intervención quirúrgica o un traumatismo craneoencefálico. La primera fase de la diabetes insípida aparece inmediatamente después de la operación y continúa hasta el día 6. La segunda fase de la antidiuresis aparece desde el día 7 y continúa hasta el día 12. La tercera etapa es la recidiva de la diabetes insípida en el día 13. Las duraciones varían; véase el texto para un análisis detallado. (Tomado de A. G. Robinson, University of California at Los Angeles, usado con autorización.)

TABLA 10.1 Enfermedades asociadas con un tallo infundibular ensanchado

1. Germinoma
2. Craneofaringioma
3. Metástasis al hipotálamo y los vasos porta largos (p. ej., carcinoma de mama o de pulmón)
4. Enfermedades granulomatosas
 - a. Histiocitosis de células de Langerhans
 - b. Sarcoidosis
 - c. Granulomatosis de Wegener
 - d. Histiocitosis de células distintas de las de Langerhans (p. ej., enfermedad de Erdheim-Chester)
5. Tuberculosis
6. Infundibulohipofisitis linfocítica

existen informes esporádicos de resolución de la diabetes insípida con el tratamiento adecuado de la enfermedad primaria, en la mayoría de los casos, una vez establecida, la diabetes insípida es permanente.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ La infundibuloneurohipofisitis linfocítica, asociada con un engrosamiento del tallo y la pérdida del punto brillante de la hipófisis en la RM ponderada en T1, también se manifiesta con frecuencia con una DIC. Clásicamente, la adenohipofisitis linfocítica aparece en mujeres alrededor del momento del embarazo, mientras que la infundibuloneurohipofisitis ocurre en ambos sexos. Recientemente, se ha notificado una infundibuloneurohipofisitis que aparece en varones de mediana edad a ancianos junto con una enfermedad generalizada relacionada con la IgG4. La hipofisitis por IgG se asocia a menudo con otra afectación de órganos, como el páncreas y otras glándulas endocrinas. El diagnóstico puede establecerse por una IgG4 sérica elevada e histología típica de las biopsias. La respuesta a los esteroides u otros fármacos inmunodepresores es característica.^{107,108}

Tradicionalmente, la DIC sin una causa subyacente obvia se ha considerado idiopática, pero los datos indican que una proporción considerable de los casos de DIC idiopática son de origen autoinmunitario.^{109,110} Varios grupos han comunicado la presencia de anticuerpos contra las células de vasopresina en el plasma de pacientes con DIC «idiopática», y una serie comunicó una incidencia de enfermedad endocrina autoinmunitaria asociada en el 30% de los pacientes con DIC idiopática,¹¹¹ que es mayor que la tasa notificada, por ejemplo, en la diabetes mellitus de tipo 1.

Se ha comunicado una DIC en una serie de trastornos cerebrales traumáticos y vasculares. Aproximadamente el 15% de los pacientes que han sufrido una hemorragia subaracnoidea presentan una DIC aguda,¹¹² que casi siempre se resuelve si el paciente sobrevive a la lesión inicial. Muy pocos supervivientes de una hemorragia subaracnoidea padecen una DIC permanente; sin embargo, algunos pacientes sometidos a un pinzado quirúrgico de aneurismas de la arteria comunicante anterior pueden presentar una DIC permanente con adiposidad debido al daño vascular en las arterias perforantes de la arteria comunicante anterior, que proporcionan un aporte vascular al hipotálamo anterior donde se encuentran los osmorreceptores (v. más adelante). Los pacientes que sufren un traumatismo craneoencefálico (TCE) moderado o grave también presentan una DIC con bastante frecuencia como secuela inmediata de la lesión: del 15 al 20% padecen una DIC, y, si no se presta mucha atención al equilibrio hidroelectrolítico cuando el paciente se encuentra obnubilado o presenta un deterioro cognitivo, puede aparecer una hipernatremia. Se ha demostrado que la hipernatremia y la DIC persistente son malos indicadores pronósticos en el TCE agudo y, a menudo, anuncian un aumento de la presión intracraneal como un acontecimiento preterminal. Los pacientes que presentan una DIC secundaria a un TCE también, en ocasiones, pasan por una respuesta trifásica de poliuria inicial, seguida de hiponatremia pasajera debido a la liberación sin regulación de AVP, antes de que la astrocitosis produzca una DIC permanente. En pacientes con un TCE puede existir un riesgo durante la segunda fase del SIAD, ya que la hiponatremia producirá un edema cerebral, lo que da lugar a una elevación de la presión intracraneal. Por lo tanto, es importante tratar la DIC inicial con una pauta posológica intermitente de desmopresina parenteral; se debería permitir que el efecto de una dosis disminuya antes de administrar otra dosis para asegurar que el paciente no haya desarrollado la segunda fase del SIAD. Los pacientes con un TCE moderado/grave también pueden presentar una insuficiencia adenohipofisaria, como carencia de ACTH y cortisol, que puede afectar a la capacidad de eliminar agua. Por lo tanto, se debería tener en cuenta la carencia de cortisol si la diabetes insípida parece resolverse espontáneamente con la corrección de la poliuria. La carencia de cortisol por sí sola disminuye la capacidad de eliminar agua incluso en ausencia de vasopresina.¹¹³ Por último, en un seguimiento a largo plazo de estos pacientes puede aparecer una diabetes insípida parcial,^{114,115} pero puede producirse un regreso de suficiente función de vasopresina tal que, en condiciones basales, el paciente ya no es sintomático por poliuria.^{113,114}

La mayoría de los pacientes con una DIC presentan sed osmoregulada normal; por consiguiente, no sufren hipernatremia a menos que presenten una disminución de la conciencia o un deterioro cognitivo, o se encuentren en un entorno donde el suministro de agua sea insuficiente.¹¹⁶ Sin embargo, el daño a los osmorreceptores en el hipotálamo anterior¹¹⁷ puede conducir a la peligrosa combinación de DIC y adiposidad. Se puede ver una DI con adiposidad en la que el daño quirúrgico sea tan intenso que el daño no solo se produce en la neurohipofisis, sino también en el osmostato central situado en la parte anterior,¹¹⁷ como tras una cirugía extensa para un craneofaringioma grande.⁷⁶ La DI con adiposidad también puede producirse por un daño aislado a los osmorreceptores hipotalámicos, con barorreceptores inalterados, como se ve tras la cirugía de un aneurisma de la arteria comunicante anterior.¹¹⁸ En el primer caso, no existe liberación de vasopresina en respuesta a la estimulación osmótica o barorreceptora; en el último caso, sin embargo, existe una síntesis suficiente de vasopresina con liberación osmótica normal baroregulada, pero atenuada, de AVP.¹¹⁹ En ocasiones, la DI con adiposidad se asocia con un daño generalizado a otras partes del hipotálamo y puede asociarse con otras manifestaciones del síndrome hipotalámico, como hiperfagia, apnea del sueño, termorregulación, convulsiones y una elevada mortalidad.^{117,120}

Aunque infrecuentes, las anomalías genéticas del gen de la vasopresina son una causa reconocida de DIC en la infancia. La DIC familiar se caracteriza por la aparición de diabetes insípida clásica con polidipsia y poliuria en la infancia o en el adulto joven, pero durante la lactancia pueden encontrarse asintomáticos.^{121,122} Esto contrasta con los casos de diabetes insípida nefrótica familiar en los que el defecto se expresa como una enfermedad poliúrica al nacer (v. más adelante). Un tipo infrecuente de DIC familiar que puede estar presente al nacer aparece en lactantes con una mutación homocigótica de la región hormonal AVP de la preprohormona. Esto puede producir la eliminación de una vasopresina inactiva, pero sin dificultad en el plegamiento de la preprohormona.¹²³ En la DIC familiar habitual, los signos de la RM son variables incluso dentro de los familiares afectados, pero el signo más constante es la presencia de un punto brillante de la neurohipofisis en niños, que desaparece progresivamente con el tiempo.¹²⁴ La anomalía genética suele encontrarse en la neurofisiología biológicamente inactiva o en el péptido señal de la preprohormona. Aunque genéticamente heterocigótico con la anomalía expresada en un solo alelo, el fenotipo clínico es autosómico dominante. Se cree que la falta de escisión normal del péptido señal de la prohormona y el plegamiento anómalo del precursor de vasopresina/neurofisiología producen cúmulos fibrilares en el retículo endoplásmico, que es citotóxico para la neurona, lo que explica el fenotipo dominante.^{125,126} Los estudios de autopsia han confirmado la muerte de las neuronas.¹²⁷ Las pruebas genéticas de niños asintomáticos en familias afectadas anularán la necesidad de pruebas de deshidratación repetidas y permitirán un tratamiento precoz.¹²⁸ El síndrome de Wolfram es una infrecuente enfermedad autosómica recesiva con diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera (DIDMOAD). La anomalía genética se produce en la proteína wolframina, que se encuentra en el retículo endoplásmico y es importante para el plegamiento de proteínas.¹²⁹ La wolframina se localiza en el cromosoma 4. Está implicada en la proliferación de las células β y el procesamiento de proteínas intracelulares y la homeostasis del calcio, produciendo un amplio espectro de trastornos endocrinos y del sistema nervioso central (SNC). La diabetes insípida suele ser una manifestación tardía y se asocia con una disminución de las neuronas magnocelulares en los núcleos paraventricular y supraóptico.^{124,130}

En el 50-90% de los pacientes con muerte cerebral se describe la diabetes insípida como una aparición premórbida.^{131,132} Es más probable que este efecto represente una reacción a la elevación de la presión intracraneal. Aunque algunos aspectos del tratamiento hormonal de los donantes de órganos son controvertidos, ha surgido un consenso de que el tratamiento de la diabetes insípida debería ser habitual en los donantes que presentan una DIC.¹³³

Diabetes insípida debida a una aceleración del metabolismo de la vasopresina (diabetes insípida del embarazo)

Las adaptaciones fisiológicas asociadas con el embarazo normal consisten en la expansión de la volemia y la disminución de la osmolalidad plasmática y el sodio sérico. Aunque en el embarazo se comunican con frecuencia la sed y el mayor aporte de líquidos, en algunas pacientes, la mayor sed es impulsada por una poliuria acusada, que podría ser indicativa de una diabetes insípida. Existen dos tipos de diabetes insípida transitoria en el embarazo, ambos ocasionados por la enzima placentaria cisteína aminopeptidasa, llamada oxitocinasa, que degrada de forma enzimática la oxitocina, hormona que protege la unidad fetal de un parto prematuro.¹³⁴ Dada la estrecha homología estructural entre la AVP y la oxitocina, esta enzima también metaboliza la AVP. En el primer tipo de DI asociada al embarazo, la actividad de la oxitocinasa se encuentra elevada de forma anómala. Este síndrome se conoce como «diabetes insípida del embarazo resistente a la vasopresina»¹³⁵ y se ha notificado con preeclampsia, esteatosis hepática aguda y coagulopatías. Las pacientes afectadas presentan una disminución del metabolismo de la vasopresinasa en el hígado.^{56,136-138} De forma característica, los embarazos posteriores no se complican con diabetes insípida o esteatosis hepática aguda. En el segundo tipo de DI asociada al embarazo, la aceleración del aclaramiento metabólico de la vasopresina produce una diabetes insípida en una paciente con función de vasopresina en el límite de la normalidad por una enfermedad específica (p. ej., diabetes insípida nefrógena leve o diabetes insípida hipotalámica/neurohipofisaria parcial).^{62,139,140} La vasopresina es rápidamente destruida y la neurohipófisis no puede seguir el ritmo con la mayor demanda. El trabajo de parto y el parto suelen continuar con normalidad, y las pacientes no presentan problemas con la lactancia.¹⁴¹ Existe la amenaza de una deshidratación crónica e intensa cuando la diabetes insípida pasa desapercibida, y esto puede suponer un peligro para una embarazada.¹⁴² Se ha notificado que pacientes con el síndrome de Sheehan presentan una diabetes insípida parcial asintomática,¹⁴³ pero rara vez padecen una diabetes insípida manifiesta.¹⁴⁴

Diabetes insípida nefrógena

Las variantes genéticas de la diabetes insípida nefrógena (DIN) suelen manifestarse en la lactancia con vómitos, retraso del crecimiento y poliuria.^{145,146} La DIN puede aparecer como consecuencia de mutaciones en los receptores V_2 y mutaciones de los canales de agua de la acuaporina 2.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ Más del 90% de los casos son recesivos ligados al cromosoma X en los varones, y se han notificado más de 200 mutaciones diferentes de los receptores V_2 .¹⁴⁸ Se han descrito tres categorías generales de mutaciones de los receptores V_2 :¹⁴⁸

1. Tipo 1, caracterizado por una alteración de la fijación a la AVP.
2. Tipo 2, representado por un transporte defectuoso.
3. Tipo 3, en el que los receptores inestables son rápidamente degradados.

La mayoría de los casos notificados son de tipo 2.¹⁴⁹ El 10% de las anomalías de los receptores V_2 que producen diabetes insípida nefrógena congénita son de nueva aparición. La mayoría de las mujeres portadoras de la mutación del receptor V_2 ligada al cromosoma X se encuentran asintomáticas, aunque pruebas fisiológicas cuidadosas muestran que algunas podrían haber atenuado la osmolalidad urinaria máxima en respuesta a la vasopresina.¹⁵⁰ En casos infrecuentes en los que las mujeres heterocigóticas presentan una anomalía tan grave como la de los varones, se cree que existe una inactivación concomitante de la función del cromosoma X.^{151,152}

Cuando el probando es una mujer, es probable que la anomalía sea una mutación del gen del canal de agua de la acuaporina 2 debido a una enfermedad autosómica recesiva.¹⁵³ Esto debería tenerse especialmente en cuenta cuando la consanguinidad es conocida en la familia y la enfermedad se expresa en hombres y mujeres. Los pacientes pueden ser heterocigóticos para dos mutaciones recesivas diferentes¹⁵⁴

o ser homocigóticos para la misma anomalía de ambos padres.¹⁵⁵ Las mutaciones de la proteína acuaporina 2 pueden producir una diabetes insípida nefrógena autosómica dominante cuando la proteína acuaporina 2 mutante se asocia con la proteína natural normal para inhibir la orientación y la función intracelulares normales de la natural.¹⁵⁶

La aparición de una DIN en un adulto es menos probable que refleje una causa genética. En la práctica clínica, la causa más frecuente de DIN adquirida es el tratamiento con litio, y se encuentran otras causas (como hipopotasemia, hipercalcemia y liberación de una obstrucción bilateral de las vías urinarias) asociadas con el descenso de la acuaporina 2 y la disminución de la función de la vasopresina.^{153,156} El litio produce una disminución en los transportadores de urea, reduciendo la absorción de urea estimulada por vasopresina y disminuyendo el reciclado de urea, lo que reduce la osmolalidad intermedular.^{153,157} Aún más espectacular es la reducción en las concentraciones de acuaporina 2 para disminuir el transporte de agua en el túbulo colector.¹⁵⁶ Existe una disminución hasta de un 95% en el contenido de acuaporina 2 e, incluso, el 5% de la acuaporina 2 que persiste, en condiciones normales no es transportada a la membrana de las células principales renales.¹⁵⁸ La anomalía de las acuaporinas con el litio es lenta de corregir tanto en animales experimentales como en seres humanos y puede resultar permanente.^{156,159} La demeclociclina es otro fármaco con frecuencia reconocido causante de diabetes insípida nefrógena y, a veces, se usa clínicamente para tratar el SIAD. Una revisión exhaustiva¹⁶⁰ ha documentado la gran cantidad de fármacos que pueden ocasionar una DIN.

Aproximación al diagnóstico diferencial de los estados poliúricos

El primer paso diagnóstico es confirmar la poliuria, porque hasta el 15% de los pacientes remitidos para estudio de una poliuria presentan una polaquiuria debido a lesiones de la pared vesical, infección o enfermedad prostática, con volumen normal de orina. Un volumen de orina de 24 h superior a 50 ml/kg de peso corporal merece un estudio más a fondo. La diabetes mellitus, la hipercalcemia, la hipopotasemia y la insuficiencia renal crónica son descartadas mediante pruebas bioquímicas. La osmolalidad urinaria debería ser baja en todos los estados poliúricos; sin embargo, una osmolalidad urinaria al azar por encima de 700 mOsm/kg excluye la diabetes insípida y asegura el diagnóstico de una polidipsia primaria. En la diabetes insípida, la concentración sérica de sodio de presentación es casi siempre normal, pero resultados en la parte más alta del intervalo de referencia son más indicativos de DI que de polidipsia primaria. Sin embargo, resulta difícil distinguir con seguridad entre DIC, DIN y trastornos de la sed únicamente con mediciones basales de laboratorio, por lo que, para asegurar un diagnóstico firme, es necesaria una estimulación osmótica de la neurohipófisis.

La prueba de la sed, que incorpora un paso de deshidratación seguido de una exposición a la desmopresina, suele ser la primera línea de estudio. La interpretación del período inicial de la restricción hídrica se basa en el conocimiento de que un sistema osmorregulador funcionando responderá a la elevación de la osmolalidad plasmática con la secreción de vasopresina y la posterior concentración de la orina. A medida que avanza la prueba, el volumen urinario disminuye y la osmolalidad urinaria habitualmente aumenta a más de 750 mOsm/kg de H_2O . Es importante destacar que es necesario un estímulo osmótico suficiente para la secreción de AVP; se necesita una osmolalidad plasmática de más de 295 mOsm/kg H_2O para estimular la suficiente AVP a fin de concentrar al máximo la orina. En la polidipsia primaria, la orina debería concentrarse de manera relativamente normal, ya que la secreción de AVP es normal, mientras que, en pacientes con DIC o DIN, la orina permanece diluida al final de la deshidratación. La segunda parte de la prueba, la administración de desmopresina, está diseñada para diferenciar una DIC de una DIN. Como los pacientes con una DIC presentan una carencia de AVP, la desmopresina exógena concentra la osmolalidad urinaria, mientras que los pacientes con una

DIN no responden a los efectos antidiuréticos de la desmopresina y no concentran la orina de forma adecuada. La prueba de la sed debe realizarse mejor en un centro especializado. Es importante llevar a cabo una supervisión cuidadosa del paciente para vigilar la bebida a escondidas, y se comprueba el peso corporal, ya que los pacientes con una DIC grave pueden presentar una hipernatremia cuando se retiene líquido debido al exceso de micción. Además, en la interpretación de los resultados se producen sutilezas que deben tenerse en cuenta. Aunque la prueba de la sed diferencia entre polidipsia primaria, DIC y DIN en los casos clásicos y completos, los datos publicados han demostrado que se realizó un diagnóstico preciso solo en el 70% de los pacientes poliúricos, y en la polidipsia primaria se concluyó un diagnóstico correcto solo en el 41% de casos.¹⁶¹ Varios factores de confusión pueden producir resultados engañosos o difíciles de interpretar:

1. Los pacientes con poliuria intensa prolongada pueden no concentrar la orina en respuesta a la vasopresina endógena o exógena. La hipoosmolalidad crónica inhibe la secreción de AVP y, en ausencia de estimulación de los receptores V_2 , no se genera acuaporina 2 intracelular. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de la sed pueden ser clasificados como DI parcial en función de un aumento por debajo de lo normal en la osmolalidad urinaria durante el paso de la restricción hídrica, a pesar de las respuestas normales de la AVP. Por la misma razón, la estimulación de los receptores con desmopresina en el paso 2 podría no estimular una mayor concentración urinaria en pacientes con DIC, lo que lleva a un diagnóstico erróneo de DIN.
2. En pacientes con DIC parcial, el aumento de los receptores V_2 puede dar lugar a una concentración urinaria con concentraciones plasmáticas de AVP relativamente bajas.
3. Las elevadas concentraciones plasmáticas de AVP logradas por la restricción de líquidos en la DIN pueden superar parcialmente la resistencia renal; la osmolalidad urinaria puede aumentar a más de 300 mOsm/kg H_2O , lo que lleva a una confusión diagnóstica con una DIC parcial.¹⁶²

Varios estudios han demostrado que la precisión diagnóstica de la prueba de la sed fue mejorada mediante la inclusión de la medición de la concentración plasmática de AVP con un radioinmunoanálisis sensible.^{163,164} Sin embargo, tras la punción venosa, la AVP es inestable y requiere un manejo cuidadoso de la muestra, centrifugación inmediata y almacenamiento a $-70^\circ C$. Además, los anticuerpos frente a la AVP disponibles en el mercado para su uso en radioinmunoanálisis clínicos son poco sensibles y presentan límites de detección más bajos para la hormona que supera las concentraciones plasmáticas fisiológicas bajas. En algunos centros especializados existen análisis específicos, sensibles y de buena calidad, pero los resultados a menudo solo están disponibles semanas después de que se hayan realizado las pruebas. Un análisis reciente sostuvo una precisión diagnóstica de solo el 46% cuando la medición directa de la AVP fue probada con carácter prospectivo en 50 pacientes con poliuria,¹⁶¹ pero los resultados pueden haber reflejado un rendimiento insuficiente del análisis de la AVP utilizado. Por otra parte, la medición de las respuestas de la AVP durante la infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico hipertónica (3-5%) al final de una prueba de la sed permite una distinción más segura entre una DIC y una DIN o una polidipsia primaria.

Dado que la dificultad logística de las mediciones plasmáticas precisas y sensibles de la AVP hace que el uso sistemático del análisis sea poco práctico para la mayoría de los laboratorios clínicos, ha suscitado mucho interés la medición de la coceptina plasmática, que ofrece un sustituto biológico para la medición de la AVP plasmática. La coceptina es el locus C-terminal del precursor de la AVP provasopresina, y es secretada a la vez de la neurohipófisis en cantidades equimolares con la AVP en respuesta a los mismos estímulos. Es mucho más estable *ex vivo*, por lo que el manejo de las muestras es sencillo. Se utiliza un análisis inmunoluminométrico de tipo sándwich (no competitivo) en lugar de un radioinmunoanálisis, que permite una entrega rápida y fiable de los resultados. Estudios cuidadosos han mostrado que las

respuestas de la coceptina a los cambios en la osmolalidad plasmática son parecidas a las observadas con las concentraciones plasmáticas de la AVP cuando se miden durante la restricción hídrica.^{165,166} En un estudio prospectivo multicéntrico, una concentración postoperatoria de coceptina de menos de 2,5 pmol/l presentó un valor predictivo tras la cirugía transesfenoidal del 81% para la DIC, con una especificidad del 97%. Por el contrario, elevadas concentraciones plasmáticas de coceptina descartaron con eficacia el diagnóstico de una DI central; una concentración plasmática de coceptina superior a 30 pmol/l en el primer día tras la cirugía transesfenoidal se asoció con un valor predictivo negativo del 95%, con una sensibilidad del 94%.¹⁶⁷ Además, se ha demostrado que una única concentración de coceptina de más de 21,4 pmol/l diferencia la DIN de otras causas de poliuria, con una sensibilidad y especificidad del 100%, aliviando así la necesidad de pruebas de la sed.¹⁶⁸ Por el contrario, una coceptina basal de menos de 2,6 pmol/l diagnostica una DIC completa con el 95% de sensibilidad y el 100% de especificidad. Por lo tanto, la coceptina es un marcador prometedor de la secreción plasmática de AVP, que ofrece una herramienta diagnóstica cómoda, rápida y sensible para los estados poliúricos. El análisis debería ser viable en la mayoría de los laboratorios clínicos, y es probable que sustituya a la medición de la AVP plasmática en la práctica diagnóstica habitual.

En estudios osmóticos, la medición de la sed con una escala analógica visual sencilla ha demostrado que la aparición de la sed se produce en el mismo umbral osmótico que la secreción de AVP⁵² y se apaga rápidamente al beber.¹⁶⁹ Las características de la sed osmorregulada son sorprendentemente reproducibles.¹⁷⁰ Cuando los pacientes con una DIC son estudiados durante las pruebas de la sed o la infusión de una solución salina hipertónica, muestran un patrón similar de elevación lineal durante la estimulación osmótica y una reducción después de beber.¹¹⁶

Desde el punto de vista diagnóstico, la medición de la sed resulta valiosa en dos situaciones clínicas. En la DI con adipsia, la ausencia de sed osmorregulada durante la restricción hídrica o la infusión de una solución salina hipertónica es el método de referencia para el diagnóstico de la afección.^{116,117} Los pacientes con polidipsia primaria presentan tres tipos de alteraciones de la sed claramente definidas: 1) un umbral osmótico bajo para la sed, que no tiene relación con el de la liberación de la AVP; 2) respuestas exageradas de la sed a la elevación de la osmolalidad plasmática, y 3) el fallo para inhibir la sed durante la bebida tras la estimulación osmótica.¹⁷¹ El fallo para inhibir la sed después de beber en más del 50% de los valores estimulados es la más útil de estas alteraciones, ya que es un potente indicador diagnóstico de polidipsia primaria.

Estudios adicionales de diabetes insípida

Una vez que se establece un diagnóstico de DIC, está indicada una RM de la región hipotalámico-neurohipofisaria. Las imágenes de RM ponderadas en T1 muestran un punto brillante clásico en la neurohipófisis¹² ocasionado por la AVP almacenada en gránulos neurosecretorios.^{29,172-175} El punto brillante está presente en más del 80% de las personas normales^{176,177} y ausente en la mayoría de los pacientes con diabetes insípida central.¹⁷⁸ Algunos pacientes con diabetes insípida hipotalámica/neurohipofisaria familiar pueden presentar un punto brillante en la neurohipófisis al comienzo de la enfermedad, cuando la diabetes insípida es parcial; sin embargo, el punto brillante desaparece a medida que las neuronas secretoras de AVP disminuyen en número y la carencia de AVP empeora.¹⁷⁹

El punto brillante de la neurohipófisis disminuye con un estímulo prolongado a la secreción de vasopresina¹⁸⁰ y se ha comunicado de manera variable en otros trastornos poliúricos. En la polidipsia primaria se suele observar el punto brillante.^{174,181} Se ha comunicado que en la diabetes insípida nefrótica el punto brillante está ausente en algunos pacientes,¹⁷⁴ pero presente en otros.^{174,182} Los pacientes con diabetes insípida nefrótica presentan elevadas concentraciones de vasopresina

en el plasma y están deshidratados de forma crónica, por lo que la neurohipófisis podría presentar una reducción de los depósitos de vasopresina. Del mismo modo, con la sobrecarga osmótica de la diabetes mellitus sin tratamiento o la diabetes insípida transitoria del embarazo, la neurohipófisis puede presentar una reducción de vasopresina, y el punto brillante se pierde de forma pasajera solo para reaparecer con la resolución de la afección subyacente.^{180,183}

Las pruebas de imagen del hipotálamo también son importantes para establecer si las alteraciones estructurales de la neurohipófisis son responsables de la DIC. Dado que el 90% de las neuronas de vasopresina deben ser destruidas para producir una DIC sintomática,^{113,184} una lesión expansiva debe o bien destruir una gran área del hipotálamo o bien situarse donde convergen las vías de los núcleos supraóptico y paraventricular en la base del hipotálamo, por encima del tallo hipofisario. Los adenomas hipofisarios limitados dentro de la silla turca no provocan una diabetes insípida.¹¹³ Con frecuencia, las enfermedades del tallo hipofisario producen una DIC y se enumeran en la [tabla 10.1](#). Cuando existe un diagnóstico de DIC, el engrosamiento del tallo se suele asociar con la ausencia del punto brillante de la neurohipófisis, y está indicada la búsqueda de enfermedades generalizadas.¹⁰¹ Un engrosamiento del tallo con una insuficiencia adenohipofisaria simultánea es especialmente indicativo de enfermedad generalizada causal.^{185,186} Un reciente estudio retrospectivo ha señalado que las imágenes de secuencia T2 DRIVE del tallo hipofisario son tan fiables que es innecesario el realce con gadolinio.¹⁸⁷

En ausencia de causas estructurales de DIC en la RM, es importante reconocer que en algunos casos de germinoma el tumor puede ser indetectable en las exploraciones iniciales. Por lo tanto, especialmente en niños y adultos jóvenes que son más vulnerables a los tumores de células germinativas, se deberían medir marcadores como la gonadotropina coriónica humana β (β hCG) y la α -fetoproteína (AFP) en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo si el índice de sospecha clínica es lo suficientemente alto. Además, se debería obtener una RM repetida cada 3-6 meses durante los primeros 2 años de seguimiento.^{185,186,188,189} Si las pruebas de imagen de seguimiento muestran una disminución en el tamaño del tallo, un diagnóstico probable es una infundibuloneurohipofisitis.¹⁹⁰ A menudo, con una infundibuloneurohipofisitis aparecen inicialmente aumentos de tamaño, pero los aumentos mantenidos durante un período de 2 años requieren una biopsia del tallo hipofisario.

Otros estudios vienen sugeridos por las circunstancias clínicas; si se sospecha una histiocitosis X, se debería realizar un estudio radiológico esquelético. La sarcoidosis puede mostrarse mediante cambios torácicos clásicos radiográficos o en la tomografía computarizada (TC) o una elevación de la actividad sérica de la enzima convertidora de la angiotensina. Cuando la RM de la hipófisis es normal, se deberían tener en cuenta las variantes autoinmunitarias de la DIC; los estudios de pacientes clasificados como DIC «idiopática» han mostrado la presencia de anticuerpos contra las neuronas de AVP y una elevada incidencia de enfermedades autoinmunitarias relacionadas, con más frecuencia una enfermedad tiroidea.¹¹¹

Tratamiento de las enfermedades poliúricas

Diabetes insípida central en pacientes ambulatorios

El tratamiento de la DIC depende de la regulación del aporte y la eliminación de agua. Dado que la sed es normal en la DIC, el consumo de agua se autorregula. La reposición de la AVP ausente generalmente se realiza con desmopresina,^{191,192} un análogo sintético de la vasopresina en el que la sustitución de D-arginina reduce notablemente la actividad presora y la eliminación de la amina terminal aumenta la semivida (v. [fig. 10.1](#)). Estos dos cambios producen una sustancia casi 2.000 veces más específica para la antidiuresis que la vasopresina L-arginina natural.¹⁹³ La desmopresina está disponible en comprimidos para administración oral, un liofilizado para administración sublingual

(bucodispersable), una solución para administración intranasal y una solución para uso parenteral.¹⁹⁴ La mayoría de los pacientes prefieren comprimidos de desmopresina (0,1 y 0,2 mg); los preparados orales son eficaces y, a diferencia de los aerosoles nasales, la absorción no se ve alterada por las infecciones nasales. Sin embargo, la actividad de la peptidasa intestinal puede producir una mayor degradación antes de la absorción, por lo que los comprimidos deberían tomarse 1 h antes o 2 h después de las comidas. Existen datos que indican que los comprimidos bucodispersables de desmopresina (60, 120 y 240 μ g) son más aceptables en algunos niños.¹⁹⁵ Como el grado de carencia de AVP es variable entre los pacientes, la posología y la frecuencia de la desmopresina también son muy variables.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ Algunos pacientes con una DIC parcial necesitan una dosis única antes de acostarse para evitar la nicturia, mientras que algunos pacientes con una carencia completa de AVP necesitan desmopresina de dos a cuatro veces al día. La duración total de la acción de la desmopresina será habitualmente de 6 a 18 h, según la vía de administración.

Cuando una dosis de desmopresina es suficiente para provocar una respuesta terapéutica estable, un mayor incremento de la dosis (p. ej., duplicando) produce un aumento moderado en la duración de solo unas pocas horas,^{196,197} compatible con la semivida de la desmopresina en el plasma. Rara vez la dosis máxima supera los 0,2 mg por vía oral o los 20 μ g por vía intranasal (dos nebulizaciones) administrados dos o tres veces al día (habitualmente tres para los comprimidos y dos para las intranasales).¹⁹⁷ Para una mayor flexibilidad con la administración intranasal, se puede enseñar al paciente a usar el catéter intranasal.¹⁹² La desmopresina administrada por vía parenteral (viales de 2 ml de 4 μ g/ml) solo es necesaria para pacientes ambulatorios durante una enfermedad intercurrente.¹⁹⁷ La desmopresina administrada por vía parenteral proporciona una respuesta terapéutica prácticamente idéntica cuando se administra como un bolo intravenoso, por vía intramuscular o subcutánea,¹⁹⁷ y la administración parenteral es de 5 a 20 veces tan potente como una dosis administrada por vía intranasal.^{192,197} Los estudios publicados han comunicado una mayor respuesta antidiurética a la desmopresina en mujeres y ancianos.¹⁹⁹

La hiponatremia es una complicación frecuente del tratamiento con desmopresina. Una hiponatremia leve (sodio plasmático de 131-134 mmol/l) aparece en el 27% de las muestras sanguíneas ambulatorias en pacientes con sed inalterada y, en el 15% de las muestras de sangre, el sodio sérico es inferior a 130 mmol/l.⁸⁰ Esto refleja la tendencia en los seres humanos de beber por placer o con fines sociales; como la desmopresina produce un efecto antidiurético continuo, no aparece la inhibición fisiológica habitual de la AVP endógena que ocurre durante la bebida, con la consiguiente hiponatremia por dilución. La hiponatremia observada por la desmopresina es lo suficientemente grave como para provocar un ingreso hospitalario en el 6% de los pacientes.⁸⁰ La hiponatremia es especialmente problemática en los lactantes, que consumen una gran parte de sus calorías como leche artificial líquida o leche materna, y en quienes el tratamiento con desmopresina puede ocasionar consecuencias imprevisibles en el sodio sérico y el riesgo de hiponatremia sintomática.²⁰⁰ Se puede reducir el riesgo de hiponatremia por dilución con cualquiera de las tres pautas posológicas de desmopresina:

1. Omitir una dosis completa una vez a la semana para permitir que se produzca una acuaresis; esto resulta eficaz, pero desagradable para el paciente.
2. Retrasar una dosis de desmopresina una o dos veces a la semana hasta que el paciente orine dos o tres veces.
3. Retrasar cada dosis de desmopresina hasta que el paciente comience a orinar.

En la práctica, los pacientes varían en cuanto a cuál de estos métodos prefieren.

La hipernatremia es mucho menos frecuente en pacientes ambulatorios, ya que el mecanismo inalterado de la sed asegura que el aporte de líquidos sea suficiente para satisfacer las necesidades fisiológicas; solo el 1% de las concentraciones plasmáticas de sodio ambulatorias se

encuentran por encima del intervalo de referencia normal.⁸⁰ En pacientes con una DI con adipsia, la hipernatremia ambulatoria es mucho más frecuente y aparece hasta en el 20% de las muestras de sangre.

Diabetes insípida central en pacientes hospitalizados

Aunque la hipernatremia es infrecuente en pacientes ambulatorios con sed normal, la incidencia es mucho mayor durante la enfermedad intercurrente, especialmente si el paciente está vomitando y no puede absorber la desmopresina oral. Por consiguiente, se debe prestar mucha atención al equilibrio hidroelectrolítico cuando los pacientes son ingresados con carácter urgente. Si el paciente presenta una deshidratación hipernatrémica intensa, se debería plantear la anticoagulación para evitar complicaciones trombóticas. Del mismo modo, si un paciente recibe líquidos por vía intravenosa, se necesitan cálculos electrolíticos frecuentes para garantizar que no aparezca una hiponatremia por dilución, especialmente si se utilizan líquidos hipotónicos, como soluciones de dextrosa. En pacientes con una alteración de la sed, la hipernatremia y la hiponatremia son ambas mucho más frecuentes, y es más decisiva la necesidad de una vigilancia cuidadosa del equilibrio hidroelectrolítico.⁸⁰

Diabetes insípida central en pacientes neuroquirúrgicos

No es infrecuente una poliuria pasajera debida a una DIC tras una cirugía hipofisaria; es más frecuente después de una cirugía extensa para adenomas hipofisarios más grandes o un craneofaringioma. El diagnóstico se realiza por la presencia de la tríada clásica de poliuria, hipernatremia y orina diluida después de la exclusión de otras posibilidades, como la diabetes mellitus y el tratamiento con manitol. A veces, tras la cirugía la diuresis es el resultado de la retención hídrica durante la intervención. Durante las intervenciones quirúrgicas se libera vasopresina y el líquido administrado queda retenido. Cuando disminuye el estrés de la cirugía, descendiendo la concentración de vasopresina y el líquido retenido se elimina. Si se intenta hacer coincidir la diuresis con una mayor infusión de líquidos, la poliuria persistente podría confundirse con una diabetes insípida. En caso de duda, se debería detener la infusión de los líquidos hasta que se produzca un moderado aumento en el sodio sérico. Si disminuye la diuresis y el sodio sérico permanece normal, la poliuria se debía a la eliminación de líquido retenido de forma fisiológica. Si el sodio sérico comienza a aumentar mientras la osmolalidad urinaria es baja y se produce una respuesta positiva a la desmopresina administrada, se puede establecer el diagnóstico de diabetes insípida.²⁰¹ Si la duración de la diabetes insípida es bastante pasajera, es aceptable tratar este problema sencillamente con la reposición de líquidos, por vía parenteral u oral. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que presentan diabetes insípida requieren desmopresina de 0,5 a 2 µg por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. La diuresis se reducirá en 1 a 2 h y la duración del efecto es de 6 a 24 h. Se debería llevar cuidado de que no se proporcionen líquidos intravenosos hipotónicos en exceso después de administrar desmopresina, ya que la combinación puede conducir a una intensa hiponatremia.²⁰² Dado que siempre existe la posibilidad de que aparezca una respuesta trifásica debido al daño del tallo hipofisario, se recomienda que la poliuria sea recurrente antes de tomar la decisión de administrar dosis posteriores de desmopresina.²⁰³

Tras un traumatismo craneoencefálico, la diabetes insípida aguda puede ser tratada de manera parecida a la recomendada para los pacientes después de una cirugía hipofisaria; como el paciente con un traumatismo craneoencefálico tiene más probabilidades de sufrir un coma o un deterioro cognitivo y, por lo tanto, no puede depender de la sed, es más probable que aparezca una hipernatremia. Dado que un paciente comatoso debe recibir líquidos por vía parenteral, es importante vigilar la concentración sérica de sodio con regularidad para comprobar si se produce una hiponatremia por dilución. En estudios prospectivos se ha demostrado que, tras un traumatismo craneoencefálico, la diabetes insípida persistente es un factor predictivo de desenlace mortal, tal vez porque es una manifestación de un aumento de la presión intracraneal y una hernia inminente.²⁰⁴

Diabetes insípida con adipsia

La combinación de sed atenuada y diabetes insípida confiere un alto riesgo de hipernatremia grave. Además, cuando los pacientes son tratados con desmopresina, corren el riesgo de presentar una hiponatremia. Es preferible un tratamiento cuidadosamente vigilado de una dosis fija de desmopresina para mantener la antiuresis crónica y un volumen prescrito de aporte de líquidos.^{205,206} Se puede usar el peso diario para orientar el aporte, y el seguimiento frecuente con medición del sodio sérico resulta esencial para garantizar que estos pacientes no presenten una hiperhidratación cerebral con hiponatremia o una deshidratación recurrente con hipernatremia. Se ha comunicado que los pacientes con DI con adipsia sufren complicaciones trombóticas cuando se deshidratan de forma intensa, y deberían ser anticoagulados de manera profiláctica cuando ingresan con una enfermedad intercurrente grave. Aunque el abordaje del equilibrio hidroelectrolítico es la prioridad clínica para los endocrinólogos, es importante enfocar de manera integral la complicación hipotalámica asociada con la DI con adipsia. La apnea del sueño puede responder al tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o modafinilo, y también es importante el tratamiento para la obesidad hipotalámica asociada.¹¹⁷ Este grupo de pacientes presenta elevadas tasas de mortalidad y requiere un abordaje muy cuidadoso.

Tratamiento de la diabetes insípida en el embarazo

La desmopresina es el único tratamiento recomendado para la diabetes insípida durante el embarazo. La desmopresina posee del 2 al 25% de la actividad oxiotóxica de la lisina vasopresina o la arginina vasopresina¹⁹³ y se puede usar con una estimulación mínima de los receptores de oxitocina del útero.^{141,207} La desmopresina no es destruida por la cisteína aminopeptidasa (oxitocinasa) del embarazo,^{141,208} y se informa que es segura tanto para la madre como para el feto.^{209,210} Durante el parto, las pacientes pueden mantener un aporte oral suficiente y, por lo tanto, están a salvo para continuar con la administración de desmopresina. Los médicos deberían llevar cuidado con la administración excesiva de líquidos por vía parenteral durante el parto, porque estas pacientes no podrán eliminar el líquido y pueden sufrir una hiperhidratación cerebral y una hiponatremia. Después del parto, disminuye la oxitocinasa plasmática, y las pacientes pueden recuperarse por completo o encontrarse asintomáticas con respecto al aporte de líquidos y la eliminación de orina.

Tratamiento de la diabetes insípida nefrógena

El suficiente aporte de agua es la base del tratamiento de la DIN, ya que rara vez es posible la inhibición farmacológica de la resistencia renal a la AVP. La diabetes insípida nefrógena no responde al tratamiento con desmopresina, aunque, en ocasiones, las anomalías parciales presentan una respuesta limitada a altas dosis de desmopresina.^{211,212} En la DIN congénita, el tratamiento dirigido a reducir la poliuria sintomática es abordado fundamentalmente al provocar la contracción del volumen plasmático mediante una alimentación hiposódica y un diurético tiazídico. Se ha planteado la hipótesis de que la contracción del volumen del líquido extracelular, la disminución de la velocidad de filtración glomerular, la reabsorción tubular proximal de sodio y agua, y la disminución del aporte de líquidos al túbulo colector ocasionan una disminución del volumen de orina.²¹³ Los estudios también han demostrado que los diuréticos tiazídicos pueden aumentar la acuaporina 2 independiente de la vasopresina.²¹⁴ Todos los diuréticos tiazídicos parecen tener efectos similares. Puede ser necesaria la reposición de potasio y/o la administración conjunta de un diurético ahorrador de potasio, ya que la hipopotasemia puede empeorar la resistencia renal a la AVP. El efecto de las tiazidas puede ser aumentado mediante la administración simultánea de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), pero

esta combinación es nefrotóxica, y es imprescindible un seguimiento cuidadoso de la función renal. Se ha comunicado que los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) con menos efecto gastrointestinal (GI) disminuyen la pérdida de agua, pero no se ha documentado la seguridad a largo plazo.¹⁵⁶

La diabetes insípida nefrótica medicamentosa debería tratarse deteniendo la sustancia causal si es posible. La persistencia de la diabetes insípida nefrótica puede tratarse con hidroclorotiacida y amilorida. La contracción del volumen plasmático producida por los diuréticos tiazídicos puede disminuir la eliminación de litio y predisponer a la toxicidad por este fármaco.^{160,215} El diurético amilorida bloquea los canales de sodio en la membrana luminal de las células de los túbulos colectores e inhibe la reabsorción de litio, una ventaja extraordinaria en el tratamiento de la diabetes insípida nefrótica provocada por litio.²¹⁶ En estudios en animales de diabetes insípida nefrótica provocada por litio, el tratamiento con amilorida aumentó las concentraciones de transportadores tanto de acuaporina 2 como de urea.¹⁵⁷

Los estudios han comunicado la posibilidad de rescatar receptores mutantes en la DIN. En la DIN autosómica dominante de tipo 2, la proteína receptora mal plegada queda apresada en el sistema de control de calidad del retículo endoplásmico, pero, en algunos casos, la anomalía afecta al transporte del receptor, y si el receptor llegara a la membrana celular respondería a la vasopresina. Se ha informado de que los antagonistas de los receptores V₂ (vaptanes) actúan como chaperonas farmacológicas que se combinan con el receptor mal plegado, cambiando la conformación para permitir la maduración y el transporte a la membrana plasmática, donde la vasopresina (en exceso de los vaptanes) provocaría la activación del receptor.²¹⁷⁻²¹⁹ Recientemente se han publicado estudios similares de rescate con agonistas de receptores V₂ distintos de los péptidos. Estos agonistas se combinan con el receptor mutante apresado en el retículo endoplásmico y permiten la maduración del receptor mutante. Luego, el receptor rescatado es introducido en la membrana celular y, cuando es estimulado por la vasopresina o la desmopresina, genera suficiente AMPc para mover la acuaporina 2 del citoplasma a la membrana celular a fin de mejorar el transporte de agua.^{218,219} Los antagonistas distintos de los péptidos que funcionan como chaperonas son un nuevo posible tratamiento para la diabetes insípida nefrótica, especialmente en pacientes con un trastorno parcial.²²⁰ Se recomienda la secuenciación de genes en todas las familias con una DIN debido al pequeño tamaño de los genes que se van a secuenciar y al valor de la información.¹⁴⁹ En los trastornos ligados al cromosoma X, las mujeres portadoras pueden ser distinguidas de las mujeres no portadoras, por lo que se sabrá qué hijos de hermanos están en riesgo y requieren una observación especial al nacer. Las pruebas moleculares de los recién nacidos confirmarán la necesidad de un tratamiento a largo plazo para evitar complicaciones en los niños afectados y obviar la necesidad de la prueba de la sed u otras pruebas en niños no afectados.^{152,221}

Tratamiento de la polidipsia primaria

El tratamiento de la polidipsia primaria implica la reducción del aporte excesivo de líquidos, que se realiza mejor de forma gradual para permitir que los pacientes alcancen lentamente un grado de consumo que reduzca el volumen de orina por debajo de las cifras poliúricas (50 ml/kg de peso corporal). Las medidas para reducir la sequedad bucal (p. ej., trocitos de hielo, caramelos duros para estimular el flujo salival) son complementos útiles para reducir la sed. Se han intentado tratamientos farmacológicos, pero sin datos constantes de éxito.

Diabetes insípida junto con otras decisiones terapéuticas

Intervenciones quirúrgicas ordinarias

En todos los casos debería realizarse una consulta preoperatoria al cirujano, el anestesiólogo y el endocrinólogo/nefrólogo. Para la mayoría

de las intervenciones quirúrgicas ordinarias, el paciente no está inconsciente durante un período de tiempo lo suficientemente largo como para requerir algo más que la administración de la dosis habitual de desmopresina y un control cuidadoso de los líquidos durante la cirugía para evitar la hiperhidratación. Si el paciente está tomando desmopresina por vía oral y se encuentra en dieta absoluta, se puede administrar una dosis parenteral antes de la intervención. Es fundamental una vigilancia estrecha del sodio sérico. En la DIN debería producirse un mayor énfasis en la reposición de líquidos para evitar la deshidratación y la hipernatremia.²²²

Panhipopituitarismo

Los pacientes con diabetes e insuficiencia adenohipofisaria concomitante corren el riesgo de presentar una hiponatremia, ya que la carencia de cortisol se asocia con una alteración de la eliminación del agua. Los pacientes que omiten sus dosis de hidrocortisona son vulnerables a la hiponatremia provocada por la desmopresina.

Encefalopatía hipertónica

La encefalopatía hipertónica es infrecuente en la diabetes insípida y solo se observa cuando se produce un aporte insuficiente de líquidos en un paciente con adipsia o en un paciente que está inconsciente y no recibe el aporte suficiente de líquidos. Otros procesos además de la diabetes insípida son causas más frecuentes de encefalopatía hipernatémica. La afección se asocia con la pérdida de líquidos hipotónicos por el riñón o los intestinos, o por pérdidas insensibles; o podría aparecer tras la administración de líquidos hipertónicos con sodio o una sobrealimentación.²²³ La hipernatremia conduce al desplazamiento osmótico del agua fuera de las células y deshidratación celular. Los estudios indican que dentro de las células del cerebro se generan osmoles idiógenos, fundamentalmente polioles, trimetilaminas y aminoácidos, por lo que el grado de contracción celular es menor que el que ocurriría según el grado de hipernatremia.²²⁴ La pérdida de agua del cerebro ocurre en minutos, y los electrolitos entran en el cerebro en unas pocas horas, pero el aumento de osmoles orgánicos se produce durante varios días.²²⁵ Cuando se repone el líquido, los osmoles orgánicos intracelulares se disipan más lentamente que la disminución de la osmolalidad del líquido extracelular. Esta asincronía aumenta la posibilidad de un edema cerebral y un empeoramiento de la afección neurológica con el tratamiento excesivo de la hipernatremia.²²⁵ En la mayoría de los casos de diabetes insípida observada tras una neurocirugía o un traumatismo craneoencefálico, el diagnóstico se realizará en unas pocas horas y el tratamiento debería iniciarse de inmediato. En los casos en que se desconoce la duración de la hipernatremia, su grado de corrección no debería exceder los 0,5 mEq/l/h para evitar el edema cerebral y las convulsiones.^{223,221}

Síndrome de antidiuresis inadecuada

Se produce un SIAD cuando las concentraciones plasmáticas de vasopresina se encuentran elevadas en momentos en los que, en condiciones normales, la secreción fisiológica de vasopresina desde la neurohipofisis estaría inhibida de forma osmótica. La alteración clínica consiste en una disminución en la presión osmótica de los líquidos corporales, por lo que el signo patognomónico del SIAD es la hipoosmolalidad. Esto condujo a la identificación de los primeros casos bien descritos de este trastorno en 1957²²⁶ y los posteriores estudios clínicos que dieron lugar a la delimitación de las características esenciales del síndrome.²²⁷ Aunque inicialmente se denominó síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), el término SIAD es más adecuado en vista de la incapacidad para medir las concentraciones elevadas de vasopresina en algunos pacientes con este trastorno. Es necesario revisar primero la hipoosmolalidad y la hiponatremia antes de analizar los detalles específicos del SIAD.

Hipoosmolalidad e hiponatremia

Incidencia

La hipoosmolalidad es el trastorno más frecuente del equilibrio hidroelectrolítico que se encuentra en pacientes hospitalizados. La incidencia y la prevalencia de los trastornos hipoosmolares dependen de la naturaleza de la población de pacientes estudiada, así como de los métodos y criterios de laboratorio utilizados para diagnosticar la hiponatremia. La mayoría de los investigadores han utilizado la concentración sérica de sodio ($[Na^+]$) para determinar la incidencia clínica de hipoosmolalidad. Cuando la hiponatremia se define como una $[Na^+]$ sérica de menos de 135 mEq/l, se han observado prevalencias tan altas como del 15 al 38% en estudios de pacientes hospitalizados tanto agudos como crónicos.^{228,229} Sin embargo, las incidencias disminuyen al intervalo del 1 al 4% cuando solo se incluyen pacientes con $[Na^+]$ sérica por debajo de 130 a 131 mEq/l, lo que representa una cifra más adecuada a la cual definir la aparición de casos clínicamente importantes de este trastorno.²³⁰ Incluso con estos criterios más estrictos, se han notificado incidencias del 7 al 53% en pacientes geriátricos institucionalizados.²³¹ Aunque la hiponatremia y la hipoosmolalidad son bastante frecuentes, la mayor parte de los casos son relativamente leves y la mayoría son adquiridos durante el transcurso de la hospitalización. No obstante, la hiponatremia es clínicamente importante, porque: 1) la hipoosmolalidad intensa ($[Na^+]$ séricas < 120 mEq/l) se asocia con una morbilidad considerable;²³² 2) incluso una hipoosmolalidad relativamente leve puede evolucionar con rapidez a valores más peligrosos durante el transcurso del abordaje terapéutico de otros trastornos; 3) la corrección demasiado rápida de la hiponatremia en sí misma puede ocasionar una morbilidad neurológica grave,²³³ y 4) se ha observado que las tasas de mortalidad son de 3 a 60 veces más altas en pacientes incluso con grados asintomáticos de hipoosmolalidad en comparación con pacientes normonatrémicos.^{234,235}

Osmolalidad, tonicidad y $[Na^+]$ sérica

Como se analizó, en condiciones normales, la osmolalidad de los líquidos corporales se mantiene dentro de límites estrechos para cada individuo mediante la secreción de vasopresina regulada de forma osmótica y la sed. Se puede determinar la osmolalidad plasmática directamente midiendo el descenso del punto de congelación o la presión de vapor del plasma. Si no, se puede calcular indirectamente a partir de las concentraciones de los tres principales solutos del plasma:

$$\begin{aligned} pOsm \text{ (mOsm/kg H}_2\text{O)} &= 2 \times [Na^+] \text{ (mEq/l)} \\ &+ \text{glucosa (mg/dl)/18} \\ &+ \text{urea (mg/dl)/2,8} \end{aligned}$$

En la mayoría de las situaciones, la medida y el cálculo directos producen resultados comparables. Sin embargo, si bien cualquiera de estos métodos produce medidas válidas de la osmolalidad *total*, esto no siempre es equivalente a la osmolalidad *eficaz*, que, con frecuencia, se conoce como la «tonicidad» del plasma. Solo los solutos como el Na^+ y el Cl^- que son impermeables a la membrana celular y permanecen relativamente compartimentados dentro del espacio del líquido extracelular (LEC) son solutos eficaces, porque estos solutos crean gradientes osmóticos a través de las membranas celulares y regulan el desplazamiento osmótico del agua entre el compartimento del líquido intracelular (LIC) y el compartimento del LEC. Los solutos que penetran con facilidad las membranas celulares (p. ej., urea, etanol y metanol) no son solutos eficaces. Por lo tanto, para determinar si existe hiperosmolalidad o hipoosmolalidad clínicamente importante solo se deberían usar las concentraciones de solutos eficaces en el plasma.

El sodio y sus aniones acompañantes constituyen los principales solutos plasmáticos eficaces, así que hiponatremia e hipoosmolalidad suelen ser sinónimos. Sin embargo, existen dos situaciones en las que la hiponatremia no reflejará la verdadera hipoosmolalidad. La primera es la *seudohiponatremia*, que se produce por elevaciones acusadas de

lípidos o proteínas en el plasma. Si se mide la $[Na^+]$ sérica por espectrometría de emisión atómica de llama, la concentración de sodio por litro de plasma se encuentra artificialmente disminuida debido a la mayor proporción relativa del volumen plasmático que está ocupado por el exceso de lípidos o proteínas.²³⁶ Sin embargo, el aumento de proteínas o lípidos no cambiará de manera apreciable el número total de partículas de soluto en solución, por lo que la osmolalidad plasmática medida directamente no se verá afectada de forma considerable. La medición de la $[Na^+]$ sérica mediante electrodos específicos de iones, que hoy en día se utiliza con frecuencia por la mayoría de los laboratorios clínicos, está menos influida por altas concentraciones de lípidos o proteínas que la medición de la $[Na^+]$ sérica por espectrometría de emisión atómica de llama. Sin embargo, esto todavía puede ocurrir si la medición del electrodo se realiza con una muestra diluida del suero. La segunda situación en la que la hiponatremia no refleja la verdadera hipoosmolalidad plasmática se produce cuando existen en el plasma concentraciones elevadas de solutos eficaces distintos del Na^+ . La hiperosmolalidad inicial producida por el soluto adicional provoca un desplazamiento osmótico del agua desde el LIC al LEC que, a su vez, ocasiona una disminución por dilución en la $[Na^+]$ sérica. Una vez que se logra el equilibrio entre ambos compartimentos líquidos, la osmolalidad eficaz total permanece relativamente sin cambios. Esta situación aparece con mayor frecuencia con la hiperglucemia y constituye una causa frecuente de hiponatremia en pacientes hospitalizados, y representa hasta el 10-20% de todos los casos.²³⁴ En tales casos se puede evitar el diagnóstico erróneo de hipoosmolalidad verdadera midiendo la osmolalidad plasmática directamente o, si no, corrigiendo la $[Na^+]$ sérica medida para la elevación de glucosa. Tradicionalmente, este factor de corrección ha sido 1,6 mEq/l por cada aumento de 100 mg/dl en la concentración sérica de glucosa por encima de las cifras normales,²³⁷ pero algunos estudios han demostrado una relación más compleja entre la hiperglucemia y la $[Na^+]$ sérica e informaron de que un factor de corrección más preciso se encuentra más cerca de 2,4 mEq/l.²³⁸ Cuando el plasma contiene cantidades importantes de solutos sin medir, como diuréticos osmóticos, medios de contraste radiológicos y algunas toxinas (etanol, metanol y etilenglicol), no puede calcularse con precisión la osmolalidad plasmática y, en estas situaciones, la osmolalidad debe determinarse por medición directa.

Patogenia de la hipoosmolalidad

El agua se mueve libremente entre el LIC y el LEC; por lo tanto, la osmolalidad siempre será equivalente en ambos compartimentos líquidos. Dado que la mayor parte de los solutos corporales se componen de electrólitos, a saber, el Na^+ intercambiable (Na_1^+) en el LEC y el K^+ intercambiable (K_1^+) en el LIC, junto con sus aniones asociados, la osmolalidad corporal total (OSM_T) será en gran medida una función de estos parámetros²³⁹:

$$OSM_T = OSM_{LEC} = OSM_{LIC}$$

$$OSM_T = (LEC \text{ soluto} + LIC \text{ soluto}) / \text{agua corporal}$$

$$OSM_T = (2 \times Na_1^+ + 2 \times K_1^+ + \text{solutos sin electrólito}) / \text{agua corporal}$$

Según esta definición, la presencia de hipoosmolalidad plasmática indica un exceso relativo de agua a solutos en el LEC. Esto puede ser producido o bien por un exceso de agua corporal, lo que ocasiona una *dilución* de los solutos corporales restantes, o bien por una *reducción* de los solutos corporales, ya sea Na^+ o K^+ , en relación con el agua corporal. Esta clasificación es una simplificación excesiva, porque la mayoría de los estados hipoosmolares suponen componentes importantes tanto de reducción de solutos como de retención hídrica. No obstante, es conceptualmente útil para comprender los mecanismos subyacentes a la patogenia de la hipoosmolalidad y como marco para el tratamiento de los trastornos hipoosmolares.

Reducción de solutos

La reducción de los solutos corporales puede producirse por cualquier pérdida importante de LEC. Las pérdidas de líquidos corporales por sí mismas rara vez ocasionan una hipoosmolalidad, porque los líquidos corporales eliminados o secretados suelen ser isotónicos o hipotónicos en relación con el plasma y, por lo tanto, tienden a aumentar la osmolalidad plasmática. Cuando la hipoosmolalidad acompaña a las pérdidas de LEC, es el resultado de la reposición de las pérdidas de líquidos corporales por más soluciones hipotónicas, ya sea bebiendo o por infusión, diluyendo así los solutos corporales restantes. Si las pérdidas de solutos son acusadas, estos pacientes muestran signos de hipovolemia (p. ej., crisis addisoniana). Sin embargo, a menudo tales pacientes tienen una presentación clínica más engañosa, porque las deficiencias de volumen han sido parcialmente repuestas. Además, pueden no manifestar signos o síntomas de deshidratación celular, porque los gradientes osmóticos atraerán agua hacia el LIC, que es relativamente hipertónico en relación con el LEC con reducción de solutos. Por lo tanto, los datos clínicos de hipovolemia apoyan firmemente la reducción de solutos como la causa de la hipoosmolalidad plasmática, pero la ausencia de una hipovolemia clínicamente evidente nunca elimina por completo esta posibilidad. Aunque las pérdidas de solutos del LEC son responsables de la mayoría de los casos de hipoosmolalidad provocada por la reducción (de solutos), la pérdida de solutos del LIC también puede ocasionar una hipoosmolalidad como consecuencia de los desplazamientos osmóticos de agua desde el LIC hacia el LEC. Este mecanismo contribuye a algunos casos de hipoosmolalidad provocada por diuréticos en los que, a menudo, se produce una reducción del K^+ corporal total.²⁴⁰

Retención hídrica

A pesar de la importancia de la reducción de solutos en algunos pacientes, la mayoría de los casos de hipoosmolalidad clínicamente importante son producidos por aumentos en el agua corporal total más que por pérdidas primarias de solutos extracelulares. Esto puede producirse o bien por la eliminación renal de agua libre o bien por el consumo excesivo de agua libre. El primero explica la mayoría de los trastornos hipoosmolares, porque los riñones normales presentan la suficiente capacidad de dilución como para permitir la eliminación de 18 a 24 l/día de agua libre. En ocasiones, en algunos pacientes psiquiátricos se observan consumos de esta magnitud, pero no en la mayoría de los pacientes con SIAD, en los que el consumo promedio de líquidos es de 2 a 3 l/día.²⁴¹ Por consiguiente, la hipoosmolalidad por dilución suele ser el resultado de una alteración de la eliminación renal de agua libre. Los mecanismos renales responsables de las alteraciones en la eliminación de agua libre pueden ser agrupados de acuerdo con si la alteración *principal* en la eliminación de agua libre tiene lugar en las porciones proximales o distales de la nefrona, o en ambas. Cualquier trastorno que lleve a una disminución en la velocidad de filtración glomerular provoca una mayor reabsorción tanto de Na^+ como de agua en el túbulo proximal. Como consecuencia, la capacidad de eliminar agua libre es limitada debido a la disminución del aporte de líquido tubular a la nefrona distal. Los trastornos que producen una disminución de la velocidad de filtración glomerular en ausencia de pérdidas importantes de LEC son, en su mayor parte, estados formadores de edemas asociados con una disminución de la volemia arterial eficaz (VAE) y un hiperaldosteronismo secundario.²⁴² Aunque estas afecciones se caracterizan por una mayor reabsorción proximal tanto de Na^+ como de líquidos, la retención hídrica también es consecuencia de la mayor reabsorción distal ocasionada por aumentos estimulados, en los que actúan como mediadores barorreceptores no osmóticos, en las concentraciones plasmáticas de vasopresina. Las alteraciones de la nefrona distal en la eliminación de agua libre se caracterizan por la incapacidad de diluir al máximo el líquido tubular. Estos trastornos se suelen asociar con anomalías en la secreción de vasopresina. Así como los trastornos hipoosmolares provocados por la reducción (de solutos) suelen incluir un componente importante de alteraciones

secundarias de la eliminación de agua libre, la mayoría de los trastornos hipoosmolares provocados por la dilución también suponen grados considerables de reducción secundaria de solutos. Esto se describe más adelante con el SIAD.

Algunos trastornos de dilución no encajan bien en ninguna de las categorías, en concreto la hiponatremia que a veces aparece en pacientes que ingieren grandes volúmenes de cerveza con poco aporte de alimentos durante períodos prolongados, llamada «potomanía de cerveza».²⁴³ Aunque el volumen de líquido ingerido puede no parecer lo suficientemente excesivo como para sobrepasar los mecanismos de dilución renal, la eliminación de agua libre está limitada por una eliminación muy baja de solutos urinarios, lo que provoca una retención hídrica y una hiponatremia por dilución.

Adaptación a la hiponatremia: regulación del volumen del LIC y el LEC

Muchos estudios anteriores han propuesto que los efectos combinados de la retención hídrica más la eliminación urinaria de solutos no pueden explicar suficientemente el grado de hipoosmolalidad plasmática observada en los pacientes.^{227,244} Esta observación llevó a la teoría de la *inactivación celular de solutos*, que propuso que, a medida que la osmolalidad del LEC disminuye, el agua se desplaza hacia las células a lo largo de gradientes osmóticos, haciendo que las células se hinchen; en algún momento durante esta expansión de volumen, teóricamente las células «inactivan» de forma osmótica algunos de sus solutos intracelulares como mecanismo de defensa para evitar el edema celular continuo con posteriores efectos perjudiciales sobre la función y supervivencia celular. Este efecto disminuiría la osmolalidad intracelular permitiendo que el agua se desplace de vuelta del LIC al LEC, lo que empeoraría aún más la hipoosmolalidad provocada por la dilución. A pesar del atractivo de esta teoría, su validez nunca ha sido demostrada de manera concluyente en estudios en seres humanos ni en animales. Una teoría alternativa es que el volumen celular es mantenido en condiciones hipoosmolares mediante la salida de solutos intracelulares como el potasio.²⁴⁵ Yannet²⁴⁶ describió por primera vez la regulación del volumen cerebral completo a través de las pérdidas de electrólitos, que ha sido reconocida durante mucho tiempo como el mecanismo por el cual el cerebro es capaz de adaptarse a la hiponatremia y limitar el edema cerebral a niveles subletales.²⁴⁷ Tras el reconocimiento de que los compuestos orgánicos de bajo peso molecular, llamados *osmolitos orgánicos*, también constituyen un componente osmótico importante de una amplia variedad de células, los estudios demostraron la acumulación de estos compuestos en respuesta a la hiperosmolalidad tanto en el tejido renal²⁴⁸ como cerebral²⁴⁹ y, por el contrario, que el cerebro también pierde osmolitos orgánicos además de electrólitos durante la regulación del volumen en situaciones hipoosmolares en animales experimentales^{250,251} y en pacientes humanos.²⁵² Estas pérdidas ocurren relativamente rápido (en 24-48 h en las ratas) y pueden representar hasta un tercio de las pérdidas de solutos cerebrales durante la hiponatremia.²⁵³ Tales pérdidas coordinadas de electrólitos y osmolitos orgánicos de las células cerebrales permiten una regulación eficaz del volumen cerebral durante la hiponatremia crónica.

Si bien estudios recientes sobre la regulación del volumen durante la hiponatremia se han centrado en el cerebro, todas las células regulan el volumen mediante pérdidas celulares tanto de electrólitos como de solutos orgánicos en diversos grados. Sin embargo, los procesos reguladores del volumen no se limitan a las células. En la mayoría de los casos de hiponatremia provocada por antidiuresis estimulada y retención hídrica, la natriuresis también regula los volúmenes del LEC y los espacios intravasculares. Las observaciones, tanto experimentales como clínicas, son compatibles con la regulación del volumen del LEC a través de pérdidas secundarias de solutos. Primero, las concentraciones de la mayoría de los componentes sanguíneos además del Na^+ y el Cl^- no se encuentran disminuidas en pacientes con un SIAD,²⁵⁴ lo que indica que el volumen plasmático no está tan expandido como sería

de prever sencillamente por las disminuciones medidas en la $[Na^+]$ sérica. En segundo lugar, nunca se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes con un SIAD, nuevamente datos contra una expansión importante de la volemia arterial. En tercer lugar, los resultados de estudios en animales tanto en perros²⁵⁵ como en ratas²⁵⁶ han indicado que un componente importante de la hiponatremia crónica es atribuible a pérdidas secundarias de Na^+ más que a retención hídrica; las contribuciones relativas de la retención hídrica frente a la pérdida de sodio varían con la duración y la gravedad de la hiponatremia: se encontró que la retención hídrica era la principal causa de la disminución de la $[Na^+]$ sérica en las primeras 24 h de hiponatremia provocada en ratas, pero la reducción de Na^+ se convirtió entonces en el factor etiológico predominante después de períodos más largos (7-14 días) de hiponatremia mantenida, especialmente con $[Na^+]$ séricas muy bajas (< 115 mEq/l).²⁵⁶ Por último, múltiples estudios de volúmenes de compartimentos líquidos corporales en pacientes hiponatremicos no han demostrado una expansión del plasma ni del LEC. Por ejemplo, un informe de mediciones de los espacios de líquidos corporales con técnicas de dilución de isótopos en pacientes hiponatremicos y normonatremicos con carcinoma microcítico de pulmón no mostró diferencias entre los dos grupos con respecto al espacio de sodio intercambiable, el volumen del LEC por distribución de $^{35}SO_4$ ni el agua corporal total.²⁵⁷ La figura 10.5 explica de forma esquemática los procesos reguladores de volumen que aparecen en respuesta a la retención hídrica provocada por antidiuresis inadecuada.

Diagnóstico diferencial de la hiponatremia y la hipoosmolalidad

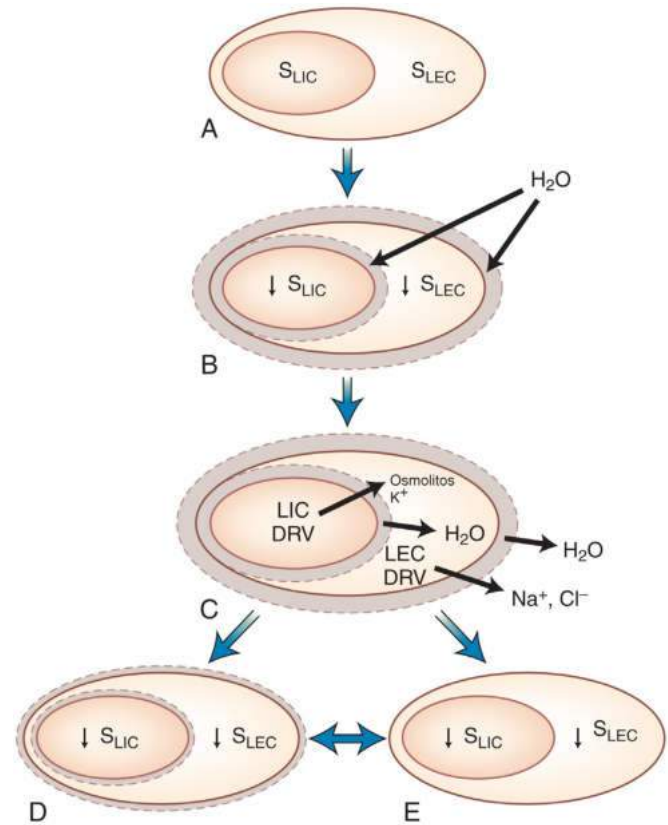
Debido a la multitud de trastornos que producen hipoosmolalidad y al hecho de que muchos implican a más de un mecanismo patológico, no siempre es posible un diagnóstico definitivo en el momento de la presentación inicial. Sin embargo, un abordaje según parámetros clínicos del estado del volumen del LEC y la concentración urinaria de sodio generalmente permite una clasificación suficiente para las decisiones adecuadas con respecto al tratamiento inicial y la evaluación adicional.

Disminución del volumen de líquido extracelular

Una hipovolemia clínicamente detectable siempre significa una reducción de los solutos corporales totales. Una $[Na^+]$ urinaria baja indica una causa distinta de la renal y una respuesta renal adecuada. Una $[Na^+]$ urinaria alta indica que son más probables las causas renales de reducción de solutos. El tratamiento con diuréticos tiacídicos es la causa más frecuente de pérdida de solutos renales,²⁴⁰ especialmente en los ancianos,²⁵⁸ pero se debe tener en cuenta la carencia de mineralocorticoides como consecuencia de una insuficiencia suprarrenal o una resistencia a los mineralocorticoides, así como (con menor frecuencia) pérdidas de solutos renales debido a una nefropatía de pérdida de sal (p. ej., poliquistosis renal, nefritis intersticial o quimioterapia).

Aumento del volumen de líquido extracelular

Una hipervolemia clínicamente detectable siempre significa un exceso de Na^+ corporal total. En estos pacientes, la hipoosmolalidad se produce por una expansión aún mayor del agua corporal total ocasionada por una notable reducción en la tasa de eliminación del agua (y, a veces, una mayor tasa de ingestión de agua). El deterioro en la eliminación de agua es secundario a una disminución de la VAE,²⁴² que aumenta la reabsorción del filtrado glomerular no solo en la nefrona proximal, sino también en los túbulos distales y colectores por la secreción estimulada de vasopresina. Por lo general, estos pacientes presentan una $[Na^+]$ urinaria bajo debido al hiperaldosteronismo secundario. Sin embargo, en ciertas afecciones, la $[Na^+]$ urinaria puede estar elevada si existe un tratamiento diurético concomitante, una diuresis de solutos (p. ej., glucosuria en diabéticos) o tras un tratamiento exitoso de la enfermedad subyacente (p. ej., mejora del gasto cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva).



• **Figura 10.5** Explicación esquemática de posibles cambios en los volúmenes de los compartimentos de líquidos de todo el cuerpo en diversos momentos durante la adaptación a la hiponatremia. **A.** En condiciones basales, las concentraciones de solutos eficaces en el líquido extracelular ($[S]_{LEC}$) y en el líquido intracelular ($[S]_{LIC}$) se encuentran en equilibrio osmótico. **B.** Durante la primera fase de la retención hídrica como consecuencia de una antidiuresis inadecuada, el exceso de agua se distribuye a lo largo del agua corporal total, provocando la expansión de los volúmenes de LEC y LIC (líneas de puntos), con disminuciones equivalentes de diluciones tanto en $[S]_{LIC}$ como en $[S]_{LEC}$. **C.** En respuesta a la expansión del volumen, se producen disminuciones reguladoras del volumen (DRV) compensadoras para reducir el contenido de solutos eficaces del LEC (mediante diuresis de presión y factores natriuréticos) y del LIC (mediante una mayor salida de electrolitos y osmolitos en la que actúan como mediadores los canales activados por el estiramiento y la reducción de la síntesis de osmolitos y transportadores de absorción de osmolitos). **D y E.** Si ambos procesos se completan, como en condiciones de restricción de líquidos, se puede alcanzar una situación de equilibrio final en la que los volúmenes del LIC y el LEC han regresado a valores normales, pero $[S]_{LIC}$ y $[S]_{LEC}$ permanecen bajos. En la mayoría de los casos, no se alcanza esta situación de equilibrio final, y persisten grados moderados de expansión del LEC y el LIC, aunque son considerablemente menores de lo que cabría predecir por la disminución de la osmolalidad corporal (**D**). Por consiguiente, el grado en que la hiponatremia es el resultado de la dilución debida a la retención hídrica frente a la reducción de solutos de los procesos reguladores de volumen puede variar notablemente, según la fase de adaptación en la que se encuentre el paciente y las velocidades relativas a las que se producen los diferentes procesos compensadores. Por ejemplo, el retraso de las DRV del LIC puede empeorar la hiponatremia debido a los desplazamientos de agua intracelular al LEC a medida que los osmolitos orgánicos intracelulares son expulsados y posteriormente metabolizados; esto probablemente explica algún componente de la hiponatremia que no fue explicado por la combinación de la retención hídrica y la eliminación de sodio en los primeros estudios clínicos. (Tomado de Verbalis JG. Hyponatremia: epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1993;2: 626-652.)

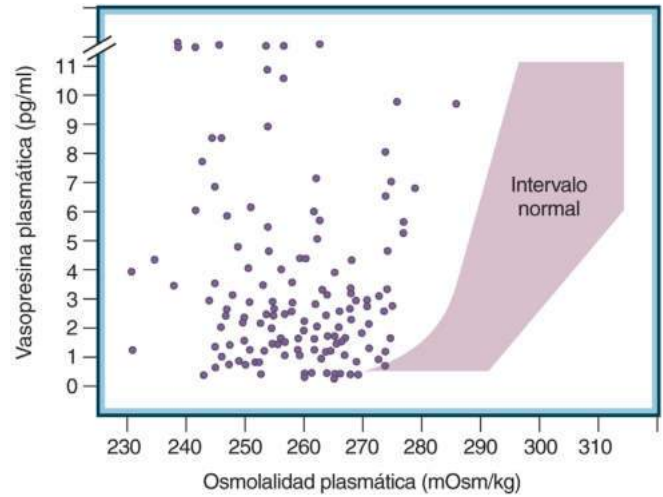
Volumen de líquido extracelular normal

Muchos trastornos hipoosmolares diferentes se manifiestan con normovolemia, y la medida de la $[Na^+]$ urinaria es un primer paso especialmente importante.²⁵⁹ Una $[Na^+]$ urinaria alta suele implicar una hipoosmolalidad provocada por dilución de origen distal como el SIAD. Sin embargo, la carencia de glucocorticoides puede imitar el SIAD tan de cerca que, a menudo, en términos de equilibrio hidroelectrolítico, estos dos trastornos son indistinguibles. La hiponatremia por el uso de diuréticos también puede manifestarse sin hipovolemia clínicamente evidente, y la $[Na^+]$ urinaria habitualmente se encontrará elevada.²⁴⁰ Una $[Na^+]$ urinaria baja indica una hipoosmolalidad provocada por la reducción (de solutos) por las pérdidas de LEC con la posterior reposición de la volemia con agua u otros líquidos hipotónicos. A menudo, la pérdida de solutos es de origen distinto del renal, pero una excepción importante es el cese reciente del tratamiento con diuréticos, porque la $[Na^+]$ urinaria puede disminuir a valores bajos en las 12-24 h posteriores a la interrupción del fármaco. También se puede observar una $[Na^+]$ urinaria baja durante la fase de recuperación de un SIAD.

Síndrome de antidiuresis inadecuada

El SIAD es la causa más frecuente de hipoosmolalidad normovolémica y también es la única causa más común de hipoosmolalidad de todas las etiologías encontradas en la práctica clínica con tasas de prevalencia del 20 al 40% entre todos los pacientes hipoosmolares.^{234,241} Los criterios clínicos necesarios para diagnosticar un SIAD permanecen básicamente según lo establecido por Schwartz y Bartter en 1967:²²⁷

1. Disminución de la osmolalidad eficaz del líquido extracelular ($P_{osm} < 275$ mOsm/kg H_2O). Se debe excluir la pseudohiponatremia o la hiperglucemia sola.
2. Concentración urinaria inadecuada en algún valor de hipoosmolalidad. Esto no significa que la osmolalidad urinaria sea mayor que la osmolalidad plasmática, solo menor que la máxima diluida (es decir, osmolalidad urinaria > 100 mOsm/kg H_2O). Además, no es necesario que la osmolalidad urinaria se encuentre elevada de manera inadecuada en todos los valores de osmolalidad plasmática, porque en la forma variante de osmostato de reajuste del SIAD, la secreción de vasopresina puede estar inhibida con la dilución urinaria máxima resultante si la osmolalidad plasmática se encuentra disminuida a valores suficientemente bajos.²⁶⁰
3. Normovolemia clínica, definida por la ausencia de signos de hipovolemia (ortostatismo, taquicardia, disminución de la turgencia cutánea, membranas mucosas secas) o hipervolemia (edema subcutáneo, ascitis). La hipovolemia o la hipervolemia indican claramente diferentes causas de hipoosmolalidad. Los pacientes con un SIAD pueden volverse hipovolémicos o hipervolémicos por otras razones, pero, en tales casos, es imposible diagnosticar la antidiuresis inadecuada subyacente hasta que el paciente se vuelva normovolémico y se descubra que presenta una hipoosmolalidad persistente.
4. Eliminación urinaria de sodio elevada mientras recibe un aporte normal de sal y agua. Este criterio se incluye debido a su utilidad a la hora de diferenciar entre la hipoosmolalidad ocasionada por una disminución del VAE, en cuyo caso se produce la conservación renal de Na^+ y los trastornos provocados por dilución distal, en los que la eliminación urinaria de Na^+ es normal o está aumentada debido a la expansión de volumen del LEC. Los pacientes con SIAD pueden presentar una baja eliminación urinaria de Na^+ si posteriormente se vuelven hipovolémicos o presentan una reducción de solutos, situaciones que a veces siguen a una restricción intensa de sal y agua. Por consiguiente, una elevada eliminación urinaria de Na^+ es la regla en la mayoría de los pacientes con SIAD; su presencia no garantiza este diagnóstico, y su ausencia no descarta el diagnóstico.
5. Ausencia de otras posibles causas de hipoosmolalidad normovolémica. Las más destacadas son el hipotiroidismo, el hipocortisolismo (enfermedad de Addison o insuficiencia hipofisaria de ACTH) y el uso de diuréticos.



• **Figura 10.6** Concentraciones plasmáticas de arginina vasopresina (AVP) en pacientes con el síndrome de secreción inadecuada de hormona anti-diurética (SIADH) en función de la osmolalidad plasmática. Cada punto representa a un paciente en un solo punto en el tiempo. El área sombreada representa las concentraciones de AVP en personas normales sobre intervalos fisiológicos de osmolalidad plasmática. La concentración plasmática medible de AVP más baja que se pudo detectar con este radioinmunoanálisis fue de 0,5 pg/ml. (Tomado de Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med.* 1982;2: 339-353.)

Otros criterios respaldan el diagnóstico de SIAD, aunque no resultan esenciales. La expansión de volumen y la vasopresina ejerciendo su acción sobre los receptores V_1 en el riñón aumentan la eliminación del ácido úrico, por lo que en el SIAD se encuentra una hipouricemia. Cuando los pacientes presentan una hiponatremia, los valores de ácido úrico son generalmente < 4 mg/dl ($< 0,24$ mmol/l).²⁶¹ Una prueba de sobrecarga hídrica resulta valiosa cuando existe incertidumbre con respecto a la etiología de grados moderados de hipoosmolalidad en pacientes normovolémicos, pero no aporta información útil si la osmolalidad plasmática ya está por debajo de 275 mOsm/kg H_2O . La incapacidad de eliminar una sobrecarga hídrica ordinaria en condiciones normales (definiéndose la eliminación normal como una diuresis acumulada de al menos el 90% de la sobrecarga hídrica administrada en 4 h y la reducción de la osmolalidad urinaria < 100 mOsm/kg H_2O) confirma la presencia de una alteración subyacente en la eliminación de agua libre. Sin embargo, la eliminación de agua se encuentra alterada en casi todos los trastornos que producen una hipoosmolalidad, ya sea por dilución o provocada por la reducción (de solutos) con alteraciones secundarias en la eliminación de agua libre. Dos excepciones son la polidipsia primaria, en la que la hipoosmolalidad rara vez puede deberse al aporte excesivo de agua sola, y la variante del osmostato de reajuste del SIAD, en la que puede producirse una eliminación normal de una sobrecarga hídrica una vez que la osmolalidad plasmática desciende por debajo del nuevo punto de ajuste para la secreción de vasopresina.

Otro criterio de apoyo es una concentración plasmática de vasopresina elevada de forma inadecuada en relación con la osmolalidad plasmática. Sin embargo, varios factores limitan la utilidad de las mediciones de vasopresina para diagnosticar un SIAD. En primer lugar, aunque las concentraciones plasmáticas de vasopresina se encuentran elevadas en la mayoría de los pacientes con este síndrome, por regla general las elevaciones permanecen dentro del intervalo fisiológico normal y solo se alteran en relación con la osmolalidad plasmática (fig. 10.6). En segundo lugar, del 10 al 20% de los pacientes con un SIAD no presentan concentraciones plasmáticas elevadas y medibles de vasopresina y se encuentran en los límites de detección por radioinmunoanálisis (v. fig. 10.6).²⁶² En tercer lugar, y quizás lo más importante, la mayoría de los trastornos que ocasionan una reducción de solutos

y volumen o una disminución del VAE se asocian con elevaciones de las concentraciones plasmáticas de vasopresina secundarias a estímulos hemodinámicos distintos de los osmóticos.

Etiología

Aunque la lista de trastornos asociados con el SIAD es larga (tabla 10.2), pueden ser divididos en varios grupos etiológicos principales.

Tumores

La asociación más frecuente del SIAD es con tumores. Muchos tipos diferentes de tumores se han asociado con un SIAD, pero el carcinoma broncogénico de pulmón se ha asociado especialmente con el SIAD desde la primera descripción de este trastorno en 1957.²²⁶ Prácticamente en todos los casos, los carcinomas broncogénicos que producen este síndrome han sido del tipo microcítico. La incidencia de hiponatremia es tan alta como del 11% de todos los pacientes con

carcinoma microcítico,²⁶³ o se ha comunicado que es del 33% de los casos con enfermedad más extensa.²⁶⁴ La elevada incidencia de carcinoma microcítico de pulmón hace imprescindible que todos los pacientes adultos que presentan un SIAD de otro modo inexplicable sean examinados de manera concienzuda e intensiva en busca de un posible tumor pulmonar. Los cánceres de cabeza y cuello forman otro grupo de tumores malignos asociados con incidencias relativamente más altas de SIAD,²⁶⁵ y se ha demostrado claramente que algunos de estos tumores sintetizan vasopresina.²⁶⁶ Un informe de un gran hospital oncológico mostró una incidencia de hiponatremia para todos los tumores malignos del 3,7%, y aproximadamente un tercio de estos se debe a un SIAD.²⁶⁷

Trastornos del sistema nervioso central

Una gran cantidad de trastornos del SNC se asocian con el SIAD, pero sin un denominador común que los vincule. Esto no sorprende cuando se tiene en cuenta la neuroanatomía descrita anteriormente. Las neuronas magnocelulares de vasopresina reciben aferencias excitadoras de las células osmorreceptoras situadas en el hipotálamo anterior, pero también una inervación importante desde los centros reguladores cardiovasculares y del vómito del tronco del encéfalo. Aunque diversos componentes de estas vías aún no han sido aclarados por completo, muchos de ellos parecen tener componentes inhibidores y excitadores. Por consiguiente, cualquier trastorno del SNC puede, en potencia, ocasionar una hipersecreción de vasopresina, ya sea excitando de forma inespecífica estas vías mediante focos irritantes o, si no, interrumpiéndolas y, por lo tanto, disminuyendo el grado de inhibición.

Fármacos

La hiponatremia medicamentosa es una causa frecuente de hipoosmolalidad.²⁶⁸ La tabla 10.2 enumera algunas de las sustancias que se han asociado con el SIAD, pero se añaden continuamente nuevos medicamentos. Los fármacos pueden estimular la secreción de vasopresina, activar los receptores renales V₂ o potenciar el efecto antidiurético de la vasopresina. No todos los efectos farmacológicos se entienden por completo, y muchos parecen funcionar a través de una combinación de mecanismos. Un grupo farmacológico especialmente interesante e importante desde el punto de vista clínico son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). La hiponatremia que sigue a la administración de un ISRS se ha notificado casi exclusivamente en ancianos, con tasas tan altas como del 22 al 28%, aunque en series más grandes la incidencia fue más cercana a 1 de cada 200.²⁶⁹ Un efecto parecido también es probablemente responsable de los casos recientes de hiponatremia grave mortal provocada por el consumo de la droga 3,4-metilendioximetanfetamina, «éxtasis», que posee una notable actividad serotoninérgica.²⁷⁰

Trastornos pulmonares

Con este síndrome se ha asociado una serie de trastornos pulmonares, pero aparte de la tuberculosis, la neumonía aguda y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada, la aparición de hipoosmolalidad se ha observado solo de forma esporádica. La hipoxia estimula la secreción de vasopresina en animales,²⁷¹ pero en los seres humanos la hipercapnia se asocia más con la retención anómala de agua. La elevación de vasopresina puede limitarse a los días iniciales de hospitalización, cuando la insuficiencia respiratoria es más acusada. Por lo tanto, con un SIAD en una enfermedad pulmonar distinta de la neoplásica, la enfermedad pulmonar es obvia con disnea intensa o infiltrados extensos evidentes en las radiografías, y la antidiuresis inadecuada habitualmente se limitará al período de insuficiencia respiratoria. La ventilación mecánica puede ocasionar un SIAD mediante la secreción inadecuada de vasopresina a través de la disminución del retorno venoso.

Otras causas

En el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o el complejo relacionado con el sida (CRS) y en pacientes con infección por el

TABLA 10.2 Causas frecuentes del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

Tumores

Pulmonares/mediastínicos (carcinoma broncogénico, mesotelioma, timoma)
Extratorácicos (carcinoma duodenal, carcinoma pancreático, carcinoma ureteral/prostático, carcinoma uterino, carcinoma nasofaríngeo, leucemia)

Trastornos del sistema nervioso central

Lesiones expansivas o compresivas (tumores, abscesos cerebrales, hematoma subdural)
Enfermedades inflamatorias (encefalitis, meningitis, lupus eritematoso sistémico, porfiria aguda intermitente, esclerosis múltiple)
Enfermedades degenerativas/desmielinizantes (síndrome de Guillain-Barré, lesiones de la médula espinal)
Otros trastornos (hemorragia subaracnoidea, traumatismo craneoencefálico, psicosis aguda, *delirium tremens*, corte del tallo hipofisario, adenomectomía transesfenoidal, hidrocefalia)

Relacionadas con fármacos

Estimulación de la liberación de AVP (nicotina, fenotiacinas, tricíclicos)
Efectos renales directos o potenciación de los efectos antidiuréticos de la AVP (dDAVP, oxitocina, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas)
Acciones mixtas o inciertas (inhibidores de la ECA, carbamacepina y oxcarbacepina, clorpropamida, clofibrato, clozapina, ciclofosfamida, 3,4-metilendioximetanfetamina [éxtasis], omeprazol; inhibidores de la recaptación de la serotonina, vincristina)

Pulmonares

Infecciones (tuberculosis, neumonía aguda bacteriana y viral, aspergilosis, empiema)
Causas mecánicas/ventilatorias (insuficiencia respiratoria aguda, EPOC, ventilación con presión positiva)

Otras causas

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y complejo relacionado con el sida
Ejercicio extenuante prolongado (maratón, triatlón, ultramaratón, senderismo en climas cálidos)
Atrofia senil
Idiopática

AVP, arginina vasopresina; dDAVP, desmopresina; ECA, enzima convertidora de la angiotensina; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se ha comunicado una hiponatremia tan elevada como del 30 al 38% en adultos y niños.²⁷² Aunque existen muchas posibles causas, como deshidratación, insuficiencia suprarrenal y neumonitis, del 12 al 68% de los pacientes con sida que presentan una hiponatremia parecen cumplir los criterios de un diagnóstico de SIAD.²⁷² No es inesperado que algunos de los medicamentos utilizados para tratar a estos pacientes puedan producir una hiponatremia, bien por toxicidad tubular renal directa o bien un SIAD provocado.²⁷³

A menudo, los pacientes ancianos presentan un SIAD sin ninguna causa subyacente aparente, y la elevada incidencia de hiponatremia en pacientes geriátricos^{231,274} hace pensar que el proceso normal de envejecimiento puede acompañarse de alteraciones en la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y de la secreción de vasopresina, como se señaló anteriormente. Tal efecto podría, en potencia, explicar el hecho de que la hiponatremia medicamentosa aparece con mucha más frecuencia en pacientes ancianos. En una serie de 50 pacientes ancianos consecutivos que cumplían los criterios de un SIAD, el 60% permanecieron idiopáticos a pesar de una evaluación rigurosa, lo que llevó a los autores a concluir que, en tales pacientes ancianos, no estaban justificados estudios diagnósticos extensos si la anamnesis, la exploración física y la evaluación de laboratorio habituales no hacían pensar en una causa subyacente.²⁷⁵

Fisiopatología

Fuentes de secreción de vasopresina

Las concentraciones plasmáticas elevadas de vasopresina pueden dividirse, en términos generales, en las asociadas con una secreción paraneoplásica («ectópica») de vasopresina o una hipersecreción hipofisaria de vasopresina. Existen cuantiosos datos acumulados de que el tejido tumoral, de hecho, puede sintetizar vasopresina,²⁷⁶ pero no es seguro que todos los tumores asociados con el SIAD lo hagan, porque solo se ha encontrado que aproximadamente la mitad de los carcinomas microcíticos contienen inmunorreactividad a la vasopresina, y muchos de los tumores enumerados en la [tabla 10.2](#) no han sido estudiados con cuidado.

Secreción hipofisaria de vasopresina: inadecuada frente a adecuada

En la mayoría de los casos de SIAD, la secreción de vasopresina se origina en la neurohófisis. Esto también es cierto en más del 90% de todos los casos de hiponatremia, incluidos los pacientes con hiponatremia hipovolémica e hipervolémica.²³⁴ Esto plantea la pregunta de qué constituye la secreción «inadecuada» de vasopresina. La secreción de vasopresina en respuesta a un estímulo hipovolémico es claramente «adecuada» desde el punto de vista fisiológico, pero, cuando provoca una hiponatremia sintomática, puede considerarse inadecuada para la osmolalidad del LEC. A pesar de estos problemas semánticos, el diagnóstico de SIAD debería basarse en los criterios originales de Schwartz-Bartter y excluir en concreto otras situaciones clínicas que producen alteraciones conocidas en la eliminación de agua libre, *incluso cuando* en ellas actúa como mediadora una estimulación fisiológica distinta de la osmótica y secundaria de la secreción de vasopresina. Sin mantener estas distinciones, discutibles como algunas pueden ser, la definición de SIAD se vuelve demasiado amplia para conservar alguna utilidad clínica práctica.

Perfiles de secreción de vasopresina

Los estudios de las concentraciones plasmáticas de vasopresina en pacientes con SIAD durante los aumentos graduales en la osmolalidad plasmática producidos por la administración de una solución salina hipertónica han definido cuatro perfiles de secreción: 1) hipersecreción aleatoria de vasopresina; 2) liberación basal inadecuada e incesable de vasopresina, pero secreción normal en respuesta a cambios osmolares

por encima de la osmolalidad plasmática basal; 3) un sistema de osmostato de reajuste, por el cual la vasopresina es secretada a un umbral excepcionalmente bajo de osmolalidad plasmática, pero por lo demás muestra una respuesta normal a cambios relativos en la osmolalidad, y 4) concentraciones plasmáticas de vasopresina bajas o incluso indetectables a pesar de las características clínicas clásicas de un SIAD.²⁶² El perfil del SIAD que aparece sin secreción medible de vasopresina aún no se conoce bien, pero la respuesta positiva de uno de esos pacientes a un antagonista de los receptores V_2 de la vasopresina indicaría que esto puede representar una mayor sensibilidad renal con las bajas concentraciones circulantes de vasopresina.²⁷⁷ Resulta sorprendente que no se haya encontrado una correlación entre ninguno de estos perfiles de secreción de vasopresina y las diversas causas de SIAD.²⁶² Estudios recientes de pacientes pediátricos con hiponatremia y concentraciones plasmáticas inmensurables de vasopresina llevaron al descubrimiento de una mutación activadora del receptor V_2 de la vasopresina como la causa de su antidiuresis inadecuada.²⁷⁸ Resulta más adecuado llamar a estos casos *síndrome nefrótico de antidiuresis inadecuada*, reservando el SIAD solo para los casos en los que las concentraciones plasmáticas medidas de vasopresina son realmente inadecuadas. Aunque se desconoce la incidencia del síndrome nefrótico de antidiuresis inadecuada en la población general, la descripción de una familia belga con esta mutación indica que puede presentarse más tarde en la vida, así como también en la infancia.

Contribución de la natriuresis a la hiponatremia del SIAD

Desde los casos originales estudiados por Schwartz y Bartter, el aumento de la eliminación renal de Na^+ ha sido una de las principales manifestaciones del SIAD; de hecho, una que luego se incorporó a los requisitos para su diagnóstico.²²⁷ La demostración de que la natriuresis que acompaña a la administración de la hormona antidiurética no se debe a la vasopresina en sí misma, sino a la expansión del volumen producida como consecuencia de la retención hídrica, fue demostrada sin lugar a dudas por Leaf et al., incluso antes de la descripción del trastorno.²⁷⁹ Aunque durante el desarrollo de hiponatremia en pacientes con SIAD se produce un equilibrio negativo de Na^+ , al final la eliminación urinaria de sodio sencillamente refleja el aporte diario de sodio.²²⁶ Por lo tanto, el término *pérdida renal de sodio* se usa para describir la eliminación continua de sodio a pesar de ser hiponatémico, pero en realidad existe una nueva situación de equilibrio en la que los pacientes se encuentran en equilibrio neutro de sodio. Los estudios de hiponatremia provocada por antiuréticos a largo plazo tanto en perros como en ratas han indicado que una gran proporción de la hiponatremia era atribuible a las pérdidas secundarias de Na^+ más que a la retención hídrica,^{255,256} pero la natriuresis en realidad no empeoró la hiponatremia; más bien, permitió la regulación del volumen del LEC.²⁸⁰ En pacientes con SIAD, la natriuresis secundaria probablemente explica el fallo para encontrar volúmenes plasmáticos o de LEC expandidos usando técnicas de dilución de radiomarcador (v. [fig. 10.5](#)).²⁵⁷

Pérdida de sal cerebral

El grado al que podría producirse una hiponatremia fundamentalmente como consecuencia de una natriuresis primaria es controvertido. En 1950, Peters et al. propusieron el síndrome de pérdida de sal cerebral (SPSC)²⁸¹ como una explicación de la natriuresis y la hiponatremia que a veces acompañan a la enfermedad intracraneal, en concreto la hemorragia subaracnoidea, en la que hasta un tercio de los pacientes a menudo presentan una hiponatremia. Tras la descripción del SIAD en 1957, por lo general se suponía que tales pacientes presentaban una hiponatremia debida a una hipersecreción de vasopresina con una natriuresis secundaria. Sin embargo, durante la última década, se han interpretado datos clínicos y experimentales para indicar que algunos pacientes con una hemorragia subaracnoidea y otras enfermedades intracraneales, de hecho, presentan una natriuresis primaria que ocasiona una contracción del volumen más que un SIAD,^{282,283} y las concentraciones plasmáticas

de vasopresina elevadas pueden ser fisiológicamente adecuadas para el grado de contracción del volumen. Con respecto a los posibles mecanismos de la natriuresis, tanto las concentraciones plasmáticas como del LCR del péptido natriurético auricular se encuentran elevadas en muchos pacientes con una hemorragia subaracnoidea y se ha encontrado que se correlacionan de manera variable con la hiponatremia en pacientes con enfermedades intracraneales.²⁸⁴ Sin embargo, el SIAD claramente documentado también se asocia con frecuencia con concentraciones plasmáticas elevadas de péptido natriurético auricular, por lo que esta observación no demuestra la causalidad. En otros trastornos de hiponatremia debida a la pérdida de Na^+ (p. ej., enfermedad de Addison) y la hiponatremia provocada por diuréticos, la infusión de una solución salina restablece el volumen normal del LEC y la tonicidad plasmática al interrumpir la secreción secundaria de vasopresina. Sin embargo, en la hemorragia subaracnoidea, grandes volúmenes de solución salina isotónica suficiente para mantener el volumen plasmático no cambiaron la incidencia de hiponatremia.²⁸⁵

Los autores que han distinguido el SPSC del SIAD han destacado que en el SPSC, el trastorno primario, la pérdida de sal, muestra una prueba fehaciente de la disminución del volumen del líquido extracelular.^{286,287} Solo existen unos pocos casos clínicos de pacientes que, mientras son observados en el hospital tras un traumatismo craneoencefálico o una neurocirugía, presentan un inicio agudo de diuresis y natriuresis extensas con claros signos de contracción del volumen por pérdida de peso, disminución de la presión venosa central, aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN) en la sangre o un mayor hematocrito. La mayoría de estos casos han sido en niños^{288,289} y han respondido a la reposición con solución salina normal o hipertónica, pero también se ha recomendado el tratamiento concomitante con fludrocortisona.^{288,290} Sin embargo, un estudio reciente de 100 pacientes adultos consecutivos con hemorragia subaracnoidea aneurismática aguda distinta de la traumática encontró que la causa de la hiponatremia fue atribuible a un SIAD en el 71,4% y a una carencia aguda de glucocorticoides en el 8,2%, y los casos restantes son ocasionados por la administración incorrecta de líquidos intravenosos o hipovolemia. Y lo más importante fue que no se encontraron casos que cumplieran los criterios históricamente aceptados para un diagnóstico de SPSC.¹¹² Esto indica que el SPSC es una causa sumamente infrecuente de la hiponatremia que aparece con los trastornos intracraneales.

«Escape» renal de la antidiuresis

Además de eliminar osmoles para que los volúmenes vuelvan a la normalidad, se producen adaptaciones intrarrenales que permiten la eliminación de más agua. En el SIAD, la estimulación crónica por vasopresina produce aumentos considerables del contenido de acuaporina 2 y su incorporación a las membranas de las células principales de los túbulos colectores, lo que aumenta la eficiencia de la retención hídrica y agrava la enfermedad. Sin embargo, la expansión del volumen y la hipotonicidad provocadas actúan sobre las células tubulares del túbulo colector para disminuir notablemente el contenido y la acción de la acuaporina 2, disminuyendo así la cantidad de agua reabsorbida a pesar de las elevadas concentraciones de vasopresina. Los estudios experimentales han señalado que esto puede deberse a una disminución de la expresión de los receptores V_2 de la vasopresina en el riñón.²⁹¹ Por lo tanto, este «escape» renal constituye otra adaptación (además de la natriuresis) que permite a los pacientes con SIAD persistente entrar en una nueva situación de equilibrio de Na^+ y agua a pesar de las bajas concentraciones séricas de sodio.²⁹²

Síntomas y morbimortalidad hipoosmolares

Con independencia de la causa de la hipoosmolalidad, la mayoría de las manifestaciones clínicas son similares. Los síntomas distintos de los neurológicos son relativamente infrecuentes, aunque se ha notificado una serie de casos de rabdomiólisis supuestamente secundarios al edema de las fibras musculares provocado de forma osmótica. La

hipoosmolalidad se asocia fundamentalmente con un amplio espectro de manifestaciones neurológicas que van desde síntomas leves inespecíficos (p. ej., cefalea, náuseas) hasta trastornos más importantes (p. ej., desorientación, confusión, obnubilación, deficiencias neurológicas focales y convulsiones).²⁹³ Este complejo de síntomas neurológicos ha sido denominado «encefalopatía hiponatrémica»²⁹⁴ y, fundamentalmente, refleja el edema cerebral resultante de los desplazamientos osmóticos del agua en el cerebro debido a la disminución de la osmolalidad plasmática eficaz. Por lo general, no aparecen síntomas neurológicos considerables hasta que la $[\text{Na}^+]$ sérica desciende por debajo de 125 mmol/l, y la intensidad de los síntomas se correlaciona aproximadamente con el grado de hipoosmolalidad.^{293,295} Sin embargo, la variabilidad individual es acusada, y para cualquier paciente individual no se puede predecir la $[\text{Na}^+]$ sérica a la que aparecen los síntomas. A menudo, la velocidad de descenso de la $[\text{Na}^+]$ sérica se correlaciona de forma más estrecha con la morbimortalidad que la magnitud real de la disminución.^{293,295} Esto se debe al hecho de que el proceso de adaptación de volumen tarda un período finito de tiempo para ser completado y, cuanto más rápido sea el descenso de la $[\text{Na}^+]$ sérica, más edema cerebral se acumulará antes de que el cerebro pueda regular el volumen. Por tanto, existe una incidencia mucho mayor de síntomas neurológicos, así como una mayor mortalidad en pacientes con hiponatremia aguda que en los que tienen hiponatremia crónica.²⁹³ Por ejemplo, los casos más impactantes de muerte por encefalopatía hiponatrémica generalmente se han comunicado en pacientes postoperatorios en quienes la hiponatremia aparece con rapidez como consecuencia de la infusión intravenosa de líquidos hipotónicos.^{293,296} En tales casos, con frecuencia las náuseas y los vómitos son ignorados como posibles signos iniciales de un aumento de la presión intracraneal. Los pacientes graves con convulsiones sin causa aparente también deberían ser evaluados de inmediato en busca de una posible hiponatremia, ya que hasta un tercio de estos pacientes presentan una $[\text{Na}^+]$ sérica por debajo de 125 mEq/l como la causa de la actividad convulsiva.²⁹⁷ Una enfermedad neurológica y trastornos metabólicos distintos de los neurológicos subyacentes (p. ej., hipoxia,²⁹⁸ acidosis, hipercalcemia) pueden elevar la concentración de la osmolalidad plasmática a la que se producen los síntomas del SNC.

En los casos más graves de encefalopatía hiponatrémica, la muerte se produce por una insuficiencia respiratoria tras una hernia cerebral tentorial y compresión del tronco del encéfalo. Una cuarta parte de los pacientes con encefalopatía hiponatrémica postoperatoria grave manifestaron una insuficiencia respiratoria hipercápnica, el resultado esperado de la compresión del tronco del encéfalo, pero tres cuartas partes presentaron un edema pulmonar como la causa evidente de la hipoxia.²⁹⁹ Tras las carreras de maratón, los estudios de hiponatremia aguda han demostrado una hipoxia y un edema pulmonar junto con un edema cerebral.³⁰⁰ Estos resultados indican la posibilidad de que la hipoxia por un edema pulmonar distinto del cardiogénico pueda constituir un signo inicial de padecer un edema cerebral incluso antes de la compresión del tronco del encéfalo y la hernia tentorial. Los estudios clínicos han señalado que las mujeres que menstrúan²⁹⁶ y los niños pequeños³⁰¹ pueden ser especialmente susceptibles a la aparición de morbimortalidad neurológica durante la hiponatremia, sobre todo en el contexto postoperatorio agudo.²⁹⁴ Sin embargo, otros estudios no han podido corroborar estos resultados.^{302,303}

Aunque algunos estudios han señalado que la hiponatremia es un indicador de enfermedad subyacente grave y un pronóstico desfavorable, más que una causa de mayor mortalidad en dichos pacientes, un metaanálisis de estudios en los que algunos pacientes presentaron una corrección de su hiponatremia indicó que la mejora en la $[\text{Na}^+]$ sérica se asoció con una reducción del 50% en la mortalidad de los grupos corregidos en comparación con los pacientes en los que la hiponatremia no se corrigió, lo que indica que la hiponatremia puede, de hecho, estar relacionada de forma causal con una mayor mortalidad.³⁰⁴ Estudios recientes han indicado aún más que incluso la hiponatremia leve es un factor predictivo independiente de una mayor mortalidad en una amplia variedad de trastornos, como los pacientes con infarto agudo

de miocardio con elevación del segmento ST, insuficiencia cardíaca y hepatopatía.^{228,235} Un amplio estudio de más de 55.000 historias de salud electrónicas de un único hospital de Boston mostró que la asociación de hiponatremia con mortalidad hospitalaria fue considerable en todos los grados de hiponatremia e incluso comenzó con $[Na^+]$ séricas en la parte inferior del intervalo normal.²²⁹ Estos resultados fueron corroborados en estudios de 249.000 pacientes daneses hospitalizados durante un período de 5 años que mostraron una mayor mortalidad a 30 días y 1 año asociada con todos los grados de hiponatremia, incluido el intervalo de 130 a 134,9 mmol/l,³⁰⁵ y el análisis de 2,3 millones de pacientes hospitalizados inscritos en la base de datos Cerner Health Facts.³⁰⁶ La mortalidad asociada con la hiponatremia crónica está mucho menos estudiada, pero los resultados del Rotterdam Longitudinal Aging Study reflejaron una notable disminución de la supervivencia de los pacientes ancianos con hiponatremia durante un período de observación de 12 años.³⁰⁷

Una vez que el cerebro presenta un volumen regulado a través de la pérdida de solutos, lo que reduce el edema cerebral, los síntomas neurológicos no son tan importantes e incluso pueden estar prácticamente ausentes. Esto explica la observación bastante frecuente de pacientes relativamente asintomáticos, incluso con grados intensos de hiponatremia.^{295,308} A pesar de este potente proceso de adaptación, la hiponatremia crónica se asocia con frecuencia con sintomatología neurocognitiva, aunque de naturaleza más leve y más sutil, como dolores de cabeza, náuseas, trastornos del estado de ánimo, depresión, dificultad para concentrarse, tiempos de reacción más lentos, marcha inestable, aumento de las caídas, confusión y desorientación.^{309,310} Incluso en pacientes que se consideran «asintomáticos» en virtud de una exploración neurológica normal, los datos acumulados indican que pueden existir efectos adversos previamente no reconocidos como consecuencia de una hiponatremia crónica. En un estudio, 16 pacientes con hiponatremia secundaria a un SIAD, en el intervalo de 124 a 130 mmol/l, mostraron una importante inestabilidad de la marcha que se normalizó tras la corrección de la hiponatremia a un intervalo normal.³⁰⁹ La importancia funcional de la inestabilidad de la marcha fue demostrada en un estudio de 122 pacientes belgas con una serie de grados de hiponatremia, todos considerados asintomáticos en el momento de la visita a un servicio de urgencias (SU). Estos pacientes fueron comparados con 244 controles emparejados por edad, sexo y enfermedad que también acudieron al SU durante el mismo período de tiempo. Los investigadores encontraron que el 21% de los pacientes hiponatremicos acudieron al servicio de urgencias debido a una caída reciente, en comparación con solo el 5% de los controles; esta diferencia fue muy significativa y siguió siéndolo tras el ajuste multivariable.³⁰⁹ Se encontraron resultados análogos en un estudio de ingresos en una unidad de traumatología geriátrica de un hospital de EE. UU. durante un período de 3 años; cuando los pacientes ingresados debido a una caída ($n = 1.841$) fueron analizados en busca de factores de riesgo asociados con la caída, la razón de posibilidades (*odds ratio*) para la $[Na^+]$ sérica por debajo de 135 mmol/l fue de 1,81 ($p < 0,001$), que fue mayor que para todos los demás factores de riesgo, excepto la edad por encima de 85 años.³¹¹ Por consiguiente, estos estudios documentan claramente una mayor incidencia de caídas en los llamados pacientes hiponatremicos asintomáticos. Estudios recientes tanto en animales experimentales³¹² como en seres humanos³¹³ han demostrado disminuciones en la conducción nerviosa asociada con hiponatremia como una posible causa de las alteraciones de la marcha.

La importancia clínica de la inestabilidad de la marcha y los datos de las caídas han sido señalados por múltiples estudios internacionales independientes que han demostrado mayores tasas de fracturas óseas en pacientes con hiponatremia.^{307,314-316} Otros estudios han demostrado que la hiponatremia se asocia con una mayor disminución de la masa ósea en animales experimentales y una razón de posibilidades considerablemente mayor para la osteoporosis del cuello femoral en los mayores de 50 años en la base de datos Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).³¹⁷ Estos resultados

han sido corroborados por múltiples estudios epidemiológicos que han demostrado una disminución de la densidad mineral ósea en sujetos humanos.^{318,319} En el análisis epidemiológico más amplio hasta la fecha (2,9 millones de historias clínicas electrónicas independientes), las razones de posibilidades para osteoporosis y fracturas fueron notablemente mayores para la hiponatremia (3,99 y 3,05, respectivamente) que para cualquier otra enfermedad o medicamento asociado con una mayor pérdida de masa ósea y riesgo de fractura.³²⁰ De especial interés, las razones de posibilidades tanto para la osteoporosis como para las fracturas fueron las más altas en pacientes con hiponatremia crónica persistente, lo que indica que la duración de la hiponatremia constituye un importante factor de riesgo para la enfermedad ósea y las fracturas.³²⁰ Estos resultados fueron respaldados por un posterior estudio clínico de fracturas de cadera en Argentina.³²¹

Estudios recientes de una cohorte de 5.435 varones mayores de 65 años que viven en casa en EE. UU. han encontrado que la hiponatremia se asocia de forma independiente con un mayor deterioro cognitivo y deterioro cognoscitivo en esta población,³²² y un estudio retrospectivo de 4.900 pacientes hiponatremicos en Taiwán encontró que los pacientes con hiponatremia presentaban un cociente de riesgo instantáneo 2,36 veces mayor de padecer demencias en comparación con los controles emparejados, que aumentó a un cociente de riesgos instantáneo de 4,29 para los pacientes con hiponatremia más grave. Por lo tanto, la principal importancia clínica de la hiponatremia crónica puede encontrarse en la mayor morbimortalidad asociada con caídas, fracturas, deterioros neurocognitivos y demencias en nuestra población de personas mayores, así como en los posibles efectos adversos aún no estudiados en seres humanos.³²³

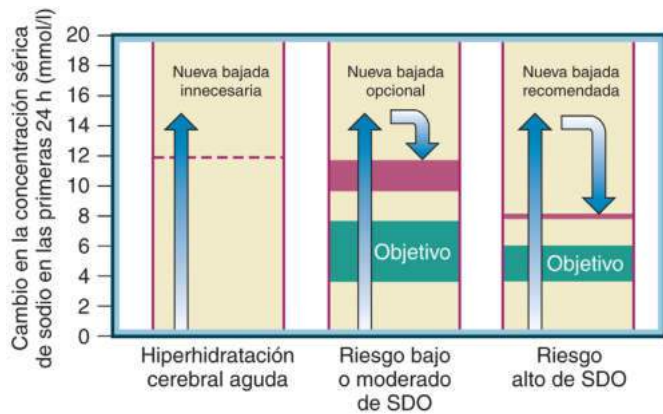
Tratamiento del SIAD y otros trastornos hiposmolares

Principios generales

En pacientes con una hiponatremia intensamente sintomática, la corrección de la hiponatremia se asocia con una notable mejoría de los desenlaces neurológicos. En una revisión retrospectiva de pacientes que presentaron síntomas neurológicos graves y $[Na^+]$ sérica por debajo de 125 mmol/l, el tratamiento inmediato con una solución salina isotónica o hipertónica produjo una corrección en el intervalo de 20 mEq/l durante varios días y una recuperación neurológica en casi todos los casos; por el contrario, en pacientes que fueron tratados solo con restricción de líquidos, se produjo muy poca corrección durante el período de estudio (< 5 mmol/l durante 72 h), y los desenlaces neurológicos fueron mucho peores, muriendo o entrando en un estado vegetativo persistente la mayoría de estos pacientes.³²⁴ Según este y otros análisis retrospectivos similares, el tratamiento inmediato para aumentar rápidamente la $[Na^+]$ sérica representa el tratamiento de referencia de los pacientes que presentan síntomas graves de hiponatremia.

La hernia cerebral, la complicación más temida de la hiponatremia, se observa casi exclusivamente en pacientes con hiponatremia aguda (habitualmente < 24 h) o en pacientes con enfermedades intracraneales.³²⁵ En pacientes postoperatorios y en pacientes con hiperhidratación cerebral autoprovocada asociada con una carrera de maratón, una psicosis o el consumo de «éxtasis» (3,4-metilendioxi-*N*-metanfetamina [MDMA]), síntomas inespecíficos como dolor de cabeza, náuseas y vómitos o confusión pueden evolucionar rápidamente a convulsiones, paro respiratorio y, en última instancia, la muerte o un estado vegetativo permanente como complicación del edema cerebral.³²² La hipoxia por edema pulmonar de origen distinto del cardiogénico y/o hipoventilación puede empeorar el edema cerebral producido por la $[Na^+]$ sérica baja.^{299,300} Aunque suelen ser autolimitadas, las convulsiones hiponatremicas pueden ser resistentes a los anticonvulsivos.

Como se analizó anteriormente, la hiponatremia crónica es mucho menos sintomática como consecuencia del proceso de regulación del volumen cerebral. Debido a este proceso de adaptación, podría decirse que la hiponatremia crónica es una afección por la que los médicos



• **Figura 10.7** Objetivos recomendados (verde) y límites (rojo) para la corrección de la hiponatremia según el riesgo de producir un SDO y recomendaciones para bajar de nuevo la concentración de sodio ($[Na^+]$) sérica a objetivos para los pacientes que presentan una $[Na^+]$ sérica inferior a 120 mmol/l, quienes exceden los límites de corrección recomendados en las primeras 24 h. SDO, síndrome de desmielinización osmótica. (Tomado de Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126: S1–S42.)

se sienten menos preocupados, lo que se ha visto reforzado por el uso frecuente del descriptor *hiponatremia asintomática* para muchos de estos pacientes. Sin embargo, como se analizó, está claro que, muy a menudo, muchos de estos pacientes presentan síntomas neurológicos, incluso si son más leves y de naturaleza más sutil. Por consiguiente, todos los pacientes con hiponatremia que manifiestan cualquier síntoma neurológico que, posiblemente, pueda estar relacionado con la hiponatremia deberían ser considerados candidatos para el tratamiento de la hiponatremia, con independencia de la cronicidad de esta o la $[Na^+]$ sérica. Una razón adicional para tratar incluso la hiponatremia asintomática de manera eficaz es evitar una disminución de la $[Na^+]$ sérica con concentraciones más sintomáticas y peligrosas durante el tratamiento de enfermedades subyacentes (p. ej., una mayor administración de líquidos mediante nutrición parenteral, tratamiento de la insuficiencia cardíaca con diuréticos).

Tratamientos para la hiponatremia

Las estrategias convencionales de tratamiento para la hiponatremia varían desde la infusión de una solución salina y la restricción de líquidos hasta medidas farmacológicas para ajustar el equilibrio hidroelectrolítico. Aunque el número de tratamientos disponibles para la hiponatremia es grande, algunos no son adecuados para la corrección de la hiponatremia sintomática porque funcionan de manera demasiado lenta o errática para ser eficaces en pacientes hospitalizados (p. ej., demeclociclina, mineralocorticoides). El análisis de las opciones terapéuticas siempre debería incluir una evaluación de los beneficios, así como los posibles efectos adversos de cualquier tratamiento, y debe ser individualizado para cada paciente.^{310,326} Para todos los tratamientos, se debería prestar especial atención a las recomendaciones para los objetivos y los límites de la corrección de la $[Na^+]$ sérica a fin de reducir el riesgo del síndrome de desmielinización osmótica (SDO) (fig. 10.7).³¹⁰ También se debería recordar que, a veces, simplemente suspender el tratamiento con una sustancia que se asocia con la producción de la hiponatremia es suficiente para corregir una $[Na^+]$ sérica baja.

Solución salina hipertónica

La hiponatremia aguda que se manifiesta con síntomas neurológicos graves es potencialmente mortal y debería ser tratada de inmediato con soluciones hipertónicas, normalmente NaCl al 3% ($[Na^+] = 513$ mmol/l), ya que este es el método más fiable para elevar rápidamente la $[Na^+]$ sérica. En entornos hospitalarios se suele utilizar

una infusión continua de NaCl hipertónica. Se han propuesto diversas fórmulas para calcular la velocidad inicial de infusión de soluciones hipertónicas,³²⁵ pero hasta ahora no ha habido consenso con respecto a las velocidades óptimas de infusión de NaCl al 3%. Uno de los métodos más sencillos para estimar una velocidad de infusión inicial de NaCl al 3% utiliza la siguiente relación:³¹⁰

$$\text{Peso del paciente (kg)} \times \text{velocidad de corrección deseada (mEq/l/h)} \\ = \text{velocidad de infusión de NaCl al 3\% (ml/h)}$$

Es posible que esto no logre la velocidad de corrección deseada, pero el control frecuente de la $[Na^+]$ sérica informará al médico de si la velocidad debería aumentarse o disminuirse, de forma parecida al uso de la medición de glucosa sérica para orientar la velocidad de infusión de los goteros de insulina. En función de las directrices hospitalarias individuales, la administración de soluciones hipertónicas puede requerir consideraciones especiales (p. ej., colocación en la unidad de cuidados intensivos [UCI], aprobación de un especialista), que cada médico debe tener en cuenta para optimizar la atención al paciente. Una barrera para el uso de la solución salina hipertónica que parece estar exagerada e infundada es el requisito frecuente de un catéter intravenoso central para infusión crónica. Un estudio reciente demostró una baja tasa de complicaciones utilizando infusiones periféricas de NaCl al 3% (6% de infiltración y 3% de tromboflebitis) y concluyó que la administración periférica de NaCl al 3% conlleva un bajo riesgo de complicaciones leves distintas de las de las extremidades o potencialmente mortales.³²⁷

Una opción alternativa para situaciones más urgentes es la administración de un bolo de 100 ml de NaCl al 3%, repetido dos veces si no se produce mejoría clínica en 30 min, que ha sido recomendada por una conferencia de consenso organizada para elaborar directrices para la prevención y el tratamiento de la hiponatremia provocada por el ejercicio³²⁸ y adoptada como recomendación general por varios grupos de expertos.^{310,329} La inyección de esta cantidad de solución salina hipertónica por vía intravenosa eleva la $[Na^+]$ sérica en un promedio de 2 a 4 mmol/l, que está muy por debajo de la tasa diaria máxima recomendada de cambio de 10 a 12 mmol/l/24 h u 8 mmol/l/24 h para pacientes con mayores factores de riesgo de SDO ($[Na^+]$ sérica ≤ 105 mmol/l, hipopotasemia, hepatopatía avanzada, desnutrición o antecedentes de alcoholismo) (v. fig. 10.7).^{310,330} Dado que el cerebro adulto solo puede adaptarse a un aumento promedio de aproximadamente el 8% en el volumen cerebral antes de que se produzca una hernia, aumentar rápidamente la $[Na^+]$ sérica en tan solo 2-4 mmol/l en la hiponatremia aguda puede reducir de forma eficaz el edema cerebral y la presión intracraneal.³³¹

Solución salina isotónica

El tratamiento de elección para la hiponatremia con volumen extracelular bajo (es decir, hiponatremia hipovolémica) es la solución salina isotónica ($[Na^+] = 154$ mmol/l) a fin de restablecer el volumen del LEC y garantizar una perfusión orgánica suficiente. Este tratamiento inicial es adecuado para pacientes que o bien presentan signos clínicos de hipovolemia o en los que una $[Na^+]$ en la orina puntual es inferior a 20-30 mEq/l.³¹⁰ A menudo, ese tipo de pacientes presentan una diuresis de agua libre (acuarexis), ya que su volumen de LEC está corregido, lo que puede llevar a una corrección demasiado rápida con un mayor riesgo de SDO, por lo que la $[Na^+]$ sérica y la diuresis deberían ser seguidas con cuidado durante las primeras 24-48 h de tratamiento. Sin embargo, la solución salina isotónica es ineficaz para las hiponatremias por dilución como el SIAD,²²⁶ y la administración continua de solución salina isotónica a un paciente normovolémico puede empeorar su hiponatremia³³² y/o provocar una hipervolemia. Aunque la solución salina puede mejorar la $[Na^+]$ sérica en algunos pacientes con hiponatremia hipervolémica, por lo general su estado de volumen empeorará con este tratamiento, por lo que, a menos que la hiponatremia sea intensa, deberían evitarse tanto la solución salina hipertónica como la isotónica.

TABLA 10.3 Recomendaciones generales para el uso de la restricción de líquidos y factores predictivos de la mayor probabilidad de fallo de la restricción de líquidos

Recomendaciones generales

- Limite *toda* la ingesta que se consume al beber, no solo el agua
- Aspire a una restricción de líquidos que sea de 500 ml/día *por debajo* del volumen de orina de 24 h[(β p)]
- No limite el aporte de sodio o proteínas a menos que esté indicado

Factores predictivos del probable fallo de la restricción de líquidos

- Elevada osmolalidad urinaria (≥ 500 mOsm/kg H_2O)
- La suma de las $[Na^+]$ y $[K^+]$ urinarias excede la $[Na^+]$ sérica
- Volumen de orina de 24 h < 1.500 ml/día[(β p)]
- Aumento de la $[Na^+]$ sérica < 2 mmol/l/día en 24-48 h con una restricción de líquidos ≤ 1 l/día

Restricción de líquidos

Para los pacientes con hiponatremia crónica, la restricción de líquidos ha sido el tratamiento más popular y ampliamente aceptado. Cuando existe un SIAD, por regla general los líquidos deberían limitarse a 500-1.000 ml/24 h. Dado que la restricción de líquidos aumenta la $[Na^+]$ sérica al sustituir de forma insuficiente la eliminación de líquidos por los riñones, algunos autores han recomendado una restricción inicial a 500 ml menos que la diuresis de 24 h.³³³ Cuando se instaura una restricción de líquidos, es importante para el personal de enfermería y para el paciente entender que esto incluye todos los líquidos que se consumen, no solo el agua (tabla 10.3). En general, el contenido hídrico de los alimentos ingeridos no se incluye en la restricción, porque está equilibrado por las pérdidas insensibles de agua (transpiración, aire exhalado, heces, etc.), pero se debería tener precaución con los alimentos con elevadas cantidades de líquidos (como frutas y sopas). La restricción del aporte de líquidos puede resultar eficaz cuando se gestiona y aplica de forma adecuada en pacientes seleccionados, pero por lo general la $[Na^+]$ sérica aumenta solo lentamente (1-2 mmol/l/día) incluso con una restricción grave de los líquidos.²²⁶ Además, a menudo este tratamiento se tolera mal debido a un aumento asociado en la sed que conduce a un cumplimiento insuficiente del tratamiento a largo plazo.

La restricción de líquidos no debería usarse con pacientes hipovolémicos y es especialmente difícil de mantener en pacientes hospitalizados con osmolalidades urinarias muy elevadas secundarias a concentraciones altas de vasopresina; de manera similar, si la suma de la $[Na^+]$ y la $[K^+]$ urinarias excede la $[Na^+]$ sérica, la mayoría de los pacientes no responderán a una restricción de líquidos, ya que será difícil lograr una eliminación de agua sin electrolitos.^{334,335} Estos y otros factores predictivos conocidos del fracaso de la restricción de líquidos se resumen en la tabla 10.3; la presencia de cualquiera de estos factores en pacientes hospitalizados con hiponatremia sintomática hace que este tratamiento sea menos que ideal. Además, la restricción de líquidos no es práctica para algunos pacientes, en concreto para aquellos en entornos de cuidados intensivos quienes, a menudo, requieren la administración de volúmenes considerables de líquidos como parte de sus tratamientos. Dichos pacientes son candidatos para estrategias más eficaces de tratamiento farmacológico o con una solución salina.

Antagonistas de los receptores de arginina vasopresina

Aunque eficaces en circunstancias específicas, los tratamientos convencionales para la hiponatremia resultan insuficientes por muchas razones diferentes, como eficacia variable, respuestas lentas, efectos secundarios intolerables y reacciones adversas graves. Pero quizás la mayor carencia de la mayoría de los tratamientos convencionales es que no se dirigen directamente a la causa subyacente de la mayoría de las hiponatremias por dilución, es decir, concentraciones plasmáticas de vasopresina ele-

vadas de forma inadecuada. En muchos países se ha aprobado un nuevo grupo farmacológico (antagonistas de los receptores de la vasopresina [vaptanes]), que bloquean directamente la activación de los receptores en la que actúa como mediadora la vasopresina, para el tratamiento de la hiponatremia normovolémica y la hiponatremia hipervolémica.^{326,336}

El conivaptán ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para la hiponatremia normovolémica e hipervolémica en pacientes hospitalizados. Se encuentra disponible solo como preparado intravenoso y se administra como una dosis de carga de 20 mg durante 30 min, seguido de una infusión continua de 20 o 40 mg/día. En general, la infusión continua de 20 mg se usa durante las primeras 24 h para evaluar la respuesta inicial. Si se piensa que la corrección de la $[Na^+]$ sérica es insuficiente (p. ej., < 5 mmol/l), la velocidad de infusión puede aumentarse a 40 mg/día. Los estudios clínicos han respaldado la eficacia de las infusiones en bolo de conivaptán más que las infusiones continuas.³³⁷ El tratamiento se limita a una duración máxima de 4 días debido a los efectos de interacciones farmacológicas con otras sustancias metabolizadas por la isoenzima hepática CYP3A4. Es importante destacar que, para el conivaptán y todos los demás vaptanes, resulta fundamental que la $[Na^+]$ sérica sea medida con frecuencia durante la fase activa de la corrección de la hiponatremia, un mínimo de cada 6-8 h para el conivaptán, pero con mayor frecuencia en pacientes con factores de riesgo de SDO.³¹⁰ Si la corrección excede los 10-12 mmol/l en las primeras 24 h, la infusión debería detenerse y el paciente ser vigilado de cerca. Se debería estudiar la administración de suficiente agua, por vía oral o como dextrosa al 5% en agua por vía intravenosa, para evitar una corrección de más de 12 mmol/l/día. El límite máximo de corrección debería reducirse a 8 mmol/l durante las primeras 24 h en pacientes con factores de riesgo de SDO (v. fig. 10.7).³¹⁰ Los efectos secundarios más frecuentes del conivaptán son, entre otros, cefalea, sed e hipopotasemia.³³⁸

El tolvaptán, un antagonista oral de los receptores de la vasopresina, también está aprobado por la FDA para el tratamiento de la hiponatremia normovolémica e hipervolémica. A diferencia del conivaptán, la disponibilidad del tolvaptán en forma de comprimidos permite el uso a corto y largo plazo.³³⁹ De manera similar al conivaptán, el tratamiento con tolvaptán debe iniciarse en el hospital para que la tasa de corrección pueda ser controlada con cuidado. En EE. UU., los pacientes con una $[Na^+]$ sérica inferior a 125 mmol/l son idóneos para el tratamiento con tolvaptán como tratamiento primario; si la $[Na^+]$ sérica es de 125 mmol/l o más alta, el tratamiento con tolvaptán solo está indicado si el paciente presenta síntomas que podrían ser atribuidos a la hiponatremia y es resistente a los intentos de restricción de líquidos.³⁴⁰ En la Unión Europea, el tolvaptán solo está aprobado para el tratamiento de la hiponatremia normovolémica debida a un SIAD, pero cualquier paciente normovolémico sintomático es idóneo para el tratamiento con tolvaptán con independencia del grado de hiponatremia o la respuesta a la restricción previa de líquidos. La dosis inicial del tolvaptán es de 15 mg el primer día, aunque, en la práctica clínica, algunos médicos recomiendan comenzar con una dosis más baja de 7,5 mg,³⁴¹ y la dosis puede ser ajustada a 30 y 60 mg a intervalos de 24 h si la $[Na^+]$ sérica sigue siendo inferior a 135 mmol/l o el aumento en la $[Na^+]$ sérica ha sido inferior a 5 mmol/l en las 24 h previas. Al igual que con el conivaptán, resulta fundamental que la $[Na^+]$ sérica sea medida con frecuencia durante la fase activa de la corrección de la hiponatremia como mínimo cada 6-8 h, especialmente en pacientes con factores de riesgo de SDO. Los objetivos y límites para la corrección segura de la hiponatremia y los métodos para compensar las correcciones excesivamente rápidas son los mismos que los descritos anteriormente para el conivaptán (v. fig. 10.7). Un factor adicional que ayuda a evitar una corrección demasiado rápida con el tolvaptán es la recomendación de que la restricción de líquidos no debería usarse durante la fase activa de la corrección, lo que permite que la sed del paciente compense una acuresis demasiado vigorosa. Los efectos secundarios comunes del tolvaptán incluyen sequedad de boca, sed, aumento de la frecuencia urinaria, mareos, náuseas e hipotensión ortostática.³⁴⁰

Los vaptanes no son necesarios en el tratamiento de la hiponatremia hipovolémica, porque cabría esperar que la simple expansión de volumen anule el estímulo distinto del osmótico para la secreción de AVP y lleve a una rápida acuareisis. Además, provocar una mayor eliminación renal de líquidos a través de la diuresis o la acuareisis puede ocasionar o empeorar la hipotensión en tales pacientes. Esta posibilidad ha dado lugar al etiquetado de estos fármacos como contraindicados para la hiponatremia hipovolémica. Es importante destacar que, en los ensayos clínicos de conivaptán o tolvaptán en pacientes con hiponatremia normovolémica e hipervolémica, no se observó ninguna hipotensión importante desde el punto de vista clínico. Aunque los vaptanes no están contraindicados con una función renal disminuida, por lo general estos fármacos no serán eficaces si la concentración sérica de creatinina es superior a 3 mg/dl.

La FDA ha emitido una advertencia sobre la lesión hepática que se observó en pacientes que recibieron tolvaptán en un ensayo clínico de 3 años que examinó el efecto del tolvaptán sobre la poliquistosis renal autosómica dominante, el estudio Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes (TEMPO).³⁴² Aunque las dosis utilizadas en el estudio TEMPO fueron hasta el doble de la dosis máxima aprobada para la hiponatremia (p. ej., tolvaptán, 120 mg/día) y en ensayos clínicos de tolvaptán en dosis aprobadas por la FDA para el tratamiento de la hiponatremia normovolémica o hipervolémica importante desde el punto de vista clínico no se comunicó el daño hepático, la FDA recomendó que «el tratamiento con Samsca debería suspenderse si el paciente presenta signos de hepatopatía. La duración del tratamiento debería limitarse a 30 días o menos, y debería evitarse su uso en pacientes con hepatopatía subyacente, como la cirrosis». La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aprobado el uso del tolvaptán para el SIAD, pero no para la hiponatremia debida a insuficiencia cardíaca o cirrosis. Según los resultados del estudio TEMPO, la EMA también emitió una advertencia sobre la posible aparición de daño hepático en pacientes tratados con tolvaptán, pero no recomendó ninguna restricción en la duración del tratamiento con tolvaptán de pacientes con SIAD. En consecuencia, se debería tener precaución adecuada en pacientes tratados con tolvaptán por hiponatremia durante períodos prolongados (p. ej., > 30 días), pero esta decisión debería basarse en el razonamiento clínico del médico responsable. Los pacientes que son resistentes o no pueden tolerar u obtener otros tratamientos para la hiponatremia, y para quienes el beneficio del tratamiento con tolvaptán supera los riesgos, siguen siendo candidatos para el tratamiento a largo plazo con este fármaco.

Otra barrera más del uso de los antagonistas de la vasopresina para el tratamiento de la hiponatremia es el alto coste del fármaco. Esto es cierto en EE. UU. y la Unión Europea, pero curiosamente no en los países asiáticos. A pesar de esta notable disparidad geográfica, muchos análisis económicos han confirmado la mayor carga económica de la hiponatremia, que se debe en gran medida a estancias hospitalarias y en cuidados intensivos más prolongadas.^{343,344} Un análisis del uso del tolvaptán en comparación con la restricción de líquidos mostró un ahorro de costes favorable que compensó el alto coste del tolvaptán, lo que indica que el uso selectivo de estos fármacos en pacientes hospitalizados adecuados puede, de hecho, ser rentable en pacientes hospitalizados en EE. UU. y la Unión Europea.³⁴⁵

Urea

La urea ha sido descrita como un tratamiento oral alternativo para el SIAD y otros trastornos hiponatrémicos. El mecanismo de acción es corregir la hipoosmolalidad no solo aumentando la eliminación de agua sin solutos, sino también disminuyendo la eliminación urinaria de sodio. Por lo general, las dosis de 15 a 60 g/día son eficaces; la dosis puede ser ajustada en incrementos de 15 g/día a intervalos semanales según sea necesario hasta lograr la normalización de la $[Na^+]$ sérica. Es aconsejable disolver la urea en zumo de naranja o algún otro líquido con sabor intenso para camuflar el sabor amargo. Incluso si no se logra

un equilibrio hidroelectrolítico completamente normal, a menudo es posible permitir que el paciente mantenga un régimen menos estricto de restricción de líquidos mientras recibe urea. Las desventajas asociadas con el uso de la urea son, entre otras, mala palatabilidad, la aparición de azoemia con dosis más altas y la falta de disponibilidad de una forma cómoda o aprobada por la FDA de la sustancia. Los datos indican que las concentraciones de urea en sangre pueden duplicarse durante el tratamiento,³⁴⁶ pero es importante recordar que esto no presupone una insuficiencia renal.

Los informes de estudios retrospectivos y no comparativos señalan que el uso de la urea ha resultado eficaz en el tratamiento del SIAD en pacientes con hiponatremia debida a una hemorragia subaracnoidea y en pacientes de cuidados intensivos,³⁴⁷ y los casos clínicos han documentado el éxito en lactantes con un SIAD³⁴⁸ crónico y el síndrome nefrótico de antiidiuresis inadecuada.³⁴⁹ Los datos más recientes de un estudio corto en una pequeña cohorte de pacientes con un SIAD indican que la urea puede tener una eficacia comparable a los vaptanes a la hora de invertir la hiponatremia debida a un SIAD crónico.³⁵⁰ Aunque estos informes señalan que la urea podría ser una alternativa aceptable para el tratamiento de la hiponatremia crónica, faltan datos sobre la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo de la hiponatremia con urea.³⁵¹

Furosemida y NaCl

El uso de furosemida (20-40 mg/día) junto con un elevado aporte de sodio (200 mEq/día) constituye una extensión del tratamiento de la hiponatremia sintomática aguda³⁵² en casos seleccionados.^{329,353} Sin embargo, de forma parecida a la urea, la eficacia de este abordaje para corregir la hiponatremia sintomática con prontitud y dentro de los límites de los objetivos aceptados es desconocida.

Eficacia del tratamiento de la hiponatremia

No se han realizado ensayos comparativos aleatorizados con suficiente potencia como para comparar la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos utilizados para corregir la hiponatremia. Sin embargo, los resultados de un estudio prospectivo observacional en un gran número de pacientes hospitalizados en EE. UU. y la Unión Europea proporcionan datos útiles sobre las tasas de éxito de diferentes tratamientos en pacientes con hiponatremia normovolémica.^{354,355} En este estudio, el éxito fue definido por tres criterios diferentes, de menos a más estricto: 1) un aumento en la $[Na^+]$ sérica de al menos 5 mmol/l; 2) corrección a una $[Na^+]$ sérica de 130 mmol/l o superior, y 3) corrección a una $[Na^+]$ sérica normal de 135 mmol/l o superior. Solo el NaCl al 3% y el tolvaptán obtuvieron tasas de éxito considerablemente mayores del 50% para el criterio menos estricto, y solo el tolvaptán alcanzó esta cifra para los siguientes criterios más estrictos y una tasa notablemente más alta para los criterios más estrictos de normalización de la $[Na^+]$ sérica. De especial interés, la restricción de líquidos, el tratamiento prescrito con mayor frecuencia en los pacientes del Hyponatremia Registry, logró una corrección de la $[Na^+]$ sérica solo en el 44% de los pacientes tratados con este tratamiento, y la solución salina isotónica, solo en el 36% de los pacientes. Estos resultados son congruentes con un estudio prospectivo de 183 pacientes hiponatrémicos que demostró que hasta el 60% de los pacientes con un SIAD presentaban uno o más criterios que predecirían la falta de respuesta a la restricción de líquidos (v. tabla 10.3).³⁵⁶ Estos datos subrayan la importancia de seleccionar cuidadosamente el tratamiento para pacientes individuales a fin de cumplir los objetivos predefinidos para la corrección de la $[Na^+]$ sérica.

Directrices de tratamiento de la hiponatremia según la intensidad de los síntomas

Aunque muchos autores han publicado recomendaciones sobre el tratamiento de la hiponatremia,^{310,329,357-361} todavía no han sido aceptados universalmente algoritmos de tratamiento normalizados, y existen algunas diferencias importantes entre las diversas directrices y recomendaciones de expertos.^{326,362} Para casi todas las recomendaciones de

tratamiento, la evaluación inicial consiste en una valoración del estado del volumen del LEC del paciente, porque las recomendaciones de tratamiento difieren para los pacientes con hiponatremia hipovolémica, normovolémica e hipervolémica.³¹⁰ Los pacientes normovolémicos, fundamentalmente los que tienen un SIAD, suponen una dificultad extraordinaria debido a la multiplicidad de causas y presentaciones de pacientes con un SIAD. Las recomendaciones recientes de la opinión de expertos se basan fundamentalmente en la sintomatología neurológica de los pacientes hiponatremicos más que de la $[Na^+]$ sérica o la cronicidad de la hiponatremia, porque, a menudo, esta última resulta difícil de determinar con exactitud.³¹⁰ Siempre se debería realizar una cuidadosa anamnesis y evaluación neurológica para identificar las posibles causas de los síntomas del paciente aparte de la hiponatremia, aunque no siempre será posible descartar una contribución añadida de la hiponatremia a una enfermedad neurológica subyacente. En este algoritmo, los pacientes son divididos en tres grupos principales según sus síntomas de presentación.

Síntomas intensos. El coma, la obnubilación, las convulsiones, la disnea o la parada respiratoria y los vómitos sin causa aparente suelen implicar un inicio más agudo o un empeoramiento de la hiponatremia que requiere un tratamiento activo inmediato. Para reducir el edema cerebral y disminuir el riesgo de una hernia cerebral potencialmente mortal son necesarios tratamientos que elevarán con rapidez la $[Na^+]$ sérica.

Síntomas moderados. Las alteraciones del estado mental, la desorientación, la confusión, las náuseas sin causa aparente, la inestabilidad de la marcha y las caídas generalmente indican cierto grado de regulación del volumen cerebral y ausencia de edema cerebral clínicamente importante. Estos síntomas pueden ser crónicos o agudos, pero permiten más tiempo para elaborar un método prudente para la elección de los tratamientos.

Síntomas leves o ausentes. Los síntomas mínimos, como dificultad para concentrarse, irritabilidad, alteración del estado de ánimo, depresión o dolor de cabeza sin causa aparente, o la práctica ausencia de síntomas perceptibles, indican que el paciente puede presentar una hiponatremia crónica o de lenta evolución. Estos síntomas requieren un abordaje prudente, especialmente cuando los pacientes presentan enfermedades concomitantes subyacentes, para evitar tanto el empeoramiento de la hiponatremia como la corrección demasiado rápida con la producción de un SDO.

Los pacientes con síntomas neurológicos graves deberían ser tratados con NaCl hipertónico (3%) como tratamiento de primera línea, seguido después de 24 a 48 h por una restricción de líquidos y/o tratamiento con un vaptán. Dado que en más del 10% de los pacientes tratados con NaCl hipertónico se produce una corrección demasiado rápida de la $[Na^+]$ sérica,³⁶³ tales pacientes corren el riesgo de sufrir un SDO a menos que sean controlados con cuidado. Por esta razón, algunos autores han propuesto un tratamiento simultáneo con desmopresina para reducir la velocidad de corrección solo a la producida por la propia infusión hipertónica de NaCl.³⁶⁴ Queda por determinar si, al final, suficientes datos clínicos confirman que este abordaje es eficaz y seguro en un mayor número de pacientes.^{365,366} Solo se ha notificado un caso de SDO en un paciente que recibió monoterapia con vaptán,³⁶⁷ y dos resúmenes han comunicado un SDO cuando se usaron vaptanes directamente después de la administración de una solución salina hipertónica en el mismo período de 24 h. Por consiguiente, no se debería administrar un nuevo tratamiento activo de hiponatremia hasta al menos 24 h después de aumentos satisfactorios en la $[Na^+]$ sérica con NaCl hipertónico.

La elección del tratamiento para pacientes con síntomas moderados dependerá de su estado de volumen de LEC. Los pacientes hipovolémicos deberían ser tratados con reposición de solutos mediante infusión isotónica de NaCl o reposición de sodio oral. Los pacientes normovolémicos, habitualmente con un SIAD, se beneficiarán del tratamiento con un vaptán, la administración limitada de una solución salina hipertónica o, en algunos casos, urea (cuando esté disponible).

Esto puede ser seguido por una restricción de líquidos o un tratamiento con un vaptán a largo plazo cuando se prevé que la causa del SIAD sea crónica. En pacientes hipervolémicos con insuficiencia cardíaca, los vaptanes suelen ser la mejor opción, porque la restricción de líquidos rara vez tiene éxito en este grupo,³⁶⁸ la administración de solución salina puede provocar una retención de líquidos con un mayor edema, y la urea puede conducir a la acumulación de amoníaco en el tubo gastrointestinal si se deteriora la función hepática. Aunque los síntomas neurológicos moderados pueden indicar que un paciente se encuentra en una fase inicial de hiponatremia aguda, más a menudo indican un estado hiponatremico crónico con suficiente adaptación del volumen cerebral para evitar una acusada sintomatología por edema cerebral. La mayoría de los pacientes con síntomas hiponatremicos moderados presentan una forma más crónica de hiponatremia, por lo que se deberían seguir de cerca las directrices para los objetivos y los límites de corrección (v. fig. 10.7), y está justificado un estrecho seguimiento de estos pacientes en un medio hospitalario hasta que los síntomas mejoren o se estabilicen.

Los pacientes sin síntomas o con síntomas mínimos deberían ser tratados inicialmente con restricción de líquidos, aunque el tratamiento farmacológico, como vaptanes o urea, puede ser adecuado para una amplia gama de cuadros clínicos específicos. El principal de estos es un fallo para mejorar la $[Na^+]$ sérica, a pesar de los intentos razonables de restricción de líquidos, o la presencia de manifestaciones clínicas asociadas con respuestas deficientes a la restricción de líquidos (v. tabla 10.3).

Un caso especial se da cuando se produce una corrección espontánea de la hiponatremia a una velocidad indeseadamente rápida debido al inicio de una diuresis de agua. Esto puede ocurrir tras la interrupción del tratamiento con desmopresina en un paciente que se ha vuelto hiponatremico, la reposición de glucocorticoides en un paciente con hiponatremia provocada por diuréticos o la resolución espontánea de un SIAD transitorio. En este contexto puede producirse claramente un daño cerebral por un SDO si el período anterior de hiponatremia ha sido lo suficientemente prolongado (generalmente ≥ 48 h) como para permitir que ocurra una regulación del volumen cerebral. Si se han excedido los parámetros de corrección analizados anteriormente y la corrección continúa más rápidamente de lo planeado (habitualmente debido a la eliminación continua de orina hipotónica), las alteraciones anatomopatológicas que conducen a la desmielinización pueden ser invertidas mediante la administración de líquidos hipotónicos, con o sin desmopresina. La eficacia de este abordaje ha sido propuesta a partir de estudios en animales³⁶⁹ y casos clínicos en seres humanos,³⁷⁰ incluso cuando los pacientes se encuentran francamente sintomáticos.³⁷¹ Sin embargo, volver a bajar la $[Na^+]$ sérica tras una corrección inicial demasiado rápida solo se recomienda claramente para pacientes con alto riesgo de SDO; se considera opcional para pacientes con un riesgo de bajo a moderado de SDO e innecesario para pacientes con hiperhidratación cerebral aguda (v. fig. 10.7).

Vigilancia de la $[Na^+]$ sérica en pacientes hiponatremicos

La frecuencia de los controles de la $[Na^+]$ sérica depende tanto de la gravedad de la hiponatremia como del tratamiento elegido. Todos los pacientes sometidos a un tratamiento activo con una solución salina hipertónica para una hiponatremia sintomática deberían recibir controles frecuentes de la $[Na^+]$ sérica, la diuresis y el estado del volumen del LEC (cada 2-4 h) para garantizar que la $[Na^+]$ sérica no exceda los límites de corrección segura durante la fase activa de la corrección,³¹⁰ ya que la corrección demasiado rápida de la $[Na^+]$ sérica aumentará el riesgo de SDO.²³³ Los pacientes tratados con vaptanes por síntomas moderados o leves deberían recibir controles de la $[Na^+]$ sérica cada 6-8 h durante la fase activa de la corrección, que por regla general serán las primeras 24-48 h del tratamiento. Debería suspenderse el tratamiento activo con cualquier terapia cuando los síntomas del paciente hayan desaparecido, se haya alcanzado una $[Na^+]$ sérica segura

(habitualmente > 125 mmol/l) o la velocidad de corrección haya alcanzado límites máximos de 10 a 12 mmol/l en 24 h, 18 mmol/l en 48 h^{310,330} u 8 mmol/l durante cualquier período de 24 h en pacientes con alto riesgo de SDO (v. fig. 10.7). En pacientes con una concentración estable de $[Na^+]$ sérica tratados con restricción de líquidos o tratamientos además de la solución salina hipertónica, la medición diaria de la $[Na^+]$ sérica es, por lo general, suficiente, ya que, en ausencia de un tratamiento activo o grandes cambios en el consumo o la administración de líquidos, las cifras no cambiarán tan rápidamente.

Tratamiento a largo plazo de la hiponatremia crónica

Tras el alta hospitalaria, algunos pacientes se beneficiarán del tratamiento continuo de la hiponatremia. En muchos casos, este consistirá en una restricción continua de líquidos, pero el cumplimiento a largo plazo de este tratamiento es deficiente debido al aumento de la sed que ocurre con grados más intensos de restricción de líquidos. Por lo tanto, para pacientes seleccionados que han respondido al tolvaptán en el hospital, se debería estudiar la posibilidad de continuar el tratamiento como paciente ambulatorio después del alta. En pacientes con hiponatremia crónica establecida, el tolvaptán ha demostrado ser eficaz para mantener una $[Na^+]$ normal durante un período tan largo como de 3 años de tratamiento diario continuo.³⁷² Sin embargo, muchos pacientes con hiponatremia durante el ingreso presentan una forma pasajera de SIAD sin necesidad de tratamiento a largo plazo. La selección de qué pacientes con hiponatremia durante el ingreso son candidatos para el tratamiento a largo plazo debería basarse en la causa del SIAD. En todos los casos, se debería estudiar la posibilidad de un intento de suspender el fármaco de 2 a 4 semanas después del alta para determinar si la hiponatremia aún está presente. Un período razonable de interrupción del tolvaptán para evaluar la presencia de un SIAD continuo es de 7 días, porque en los ensayos SALT³³⁹ y SALT-WATER con tolvaptán se descubrió que este período es suficiente para demostrar una recaída de la hiponatremia.³⁷²

Las observaciones de hepatotoxicidad en un pequeño número de pacientes con altas dosis de tolvaptán en un ensayo clínico de poliquis-tosis renal llevaron a una reciente recomendación de la FDA de que no se use el tolvaptán durante más de 30 días. Si se utiliza durante más de 30 días, se debería evaluar la función hepática a intervalos frecuentes (p. ej., cada 3 meses) al menos durante el primer año de tratamiento. Como siempre es el caso, las decisiones sobre el tratamiento adecuado de la hiponatremia deberían basarse en el razonamiento clínico y el análisis del riesgo/beneficio, que es individualizado para pacientes específicos, porque no existe un tratamiento único que constituya el «mejor» tratamiento para todos los pacientes con SIAD.³²⁶

Oxitocina

El estudio de la regulación fisiológica normal de la secreción y acción de la oxitocina se complica por el hecho de que la secreción y la función de la oxitocina varían notablemente entre los diferentes mamíferos experimentales. Existen diversos sitios de síntesis en el ovario y en los tejidos del útero que son diferentes entre las especies. Resulta difícil estudiar a las embarazadas y el tejido humano, por lo que la regulación fisiológica de la secreción y función de la oxitocina es menos conocida en los seres humanos que en otras especies. Las funciones clásicas de la oxitocina son la activación del músculo liso, que favorece la emisión de la leche con la lactancia y la contracción del miometrio uterino en el parto.

Lactancia

Una característica de todos los mamíferos es la lactancia, y todos los mamíferos secretan oxitocina para estimular la emisión de la leche asociada con la lactancia.³⁷³ La otra hormona fundamental para la lactancia es la prolactina. Cada una de estas hormonas hipofisarias/hipotalámicas está influida y regulada de manera importante por las

hormonas esteroides gonadales. La unidad productora de leche de la mama es el sistema alveolar con múltiples grupos de células productoras de leche rodeadas de células mioepiteliales especializadas. Los alvéolos están directamente unidos a los conductillos, y luego los conductos convergen y se dirigen al pezón. La leche es sintetizada en las células glandulares de los alvéolos.³⁷⁴ Los receptores de oxitocina se encuentran en las células glandulares, y la oxitocina de la circulación general actúa sobre estos receptores para producir la contracción mioepitelial. La oxitocina también actúa sobre las células mioepiteliales a lo largo del conducto para acortar y ensanchar los conductos a fin de mejorar el flujo de leche a través de los conductos hasta el pezón.³⁷⁵

Cuando un lactante comienza a succionar la mama, se transmite una señal aferente desde los mecanorreceptores o receptores táctiles de la mama a la médula espinal y, finalmente, asciende a las neuronas magnocelulares de oxitocina en el núcleo supraóptico y el núcleo paraventricular.^{375,376} La liberación pulsátil de oxitocina produce una acción de bombeo pulsátil sobre los alvéolos, que favorece el vaciado máximo de la leche desde los alvéolos.³⁷⁴ La importancia de la oxitocina en el mantenimiento de la secreción de la leche se demuestra en ratones transgénicos con un gen inactivado que inhibe la síntesis de oxitocina. Estos animales paren sus crías con normalidad y presentan una producción de leche normal, pero no existe una liberación de leche a pesar de la succión normal. Las crías mueren de deshidratación sin leche en el estómago.³⁷⁷ La administración de oxitocina a estos ratones con carencia de oxitocina rescata la capacidad de secretar leche y permite que las crías sobrevivan. Del mismo modo, la oxitocina puede favorecer una lactancia satisfactoria en mujeres que presentan una insuficiencia de lactancia.³⁷⁸

A medida que la lactancia materna continúa en los seres humanos, las concentraciones basales de oxitocina disminuyen, pero los pulsos de oxitocina en respuesta a la succión continúan y pueden aumentar.³⁷⁹ Los seres humanos con diabetes insípida han podido amamantar con éxito a los lactantes, y esto ha hecho que algunos cuestionen la importancia de la oxitocina en los seres humanos.³⁸⁰ Sin embargo, la secreción de oxitocina puede estar conservada en ausencia de vasopresina en pacientes con diabetes insípida.

Parto

El aislamiento de la oxitocina fue seguido rápidamente por la descripción de la oxitocina para estimular las contracciones uterinas, y esto fue seguido en breve por el uso clínico de la oxitocina como sustancia uterotónica.³⁸¹ En los seres humanos, el parto es mucho más complejo que solo la función de la oxitocina.³⁸² En todas las especies, el útero debe crecer durante el embarazo, y los estrógenos son promotores de este crecimiento. Las concentraciones de oxitocina en los seres humanos no están bien definidas en el embarazo, pero no se comunica que aumenten hasta el período expulsivo a término.³⁸²⁻³⁸⁴ Las células miometriales uterinas presentan actividad contráctil intrínseca, pero, durante el embarazo, el útero se mantiene en un estado inactivo por las acciones de la progesterona y la relaxina (producidas por el cuerpo lúteo y el tejido decidual).³⁸⁵⁻³⁸⁷ El inicio del parto se logra mediante un aumento relativo en la activación de los estrógenos y una disminución en la activación de la progesterona. Los cambios en los receptores de la oxitocina y la oxitocina producida por la placenta pueden ser más importantes que las concentraciones de la oxitocina en la circulación. Durante el período de dilatación, existe un aumento en el útero del ARNm de los receptores de oxitocina, y el número de receptores de oxitocina se incrementa.^{384,388} Los receptores de oxitocina son cuantiosos en el fondo del útero, donde estimulan la contracción del miometrio, y en las células deciduales, donde estimulan la producción de prostaglandinas. En el parto, una mayor actividad de la oxitocina en el fondo empujará al feto hacia el cuello uterino, que es adelgazado y relajado por los efectos de las prostaglandinas.^{383,389} Las prostaglandinas desempeñan un papel clave en un proceso inflamatorio que es importante en el útero durante el parto. Las citocinas estimulan

las enzimas que digieren la matriz extracelular para ablandar y madurar el cuello uterino.³⁸⁵ El papel de la progesterona en el mantenimiento de la inactividad uterina no es solo la acción sobre los receptores de la oxitocina, sino también el antagonismo de la respuesta inflamatoria que ablanda el segmento uterino inferior y el cuello uterino.³⁸⁴

Existen tres situaciones en el embarazo en las que el papel farmacológico de la oxitocina resulta de interés. La primera situación y la función más utilizada de la oxitocina es inducir y estimular el trabajo del parto.³⁹⁰ Esto ha recibido el mayor interés en un esfuerzo por disminuir el número y la morbilidad de las cesáreas.³⁹¹ La oxitocina puede administrarse sola o en combinación con otro fármaco, como el propranolol o las prostaglandinas.^{391.392} La segunda área de interés es el parto prematuro con un esfuerzo hacia la prevención al disminuir la actividad contráctil del útero y/o inhibir la respuesta inflamatoria.³⁹³ Los antagonistas peptídicos y no peptídicos de la oxitocina han resultado de especial interés para inhibir las contracciones miométriales, pero el uso clínico generalizado espera la aparición de un antagonista con una mejor actividad de riesgo/beneficio.³⁹⁴ El tercer interés farmacológico en la oxitocina es como uterotónico para disminuir la hemorragia puerperal asociada con la atonía uterina.³⁹⁵ La hemorragia puerperal es la principal causa de muertes maternas en todo el mundo y ocupa el segundo lugar detrás de la embolia como causa de muerte materna en EE. UU.³⁹⁶ Las opciones mecánicas en el tratamiento

activo del alumbramiento son, entre otras, la tracción del cordón para reducir el riesgo de retención de placenta y el masaje uterino, que ha sido estimulado por fármacos, con más frecuencia oxitocina y/o ergotamina.³⁹⁵ La muerte materna por hemorragia puerperal es más importante en los países en desarrollo. La oxitocina es termolábil y requiere un personal formado para la administración adecuada,³⁹⁷ lo que motiva la búsqueda de otros fármacos. Se han comunicado resultados prometedores con análogos de las prostaglandinas (p. ej., misoprostol).^{394,395,398}

Comportamiento

Este capítulo trata sobre las funciones de la vasopresina y la oxitocina como hormonas endocrinas tradicionales secretadas por la neurohipófisis. Para un análisis más extenso relacionado con estas hormonas en supuestas funciones como neurotransmisores, especialmente con respecto a la influencia sobre las conductas sociales y de ingesta, se remite al lector a los capítulos 9 y 20.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en www.ExpertConsult.com.

SECCIÓN III

Tiroides

11. Fisiopatología de la tiroides y evaluación diagnóstica
12. Hipertiroidismo
13. Hipotiroidismo y tiroiditis
14. Bocio difuso no tóxico, trastornos tiroideos nodulares y cáncer de tiroides

Fisiopatología de la tiroidea y evaluación diagnóstica

DOMENICO SALVATORE, RONALD COHEN, PETER A. KOPP Y P. REED LARSEN

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Filogenia, embriología y ontogenia, 332

Anatomía e histología, 333

Yodo y síntesis y secreción de hormonas tiroideas, 334

Hormonas tiroideas en tejidos periféricos, 338

Regulación de la función tiroidea, 347

Evaluación física de la glándula tiroidea, 354

Evaluación de laboratorio del estado tiroideo, 355

Cuantificación de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas, 356

PUNTOS CLAVE

- En este capítulo se ilustran los principales acontecimientos que integran la ontogenia y el desarrollo de la glándula tiroidea en muchas formas de vida, desde los invertebrados hasta el ser humano.
- Se describen la anatomía de la glándula tiroidea y la función y el papel fundamental que desempeña el yodo en la regulación tiroidea.
- Se lleva a cabo una revisión de los elementos moleculares y de los mecanismos clave que intervienen en la acción y en el metabolismo de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos.
- También se analizan en este capítulo los mecanismos responsables de la homeostasis y de la función de las hormonas tiroideas en condiciones fisiológicas y patológicas.
- Además, se ofrecen la explicación fisiológica y los resultados previsibles de las distintas pruebas que se emplean para la evaluación bioquímica de los pacientes con enfermedad o disfunción clínica de la tiroides.

La disfunción y las anomalías anatómicas de la tiroides se cuentan entre las enfermedades más frecuentes de las glándulas endocrinas. En este capítulo se presentan los fundamentos fisiológicos y bioquímicos y se describen las diferentes pruebas destinadas a la evaluación de pacientes con probable disfunción tiroidea, sobre la base de la fisiopatología de estos trastornos.

Filogenia, embriología y ontogenia

Filogenia

La filogenia, la embriología y ciertos aspectos de la función tiroidea están estrechamente relacionados con el tubo digestivo. La capacidad de la tiroides para metabolizar yodo e incorporarlo a diversos compuestos orgánicos se observa profusamente en todo el reino animal y vegetal. Sin embargo, la anatomía de la glándula tiroidea difiere considerablemente en las distintas clases de vertebrados. La monoyodotirosina (3'-monoyodo-L-tirosina [MIT]) y la diyodotirosina (3,5-diyodo-L-tirosina [DIT]) están presentes en diversas especies de invertebrados, como moluscos, crustáceos, celentéreos, anélidos, insectos y ciertas algas marinas. Sin embargo, en estas formas de vida de grado menor de evolución, no existe tejido que pueda identificarse como correspondiente a una glándula tiroidea. El tejido tiroideo es exclusivo de

los vertebrados y está presente en todos ellos. La estrecha relación con la tiroides de los vertebrados superiores es evidente en el ammocete, la forma larvaria de la lamprea, en la que la parte ventral de la faringe es el origen de una estructura presente solo durante la vida larvaria del animal, el endostilo. El epitelio del endostilo es capaz de llevar a cabo yodaciones y las células que lo integran acaban convirtiéndose en células foliculares, aunque solo después de la metamorfosis, cuando darán lugar a los folículos característicos de la tiroides.¹

La asociación filogénica entre la glándula tiroidea y el tubo digestivo resulta evidente cuando se analizan diversas funciones. Las glándulas salivales y gástricas, al igual que la tiroidea, son capaces de concentrar yoduro en sus secreciones, aunque el transporte de yoduro en tales localizaciones no es sensible a la estimulación por parte de la tirotrópina (TSH, hormona estimulante de la tiroides). Las glándulas salivales contienen enzimas que pueden llevar a cabo la yodación de la tirosina en presencia de peróxido de hidrógeno, aunque en circunstancias normales se forman en ellas cantidades insignificantes de yodoproteínas.

Embriología estructural

La morfología de la glándula tiroidea, el órgano en posición más anterior que surge del tubo digestivo, comienza con un engrosamiento del epitelio endodérmico en el intestino anterior, que recibe el nom-

bre de *primordio tiroideo*. En el ser humano, el primordio tiroideo es identificable en torno al día 16 o 17 del desarrollo embrionario. Este engrosamiento en la línea media profundiza y forma en primer lugar un pequeño hoyo y después una evaginación del endodermo, adyacente a las células miocárdicas en desarrollo. Al continuar el desarrollo, el divertículo medio migra en sentido caudal, siguiendo a las células miocárdicas en su descenso. El tallo primitivo que conecta el primordio con el suelo de la faringe se alarga, dando lugar al conducto tirogloso. Durante su migración caudal, el primordio adopta una forma bilobulada y entra en contacto y se fusiona con la cara ventral de la cuarta bolsa faríngea al alcanzar su posición final, hacia el día 50 de desarrollo embrionario. Normalmente, en torno al segundo mes desde la fecundación, el conducto tirogloso se fragmenta y disuelve, dejando en su punto de origen, en la unión de los tercios medio y posterior de la lengua, un pequeño hoyuelo denominado *agujero ciego*. Las células de la parte inferior del conducto se diferencian en tejido tiroideo, que forma el lóbulo piramidal de la glándula. En este momento, los lóbulos entran en contacto con las glándulas ultimobranquiales, dando lugar a la incorporación de células C a la tiroides. Tienen lugar al mismo tiempo alteraciones histológicas en toda la glándula. Complejas organizaciones celulares interconectadas a modo de cordones e intercaladas con tejido conjuntivo vascular reemplazan la masa epitelial sólida, y se convierten en estructuras similares a túbulos en torno al tercer mes de vida fetal. Poco después, aparecen estructuras foliculares carentes de coloide y en la semana 13 o 14 los folículos empiezan a llenarse de coloide. Las investigaciones sobre el desarrollo de la glándula tiroidea en ratones, utilizando técnicas génicas dirigidas, están comenzando a identificar los factores fundamentales que rigen el desarrollo de una glándula tiroidea normal.^{2,3} Actualmente está siendo evaluada la función de diferentes proteínas en relación con potenciales defectos en la síntesis o formación de la glándula tiroidea (v. capítulo 13).

Ontogenia funcional

La ontogenia de la función tiroidea y su regulación en el feto humano se conocen con relativa precisión.^{4,5} Las futuras células foliculares adquieren la capacidad de formar tiroglobulina (Tg) en una etapa temprana, a los 29 días de gestación, mientras que la capacidad para concentrar yoduro y sintetizar tiroxina (T_4) se retrasan hasta la semana 11. El yodo radiactivo administrado inadvertidamente a la madre se acumula en la glándula tiroidea del feto poco después. El crecimiento y el desarrollo tempranos de la tiroides no parecen depender de la TSH, dado que la capacidad de la hipófisis para sintetizar y secretar TSH no es evidente hasta la semana 14. A continuación tienen lugar rápidos cambios en la función hipofisaria y tiroidea. Probablemente como consecuencia de la maduración del hipotálamo y del aumento de la secreción de hormona liberadora de tirotrópina (TRH), la concentración de TSH aumenta entre las semanas 18 y 26 de gestación, después de lo cual se mantienen niveles más altos que los de la madre.⁴ Estos valores más altos pueden reflejar un punto de ajuste para el control por retroalimentación negativa de la secreción de TSH mayor durante la vida fetal que en la madurez. La globulina de unión a tiroxina (TBG), la principal proteína fijadora de hormona tiroidea en el plasma, puede detectarse en suero en la semana 10 de gestación y su concentración aumenta progresivamente hasta el final. Este aumento en la concentración de TBG explica en parte el aumento progresivo de la concentración sérica de T_4 durante el segundo y el tercer trimestres, aunque debe intervenir también el aumento de la secreción de T_4 , pues la concentración de T_4 libre también aumenta.

Desde el punto de vista clínico, son reseñables varios aspectos del desarrollo de la tiroides. Raras veces se desarrolla tejido tiroideo a partir de restos del conducto tirogloso cerca de la base de la lengua. Este tejido tiroideo lingual puede ser el único funcional existente y, por tanto, su extirpación quirúrgica da lugar a hipotiroidismo. Es más frecuente que elementos del conducto tirogloso persistan y como consecuencia más tarde aparezcan quistes del conducto tirogloso, o bien que exista tejido

tiroideo ectópico en cualquier lugar del mediastino u, ocasionalmente, incluso en el corazón.

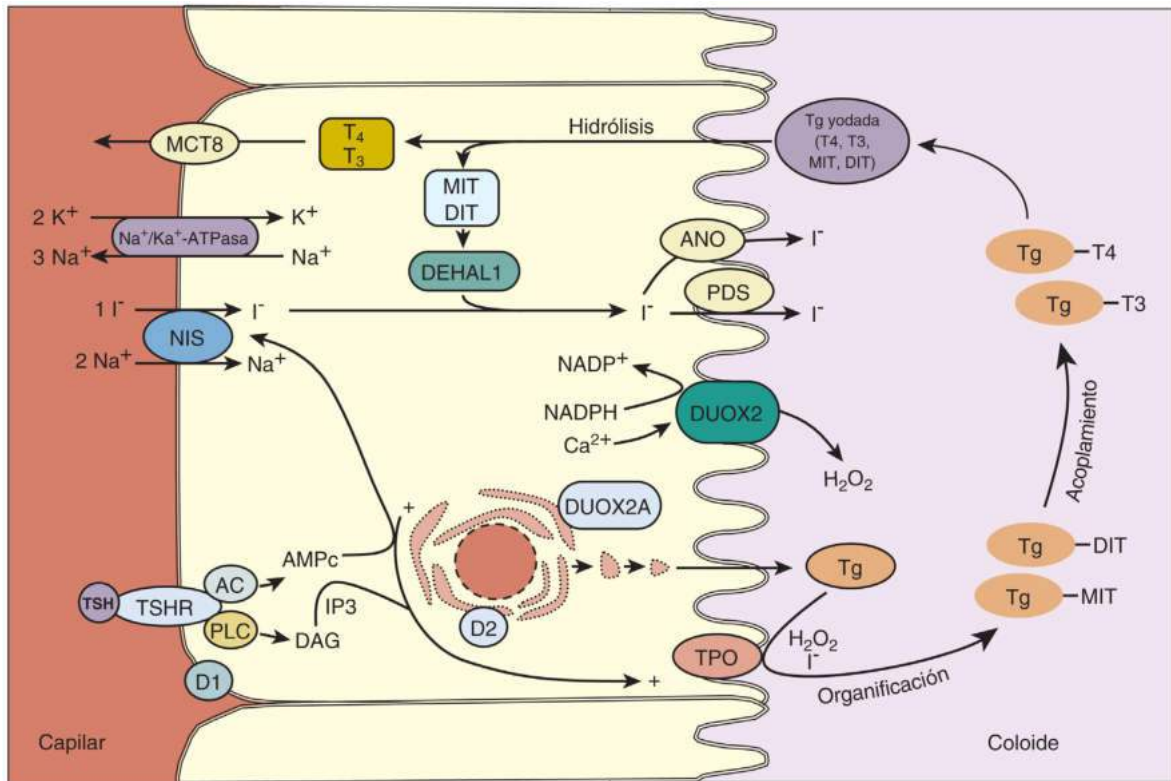
Anatomía e histología

La glándula tiroidea es uno de los órganos endocrinos de mayor tamaño, siendo el peso aproximado en adultos norteamericanos de 15 a 20 g. Por otra parte, el potencial de crecimiento de la glándula es ingente. Un aumento de tamaño, comúnmente denominado *bocio*, puede suponer un peso de varios cientos de gramos. La tiroides normal se compone de dos lóbulos unidos por una delgada tira de tejido o istmo, que presenta aproximadamente 0,5 cm de grosor, 2 cm de ancho y 1 a 2 cm de alto. En condiciones normales, cada lóbulo tiene un polo superior agudo y un polo inferior romo y poco definido, que se funde en sentido medial con el istmo. Cada lóbulo tiene entre 2 y 2,5 cm de grosor y anchura en el punto de máximo diámetro, y una longitud aproximada de 4 cm. En ocasiones, sobre todo cuando el resto de la glándula aumenta de tamaño, es posible distinguir un lóbulo piramidal como proyección digitiforme dirigida hacia arriba desde el istmo, en general inmediatamente lateral a la línea media, a la izquierda. El lóbulo derecho suele estar más vascularizado que el izquierdo, es a menudo el más grande y tiende a aumentar más de tamaño en trastornos asociados a hipertrofia difusa de la glándula. Dos pares de vasos constituyen el principal aporte de sangre arterial: la arteria tiroidea superior, que surge de la arteria carótida externa, y la arteria tiroidea inferior, que parte de la arteria subclavia. Las estimaciones del flujo sanguíneo tiroideo son del orden de 4 a 6 ml/min/g, muy por encima del aporte de sangre al riñón (3 ml/min/g). En un bocio difuso tóxico debido a la enfermedad de Graves, el flujo sanguíneo puede ser superior a 1 l/min y se asocia a soplido audible o incluso a frémito palpable.

La glándula se compone de unidades esféricas muy juntas entre sí, denominadas *folículos*, irrigadas por una rica red capilar. El interior del folículo está lleno del coloide proteico transparente, que en condiciones normales es el constituyente principal de la masa total de la tiroides. En sección transversal, el tejido tiroideo se muestra como estructuras con forma de anillos muy juntos e integrados por una sola capa de células tiroideas alrededor de una luz. El diámetro de los folículos varía considerablemente, incluso en una misma glándula, pero la media es de 200 nm. La altura de las células foliculares varía en función del grado de estimulación glandular, tornándose cilíndricas cuando están activas y cúbicas cuando están inactivas. El epitelio descansa sobre una membrana basal rica en glucoproteínas que separa las células foliculares de los capilares circundantes. Entre 20 y 40 folículos rodeados por un tabique de tejido conjuntivo componen un lobulillo, que recibe sangre de una sola arteria. La función de un lobulillo concreto puede diferir de la del lobulillo vecino.

En el microscopio electrónico, el epitelio folicular tiroideo presenta muchas características en común con otras células secretoras y algunas propiamente tiroideas. Desde el ápice de la célula folicular se extienden hacia el coloide numerosas microvellosidades. Es en esta superficie de la célula o cerca de ella donde se producen la yodación, la exocitosis y la fase inicial de la secreción hormonal, la *resorción de coloide* (fig. 11.1). El núcleo no tiene características distintivas y el citoplasma contiene un extenso retículo endoplásmico (RE) lleno de microsomas. El RE se compone de una red de túbulos gruesos e irregulares que contienen el precursor de la Tg. El hidrato de carbono componente de la Tg se añade a este precursor en el aparato de Golgi, de localización apical. Los lisosomas y las mitocondrias se encuentran dispersos por todo el citoplasma. La estimulación por parte de la TSH da lugar al aumento de tamaño del aparato de Golgi, a la formación deseudópodos en la superficie apical y a la aparición en la parte apical de la célula de numerosas gotitas que contienen coloide tomado de la luz folicular (v. fig. 11.1).

La glándula tiroidea también contiene células parafoliculares o células C, que son fuente de calcitonina. La visión tradicional era que



• **Figura 11.1** Representación esquemática de la célula folicular que ilustra los aspectos clave del transporte de yodo en la tiroides y de la síntesis de hormonas tiroideas. AC, adenilato ciclasa; ATPasa, adenosina trifosfatasa; AMPc, monofosfato cíclico de adenosina; D1, desyodasa tiroidea de tipo 1; D2, desyodasa tiroidea de tipo 2; DAG, diacilglicerol; DEHAL1, yodotirosina deshalogenasa 1 (YD); DIT, diyodotirosina; DUOX, oxidasa dual; IP3, trifosfato de inositol; MIT, monoyodotirosina; NADP⁺, forma oxidada de dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina; NADPH, forma reducida de dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina; NIS, cotransportador de sodio-yodo; PDS, pendrina (SLC26A4); PLC, fosfolipasa C; T₃, triyodotironina; T₄, tiroxina; Tg, tiroglobulina; TPO, peroxidasa tiroidea; TSH, tirotropina; TSHR, receptor de tirotropina.

estas células derivan de la cresta neural, pero los datos más recientes de linaje celular sugieren que también surgen del endodermo.⁶ Al final se detienen entre las células del epitelio folicular o en el intersticio de la glándula tiroidea. Se diferencian de las células del epitelio folicular en que nunca bordean la luz folicular y en que poseen numerosas mitocondrias. Las células C, detectadas también en tejido tiroideo lingual humano,⁷ sufren hiperplasia de forma temprana en el síndrome de carcinoma medular familiar de tiroides (neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 [MEN2]) y dan lugar a este tumor, tanto en sus formas familiares como esporádicas (v. capítulo 42).

Yodo y síntesis y secreción de hormonas tiroideas

La función de la glándula tiroidea consiste en generar la cantidad de hormona tiroidea necesaria para responder a la demanda de los tejidos periféricos. Esta acción requiere la captación de yoduro por parte del cotransportador de sodio-yodo (NIS) tiroideo, su transferencia al coloide y su oxidación por acción de la tiroperoxidasa (TPO) para permitir la síntesis de aproximadamente 110 nmol/l (85 µg) de T₄, que es un 65% de yodo en peso. Este proceso requiere la síntesis de una glucoproteína de aproximadamente 330 kDa, la Tg. En el borde apical de la célula tiroidea se produce la yodación de residuos específicos de tirosina de los homodímeros de la Tg, formándose MIT y DIT (v. fig. 11.1). Para ello se requiere la formación de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) por acción de las oxidasas duales (DUOX1 y 2) y de la TPO, que cataliza la oxidación del yoduro y su trans-

ferencia a la tirosina. La TPO también cataliza el acoplamiento de dos moléculas de DIT o de una de DIT y otra de MIT, lo cual conduce a la formación de T₄ y de triyodotironina (T₃) respectivamente, que se almacenan después en el coloide, todavía como parte de la molécula de Tg. La pinocitosis del coloide almacenado conduce a la formación de fagolisosomas, gotitas de coloide en las que la Tg es digerida por proteasas específicas para liberar T₄, T₃, DIT y MIT, al tiempo que se produce la translocación de la gotita hacia la parte basal de la célula. T₄ y T₃ son transportadas fuera de los fagolisosomas y atraviesan la membrana celular basolateral, al menos en parte por MCT8, para salir de la célula y pasar a la circulación, mientras que DIT y MIT son desyodadas por la yodotirosina deshalogenasa (DEHAL1) para permitir el reciclaje del yoduro. La síntesis de hormonas tiroideas requiere la expresión de un número de proteínas específicas de células tiroideas. Además de la Tg y la TPO, también es necesario el receptor de TSH (TSHR) para la transducción de los efectos de la TSH extracelular y para una síntesis hormonal eficiente. Diversos factores de transcripción, entre ellos los factores tiroideos de transcripción TTF-1 (NKX2.1) y TTF-2 (FOXE1), PAX8 y el factor nuclear del hepatocito 3 (HNF3 [FOXE2]), así como la TSH, son necesarios para completar la diferenciación funcional de las células foliculares tiroideas y hacer posible el inicio de la hormonogénesis.^{1,3} La sobreexpresión transitoria de los factores de transcripción NKX2.1 y PAX8 es suficiente para la diferenciación directa de las células madre embrionarias de ratón (mESC) en células foliculares tiroideas, que se organizan en estructuras foliculares tridimensionales cuando son tratadas con TSH, mostrando los folículos una importante actividad de organificación del yoduro.⁸ Aunque los detalles bioquímicos de

estos procesos trascienden los aspectos aquí tratados, las cuestiones de relevancia clínica se revisan con más detalle en el siguiente epígrafe.

Yodo en la alimentación

La formación de cantidades normales de hormonas tiroideas requiere la disponibilidad de cantidades adecuadas de yodo exógeno para que sea posible la captación por parte de la glándula tiroidea de 60 a 75 μg diarios, teniendo en cuenta las pérdidas fecales de 10 a 20 μg del yodo de las yodotironinas en forma de glucurónidos y de 100 a 150 μg como el yodo en la orina, en poblaciones con ingesta suficiente.⁹ El yoduro plasmático (I^-), la forma del elemento en las soluciones biológicas, es completamente filtrable, siendo reabsorbido alrededor del 60-70% de la cantidad filtrada. Son necesarios al menos 100 μg de yodo al día para eliminar todos los signos de deficiencia de yodo (tabla 11.1). En adultos sanos, la absorción de yoduro es superior al 90%. En Norteamérica, la ingesta de yodo con la alimentación diaria se encuentra en el intervalo de 150 a 300 μg , debido en gran parte a la yodación de la sal; sin embargo, en Japón, donde se consumen grandes cantidades de alimentos ricos en yodo, la ingesta llega a alcanzar varios miligramos al día. Cabe señalar que en EE. UU. la ingesta de yodo está disminuyendo actualmente debido a una reducción del consumo de sal, con una media de yodo urinario de 160 $\mu\text{g}/\text{l}$, pero con valores bajos de yodo urinario ($< 5 \mu\text{g}/\text{dl}$) en cerca del 11% de la población.¹⁰ La ingestión diaria de yodo con la alimentación varía ampliamente en todo el mundo, dependiendo del contenido de yodo del suelo y del agua y de los hábitos alimentarios (v. tabla 11.1) (Iodine Global Network; <http://www.ign.org/>). Incluso en una misma área, la ingesta de este elemento varía entre diferentes personas y en una misma persona de un día a otro. El yodo también puede entrar en el organismo con medicamentos, medios diagnósticos, suplementos dietéticos y aditivos alimentarios. Tal como se comenta más ampliamente en el epígrafe «Regulación de la función tiroidea», la deficiencia de yodo es frecuente, especialmente en regiones montañosas y que en el pasado fueron ocupadas por glaciares.¹¹ Se estima que en áreas con deficiencia de yodo viven mil millones de personas, que a menudo desarrollan aumento compensatorio del tamaño de la glándula tiroidea inducido por TSH (*bocio endémico*). Si la deficiencia de yodo es grave durante el embarazo, la producción de hormona tiroidea fetal cae, dañando de forma irreparable el sistema

nervioso central (SNC) en desarrollo. Este daño se manifiesta en forma de diferentes grados de retraso mental y se denomina *cretinismo endémico*. Así pues, los trastornos por deficiencia de yodo (TDY), incluidos el bocio endémico y el cretinismo, son las enfermedades humanas más frecuentes relacionadas con la tiroides; de hecho, son los trastornos endocrinos con mayor incidencia en todo el mundo. La deficiencia de yodo es también la causa prevenible más frecuente de la deficiencia mental.

El yoduro plasmático se repone en parte por el que pasa de la glándula tiroidea a la sangre y por el yoduro liberado por desyodación de las yodotironinas en los tejidos periféricos. Sin embargo, en última instancia, la dieta es la fuente más importante. El yodo se ingiere tanto en su forma inorgánica como orgánica. El yoduro es absorbido de forma rápida y eficaz a partir del tubo digestivo (en 30 min) y se pierde por las heces. En el organismo se encuentra en gran parte confinado en el líquido extracelular. Sin embargo, también está presente en los eritrocitos y concentrado en los líquidos intraluminales del tubo digestivo, en particular en la saliva y en el jugo gástrico, de donde es reabsorbido, reingresando así en el líquido extracelular. El yoduro también se concentra en la leche. Hasta su oxidación y organificación en residuos tirosoles en la Tg, el yoduro que entra en la tiroides por transporte activo lo hace en rápido equilibrio con la reserva principal. La concentración de yoduro en el líquido extracelular es normalmente de 10 a 15 $\mu\text{g}/\text{l}$ ($\sim 10^{-7} \text{ mol}/\text{l}$) y el contenido de la reserva periférica es de aproximadamente 250 μg . La glándula tiroidea encierra la mayor reserva de yodo del organismo: en circunstancias normales aproximadamente 8.000 μg , la mayor parte en forma de DIT y MIT. En condiciones habituales, esta reserva se halla sujeta a un lento recambio (aproximadamente 1% al día).

Metabolismo del yoduro en la célula tiroidea

El folículo tiroideo, que está formado por un epitelio de una sola capa de células tiroideas que rodean la luz, es la unidad funcional de la tiroides y su integridad es esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas. Debido a las bajas concentraciones de yoduro en plasma, se hace necesario un mecanismo para que la célula tiroidea alcance las debidas concentraciones de dicho elemento. Este proceso de atrapamiento de yoduro corre a cargo de una proteína de membrana, el simporte de yoduro de sodio NIS, codificado por el gen *SLC5A*. En el ser humano, el NIS es una glucoproteína de 643 aminoácidos con 13 dominios transmembrana. El transporte de yoduro es un mecanismo activo dependiente de la presencia de un gradiente de sodio a través de la membrana basal de la célula tiroidea, de tal manera que el transporte de dos iones Na^+ a favor del gradiente da como resultado la entrada de un átomo de yoduro en contra del gradiente electroquímico (v. fig. 11.1). Además de hallar expresión en la membrana basolateral de la célula tiroidea, el NIS ha sido identificado también en otras células en las que se concentra el yoduro, como células de las glándulas salivales y mamarías en lactación, células del plexo coroideo y de la mucosa gástrica, así como en los citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos.^{12,13} El NIS se expresa también en el ovario y en el testículo, en el cáncer de ovario y en la mayoría de seminomas y carcinomas embrionarios testiculares.¹⁴ En la glándula mamaria en lactación, el NIS desempeña un papel importante a través de la concentración del yoduro en la leche, proporcionando así al recién nacido el yoduro necesario para la síntesis de hormona tiroidea. El sistema de transporte de yoduro genera un gradiente de yoduro de 20 a 40 a través de la membrana celular, y el NIS transporta también pertecnato (TcO_4^-), perclorato (ClO_4^-) y tiocianato (SCN^-), lo cual explica la utilidad del TcO_4^- radiactivo como herramienta de estudio de la tiroides y la capacidad del KClO_4^- de bloqueo de la captación de yoduro como un inhibidor competitivo.^{15,16} La afinidad de NIS por el yoduro es mucho mayor que la que tiene por los demás aniones de haluro inorgánicos, como el bromuro y el cloruro, y ello explica la selectividad del mecanismo de transporte de la glándula tiroidea.¹⁷

TABLA 11.1 Valores recomendados y habituales de ingesta de yodo con la dieta

Ingesta diaria recomendada

Adultos	150 μg
Durante el embarazo ^a	200 μg
Niños	90-120 μg

Concentraciones medias de yodo urinario^b

EE. UU. (2010)	213 μg
China (2017)	239 μg
Bélgica (2011)	113 μg
Suiza (2015)	137 μg
Rusia (2004)	78 μg

^aRecomendaciones de la Institute of Medicine, Food and Nutrition Board.

^bDatos tomados de Iodine Global Network, <http://www.ign.org/>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), el United Nations Children's Fund (UNICEF) y el International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (ICIDD) recomiendan una ingesta de yodo ligeramente mayor para las mujeres embarazadas de 250 $\mu\text{g}/\text{día}$.

La transcripción del gen *NIS* aumenta por efecto de la TSH y la hormona prolonga además la semivida de la proteína y la dirige hacia la membrana celular. La absorción de yoduro por el NIS y el proceso de organización están regulados inversamente por las altas concentraciones de yoduro intracelular (efecto de Wolff-Chaikoff; v. más adelante).¹⁸

Se sabe desde hace décadas que, para la función normal de la tiroides, es necesario el mecanismo de concentración de yoduro y, de hecho, su ausencia se asocia al hipotiroidismo congénito y el bocio, a menos que se administren grandes cantidades de yodo inorgánico.¹⁹ Se han identificado familias con mutaciones bialélicas en el gen *NIS* asociadas a un defecto de transporte del yodo, lo que da lugar a hipotiroidismo congénito. Es importante destacar que varios estudios han documentado en humanos una disminución de la expresión de NIS en adenomas y carcinomas tiroideos, que contribuye a la pérdida de captación de yodo en las células tiroideas neoplásicas, las cuales se muestran en consecuencia como nódulos «fríos» en las pruebas de imagen mediante radioisótopos.¹⁹ Sin embargo, alteraciones en la localización subcelular de NIS también podrían explicar este fenómeno. En la membrana apical, el yoduro debe ingresar en la luz folicular. Se cree que este proceso involucra a la pendrina, una glucoproteína de membrana altamente hidrófoba e intercambiador multianiónico ubicado en la membrana apical de los tirocitos.^{20,21} La pendrina no solo se expresa en la tiroides, sino también en el riñón y en el oído interno.²² En el riñón desempeña un importante papel en el metabolismo acidobásico, al intervenir en el intercambio de cloruro/bicarbonato.²³ En el oído interno, es importante para generar el potencial endococlear.¹⁹ La pendrina pertenece a la familia de SLC26A y su codificación se debe al gen *SLC26A4*. Las mutaciones en el gen *SLC26A4* inducen el síndrome de Pendred, un trastorno autosómico recesivo caracterizado por sordera neurosensorial, bocio y defecto parcial en la organización del yoduro.^{24,25} La sordera o discapacidad auditiva es la principal manifestación fenotípica del síndrome de Pendred. El bocio generalmente se desarrolla durante la infancia y, en condiciones de escasa ingesta de yodo, algunos individuos con mutaciones bialélicas en la pendrina presentan hipotiroidismo congénito. Sin embargo, existe una variación sustancial dentro de y entre familias y diferentes regiones geográficas. Esta observación, junto con la ausencia de disfunción tiroidea en ratones con inactivación dirigida del gen *Slc26A4*, sugiere que el flujo de yoduro también puede ocurrir en ausencia de pendrina.²¹ La anoctamina 1 (ANO1/TMEM16A), un canal aniónico activado por calcio, que también se expresa en la membrana apical de los tirocitos, también puede estar involucrada en la mediación del flujo de salida apical.^{26,27}

Oxidación y organificación del yoduro

Después de alcanzar la luz folicular, el yoduro interviene en una serie de reacciones que conducen a la síntesis de hormonas tiroideas activas. La primera de ellas consiste en la oxidación del yoduro y en la incorporación del compuesto intermedio resultante a las yodotirosinas MIT y DIT hormonalmente inactivas, un proceso denominado *organificación*. En condiciones normales, el yoduro se oxida rápidamente, apareciendo de forma inmediata en combinación orgánica con la Tg. Las yodaciones que conducen a la formación de yodotirosinas ocurren dentro de la Tg, más que en los aminoácidos libres. La oxidación del yoduro tiroideo está mediada por la proteína TPO, que contiene hemo y requiere el H₂O₂ generado por las enzimas DUOX1 y DUOX2 dependientes del calcio. La proteína contiene una región transmembrana cerca del extremo carboxílico y se encuentra orientada en la membrana apical de la célula tiroidea con los residuos 1-844 en la luz folicular, donde tiene lugar la yodación (v. fig. 11.1). La TPO es el principal antígeno microsómico tiroideo y la TPO humana recombinante se utiliza en la actualidad para la detección de anticuerpos microsómicos antitiroides, presentes en el suero de pacientes con tiroiditis de Hashimoto. El producto evanescente de la peroxidación de yoduro (es decir, la forma de yodación activa) sigue sin ser bien conocido, y se ha propuesto el

hipoyodito (OI⁻), el ácido hipoyodoso (HOI) o el yodo hidrogenado (I⁺).²⁸ Los genes *DUOX1* y *DUOX2* codifican flavoproteínas que hallan expresión fundamentalmente en la membrana apical del tirocito, donde constituyen el núcleo catalítico generador de H₂O₂ necesario para la síntesis de la hormona tiroidea (v. fig. 11.1).²⁹ Se trata de oxidasas dependientes de NADPH y Ca²⁺ que catalizan la formación del H₂O₂ necesario para la yodación de la Tg, catalizada por la TPO. El factor de maduración DUOX2, una proteína que se localiza en el RE, es necesaria para la maduración, la localización de la membrana plasmática de DUOX2 y la producción de H₂O₂.³⁰ El exceso de yoduro inhibe la glucosilación de DUOX2, y este puede ser un mecanismo adicional que contribuye al efecto de Wolff-Chaikoff.³¹

La tasa de yodación orgánica depende del grado de estimulación tiroidea por la TSH (v. más adelante). Los defectos congénitos en el proceso de organificación causan bocio hipotiroideo congénito o, si es menos grave, bocio sin hipotiroidismo (defecto de organificación de yoduro completo o parcial).³² Pueden ser causados por mutaciones generalmente bialélicas en los genes *TG*, *SLC26A4*, *TPO*, *DUOX2* y *DUOX2*. Los defectos de TPO completos o parciales se encuentran entre las causas más frecuentes de biosíntesis anormal de la hormona tiroidea.³³ Se han identificado mutaciones en los genes *DUOX2* y *DUOX2* en pacientes con hipotiroidismo congénito permanente y transitorio, y se han encontrado mutaciones de dos genes, *DUOX1* y *DUOX2*, en una familia con hipotiroidismo congénito muy grave (v. capítulo 13).^{34,35}

Síntesis de yodotironinas

La MIT y la DIT son proteínas precursoras de las yodotironinas T₄ y T₃ hormonalmente activas. La síntesis de T₄ a partir de DIT requiere la fusión catalizada por TPO de dos moléculas de DIT, dando lugar a una estructura con dos anillos yodados unidos por un enlace de éter (reacción de acoplamiento). Simultáneamente, se forma una deshidroalanina residual en el lugar del residuo de DIT, que contribuye a la composición del grupo hidroxilo fenólico.

Para una síntesis eficaz de T₄ y T₃ en la tiroides es necesaria la Tg.³⁶ El ARN mensajero (ARNm) de la Tg tiene una longitud aproximada de 8,5 kb y codifica una subunidad de 330 kDa (12S), integrada por hidratos de carbono en un 10% de su peso. Hay 134 residuos tirosilo en el homodímero de 660 kDa. Solo son desyodados entre 25 y 30 de tales residuos, y únicamente los residuos 5, 1.290 y 2.553 forman T₄, mientras que el residuo 2.746 forma T₃.³⁷ Los residuos aceptores de la Tg, que forman T₄, de yodación rápida, y yodotironina, presentan en diferentes especies una secuencia Glu/AspTyr o Thr/SerTyrSer, lo cual indica que la secuencia primaria desempeña un papel importante en estas reacciones. En cada molécula de Tg humana hay tres o cuatro moléculas de T₄, en condiciones de yodación normales (25 átomos por molécula de Tg, aproximadamente el 0,5% de yodo en peso), pero solamente una de cada cinco moléculas de Tg humana contiene un residuo de T₃. En la Tg de pacientes con enfermedad de Graves sin tratar, el contenido de residuos de T₄ se mantiene aproximadamente constante, pero el número de residuos de T₃ se duplica hasta una media de 0,4 por molécula. Esta diferencia es independiente del estado de yodación de la Tg y se produce como consecuencia de la estimulación tiroidea. Debido a que la reacción de acoplamiento es catalizada por la TPO, prácticamente todos los fármacos que inhiben la unión orgánica (p. ej., las tioureas) también inhiben el acoplamiento.

Almacenamiento y liberación de hormonas tiroideas

La tiroides es singular entre todas las glándulas endocrinas por su gran reserva de hormonas y por la baja velocidad de recambio hormonal (1% al día). Este aspecto de la economía de las hormonas tiroideas tiene un valor homeostático, puesto que la reserva ofrece una protec-

ción prolongada frente al agotamiento de la hormona circulante en caso de que cese la síntesis. En condiciones normales, en el ser humano la administración de fármacos anti tiroideos durante 2 semanas ejerce escaso efecto sobre las concentraciones séricas de T_4 . La glándula tiroidea humana normal presenta aproximadamente 250 μg de T_4 por gramo de peso húmedo, lo cual equivale a 5.000 μg de T_4 en una glándula de 20 g.³⁸ Esta cantidad es suficiente para mantener un estado eutiroideo durante al menos 50 días. En la tiroiditis subaguda o indolora, cuando se libera rápidamente y de forma incontrolada, esta cantidad de T_4 causa una importante tirotoxicosis transitoria. La Tg está presente en el plasma de personas sanas en concentraciones de hasta 50 ng/ml, abandonando probablemente la tiroides a través del sistema linfático. Sin embargo, la hidrólisis periférica de la Tg no contribuye de manera importante a la presencia de las hormonas tiroideas en circulación, ni tan siquiera durante la tiroiditis, cuando existen grandes cantidades de esta proteína.

El primer paso en la liberación de hormona tiroidea es la endocitosis del coloide a partir de la luz folicular, en virtud de dos mecanismos: macropinocitosis mediante pseudópodos que se forman en la membrana apical y micropinocitosis mediante pequeñas vesículas recubiertas que se forman en la superficie apical (v. fig. 11.1). Ambos mecanismos son estimulados por la TSH y, aunque la importancia relativa de ambas vías varía entre especies, se considera que la micropinocitosis es el mecanismo predominante en el ser humano. Después de la endocitosis, las vesículas endocitóticas se fusionan con los lisosomas, y tiene lugar la proteólisis catalizada por cathepsina D y tiol proteasas de tipo D, activas en las condiciones de pH ácido del lisosoma. Las yodotirosinas MIT y DIT liberadas a partir de la Tg son rápidamente desyodadas por la yodotirosina desyodasa dependiente de NADPH DEHAL1/IYD, y el yodo liberado se recicla.³⁹ La Tg libera hormonas tiroideas en el lisosoma, pero no está del todo claro cómo se ve afectada su transferencia al citosol y, posteriormente, al plasma. La salida a la membrana basolateral involucra, al menos en parte, al transportador de hormona tiroidea MCT8.⁴⁰ Se ha puesto de manifiesto que la T_4 puede ser liberada a partir de la Tg dentro de la célula tiroidea, con mínima alteración del peso molecular. Se supone que esta es una consecuencia de la proteólisis selectiva, favorecida por el hecho de que los principales péptidos hormonógenos de la molécula de Tg se encuentran en el extremo carboxílico y en el extremo amínico del monómero de Tg.

Presumiblemente, la T_4 se torna accesible para las desyodasas tiroideas de tipo 1 y 2 (D1 y D2), ya que la conversión basal y estimulada por la TSH de T_4 a T_3 se demuestra fácilmente en tiroides de perro perfundido. Esta conversión resulta inhibida por propiltiouracilo (PTU), de manera que se halla catalizada por D1 (tabla 11.2). En el ser humano y en condiciones fisiológicas, no se conoce la contribución de la desyodación de la T_4 tiroidea a la secreción de T_3 . El hecho de que la proporción entre T_4 y T_3 en la Tg humana sea de 15:1 (aunque la estimación de la relación molar entre T_4 y T_3 en la secreción tiroidea sea de aproximadamente 10:1) indica que así sucede. La estimulación de la 5'-desyodación de T_4 catalizada por D1 y D2 en tiroides de pacientes con enfermedad de Graves puede potenciar esa vía y contribuir a un marcado incremento de la tasa de producción de T_3 respecto de T_4 en esta dolencia.⁴¹ La inhibición de la conversión de T_4 a T_3 catalizada por D1 puede contribuir al rápido efecto de PTU de reducción de la T_3 circulante en el paciente con enfermedad de Graves (v. capítulo 12).^{41,42} En diversos pacientes con carcinoma tiroideo metastásico se ha observado que las desyodasas de células derivadas de la tiroides modulan la conversión sistémica de T_4 a T_3 . La alta expresión de D2 en una gran masa tumoral mediastínica se ha asociado a T_3 normal elevada y a T_4 reducida, con TSH normal. La extirpación del tumor invierte estas anomalías.⁴³

La liberación de T_4 a partir de las células tiroideas resulta inhibida por varias sustancias, la más importante de las cuales es el yoduro. La inhibición de la liberación hormonal es responsable de la rápida mejora que causa el yoduro en pacientes con hipertiroidismo. No se conoce exactamente el mecanismo en virtud del cual se produce este efecto,

aunque el yoduro inhibe la estimulación de la adenilato ciclasa tiroidea por acción de la TSH y de las inmunoglobulinas estimuladoras de la enfermedad de Graves. El aumento de yodación de la Tg también incrementa su resistencia a la hidrólisis por acción de proteasas ácidas en los lisosomas. El litio inhibe la liberación de la hormona tiroidea, aunque no se conoce bien su mecanismo de acción, que podría ser diferente del mecanismo del yoduro.⁴⁴

Desyodación de yodotirosinas

Además del transporte activo de yoduro desde el fluido extracelular, el yoduro intracelular también se genera por la acción de la enzima DEHAL1 o yodotirosina desyodasa (IYD). La IYD cataliza el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenosina (NADPH), dependiente de la yodación de MIT y DIT, con mayor actividad contra MIT.⁴⁵ La transcripción de *Dhal1* es estimulada por el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y codifica una proteína de membrana concentrada en la superficie celular apical, que cataliza la desyodación dependiente de NADPH, MIT y DIT, y recicla yoduro. El yoduro liberado de este modo se vuelve a conjugar inmediatamente a Tg recién sintetizado después de salir de la membrana apical de la célula. Este proceso es interrumpido por la clase de tiourea de fármacos anti tiroideos que inhiben la TPO, como metimazol (MMI), carbimazol (CBZ) y PTU, causando deficiencia de yodo intratiroideo en pacientes que reciben estos agentes.³⁸ Se han producido mutaciones bialélicas en el gen IYD identificado en pacientes con hipotiroidismo, bocio y un nivel elevado de DIT.³⁹ Los estudios funcionales revelaron que las mutaciones abolieron la capacidad del IYD para desyodar MIT y DIT.

Función y mecanismo de los efectos de la tirotrópina

Todos los pasos en la formación y liberación de las hormonas tiroideas son estimulados por la TSH secretada por los tirótrofos de la hipófisis (v. capítulo 8). Las células tiroideas expresan el TSHR, miembro de la familia de receptores acoplados a la glucoproteína G. Esta proteína contiene un gran dominio extracelular aminoterminal, siete dominios transmembrana y un dominio intracelular que interviene en la transducción de la señal, favoreciendo el intercambio de difosfato de guanosina (GDP) por trifosfato de guanosina (GTP) en la subunidad α de las proteínas G.⁴⁶ De hecho, se ha referido que el TSHR se acopla a 11 diferentes subunidades α de proteínas G *in vitro* y, por tanto, queda mucho por saber sobre la señalización a través de dicho receptor. Aunque el TSHR se acopla fundamentalmente a G_s , cuando resulta activado por concentraciones elevadas de TSH (100 veces los niveles fisiológicos), se acopla también a G_q/G_{11} , activando la cascada inositol diacilglicerol fosfato. La inducción de señal a través de la fosfolipasa C (PLC) y las vías del Ca^{2+} intracelular regula la salida del yoduro, la producción de H_2O_2 y la yodación de la Tg, mientras que la señal por las vías de la proteína cinasa A (PKA) mediada por AMPc estimula el crecimiento y regula la captación de yodo y la transcripción de Tg, TPO y ARNm de NIS, dando lugar a la producción de hormona tiroidea (tabla 11.3).⁴⁷ Aunque el descubrimiento de que diferentes mutaciones en diversas regiones de la molécula de TSHR dan lugar a la activación intrínseca y a la identificación de dominios importantes para la transducción de la señal de TSHR intramolecular (v. capítulo 12), no se conocen en su totalidad los mecanismos precisos de la activación del receptor ni los primeros acontecimientos de transducción de la señal de TSHR.⁴⁶ Sorprendentemente, el TSHR de tipo salvaje en sí mismo muestra una actividad constitutiva, un fenómeno que no es compartido por los receptores estrechamente relacionados para la hormona luteinizante/gonadotropina coriónica (LH/CG) y la hormona estimulante del folículo (FSH). Esto sugiere que el TSHR no ligado podría estar menos restringido que otros receptores de siete regiones transmembrana acoplados a proteínas G.⁴⁶

TABLA 11.2 Selenodesyodadas de yodotironinas en el ser humano

Parámetro	Tipo 1 (anillos externo e interno)	Tipo 2 (anillo externo)	Tipo 3 (anillo interno)
Función fisiológica	Degradación de rT_3 y T_3S , fuente de T_3 plasmática en pacientes con tirotoxicosis	Proporcionan T_3 intracelular en tejidos específicos y son fuente de T_3 plasmática	T_3 y T_4 inactivas
Localización tisular	Hígado, riñón, tiroides, hipófisis (¿?) (no SNC)	SNC, hipófisis, TAP, tiroides, placenta, músculo esquelético, corazón	Placenta, SNC, hígado fetal o adulto, músculo esquelético
Localización subcelular	Membrana plasmática	Reticulo endoplásmico	Membrana plasmática
Sustratos preferidos (posición desyodada)	rT_3 (5'), T_3S (5)	T_4 , rT_3 (5')	T_3 , T_4 (5)
K_m	rT_3 , 10^{-7} ; T_4 , 10^{-6}	10^{-9}	10^{-9}
Sensibilidad frente a PTU	Alta	Ausente	Ausente
Respuesta al aumento de T_4	↑	↓	↑

K_m, constante de Michaelis-Menten; *PTU*, 6-*N*-propiltiouracilo; *rT₃*, triyodotironina inversa; *SNC*, sistema nervioso central; *T₃*, triyodotironina; *TAP*, tejido adiposo pardo; *T₃S*, T_3SO_4 ; *T₄*, tiroxina.

TABLA 11.3 Funciones de la célula tiroidea estimuladas por la tirotrópina

Función	Mecanismo general
Metabolismo del yoduro	
Aumento del I^- en la luz folicular	PLC
Retraso en el aumento de la expresión de NIS	AMPC
Aumento del riego sanguíneo tiroideo	↑ Síntesis de óxido nítrico (↓ yoduro celular)
Aumento de la salida de I^- de la célula tiroidea	¿?
Síntesis de hormonas tiroideas	
Peróxido de hidrógeno	PLC
Síntesis de tiroglobulina y TPO	AMPC
Ruta del NADPH por la vía de la pentosa fosfato	¿?
Secreción de hormonas tiroideas	
Pinocitosis de la tiroglobulina	AMPC
Liberación de tiroglobulina al plasma a través de la membrana basolateral	AMPC (¿?)
Proliferación y diferenciación de tirocitos	
Mitogenia, diferenciación	AMPC, PLC e IGF-I y activación de la cinasa mediada por FGF

AMPC, monofosfato de adenosina cíclico; *FGF*, factor de crecimiento folicular; *I⁻*, yoduro plasmático; *IGF*, factor de crecimiento insulinoide; *NADPH*, fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida reducido; *NIS*, cotransportador de sodio-yodo; *PLC*, fosfolipasa C; *TPO*, peroxidasa tiroidea.

El TSHR se une a la TSH y también a anticuerpos estimulantes de TSHR (TRAb), anticuerpos de bloqueo tiroideo (TBAAb) y anticuerpos neutros para TSHR (v. capítulo 12). La hormona luteinizante y la gonadotropina coriónica, estrechamente relacionadas, también se unen a TSHR y activan su señalización cuando están presentes en

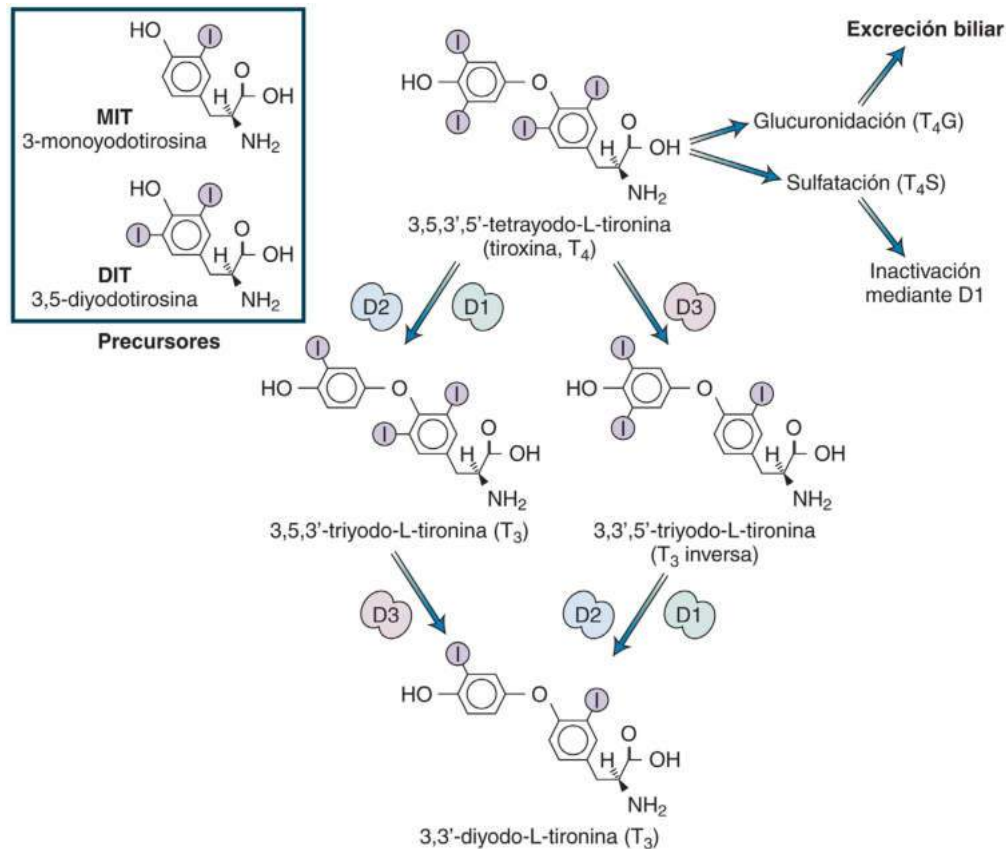
altas concentraciones.⁴⁸ La gonadotropina coriónica es responsable del hipertiroidismo fisiológico del inicio del embarazo. Además del tirocito, el TSHR también se expresa en células de otros tejidos, como osteoclastos, fibroblastos y adipocitos, así como en adipocitos retro-orbitarios y en la piel.^{48,49} Las mutaciones activadoras en el TSHR en la línea germinal causan hipertiroidismo congénito no autoinmunitario; las mutaciones somáticas de ganancia de función dan como resultado adenomas tóxicos.⁵⁰ En contraste, las mutaciones inactivadoras bialélicas en el TSHR causan hipotiroidismo congénito con hipoplasia tiroidea o, en el caso de inactivación parcial, hipertiropinemia eutiroidea.⁴⁶

Hormonas tiroideas en tejidos periféricos

Transporte plasmático

Las transformaciones metabólicas de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos determinan su potencia biológica y regulan sus efectos biológicos. En consecuencia, para comprender la fisiopatología de la glándula tiroidea es necesario conocer las vías del metabolismo de la hormona tiroidea. Existe en el plasma una amplia diversidad de yodotironinas y derivados metabólicos. De estos, la T_4 es la que está presente en concentración más alta y la única que procede únicamente de la secreción directa de la glándula tiroidea. En condiciones normales, en el ser humano, la T_3 es liberada también por la tiroides, pero aproximadamente el 80% deriva de los tejidos periféricos por eliminación enzimática de un átomo de yodo en posición 5' (monodesyodación 5' o del anillo externo o) a partir de T_4 .⁵¹ Las restantes yodotironinas y sus derivados se generan en los tejidos periféricos a partir de T_4 y T_3 . Entre ellas, las principales son la 3,3',5'-triyodotironina (T_3 inversa, o rT_3) y la 3,3'-diyodo-L-tironina (3,3'- T_2) (fig. 11.2). También existen concentraciones traza de otras diyodotironinas, monoyodotironinas y conjugados de estas con ácido glucurónico o sulfúrico.⁵² Los derivados desaminados de T_4 y T_3 portadores de un ácido acético en lugar de una cadena lateral de alanina (tetrac y triac) también están presentes en bajas concentraciones. La 3-yodotironamina (T1AM) es un derivado de la hormona tiroidea endógena de origen biosintético desconocido.⁵³ Similitudes estructurales han dado lugar a la hipótesis de que la T1AM es un metabolito extratiroideo de T_4 .

Las yodotironinas principales son poco solubles en agua y se unen por tanto de manera reversible a las proteínas plasmáticas. Las proteínas



• **Figura 11.2** Principales vías de desyodación y otras vías del metabolismo de las hormonas tiroideas. Las desyodasas de las yodotironinas se abrevian como *D1*, *D2* y *D3*, para las desyodasas de tipo 1, 2 y 3 respectivamente. Las flechas indican la monodesyodación del anillo externo o interno del núcleo de yodotironina, que se denomina por convención 5' o 5. T₄ se activa por monodesyodación del anillo fenólico de la tiroxina por acción de *D1* o *D2*, para formar T₃. La desyodación del anillo tirosilo por *D1* o *D3* inactiva T₄ y T₃. Esta vía de inactivación se ve notablemente favorecida por la sulfatación del hidroxilo fenólico para formar T₄SO₄ (T₄S) o T₃SO₄ (T₃S). La T₄ y la T₃ glucuronizadas (T₄G y T₃G) pasan a la bilis, pero pueden ser parcialmente reabsorbidas en el intestino después de su desglucuronización.

plasmáticas con las que se asocia principalmente la T₄ son la TBG, la transtiretina (TTR, anteriormente denominada prealbúmina de unión a T₄-[TBPA]) y la albúmina (tabla 11.4). Entre un 75 y un 80% de la T₃ se encuentra unida a la TBG, y el resto a TTR y albúmina.

Globulina de unión a la tiroxina

La TBG es una glucoproteína con una masa molecular de aproximadamente 54 kDa, un 20% de la cual es hidrato de carbono. Está codificado por un transcrito de 3,8 kb generado por el gen X cromosómico *TBG* (*SERPINA7*).⁵⁴ La secuencia de la proteína de TBG se asemeja a la de la familia de los inhibidores de las serina proteasas (serpinas). Debido a la existencia de un sitio de unión a la yodotironina por molécula de TBG, la capacidad de la TBG de unión a T₄ o T₃ en suero humano normal es equivalente a su concentración, que es aproximadamente de 270 nmol/l (21 µg/dl). La semivida plasmática de la proteína es de aproximadamente 5 días.

Es frecuente la deficiencia congénita de TBG, que se produce en 1/5.000 recién nacidos y se asocia a la ausencia completa de la proteína en hombres. La L-asparaginasa bloquea la síntesis de TBG, siendo responsable de las bajas concentraciones de T₄ en los pacientes que reciben esta enzima.

La glucosilación de la TBG influye en su aclaramiento plasmático y en su comportamiento en el enfoque isoeléctrico. En pacientes tratadas con estrógenos, existe un aumento en la prevalencia de las fracciones

más ácidas de TBG. La TBG más sialilada se elimina más lentamente del plasma que la TBG con mayor carga positiva, porque la sialilación inhibe la captación hepática de glucoproteínas. El suero de pacientes embarazadas, mujeres que están tomando anticonceptivos orales y pacientes con hepatitis aguda presentan fracciones incrementadas de TBG ácida. Los pacientes con exceso hereditario de TBG tienen cantidades normales de TBG altamente sialilada, al igual que los hombres y las mujeres no embarazadas. Debido a que la TBG es la principal proteína de unión a T₄ y T₃, las variaciones de TBG o en su unión son paralelas a las variaciones de T₄ y T₃ total en plasma, aunque la producción de T₄ y T₃ varía muy poco.

Otra modificación postranslacional que afecta a la TBG tiene lugar en pacientes sépticos o después de una intervención de derivación cardiopulmonar.⁵⁵ La TBG es objeto de escisión por acción de una serina proteasa liberada por los leucocitos polimorfonucleares, dando lugar a la liberación de una secuencia carboxílica terminal de 5 kDa, con la consiguiente disminución de la afinidad por T₄. Una reacción similar se ha descrito para la globulina de unión al cortisol, que libera cortisol en el sitio de la inflamación.⁵⁶ Se ha postulado que la T₄ liberada podría desempeñar un papel fundamental en la respuesta a la lesión, aportando tal vez yodo para fines antibacterianos.⁵⁵ La TBG escindida, de aproximadamente 49 kDa, entra en circulación y, dado que se une con menor avidéz a T₄, podría explicar el aumento de la relación entre T₄ libre y unida en la enfermedad aguda, incluso

cuando inmunoanálisis o estudios de saturación de TBG indican que la concentración de TBG es normal (v. «Función tiroidea durante el ayuno o la enfermedad»).

Transtiretina

TTR es una proteína de transporte para T_4 y proteína fijadora de retinol que se une al retinol (vitamina A), de ahí su nombre. Se compone de cuatro cadenas polipeptídicas idénticas, tiene una masa molecular total de aproximadamente 55 kDa y no está glucosilada. Su concentración en plasma es de aproximadamente 4 mmol/l (250 µg/ml). Cada mol de TTR se une a un mol de T_4 con elevada afinidad, y a concentraciones elevadas de T_4 , una segunda molécula de T_4 se une con menor afinidad. Su semivida en plasma es normalmente de alrededor de 2 días, pero disminuye durante la enfermedad. La TTR se expresa en el plexo coroideo y es la principal proteína de unión a hormona tiroidea en el líquido cefalorraquídeo (LCR).⁵⁷ Se han detectado altos niveles de TTR en suero fetal, probablemente por producción directa de las células placentarias.⁵⁸ La interrupción dirigida del gen de TTR en ratones muestra que no existe deterioro de la absorción de T_4 en el cerebro, dejando sin definir la función de la TTR en el LCR en lo referente a la fisiología tiroidea.^{59,60}

Las variantes de TTR se asocian a polineuropatía amiloide familiar.⁶¹ En las familias afectadas, el monómero de TTR presenta una de las diversas posibles mutaciones puntuales y la TTR se acumula en los depósitos de tejido amiloide. No se ha referido ni disfunción tiroidea ni metabolismo alterado de la vitamina A, aunque existe afinidad alterada de algunas de las proteínas mutantes por T_4 . Se ha informado

de familias con TTR de alta afinidad y de algunas con niveles aumentados de TTR.

Competencia por la unión a la TBG y la TTR entre T_4 y T_3 y los fármacos

El sitio de unión de la TBG tiene una afinidad por T_3 que es aproximadamente 20 veces menor que la que tiene por T_4 (v. tabla 11.4). La fijación de T_4 y T_3 por parte de la TBG resulta inhibida por la fenitoína,⁶² los salicilatos,⁶³ los salsalatos, la furosemida, el fenclofenaco y el mitotano. La afinidad de estos compuestos por la TBG es mucho más débil que la de las yodotironinas, pero su concentración en plasma es lo suficientemente alta como para competir por la unión con T_4 y T_3 y reducir los niveles de hormonas totales, aunque la T_4 libre se mantiene normal. Dado que todos los métodos utilizados en el ser humano para la estimación de las fracciones séricas libres de T_4 y T_3 diluyen el suero, excepto la ultrafiltración, puede parecer que los pacientes eutiroideos que reciben estos fármacos tienen concentraciones bajas de T_4 o T_3 en sus formas total y libre, mientras que la fracción libre *in vivo* es normal.

Albúmina

La afinidad de la albúmina por la unión a T_4 y T_3 es mucho menor que la de la TBG o la TTR, pero la elevada concentración de esta proteína da lugar a la fijación del 10% de las hormonas tiroideas plasmáticas (v. tabla 11.4). Los cambios de concentración de la albúmina tienen en sí escasa influencia sobre los niveles de hormonas totales, a menos que vayan acompañados de alteraciones de TBG y TTR, siendo las tres proteínas sintetizadas en el hígado. La insuficiencia hepática y el síndrome nefrótico inducen disminución de la concentración plasmática de las tres y, en pacientes con estas enfermedades, la concentración de albúmina en suero sirve como parámetro indirecto de estimación de las concentraciones de TBG.

El papel de la albúmina en la fisiología tiroidea se vuelve clínicamente importante en pacientes con hipertiroxinemia disalbuminémica familiar (FDHT₄) e hipertiroxinemia (FDHT₃).^{64,65} Ambos son heredados de forma dominante y se caracterizan por una alta concentración de T_4 o T_3 total (FDH). Sin embargo, las concentraciones de hormonas libres permanecen normales y los pacientes son eutiroideos. El reconocimiento de estas variantes es importante, porque las personas afectadas corren el riesgo de recibir un tratamiento erróneo. Estos pacientes pueden mostrar un patrón confuso de resultados en las pruebas, sobre todo cuando se utilizan métodos analógicos o T_3 marcada para estimar la T_3 o T_4 libre (v. capítulo 4).

Otras proteínas de unión a las hormonas tiroideas plasmáticas

Entre el 3 y el 6% de la T_4 y la T_3 plasmáticas se encuentran unidas a lipoproteínas. La lipoproteína de unión a T_4 es un homodímero de 27 kDa con una afinidad por T_4 menor que la de TBG. Esta unión tiene una importancia fisiológica incierta, pero podría intervenir en la orientación de la aportación de T_4 a tejidos específicos.

Hormonas tiroideas libres

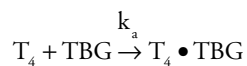
Debido a que la mayor parte de las hormonas T_4 y T_3 circulantes están unidas a TBG, su concentración y grado de saturación son los principales factores determinantes de la fracción libre de T_4 . La unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas altera su metabolismo. La excreción urinaria de T_3 y T_4 es despreciable debido a la limitada capacidad de filtración de los complejos proteicos de unión a hormonas en el glomérulo. *In vitro*, la interacción entre las hormonas tiroideas y sus proteínas de unión responde a un equilibrio de unión reversible, que puede expresarse mediante ecuaciones de equilibrio convencionales. En las fórmulas siguientes, T_4 se utiliza como prototipo, entendiendo que interacciones similares hallan

TABLA 11.4 Comparación de las principales proteínas de unión a las hormonas tiroideas en el ser humano

Parámetro	Globulina de unión a la tiroxina		
	Transtiretina	Albúmina	
Peso molecular de la holoproteína (kDa)	54.000	54.000 (4 subunidades)	66.000
Concentraciones plasmáticas (µmol/l)	0,27	4,6	640
Capacidad de unión a T_4 en µg T_4 /dl	21	350	50.000
Constantes de asociación del sitio principal de unión (l/mol)			
T_4	1×10^{10}	7×10^7	7×10^5
T_3	5×10^8	$1,4 \times 10^7$	1×10^5
Fracción de sitios ocupados por T_4 en plasma eutiroideo	0,31	0,02	< 0,001
Volumen de distribución (l)	7	5,7	7,8
Tasa de recambio (% al día)	13	59	5
Distribución de yodotironinas (% de proteína)			
T_4	68	11	20
T_3	80	9	11

T_3 , triyodotironina; T_4 , tiroxina.

aplicación en el caso de T_3 . La interacción entre T_4 y TBG puede expresarse como sigue:



donde TBG representa la proteína de unión *no ocupada*, k_a es la constante de asociación en equilibrio para la interacción y T_4 es la concentración de T_4 libre; $T_4 \cdot TBG$ es la T_4 unida a TBG (~68% de la T_4 total está unida a TBG).

Es posible reordenar la ecuación y expresarla de este otro modo:

$$\frac{T_4 \cdot TBG}{(T_4)(TBG)} = k_a$$

$$\frac{T_4}{T_4 \cdot TBG} = \frac{1}{(TBG)k_a}$$

Así pues, la fracción libre de T_4 ($T_4/T_4 \cdot TBG$) es inversamente proporcional a la concentración de sitios de unión de TBG *no ocupados*. Pueden obtenerse estimaciones de concentración de T_4 libre en suero mediante ensayos directos o indirectos. En suero normal, la T_4 libre es aproximadamente el 0,02% del total (alrededor de 20 pmol/l, 1,5 ng/dl). La afinidad aproximadamente 20 veces menor de la TBG por la T_3 da lugar a una mayor proporción de T_3 no unida (0,3%) (tabla 11.5; v. tabla 11.4).

La hormona libre es la que se encuentra disponible en los tejidos para la captación celular y para la regulación por retroalimentación con efectos metabólicos, y es la que sufre desyodación o degradación. En su forma unida, la hormona actúa simplemente como un reservorio. Se desprende de ello que la concentración de hormona libre es el determinante del estado metabólico, siendo esta concentración la que intenta mantener los mecanismos homeostáticos. Si se produce un cambio en la TBG, la concentración de T_4 libre y las concentraciones de T_3 pueden mantenerse en valores normales solo si la hormona en su forma unida varía en la misma dirección. Por ejemplo, cuando las concentraciones de TBG aumentan por la administración de estrógenos, la disminución de T_4 libre reduce el aclaramiento de T_4 , lo cual permite un aumento de la concentración de T_4 total en plasma. Este es un proceso iterativo que, en última instancia, normalizaría la T_4 libre en un nuevo equilibrio sin cambio alguno en la tasa de secreción de T_4 . La disminución transitoria de hormonas tiroideas libres reduce también ligeramente

la retroalimentación negativa sobre el eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, lo que provoca un aumento de la producción de hormona tiroidea como medida adicional de compensación.⁶⁶

La fórmula anterior se conoce como *hipótesis de hormona tiroidea libre*.^{67,68} Si se trata de hormona libre que está disponible para su entrada a las células, ¿cuál es la función de las proteínas de unión a las hormonas? La unión a una proteína facilita la distribución de las hormonas tiroideas hidrófobas por todo el sistema vascular. Por ejemplo, la infusión de una solución sin proteína que contiene trazador de T_3 a través de la vena porta a un hígado de rata produce un gradiente escalonado de concentración, con una cantidad decreciente de T_3 en solución a medida que aumenta la distancia del centro del lobulillo portal. De hecho, la práctica totalidad de la T_3 es captada por las primeras células con las que entra en contacto el bolo de infusión. Por el contrario, si se añade albúmina al líquido infundido, la distribución del trazador es uniforme por todo el lobulillo. Tanto la entrada como la salida de la hormona tiroidea de los tejidos son rápidas. De este modo, la T_3 y la T_4 intracelulares libres se encuentran en equilibrio con la reserva de hormonas libres en plasma, aunque la actividad de transporte y el metabolismo influyen en la magnitud de la relación. En situación estable, el índice metabólico de T_3 y T_4 , no así la tasa de disociación a partir de proteínas plasmáticas, es limitante de la tasa de salida de las hormonas desde el plasma.

Transporte de T_4 y T_3 a través de las membranas celulares y unión intracelular de T_3

Durante mucho tiempo se consideró que el transporte de yodotironinas a través de la membrana plasmática tenía lugar por difusión pasiva, pero cada vez se aprecia con mayor claridad que la captación celular y la salida de la hormona tiroidea de la célula son mediadas por proteínas transportadoras.^{69,70} Se han identificado varios transportadores específicos de hormonas tiroideas, como son el transportador de monocarboxilatos 8 (MCT8), el MCT10, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1C1 (OATP1C1) y los transportadores de aminoácido de tipo L LAT1 y LAT2. Los transportadores MCT8 y MCT10 se expresan en diversos tejidos, en los que facilitan el transporte de T_3 , T_4 , rT_3 y T_2 a través de las membranas celulares; OATP1C1 se expresa predominantemente en el cerebro y transporta con preferencia T_4 , mediando en la entrada de T_4 en los astrocitos. Se ha puesto de manifiesto que un defecto en una sola molécula de transportador MCT8 de hormona tiroidea da lugar al fenotipo de un grave trastorno neurológico del desarrollo.⁷¹ El síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) es una enfermedad ligada a X que se caracteriza por grave retraso mental, disartria, movimientos atetoides, hipoplasia muscular y paraplejía espástica asociado a T_3 sérica elevada.⁷² Todos los pacientes estudiados con este síndrome presentan mutaciones en el gen *MCT8*. Se han identificado más de 200 personas pertenecientes a unas 100 familias de todas las razas y de diferente origen étnico con más de 70 mutaciones distintas.⁷³ Aunque la mayoría de las mutaciones dieron lugar a una completa inactivación funcional de la proteína MCT8, se observó una importante actividad residual en diversas mutaciones de *MCT8*, algunas de ellas asociadas a un fenotipo clínico más leve.⁷⁴ Ratones con deficiencia de MCT8, a pesar de la presencia de un aumento marcado de los niveles de T_3 , carecen de cualquier anomalía neurológica evidente, un hallazgo sin duda inesperado a la luz de la gravedad del fenotipo en el ser humano.^{75,76} La discrepancia con el fenotipo humano ahora se explica por el hecho de que los ratones expresan OATP1C1 en la barrera hematoencefálica, lo que compensa la falta de transporte por MCT8.⁷⁷ La coexistencia de exceso y deficiencia de hormona tiroidea en diferentes tejidos es una característica distintiva de este síndrome. Tejidos que expresan transportadores que no son MCT8, como el hígado y el riñón, responden a los altos niveles de T_3 circulante dando lugar a una situación local de hipertiroidismo, mientras que los tejidos que dependen de MCT8 para la entrada de la hormona tiroidea en

TABLA 11.5 Comparación entre triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4) en el ser humano

Parámetro	T_3	T_4
Tasa de producción (nmol/día)	50	110
Fracción a partir de tiroides	0,2	1
Actividad metabólica relativa	1	0,3
Concentración sérica		
Total (nmol/l)	1,8	100
Libre (pmol/l)	5	20
Fracción de hormona total en forma libre ($\times 10^{-2}$)	0,3	0,02
Volumen de distribución (l)	40	10
Fracción intracelular	0,64	0,15
Semivida (días)	0,75	6,7

Para convertir T_4 de nmol/l a $\mu\text{g/dl}$ (total) o de pmol/l a ng/dl (libre), se divide entre 12,87. Para convertir T_3 de nmol/l a ng/dl (total) o de pmol/l a pg/dl (libre), se multiplica por 65,1.

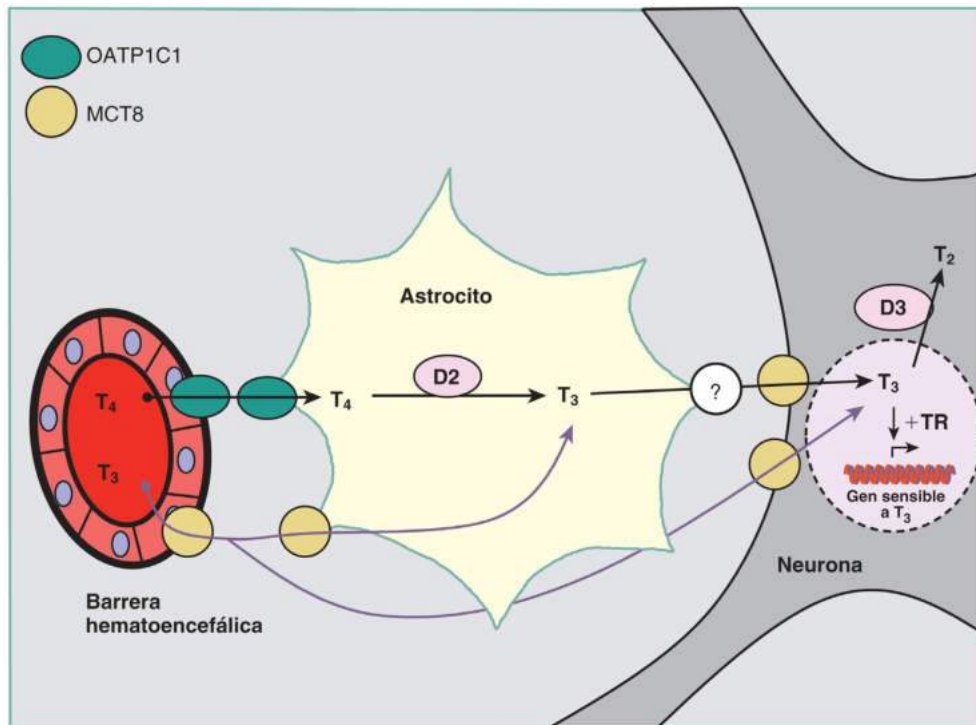
las células, como sucede en el cerebro, son hipotiroideas.^{73,78} Se han utilizado dos opciones terapéuticas para tratar a varios pacientes con mutaciones del gen *MCT8*: PTU en combinación con levotiroxina T_4 ($L-T_4$)⁷³ y un compuesto tiromimético, el ácido diyodotiropropiónico (DITPA), que no depende del *MCT8* para entrar en la célula.^{79,80}

Otro transportador específico para T_4 , OATP1C1 (miembro de la familia de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos), se expresa en los capilares de todo el cerebro y podría participar en el transporte de T_4 a través de la barrera hematoencefálica.⁷¹ Considerados en conjunto, estos resultados sugieren que el aporte de T_3 a las neuronas podría producirse de acuerdo con el esquema que se muestra en la figura 11.3.⁸¹ La T_4 se transfiere al plexo coroideo o a los tanicitos por acción del OATP1C1, que en los capilares del cerebro presenta regulación negativa por parte de la hormona tiroidea. En el tanicito o astrocito, T_4 se convierte en T_3 por acción de la yodotironina desyodasa de tipo 2 (D2) y sale de la célula, posiblemente mediante los transportadores *MCT8*/*MCT10*, donde se torna disponible para la captación neuronal, también a través del *MCT8*.^{82,83} Las neuronas expresan la desyodasa de tipo 3 (D3), que impide la activación de T_4 y cataliza la degradación de T_3 (v. «Desyodación de la yodotironina»). Esto explicaría de forma lógica la asociación de las mutaciones en *MCT8* con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), aunque sigue resultando confuso por qué las manifestaciones neurológicas de esta enfermedad son tan distintas de las observadas en

pacientes con hipotiroidismo congénito no tratado o grave deficiencia de yodo (v. capítulo 13).

El campo del transporte hormonal se ha complicado a medida que han ido conociéndose más datos sobre transportadores de yodotironina generales o específicos para ciertos tejidos y que pertenecen a familias diferentes de proteínas transportadoras. Cada una de ellas cuenta con numerosos miembros con pequeñas variaciones en su estructura, que alteran la especificidad en relación con la sustancia diana. Un análisis más detenido de este tema queda fuera del propósito de la presente obra, de modo que para una información más detallada remitimos al lector interesado a excelentes revisiones disponibles en dicho ámbito.^{69,70}

En la mayoría de las células, alrededor del 90% de la T_3 intracelular se encuentra en el citosol. La excepción conocida es la hipófisis, donde aproximadamente el 50% de la T_3 intracelular se encuentra en el núcleo. Los mecanismos que determinan esta distribución siguen siendo desconocidos, pero no sería de extrañar que existiera transporte activo de hormonas tiroideas entre el interior y el exterior del núcleo y entre otros compartimentos intracelulares. Se ha identificado una proteína de unión a T_3 intracelular (μ -cristalina), con alto nivel de expresión en el cerebro, en la cóclea y en el corazón del ser humano, pero con una amplia distribución. La disrupción del gen *Crym*, que codifica μ -cristalina, conduce a sordera congénita.⁸⁴ Es posible que esta u otras proteínas desempeñen también alguna función en la localización subcelular de hormonas activas.



• **Figura 11.3** Posibles vías de entrada de T_3 en el sistema nervioso central. Las hormonas tiroideas son transportadas a través de la barrera hematoencefálica (polipéptido transportador de aniones orgánicos [OATP]) o de la barrera hemato-LCR (OATP y *MCT8*). En los astrocitos y tanicitos, la T_4 se convierte en T_3 , que entra entonces en las neuronas, posiblemente a través de *MCT8*. En las neuronas, tanto T_4 como T_3 son degradadas por D3. La T_3 de los tanicitos accede a los vasos porta en la eminencia media. En las membranas de astrocitos o tanicitos pueden existir otros transportadores. En la mayoría de los casos, el transporte podría ser bidireccional, aunque solo se muestra una dirección. La interacción de T_3 con el receptor de hormona tiroidea (TR) unido –como heterodímero con receptor X retinoide– al elemento de respuesta a la hormona tiroidea, a menudo en la región lateral a 5' de un gen de sensibilidad a T_3 , provoca un aumento o una disminución de la transcripción de ese gen. Esto conduce a cambios paralelos en las concentraciones de proteínas esenciales, produciendo de este modo la respuesta de la hormona tiroidea característica de una célula dada. D2 y D3, desyodasas de yodotironinas de tipo 2 y tipo 3; *MCT8*, transportador de monocarboxilato 8; T_2 , diyodotironina; T_3 , triyodotironina; T_4 , tiroxina.

Desyodación de la yodotironina

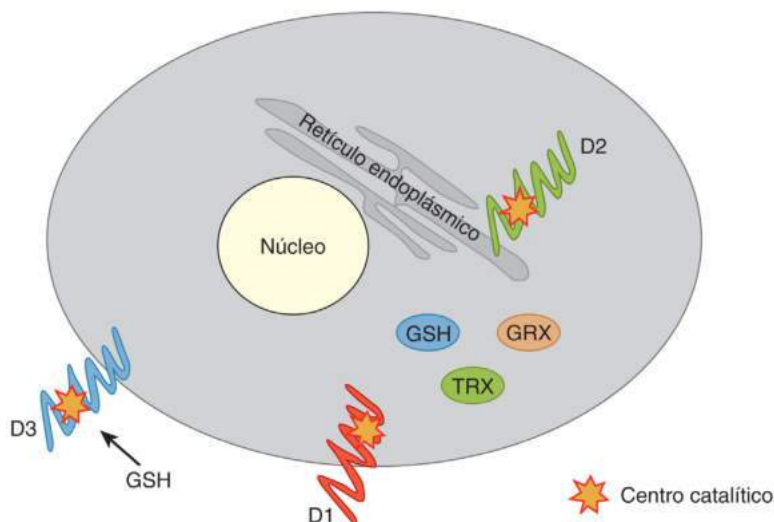
La vía más importante del metabolismo de la T_4 es la monodesyodación de su anillo externo ($5'$) para producir la forma activa de la hormona tiroidea, T_3 . Esta reacción está catalizada por las desyodasas de tipo 1 y 2 (D1 y D2) y es la fuente de más del 80% de la T_3 circulante en el ser humano (v. fig. 11.2). La desyodación del anillo interno, un paso de inactivación, se halla catalizada fundamentalmente por D3, que inactiva T_3 y evita la activación de T_4 mediante la conversión a rT_3 (v. fig. 11.2).^{51,85} Las tres desyodasas humanas tienen estructuras similares, siendo todas ellas proteínas integrales de membrana de estructura homodimérica que requieren un cofactor tiol para una catálisis con éxito (fig. 11.4). Incluyen el aminoácido raro selenocisteína en su centro catalítico activo (v. tabla 11.2). La selenocisteína tiene propiedades nucleófilas que hacen que resulte ideal para la catálisis de reacciones de oxidorreducción, como la desyodación de la yodotironina y la reducción del H_2O_2 por acción de otra familia de selenoenzimas, las glutatión peroxidadas.^{86,87} La estructura cristalina del dominio catalítico de la desyodasa 3 (Dio3) en ratón reveló una estrecha similitud estructural con peroxirredoxinas 2-cisteína atípicas.⁸⁸ Se piensa que el selenio es el aceptor de yodo en las reacciones de desyodación. La mutagenia de la selenocisteína de D1 a cisteína, es decir, la sustitución de selenio por azufre, reduce la velocidad enzimática aproximadamente 200 veces. La presencia de selenocisteína tiene implicaciones más allá de la actividad catalítica, teniendo en cuenta que los procesos celulares para la síntesis de selenoproteínas son complejos e ineficaces.⁵¹ Esto se consigue mediante la combinación de un rasgo estructural específico —el elemento de la secuencia de inserción de la selenocisteína (SECIS)— en la región $3'$ no traducida de los ARNm que codifican estas proteínas, con un grupo específico de productos génicos que incorporan la selenocisteína. Todos estos elementos son necesarios para la compleja función celular en virtud de la cual el codón normal de terminación UGA es reconocido como el codón específico para la inserción del residuo de selenocisteína durante la traducción de la proteína.^{89,90}

Las mutaciones bialélicas en la proteína de unión SECIS 2 (SBP2) conducen a pruebas anormales de la función tiroidea con TSH, T_4 , T_4L y T_3 inversa, pero concentraciones bajas de T_3 libre y total, y se asocian a baja estatura y edad ósea retrasada.⁹¹

Enzimología y regulación de las selenodesyodasas

Aunque tanto D1 como D2 activan T_4 , las dos enzimas presentan varias diferencias importantes (v. tabla 11.2). La D1 cataliza la $5'$ y la 5 produce la desyodación de T_4 para formar T_3 y rT_3 , respectivamente, aunque la constante de Michaelis-Menten (K_m) para estas reacciones es aproximadamente de 3 órdenes de magnitud mayor que las de D2 y D3 para este sustrato. Los sustratos preferidos de D1 son rT_3 ($5'$ desyodación) y T_3SO_4 (5 desyodación). La D1 es inhibida por el PTU, a diferencia de D2 o D3. La D1 se diferencia también de la D2 en que aumenta intensamente por un exceso de hormona tiroidea a través del aumento de la transcripción génica, mientras que las proteínas y el ARNm de D2 disminuyen por efecto de las hormonas tiroideas. D2 tiene una semivida de apenas 20 a 30 min, mientras que la semivida tanto de D1 como de D3 es de más de 12 h. Esto se debe a la rápida ubiquitinación de D2, un proceso que se acelera por la interacción con sus sustratos T_4 o rT_3 . Se cree que D1 y D3 no presentan ubiquitinación.

La localización intracelular de D2 cerca del núcleo confiere a la T_3 formada por su acción catalítica mejor acceso al núcleo que la formada por D1.⁹² La T_3 producida por D2 es especialmente eficaz en su entrada al núcleo y en la unión a receptores de hormonas tiroideas (TR), una propiedad que encuentra explicación en su localización en el retículo endoplásmico (RE) (v. fig. 11.4). Por otra parte, D1 se encuentra en la membrana plasmática y la T_3 producida por esta enzima entra de manera preferente en la reserva del plasma.⁵¹ Estudios con inhibidores de la desyodasa y cofactores capaces de atravesar la membrana celular indican que el centro activo de D3 se encuentra fuera de la célula y que D2 y D1 son intracelulares (v. fig. 11.4).⁹³ Por ello, D2 resulta especialmente importante para la regulación del eje hipotálamico-hipofisario-tiroideo, donde su actividad aumenta en respuesta a una disminución de las concentraciones séricas de T_4 , como ocurre en la deficiencia de yodo o en la enfermedad tiroidea autoinmunitaria temprana, mucho antes de la caída de la T_3 sérica. Si la disminución de la T_4 plasmática es demasiado acusada para verse compensada por el aumento de la actividad de D2 en el hipotálamo y los tirótrofos, se producirá un aumento de TRH y TSH para estimular la tiroides. Por esta razón se ha pensado en la D2 principalmente como en una enzima que proporciona T_3 intracelular, aunque cada día se dispone de más



• **Figura 11.4** Topologías esperadas de las tres desyodasas de yodotironinas. Las desyodasas son proteínas integrales de membrana que requieren un cofactor tiol para desplegar su actividad catalítica. La desyodasa de tipo 1 (D1) se encuentra en la membrana plasmática y la de tipo 2 (D2) se localiza en el retículo endoplásmico. Los centros activos de D1 y D2 se localizan en el citosol y dependen, para su actividad catalítica, de tioles intracelulares, como el glutatión reducido (GSH), la tioredoxina (TRX) o la glutarredoxina (GRX). La desyodasa de tipo 3 (D3) también está anclada a la membrana plasmática, pero tiene acceso a los tioles extracelulares.

pruebas a favor de que la D2 podría también contribuir a la T_3 plasmática. Estudios recientes en roedores sugieren que la ubicuización de D2 en el hipotálamo es relativamente menor que en otros tejidos que expresan D2. Como resultado, el hipotálamo está adaptado para tener una mayor sensibilidad a T_4 y permite la respuesta fisiológica de TSH a una variación mínima en el suero T_4 .⁹⁴ Por otro lado, en la tirotoxicosis, la multiplicación por tres o por cuatro de D1, en particular en la tiroides, y la disminución de D2 hacen de D1 la principal fuente extratiroidea de T_3 . Ello explica por qué en pacientes con enfermedad de Graves el PTU inhibidor de D1 provoca una caída mucho más rápida de la T_3 circulante que el metimazol.^{41,42}

Un polimorfismo de un solo nucleótido, A/G, en el gen *DIO2*, predice una sustitución de treonina (Thr) por alanina (Ala) en el codón 92 (D2 Thr92Ala).⁹⁵ Se presenta en alrededor del 20% de la población caucásica. En algunos estudios, se ha encontrado este polimorfismo asociado a resistencia a la insulina en pacientes obesos, a trastorno bipolar, bienestar psicológico, retraso mental, hipertensión y riesgo de artrosis, aunque otros trabajos no han llegado a esta misma conclusión. Aún no está claro si este polimorfismo de D2 se opone a su eficiencia catalítica *in vivo*.^{96,97} Un estudio reciente indica que el polimorfismo D2 Thr92Ala reduce la actividad de la enzima D2 y los niveles séricos de T_3 en pacientes con deficiencia tiroidea.⁹⁸

En el sentido opuesto, se ha encontrado sobreexpresión de D2 en algunos carcinomas foliculares. En estos pacientes, se ha observado una relación $T_4:T_3$ reducida, probablemente debido a la conversión incrementada de T_4 a T_3 mediada por D2.⁴³

D3 es la enzima inactivadora de la hormona tiroidea más importante y cataliza la desyodación del anillo interno de T_3 y T_4 .^{99,100} Se ha identificado actividad de D3 solo en un número limitado de tejidos posnatales, como la placenta y el endometrio uterino, el SNC (principalmente las neuronas) y la piel.

Se ha puesto de manifiesto una expresión mucho más alta de D3 en varios tejidos fetales, como hígado, cerebro, placenta, útero y arterias y venas umbilicales. Sin embargo, en tejidos adultos, la expresión D3 puede ser reinducida bajo condiciones en las que se requiere proliferación celular.¹⁰¹ En el adulto, se ha identificado D3 en algunas líneas celulares neoplásicas y en diversos tumores humanos, entre ellos astrocitomas, oligodendrogliomas, gliosarcomas, glioblastomas, adenomas hipofisarios secretores de TSH, cáncer de colon¹⁰² y carcinomas de células basales.¹⁰³ La actividad tumoral de D3 puede ser intensa y, hasta la fecha, la actividad más elevada que se ha referido en cualquier tejido humano ha correspondido a hemangiomas infantiles. En lactantes con extensos hemangiomas hepáticos, D3 puede exceder la capacidad secretora de la tiroides del bebé, causando hipotiroidismo, concretamente un síndrome denominado *hipotiroidismo consuntivo*.¹⁰⁴ Aunque la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo consuntivo presentan hemangiomas, ahora se sabe que puede producirse con otros tipos de tumores, como por ejemplo los estromales gastrointestinales.¹⁰⁵ Los pacientes con hipotiroidismo consuntivo solamente representan el extremo de todo un espectro clínico de hipotiroidismo debido a la alteración del metabolismo de la hormona tiroidea en tejidos malignos. La expresión del gen *DIO3* resulta incrementada por la hormona tiroidea en el ámbito transcripcional.¹⁰⁶

Estudios genéticos dirigidos han comenzado a ofrecer una nueva visión de las funciones de las desyodasas en mamíferos.¹⁰⁷ La inactivación del gen *Dio2* da lugar a un ratón fenotípicamente normal con T_4 sérica elevada, T_3 sérica normal y TSH sérica alta.^{85,108} Estos animales presentan resistencia hipotalámico-hipofisaria a T_4 , deterioro de la función auditiva, alteración de la termogenia en respuesta a estrés por frío, deterioro de la regeneración muscular¹⁰⁹ y defectos relativamente sutiles de la función neurológica. Estos hallazgos son todos ellos compatibles con lo esperado, sobre la base de estudios anteriores que indicaban un papel importante de D2 en la función de las células de la grasa parda, en la maduración coclear y en el desarrollo neurológico. El equilibrio intracelular entre D2 y D3 se regula de forma dinámica y desempeña una función destacada en el control de la homeostasis muscular y del

potencial de regeneración.¹¹⁰ Los ratones con inactivación dirigida de *Dio1* son fenotípicamente normales, pero tienen una T_4 sérica elevada y una T_3 sérica normal, con TSH normal.¹¹¹ El hallazgo más llamativo en el ratón con deficiencia de D1 es una marcada desviación en la ruta de eliminación de la T_4 , de la desyodación a la eliminación biliar/fecal. Curiosamente, los ratones que carecen de ambas desyodasas activadoras D1 y D2 son aun así capaces (mediante el aumento de la secreción de TSH y T_3 tiroidea) de mantener concentraciones normales de T_3 en suero y no sufren hipotiroidismo sistémico, lo cual indica que la producción de T_3 tiroidea puede garantizar la homeostasis de T_3 , al menos en roedores.^{85,108} Los ratones con inactivación dirigida del gen *Dio3* muestran profundas anomalías. Presentan fertilidad alterada y desarrollan hipotiroidismo central en la vida adulta, presumiblemente debido a tirotoxicosis hipotalámica en la fase de programación del desarrollo.¹¹²

Aspectos cuantitativos y cualitativos del metabolismo de las hormonas tiroideas

Recambio de hormonas tiroideas

En el adulto normal, la T_4 tiene un volumen de distribución de aproximadamente 10 l (v. tabla 11.5). Debido a que la concentración de T_4 total en plasma es de alrededor de 100 nmol/l (~8 µg/dl), la reserva extratiroidea de T_4 es de aproximadamente 1 µmol (800 µg). En el adulto, la tasa fraccionaria de recambio de T_4 en la periferia es del orden de un 10% al día (semivida de 6,7 días). Así pues, se repone a diario aproximadamente 1,1 l de volumen de distribución periférica de T_4 , lo cual equivale aproximadamente a 110 nmol (85 µg) de T_4 .

La cinética del metabolismo de T_3 difiere de la de T_4 , en parte debido a que posee una afinidad entre 10 y 15 veces menor por la TBG. El volumen de distribución de T_3 en el adulto normal es de aproximadamente 40 l, cerca de cuatro veces el volumen de T_4 , y su tasa fraccionaria de recambio es de alrededor de un 60% al día. A una concentración media normal de T_3 en suero de 1,8 nmol/l (120 ng/dl), 50 veces menor que T_4 , la producción diaria de T_3 es de aproximadamente 50 nmol (33 µg), aproximadamente un 46% de la producción de T_4 (v. tabla 11.5). La rápida eliminación metabólica del producto de desyodación del anillo interno de T_4 , rT_3 , y la baja concentración en plasma (0,25 nmol/l, 15 ng/dl) se combinan para dar lugar a tasas de producción diaria de rT_3 de aproximadamente 45 nmol. Por lo tanto, aproximadamente el 80% de la T_3 y toda la producción de rT_3 en humanos hallan explicación en la desyodación periférica de T_4 , resultados que están en consonancia con la elevada proporción de T_4 frente a T_3 (15:1) y frente a rT_3 (100:1) en la Tg humana. De la T_3 generada por desyodación en posición 5' de T_4 en seres humanos eutiroides, solo el 70% resulta inhibido por PTU, lo cual concuerda con una contribución importante a la producción de T_3 dependiente de D2.¹¹³ Aunque gran parte de la T_3 y de la rT_3 producidas a partir de T_4 en tejidos periféricos salen de esos tejidos y pasan a la sangre, una fracción importante de ambas son objeto de degradación intracelular antes de salir. Como se comenta más adelante, en algunos tejidos que contienen D2, como la hipófisis, una fracción importante de T_3 presente en el núcleo de la célula deriva de la desyodación de T_4 intracelular a T_3 , en lugar de proceder del plasma. Tal circunstancia se da concretamente así en el tirótopo.¹¹⁴

En el metabolismo de T_4 y T_3 intervienen también otras vías. En humanos, la T_4 sufre glucuronidación del hidroxilo fenólico por acción de las uridina difosfato glucuroniltransferasas (UDPGT), pero solo una mínima cantidad de T_3 se halla sujeta a dicho proceso (v. fig. 11.2). Esta vía reviste importancia clínica debido a que algunos fármacos potencian la conjugación del glucurónido por inducción de la UDPGT, dando lugar a excreción biliar de T_4 -glucurónido (T_4 -G) al intestino.¹¹⁵ Entre estos se encuentran el fenobarbital, la fenitoína, la rifampicina y, posiblemente, ciertos inhibidores de la recaptación sináptica de serotonina, como la sertralina. Debido a que el T_4 -glucur-

rónimo no es fácilmente reabsorbido a partir del contenido intestinal, la importancia clínica de esta vía reside en que el tratamiento con dichos fármacos aumenta en general las necesidades de levotiroxina. En personas con tiroides intacta, este aspecto no resulta evidente porque las adaptaciones internas aumentan la tasa de producción de T_4 para compensar la acelerada excreción biliar. No obstante, en pacientes con hipotiroidismo, a menudo se hace necesario un aumento de la dosis de levotiroxina.

Fuentes de T_3 intracelular

A la vista de la distribución tisular diferenciada de las diversas desyodasas y de sus diferentes valores de K_m y mecanismos de regulación, no es de extrañar que los tejidos deriven T_3 intracelular por diferentes vías (fig. 11.5). En varios tejidos de rata (es decir, en tejidos con expresión de D1 como los de riñón e hígado), la mayor parte de la T_3 nuclear deriva de la T_3 plasmática. En los tejidos que contienen D2, como hipófisis, grasa parda, músculo esquelético y corteza cerebral de rata, la enzima actúa como fuente intracelular adicional de T_3 , de manera que la concentración nuclear de T_3 será más alta, debido a la combinación de T_3 procedente del plasma y T_3 obtenida por conversión local a partir de T_4 . En estos tejidos, la mitad o una proporción mayor de T_3 intracelular se genera localmente a partir de T_4 dentro del tejido. En el SNC, es probable que la T_3 generada a partir de D2 en las neuronas derive de fuentes paracrinas en tanicitos y astrocitos (v. fig. 11.3). En la rata, los tejidos que dependen de D2 para la T_3 nuclear son aquellos en los que el aporte constante de hormona tiroidea es esencial, ya sea para el desarrollo normal (corteza cerebral) o la regulación de la glándula tiroidea (hipófisis), ya sea para la supervivencia durante el estrés por frío (tejido adiposo pardo). Estos tejidos se caracterizan asimismo por un alto grado de saturación de los receptores nucleares de T_3 , en comparación con tejidos como el hepático y el renal, en los que los sitios de los receptores nucleares de T_3 están ocupados aproximadamente solo en un 50%, a concentraciones séricas normales de T_3 (v. fig. 11.5).

La producción intracelular de T_3 catalizada por D2 tiene importantes implicaciones en la fisiología de las hormonas tiroideas. En primer lugar, debido a que la T_3 que se produce a partir de T_4 ocupa una fracción significativa de los receptores en esos tejidos, y que cambios en la T_4 o en la T_3 séricas pueden alterar la ocupación de los recep-

tores. Sin embargo, dado que una caída de T_4 aumenta también la semivida de la proteína D2 al reducir la tasa de ubiquitinación y su degradación proteosómica, un aumento de la actividad de D2 mitiga el efecto de una reducción de la T_4 sérica en tejidos con expresión de D2, ayudando al mantenimiento de la homeostasis de T_3 .⁵¹ Las necesidades tanto de T_3 como de T_4 para la saturación normal de la hipófisis y de los receptores de T_3 del SNC dan pie a una respuesta del eje hipotalámico-hipofisario frente a una reducción de la T_4 plasmática, que es la manifestación temprana de la deficiencia de yodo o del hipotiroidismo primario (v. «Regulación de la función tiroidea»). Debido a que el gen *Dio2* es objeto de regulación positiva por parte del AMPc, la actividad de D2 y la producción de T_3 aumentan rápidamente en el tejido adiposo pardo por estimulación del sistema nervioso simpático. Esta respuesta es esencial para la termogenia adaptativa durante la exposición al frío en el ser humano recién nacido, y durante toda la vida en los roedores.¹¹⁶

Al mismo tiempo, los tejidos que expresan D3 presentan concentraciones de T_3 inferiores a las que cabría esperar sobre la base de la aportación plasmática (fig. 11.6); por lo tanto, los tejidos con expresión de D3 muestran un perfil de expresión génica similar al de las células hipotiroideas. Esto halla explicación en la inactivación de T_3 y T_4 , que tiene lugar inmediatamente después de la entrada de estas hormonas en la célula. La reducción de los niveles de T_3 mediada por D3 se produce probablemente en diferentes escenarios fisiológicos (desarrollo, regeneración) o patológicos (células cancerosas, inflamación, infarto de miocardio), en los que existe regulación al alza de D3.¹¹⁷

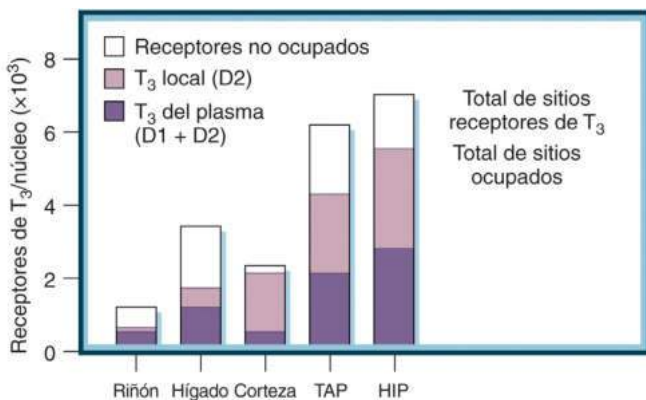
Fármacos que inhiben la desyodación de las hormonas tiroideas

Diversos fármacos de uso habitual tienen efectos importantes sobre la desyodación de las hormonas tiroideas. Ya se ha mencionado el efecto inhibidor de PTU sobre la D1. El fármaco antiarrítmico amiodarona, de estructura similar a la de T_4 , puede inhibir la desyodación de T_4 y rT_3 por acción de la D1 y posiblemente de la D2 (fig. 11.7). Esto provoca un aumento de la T_4 plasmática para mantener la T_3 sérica dentro de un intervalo normal. Además, los niveles de TSH aumentan durante las primeras semanas de tratamiento, aunque luego vuelven gradualmente a la normalidad al restablecerse el equilibrio en el eje tiroideo.¹¹⁸ Las tasas de aclaramiento metabólico de T_4 y rT_3 disminuyen entre un 20 y un 25%, con una reducción de la tasa fraccionaria de conversión de T_4 a T_3 de aproximadamente un 50%. La amiodarona también inhibe el transporte activo de T_4 y T_3 al interior de los hepatocitos y el propio fármaco o uno de sus productos de degradación puede interferir en la unión de T_3 a los receptores tiroideos.¹¹⁹

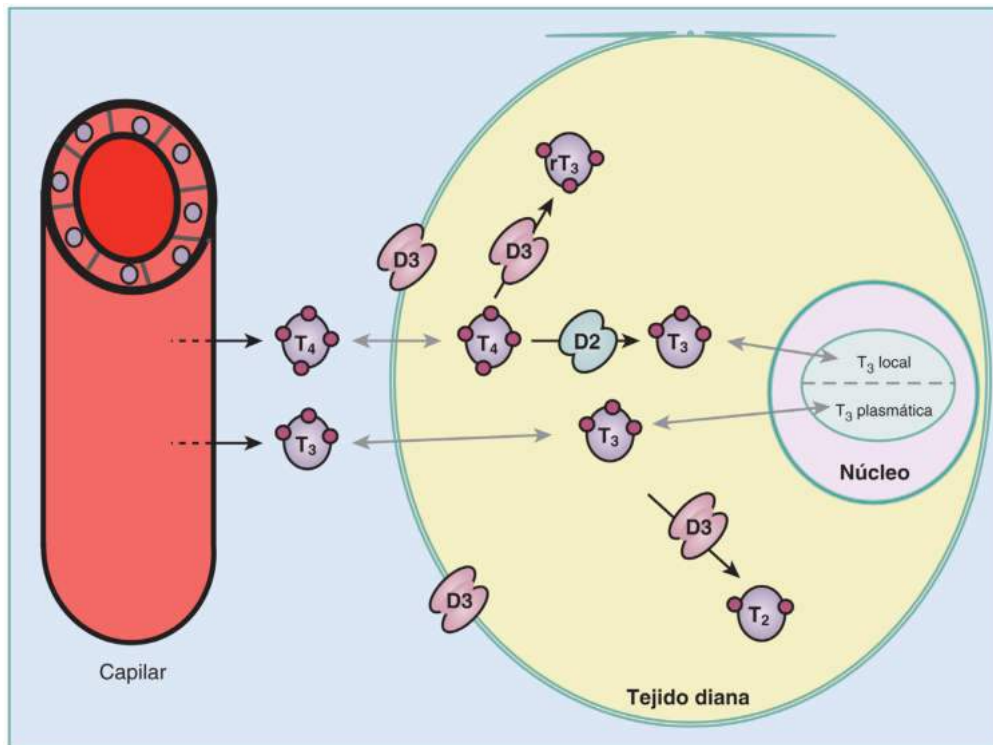
Los efectos de la amiodarona se asemejan a los observados para los derivados de la yodoanilina, utilizada antiguamente para la visualización de la vesícula biliar (v. fig. 11.7). El ácido yopanoico inhibe las desyodasas, al competir con los sustratos de la yodotironina.⁵¹ Este fármaco es de utilidad en el tratamiento agudo de pacientes con hipertiroidismo grave, aunque en EE. UU. ya no está disponible para uso clínico.

Altas dosis de glucocorticoides (10 veces la dosis de reposición) reducen de manera aguda la relación T_3/T_4 en plasma, lo cual indica bloqueo de la conversión de T_4 a T_3 . La relación rT_3/T_4 se eleva, aumentando la posibilidad de que la acción de D3 también se incremente.¹²⁰ Estos efectos se resuelven durante el tratamiento a largo plazo, de tal manera que la función tiroidea resulta escasamente afectada y la necesidad de hormonas tiroideas no aumenta por el tratamiento crónico con glucocorticoides.

La hormona del crecimiento recombinante aumenta la relación T_3/T_4 en circulación. La deficiencia de la hormona del crecimiento se asocia a una disminución en la relación sérica de T_3/T_4 , posiblemente vinculada a la reducción de la desyodación del anillo externo. Como era de esperar, la deficiencia de selenio en la dieta también inhibe la síntesis de D1 en humanos.¹²¹



• **Figura 11.5** Diagrama esquemático del origen de la T_3 nuclear unida de forma específica en varios tejidos de rata. Los datos están tomados de estudios en los que las fuentes de T_3 nuclear unida de manera específica en tejidos de rata se estimaron usando técnicas de marcado con doble isótopo. En tejidos en los que la saturación del receptor es considerablemente superior al 50%, la T_3 adicional procede de la conversión de tiroxina T_4 en T_3 , catalizada por D2. La T_3 en plasma de rata procede de la secreción tiroidea (~40%) y el resto procede de la conversión de T_4 a T_3 catalizada por D2 y D1. *D1* y *D2*, desyodasas de yodotironinas de tipos 1 y 2; *HIP*, hipófisis; T_3 , triyodotironina; *TAP*, tejido adiposo pardo.



• **Figura 11.6** Diagrama esquemático de la activación y la desactivación de la hormona tiroidea en una célula con expresión de las desyodasas de las yodotironinas D2 y D3. La triiodotironina (T_3) que entra en la célula puede ser desyodada a 3,3'-diiodotironina (T_2) o entrar en el núcleo y unirse al receptor de hormona tiroidea. Una fuente adicional de T_3 es la generada por desyodación del anillo externo de la tiroxina (T_4) dentro de la célula. rT_3 , T_3 inversa.

Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas actúan por unión a TR nucleares específicos que, a su vez, se unen a secuencias específicas de ADN (elementos de respuesta a la hormona tiroidea [TRE]) conformando generalmente un heterodímero con el receptor X de retinoides (RXR), determinado por las preferencias del sitio de unión al ADN del complejo RXR-TR (o TR-TR). En los seres humanos, existen dos genes para TR, α y β , que se encuentran en diferentes cromosomas (TR α , cromosoma 17; TR β , cromosoma 3). Varios productos génicos de empalme alternativo a partir de cada uno de estos genes forman productos génicos activos e inactivos. Las proteínas activas son TR α_1 y los TR β_1 , β_2 , y β_3 .¹²² La estructura proteica de los TR consiste en tres dominios funcionales principales, uno de unión al ADN, otro de unión al ligando y un tercer dominio principal de activación de la transcripción en el extremo carboxílico.

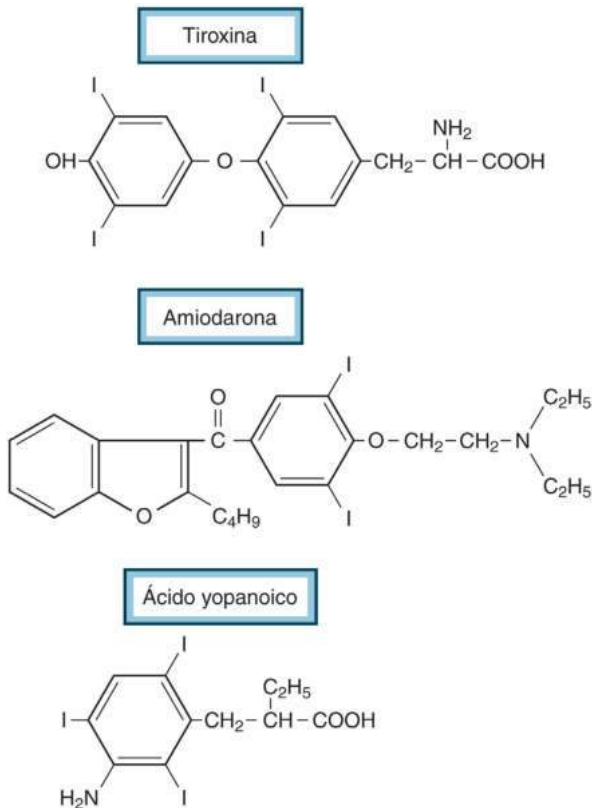
El mecanismo general en virtud del cual los ligandos de activación de los receptores nucleares, como T_3 , producen sus efectos se comentan en el capítulo 2. La T_3 tiene una afinidad de unión a los TR 15 veces mayor que la T_4 , lo cual explica su función como hormona tiroidea activa.

Existen preferencias tisulares específicas en la expresión de los diversos TR, aspecto que indica que se hallan al servicio de distintas funciones en diferentes tejidos.¹²³ El ARNm de TR α_1 se expresa en el cerebro y el tejido adiposo pardo y también en el músculo esquelético, el tubo digestivo, los pulmones y el corazón. En general, se considera que TR β , en particular TR β_2 , es importante en el hipotálamo y en la hipófisis, donde tiene lugar la regulación de la función tiroidea.¹²⁴ TR β_1 se expresa en todos los tejidos, aunque su ARNm muestra expresión especialmente alta en riñón e hígado. TR β_2 se expresa también en la cóclea y en la retina. El ARNm de TR β_3 se expresa en grado muy bajo, pero es más abundante en hígado, riñones y pulmones, en comparación con otros tejidos. Además de las diferencias en el extremo aminoterminal entre TR β_1 y TR α_1 , las dos proteínas están codificadas

por genes distintos y, por tanto, reguladas por diferentes promotores, que actúan según patrones específicos de tejidos. TR β_2 presenta regulación negativa por acción de T_3 , mientras que la expresión del ARNm de TR α_1 no resulta afectada.¹²⁵

Los experimentos en los que TR α y TR β han sido inactivados ilustran sus diferentes funciones fisiológicas. La interrupción del gen *Thrb* (que codifica tanto TR β_1 como TR β_2) en ratones provoca sordera, una marcada reducción de la sensibilidad a la retroalimentación del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo y una disminución de la D1 hepática. Por lo tanto, estos ratones presentan importantes elevaciones de TSH y hormonas tiroideas, similares a las observadas en las familias con resistencia a la hormona tiroidea (RTH), en las que las mutaciones de TR β reducen notablemente su afinidad de unión a T_3 . La RTH se hereda de forma dominante y se caracteriza por la resistencia a la hormona tiroidea en los tejidos que expresan predominantemente TR β (p. ej., el hígado y la hipófisis), salvo los signos de tirotoxicosis en los tejidos con expresión predominante de TR α (p. ej., el corazón).¹²⁶ Las hormonas tiroideas periféricas están elevadas, y la TSH permanece inadecuadamente normal o elevada. Los signos clínicos incluyen bocio, taquicardia e hiperactividad. Las mutaciones de sentido erróneo en TR β_1 o TR β_2 inactivan la unión de T_3 , y el alelo mutado actúa como un inhibidor dominante negativo de las proteínas TR β intactas y codificadas por el alelo de tipo salvaje (v. capítulos 2 y 13).

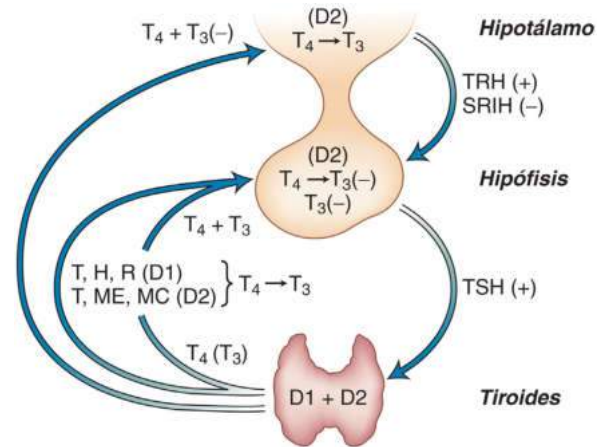
El efecto de una interrupción de TR α_1 en el ratón es bastante diferente. Los efectos fenotípicos predominantes son moderada bradicardia e hipotermia. Se han identificado varios pacientes con mutaciones en *THRA*.^{127,128} Todos los pacientes son heterocigóticos, lo que sugiere efectos negativos dominantes de los receptores mutantes sobre TR α de tipo salvaje. Presentaban niveles séricos bajos de T_4 y niveles séricos elevados de T_3 , retraso en el crecimiento, retraso del desarrollo mental y óseo, bradicardia y disminución de la motilidad del colon con estreñimiento grave.¹²⁷⁻¹²⁹



• **Figura 11.7** Comparación de la estructura química de la tiroxina (T_4) con la de dos fármacos que bloquean la desyodación de las yodotironinas. La inhibición de la conversión de T_4 a T_3 que se produce en pacientes tratados con amiodarona puede deberse al fármaco en sí o a un producto metabólico. El ácido yopanoico y las yodoanilinas relacionadas son inhibidores competitivos de las tres desyodasas de las yodotironinas.

Es probable que las pequeñas diferencias en los dominios de unión al ligando de $TR\alpha$ y $TR\beta$ permitan en el futuro el diseño de análogos de hormonas tiroideas selectivos para uno u otro de estos receptores. Esto podría dar lugar, por ejemplo, a fármacos capaces de suprimir la TSH en pacientes con cáncer de tiroides, sin inducir taquicardia, como GC1, un potencial tratamiento para la obesidad a través de la estimulación del índice metabólico y del consumo de oxígeno.¹³⁰

La capacidad de la hormona tiroidea de causar efectos rápidos, al menos en ciertas situaciones experimentales, ha llevado a la investigación de otros mecanismos potenciales para la acción de la hormona tiroidea que se denominan acciones extranucleares, no canónicas o no genómicas. Aquí se proporcionan varios ejemplos. Los estudios en ratones en los que los genes del receptor endógeno de la hormona tiroidea han mutado para prevenir la unión del receptor de la hormona tiroidea al ADN han proporcionado pruebas sólidas de que la frecuencia cardíaca, la temperatura corporal, la glucosa en sangre y los niveles de triglicéridos en suero pueden regularse mediante acciones no genómicas de los TR, mientras que la regulación negativa del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo requiere la unión al ADN de $TR\beta$.¹³¹ Se ha demostrado que T_3 activa rápidamente la fosfatidilinositol 3-cinasa en la membrana celular a través de la interacción con $TR\beta$, y esta acción mejora la maduración de las sinapsis en el hipocampo de un ratón *in vivo*.¹³² Además, la integrina $\alpha V\beta_3$ se ha identificado como un supuesto sitio de unión a la hormona tiroidea de la membrana plasmática y se ha propuesto como mediador de los efectos rápidos de T_4 .¹³³ El efecto de T_4 de iniciar por sí sola la ubiquitinación de D2 es tal vez el efecto no genómico más importante de las concentraciones fisiológicas de T_4 libre.⁵¹



• **Figura 11.8** Funciones de la tiroxina (T_4) y de la triyodotironina (T_3) en la regulación por retroalimentación de la secreción de hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y de hormona estimulante de la tiroides (TSH). La T_4 secretada debe convertirse en T_3 para producir sus efectos. Esta conversión tiene lugar en tejidos como el hígado (H), el riñón (R) y la tiroides (T) y se halla catalizada por la yodotironina desyodasa de tipo 1, D1. En el ser humano, el tipo 2 (D2) está presente en la tiroides (T), el músculo esquelético (ME), posiblemente el músculo cardíaco (MC), la hipófisis y el hipotálamo. *SRIH*, factor inhibitor de la liberación de somatotropina (hormona somatostatina).

Regulación de la función tiroidea

Eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo

La tiroides participa con el hipotálamo y la hipófisis en el clásico mecanismo de control por retroalimentación (fig. 11.8). Además, existe relación inversa entre la concentración de yodo en la tiroides y la tasa fraccionaria de formación de hormona. Estos mecanismos autorreguladores estabilizan la tasa de síntesis hormonal a pesar de las fluctuaciones en la disponibilidad de yodo. La estabilidad en la producción hormonal se alcanza en parte debido a que el gran depósito intraglandular de hormona amortigua el efecto de disminuciones o aumentos agudos en la síntesis de hormonas. Los mecanismos de autorregulación dentro de la glándula tienden, a su vez, a mantener una reserva constante de hormonas tiroideas. Por último, el mecanismo de retroalimentación hipotalámico-hipofisario detecta variaciones en la disponibilidad de hormonas tiroideas libres, aunque sean pequeñas, y actúa para corregirlas. Los tanicitos hipotalámicos juegan un papel en la regulación homeostática del eje HHT para mantener los niveles circulantes de la hormona tiroidea en un rango fisiológico estrecho.¹³⁴

Existe una estrecha relación entre el hipotálamo, la adenohipófisis, la glándula tiroidea y otros centros superiores del cerebro, resultando modificada la función de todo el conjunto por la disponibilidad de hormonas tiroideas, según el típico mecanismo de retroalimentación negativa. Por otro lado, otras hormonas y neuropéptidos también influyen en este eje (v. capítulos 7 y 8).

Síntesis y secreción de hormona liberadora de tirotrópina

La TRH, un tripéptido modificado (piroglutamil-histidil-prolinamida), deriva de una molécula grande de prepro-TRH de 29 kDa que contiene cinco secuencias progenitoras. Los péptidos de la TRH son liberados a partir de la molécula prepro o precursora por una peptidasa que actúa sobre los residuos de lisina/arginina adyacentes. La TRH se expresa en el hipotálamo, el cerebro, las células C de la glándula tiroidea, las células β del páncreas, el miocardio, los órganos reproductores, incluidos próstata y testículos, y la médula espinal. La región parvocelular de los núcleos paraventriculares (NPV) del hipotálamo es la fuente de TRH que regula la secreción de TSH. La región 5' adyacente del gen que

codifica TRH tiene secuencias para la mediación de las respuestas a los glucocorticoides y al AMPc. Además, al menos dos elementos de esta región son responsables de la regulación negativa de este gen por la hormona tiroidea.¹³⁵ La TRH viaja por los axones de las neuronas peptidérgicas a través de la eminencia media y es liberada cerca del sistema porta hipotalámico-hipofisario. A los cuerpos de las neuronas productoras de TRH llegan axones con somatostatinas, catecolaminas, leptinas, neuropéptido Y (NPY), proteína relacionada con el agutí (AgRP) y hormona estimulante de los melanocitos (MSH), todo lo cual influye potencialmente en la tasa de síntesis de la molécula precursora o prepro-TRH (v. capítulo 7). La T₃ suprime los niveles de ARNm de prepro-TRH en el hipotálamo,^{136,137} pero la regulación normal por retroalimentación de la síntesis de ARNm de prepro-TRH por la hormona tiroidea requiere una combinación de T₃ y T₄ en la circulación, dando esta última lugar a T₃ por desyodación en posición 5' de la T₄ en el SNC, en astrocitos y tanicitos (v. fig. 11.3). Otro paso en esta regulación por retroalimentación puede ser la inducción mediada por la hormona tiroidea de la piroglutamilpeptidasa II (PPII) inactivadora de TRH en los tanicitos hipotalámicos. Esta regulación se observa *in vivo* exclusivamente en la división parvocelular del NPV, pero en tejidos fuera del SNC que expresan el gen de la TRH no existe regulación negativa por parte de la hormona tiroidea. Por tanto, es posible que parte de la retroalimentación negativa inducida por T₄ se genere en la eminencia media/región del núcleo arqueado, en un punto por el que los neuropéptidos y la T₃ entran en el sistema porta hipofisario.¹³⁸ Aunque D2 también está presente en astrocitos de la eminencia media y de la región del núcleo arqueado, la ablación selectiva de D2 a partir de astrocitos en ratones transgénicos no tiene efecto significativo sobre la regulación de la retroalimentación de neuronas TRH hipofisótropa, lo cual indica que los astrocitos desempeñan una función escasa o nula en la regulación de esta respuesta.¹³⁹ Además de inhibir la síntesis de ARNm prepro-TRH, la hormona tiroidea también bloquea la capacidad de la TRH para estimular la liberación de TSH a partir de los tirótrofos o células tirótrofas.

La TRH resulta rápidamente inactivada en el SNC por una peptidasa de la superficie celular llamada ectoenzima degradadora de TRH (TRH-DE), también denominada proteína peptidasa II. La TRH-DE es muy específica: no se conoce otra ectopeptidasa capaz de degradar la TRH, siendo además la TSH el único sustrato conocido de esta singular enzima.¹⁴⁰

Síntesis y secreción de tirotrópina

La TSH es el principal regulador de los estados morfológico y funcional de la tiroides. Es una glucoproteína secretada por los tirótrofos en la porción anteromedial de la adenohipófisis (v. capítulo 8). La TSH se compone de una subunidad α de 14 kDa (92 aminoácidos), presente también en la hormona luteinizante, en la hormona estimulante del folículo y en la gonadotropina coriónica humana (hCG), y una subunidad β específica sintetizada solo en los tirótrofos, que es una proteína de 112 aminoácidos. En células tirótrofas normales y en tumores tirótrofos, la síntesis de subunidad α es excesiva, lo cual indica que la cantidad de subunidad β limita la tasa de secreción de TSH. Los niveles séricos de la subunidad α se encuentran en el intervalo de 0,5 a 5 $\mu\text{g/l}$, si bien se muestran incrementados en mujeres posmenopáusicas y en pacientes con tumores hipofisarios. La TRH aumenta y la hormona tiroidea inhibe la transcripción de ambas subunidades; estos son los dos elementos que influyen en mayor medida en la síntesis de TSH.

La regulación pretraducción de la síntesis y la secreción de TSH es un proceso complejo. La glucosilación fisiológica de TSH consta de varios pasos postraducción, como son la escisión de los péptidos de señalización de las dos subunidades y la glucosilación cotraducción con oligosacáridos de alto contenido en manosa.¹⁴¹ La glucosilación de las subunidades las protege de la degradación intracelular y permite el plegamiento normal de las cadenas de proteínas para que formen correctamente enlaces disulfuro internos. La glucosilación es necesaria para una completa actividad biológica.^{142,143} Para este proceso es precisa

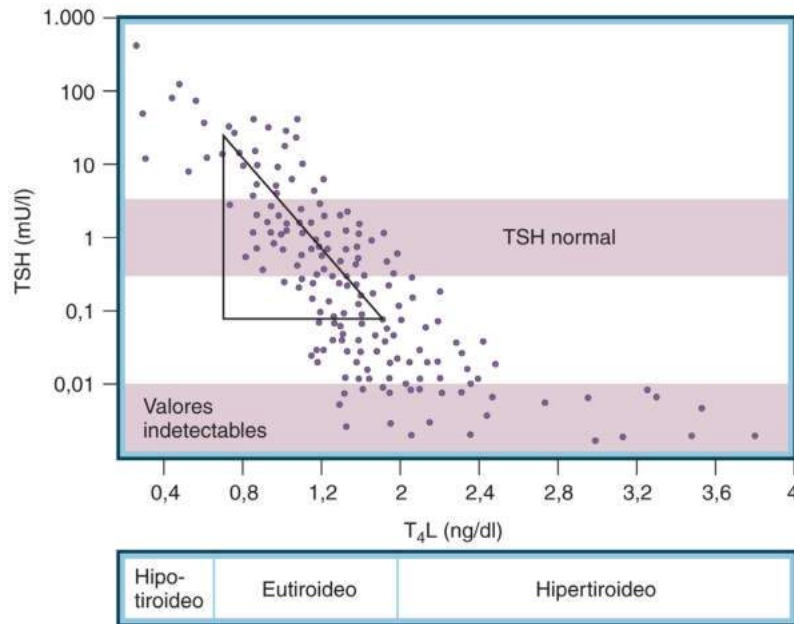
la TRH, tal y como demuestra la actividad biológica inapropiadamente baja de TSH en el suero de pacientes con tumores hipofisarios o trastornos hipotalámicos. En los animales que se reproducen estacionalmente, la TSH glucosilada secretada por la parte inferior de la adenohipófisis activa la hormona tiroidea dentro del hipotálamo, que, a su vez, induce a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), lo que lleva al crecimiento gonadal de manera estacional.¹⁴⁴

En el suero normal, la TSH está presente en concentraciones comprendidas entre 0,4 y 4,2 mU/l. El nivel aumenta en el hipotiroidismo primario y disminuye en la tirotoxicosis. La semivida plasmática de la TSH es de aproximadamente 30 min y las tasas de producción en el ser humano son de 40 a 150 mU/día. La TSH circulante muestra variaciones tanto pulsátiles como circadianas. Las primeras se caracterizan por fluctuaciones en intervalos de 1 a 2 h. La magnitud de los impulsos de TSH disminuye en el ayuno, la enfermedad o después de una intervención quirúrgica. En el ser humano en ayunas se produce una disminución aguda de la TSH, asociada a una caída de los niveles de leptina. Esto se debe a una disminución de la amplitud de los estímulos de TSH.¹⁴⁵ La variación circadiana se caracteriza por un aumento nocturno que precede a la aparición del sueño y parece ser independiente del ritmo y de las fluctuaciones séricas de cortisol y de las concentraciones de T₄ y T₃. El ritmo circadiano muestra paralelismo con cambios en los niveles de T₃.¹⁴⁶ Cuando se retrasa el inicio del sueño, el aumento nocturno de TSH se ve potenciado y se prolonga, mientras que el inicio temprano del sueño da lugar a un aumento de menor magnitud y más corta duración. Los niveles de TSH también muestran cambios estacionales en humanos con una disminución durante el verano y un aumento durante el invierno, cambios que se correlacionan con las temperaturas diarias.¹⁴⁷

El grado de hipofunción de la tiroides después de la destrucción del hipotálamo es menos grave que el que sigue a la hipofisectomía y, en el primer caso, la función tiroidea residual puede alterarse por aumento o reducción de la concentración de hormonas tiroideas en sangre. Así pues, tanto T₄ como T₃ intervienen en la regulación mediante retroalimentación de la secreción de TSH, mientras que TRH determina su concentración estable (v. fig. 11.8). Existe una relación lineal inversa entre la concentración de T₄ libre en suero y el logaritmo de TSH (fig. 11.9), por lo que la concentración sérica de TSH es un indicador enormemente sensible del estado de la tiroides en pacientes con eje hipotalámico-hipofisario intacto. Estudios génicos dirigidos muestran que es probable que la secreción de TRH sea el factor dominante que media en la regulación de la secreción de TSH por retroalimentación de hormonas tiroideas, debido a que en ratones con inactivación de TR β y que carecen del gen de TRH no puede mantenerse una secreción intensamente elevada de TSH.¹⁴⁸ Este aspecto resulta cuanto menos sorprendente, dado que se ha observado hipotiroidismo menos grave asociado a hipotiroidismo hipotalámico (en contraposición al primario), pero puede explicarse por la naturaleza absoluta de la deficiencia de TRH alcanzada por manipulación genética, en contraposición a la situación clínica en seres humanos con hipotiroidismo central, en los que no es probable que la deficiencia de TRH sea completa.

La somatostatina (hormona inhibidora de la liberación de somatotropina [SRIH]), actúa a través de la proteína G inhibidora (G_i) y reduce la secreción de TSH *in vitro* e *in vivo*, si bien el tratamiento prolongado con un análogo de la somatostatina no causa hipotiroidismo.^{149,150} Efectos agudos similares se producen durante la infusión de dopamina y la administración de bromocriptina, un agonista de la dopamina. Ambos fármacos inhiben la adenilato ciclasa.

Diversos fármacos u hormonas pueden suprimir o estimular la secreción de TSH (tabla 11.6). Los glucocorticoides administrados en dosis altas suprimen de manera transitoria la secreción de TSH, aunque el tratamiento prolongado no se asocia a hipotiroidismo central.¹⁴⁹ Los pacientes con enfermedad de Cushing presentan producción de TSH por debajo de los valores normales, pero efectos mínimos en lo referente a la producción de T₄.¹⁴⁹ El bexaroteno, un agonista de RXR utilizado para el tratamiento del linfoma de células T, suprime la TSH en medida



• **Figura 11.9** Relación log/lineal entre la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (en el eje vertical) y las concentraciones de T_4 libre (T_4L). Se muestran las concentraciones de T_4 libre características de pacientes con hipotiroidismo, eutiroidismo e hipertiroidismo.

TABLA 11.6 Sustancias endógenas y exógenas que estimulan o inhiben la secreción de tirotrópina

Sustancias estimuladoras	Sustancias inhibidoras
Hormona liberadora de tirotrópina (TRH)	Hormonas tiroideas y análogos
Prostaglandinas (¿?)	Dopamina y agonistas
Agonista α -adrenérgico (¿vía TRH?)	Biotina
Opioides (ser humano)	Opioides (rata)
Arginina vasopresina (AVP)	Glucocorticoides (<i>in vivo</i> , dosis alta)
Péptido similar al glucagón 1 (GLP1)	Serotonina
Galanina	Colecistocinina (CCK)
Leptina	Gastrina o péptido liberador de gastrina (GRP)
Glucocorticoides (<i>in vitro</i>)	Arginina vasopresina (AVP)
	Neuropéptido Y (NPY)
	Interleucinas 1 β y 6
	Factor de necrosis tumoral α (TNF- α)
	Bexaroteno (agonista del receptor de retinoides)
	Fenitoína
	Somatostatina y análogos
	Mitotano

tropas implicadas en la regulación de TSH. Estas proyecciones son importantes para un ritmo circadiano normal de TSH, para la respuesta al estrés y a la exposición al frío, pero la secreción basal de TSH se halla regulada principalmente por la actividad hipotalámica intrínseca.

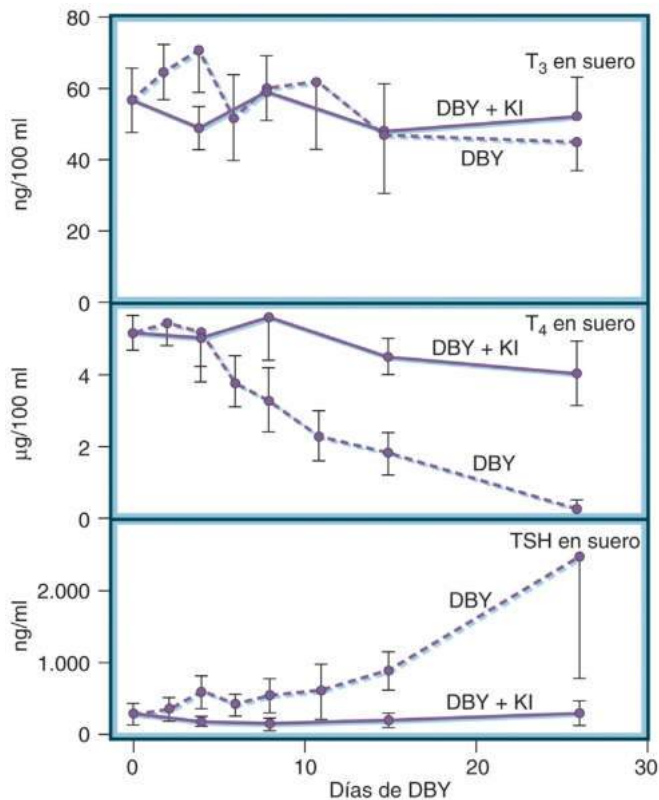
Deficiencia de yodo

En los vertebrados, la respuesta a la deficiencia de yodo está diseñada para conservar este recurso limitado y mejorar la eficiencia de su utilización. Tales ajustes se producen en el hipotálamo, la hipófisis, la tiroides y tejidos periféricos. La retirada del yodo de la dieta causa una rápida disminución de las concentraciones de T_4 en suero y un aumento simultáneo de TSH sérica (fig. 11.10).¹⁵³ Curiosamente, no se produce ninguna disminución detectable de T_3 , lo cual indica que la señal para aumentar la TSH debe derivar de una disminución de la T_3 generada intracelularmente a partir de T_4 en la hipófisis, en el hipotálamo o en ambos. La TSH aumenta la síntesis de NIS, Tg y TPO, así como la organificación del yodo y el recambio de Tg (v. fig. 11.1). Debido a la disminución del aporte de yoduro y de la relación DIT/MIT, la proporción de $T_4:T_3$ en Tg disminuye y la tasa de secreción de T_3 tiroidea puede aumentar, a pesar de la caída en la secreción de T_4 . La TSH estimula además la división celular, dando lugar a bocio. En el modelo de rata, la caída de T_4 en plasma aumenta D2 entre 5 y 20 veces en el SNC, el hipotálamo y la hipófisis, aumentando la eficiencia de la conversión de T_4 a T_3 . Con una deficiencia de yodo moderadamente grave, D3 también disminuye en el SNC, y ello prolonga el tiempo de permanencia media de T_3 en ese órgano.¹⁵⁴ Ello permite mantener valores séricos normales de T_3 y que, en el SNC, la T_3 presente solo una moderada reducción, a pesar de valores de T_4 circulante hasta 10 veces menores.

A pesar de la elevación de TSH y de las concentraciones prácticamente indetectables de T_4 sérica en roedores con deficiencia aguda de yodo, pueden mantenerse el crecimiento, el consumo de O_2 y la homeostasis térmica.¹⁵⁵ Sin embargo, si la deficiencia de yodo es grave y se prolonga, sobreviene el hipotiroidismo. En humanos, estas alteraciones compensatorias de la función tiroidea entran en juego cuando la ingesta de yodo total cae por debajo de 75 $\mu\text{g}/\text{día}$ (v. tabla 11.1). Esta situación puede ocurrir incluso después de la implementación de pro-

suficiente como para causar hipotiroidismo central, presumiblemente mediante la reducción de la transcripción génica de TSH β .^{151,152}

Los neurotransmisores son importantes moduladores directos e indirectos en la síntesis y secreción de TSH. Una compleja red de neuronas neurotransmisoras conecta con los cuerpos celulares de neuronas hipofisótropas, y varios neurotransmisores (como la dopamina) son liberados directamente a la sangre porta hipofisaria, desplegando efectos directos sobre las células de la adenohipófisis. Por otra parte, muchos sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos, catecolaminérgicos, opioidérgicos y GABAérgicos se proyectan desde otras regiones hipotalámicas/cerebrales hasta las neuronas hipofisó-



• **Figura 11.10** Efectos de la reducción aguda del yodo de la dieta sobre los valores séricos de triyodotironina (T_3), tiroxina (T_4) y hormona estimulante de la tiroides (TSH) en ratas. Los animales recibieron una dieta de bajo contenido en yodo (DBY), con o sin administración de suplementos de yoduro de potasio (KI) en el agua potable. (Tomado de Riesco G, Taurog A, Larsen PR, et al. Acute and chronic responses to iodine deficiency in rats. *Endocrinology* 1977;100:303-313.)

gramas de suplementación de yodo en ausencia de una monitorización longitudinal adecuada.¹⁵⁶

Los cambios en los niveles de hormonas séricas observados en animales de experimentación han sido bien documentados en personas que viven en áreas con deficiencia de yodo y en pacientes con mutaciones de NIS.¹⁵⁷ Sin embargo, no se observan en los miembros más ancianos de la población, cuando a menudo se desarrolla autonomía de la glándula tiroidea. La respuesta fisiológica a la deficiencia de yodo es similar a la que se produce durante el desarrollo de hipotiroidismo primario en el ser humano. También se observa cuando la eficiencia en el atrapamiento y la organificación del yodo disminuye en la enfermedad de Hashimoto o en pacientes con enfermedad de Graves que reciben tratamiento con fármacos derivados de la tiourea.³⁸ Los efectos fisiológicos de esta serie de acontecimientos son evidentes. T_3 tiene una potencia aproximadamente 10 veces superior que la de la prohormona T_4 y contiene solo tres átomos de yodo. Esto supone un uso más eficiente del átomo de yodo. El mantenimiento de una T_3 circulante normal, independiente de las concentraciones de T_4 en suero, debe proporcionar hormona a aquellos tejidos en los que la T_3 nuclear deriva en su totalidad del plasma, como el hígado y el riñón (v. fig. 11.5).

Exceso de yodo

La tiroides se encuentra también protegida frente a un exceso de yodo que, eventualmente, podría dar lugar a hipertiroidismo. Del mismo modo que ocurre con la respuesta a la deficiencia de yodo, existen múltiples niveles de defensa frente a tal posibilidad. La fuente habitual de exceso de yodo es farmacológica, siendo las más frecuentes los contrastes radiográficos, la amiodarona y la povidona yodada (tabla 11.7).

TABLA 11.7 Contenido de yodo de diversos productos farmacéuticos yodados^a

Sustancia	Contenido de yodo
Solución saturada de yoduro de potasio	38 mg/gota
Solución de Lugol	6 mg/gota
Sal yodada (1 parte KI/10.000 NaCl)	760 µg/10 g
Amiodarona (comprimido de 200 mg)	75 mg de yodo orgánico, el 8-17% se libera como yoduro
Iopanoato, ipodato	350 mg/comprimido
Contrastes para angiografía y TC	400-4.000 mg/dosis
Povidona yodada	10 mg/ml
Comprimidos de qeipo	150 µg/comprimido
Vitaminas prenatales	150 µg/comprimido
Glicerol yodado	25 mg/ml
Cantidad de yodo necesaria para inhibir la captación de yodo radiactivo a < 2%	> 30 mg/día

^aLa ingesta habitual de yoduro en EE. UU. es de 100-400 µg/día.
TC, tomografía computarizada; KI, yoduro de potasio; NaCl, cloruro de sodio.

Efectos de la ingesta aumentada de yodo sobre la síntesis de hormonas tiroideas

La cantidad de yodo organificado que se incorpora a la T_g , incluyendo la T_4 y la T_3 , muestra una respuesta bifásica a dosis crecientes de yoduro, de manera que inicialmente aumenta y después disminuye, como consecuencia de un bloqueo relativo de la unión orgánica. Esta obtención decreciente de yodo orgánico a partir de dosis crecientes de yoduro, *efecto de Wolff-Chaikoff*, es el resultado de una elevada concentración de yodo inorgánico dentro de la célula tiroidea.¹⁸ La propensión al *efecto de Wolff-Chaikoff* aumenta, ya sea por estimulación del atrapamiento de yodo, como ocurre en la enfermedad de Graves, ya sea por estimulación persistente de TSH debida al deterioro de la organificación del yodo en el feto humano, en pacientes con enfermedad de Hashimoto o con una glándula tiroidea previamente sometida a ^{131}I o radioterapia de haz externo. En tales situaciones, si se mantiene durante largos períodos el exceso de yoduro, pueden desarrollarse bocio e hipotiroidismo (mixedema de yoduro). El mecanismo para la inhibición de la organificación puede suponer efectos inhibidores de concentraciones elevadas de yoduro en TPO y DUOX2.

En sujetos normales a los que se administra yoduro, la inhibición de la formación de yodotironina se revierte con el tiempo. Este fenómeno de adaptación o «escape» se debe a que la actividad de transporte del yoduro disminuye, probablemente por una reducción en la expresión de NIS. En consecuencia, el yoduro tiroideo cae hasta niveles insuficientes para mantener plenamente el efecto de Wolff-Chaikoff.^{19,158} Es importante destacar que *no* se produce en el tercer trimestre de desarrollo fetal, razón por la cual debe evitarse la ingesta crónica elevada de yodo durante el embarazo, ya que causaría al recién nacido hipotiroidismo fetal y bocio compensador potencialmente obstructivo (fig. 11.11).

Efectos sobre la liberación de hormona tiroidea

Un efecto práctico importante de las dosis farmacológicas de yoduro es la inhibición de la liberación inmediata de hormona tiroidea. Esto ocurre en cierta medida en condiciones normales, pero resulta espe-



• **Figura 11.11** Neonato con bocio inducido por yoduro, consecuencia del tratamiento con solución de Lugol de la madre durante el tercer trimestre de gestación. Este caso ilustra el peligro de la administración crónica de exceso de yoduro durante el embarazo.

cialmente evidente en pacientes con enfermedad de Graves o nódulos tóxicos (v. capítulo 12). Se desconoce el mecanismo en virtud del cual tiene lugar, aunque el efecto se produce en las células tiroideas, más que por acción sobre TSH. El yodo también reduce la hipervascularidad y la hiperplasia que caracterizan el bocio tóxico difuso de la enfermedad de Graves. Por lo tanto, el uso farmacológico del yoduro es útil en pacientes con hipertiroidismo grave (*tormenta tiroidea*) o en la preparación de pacientes para la cirugía de pacientes con tirotoxicosis.¹⁵⁹

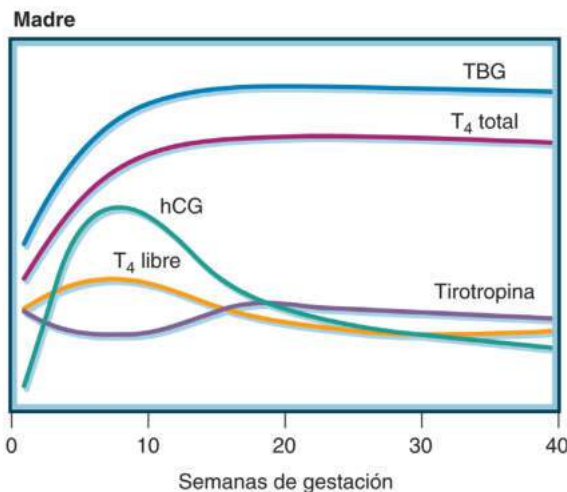
Función tiroidea durante el embarazo, en el feto y en el recién nacido

El embarazo afecta prácticamente a todos los aspectos de la regulación de las hormonas tiroideas (tabla 11.8).¹⁶⁰ Las concentraciones séricas totales de T₄ y T₃ alcanzan niveles en torno a 1,5 veces superiores a los existentes en mujeres no embarazadas, debido al aumento de la concentración de TBG en el primer trimestre (fig. 11.12). El notable aumento de la reserva extracelular de TBG requiere reposición constante con cantidades crecientes de T₄, hasta que se alcanza un nuevo equilibrio. La gonadotropina coriónica humana (hCG) reacciona de forma cruzada con el TSHR, lo cual se traduce en un aumento pequeño y transitorio de los niveles de T₄ libre cerca del final del primer trimestre (pico de hCG circulante), y deriva en una supresión parcial de TSH. En algunas mujeres, la hCG puede inducir a tirotoxicosis gestacional transitoria, y en los tumores de trofoblasto (molares hidatidiformes, coriocarcinomas) rara vez conduce a hipertiroidismo grave. Se ha encontrado una mutación en el TSHR que origina una mayor afinidad por la hCG en el hipertiroidismo gestacional familiar.¹⁶¹ En bioensayos, la hCG normal muestra una actividad que es apenas 1/100 de la actividad de la TSH. Esta débil actividad tirótopa explica por qué, en condiciones normales, los efectos

TABLA 11.8 Efectos de la gestación sobre la fisiología tiroidea

Cambios fisiológicos	Consecuencias relacionadas con la tiroides
↑ Globulina de unión a la tiroxina en suero	↑ T ₄ y T ₃ totales; ↑ producción de T ₄
↑ Volumen plasmático	↑ Tamaño de reserva de T ₄ y T ₃ ; ↑ producción de T ₄ ; ↑ gasto cardíaco
Expresión de D3 en placenta y (¿?) útero	↑ Producción de T ₄
Primer trimestre ↑ hCG	↑ T ₄ libre; ↓ tirotropina basal; ↑ producción de T ₄
↑ Aclaramiento renal de I ⁻	↑ Necesidad de yoduro
↑ Producción de T ₄ ; síntesis de T ₄ fetal durante el segundo y el tercer trimestre	
↑ Consumo de oxígeno por unidad fetoplacentaria, útero grávido y madre	↑ Índice metabólico basal; ↑ gasto cardíaco

D3, yodotironina desyodada de tipo 3; *hCG*, gonadotropina coriónica humana; *I⁻*, ion yoduro en plasma; *T₃*, triyodotironina; *T₄*, tiroxina.



• **Figura 11.12** Cambios en diversos componentes críticos del eje tiroideo-hipofisario durante el embarazo. Obsérvese el aumento temprano de tiroxina libre (T₄), probablemente debido a la estimulación tiroidea por la gonadotropina coriónica humana (hCG), que causa una modesta inhibición recíproca de la tirotropina (TSH) en suero en la etapa final del primer trimestre. (Tomado de Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Mechanisms of disease: maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-1078.)

de la hCG pasan en gran parte inadvertidos.¹⁶² Además del aumento de TBG sérica, también se produce un aumento del volumen plasmático, así como una aceleración de la inactivación de T₃ y T₄ por expresión de D3 en la unidad uteroplacentofetal.¹⁶³ En función de las variaciones en las necesidades de levotiroxina durante la gestación en mujeres con hipotiroidismo primario, el incremento estimado de la producción de T₄ que se necesita durante este período es de un 20 a un 40%.

La necesidad de una mayor secreción de T₄ incrementa las necesidades de yodo durante el embarazo.¹⁶⁴ Esta necesidad se ve agravada por el hecho de que la tasa más alta de filtración glomerular durante la gestación

favorece el aclaramiento renal de yoduro, lo cual conduce a una excreción fraccionaria urinaria más alta de yoduro circulante. Además, se debe incrementar la ingesta materna de yodo para satisfacer las necesidades de la glándula tiroidea fetal durante el segundo y el tercer trimestre (v. tabla 11.8). Si no se atienden estas necesidades aumentadas de yodo, la T_4 sérica descendiente y la TSH aumenta. Esta serie de circunstancias están bien documentadas en áreas con deficiencia endémica de yodo o de suministro de yodo en valores límite, como por ejemplo, Bruselas.⁹ En esa ciudad belga, el 70% de las mujeres embarazadas sometidas a un cuidadoso seguimiento a lo largo de la gestación registraron un incremento del 20% o superior del volumen de la glándula tiroidea, debido a un incremento de TSH. Después del parto, los cambios en la función tiroidea vuelven gradualmente a la normalidad y los valores de TBG alcanzan niveles normales entre 6 y 8 semanas después del parto.

Durante el embarazo, se produce una depresión de la autoinmunidad, que afecta a pacientes con enfermedad de Graves y de Hashimoto (v. capítulos 12 y 13). En general, la estimulación de la glándula tiroidea mediada por anticuerpos frente a TSHR (TRAb) en el paciente con enfermedad de Graves aumenta durante el primer trimestre y se atenúa durante el segundo y tercero, para acentuarse en los primeros meses después del parto. En pacientes con enfermedad de Hashimoto los títulos de autoanticuerpos tiroideos caen durante la gestación, aumentando bruscamente después del parto en concomitancia con una fase de destrucción aguda de células tiroideas mediada por linfocitos T—enfermedad tiroidea posparto (ETPP)— que se produce aproximadamente en el 30% de las que padecen la enfermedad de Hashimoto y con importante tejido tiroideo residual.¹⁶⁵

El índice metabólico basal (IMB) aumenta durante el segundo trimestre, debido al incremento de la masa total de tejido corporal ligado al embarazo. Los cambios propios del embarazo, junto con una disminución de la resistencia vascular periférica, vasodilatación y una modesta taquicardia, pueden indicar tirototoxicosis (v. tabla 11.8). Es importante considerar que tales cambios son fisiológicos en la gestación, especialmente cuando se trata de una paciente hipertiroidea.

Función tiroidea fetal

El metabolismo periférico de la T_4 en el feto humano difiere notablemente del metabolismo en adultos, tanto cuantitativa como cualitativamente. En general, las tasas de producción y degradación de T_4 en términos de unidades por masa corporal son 10 veces superiores a las del adulto. Por otro lado, la catálisis de D1 disminuye y la de D3 aumenta, y ello favorece la formación de rT_3 inactiva a expensas de T_3 . D3 tiene alta expresión en los tejidos fetales, es decir en el hígado, la piel y los epitelios traqueobronquial, urotelial y digestivo.¹⁶³ Tal circunstancia da lugar a una concentración sérica de T_3 persistentemente baja y a una rT_3 sérica elevada. Este cambio permite que la conversión altamente regulable de T_4 a T_3 por acción de D2 sea la principal vía de producción de T_3 tisular.¹⁶⁶

La función tiroidea fetal comienza en torno al final del primer trimestre.⁵ Después, se producen incrementos constantes de la TBG fetal y de las T_4 y T_3 totales.^{9,167} Durante toda la gestación, los valores de TSH en suero son mayores que los existentes en la circulación materna y más altos de lo que cabría esperar en adultos con función tiroidea normal. Esto indica que existe una creciente resistencia hipotalámico-hipofisaria frente a T_4 durante el desarrollo fetal, que se supone es consecuencia del aumento de la secreción de TRH.¹⁶⁸ A pesar de la escasa T_3 circulante, las concentraciones de T_4 libre fetal se aproximan a las de la circulación materna a partir de las 28 semanas de gestación.

Interacciones materno-fetales

El eje hipofisario-tiroideo fetal funciona como una unidad esencialmente independiente de la madre.^{4,168} El paso transplacentario de TSH de la madre al feto es insignificante, en tanto que tal observación no es aplicable a la T_4 materna. En lactantes con hipotiroidismo congénito causado por deficiencia genética de TPO o atireosis, las concentraciones séricas de T_4 en sangre de cordón se encuentran, en general, compren-

didadas entre un tercio y la mitad de los valores normales.¹⁶⁹ Por lo tanto, al menos cuando el gradiente de concentración materno-fetal es alto, puede producirse un paso importante de T_4 materna a la circulación fetal. Este paso puede ser considerable, dada la capacidad del cerebro fetal de incrementar la eficiencia de conversión de T_4 a T_3 . Por otro lado, puede encontrarse T_4 en los líquidos celómicos y amniótico antes del inicio de la función tiroidea.¹⁷⁰ El principal factor limitante de la transferencia de T_4 y T_3 de la madre al feto es la D3 expresada en el útero, la placenta y el epitelio fetal.

Función tiroidea en el recién nacido

El nivel medio de T_4 sérica total de cordón es de 150 nmol/l (12 µg/dl). Las concentraciones séricas de TBG son elevadas, aunque no tan altas como en el suero materno. En el recién nacido a término, las concentraciones de T_4 libre son ligeramente inferiores a las de la madre. Las concentraciones séricas de T_3 en el cordón son bajas (0,8 nmol/l, 50 ng/dl), y las de rT_3 y T_3SO_4 son elevadas.^{4,171,172} Después del parto, el nivel de TSH sérica en los recién nacidos aumenta rápidamente hasta alcanzar su valor máximo entre 2 y 4 h después del nacimiento, para recuperar el valor inicial en 48 h.¹⁷¹ Niveles superiores a 60 mU/l son los habituales. Se cree que este aumento de TSH neonatal se produce en respuesta a la rápida disminución de la temperatura ambiental después del parto. Como reacción, las concentraciones séricas de T_4 , T_3 y Tg aumentan rápidamente en las primeras horas después del parto y, a las 24 h de vida, se encuentran en el rango del hipertiroidismo.¹⁷³ El aumento de TSH contribuye sin duda al aumento de la concentración sérica de T_3 , pero se piensa que la mejor conversión extratiroidea de T_4 a T_3 por D1 o D2 es también un factor importante a tener en cuenta.⁵¹ Es probable que la estimulación adrenérgica del gen *Dio2* y la reactivación de D2 debida a su desubicuitinación en el tejido adiposo pardo sean los elementos que en mayor medida contribuyen a este aumento.¹⁷⁴

Los bebés prematuros presentan un eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo inmaduro, con niveles bajos de T_4 , T_3 y TSH.^{171,175} La T_4 , la TBG y la T_4 libre séricas tienden a guardar relación con la edad gestacional. Los recién nacidos prematuros tienen también un aumento atenuado de TSH después del parto. Además, cuando la prematuridad se acompaña de complicaciones, como síndrome de dificultad respiratoria o problemas nutricionales, los valores séricos de T_4 , y especialmente los de T_3 , pueden caer a niveles bajos, como resultado de una combinación de menor producción de TBG, inmadurez de la glándula tiroidea, inhibición del eje hipotalámico-hipofisario debido a una enfermedad, deterioro de la conversión T_4 - T_3 y aumento de la actividad de D3.^{176,177} Estos cambios son, en muchos aspectos, similares a los observados en adultos con enfermedad grave. Todas estas cuestiones deben tenerse en cuenta al evaluar el estado tiroideo del bebé prematuro, dado sobre todo el aumento de prevalencia de hipotiroidismo congénito en este grupo de edad.¹⁷⁵

Las tasas de producción de hormonas tiroideas son más altas por unidad de peso corporal en neonatos y niños que en adultos. Las necesidades diarias de levotiroxina son de aproximadamente 10 µg/kg en recién nacidos, disminuyendo progresivamente hasta alrededor de 1,6 g/kg en adultos.¹⁷⁵

Envejecimiento y tiroides

La glándula tiroidea se halla sujeta a diversos cambios anatómicos con la edad. Al envejecer se produce una disminución del peso de la glándula, del tamaño de los folículos y del contenido de coloide, y tiene lugar un aumento de la fibrosis, a menudo con marcada infiltración linfocítica. Sin embargo, estos cambios no guardan relación con la función tiroidea.¹⁷⁶ En el paciente anciano sano, existen niveles normales de T_4 libre, aunque los niveles de T_3 en suero parecen ser más bajos, si bien estudios llevados a cabo en personas sanas indican que los niveles de T_3 no se ven afectados por el envejecimiento.¹⁷⁹ La TSH puede aumentar o disminuir con la edad, en relación con la ingesta de yodo.¹⁸⁰ Los estudios de población llevados a cabo en humanos y en

modelos animales muestran correlaciones negativas entre los niveles de hormona tiroidea y la longevidad, un hallazgo que ha llevado a la hipótesis de que las restricciones en la señalización de hormonas tiroideas en ciertas etapas de la vida, sobre todo durante la madurez, son una ventaja para un envejecimiento óptimo.¹⁸¹ Sin embargo, algunos otros estudios han sugerido que tanto el hipotiroidismo subclínico como el hipertiroidismo subclínico podrían estar asociados con una mayor mortalidad en los ancianos.¹⁸²

Función tiroidea durante el ayuno o la enfermedad

Durante la privación nutricional y la enfermedad tienen lugar una serie de cambios en la función tiroidea. Estos consisten en una reducción de la secreción central de TSH y una disminución de los niveles plasmáticos de T₃ y de la fijación de T₄ y T₃ en suero. Este conjunto de elementos se conoce como *síndrome de T₃ baja, síndrome del enfermo eutiroideo o enfermedad no tiroidea*.¹⁸³ Los patrones de los cambios de hormonas tiroideas circulantes y de TSH durante el ayuno y la enfermedad son muy similares. En el ayuno, existe una reducción de 50% o más de la T₃ sérica y un aumento de la rT₃ sérica, sin cambios iniciales en T₄ libre o total en suero (tabla 11.9).^{145,184} Aunque la función de desyodasas específicas como causa de estos cambios no ha quedado documentada a nivel tisular en humanos durante el ayuno, varias líneas de evidencia indican que la disminución de la conversión periférica de T₄ a T₃ tanto por D1 como por D2 y la reducción del aclaramiento de rT₃ por D1 intervienen en este proceso. El hallazgo de niveles plasmáticos normales de T₃ en ratones con ausencia genética de las dos enzimas D1 y D2 indica que, en condiciones normales, la glándula tiroidea es capaz por sí sola de compensar una deficiente conversión periférica para normalizar la T₃ en suero. Esta observación sugiere que mecanismos muy activos entran en juego para mantener los niveles séricos de T₃ dentro del intervalo normal, con la notable excepción de aquellas circunstancias en las que han de encontrarse en ese rango (es decir, en el ayuno o la enfermedad). En esta coyuntura, por un mecanismo probablemente regulado por el hipotálamo, todos los recursos de compensación disminuyen y la T₃ sérica puede caer hasta niveles casi indetectables.⁹² La desyodación por D3 incrementa la producción de rT₃ a partir de T₄ y convierte T₃ en 3,3'-diiodotironina (v. fig. 11.2), que exagera los cambios resultantes de la disminución de D1 y D2. El hallazgo de que los ratones con deficiencia de D3 pueden desarrollar el síndrome de T₃ baja indica que la regulación al alza de D3 no es el único mecanismo que se produce en dicho estado clínico. Todavía no se sabe si este aumento de D3 se produce también durante la restricción calórica. Ya se ha comentado aquí la disminución de la secreción de TSH a pesar de una caída en los niveles séricos de T₃ en el ayuno (v. «Eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo»).

Durante el ayuno, el consumo basal de oxígeno y la frecuencia cardíaca disminuyen y el balance nitrogenado, en un principio negativo, recupera la normalidad.¹⁸⁵ En algunos estudios, estos cambios en el metabolismo general se invierten parcialmente mediante la sustitución de T₃ exógena mientras el ayuno se mantiene. Por lo tanto, la disminución de T₃ durante el ayuno (y presumiblemente la enfermedad) puede verse como una adaptación ahorradora de nitrógeno y de energía, de efecto beneficioso. La desnutrición crónica, tal y como se produce en la anorexia nerviosa, también se asocia a una reducción de la T₃ en suero, y pocas veces de la T₄ libre.¹⁸⁶ Las concentraciones de TSH se mantienen en el intervalo de valores de referencia aunque, una vez más, son inadecuadamente bajas en el contexto de las reducciones de T₃ circulante. Por el contrario, la sobrealimentación, en particular con hidratos de carbono, aumenta las tasas de producción, al tiempo que la concentración sérica de T₃, reduce la rT₃ y aumenta la termogenia basal.¹⁸⁷

Durante la enfermedad, también tienen lugar disminución de T₃, liberación pulsátil de TSH y aumento de rT₃.¹⁸³ Si la enfermedad avanza, progresa con ella la inhibición del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, con la consiguiente reducción de la T₄ libre. Marcadas disminuciones de la T₄ en suero se asocian a una elevada probabilidad de muerte. Este síndrome se asocia en el ser humano a una disminución del ARNm de la TRH en el NPV.¹⁸⁸ Durante la enfermedad, y en particular en las infecciones, el aumento de la producción de T₃ por conversión de T₄ a T₃ catalizada por D2 en los tanicitos de revestimiento del tercer ventrículo podría contribuir a la inhibición de la respuesta de TSH frente a la disminución de T₃ en suero.¹⁸⁹ Las citocinas, como la interleucina 6 (IL-6), también aumentan en la enfermedad y coinciden con la disminución de T₃ circulante, aunque no está claro que esta sea la causa de los cambios hipotalámicos.¹⁹⁰ Un estudio *in vitro* indicaba que la IL-6 provoca un aumento de las especies reactivas del oxígeno (ROS) intracelulares y extracelulares.⁹³ Como ya se ha mencionado, los centros activos de D1 y D2 son intracelulares y el de D3 tiene acceso a tioles extracelulares, que atraviesan fácilmente la membrana celular (v. fig. 11.4). El aumento de las ROS reduce los tioles intracelulares, como GSH (glutación) y presumiblemente glutarredoxina y tioredoxina dependientes de GSH/NADPH. Por lo tanto, la conversión de T₄ a T₃ por acción de D1 y D2 disminuye, mientras que la inactivación de T₃ y T₄ mediada por D3 continúa. Además de estos cambios de cofactor, el aumento de ROS y la activación de las vías dependientes de MAPK debida a IL-6 y a ROS inducen aumentos en la transcripción de las desyodasas, especialmente de D3.⁹³ *In vitro*, todos estos cambios se invierten por adición de *N*-acetilcisteína (NAC) al medio, que rescata la síntesis de GSH intracelular. Curiosamente, los estudios de seguimiento en pacientes con síndrome de T₃ baja por infarto agudo de miocardio muestran que es posible prevenir la disminución de T₃ y el aumento de rT₃ mediante infusiones de NAC,¹⁹¹ lo cual subraya la importancia de estos resultados *in vitro* para los pacientes enfermos. Estos cambios endógenos pueden además verse intensificados por sustancias como la dopamina o los glucocorticoides, que también, al menos de manera transitoria, suprimen el eje TRH-TSH.¹⁹² Los cambios en la función tiroidea componen una progresión y las anomalías van agravándose paralelamente al estado clínico del paciente (v. tabla 11.9). Estudios *post mortem* muestran que la actividad hepática de D1 se reduce aproximadamente en un 50%, la D2 del músculo esquelético está ausente y D3 está presente en hígado y músculo esquelético.¹⁹³ No se han encontrado diferencias en el transportador MCT8 de T₃ en músculo esquelético o hígado y no se han evaluado las posibles anomalías en otros transportadores de hormonas tiroideas. Curiosamente, se ha descrito el mismo patrón global de cambios durante la enfermedad clínica aguda en pacientes con hipotiroidismo primario que reciben tratamiento con levotiroxina.¹⁹⁴ En estos pacientes, las concentraciones séricas de T₄, T₃ y TSH cayeron en torno a un 50% durante los primeros 3 días, presumiblemente debido a una interrupción en la unión de T₄ por una disminución de TBG, TTR y albúmina, así como al bloqueo de las interacciones T₄-proteína por acción de sustancias circulantes que interfieren en el mecanismo. A ello podría contribuir la modificación

TABLA 11.9 Cambios en las concentraciones de hormonas tiroideas en la enfermedad

Gravedad de la enfermedad	T ₃ libre	T ₄ libre	T ₃ inversa	TSH	Causa probable
Leve	↓	N	↑	N	↓ D2, D1
Moderada	↓↓	N, ↑↓	↑↑	N, ↓	↓↓ D2, D1, ↑ D3?
Grave	↓↓↓	↓	↑	↓↓	↓↓ D2, D1, ↑ D3
Recuperación	↓	↓	↑	↑	¿?

D1 a D3, yodotironina desyodasas; N, sin cambios; T₃, triyodotironina; T₄, tiroxina; TSH, hormona estimulante de la tiroides (tirotrópica).

de la traducción de TBG debida a la liberación catalizada por la serpina de un fragmento carboxílico terminal de TBG en los tejidos inflamados arriba mencionados (v. «Globulina de unión a la tiroxina»).

En un intento por mejorar algunas de las anomalías centrales del eje hipotalámico-hipofisario (entre ellas la disminución de hormona del crecimiento y de gonadotropinas) relacionadas con enfermedades, se han introducido diversos tratamientos. Uno de ellos, consistente en infusiones de péptido 2 liberador de hormona del crecimiento (GHRP2) en combinación con TRH, dio lugar a incrementos de TSH, T_3 y T_4 , así como del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), de la insulina y de las proteínas 1, 3 y 5 de unión a IGF.¹⁹⁵ Aunque las mejoras bioquímicas fueron importantes, la situación clínica no cambió, lo cual sugiere que la disfunción de la tiroidea es un marcador de la gravedad de la enfermedad, más que su causa.

Aunque las concentraciones séricas de TSH en pacientes gravemente enfermos son bajas, puede aparecer un aumento de la TSH por encima del rango normal durante la recuperación, persistiendo la elevación de la concentración de TSH hasta que los niveles de T_4 libre y T_3 en circulación recuperan la normalidad.¹⁹⁶ Este patrón puede ser confuso si la concentración elevada de TSH se asocia a concentraciones aún bajas de T_4 libre. Tales pacientes cumplen todos los criterios de laboratorio para hipotiroidismo primario, con la excepción del contexto clínico. El seguimiento suele revelar una normalización de TSH y T_4 en 1 a 2 meses (v. tabla 11.9).

A pesar de la gravedad de las anomalías, sobre todo de la T_3 sérica, todavía hay desacuerdo en cuanto a si debe iniciarse la intervención terapéutica, incluso en los pacientes más gravemente enfermos, porque los estudios más controlados no han mostrado que los suplementos de T_4 o T_3 tengan efectos beneficiosos en estas personas.¹⁸³ La única excepción es un posible efecto beneficioso del tratamiento con T_3 después de una intervención de revascularización coronaria, existiendo un estudio que muestra un efecto positivo, aunque una segunda investigación no revela acción alguna en este sentido.^{197,198} En consecuencia, se propuso el uso prudente de la terapia hormonal tiroidea en pacientes con síndrome de T_3 baja o aturdimiento miocárdico.¹⁹⁹

Eje tiroideo y enfermedad neuropsiquiátrica

Los pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas pueden presentar cualquiera de las múltiples anomalías de la función tiroidea. Los pacientes con trastorno bipolar registran en ocasiones ligeras elevaciones de TSH sérica y reducción de T_4 libre, mientras que los pacientes con depresión grave tienen valores séricos ligeramente elevados T_4 y disminuidos de TSH. Los pacientes con psicosis aguda pueden presentar concentraciones altas o bajas de TSH y tienden a mostrar elevaciones de T_4 libre.²⁰⁰ La causa de tales anomalías menores no está clara, pero en estos pacientes los resultados de las pruebas de función tiroidea pueden ser semejantes a los encontrados en pacientes con enfermedad tiroidea primaria, de los que deben distinguirse.

Efectos de las hormonas sobre la función tiroidea

Glucocorticoides

La administración aguda de dosis farmacológicas de glucocorticoides elimina la liberación pulsátil de TSH sérica en pacientes normales, presumiblemente a través de la reducción de la liberación de TRH. Con administración continuada, se produce un fenómeno de compensación o «escape» a partir de esta inhibición (tabla 11.10). Las dosis farmacológicas de glucocorticoides reducen la concentración sérica de T_3 en pacientes con hipertiroidismo y normales, así como en pacientes con hipotiroidismo en tratamiento de mantenimiento con levotiroxina. Este último dato y el consiguiente aumento en la producción de rT_3 sugieren que los glucocorticoides pueden aumentar la actividad de D3.¹²⁰

La insuficiencia suprarrenal primaria puede asociarse a una reducción de T_4 en suero y a concentraciones séricas elevadas de TSH, lo que sugiere la coexistencia de hipotiroidismo primario. Sin embargo, el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal puede conducir a la completa resolución de estas anomalías, y ello sugiere que en algunos pacientes son una consecuencia de la deficiencia de glucocorticoides, en lugar de serlo de la enfermedad tiroidea primaria.²⁰¹ No obstante, la prevalencia de hipotiroidismo primario aumenta en pacientes con insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria, razón por la cual es necesario diferenciar ambas causas (v. capítulo 15). Del mismo modo, los pacientes tratados con éxito para la enfermedad de Cushing desarrollan a veces autoinmunidad tiroidea.

Esteroides gonadales

Los estrógenos elevan la TBG por mecanismos ya mencionados aquí.²⁰² Este aumento eleva presumiblemente la secreción de T_4 , de forma que la T_4 total aumenta y la T_4 libre se mantiene sin cambios. Los estrógenos incrementan asimismo las necesidades de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo primario.⁶⁶ Por el contrario, la administración de andrógenos en la mujer reduce la TBG y el recambio de T_4 y en pacientes con hipotiroidismo primario reduce las necesidades de levotiroxina.²⁰³

Hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento aumenta la T_3 libre en suero y disminuye la T_4 libre en personas normales y tratadas con levotiroxina, lo cual es indicativo de inhibición de la actividad de D3 o de aumento de la conversión de T_4 a T_3 .

Evaluación física de la glándula tiroidea

Las manifestaciones de las enfermedades tiroideas generalmente se deben a la producción excesiva o insuficiente de hormona tiroidea, al agrandamiento de la tiroidea o los nódulos que provocan síntomas locales en el cuello a través de la compresión de estructuras adyacentes o, en el caso de la enfermedad de Graves, a la oftalmopatía o la der-

TABLA 11.10 Efectos de las hormonas sobre la función tiroidea

Glucocorticoides

Exceso

Disminución de TSH, TBG, TTR (dosis alta)
Disminución de T_3/T_4 sérica e incremento de la proporción rT_3/T_4
Aumento de la producción de rT_3 (\uparrow D3?)
Disminución de la secreción de T_4 y T_3 en la enfermedad de Graves

Deficiencia

Aumento de TSH

Estrógenos

Aumento de la sialilación y de la semivida de TBG en suero
Aumento de TSH en mujeres posmenopáusicas
Aumento de las necesidades de T_4 en pacientes hipotiroideos

Andrógenos

Disminución de TBG
Disminución del recambio de T_4 en mujeres y disminución de las necesidades de T_4 en pacientes hipotiroideos

Hormona del crecimiento

Disminución de la actividad de D3

D3, desyodasa de tipo 3; rT_3 , T_3 inversa; T_3 , triyodotironina; T_4 , tiroxina; TBG, globulina de unión a la tiroxina; TSH, tirotropina; TTR, transtiretina.

mopatía. El diagnóstico funcional de la enfermedad tiroidea se basa en una cuidadosa anamnesis y en una búsqueda minuciosa de signos físicos de hipotiroidismo o tirotoxicosis, así como en una valoración de los resultados de las pruebas de laboratorio. Aunque condicionado por el diagnóstico funcional, el anatómico depende en gran medida de la exploración física de la propia glándula tiroidea. Los síntomas típicos de un exceso o de una deficiencia de hormona tiroidea se comentan en los capítulos 12 y 13.

Exploración física

La exploración se realiza mejor con una buena iluminación y estando el paciente sentado, con el cuello relajado. Se le debe proporcionar un vaso de agua para facilitar la deglución. El médico debe inspeccionar en primer lugar el cuello, especialmente cuando el paciente traga, con el cuello ligeramente extendido. Se ha de evaluar la presencia de cicatrices quirúrgicas antiguas, venas dilatadas y enrojecimiento o fijación de la piel. Se ha de tomar nota de la localización de la tráquea. Si existe una masa, se debe determinar si se mueve con la deglución. Una masa en posición alta en la línea media del cuello, que se eleva cuando el paciente extiende la lengua, es característica de un quiste o remanente de conducto tirogloso. El movimiento al tragar es una característica de la glándula tiroidea, porque se halla envuelta por la fascia pretraqueal; dicha característica diferencia el bocio de la mayor parte de las masas presentes en el cuello. No obstante, si la tiroides es tan grande que ocupa todo el espacio del cuello, es posible que se pierda el movimiento al tragar. El médico ha de inspeccionar también la parte posterior del dorso de la lengua, que es el origen del conducto tirogloso y la localización del tejido tiroideo lingual.

Salvo cuando el aumento de tamaño de la tiroides es extremo, el médico puede llevar a cabo fácilmente la exploración de la glándula situándose frente al paciente sentado. La tiroides también se puede examinar con el médico de pie detrás del paciente sentado, palpando con la punta de los dedos de ambas manos. El médico debe usar una presión suave del pulgar para localizar el istmo tiroideo justo caudal al cartílago cricoides. Este es un punto de partida adecuado para la palpación de los lóbulos de la glándula, pero un aumento del grosor del istmo o una textura firme sugiere ya la presencia de cierto aumento generalizado del tamaño de la tiroides. Para explorar el lóbulo derecho, se desplaza a continuación el pulgar derecho lateralmente, sin dejar de ejercer esa suave presión, para localizar el lóbulo tiroideo al presionarlo contra la tráquea mientras el paciente traga sorbitos de agua. Esta estrategia permite que el pulgar con el que se palpa desplace lateralmente el borde medial del músculo esternocleidomastoideo, abriendo el acceso directo a todo el lóbulo tiroideo. Al tragar el paciente mientras el médico mantiene el pulgar presionando el lóbulo contra la tráquea con tensión suficiente para desplazarlo ligeramente sobre la línea media, se notará con la yema del pulgar cómo se desliza hacia arriba y hacia abajo. Esta técnica permite apreciar el tamaño y la textura de la glándula, así como la presencia o ausencia de nódulos. Una estrategia similar se sigue con el pulgar izquierdo para el lóbulo izquierdo.

El examinador debe tener en cuenta la forma de la glándula, su tamaño en relación con los parámetros de normalidad y su consistencia, que normalmente es ligeramente mayor que la del tejido adiposo, pero menos que la del músculo. Un lóbulo tiroideo normal tiene aproximadamente el mismo tamaño en vista frontal que la última falange del pulgar del paciente. Un bocio difuso y la glándula hiperplásica del paciente hipertiroides con enfermedad de Graves pueden presentar una consistencia más blanda de lo normal, mientras que en la enfermedad de Hashimoto la glándula suele ser de consistencia firme. Se debe tomar nota de las irregularidades de la superficie, de las variaciones en la consistencia y de las áreas sensibles. Si se palpan nódulos, deben determinarse forma, tamaño, posición, translucidez y consistencia en relación con el tejido circundante. Una masa firme puede reflejar un quiste, más raramente un tumor maligno. Se debe localizar el lóbulo piramidal, que es una banda delgada de tejido que se extiende hacia arriba desde el istmo hasta el

cartílago tiroides, a la derecha y a la izquierda de la línea media. Un lóbulo piramidal hipertrofiado puede confundirse con un ganglio linfático pretraqueal, que a veces se palpa en los casos de carcinoma tiroideo o tiroiditis. En general, puede palparse en pacientes con enfermedad tiroidea generalizada, como enfermedad de Hashimoto o de Graves. Durante la palpación, es posible que se perciba un frémito vascular que, en ausencia de enfermedad cardíaca, es indicativo de hipertiroidismo. Por último, la palpación debe incluir siempre la exploración de los ganglios linfáticos regionales a lo largo de la vena yugular, posteriores a los esternocleidomastoideos y en la región supraclavicular.

La auscultación del cuello confirma el aumento de la vascularización de una glándula hiperactiva de tamaño aumentado, lo cual sugiere enfermedad de Graves. A veces es posible escuchar un soplo sistólico o continuo sobre una glándula hiperplásica. Se debe tener cuidado y distinguir el soplo tiroideo del soplo transmitido desde la base del corazón o de un zumbido venoso, que es posible borrar mediante suave compresión de la vena yugular externa o girando la cabeza. En general se detecta zumbido venoso en pacientes jóvenes con gasto cardíaco elevado, como ocurre en la enfermedad de Graves o en caso de anemia grave.

La prueba de elevación de brazos resulta útil cuando se está considerando la existencia de bocio retroesternal. El fundamento de esta maniobra consiste en que si el tamaño de la entrada torácica se encuentra de por sí reducida por la presencia de bocio, la elevación de los brazos hasta tocar los laterales de la cabeza estrecha aún más la entrada torácica y provoca ingurgitación venosa y congestión de la cara y, en ocasiones, disnea respiratoria (*signo de Pemberton*) o incluso síncope (muy infrecuente).

Además de la exploración de la glándula tiroidea y de los ganglios linfáticos regionales, se debe buscar evidencia de compresión o de desplazamiento de estructuras adyacentes. La ronquera puede ser indicativa de compresión o infiltración del nervio laríngeo recurrente, generalmente por neoplasia maligna de tiroides, que debe confirmarse mediante laringoscopia. En ocasiones el desplazamiento de la tráquea es evidente, y se asocia a un nódulo grande o a diversos nódulos, y la existencia de estridor inspiratorio puede indicar compresión traqueal.

La ecografía está ampliamente disponible hoy día y tiene una sensibilidad superior para la detección y caracterización de los nódulos tiroideos. Los sistemas cualitativos y los sistemas de informes y datos de imágenes de tiroides (TI-RADS) permiten la categorización de lesiones quísticas y sólidas y su riesgo relativo de malignidad. También es útil en la evaluación de pacientes con tiroiditis.^{204,205} El uso de ecografías mejora, pero no reemplaza, el examen físico de la tiroides.

Evaluación de laboratorio del estado tiroideo

Al considerar la evaluación de laboratorio del paciente con enfermedad tiroidea conocida o sospechada, el médico debe intentar concretar un diagnóstico funcional y, cuando proceda, anatómico. Las determinaciones analíticas servirán para conformar si hay aporte excesivo, normal o insuficiente de hormonas tiroideas, con objeto de verificar las conclusiones de la anamnesis clínica y la exploración física. Las pruebas de laboratorio se diferencian en cinco categorías principales: 1) las que evalúan el estado del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo; 2) las que estiman las concentraciones de T_4 y T_3 en suero; 3) las que reflejan el efecto de las hormonas tiroideas en los tejidos; 4) las que detectan la presencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria, y 5) las que aportan información sobre el metabolismo tiroideo del yodo. El uso de yodo y otros isótopos en la gammagrafía de tiroides se trata en el capítulo 14.

Pruebas del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo

Hormona estimulante de la tiroides

Aunque reflejan de modo intrínsecamente indirecto el aporte de hormonas tiroideas, las pruebas que valoran el estado del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo desempeñan un papel crucial en el

diagnóstico de la enfermedad tiroidea. Ello se debe a que la velocidad de secreción de la TSH es muy sensible a las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas libres, lo que proporciona un indicador preciso y específico del estado tiroideo del paciente (v. figs. 11.8 y 11.9). Las infrecuentes excepciones a esta regla se tratan más adelante. Actualmente, la tecnología de análisis inmunométrico hace posible definir el intervalo de normalidad para la TSH sérica y, a partir de este, establecer cuándo la función tiroidea es inadecuada y cuándo el aporte hormonal es excesivo (v. capítulo 4). Estos análisis utilizan la molécula de la TSH para enlazar un anticuerpo anti-TSH unido a una superficie inerte (p. ej., partículas, el lateral de un tubo de ensayo) a un segundo anticuerpo dirigido contra un epítopo diferente de la TSH, marcado con un indicador detectable (^{125}I , una enzima o un reactivo quimioluminiscente). Así, la señal generada es proporcional a la concentración sérica de TSH. Esta técnica es más específica, sensible y rápida que el radioinmunoanálisis.

Muchos de estos ensayos aprovechan la unión de biotina/estreptavidina para una alta afinidad por la formación de complejos. Esta interacción puede verse afectada por la biotina circulante (vitamina B₇) en el suero de pacientes que toman grandes cantidades de esta sustancia comúnmente disponible sin receta o recetada para diversas afecciones de la piel o incluso para la diabetes de tipo 2. Esto es especialmente preocupante, dado que los altos niveles de biotina sérica pueden dar lugar a niveles muy bajos de TSH y aumentar de forma artificial la T₄ libre medida en ensayos robóticos basados en química con biotina/estreptavidina (v. capítulo 4).²⁰⁶

El intervalo de referencia de la concentración sérica de TSH por el ensayo inmunométrico es de 0,4 a 4,2 mU/l. El límite inferior de 0,4 es demasiado alto para embarazadas, debido al posible hipertiroidismo inducido por hCG, según se ha comentado anteriormente.¹⁶² Es preciso tener presente que hay variación diurna en la secreción de TSH, con valores máximos al final de la tarde y mínimos a primera hora de la tarde. Un valor anómalo límite exige repetir la prueba en un plazo aproximado de 1 semana, para confirmar que resulta representativo. Un análisis de TSH mínimamente apropiado debe cuantificar concentraciones de TSH de 0,1 mU/l, con coeficiente de variación inferior al 20%. Los potenciales artefactos de estas pruebas se analizan en el capítulo 4.

La subunidad α libre común a TSH, FSH, LH y hCG es generalmente detectable en suero, con un intervalo de referencia de 1 a 5 $\mu\text{g/l}$, mientras que la subunidad β de la TSH no lo es. Cuando la producción de FSH y LH aumenta, como sucede en mujeres posmenopáusicas, o cuando se eleva la de TSH, como en el hipotiroidismo primario, la concentración de la subunidad α libre también se incrementa. La concentración de subunidad α está en ocasiones aumentada en pacientes con tumores de la adenohipófisis productores de glucoproteínas (v. capítulo 9). Su medición resulta útil en los inusuales casos de hipertiroidismo con TSH normal o elevada, para distinguir entre causas neoplásicas y no neoplásicas del exceso de TSH.^{207,208}

TSH en pacientes con disfunción tiroidea

Los pacientes con hipertiroidismo primario (exceso de secreción de hormonas tiroideas) o tirotoxicosis (exceso de hormonas tiroideas por cualquier causa) virtualmente siempre presentan un valor de TSH inferior al normal. Los valores quedan incluidos en dos categorías generales: 1) los comprendidos entre el límite inferior de normalidad y 0,1 mU/l, y 2) los inferiores a 0,1 mU/l. Las personas de la primera categoría pueden ser asintomáticas (*hipertiroidismo subclínico*), mientras que las de la segunda suelen presentar tirotoxicosis sintomática y elevación significativa de la T₄ libre. Los pacientes con hipotiroidismo hipotalámico o hipofisario con frecuencia registran valores séricos de TSH normales o posiblemente algo elevados. La TSH circulante generalmente tiene actividad biológica reducida por glucosilación anómala, lo que refleja la alteración del acceso de la TRH al tirótopo.^{142,143} Los pacientes con hipotiroidismo primario presentan concentraciones séricas de TSH que pueden estar mínimamente elevadas o

llegar a 1.000 mU/l. En general, el grado de elevación de la TSH se correlaciona con la gravedad del hipotiroidismo. Los pacientes con valores séricos de TSH comprendidos entre 5 y 15 mU/l presentan síntomas escasos o nulos y, en ellos, la T₄ libre sérica o el índice de T₄ libre (IT₄L) es típicamente baja-normal, mientras que la concentración de T₃ libre sérica suele ser baja-normal. Se dice que las personas con elevación escasa de TSH tienen *hipotiroidismo subclínico* si la T₄ libre sérica está dentro del intervalo de normalidad. Estos datos pueden indicar insuficiencia tiroidea temprana con aumento compensatorio de la secreción de TSH. Una descripción detallada de los trastornos asociados a valores anómalos de TSH sérica sigue a la descripción de la cuantificación de las hormonas tiroideas séricas (v. a continuación).

La elevación de TSH y T₄ libre séricas es inhabitual e indica producción de TSH autónoma (debido al tumor hipofisario secretor de TSH, resistencia a las hormonas tiroideas) o hipertiroidismo con elevación artefactual de la TSH. La distinción de estos diagnósticos requiere resonancia magnética (RM) de la región hipotalámico-hipofisaria, marcadores de acción de la hormona tiroidea (p. ej., ferritina o globulina transportadora de hormonas sexuales), o consulta con el laboratorio de bioquímica clínica para descartar un posible artefacto del análisis (v. capítulo 4).

Cuantificación de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas

T₄ y T₃ totales

La cuantificación de las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes es esencial para confirmar que la alteración del estado tiroideo, indicada por un resultado de TSH anómalo, es exacta y permite documentar su gravedad. Los radioinmunoanálisis sensibles y específicos sirven para medir las concentraciones totales de T₄ y T₃ y algunos de sus subproductos (v. capítulo 4). Dado que el estado tiroideo se correlaciona con la concentración de hormonas libres, más que con la de las totales, normalmente el médico ha de obtener un valor estimativo de estas (v. análisis posterior). El grado de anomalía de la T₄ libre generalmente guarda relación con la magnitud del exceso o la deficiencia hormonal, mientras que la concentración sérica de TSH es una indicación del efecto de la anomalía en ese paciente específico. El intervalo de referencia para la T₄ total en adultos eutiroides sanos, con concentración de TBG circulante normal, es de 64 a 142 nmol/l (5-11 $\mu\text{g/dl}$). Las concentraciones de T₃ sérica normales son de 1,1 a 2,9 nmol/l (70-190 ng/dl). Al nacer (suero de cordón umbilical), las concentraciones de T₃ equivalen a aproximadamente al 50% de las normales en adultos, aunque en pocas horas se elevan de forma brusca, alcanzando un máximo en torno a las 24 h, con concentraciones comprendidas dentro del intervalo tirotóxico bajo para adultos.

Los radioinmunoanálisis de T₃ inversa (rT₃), T₃SO₄, ácidos triyodo (triac-) y tetrayodo (tetrac-)-tiroacéticos y diyodotironinas son de interés fundamental en el ámbito de la investigación, ya que estas yodotironinas derivan de la T₄ o la T₃ circulantes, ambas fácilmente cuantificables.

Concentraciones de T₄ y T₃ libres

Las mediciones más precisas y directas de las concentraciones de T₄ y T₃ libres en suero se realizan mediante determinaciones de estas hormonas en un dializado o ultrafiltrado sérico. Estos análisis no son prácticos a efectos clínicos, por lo que se han desarrollado estrategias alternativas para determinar las concentraciones de hormonas tiroideas libres. La concentración absoluta de hormona libre es el producto de la concentración de hormona total por la fracción que es dializable o ultrafiltrable. En torno al 0,02% de T₄ y al 0,3% de T₃ es libre o no ligado (v. tabla 11.5). El intervalo de referencia para la T₄ libre es de 9 a 30 pmol/l (0,7-2,5 ng/dl), y el de T₃ es de 3,5 a 6,5 pmol/l (0,22-0,43 ng/dl).

Las llamadas mediciones directas de T_4 libre ahora están disponibles mediante ensayos automatizados en prácticamente todos los laboratorios. Han reemplazado en gran medida el índice T_4 libre discutido con más detalle en ediciones pasadas de este libro de texto. Estas pruebas automatizadas implican que cuantifican T_4 libre directamente, pero no lo hacen, y rara vez dan como resultado sueros con proteínas de unión anormales, o en pacientes muy enfermos pueden no ser precisas.²⁰⁹ En la mayoría de las situaciones, especialmente en pacientes ambulatorios, esta estimación de T_4 libre automatizada es todo lo que se requiere para determinar el estado de secreción o reserva de la tiroides.

Estos ensayos están sujetos a anticuerpos endógenos contra la T_4 , proteínas de unión anormales o enfermedades graves.^{208,210} Por lo tanto, el médico debe tener cuidado si la estimación de la hormona libre por algún método no es acorde con la situación clínica y la TSH. En tales situaciones, se debe interrogar al paciente sobre la ingesta excesiva potencial de biotina (vitamina B_7), y se debe utilizar otro método para estimar la T_4 libre. Se debe medir una T_4 total y una relación de unión a la hormona tiroidea (THBR), y se debe calcular el IT_4L o se debe ignorar el resultado. Para pacientes embarazadas o gravemente enfermas, los métodos automatizados suelen dar resultados falsamente bajos. Una alternativa razonable para embarazadas es utilizar el intervalo de normalidad para la concentración de T_4 sérica total multiplicado por 1,5 en vez de un análisis de T_4 libre automatizado.^{211,212}

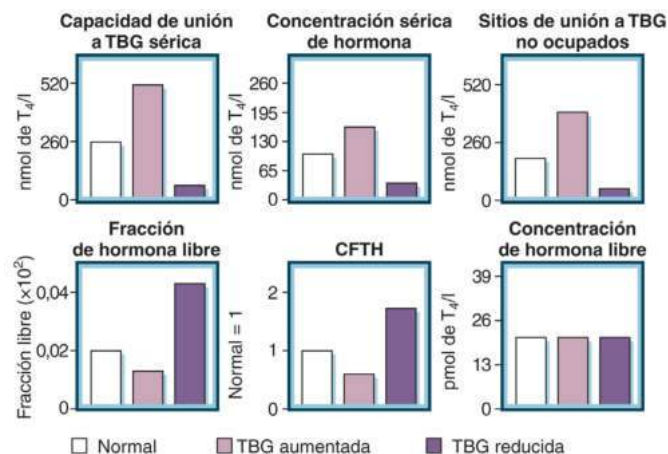
Índice de T_4 libre

Aunque raramente sea necesario con la disponibilidad generalizada de ensayos de T_4 libres «directos», es particularmente útil para estimar la T_4 libre en pacientes gravemente enfermos la determinación del THBR, multiplicando este resultado por la T_4 total (o T_3) para obtener un índice hormonal libre (IT_4L o IT_3L). En esta prueba, una cantidad mínima de T_4 (o T_3) marcada se añade al suero, que es a continuación expuesto a una matriz de fase sólida revestida de anticuerpo anti- T_4 o anti- T_3 , o a una matriz inerte que se une de modo irreversible a la yodotironina. A continuación se cuantifica la T_4 o T_3 marcada fijada por la fase sólida. Este valor varía inversamente con la concentración de sitios de TBG no ocupados en el suero.

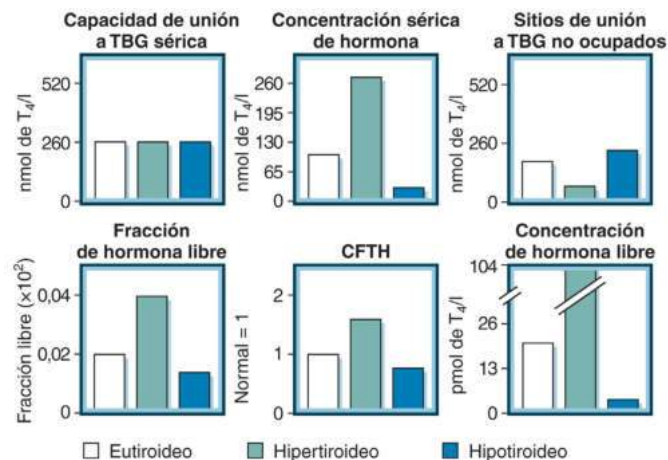
Los resultados de tales pruebas se normalizan al compararlos con los obtenidos simultáneamente para sueros de control estándar con concentraciones normales de TBG y T_4 . Este paso puede abordarse dividiendo el resultado de la muestra desconocida por el obtenido para los sueros de control en el mismo análisis; en este caso, la relación entre ambos valores se denomina cociente de fijación de la hormona tiroidea (CFTH), que suele presentar un intervalo de normalidad de 0,85 a 1,10. Dado que el CFTH es proporcional a la fracción libre de las hormonas tiroideas endógenas en suero, es posible multiplicarlo por la concentración de T_4 (o T_3) para estimar la concentración de hormonas tiroideas libres (es decir, índice de T_4 libre o de T_3 libre [IT_4L o IT_3L]). Dado que el CFTH medio normal es 1, el IT_4L presenta un intervalo de normalidad en unidades idénticas a las de la T_4 (o la T_3) total, por ejemplo, de 64 a 142 nmol/l (en unidades del SI) y de 5 a 11 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (en términos gravimétricos). Una demostración esquemática de las relaciones entre la T_4 total y libre, los sitios de unión a TBG ocupados y no ocupados y el CFTH, se muestra en la figura 11.13, para personas eutiroides con variaciones en las concentraciones de TBG, y en la figura 11.14, para personas con TBG constante y alteraciones en la velocidad de producción de hormonas tiroideas séricas.

Los estrógenos, el embarazo y la enfermedad grave son causas más frecuentes de alteraciones en las concentraciones de T_4 total que el hipertiroidismo y el hipotiroidismo (tabla 11.11). En personas eutiroides, solo un tercio de los sitios de unión a TBG disponibles están ocupados por la T_4 , y la fracción de T_4 libre es 2×10^{-4} de la total. Durante el embarazo, la capacidad de unión a TBG, la T_4 sérica y el número de sitios de unión a TBG no ocupados aproximadamente se

duplican, dando lugar a una reducción del orden del 50% en la fracción de T_4 libre. Si el CFTH o la fracción libre reducidos se multiplican por la T_4 total aumentada, la estimación del IT_4L es normal, lo que constituye un reflejo preciso de la concentración de T_4 libre. En pacientes en los que la concentración sérica de T_4 está aminorada por un bajo valor de TBG, la concentración de sitios de unión no ocupados se reduce aún en mayor medida. Esta reducción da lugar a un aumento de las fracciones de T_4 (y T_3) libres y del CFTH, y tanto la T_4 libre como el IT_4L se mantienen dentro del intervalo de normalidad. Estos conceptos y resultados esperados en pacientes con anomalías en la T_4 total o la TBG se muestran en las figuras 11.13 y 11.14. Cuando las concentraciones de TBG están alteradas, la desviación con respecto a la normalidad de las mediciones de T_4 total se orienta en dirección opuesta a la de las mediciones de CFTH (v. diagramas centrales de la figura 11.13). Por otro lado, cuando el valor de T_4 está elevado por aumento de la secreción o por sobresustitución de T_4 , la concentración de sitios de unión a TBG no ocupados disminuye y tanto la fracción libre como la T_4 total se ven alteradas en la misma dirección (v. fig. 11.14).



• **Figura 11.13** Patrón de cambios en las concentraciones de tiroxina sérica total (T_4) y el cociente de fijación de la hormona tiroidea (CFTH) en pacientes eutiroides con alteraciones en las concentraciones circulantes de globulina de unión a tiroxina (TBG). Para convertir la T_4 de nmol/l a $\mu\text{g}/\text{dl}$ (total) o pmol/l (libre), se debe dividir entre 12,87.



• **Figura 11.14** Patrón de cambios en las concentraciones de tiroxina sérica total (T_4) y el cociente de fijación de la hormona tiroidea (CFTH) en pacientes con hipertiroidismo o hipotiroidismo y concentración sérica de globulina de unión a tiroxina (TBG) normal.

TABLA 11.11 Circunstancias asociadas a la alteración de la fijación de tiroxina por parte de la globulina de unión a la tiroxina

Aumento de la unión	Disminución de la unión
Embarazo	Andrógenos
Estado neonatal	Grandes dosis de glucocorticoides
Estrógenos y estados hiperestrogenémicos	Acromegalia activa
Tamoxifeno	Síndrome nefrótico
Anticonceptivos orales	Enfermedad sistémica importante
Porfiria aguda intermitente	Factores genéticos
Hepatitis infecciosa activa y crónica	Asparaginasa
Cirrosis biliar	
Factores genéticos	
Perfenacina	
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	

Conviene considerar varios condicionantes a la hora de interpretar estos resultados. El uso de T_3 marcada en ciertos análisis puede provocar dificultades en tres situaciones: 1) en casos de *hipertiroxinemia disalbuminémica familiar* (HDF); 2) en presencia de anticuerpos endógenos dirigidos contra T_3 , y 3) en pacientes enfermos, como ya se ha indicado. En la HDF, la albúmina anómala se une a la T_4 , no así a la T_3 , con avidéz creciente. Por lo tanto, estos pacientes tienen una T_4 total elevada y una fracción de T_4 libre reducida (cuando se mide por el IT_4L), pero no de T_3 .²¹³ También es posible medir la TBG, ya sea por análisis de saturación o por radioinmunoanálisis. Las concentraciones normales de TBG por radioinmunoanálisis son aproximadamente 270 nmol/l (1-1,5 mg/dl) y son ligeramente más altas en las mujeres que en los hombres.

Causas de concentraciones anómalas de TSH u hormonas tiroideas

El médico ha de evaluar diversas posibles causas de TSH anómala (tabla 11.12). El estado clínico y los resultados de T_4 libre (y, algunas veces, la concentración de T_3) permiten valorar las causas de esas concentraciones de TSH anómalas.

Causas de TSH reducida

La causa más común de la reducción de la TSH en suero es el exceso de aporte de hormona tiroidea, por mayor producción de hormona endógena o por exceso de hormona exógena. Considerando que la concentración de TSH es inversamente proporcional al grado de exceso de hormona tiroidea, los pacientes con síntomas clínicos muestran casi invariablemente concentraciones séricas de TSH inferiores a 0,1 mU/l. Tales pacientes suelen presentar aumento de la T_4 libre. Cuando el aporte de hormona tiroidea en exceso es solo escaso en relación con las necesidades del paciente, la TSH sérica está disminuida, pero las manifestaciones clínicas son sutiles, si no nulas, y la T_4 libre se encuentra en el intervalo alto-normal. Algunas veces, tales cambios mínimos sobrevienen en cuadros como la enfermedad de Graves leve, adenomas productores de hormona tiroidea autónomos, bocios multinodulares,

tiroiditis subaguda o indolora o aporte de hormona tiroidea exógena en una cantidad ligeramente mayor de la necesaria para satisfacer las necesidades metabólicas. En este contexto queda definido el llamado *hipertiroidismo subclínico*.

El eje hipotalámico-hipofisario puede permanecer inhibido varios meses tras la resolución completa del estado tirotóxico.²¹⁴ La mejor prueba para evaluar el estado fisiológico de estos pacientes es la determinación de la T_4 libre o el IT_4L . Un marco habitual en el que se presenta este patrón es el seguimiento de pacientes que reciben fármacos antitiroideos o ^{131}I como tratamiento de la enfermedad de Graves. Con el tiempo, el ciclo regulador de retroalimentación se normaliza, y la secreción de TSH vuelve a ser acorde a la concentración de hormona tiroidea libre circulante. Como se mencionó, los pacientes con pocos o ningún síntoma de tirotoxicosis, con TSH subnormal y valores de T_4 libre altos deben ser cuestionados con respecto a la ingesta de biotina.

En enfermedades graves, con o sin infusión de dopamina o exceso de glucocorticoides, la TSH está reducida, lo que dificulta la valoración del estado funcional tiroideo (v. análisis anterior). Dado que la T_4 libre también puede estar reducida, la determinación del estado tiroideo requiere un criterio clínico sagaz.

Como la hCG es capaz de activar el TSHR, es frecuente que la concentración de TSH esté reducida en cuadros en los que la hCG está particularmente alta como el embarazo durante el primer trimestre, el embarazo gemelar o la presencia de mola hidatidiforme o coriocarcinoma.¹⁶² Curiosamente, existe una correlación entre los niveles de hCG y la aparición de *hiperemesis gravídica*. La TSH se normaliza en el segundo y el tercer trimestre de gestación en pacientes eutiroideas. Si la reducción de la TSH persiste (< 0,1 mU/l) después del primer trimestre, ello indica hipertiroidismo asociado a la función tiroidea autónoma.

Los cambios en los resultados de las pruebas tiroideas en pacientes con psicosis o depresión, en la población geriátrica y en caso de tratamiento prolongado con glucocorticoides se han tratado con anterioridad. Cuando la TSH está disminuida y la T_4 libre es baja, debe sospecharse de posible ingesta de liotironina (triyodotironina) antes de asumir una disfunción hipofisaria o hipotalámica. El extracto de tiroides desecada también tiene un elevado cociente T_3/T_4 y, administrado en exceso, provoca una anomalía similar.²¹⁵

Causas de TSH elevada

Las elevaciones de la TSH casi siempre implican reducción del aporte de T_4 o T_3 , permanente o transitoria. El hipotiroidismo primario es con mucho la causa más habitual. Otras posibles razones son afecciones agudas, como la insuficiencia renal,²¹⁶ o el retorno asincrónico del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo a los valores normales cuando los pacientes en estado crítico se recuperan.²¹⁷ La deficiencia de yodo es la causa más común de elevación de la TSH a nivel mundial, si bien ello no se cumple en Norteamérica. El paciente infrecuente con RTH debido a una mutación en el gen *THRB* ($RTH\beta$) puede tener un fenotipo complejo con signos de hipotiroidismo en algunos tejidos e hipertiroidismo en otros. El patrón de laboratorio más común es un nivel de TSH en suero que es normal o levemente elevado en términos absolutos, pero inapropiadamente alto para la T_4 libre elevada.¹²⁶ Ellos deben ser diferenciados del paciente con un adenoma tirótrofo en el que la secreción persistente de TSH causa hipertiroidismo (v. capítulos 9 y 12).²⁰⁷ Los pacientes con mutaciones en el gen *THRA* ($RTH\alpha$) tienen una TSH normal, una T_3 libre, pero un contenido bajo de T_4 libre y total.¹²⁷

Los casos de disfunción hipotalámico-hipofisaria registran hipotiroidismo clínico y químico, aunque con concentraciones de TSH normales o elevadas. Esta paradoja se explica porque la eficacia biológica de la TSH circulante se altera como consecuencia de una glucosilación anómala, secundaria a disminución de la estimulación de la TRH de los tirótrofos. No obstante, la TSH anómala es un antígeno apropiado para el análisis inmunométrico. En la insuficiencia suprarrenal, la TSH está a veces levemente elevada, si bien recupera los valores normales

TABLA 11.12 Estado tiroideo y concentraciones de hormonas tiroideas libres en estados clínicos asociados a concentraciones séricas anómalas de tirotrópina (TSH)^a

	TSH esperada (mU/l)	Estado clínico tiroideo	T ₄ libre	T ₃ libre
Disminución de tirotrópina^a				
Hipertiroidismo de cualquier causa	< 0,1	↑	↑	↑
Enfermedad de Graves con eutiroidismo	0,2-0,5	N, (↑)	N	N, (↑)
Bocio multinodular o nódulo autónomo	0,2-0,5	N, (↑)	N	↑
Exceso de hormona tiroidea exógena	< 0,1-0,5	N, ↑	N, ↑	↑
Tiroiditis (subaguda o indolora)	< 0,1-0,5	N, ↑	N, ↑	↑, (N)
Tirotoxicosis reciente por cualquier causa	< 0,1-0,5	↑, N, ↓	N, ↓	N, ↓
Enfermedad con o sin infusión de dopamina	< 0,1-5	N	↑, N, ↓	↓
Primer trimestre de embarazo	0,2-0,5	N, (↑)	N, (↑)	↑
Hiperemesis gravídica	0,2-0,5	N, (↑)	↑, (N)	↑
Mola hidatidiforme	0,1-0,4	↑	↑	↑
Depresión o psicosis aguda (infrecuente)	0,4-10	N	N, (↑)	N, (↓ o ↑)
Ancianos (pequeña fracción)	0,2-0,5	N	N	N
Glucocorticoides (aguda, dosis alta)	0,1-0,5	N	N	↓
Biotina	↓	N	N	N
Deficiencia congénita de TSH				
a. Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (POU1F1/PIT1, PROP1, LHX3, HESX1)	0-↓	↓	↓	↓
b. Mutaciones del gen TSH β	0-↓	↓	↓	↓
Elevación de tirotrópina				
Hipotiroidismo primario	6-500	↓	↓	N, ↓
Recuperación de enfermedad grave	5-30	N, (?)	N, ↓	N, ↓
Deficiencia de yodo	6-150	N, ↓	↓	N
Resistencia a hormonas tiroideas	1-20	↑, N, ↓	↑	↑
Tumor tirótopo	0,5-50	↑	↑	↑
Enfermedad hipotalámico-hipofisaria	1-20	↓	↓	N, ↓
Enfermedades psiquiátricas	0,4-10	N	N	N, ↓
Insuficiencia suprarrenal	5-30	N	N	N, ↓
Artefacto (anticuerpos γ-globulina antirratón endógenos)	10-500	N	N	N

^aLas flechas indican la naturaleza de la anomalía en el índice de T₄ o T₃. Los paréntesis indican que tal resultado es inusual, pero puede producirse. El exceso de biotina sérica puede suprimir la TSH y elevar la T₄ libre.
N, ningún cambio; T₃, triyodotironina; T₄, tiroxina.

mediante reposición de glucocorticoides.²⁰¹ Ello se refleja en la mejora mediada por glucocorticoides de la tiroiditis de Hashimoto.

A pesar de la utilidad y la eficacia general de la medición de la TSH sérica por sí sola, como medio de identificación de pacientes con disfunción tiroidea, el tratamiento no debe basarse exclusivamente en la TSH anómala. La determinación de TSH obedece a un *reflejo indirecto* del aporte de hormonas tiroideas y, en sí misma, no facilita un diagnóstico concluyente de un determinado trastorno de la producción de hormonas tiroideas. De acuerdo con ello, la anomalía de la TSH debe confirmarse, documentando la previsible alteración de las concentraciones de hormonas tiroideas antes de instaurar el tratamiento.

Pruebas que evalúan el efecto metabólico de las hormonas tiroideas

Las anomalías en el aporte de hormona tiroidea a los tejidos periféricos se asocian a alteraciones de numerosos procesos metabólicos, potencialmente cuantificables. Algunas de ellas resultan útiles en el reducido número de pacientes en los que la TSH sérica no es fiable para evaluar el estado tiroideo, como los que presentan RTHβ. En tales casos, las pruebas de esas anomalías son el único medio de evaluar la respuesta metabólica de tejidos periféricos a las hormonas tiroideas, pero raramente son necesarias.

Índice metabólico basal

Las hormonas tiroideas aumentan el gasto energético y la producción de calor, como lo demuestran la pérdida de peso, el aumento de las necesidades calóricas y la intolerancia al calor originados por sus alteraciones. Dado que cuantificar directamente la producción de calor no es práctico, el índice metabólico basal (IMB) mide el consumo de oxígeno bajo las pertinentes condiciones de ayuno, reposo y entorno tranquilo. En dichas condiciones, la energía equivalente a 1 l de oxígeno es de 4,83 kcal.

En condiciones basales, aproximadamente el 25% del consumo de oxígeno es debido al gasto energético de órganos viscerales, como hígado, riñones y corazón; el 10% corresponde al cerebro, otro 10% a la actividad respiratoria, y el resto a los músculos esqueléticos. Considerando que el gasto energético se asocia a la masa tisular funcional, el consumo de oxígeno se relaciona con alguno de los índices mencionados y, las más de las veces, a la superficie corporal. Calculado de este modo, el consumo de oxígeno basal (gasto energético en reposo) es mayor en hombres que en mujeres y disminuye rápidamente desde la lactancia hasta la tercera década de vida, y más despacio desde entonces. Los valores, calculados como media porcentual normal ajustada por edad y sexo, suelen oscilar entre -15 y $+5\%$. En pacientes gravemente hipotiroideos, tales valores descienden hasta -40% , y en pacientes hipertiroideos llegan a $+25$ a $+50\%$. Registros anómalos, generalmente elevados, se dan también en pacientes quemados en recuperación y en afectados por trastornos sistémicos como enfermedades febriles, feocromocitoma, trastornos mieloproliferativos, ansiedad y alteraciones asociadas a la actividad muscular involuntaria. El gasto energético en reposo guarda una muy buena correlación con la T_4 y la TSH en pacientes hipotiroideos tratados con dosis variables de levotiroxina exógena.²¹⁸

Marcadores bioquímicos de estado tiroideo alterado

En ocasiones, el diagnóstico de disfunción tiroidea se sospecha inicialmente por los resultados de un análisis realizado para evaluar un problema clínico no relacionado. Los ejemplos clásicos son una isoenzima de creatina cinasa MM marcadamente elevada o resultados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), que conduce al diagnóstico del hipotiroidismo.²¹⁹ Otros marcadores similares se enumeran en la tabla 11.13. Estas variables no sirven para diagnosticar la enfermedad tiroidea, pero algunas, como la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), la ferritina o el colesterol LDL, se han empleado como criterios de valoración en estudios clínicos sobre respuesta hepática a hormonas tiroideas en pacientes con resistencia a ellas.

Tiroglobulina sérica

La sensibilidad funcional de la mayor parte de los análisis de Tg es de 1 ng/ml o menos.²²⁰ Los resultados están sujetos a alteración artefactual por anticuerpos séricos anti-Tg; en el suero se han de efectuar pruebas de detección de anticuerpos contra la Tg con inmunoanálisis de anticuerpos anti-Tg sensibles. En las pruebas inmunoradiométricas, las interferencias dan lugar a estimaciones a la baja de Tg o a valores falsamente negativos, mientras que los valores medidos por radioinmunoanálisis pueden estar falsamente elevados.

La Tg suele estar presente en suero, en concentraciones de hasta 50 ng/ml; los valores normales medios varían según la prueba utilizada, pero son del orden de 20 ng/ml.²²¹ Las concentraciones son en cierta medida mayores en mujeres que en hombres, y se encuentran elevadas, multiplicadas varias veces, en embarazadas y recién nacidos. La elevación de Tg se registra en tres tipos de trastornos tiroideos: bocio e hiperfunción tiroidea, lesión inflamatoria o física de la tiroides y tumores tiroideos derivados de células foliculares, y, especialmente hipotiroidismo de consumo.¹⁰⁴ Sus valores están elevados en el bocio no tóxico, tanto endémico como esporádico, relacionándose el grado de elevación con el tamaño de la tiroides. En pacientes con tiroiditis

subaguda, así como con traumatismos en la glándula, por cirugía o tras tratamiento con ^{131}I , se registran incrementos transitorios. En pacientes con tirotoxicosis provocada (facticia) se dan concentraciones infranormales o indetectables, lo que ayuda a distinguir este trastorno de otras causas de tirotoxicosis con baja captación de yodo radiactivo (RAIU) tiroidea.

Una de las principales utilidades clínicas de la medición de la Tg sérica es el tratamiento, no así el diagnóstico, del carcinoma tiroideo diferenciado.^{220,222} Las concentraciones séricas de Tg están incrementadas en pacientes con tumores malignos derivados de células foliculares, tanto benignos como malignos diferenciados, y no sirven para distinguir unos de otros. Tras la ablación tiroidea total para abordar carcinomas tiroideos papilares o foliculares, la Tg no debe ser detectable y su ulterior aparición es típicamente indicativa de enfermedad persistente o recurrente.²²² La concentración sérica de Tg se relaciona con la masa de tejido neoplásico y puede no ser detectable en pacientes con micrometástasis en ganglios linfáticos pequeños (v. capítulo 14). La secreción de Tg es dependiente de la TSH. Por consiguiente, la Tg sérica puede elevarse cuando el tratamiento inhibitor se suspende o tras inyecciones de TSH humana recombinante (rhTSH), que aumentan la sensibilidad del marcador para la detección de carcinoma tiroideo persistente o recurrente, aun cuando los rastreos con ^{131}I son negativos (v. capítulo 14). Los análisis de detección de Tg supersensibles, con sensibilidad de menos de 0,1 ng/ml, mejoran esa sensibilidad durante el tratamiento con hormonas tiroideas, aunque a expensas de una menor especificidad.^{223,224} Esta medición resulta útil para el seguimiento de pacientes tratados mediante tiroidectomía total, con o sin ablación con yodo radiactivo.²²⁵ Por desgracia, en algunos casos existe un potencial artefacto, relacionado con la presencia de autoanticuerpos que se unen a la Tg. En esta situación, la medición de Tg por radioinmunoanálisis o por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS) puede ser más informativa.²²⁶

En recién nacidos hipotiroideos, la TG sérica es indetectable en casos de agenesia tiroidea y suele estar elevada en los que presentan tejido tiroideo ectópico o bocio, así como en los que padecen hipotiroidismo de consumo por hemangioma infantil.

TABLA 11.13 Marcadores bioquímicos de estado tiroideo

Tirotoxicosis

Aumento

Osteocalcina
Enlaces cruzados de colágeno con piridinio en orina
Fosfatasa alcalina (hueso o hígado)
Hormona natriurética auricular
Globulina de unión a hormonas sexuales
Ferritina
Factor de von Willebrand

Disminución

Colesterol de lipoproteínas de baja densidad
Lipoproteína (a)

Hipotiroidismo

Aumento

Creatina cinasa (isoforma MM)
Colesterol de lipoproteínas de baja densidad
Lipoproteína (a)
Noradrenalina plasmática

Disminución

Vasopresina

Pruebas de autoanticuerpos tiroideos

La enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto son trastornos autoinmunitarios tiroideos interrelacionados y bien caracterizados, con una amplia diversidad de manifestaciones clínicas. La clave diagnóstica de los trastornos autoinmunitarios es la presencia, en la mayor parte de los pacientes, de autoanticuerpos circulantes y linfocitos T reactivos contra uno o más antígenos tiroideos.²²⁷ En los laboratorios de diagnóstico clínico son de uso habitual y están ampliamente disponibles tres variedades de autoanticuerpos tiroideos (tabla 11.14). En el siguiente epígrafe se tratan los autoanticuerpos contra la Tg y la TPO. Los anticuerpos dirigidos contra el TSHR, causantes de hipertiroidismo en la enfermedad de Graves, se detallan en el capítulo 12.

Autoanticuerpos contra la peroxidasa tiroidea y la tiroglobulina

Las actuales técnicas de análisis automatizado para detectar autoanticuerpos tiroideos tienen un alto grado de precisión, puesto que dependen de la medida directa de la interacción entre los autoanticuerpos y los autoantígenos (es decir, entre los antígenos tiroideos y el suero del paciente). En general, cuanto mayor es la sensibilidad de una prueba, mayores son también su precisión y su especificidad contra el antígeno. Sin embargo, muchas personas eutiroideas presentan bajos niveles de autoanticuerpos y, en tal situación, la concentración absoluta adquiere especial importancia. A mayor concentración de autoanticuerpos, mayor especificidad clínica (v. tabla 11.14).²²⁸

Dado que las comparaciones de concentraciones de anticuerpos tiroideos pueden realizarse entre una visita a la consulta y la siguiente, para diferentes pacientes y entre distintos laboratorios, las pruebas de autoanticuerpos tiroideos se han estandarizado, con resultados expresados en unidades estándar por mililitro. Como es lógico, la preparación sérica estándar real no puede incorporarse a todas las pruebas. Por ello, una mezcla de sueros suele compararse y normalizarse en relación con el estándar original. Los autoanticuerpos difieren sensiblemente en cuanto a afinidad y en cuanto al reconocimiento de epítopos de antígenos, por lo que las pendientes de las distintas curvas estandarizadas son variables. Por ello, a pesar de los intentos de estandarización, los resultados de las diferentes pruebas comercializadas varían sustancialmente. Así, al verificar los títulos de anticuerpos (p. ej., al medir los anticuerpos anti-Tg tras un tratamiento de cáncer tiroideo), es preferible emplear de modo sistemático el mismo tipo de prueba.

TABLA 11.14 Prevalencia de autoanticuerpos tiroideos

Grupo	TSHR-Ab (%)	hTg-Ab (%)	hTPO-Ab (%)
Población general	0	5-20	8-27
Pacientes con enfermedad de Graves	80-95	50-70	50-80
Pacientes con tiroiditis autoinmunitaria	10-20	80-90	90-100
Familiares de pacientes	0	40-50	40-50
Pacientes con DMID	0	40	40
Mujeres embarazadas	0	14	14

DMID, diabetes mellitus insulino dependiente; hTg-Ab, anticuerpos de la tiroglobulina humana; hTPO-Ab, anticuerpos de la peroxidasa tiroidea humana; TSHR-Ab, anticuerpos del receptor de la hormona estimulante de la tiroides.

¿Desempeñan los anticuerpos contra la tiroglobulina y la peroxidasa tiroidea una función patógena?

Los autoanticuerpos contra la Tg (Tg-Ab) y contra la TPO (TPO-Ab) parecen constituir una respuesta secundaria a la lesión tiroidea y no se cree que sean causantes de enfermedad por sí mismos, si bien contribuyen a su desarrollo y a su cronificación. Ambos tipos de anticuerpos son policlonales y, aunque pertenecen a la clase de las inmunoglobulinas G, no están limitadas a una sola subclase de estas. Estos anticuerpos tiroideos no pueden hacer que la enfermedad se transmita de la madre al feto o entre animales, a pesar de que atraviesan la placenta.²²⁹ No obstante, ambos anticuerpos influyen en los mecanismos patológicos. Así, los TPO-Ab superficiales de los linfocitos B pueden verse implicados en la presentación antigénica, activando de este modo los linfocitos T específicos de la tiroides.²³⁰ Tales anticuerpos presentan en ocasiones actividad citotóxica de fijación del complemento; los TPO-Ab se correlacionan particularmente bien con la lesión tiroidea y la infiltración linfocítica.

Autoanticuerpos tiroideos en la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves

La enfermedad más ampliamente asociada a los Tg-Ab y los TPO-Ab es la tiroiditis autoinmunitaria o enfermedad de Hashimoto (que comprende la tiroiditis bociosa, según fue descrita inicialmente por Hashimoto, y la insuficiencia tiroidea atrófica, antes llamada mixedema primario). Tanto los Tg-Ab como los TPO-Ab se hallan en prácticamente el 100% de los pacientes afectados, aunque los TPO-Ab tienen una afinidad superior y se presentan en mayores concentraciones, por lo que las pruebas para detectarlos son más útiles.

Los Tg-Ab y los TPO-Ab son detectables en un 50-90% de los pacientes con enfermedad de Graves, lo que indica asociación con la tiroiditis, manifestada histológicamente como infiltración linfocítica heterogénea. En tal contexto, la enfermedad de Graves tiende a desarrollarse a partir de una tiroiditis autoinmunitaria. Aunque la presencia de estos anticuerpos favorece una causa autoinmunitaria del hipertiroidismo, en detrimento de otras posibles causas, las pruebas no resultan ni sensibles ni específicas en este ámbito y solo son interpretables en un contexto clínico concreto. La prueba de anticuerpos de TSHR es importante en la evaluación de pacientes con hipertiroidismo, junto con la consideración de una captación y exploración de yodo radiactivo.

Autoanticuerpos tiroideos en trastornos tiroideos no autoinmunitarios

Los Tg-Ab y los TPO-Ab son más comunes en pacientes con bocio esporádico, bocio multinodular o nódulos tiroideos aislados o cáncer de tiroides, que en la población general. Su detección suele asociarse a tiroiditis en la exploración histológica. Valores bajos de autoanticuerpos tiroideos se registran transitoriamente en pacientes con tiroiditis subaguda (de tiroides 230 Quervain), aunque su presencia guarda escasa correlación con la evolución de la enfermedad y, probablemente, obedece a una respuesta inespecífica a la lesión tiroidea. También hay elevada prevalencia de autoanticuerpos tiroideos en muchas otras enfermedades autoinmunitarias y, en particular, en la diabetes mellitus insulino dependiente.

Autoanticuerpos tiroideos en el embarazo

Se ha demostrado que las mujeres eutiroideas con autoanticuerpos tiroideos sufren mayores pérdidas gestacionales tempranas. La incidencia de abortos espontáneos en presencia de TPO-Ab es casi el doble de la normal, según se ha determinado en numerosos estudios,²³¹⁻²³³ siendo su causa incierta. No está claro si esto es un reflejo de una predisposición inmunitaria o se debe a alteraciones sutiles en la función tiroidea. La detección en mujeres embarazadas ha sido defendida por algunos grupos, pero es controvertida.²³⁴

Población normal

Aunque la prevalencia de autoanticuerpos tiroideos depende de la técnica utilizada para su detección, los Tg-Ab y los TPO-Ab son frecuentes en la población general (v. tabla 11.14). A cualquier edad, estos anticuerpos son casi cinco veces más frecuentes en mujeres que en hombres. Entre los grupos de riesgo se cuentan las mujeres jóvenes y los parientes de personas con un trastorno tiroideo autoinmunitario, en los que la incidencia de dicho trastorno es superior. Las concentraciones bajas de TPO-Ab y Tg-Ab halladas en muchas personas son de significación incierta en presencia de función tiroidea normal. Sin embargo, se mantienen como factor de riesgo significativo en familias con trastornos tiroideos autoinmunitarios.²³⁵

Captación de yodo radiactivo

Una prueba directa de evaluación de la función tiroidea emplea un isótopo radiactivo del yodo como marcador de la forma estable de yodo corporal, el ¹²⁷I. A menudo la prueba comprende la medición de la captación fraccional por parte de la tiroides de una dosis trazadora (químicamente intrascendente) de yodo radiactivo. No obstante, hay varios factores que hacen que esta prueba se emplee con menor frecuencia que en el pasado. El primero de ellos es la mejora de los métodos de valoración indirecta del estado tiroideo. El segundo es la disminución de los valores normales de RAIU tiroidea, acorde con el aumento generalizado de la ingesta de yodo en la dieta diaria, que da lugar a una menor utilidad de la prueba en el diagnóstico de los trastornos tiroideos. Sin embargo, la prueba sigue siendo útil para definir la etiología de la tirotoxicosis. No debe realizarse en mujeres embarazadas y lactantes.

El ¹³¹I (semivida de 8,1 días) y el ¹²³I (semivida de 0,55 días) emiten radiación γ , lo que permite su detección externa y su cuantificación en localizaciones de acumulación, como la tiroides. Estos isótopos (abreviados como I* en lo sucesivo) son fisiológicamente indiferenciables, no solo entre sí sino también del I natural, lo que permite su uso como trazadores. La semivida más breve del ¹²³I es preferible, puesto que la radiación aplicada a la tiroides por cantidad administrada de ¹²³I corresponde a solo el 1% de la aplicada en el caso del ¹³¹I. El ¹³¹I también emite radiación β , de ahí su utilidad en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Graves, nódulos hiperfuncionantes y cáncer de tiroides bien diferenciado.

Base fisiológica

Cuando las cantidades trazadoras de yodo inorgánico se administran por vía oral o intravenosa, el isótopo se mezcla rápidamente con el yoduro estable endógeno en el líquido extracelular y comienza a ser suprimido en los dos principales sitios de eliminación: la tiroides y los riñones. Mientras este proceso continúa, la concentración plasmática del yoduro trazador I* disminuye exponencialmente. Las concentraciones bajas se alcanzan en 24 h, y el I* inorgánico es virtualmente indetectable en plasma 72 h después de su administración. El contenido de I* en la tiroides aumenta con rapidez durante las primeras horas, ralentizándose posteriormente hasta llegar a una fase de meseta. La proporción de I* administrado que en última instancia se acumula en la tiroides depende de la eliminación de yoduro por la tiroides y los riñones. Esta ecuación expresa la relación en términos sencillos:

$$\text{RAIU en meseta} = \frac{C_T}{C_T + C_R}$$

En ella, C_T es la velocidad de eliminación de yoduro tiroidea y C_R la velocidad de eliminación renal. El valor normal de la primera es del orden de 0,4 l/h, mientras que el de la segunda es de 2 l/h, por lo que la captación de I* normalmente se aproxima al 20% de la dosis administrada.

Las mediciones de RAIU suelen efectuarse a las 24 h, por comodidad y porque el valor a 24 h es cercano al de meseta, pero también

puede realizarse a las 6 h, con determinación apropiada del intervalo de referencia.

Captación de yodo radiactivo

Es escasa la diferencia que se registra cuando la captación se mide en cualquier momento del día tras haber administrado el isótopo. En el cálculo de las dosis terapéuticas de yodo radiactivo para el tratamiento de la enfermedad de Graves hipertiroidea, una captación inicial medida a las 3-6 h genera resultados comparables a los hallados tras 20-28 h.²³⁶ Con el uso de esta medición temprana modificada de la RAIU, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Graves hipertiroidea puede establecerse el mismo día. En general, en Norteamérica, el intervalo de referencia es del orden del 5-25%. Valores superiores se registran en regiones con deficiencia endémica de yodo o en pacientes con hiperfunción tiroidea aunque, como sucede en otras determinaciones, los pacientes con hipertiroidismo leve pueden presentar valores situados en el límite superior del intervalo de referencia o inmediatamente por encima de él (tabla 11.15).

Prueba de descarga de perclorato

En personas normales, más del 90% del yodo radiactivo tiroideo está organificado y presenta forma de yodotirosina y yodotironina en unos minutos desde la entrada en la tiroides, no estando ya en la reserva de yoduro intracelular. En pacientes con síndrome de Pendred o con otros trastornos que inhiben la yodación de la tirosina, como la tiroiditis de Hashimoto, o en los tratados con tioureas, este proceso se retrasa, como lo demuestra la salida (descarga) de más del 10% del yodo radiactivo tiroideo en un plazo de 2 h desde la administración de 500 mg de KClO₄.¹² El perclorato inhibe la función del NIS compitiendo con el yoduro por dicho NIS y eliminando el gradiente de yoduro requerido para mantener el yodo radiactivo en la glándula. Ello ilustra el hecho de que, para la síntesis de la hormona tiroidea, son necesarios tanto transporte de yoduro por parte del NIS en el polo basal del tirocito, como salida a través de la membrana apical, por acción de la pendrina.

Estados asociados a RAIU aumentada

Hipertiroidismo

El *hipertiroidismo* (producción excesiva sostenida de hormona tiroidea endógena), a diferencia de la *tirotoxicosis*, que se refiere a las manifestaciones de niveles excesivos de hormona tiroidea debido a cualquier causa, se acompaña de una RAIU elevada a las 24 h, a menos que se incrementen las reservas corporales de yoduro. El aumento de la absorción siempre es evidente a menos que la liberación de la hormona marcada sea tan rápida que el contenido tiroideo de I* haya disminuido el rango normal para el momento en que se realice la medición. Esta condición es rara, generalmente se asocia con tirotoxicosis grave y puede reconocerse verificando la captación de la tiroides a las 6 h.

Síntesis de hormonas aberrante

La RAIU aumenta en ausencia de hipertiroidismo en trastornos en los que la acumulación de yodo es normal, pero la secreción hormonal está alterada, como sucede en pacientes con síntesis de Tg anómala.²³⁷ La magnitud del incremento de la captación y el momento en el que se alcanza la fase de meseta son variables, según la naturaleza y la gravedad del trastorno. La distinción de estos estados del hipertiroidismo no suele ser difícil, ya que en ellos los datos clínicos y analíticos indicativos de hipertiroidismo no existen y, realmente, es posible que se registre hipotiroidismo.

Deficiencia de yodo

La RAIU está aumentada en la deficiencia de yodo aguda o crónica, y así lo demuestra la medición de la excreción de yodo urinario, con valores de yodo urinario inferiores a 100 $\mu\text{g}/\text{día}$, indicativos de deficiencia. La deficiencia crónica de yodo suele deberse a una cantidad inadecuada en alimentos o agua (deficiencia endémica). Los pacientes con enfer-

TABLA 11.15 Factores que influyen en la captación de yoduro tiroideo en 24 h**Factores que aumentan la captación****Aumento de la síntesis de hormonas**

- Hipertiroidismo
- Respuesta a la depleción de hormonas glandulares
 - Recuperación de inhibición de la tiroides
 - Recuperación de tiroiditis subaguda
- Fármacos antitiroideos
- Pérdidas excesivas de hormonas
 - Síndrome nefrótico
 - Estados diarreicos crónicos
- Ingesta de soja

Síntesis normal de hormonas

- Deficiencia de yodo
 - Ingesta insuficiente con la dieta
 - Pérdida excesiva (deficiencia de deshalogenasa, embarazo)
- Defectos de biosíntesis hormonal

Factores que reducen la captación**Disminución de la síntesis de hormonas**

- Hipofunción primaria
 - Hipotiroidismo primario
 - Fármacos antitiroideos
 - Defectos de biosíntesis hormonal
 - Enfermedad de Hashimoto
 - Tiroiditis subaguda
- Hipofunción secundaria
- Hormonas tiroideas exógenas

No reflejan disminución de la síntesis de hormonas

- Aumento de la disponibilidad de yodo
 - Dieta o fármacos
 - Insuficiencia cardíaca o renal
- Aumento de la liberación de hormonas
 - Hipertiroidismo muy grave (infrecuente)

medad cardíaca, renal o hepática pueden desarrollar deficiencia de yodo si siguen dietas con importantes restricciones de sal, especialmente si son tratados con diuréticos.

Respuesta a la reducción de hormonas tiroideas

Los incrementos de rebote de la RAIU suelen observarse tras retirar un tratamiento antitiroideo, tras la remisión de una tiroiditis transitoria o subaguda y después de haberse recuperado de una inhibición prolongada de la función tiroidea con hormona exógena. Una sorprendente elevación de la captación se registra en casos de mixedema inducido por yoduro, tras suspender la administración de este. La duración del rebote depende del tiempo requerido para reponer las reservas de hormonas tiroideas.

Pérdidas hormonales excesivas

En el síndrome nefrótico, las pérdidas hormonales excesivas en orina, asociadas a la pérdida urinaria de proteínas de unión, provoca un incremento compensatorio de la síntesis de hormonas y la RAIU. Algo similar sucede cuando las pérdidas hormonales a través del tubo digestivo son anómalas, como en los estados diarreicos crónicos o con la ingestión de compuestos como la proteína de soja o la colestiramina, que se unen a la T_4 en el intestino.

Estados asociados a RAIU reducida

El aumento general de la ingesta de yodo hace que los valores de RAIU en el hipotiroidismo sean indistinguibles de los situados en el límite inferior de referencia. Por ello, el principal objetivo de la medición de la RAIU es establecer si la tirotoxicosis se debe a hipertiroidismo (RAIU alta) o a tiroiditis (RAIU baja).

Hormona tiroidea exógena: tirotoxicosis provocada (facticia)

Excepto en trastornos en los que el control homeostático se ve alterado o superado (p. ej., por enfermedad de Graves o nódulos tiroideos funcionantes autónomos), la administración de hormonas tiroideas exógenas inhibe la secreción de TSH y reduce la RAIU, habitualmente hasta menos del 5%.

Los valores bajos de RAIU en un paciente clínicamente tirotóxico son a veces indicativos de presencia de *tirotoxicosis provocada (facticia)*, inducida por ingesta excesiva de hormonas tiroideas. La concentración sérica prácticamente inapreciable de Tg distingue este cuadro de otras posibles causas de tirotoxicosis con RAIU reducida.²³⁸

Trastornos del almacenamiento hormonal

La RAIU suele ser baja en la fase temprana de la tiroiditis subaguda y en la crónica con hipertiroidismo transitorio. En este caso, la alteración folicular inflamatoria induce pérdida de la función de almacenamiento normal de la glándula y fuga de hormona a la sangre. En la etapa inicial de la tiroiditis subaguda, la fuga hormonal suele bastar para inhibir la secreción de TSH y la RAIU. A menudo se registra hipotiroidismo transitorio en fases tardías de ambas enfermedades, cuando las reservas de hormona preformada se agotan; entonces, la RAIU puede recuperar valores normales o presentar otros elevados.

Exposición a exceso de yodo

La exposición a exceso de yodo es causa frecuente de RAIU infranormal. Estos descensos son clínicamente engañosos, ya que no indican una disminución absoluta de la captación de yodo o de la producción hormonal, y son producidos por exceso de yodo en cualquiera de sus formas: inorgánico, orgánico o elemental. Los causantes habituales son los colorantes yodados orgánicos utilizados como medios de contraste radiográfico y la amiodarona (v. tabla 11.7). La duración de la inhibición de la captación varía según las personas y el compuesto administrado. En general, los contrastes empleados en la pielografía o la tomografía computarizada se eliminan en 1 mes, mientras que la amiodarona influye en la captación durante hasta 12 meses, puesto que se almacena en grasas. Una sola dosis grande de yoduro inorgánico puede reducir la captación durante varios días, y su ingestión crónica lo hace durante muchas semanas. Cantidades excesivas de yodo pueden estar también presentes en preparados de vitaminas y minerales, supositorios vaginales o rectales y antisépticos yodados, como la povidona (v. tabla 11.7).

La medición de la excreción urinaria de yodo es de gran utilidad para confirmar o descartar la existencia de reservas excesivas de yoduro corporal. La excreción de yodo en 24 h puede extrapolarse a grandes rasgos a partir de la relación yodo/creatinina en una muestra de orina aleatoria. Valores con exceso de 2 mg/día son responsables de la disminución de la RAIU, mientras que valores inferiores a 1 mg/día indican que la RAIU baja se debe a alguno de los restantes trastornos tratados en este epígrafe.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

12

Hipertiroidismo

ANTHONY HOLLENBERG Y WILMAR M. WIERSINGA

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Manifestaciones clínicas de la tirotoxicosis, 365

Diagnóstico de laboratorio, 368

Hipertiroidismo de Graves, 369

Orbitopatía de Graves, 380

Dermopatía de Graves, 388

Embarazo y glándula tiroidea, 388

Hipertiroidismo hereditario de origen no inmunitario, 392

Bocio multinodular tóxico, 392

Adenoma tóxico, 394

Hipertiroidismo subclínico, 396

Hipertiroidismo inducido, 396

Tirotoxicosis inducida por amiodarona, 397

Hipertiroidismo debido a secreción de tiotropina, 399

Hipertiroidismo inducido por gonadotropina coriónica de origen tumoral, 399

Tirotoxicosis transitoria, 399

Otras causas de tirotoxicosis con baja captación de yodo radiactivo, 403

PUNTOS CLAVE

- El hipertiroidismo presenta una prevalencia de entre el 1 y el 2% en las mujeres y de entre el 0,1 y el 0,2% en los hombres.
- Las dos causas más frecuentes de hiperactividad tiroidea son la enfermedad de Graves y el bocio multinodular tóxico.
- La enfermedad de Graves se debe al desarrollo de autoanticuerpos humanos específicos frente a los receptores de la hormona estimulante de la tiroides (tirotropina, TSH); estos autoanticuerpos actúan como agonistas en los receptores de TSH.
- La orbitopatía de Graves (OG) sigue siendo una de las endocrinopatías más difíciles de tratar y requiere un abordaje multidisciplinario. Puede aparecer antes, durante o incluso mucho después de la resolución del hipertiroidismo.
- Los nódulos tiroideos tóxicos se deben a una mutación activadora constitutiva que afecta a los receptores de TSH.
- La tiroiditis subaguda secundaria a infección suele ser dolorosa, al contrario que la tiroiditis autoinmunitaria transitoria del período posparto.
- El tratamiento del hipertiroidismo se debe iniciar con el fármaco antitiroideo metimazol; el propiltiouracilo (PTU) ya no se recomienda como tratamiento de primera línea debido a su hepatotoxicidad, que, aunque rara, puede ser grave en algunos casos. El PTU puede ser útil para tratar el hipertiroidismo grave debido a su capacidad para impedir la conversión de tiroxina (T_4) en triyodotironina (T_3) mediante la desyodasa de tipo 1 (D1) en el hígado, el riñón y en la glándula tiroidea afectada por la enfermedad de Graves.
- La embriopatía por metimazol también es poco frecuente. Se puede evitar utilizando PTU durante el primer trimestre del embarazo y para mujeres que se estén planteando quedar embarazadas mientras están sometidas a tratamiento por hipertiroidismo.
- Se debe evitar el tratamiento excesivo de las pacientes hipertiroides embarazadas, ya que tanto el PTU como el metimazol atraviesan la barrera placentaria. El hipotiroidismo fetal puede afectar al desarrollo cognitivo. Lo ideal sería mantener la supresión de TSH y unos valores de T_4 libre ligeramente por encima de lo normal durante todo el embarazo. Si es posible, el seguimiento de la paciente se debe realizar en colaboración con un obstetra especialista en casos de alto riesgo.

En la actualidad, los términos *tirotoxicosis* e *hipertiroidismo* se usan indistintamente y hacen referencia a las manifestaciones fisiológicas clásicas o sutiles de la presencia de una cantidad excesiva de hormonas tiroideas, que constituyen las características de este trastorno (tabla 12.1). Además de la sobreestimulación de la tiroides a través de los receptores de TSH y de las mutaciones verdaderas de los receptores de TSH, otras causas frecuentes de hipertiroidismo son la liberación pasiva de hormonas tiroideas a partir de folículos tiroideos dañados; la inflamación de la glándula tiroidea (denominada *tiroiditis*), que puede ser de origen autoinmunitario, viral o medicamentoso, y

otras fuentes extratiroideas de hormonas tiroideas, generalmente yatrógenas o debidas a automedicación. Sea cual sea su origen, la mayoría de los pacientes con tirotoxicosis, los síntomas y signos asociados a un exceso de hormonas tiroideas requieren atención médica. Otros, sorprendentemente, apenas presentan síntomas y son remitidos a la consulta debido a la supresión de la TSH. Este capítulo comienza con una breve revisión de los síntomas y signos de tirotoxicosis y su base fisiopatológica. A continuación, se aborda el uso correcto de las pruebas de laboratorio que se han descrito en el capítulo 11, para aclarar cómo pueden orientar el diagnóstico los resultados obtenidos.

TABLA 12.1 Causas de hipertiroidismo**I. Estimulación excesiva de los receptores de TSH**

Enfermedad de Graves (TRAb)
 Hipertiroidismo transitorio del embarazo (hCG)
 Enfermedad trofoblástica (hCG)
 Hipertiroidismo gestacional familiar (receptor de TSH mutante)
 Adenoma hipofisario productor de TSH

II. Secreción autónoma de hormona tiroidea

Bocio multinodular tóxico (mutaciones somáticas)
 Adenoma tiroideo tóxico solitario (mutación somática)
 Mutación congénita activadora de los receptores de TSH (mutación genómica)

III. Destrucción de folículos con liberación de hormona

Tiroiditis subaguda de De Quervain (infección viral)
 Tiroiditis indolora/tiroiditis posparto (hashitoxicosis: autoinmunitaria)
 Tiroiditis aguda (infección bacteriana)
 Tiroiditis yatrógena (amiodarona, interferón γ)

IV. Fuentes extratiroideas de hormona tiroidea

Reemplazo yatrógeno excesivo con hormona tiroidea
 Automedicación excesiva con fármacos tiroideos
 Alimentos y suplementos alimentarios con excesiva hormona tiroidea
 Metástasis funcionales de cáncer tiroideo
 Estruma ovárico

hCG, gonadotropina coriónica humana; *TRAb*, anticuerpos frente a receptores de tirotropina; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides (tirotropina).

Manifestaciones clínicas de la tirotoxicosis

Un indicio clínico muy importante para averiguar el origen de la tirotoxicosis de un paciente es la duración de los síntomas. En los pacientes con hipertiroidismo, las manifestaciones suelen aparecer meses antes de que acudan a la consulta, pero, como el incremento de semana en semana de la concentración de hormonas tiroideas es pequeño, los efectos de la enfermedad pueden ser muy marcados y, aun así, pasar inadvertidos para el paciente. Además, los pacientes suelen atribuir los síntomas a otras causas; por ejemplo, pueden justificar el cansancio con sus responsabilidades familiares o laborales, la intolerancia al calor con la meteorología, la pérdida de peso con la efectividad de una dieta, y la disnea y las palpitaciones con falta de práctica de ejercicio habitual. Por el contrario, los pacientes con tirotoxicosis debida a tiroiditis suelen poder fechar con precisión el momento del comienzo de los síntomas, sin que transcurra generalmente más de 1 mes hasta que acuden a la consulta, como cabe esperar de los efectos de la liberación a la circulación en unos pocos días o semanas del equivalente a la cantidad necesaria de hormonas tiroideas para un período de entre 30 y 60 días. Por ello, determinar la cronología y el espectro de los síntomas es parte fundamental de la anamnesis.

Otra característica general de la tirotoxicosis es que sus síntomas y signos son más fácilmente identificables en los pacientes jóvenes que en los mayores. El término tirotoxicosis *oculta* o *apática* se utiliza para referirse al síndrome que presentan algunas veces las personas mayores, que se puede presentar en forma de insuficiencia cardíaca congestiva con arritmia o de pérdida de peso inexplicable, sin el aumento del apetito y otros síntomas y signos típicos de los pacientes más jóvenes.

En la actualidad, la disponibilidad de pruebas sensibles para la determinación de TSH en el suero, un indicador fiable del exceso de hormonas tiroideas en el entorno ambulatorio (v. capítulo 11), ha reducido la prevalencia de las manifestaciones más clásicas y graves de la tirotoxicosis de larga duración. De hecho, una cuestión algo controvertida es cuán agresivamente se ha de tratar el trastorno denominado hipertiroidismo *subclínico*, una situación bioquímica en que

una concentración sérica de TSH por debajo de la normal coexiste con concentraciones normales de hormonas tiroideas libres. No obstante, la presentación normal sigue siendo frecuente, sirve para ilustrar los efectos fisiológicos pleótopos del exceso de hormonas tiroideas, y, si no se detecta y aunque el hipertiroidismo es un trastorno benigno, puede progresar hasta poner en peligro la vida del paciente (hipertiroidismo acelerado). En las siguientes secciones se revisa la fisiopatología de las manifestaciones más importantes del exceso de hormonas tiroideas.

Sistema cardiovascular

Las alteraciones de la función cardiovascular del paciente con tirotoxicosis se deben en parte al incremento de la demanda circulatoria que originan el hipermetabolismo y la necesidad de disipar el excesivo calor generado.¹ La resistencia vascular periférica en reposo se encuentra reducida, y el gasto cardíaco aumentado como consecuencia del incremento, en primer lugar, de la frecuencia cardíaca y, en los casos más graves, del volumen de eyección. El exceso de hormonas tiroideas ejerce también un efecto inótropro directo sobre la contractibilidad cardíaca mediado por el incremento del cociente entre la expresión de cadenas pesadas de miosina α y de miosina β . La taquicardia está casi siempre presente y se debe a una combinación del incremento del tono simpático y de la disminución del tono vagal.² El ensanchamiento de la presión del pulso se debe al incremento de la presión arterial sistólica y a la disminución de la presión diastólica debido a una menor resistencia periférica.³ Esta disminución de resistencia se debe al incremento de producción de óxido nítrico a través de la vía de señalización PI3K/AKT.⁴ El incremento de la fuerza sistólica se percibe muchas veces por el paciente en forma de palpitaciones, y se hace evidente mediante inspección o palpación precordial. Debido a la naturaleza difusa y enérgica del pulso apical, puede parecer que existe cardiomegalia, y la ecocardiografía puede poner de manifiesto un incremento de la masa ventricular. Además, el período de preeyección es más corto de lo normal, y el cociente entre el período de preeyección y el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo está reducido.^{3,5} Los ruidos cardíacos se encuentran amplificados, especialmente S_1 , y también se puede escuchar un ruido sistólico áspero a lo largo del borde esternal izquierdo, parecido al ruido de fricción pleuropericárdica (roce de Means-Lerman). Estas manifestaciones desaparecen cuando se restaura el estado metabólico normal. El prolapso de válvula mitral es más frecuente en las enfermedades de Graves y de Hashimoto que en la población normal,⁶ y se ha propuesto que es de origen autoinmunitario.⁷ Las arritmias cardíacas son casi siempre supraventriculares, especialmente en los pacientes más jóvenes. Entre el 2 y el 20% de los pacientes con tirotoxicosis presentan fibrilación auricular, y alrededor del 15% de los pacientes con fibrilación auricular no explicable por otras causas padecen tirotoxicosis,¹ que puede deberse directamente al exceso de hormonas tiroideas o a la activación de autoanticuerpos frente a receptores β_1 -adrenérgicos.^{8,9} En la cohorte de pacientes del estudio Framingham, los individuos de más de 60 años con supresión de la TSH presentaron un riesgo 2,8 veces superior de desarrollo de fibrilación auricular en comparación con los que tenían concentraciones normales de TSH,¹⁰ y se ha confirmado fehacientemente este hallazgo.¹¹

Los pacientes con tirotoxicosis que ni padecen ni han padecido anteriormente insuficiencia cardíaca asumen adecuadamente el incremento del coste cardiovascular debido a una carga de trabajo estándar o a un desafío metabólico. Por ello, la mayoría de los pacientes sin enfermedades cardíacas subyacentes mantienen la competencia cardíaca. Puede producirse un leve edema periférico, aun en ausencia de insuficiencia cardíaca. Habitualmente, aunque no siempre, la insuficiencia cardíaca *per se* afecta a pacientes con cardiopatía preexistente, por lo que es más típica de individuos mayores, pero puede ser imposible determinar si existe alguna cardiopatía subyacente hasta que no se haya aliviado la tirotoxicosis. La fibrilación auricular reduce la eficiencia de la respuesta cardíaca ante cualquier aumento de la demanda circulatoria, y puede desempeñar algún papel en la generación de la insuficiencia cardíaca.⁵ No se recomienda intentar transformar o reducir la fibrilación auricular

a ritmo sinusal mientras que exista tirotoxicosis, y alrededor del 60% de los pacientes recuperan espontáneamente el ritmo sinusal tras el tratamiento, la mayoría de ellos en los primeros 4 meses. Aunque la tromboembolia no es frecuente en pacientes con menos de 50 años y tirotoxicosis, se debe considerar la posibilidad de instaurar tratamiento anticoagulante en este grupo de pacientes dado el riesgo adicional de embolia y del propio tratamiento.¹² La cardioversión médica o eléctrica de pacientes con fibrilación auricular inducida por tirotoxicosis suele ser exitosa, incluso aunque haya transcurrido 1 año.¹³

Metabolismo de proteínas, hidratos de carbono y lípidos

La estimulación del metabolismo y de la producción de calor se refleja en el incremento del apetito y de la intolerancia al calor, pero la temperatura corporal basal solo se eleva en raras ocasiones.¹⁴ Pese al incremento de la ingesta de alimentos, se suele producir un estado crónico de aporte calórico y nutricional inadecuado, que depende del grado de incremento del metabolismo. Tanto la velocidad de síntesis de las proteínas como la de su degradación se ven incrementadas, esta última en mayor grado que la primera y, en consecuencia, en las tirotoxicosis más graves se produce una reducción neta de la proteína tisular, como ponen de manifiesto la pérdida de peso, la disminución de la masa muscular, la debilidad muscular proximal, e incluso una leve hipoalbuminemia. La diabetes mellitus preexistente puede verse agravada debido, entre otras cosas, a una degradación más rápida de la insulina. Tanto la lipogenia como la lipólisis son más intensas en la tirotoxicosis, pero el efecto neto es lipolítico, como pone de manifiesto el incremento de la concentración plasmática de ácidos grasos libres y de glicerol, y la disminución de la de colesterol; las concentraciones de triglicéridos suelen ser ligeramente bajas. El incremento de la movilización y oxidación de ácidos grasos libres en respuesta al ayuno o a las catecolaminas se debe a la potenciación de las vías lipolíticas por parte de las hormonas tiroideas, incluidos sus efectos sobre la β -oxidación mitocondrial en el hígado.^{14,15}

Sistema nervioso simpático y catecolaminas

Muchas de las manifestaciones de la tirotoxicosis y de la estimulación del sistema nervioso simpático son parecidas. No obstante, las concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina, así como su excreción urinaria y la de sus metabolitos, no se encuentran elevadas en los pacientes con tirotoxicosis, y las hormonas tiroideas ejercen efectos independientes de los de las catecolaminas, aunque son parecidos y se suman a los de estas. La mejoría de la función cardíaca en los pacientes con hipertiroidismo mediante el bloqueo β -adrenérgico ha hecho pensar que puede existir un incremento del tono simpático o una mayor sensibilidad cardíaca al sistema nervioso simpático.¹⁶ La segunda hipótesis se ve avalada por estudios con ratones transgénicos en los que se ha observado que la sobreexpresión de desyodasa de tipo 2 en el corazón incrementa la cantidad de T_3 cardíaca y la respuesta del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) a la noradrenalina en los miocitos cardíacos, debido a alteraciones de las proteínas G.^{17,18} No obstante, la estimulación del corazón por parte de las hormonas tiroideas en ratones no requiere receptores β -adrenérgicos, por lo que es probable que el bloqueo β -adrenérgico en el hipertiroidismo solo ejerza su influencia sobre parte de este trastorno. Aun así, para que la señalización a través de las vías adrenérgicas induzca la lipólisis en adipocitos blancos y para que se produzca la inducción de UCP1 en adipocitos pardos, es preciso que las vías de señalización relacionadas con las hormonas tiroideas se encuentren intactas.^{19,20}

Sistema nervioso

Las alteraciones del funcionamiento del sistema nervioso en la tirotoxicosis se manifiestan en forma de nerviosismo, inestabilidad emocional

e hipercinesia. La fatiga puede deberse a debilidad muscular o al insomnio, que también suele afectar a estos pacientes. La inestabilidad emocional es frecuente, y, en raras ocasiones la alteración mental puede ser grave; pueden aparecer reacciones maniaco-depresivas, esquizoides o paranoicas. La hipercinesia del paciente con tirotoxicosis es característica, y puede llegar a tal punto que el paciente parezca estar próximo a levitar. Durante la visita a la consulta, el paciente cambia continuamente de postura con movimientos rápidos, espasmódicos, exagerados, y generalmente sin ningún fin determinado. En los niños, estas manifestaciones tienden a ser más acusadas, y la incapacidad para concentrarse puede conducir al fracaso escolar y a la sospecha de trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Puede existir un temblor fino de manos, lengua o párpados entreabiertos. En el electroencefalograma se observa un incremento de la actividad de las ondas rápidas, y en los pacientes con trastornos epilépticos aumenta la frecuencia de las convulsiones.

Músculo

La debilidad y la fatigabilidad no suelen ir acompañadas de datos objetivos indicativos de enfermedad muscular, excepto por la pérdida generalizada de masa muscular asociada a la pérdida de peso. La debilidad es especialmente prominente en los músculos proximales de las extremidades y provoca dificultades a la hora de subir escaleras o fatiga por actividades tan poco extenuantes como utilizar un secador de pelo o sujetar a un niño en brazos. La pérdida de masa muscular proximal puede ser desproporcionada con respecto a la pérdida de peso total (que muchos denominan *miopatía tirotóxica*). En sus formas más graves, la miopatía puede afectar a músculos más distales de las extremidades y a músculos del tronco y de la cara. Aunque la miopatía de los músculos oculares no es frecuente, el trastorno puede simular miastenia grave o miastenia oftálmica.²¹⁻²⁵ La fuerza muscular retorna a la normalidad cuando se restablece un estado metabólico normal, pero la recuperación de la masa muscular se prolonga durante algún tiempo.

La enfermedad de Graves afecta a alrededor del 3 al 5% de los pacientes con miastenia grave, y aproximadamente el 1% de los pacientes con enfermedad de Graves desarrolla miastenia grave. Los anticuerpos y las células T específicas de los receptores de TSH y de acetilcolina intervienen en la patogenia de las dos enfermedades.²⁶ Al contrario que la miopatía tirotóxica, la asociación de enfermedad de Graves y miastenia grave afecta predominantemente a mujeres. El efecto de la tirotoxicosis y de su remisión sobre el curso de la miastenia grave es variable, pero, en la mayoría de los casos, la miastenia se intensifica durante la tirotoxicosis y mejora cuando se restablece un estado metabólico normal. Existe una forma de miastenia que afecta fundamentalmente a los músculos orbitarios que también puede ser más frecuente en los pacientes con enfermedad de Graves, y que se puede distinguir de la OG por una ptosis bilateral prominente de grado variable.²²

La tirotoxicosis puede ir asociada a parálisis periódica de tipo hipopotasémico, en cuyo caso la gravedad de esta última se acentúa. La coincidencia de las dos enfermedades es especialmente frecuente en hombres asiáticos y latinoamericanos.^{27,28}

Ojos

En todas las formas de tirotoxicosis, independientemente de cuál sea la causa subyacente, se puede observar una retracción del párpado superior o inferior, o de ambos, que deja al descubierto entre cada párpado y el limbo esclerocorneal parte de la esclerótica, y que es la causa de la mirada característica de estos pacientes. También son frecuentes el retraso palpebral, un fenómeno consistente en que el párpado superior se mueve más tarde que el ojo cuando se pide al paciente que mire lentamente hacia abajo, y el retraso del globo ocular, que consiste en que es el globo ocular el que se mueve después del párpado cuando el paciente mira hacia arriba. Estas manifes-

taciones oculares parecen ser consecuencia del incremento del tono adrenérgico. Es importante diferenciar estos signos, que pueden aparecer en cualquier forma de tirotoxicosis, de los de la orbitopatía autoinmunitaria infiltrante, específicos de la enfermedad de Graves y que se describen más adelante.

Piel y pelo

El cambio más característico de los pacientes con tirotoxicosis de larga evolución es el tacto caliente y húmedo de la piel debido a la vasodilatación cutánea y a la sudoración excesiva. Los codos pueden tener un aspecto liso y rosado, la complexión es sonrosada, y el paciente se ruboriza fácilmente. El eritema palmar puede simular palmas hepáticas (eritema palmar), y puede aparecer telangiectasia. El pelo es fino y friable, y puede acelerarse la caída del cabello. Las uñas suelen ser blandas y quebradizas. Un hallazgo característico, aunque poco frecuente, es la onicólisis o uñas de Plummer, que suele afectar al cuarto y el quinto dedos. El vitiligo, otro trastorno autoinmunitario, es más frecuente en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

Sistema respiratorio

La disnea es frecuente en la tirotoxicosis grave, y puede ser consecuencia de varios factores. La capacidad vital suele hallarse reducida, debido fundamentalmente a la debilidad de los músculos respiratorios. Durante la realización de ejercicio físico, la ventilación aumenta de forma desproporcionada con respecto a la captación de oxígeno, pero la capacidad de difusión de los pulmones es normal. Dado el incremento general de consumo de oxígeno asociado a la tirotoxicosis, los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas pueden experimentar un grave empeoramiento al desarrollarla.

Sistema alimentario

El aumento del apetito es frecuente, pero no se suele producir en pacientes con enfermedad de carácter leve. Cuando la enfermedad es más grave, el incremento de la ingesta de alimentos no basta para satisfacer la alta demanda de calorías, y se produce pérdida de peso a velocidad variable. Muy frecuentemente, el paciente cree que al fin ha tenido éxito en su intento, previamente fallido, de perder peso. Aumenta el número de deposiciones diarias; la diarrea no es frecuente, pero puede convertirse en un problema. Parece que la mayor rapidez del vaciado gástrico y el incremento de la motilidad intestinal propios de la tirotoxicosis son la causa de una ligera malabsorción de las grasas, pero estas funciones vuelven a la normalidad cuando se restaura el estado metabólico normal. La enfermedad celíaca y la de Graves coexisten más frecuentemente de lo que se pensaba, y también aumenta la prevalencia de anemia perniciosa.

Se producen también disfunciones hepáticas, especialmente cuando la tirotoxicosis es más grave; pueden existir hipoproteinemia y elevaciones de las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), y fosfatasa alcalina ósea o hepática. Antes de que existiese un tratamiento efectivo para los pacientes con enfermedad de Graves, la hepatomegalia progresiva y la ictericia eran una de las causas de muerte por esta enfermedad, probablemente exacerbadas por la insuficiencia cardíaca congestiva.

Sistema esquelético: metabolismo del calcio y del fósforo

La tirotoxicosis suele ir asociada a un incremento de la excreción de calcio y fósforo tanto en la orina como en las heces; a un incremento de la remodelación ósea con desmineralización neta del hueso, como se observa en las densitometrías óseas rutinarias, y, ocasionalmente, a fracturas patológicas, especialmente en mujeres mayores.^{21,23,29-32}

En estos casos, los cambios patológicos son variables, y entre ellos se pueden encontrar osteítis fibrosa, osteomalacia u osteoporosis, que probablemente varían según la situación de la vitamina D. La excreción urinaria de productos de la degradación del colágeno (telopéptidos) se encuentra incrementada en la tirotoxicosis. Los estudios cinéticos señalan que existe un incremento de las reservas de calcio intercambiable y una aceleración de la resorción y acreción óseas, especialmente de esta última. Se ha demostrado que la hormona tiroidea (T_3) acelera la actividad de los osteoclastos a través de sus receptores nucleares, lo que podría explicar estos diversos cambios.^{21,24,32} Algunos datos indican que la propia TSH tal vez ejerza alguna acción a nivel local, que en condiciones normales podría equilibrar los efectos de la hormona tiroidea sobre los osteoclastos y promover la actividad de los osteoblastos.^{25,33,34} Esta acción de la TSH no existiría en situaciones de hipertiroidismo, con lo que los efectos de las hormonas tiroideas se acentuarían. No obstante, estas observaciones no se han confirmado en todos los modelos, y, atendiendo a todos los datos, es probable que las concentraciones excesivas de hormonas tiroideas tengan un efecto más profundo sobre la densidad mineral ósea.³⁵ Cuando se trata la tirotoxicosis, la densidad ósea se puede normalizar en muchos pacientes jóvenes, aunque no en todos.³⁶ Las mujeres posmenopáusicas pueden presentar una disminución acelerada de la densidad ósea que requiere ser tratada (v. capítulo 30). Ha habido mucha controversia sobre la inducción de una densidad ósea baja mediante tratamientos supresores de la TSH en pacientes con cáncer de tiroides. Baste con señalar que las mujeres posmenopáusicas, pero no las premenopáusicas, a las que se administran dosis de hormonas tiroideas suficientes para suprimir la TSH, presentan riesgo de osteopenia y deben ser tratadas profilácticamente con calcio y vitamina D, o mediante otras estrategias más agresivas.^{37,38} La decisión de relajar la supresión de la TSH en pacientes de bajo riesgo puede depender de su estatus óseo.

Por estas mismas razones, los pacientes con tirotoxicosis grave pueden presentar hipercalcemia. La concentración sérica de calcio total se encuentra elevada hasta en un 27% de los pacientes, y la de calcio iónico, en el 47%. También suelen encontrarse elevadas las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina termolábil y de osteocalcina. Estos hallazgos se parecen a los del hiperparatiroidismo primario, pero, en la mayoría de los casos, la concentración sérica de hormona paratiroidea es baja o normal. En algunas ocasiones pueden coexistir hiperparatiroidismo primario verdadero y tirotoxicosis. La concentración plasmática de 25-hidroxicolecalciferol se encuentra reducida en pacientes con tirotoxicosis, y esta alteración puede ser una de las causas de la disminución de la absorción intestinal de calcio y de la osteomalacia que se observa en algunos casos.

Función renal: metabolismo hidroelectrolítico

La tirotoxicosis no produce síntomas destacables en el tracto urinario, salvo una ligera poliuria que puede conducir a nicturia. No obstante, el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular, y la reabsorción y la secreción tubulares máximas se encuentran aumentados. El potasio intercambiable total está reducido, probablemente debido a la disminución de la masa corporal magra, pero los electrolitos se encuentran dentro de la normalidad, excepto en situaciones de parálisis periódica hipopotasémica.

Sistema hematopoyético

Los eritrocitos suelen ser normales, según los índices habituales, pero la masa eritrocítica se encuentra incrementada. El aumento de la hematopoyesis se debe al efecto directo de las hormonas tiroideas sobre la médula eritroide, porque los pacientes portadores de mutaciones del receptor de hormonas tiroideas α ($TR\alpha$) presentan anemia leve secundaria a defectos en la eritropoyesis.³⁹ También se produce un incremento en paralelo del volumen plasmático, por lo que el hematocrito de los pacientes hipertiroides es normal.

Aproximadamente el 3% de los pacientes con enfermedad de Graves presentan anemia perniciosa, y otro 3%, anticuerpos frente al factor intrínseco, aunque con una absorción normal de vitamina B₁₂. Los pacientes con enfermedad de Graves también pueden desarrollar autoanticuerpos frente a las células parietales gástricas, y parece que los requerimientos de vitamina B₁₂ y ácido fólico se encuentran incrementados. El recuento de leucocitos sanguíneos suele ser bajo, debido a una disminución del número de neutrófilos. El recuento linfocítico total es normal o alto, lo que conlleva una linfocitosis relativa. El número de monocitos y eosinófilos también se puede encontrar elevado. La esplenomegalia aparece en alrededor del 10% de los pacientes, y la hipertrofia del timo es frecuente en la enfermedad de Graves.⁴⁰ Esta última se presenta en forma de masa mediastínica. La hipertrofia del timo también se debe a la tirotoxicosis, ya que algunas veces se detecta en pacientes tratados con cantidades supresoras excesivas de T₄ exógena.⁴¹

La concentración de las plaquetas y el mecanismo de coagulación intrínseca son normales, pero la concentración de factor VIII suele estar aumentada, aunque retorna a la normalidad cuando se trata la tirotoxicosis. Pese a este incremento, la sensibilidad a la warfarina es superior a lo normal, debido al rápido aclaramiento de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K. Por ello, en los pacientes con tirotoxicosis se deben reducir las dosis de warfarina.⁴² Esto debe tenerse en cuenta cuando se inicie el tratamiento anticoagulante en personas mayores con fibrilación auricular.⁴³ La tirotoxicosis también puede coexistir con trombocitopenia de origen autoinmunitario.

Función hipofisaria y corticosuprarrenal

El estado tirotóxico afecta de varias maneras a las funciones hipofisaria y corticosuprarrenal. La inactivación del cortisol en el hígado es más rápida, debido al incremento de la actividad de las 5 α /5 β -reductasas y de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Como consecuencia de ello, el cortisol desaparece más rápidamente, pero su velocidad de secreción también aumenta, por lo que la concentración plasmática de cortisol se mantiene dentro de la normalidad. La concentración plasmática de globulina fijadora de corticoesteroides también es normal. La excreción urinaria de cortisol libre es normal o ligeramente elevada⁴⁴ (v. capítulo 15). Es destacable el hecho de que recientemente se han detectado receptores de hormonas tiroideas en células corticosuprarrenales de ratón. No está claro si esto también ocurre en los seres humanos.⁴⁵

Función reproductora

La tirotoxicosis en los primeros años de vida puede retardar la maduración sexual, aunque el desarrollo físico puede ser normal y el crecimiento esquelético más rápido de lo normal. Después de la pubertad, la tirotoxicosis influye en la función reproductora, especialmente en las mujeres. El intervalo entre menstruaciones puede verse alargado o acortado, y el flujo menstrual se reduce al principio y finalmente desaparece. La fertilidad puede verse disminuida y, en caso de que se produzca la concepción, existe un mayor riesgo de aborto espontáneo y de otras complicaciones.⁴⁶⁻⁴⁸ En algunas pacientes, los ciclos menstruales son fundamentalmente anovulatorios con oligomenorrea, pero, en la mayoría de ellas, la existencia de un endometrio secretor indica que la ovulación sí que se produce. En la primera, la causa de este fenómeno puede ser una débil oleada de hormona luteinizante (LH) a mitad del ciclo. En mujeres premenopáusicas con tirotoxicosis, se han descrito concentraciones plasmáticas basales de LH y hormona estimulante del folículo (FSH) normales, pero estas mujeres pueden presentar respuestas más intensas a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

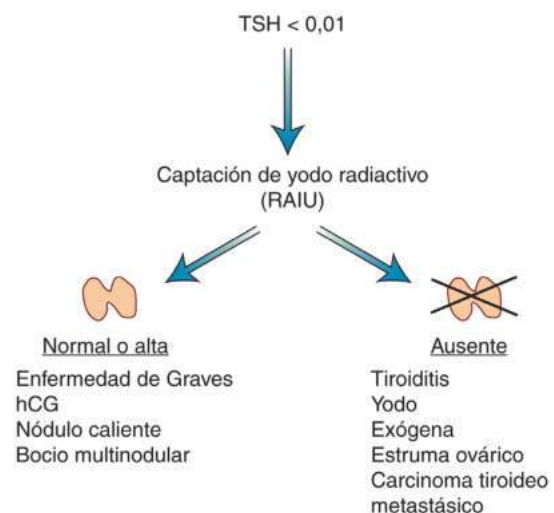
La tirotoxicosis, ya sea espontánea o inducida por hormona exógena, va acompañada de un incremento de la concentración plasmática de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).⁴⁹ En consecuencia, las concentraciones plasmáticas de testosterona total, dihidrotestosterona y estradiol se encuentran elevadas, pero sus fracciones libres están dentro de la normalidad o ligeramente altas. El aumento de la fijación plasmática puede ser la causa de la menor velocidad de aclaramiento

metabólico de la testosterona y la dihidrotestosterona. Sin embargo, en el caso del estradiol, la velocidad de aclaramiento metabólico es normal, lo que hace pensar que el metabolismo tisular de la hormona puede ser más activo de lo normal. También son más elevadas las velocidades de conversión de androstenodiona en testosterona, estrona y estradiol, y de testosterona en dihidrotestosterona.⁵⁰ La alta velocidad de conversión de andrógenos en subproductos de estrógenos puede ser el motivo de la ginecomastia y la disfunción eréctil que afectan a alrededor del 10% de los hombres con tirotoxicosis, y uno de los mecanismos causantes de las irregularidades menstruales en las mujeres. Otra posible causa de los cambios menstruales son las alteraciones de la amplitud y de la frecuencia de la secreción de LH y FSH debido a la influencia de las hormonas tiroideas sobre la señalización mediada por la GnRH.

Diagnóstico de laboratorio

Sea cual sea la causa de la tirotoxicosis, sus efectos sobre los principales sistemas del organismo son los mismos. Su frecuencia e intensidad, así como el resto de los hallazgos a los que van asociados, sí que dependen de la causa del exceso de hormonas tiroideas. En gran medida, esto también es cierto en lo que respecta a los resultados de las pruebas de laboratorio. No obstante, el paciente con síntomas de tirotoxicosis presentará prácticamente siempre una concentración sérica de TSH inferior a 0,1 mU/l y una elevada concentración sérica de T₄ libre. En general, la T₃ libre sérica está más elevada que la T₄ libre, pero la T₄ libre es relativamente alta si la tirotoxicosis se debe a tiroiditis o a la ingestión de levotiroxina.

Si se puede descartar el origen exógeno de la hormona tiroidea, el diagnóstico diferencial inicial consiste en distinguir entre una producción excesiva de hormonas tiroideas y una liberación excesiva de estas por parte de células enfermas, como ocurre en la tiroiditis. Esta diferenciación se puede hacer muchas veces en base a la anamnesis y la exploración física. Algunas pruebas de laboratorio, como una velocidad de sedimentación globular elevada y una alta concentración sérica de tiroglobulina (Tg), pueden ser indicativas de tiroiditis, pero la prueba que mejor diferencia las dos situaciones es la captación de yodo radiactivo (RAIU), que se encuentra por encima o alrededor del límite alto de normalidad de forma inadecuada, dada la supresión de la TSH, cuando la producción de hormonas tiroideas es excesiva, y, sin embargo, es muy baja (< 5%) en pacientes con tiroiditis (fig. 12.1). No obstante,



• **Figura 12.1** Determinación de la causa de hipertiroidismo mediante la determinación de la captación de ¹²³I por parte de la glándula. En situaciones de supresión de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), una captación normal o elevada indica que hay algún otro elemento, ajeno a la TSH endógena, promoviendo dicha captación. Si no hay captación, la glándula está dañada o hay alguna interferencia debida a factores externos, como hormona o yodo de origen exógeno. En raras ocasiones, puede haber producción ectópica de hormona tiroidea. hCG, gonadotropina coriónica humana.

la RAIU también puede ser baja en pacientes hipertiroides a los que se ha administrado poco yodo, generalmente en forma de contraste para pruebas de tomografía computarizada o angiografías. Esto puede confirmarse mediante determinaciones de yodo en la orina de 24 h. También es útil la determinación de anticuerpos frente a receptores de la TSH (TSHRAB), que, cuando van asociados a supresión de la TSH, son indicativos de enfermedad de Graves.

Si la exploración física o la ecografía tiroidea indican la presencia de nódulos tiroideos, la tomografía tiroidea puede indicar cuáles son excesivamente activos. La asociación de tirotoxicosis y TSH elevada es rara e indicativa de la existencia de un tumor hipofisario productor de TSH. La posibilidad de una elevación artificial de la TSH en un paciente con enfermedad de Graves se ha de descartar repitiendo el ensayo mediante otro método y en otro laboratorio (v. capítulos 4 y 8). Las excepciones a estas directrices generales se mencionarán más adelante, en su correspondiente sección.

ENFERMEDAD DE GRAVES

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmunitario que afecta a múltiples sistemas y que se caracteriza por la presencia de TSHRAB. La enfermedad fue descrita por von Basedow en Alemania, Graves en Irlanda y Parry en el Reino Unido, en la primera mitad del siglo XIX y de forma independiente.⁵¹ Los rasgos más distintivos de la enfermedad son las palpitations (hipertiroidismo), el bocio y el exoftalmos, lo que se denomina tríada de Merseburgo en honor a la localidad natal de von Basedow (Merseburgo, Alemania). La naturaleza de la enfermedad constituyó un enigma durante muchos años, y se propusieron como causa anomalías cardíacas, neurológicas e hipofisarias. Su carácter autoinmunitario fue desvelado a finales de la década de los cincuenta, cuando Adams detectó en suero un estimulador de la tiroides de efecto prolongado (LATS), distinto a la TSH, que resultó ser un anticuerpo capaz de estimular los receptores de la TSH.^{52,53} Comprobó que la autoadministración de suero obtenido a partir de pacientes con enfermedad de Graves estimulaba la tiroides, lo que constituyó la primera demostración del papel de los TSHRAB en la inducción de hipertiroidismo en los seres humanos.⁵⁴ Otro ejemplo de los efectos *in vivo* de los TSHRAB es el paso a través de la placenta de TSHRAB maternos, que pueden estimular la glándula tiroidea fetal y provocar tirotoxicosis fetal/neonatal.⁵⁵ Hoy en día se sabe que no solamente las células tiroideas expresan receptores de TSH, sino que estos también se encuentran presentes en fibroblastos, fibrocitos, adipocitos, osteoblastos, osteoclastos y células foliculoestrelladas hipofisarias. Es probable que las respuestas inmunitarias frente a los receptores de TSH de los fibroblastos orbitarios y las células del tejido conjuntivo subcutáneo sean la causa de otras manifestaciones de la enfermedad de Graves, concretamente de la orbitopatía y de la dermatopatía de Graves. Además de los TSHRAB estimuladores, existen también otros TSHRAB bloqueantes, que se detectan en un pequeño porcentaje de pacientes con hipotiroidismo de origen autoinmunitario.⁵⁶ Por todo lo expuesto, los fenotipos clínicos de los pacientes con enfermedad de Graves son muy diversos (tabla 12.2).

Hipertiroidismo de Graves

Presentación clínica

El hipertiroidismo de Graves (HG) es al menos cuatro veces más frecuente en mujeres que en hombres. El HG es relativamente raro en niños. Su incidencia empieza a aumentar a la edad de 13 años y se mantiene bastante estable hasta después de los 30 años. La edad media es de 47 años. El paciente típico refiere pérdida de peso pese a aumento de apetito, intolerancia al calor, sudoración, palpitations, temblor fino de los dedos, nerviosismo y heces blandas. La duración de los síntomas hasta el momento del diagnóstico es menor de

TABLA 12.2 Fenotipos de la enfermedad de Graves e incidencia estimada

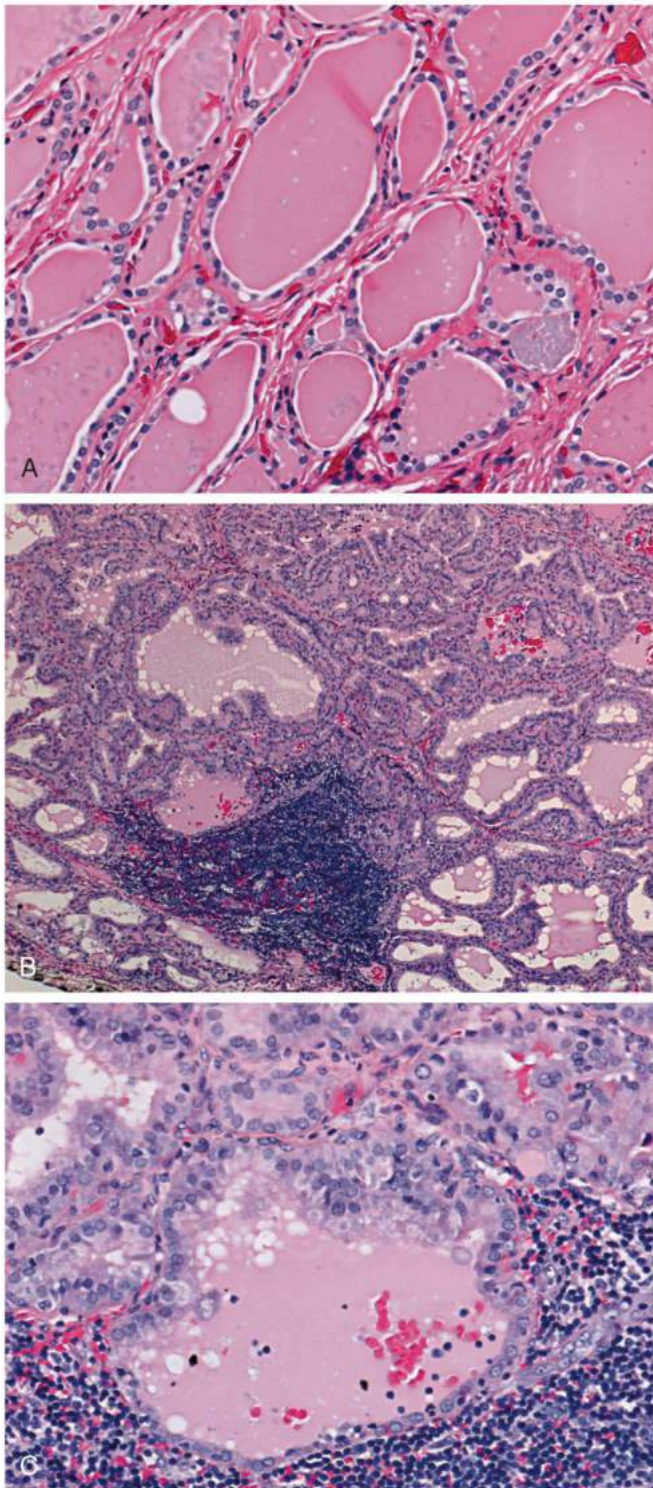
Fenotipo	Afectados (%)	Casos/millón/año
Todos	100	350
Hipertiroidismo de Graves	90-95	325
Bocio	50	175
Orbitopatía de Graves	30	105
Orbitopatía grave	5	17
Hipo + orbitopatía	5	17
Dermopatía de Graves	0,5	4
Hipertiroidismo neonatal	0,2	1
Hipertiroidismo fetal	0,1	0,5
Acropaquia	0,1	0,5

6 meses en el 61% de los pacientes.⁵⁷ Alrededor del 50% tienen antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmunitaria (ETAI).^{57,58} Hay alguna evidencia de anticipación genética, que consiste en una presentación más temprana en pacientes con antecedentes familiares de ETAI.⁵⁷⁻⁵⁹

Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan bocio. Este es típicamente de naturaleza difusa, con una consistencia entre blanda y firme, y con una superficie lisa. En los casos más graves se percibe un frémito, generalmente sobre el polo superior o inferior, que es precisamente donde las arterias tiroideas superior e inferior, respectivamente, penetran en la glándula tiroidea; el frémito va acompañado por un ruido sistólico audible. La presencia de un nódulo en pacientes con enfermedad de Graves puede ser señal de cáncer tiroideo. La gravedad del hipertiroidismo de Graves se va reduciendo con la edad.^{58,60} Cabe destacar que en pacientes mayores puede existir hipertiroidismo sin apenas síntomas, una entidad denominada tirotoxicosis apática. La orbitopatía de Graves se encuentra presente en el 26% de los pacientes con hipertiroidismo de Graves en el momento del diagnóstico. Un 9% de los pacientes desarrollan la OG más tarde, con lo que la incidencia total de OG en el hipertiroidismo de Graves es del 35%.⁶¹ Considerando la gravedad de la tríada de Merseburgo (según la tiroxina libre en el [T₄L] suero, el tamaño de la tiroides y los signos de OG), el 44% de los pacientes presentan enfermedad de Graves grave; el 34%, moderada, y el 22%, leve.⁶² La afectación fenotípica en la enfermedad de Graves parece ahora menos acusada que antiguamente; esto puede deberse a un diagnóstico y tratamiento más precoces, a una mejor nutrición en lo que respecta al yodo y a la tendencia a la baja del tabaquismo.

Anatomía patológica

En el hipertiroidismo de Graves, la glándula tiroidea es típicamente hipertrófica y está afectada de forma uniforme, lo que muchas veces se describe como bocio tóxico difuso. Es muy raro que el proceso patológico afecte solamente a un lóbulo.⁶³ Este hipertiroidismo unilateral encaja mal con la naturaleza sistémica de las inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides. Los folículos son pequeños, están recubiertos de epitelio cilíndrico hiperplásico, y contienen escaso coloide con márgenes festoneados y vacuolización (fig. 12.2). Las proyecciones papilares del epitelio hiperplásico se extienden hasta la luz de los folículos. Existe un incremento de la vascularización. Se observa una infiltración heterogénea variable de linfocitos y células plasmáticas que se juntan formando agregados y que pueden formar algunos centros germinales de células B aislados (al contrario que en la enfermedad de Hashimoto, en la que son abundantes). En estas regiones, las células epiteliales



• **Figura 12.2** Características histopatológicas de la glándula tiroidea en el hipertiroidismo de Graves (**B** y **C**) en comparación con el tejido normal (**A**). (Por cortesía de la Dra. Pamela Unger, Mount Sinai School of Medicine, New York.)

tiroideas expresan antígenos leucocíticos humanos (HLA) de clase II (un fenómeno que no se observa en las glándulas tiroideas normales) y son de gran tamaño (tal vez debido a estimulación local por parte de los TSHRAb). La población linfocítica intratiroidea es mixta y está formada principalmente, aparte de por células B, por linfocitos colaboradores T de tipo 1 (Th1) y 2 (Th2), y menos frecuentemente por linfocitos Th17 y células T reguladoras. Cuando se administran al paciente yodo

o fármacos antitiroideos (FAT), la glándula tiroidea puede experimentar una involución al ir disminuyendo los TSHRAb. Entonces la hiperplasia y la vascularización se reducen, las proyecciones papilares se retraen, y los folículos aumentan de tamaño y vuelven a llenarse de coloide.

Inmunopatogenia

Las enfermedades tiroideas autoinmunitarias son enfermedades complejas o multifactoriales en las que se desarrollan respuestas autoinmunitarias frente a antígenos tiroideos en un trasfondo genético particular y bajo la influencia de factores ambientales. La causa de enfermedad tiroidea autoinmunitaria es el deterioro de la tolerancia a los antígenos tiroideos propios. Existen una serie de complejos mecanismos reguladores que evitan que se desencadenen respuestas inmunitarias frente a antígenos propios.⁶⁴ Durante el desarrollo, las células T inmaduras penetran en el timo, donde son sometidas a un proceso de selección.⁶⁵ Las células T que reconocen con alta afinidad péptidos propios expresados en las células epiteliales de la médula del timo son eliminadas mediante apoptosis, mientras que las células T con afinidades moderadas se transforman en células T maduras y abandonan el timo. No cabe duda de que el receptor de hormona estimulante de la tiroides (TSHR) se expresa en toda su longitud en el timo hiperplásico de los pacientes con hipertiroidismo de Graves.⁶⁶ Es posible que interacciones genéticas y epigenéticas relacionadas con polimorfismos de nucleótido único (SNP) de regiones no codificantes del gen *TSHR* reguladoras de la expresión del gen *TSHR* faciliten el escape de células T reactivas frente a TSHR de los mecanismos tímicos de generación central de tolerancia, desencadenando así la enfermedad de Graves.⁶⁷ Los mecanismos centrales de generación de tolerancia pueden no eliminar todas las células T autorreactivas. El control de las células T autorreactivas en la periferia (p. ej., mediante su unión a la proteína de tipo 4 asociada a linfocitos T citotóxicos [CTLA4], que conduce a anergia de la célula T) se considera un mecanismo secundario o corrector de fallos para prevenir las reacciones autoinmunitarias (tolerancia periférica). La presentación de antígenos propios en el timo genera también células T reguladoras (T_{reg}), que pueden inhibir en los tejidos periféricos las células T autorreactivas que hayan escapado a la selección negativa en el timo. Además de estas células T_{reg} naturales, hay T_{reg} inducibles que se generan en la periferia tras estimulación antigénica. Las células T_{reg} se caracterizan por la expresión de CD4, CD25 (la cadena α del receptor de interleucina 2 [IL-2]) y FOXP3 (el factor de transcripción denominado proteína P3 de la caja de la cabeza de tenero [*forkhead box P3 protein*]); pueden actuar sobre linfocitos efectoros CD4⁺ y CD8⁺ mediante contacto intercelular, impidiendo su activación y proliferación, o indirectamente mediante la secreción de IL-10 y factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Las células T_{reg} son esenciales para el mantenimiento de la tolerancia mediante la supresión activa de la activación y expansión de células T autorreactivas. Existe una cuarta subclase de células T colaboradoras, inducidas por IL-6, que poseen potente actividad proinflamatoria y que se denominan células Th17. Generan IL-17, que exagera las respuestas inmunitarias. Por tanto, el equilibrio entre las células Th17 y T_{reg} es esencial para el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria. Hay una serie de estudios en los que se ha descrito una disminución del número de células T_{reg} y un incremento de las Th17 en la sangre periférica de pacientes con enfermedad de Graves, que pueden guardar relación con los TSHRAb estimulantes y con la mejoría que se observa tras el tratamiento con metimazol.^{65,68–70} En un modelo animal de enfermedad de Graves también se han observado concentraciones bajas de T_{reg} y altas de Th17.⁷¹ En estudios recientes se han detectado células reguladoras β (B_{reg}), que contribuyen a la tolerancia periférica mediante la inhibición de las reacciones inmunitarias frente a antígenos propios específicos.^{72,73}

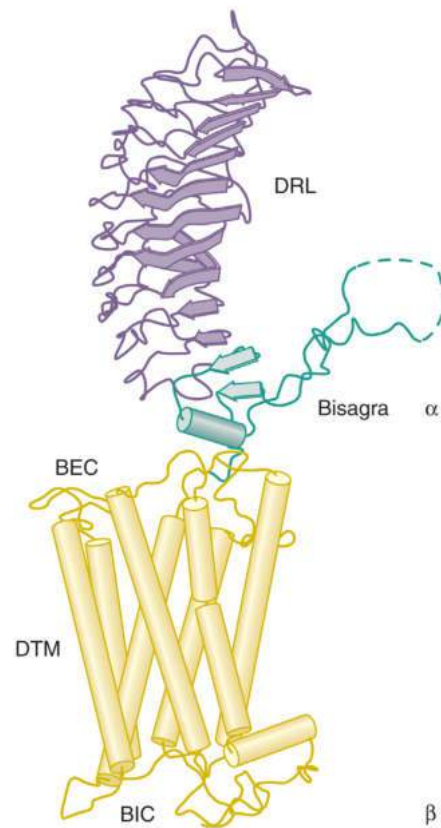
Tradicionalmente, la enfermedad de Graves se considera una consecuencia de la inmunidad humoral (papel central de los anticuerpos frente a los TSHR), mientras que la tiroiditis de Hashimoto se debe a la inmunidad celular (papel central de los anticuerpos frente a la peroxidasa tiroidea [TPO; TPOAb]). No obstante, los TPOAb también

se encuentran presentes en alrededor de un 70% de los pacientes con enfermedad de Graves, y los anticuerpos frente a TSHR pueden aparecer en una pequeña proporción de pacientes con tiroiditis de Hashimoto. De hecho, los mecanismos inmunitarios humorales y celulares se encuentran estrechamente interconectados, y las respuestas de células T colaboradoras de los subtipos Th1 (interferón γ [IFN- γ]) y Th2 (IL-4) están relacionadas tanto con la enfermedad de Graves como con la de Hashimoto. Los anticuerpos IgG1 aparecen en las primeras fases de la respuesta inmunitaria, mientras que los IgG4 (típicamente relacionados con Th2) aparecen tras una estimulación inmunitaria prolongada. Los anticuerpos TPOAb y TgAb pueden ser de clases IgG1 e IgG4, lo que indica que en su producción intervienen citocinas Th1 y Th2, respectivamente. Los TSHRab estimulantes pertenecen principalmente a la subclase IgG1, y son inducidos selectivamente por células Th1; el hipertiroidismo de Graves es una enfermedad mediada básicamente por citocinas de tipo Th1.⁷⁴ La naturaleza oligoclonal y la restricción de cadenas ligeras de los TSHRab estimulantes avalan su papel preponderante en la génesis de la enfermedad.^{75,76} Las células Th1 también pueden inducir la producción de anticuerpos mediante la secreción de IL-10, que a su vez activa las células B. Estas se pueden transformar en células plasmáticas productoras de anticuerpos. El infiltrado linfocítico de la tiroides es un lugar importante de síntesis de autoanticuerpos tiroideos. El trasplante de tejido tiroideo de pacientes con enfermedad de Graves a ratones con inmunodeficiencia combinada grave (ratones SCID) carentes de células T y B da lugar a la aparición de autoanticuerpos tiroideos humanos en el suero, incluidos TSHRab.⁷⁷ Los anticuerpos tiroideos también se pueden producir fuera de la glándula tiroidea, ya que persisten incluso después de la tiroidectomía total.

El receptor de TSH, principal autoantígeno en la enfermedad de Graves

Se ha construido un modelo animal de hipertiroidismo de Graves mediante la inmunización genética de ratones frente a los receptores de TSH, que induce la producción de TSHRab estimulantes e hipertiroidismo.⁷⁸ El gen que codifica el receptor de TSH está localizado en el cromosoma 14q31. El TSHR pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G y posee siete dominios transmembrana, un extenso dominio extracelular y un pequeño dominio intracelular (fig. 12.3). El holorreceptor de TSH está formado por una secuencia glucosilada de 744 aminoácidos y 100 kDa, junto con un péptido señal de 20 aminoácidos. El holorreceptor es escindido en dos subunidades, α y β , que se encuentran unidas mediante enlaces disulfuro. La subunidad α de 50 kDa es hidrosoluble y está extensamente glucosilada. La TSH y los TSHRab se unen a regiones repetitivas ricas en leucina de la subunidad α . La subunidad β de 30 kDa no es hidrosoluble, contiene el dominio transmembrana, con tres bucles extracelulares y tres intracelulares, y presenta una analogía de entre el 70 y el 75% con el receptor de LH/gonadotropina coriónica humana (hCG). Los TSHR forman dímeros y multímeros sobre la superficie de las células tiroideas, lo que probablemente incrementa la estabilidad del receptor. El holorreceptor experimenta una escisión en la región de bisagra debido a la rotura de enlaces disulfuro. Como consecuencia de esta modificación postraducciona, se desprende la subunidad extracelular α . Parece que esta subunidad α libre del TSHR es el autoantígeno en la enfermedad de Graves, y no así el holorreceptor.⁷⁹ El incremento de la liberación de subunidades α a partir de células foliculares dañadas puede ser la causa del aumento de la concentración sérica de TSHRab tras los tratamientos con yodo radiactivo.⁸⁰

Los TSHRab estimulantes aislados a partir de pacientes con hipertiroidismo de Graves se unen a los TSHR y activan las vías de señalización G_{α_s} y G_{α_q} , induciendo de esa forma el crecimiento de la tiroides, su vascularización, y el incremento de la producción y secreción de hormonas tiroideas.^{81,82} Por otra parte, algunos TSHRab actúan como antagonistas de la TSH y se denominan TSHRab bloqueantes; se detectan en algunos pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario, pero también después



• **Figura 12.3** Estructura del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR) humano. BEC, bucles extracelulares; BIC, pequeños bucles intracelulares; DRL, dominio rico en leucina; DTM, dominio transmembrana. El receptor es escindido, probablemente tras su activación, en subunidades α (o A) y β (o B). Se cree que la subunidad α se desprende de la superficie celular.

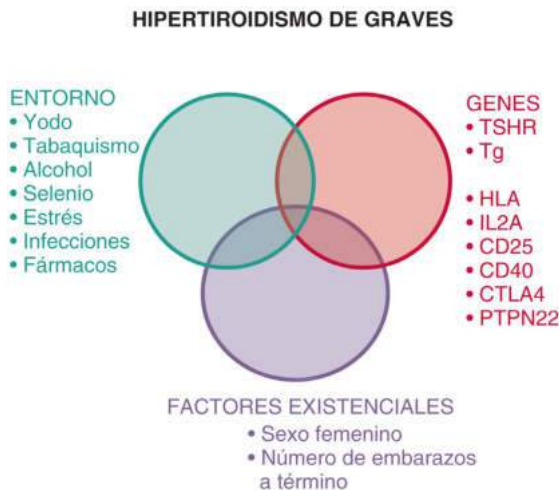
del tratamiento del hipertiroidismo de Graves.^{56,81} Los denominados TSHRab neutros o dirigidos frente a la región de escisión no impiden la unión ni la acción de la TSH; no inducen la formación de AMPc, pero pueden promover la apoptosis uniéndose a la región bisagra.⁸¹

Etiología

La predisposición de las personas a desarrollar enfermedad de Graves depende de una compleja combinación de factores existenciales, variantes genéticas e interacciones con el entorno⁸³ (fig. 12.4).

Factores existenciales

Todavía no se comprende bien por qué la enfermedad de Graves afecta predominantemente a mujeres. En el 7,2% de todas las mujeres con hipertiroidismo de Graves, la enfermedad aparece durante el período posparto,⁸⁴ y el número de embarazos a término es un factor de riesgo que ha despertado mucho interés. En comparación con las mujeres sin niños, las mujeres que sí que los tienen presentan un riesgo relativo de desarrollar la enfermedad de 1,19 (IC, 1,14-1,24).⁸⁵ El microquimerismo fetal (persistencia de células fetales en los tejidos maternos) puede desencadenar la autoinmunidad al inducir una respuesta inmunitaria materna frente a antígenos fetales ajenos, pero la contribución de este factor a la preponderancia femenina parece que es limitada.⁸⁶ En contradicción con esta hipótesis, recientes observaciones indican que el microquimerismo fetal es más frecuente en mujeres control sanas que en las que padecen enfermedad de Graves (64 frente a 33%; $p = 0,0004$), lo que hace pensar que podría incluso ejercer un papel protector.⁸⁷ Puede que tenga más importancia el fenómeno epigenético de inactivación del cromosoma X (ICX): en las células femeninas, uno de los dos cromosomas X se



• **Figura 12.4** Diagrama de Venn que muestra cómo pueden generar susceptibilidad al hipertiroidismo de Graves diferentes combinaciones de factores existenciales, variantes genéticas e interacciones con el entorno.

inactiva durante las primeras fases de vida embrionaria. En consecuencia, los tejidos femeninos constituyen un mosaico de dos líneas celulares, una con el cromosoma X paterno y otra con el cromosoma X materno, habitualmente en proporción 50:50. La consecuencia de una ICX sesgada (definida arbitrariamente como la inactivación del mismo cromosoma X en $\geq 80\%$ de las células) podría ser que los autoantígenos de uno de los dos cromosomas X no se expresasen en cantidades suficientes como para inducir tolerancia.⁸⁸ En un metaanálisis se ha comprobado la presencia de un sesgo considerable en la ICX en mujeres con enfermedad de Graves (cociente de posibilidades [OR], 2,54; IC, 1,58-4,1).⁸⁹ El gen *FOXP3* localizado en el cromosoma X es esencial para el desarrollo de T_{reg} . Los polimorfismos en *FOXP3* se han relacionado con la enfermedad de Graves en algunos estudios, aunque no en todos.

Variantes genéticas

Estudios llevados a cabo con gemelos indican que el 79% de la propensión a desarrollar enfermedad de Graves es atribuible a factores genéticos.⁹⁰ Entre los genes que se han relacionado con la enfermedad de Graves se encuentran genes específicos del sistema tiroideo (*TSHR*, *Tg*) y genes que intervienen en la regulación de las respuestas inmunitarias (*HLA*, *CD25*, *CD40*, *CTLA4* y *PTPN22*).⁹¹ Conjuntamente, todos estos genes probablemente no bastan para explicar más de un 10% de la naturaleza hereditaria de la enfermedad de Graves,⁹² de donde se deduce que deben existir muchos más locus genéticos aún no detectados, cada uno de los cuales contribuiría en cierta medida. El gen *TSHR* es el más fuertemente asociado a la enfermedad de Graves, pero las consecuencias de la presencia de SNP en el sorprendentemente largo intrón 1 no están claras.⁹³ Podrían dar lugar a variantes en el empalme del ARN, incrementando el número de subunidades α del TSHR autoantigénicas. Otra posibilidad es que los portadores de SNP pudieran disponer de menos productos de transcripción de *TSHR* en el timo, lo que reduciría la tolerancia central a los TSHR. La presencia de SNP múltiples en el gen de la tiroglobulina se ha asociado a las enfermedades de Graves y de Hashimoto.⁹¹ Se han descrito posibles interacciones entre HLA-DR β 1 y variantes de la tiroglobulina en la enfermedad de Graves, que tendrían como consecuencia una presentación más efectiva a las células T de los alelos de tiroglobulina con SNP asociados a la enfermedad.⁹⁴ Los genes inmunorreguladores *HLA*, *CD25*, *CD40*, *CTLA4* y *PTPN22* intervienen todos ellos en la sinapsis inmunitaria, mediante la cual péptidos antigénicos unidos a moléculas HLA son presentados por las células presentadoras de antígeno (APC; macrófagos, células dendríticas, pero también células B) a los receptores de las células T (TCR). La formación del complejo trimolecular (HLA, péptido antigénico, TCR) activa las células T CD4⁺ mediante la expresión del receptor de interleucina 2 (IL2R α ; CD25 es un marcador de la cadena α

del IL2R) y promoviendo la coestimulación mediante la inducción del ligando CD40 en las células T, que se une a CD40 que expresan de forma constitutiva las APC. Finalmente, se induce la producción de CTLA4, que debe finalizar la respuesta inmunitaria. Los polimorfismos en estos genes pueden alterar el buen desarrollo de la tolerancia central y periférica, así como las interacciones entre las células T y las APC en la sinapsis inmunitaria.⁹¹ Confieren susceptibilidad a la ETAI, así como a otras enfermedades autoinmunitarias, lo que explica la frecuente coexistencia de varias enfermedades de este tipo en un mismo individuo.⁸³ Los cocientes de posibilidades de locus individuales para el desarrollo de ETAI son relativamente bajos (< 2), pero algo más elevados en el caso de *HLA* (2-4). HLA-C es una molécula HLA de clase I que se asocia más fuertemente a la enfermedad de Graves que las moléculas HLA de clase II (HLA-DRB1, DQA1 y DQB1), al menos en individuos de raza caucásica.⁹⁵ Esto es interesante, porque las moléculas HLA de clase I presentan antígenos endógenos a las células inmunitarias, incluidos los de origen viral, que pueden actuar como desencadenantes de ETAI. Es destacable la inexistencia de asociación entre la enfermedad de Graves y las mutaciones en el gen regulador autoinmunitario (*AIRE*) que expresan las células epiteliales medulares del timo, que impiden la presentación correcta de autoantígenos en el timo; las mutaciones de *AIRE* pueden originar síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1.⁹⁶ Los polimorfismos en el gen *PTPN22*, que codifica la proteína tirosina fosfatasa linfoide, es otro gen de susceptibilidad, y en este caso la edad de aparición de la enfermedad de Graves es dependiente de la dosis génica.⁹⁷

Interacciones con el entorno

Yodo

La autoinmunidad tiroidea inducida por yodo está relacionada con los TgAb, y la puesta al descubierto de un epítipo normalmente oculto de la Tg es una de las causas de esta relación en los seres humanos.⁹⁸ En estudios epidemiológicos longitudinales se ha demostrado que la suplementación con yodo en regiones deficitarias lleva inicialmente a un incremento de la incidencia de bocio multinodular tóxico y de hipertiroidismo de Graves. Sin embargo, a largo plazo, la incidencia de la tirotoxicosis se reduce, debido fundamentalmente a la disminución del número de casos de bocio multinodular tóxico, pero también, aunque en menor medida, de enfermedad de Graves.^{99,100}

Tabaquismo

El tabaquismo es un factor de riesgo bien conocido de la enfermedad de Graves.¹⁰¹ El cociente de posibilidades de hipertiroidismo de Graves es de 3,3 (IC, 2,09-5,22) en personas fumadoras en comparación con las que nunca han fumado. El riesgo desaparece unos años después de haber abandonado el tabaquismo.

Alcohol

El consumo moderado de alcohol se asocia a una considerable disminución del riesgo de hipertiroidismo de Graves. Los cocientes de posibilidades son 1,73 (IC, 1,17-2,56) para 0 unidades/semana, 1 para entre 1 y 2 unidades/semana (referencia), 0,56 (0,39-0,79) para entre 3 y 10 unidades/semana, 0,37 (0,21-0,65) para entre 11 y 20 unidades/semana, y 0,22 (0,08-0,6) para más de 21 unidades/semana.^{83,102} No se han detectado interacciones entre el tipo de alcohol (vino o cerveza), los hábitos tabáquicos, el sexo o la ingesta de yodo.

Selenio

Estudios poblacionales llevados a cabo en China han puesto de manifiesto que una ingesta excesivamente baja de selenio puede ser un factor de riesgo de tiroiditis e hipotiroidismo de origen autoinmunitario, pero no de hipertiroidismo de Graves.¹⁰³

Estrés

Los acontecimientos estresantes ya fueron considerados factores desencadenantes en las primeras descripciones de la enfermedad de Graves.⁵¹ Hay descritos muchos casos de desarrollo de enfermedad de Graves

después de haber padecido estrés emocional intenso, lo que avalaría una relación causal,¹⁰⁴ pero no se han llevado a cabo estudios prospectivos en este sentido.⁸³

Infecciones

La similitud entre diferentes antígenos puede conducir a fenómenos de especificidad cruzada (mimetismo molecular). Los parecidos antigénicos entre bacterias/virus y proteínas humanas son frecuentes. El ejemplo mejor estudiado es la infección por *Yersinia enterocolitica* (YE). Las IgG de pacientes con enfermedad de Graves inhiben la unión de la TSH a las membranas externas de YE y, al contrario, las IgG de pacientes infectados con YE inhiben la unión de TSH a las membranas tiroideas. Existe reactividad cruzada entre las proteínas de la membrana externa de YE y epítomos de anticuerpos frente a TSHR.¹⁰⁵ Pese a esta evidencia de mimetismo molecular, en los estudios epidemiológicos no se ha detectado una asociación entre la infección por YE y las ETAI.¹⁰⁶ Una lesión local (traumática o infecciosa) puede causar infiltración inflamatoria y producción de citocinas en la glándula tiroidea, que pueden inducir la expresión de antígenos HLA de clase II; esto puede facilitar la presentación de antígenos tiroideos y la activación de células T autorreactivas locales específicas de la tiroides en individuos susceptibles.¹⁰⁷ Hay una serie de infecciones (p. ej., por enterovirus, *Helicobacter pylori*, reovirus) que se han relacionado con la enfermedad de Graves, pero no se han podido obtener datos concluyentes acerca de su posible implicación. La excepción es el virus de la hepatitis C (VHC), que parece ser el único agente infeccioso relacionado claramente con una elevación del riesgo de tiroiditis autoinmunitaria.¹⁰⁸ El VHC es capaz de infectar células tiroideas humanas y dar lugar a la producción de citocinas proinflamatorias, que pueden potenciar la respuesta autoinmunitaria.¹⁰⁹

Fármacos

El interferón α ejerce efectos citotóxicos directos sobre las células tiroideas, pero también puede inducir pasivamente respuestas inmunitarias destructivas. El tratamiento de la hepatitis C con combinaciones de interferón α y ribavirina va asociado a la supresión de la TSH en el 10,4% de los pacientes, un 0,8% de ellos debido a enfermedad de Graves, y a tiroiditis destructiva en el 9,6%.¹¹⁰ Los estrógenos exógenos, como los anticonceptivos orales, reducen el riesgo de hipertiroidismo de Graves.^{111,112}

El hipertiroidismo de Graves puede aparecer durante períodos de regeneración linfocítica tras una linfopenia inducida, en lo que se denomina síndrome de reconstitución inmunitaria. Se observa tras trasplantes de médula ósea o de células madre hematopoyéticas,¹¹³ en el 3% de los pacientes sometidos a tratamiento antirretroviral de gran actividad (HAART) frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH),¹¹⁴ y en el 30% de los tratamientos con alemtuzumab para la esclerosis múltiple.¹¹⁵ El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52 que induce la destrucción rápida y prolongada de linfocitos circulantes, dando lugar a una profunda inmunodepresión a la que sigue una fase de reconstitución inmunitaria. La mediana del tiempo que tarda en manifestarse el hipertiroidismo de Graves después de la última dosis de alemtuzumab es de 17 meses (rango 2-107 meses).¹¹⁶ En este contexto, el hipertiroidismo de Graves suele requerir tratamiento con anti-tiroideos definitivo o prolongado. Además, las fluctuaciones de la situación tiroidea y la alta frecuencia de hipotiroidismo con TSHRAB indican que en estos pacientes se alternan los TSHRAB bloqueantes y estimulantes.

La inmunoterapia con los inhibidores del punto de control inmunitario (*checkpoint*) son una nueva clase de fármacos anticancerosos que suelen producir efectos adversos sobre el sistema tiroideo. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal frente a CTLA4 que bloquea una señal inhibidora dirigida a las células T, con lo que prolonga la respuesta inmunitaria estimulada frente a las células tumorales.¹¹⁷ El nivolumab y el pembrolizumab son anticuerpos frente a la proteína de muerte celular programada de tipo 1 (PD1) que producen las células T activadas. Al bloquear la unión de PD1 a su ligando PDL1, la actividad de las células T efectoras se incrementa en el microentorno del tumor.¹¹⁷ El tratamiento con estos inhibidores del *checkpoint* puede

dar lugar a hipertiroidismo subclínico debido a tiroiditis destructiva y, más raramente, a hipertiroidismo de Graves.¹¹⁷⁻¹¹⁹

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Una vez establecido el diagnóstico sindrómico de tirotoxicosis mediante los hallazgos de la supresión de la TSH sérica y del incremento de la T_4L y/o la T_3L , se debe establecer el diagnóstico nosológico: ¿cuál es la entidad patológica causante del hipertiroidismo? Si existe orbitopatía de Graves, es bastante obvio que se trata de hipertiroidismo de Graves. En otros casos, es la presencia en suero de anticuerpos frente a los receptores de TSH (TSHRAB) la que confirma el diagnóstico de enfermedad de Graves. La mayoría de los métodos que se emplean en la actualidad se basan en técnicas de unión competitiva y miden las inmunoglobulinas inhibidoras fijadoras de TSH (TBII) (tabla 12.3). Estas pruebas de fijación no diferencian entre TSHRAB estimulantes y bloqueantes. No obstante, su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del hipertiroidismo de Graves son muy elevadas (97 y 98%, respectivamente).¹²⁰ Por el contrario, las pruebas biológicas en que se emplean células sí que son capaces de diferenciar entre TSHRAB estimulantes (TSAB o TSI) y TSHRAB bloqueantes (TBAB).^{121,122}

Hay una gran variabilidad en la utilización de las pruebas de diagnóstico por imagen. En un estudio reciente llevado a cabo en Francia con pacientes hipertiroides, el 94% fueron sometidos a ecografía tiroidea y el 40% a gammagrafía tiroidea.¹²³ Las directrices de la Asociación Europea de Tiroides (ETA) recomiendan la ecografía (que incluya análisis en escala de grises y exploración mediante Doppler de flujo de color o de potencia) como la prueba de imagen de elección para el diagnóstico del hipertiroidismo de Graves.¹²⁴ El hipertiroidismo de Graves se caracteriza por hipertrofia difusa de la tiroides, hipoco-genicidad e incremento de la vascularización. Esta última sirve para distinguir entre tirotoxicosis debida a enfermedad de Graves y tiroiditis destructiva (como en la tiroiditis subaguda, tirotoxicosis inducida por

TABLA 12.3 Determinación de anticuerpos frente a los receptores de hormona estimulante de la tiroides: nomenclatura e indicaciones

Nomenclatura de las pruebas para determinar TSHRAB

TBII (inmunoglobulinas inhibidoras de la fijación de TSH)	Medida de la inhibición de la fijación de TSH marcada (o de un anticuerpo monoclonal estimulante de la tiroides marcado) a TSHR recombinantes debida a anticuerpos séricos
TSAB o TSI (anticuerpos estimulantes de la tiroides)	Medida de la producción de AMPc por parte de líneas celulares de origen tiroideo transfectadas con TSHR
TBAB (anticuerpos bloqueantes de la tiroides)	Medida de la inhibición de la producción de AMPc tras la estimulación mediante TSH de células tiroideas o de células transfectadas con TSHR

Indicaciones de las pruebas para determinar TSHRAB

Diagnóstico	Hipertiroidismo de Graves Orbitopatía y dermatopatía de Graves Tirotoxicosis fetal y neonatal
Tratamiento	Probabilidad de remisión del hipertiroidismo en el momento basal o durante el tratamiento con fármacos anti-tiroideos

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; TSH, hormona estimulante de la tiroides; TSHR, receptor de la hormona estimulante de la tiroides; TSHRAB, anticuerpos frente a los receptores de la hormona estimulante de la tiroides.

amiodarona de tipo 2). Las imágenes ecográficas características, junto con la presencia de TSHRab, pueden hacer innecesaria la gammagrafía tiroidea. Las directrices de la ETA recomiendan la gammagrafía cuando coexisten nódulos e hipertiroidismo, y antes del tratamiento con ¹³¹I. Los pocos pacientes en que no se detectan TSHRab (TBII < 2 U/l) presentan un hipertiroidismo de Graves menos grave bioquímicamente que los que tienen positividad frente a TSHRab;¹²⁵ no obstante, el 4,5% de estos pacientes presentan hipertiroidismo hereditario no autoinmunitario debido a mutaciones activadoras de *TSHR* en las células germinales.¹²⁶

Evolución natural y pronóstico

Nuestros conocimientos acerca de la evolución natural del hipertiroidismo de Graves son limitados, ya que hoy en día prácticamente ningún paciente queda excluido del tratamiento. No obstante, las descripciones de casos en publicaciones antiguas y la experiencia acumulada sobre los desenlaces de los tratamientos con FAT nos permiten conjeturar que los pacientes con hipertiroidismo de Graves pueden dividirse en tres grupos, cada uno con un transcurso diferente de la enfermedad: 1) pacientes que sufren un episodio continuo y prolongado de hipertiroidismo que nunca remite (~10%); 2) pacientes en los que el curso de la enfermedad se caracteriza por recaídas y remisiones a lo largo de muchos años (~50%), y 3) pacientes que sufren un único episodio de hipertiroidismo seguido de una remisión definitiva (~40%). Los pacientes en remisión, tras ser tratados con FAT, presentan una baja prevalencia de TSHRab (< 30%) y una prevalencia mucho más alta de TPOAb (~80%). Los estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes en remisión han puesto de manifiesto el desarrollo de hipertiroidismo subclínico aproximadamente en el 20% de ellos, y de hipertiroidismo manifiesto en alrededor del 6%, asociado a TSHRab bloqueantes o a TPOAb.¹²⁷⁻¹²⁹

En una serie de estudios poblacionales llevados a cabo en Dinamarca se ha observado que el hipertiroidismo de Graves (así como el bocio nodular tóxico) se asocia con una mayor mortalidad por todas las causas (cociente de riesgo, 1,42; IC, 1,25-1,6) debido a enfermedades cardiovasculares y pulmonares.¹³⁰ El incremento de la mortalidad va ligado a los períodos acumulados con TSH sérica baja.¹³¹ Los pacientes hipertiroideos tratados con yodo radiactivo presentan mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que los tratados mediante tiroidectomía, pero el hipotiroidismo durante el período de seguimiento predice un desenlace cardiovascular más favorable.¹³²

Tratamiento

Hay directrices y revisiones publicadas recientemente en que se proporciona información detallada sobre el tratamiento del hipertiroidismo de Graves.^{124,133,134} El tratamiento del hipertiroidismo en presencia de orbitopatía de Graves se explica en la sección sobre orbitopatía de Graves. Hay tres opciones terapéuticas (FAT, tiroidectomía y yodo radiactivo) eficaces para restaurar el estado eutiroideo. No obstante, se debe tener presente que aún no hay disponible ningún tratamiento causal de la enfermedad de Graves dirigido contra las respuestas inmunitarias anormales subyacentes.

Fármacos antitiroideos: tionamidas

Mecanismo de acción

Los fármacos más importantes que se utilizan para tratar la tirotoxicosis pertenecen a la familia de las tionamidas: carbimazol (CBZ), metimazol (MMI) y PTU. El CBZ es descarboxilado rápidamente en el hígado, y da lugar a la sustancia activa MMI. Las dosis equivalentes son 40 mg de CBZ, 30 mg de MMI y 400 mg de PTU. Todos estos fármacos inhiben la peroxidasa tiroidea, con lo que reducen la oxidación y la organificación del yodo tiroideo, el acoplamiento de las yodotirosinas y la biosíntesis de hormonas tiroideas. Además, el PTU en dosis altas, aunque no el metimazol, impide la conversión por parte de D1 de T₄ en T₃ en la tiroides y en tejidos periféricos.¹³⁵ Por ello, la tirotoxicosis

muy grave se puede corregir más rápidamente mediante la administración de altas dosis de PTU.

La semivida plasmática del MMI es de unas 6 h, mientras que la del PTU es de aproximadamente 1,5 h. Ambos fármacos se acumulan en la glándula tiroidea. Aunque la cantidad necesaria diariamente de MMI se puede administrar en una única dosis, la de PTU se ha de dividir en tres dosis, administrando cada una de ellas cada 8 h. En pacientes con hipertiroidismo grave puede ser preciso algunas veces repartir la dosis diaria de MMI en dos tomas. La toma única diaria promueve el cumplimiento terapéutico y debe utilizarse siempre que sea posible. Las tionamidas atraviesan la barrera placentaria y pueden inhibir la función tiroidea fetal.

El MMI y el PTU también pueden poseer propiedades inmunodepresoras.¹³⁶ El MMI reduce *in vitro* la expresión de HLA-DR en las células tiroideas, ya sea directa o indirectamente mediante la inhibición del interferón γ . El MMI reduce *in vivo* el número de células T activadas intratiroideas y la concentración de TSHRab séricos (pero no la de anticuerpos no tiroideos como los anticuerpos frente a células parietales). El MMI, pero no así los glucocorticoides, administrado antes del tratamiento con yodo radiactivo atenúa el incremento de TSHRab que se suele producir tras la administración de ¹³¹I.¹³⁷ Sin embargo, la pregunta que sigue sin respuesta es si los efectos son consecuencia directa de la acción del fármaco sobre el sistema inmunitario o son resultado indirecto de la restauración del estado eutiroideo.

Efectos adversos (tabla 12.4)

Las reacciones cutáneas leves, como erupciones o urticaria, se suelen poder controlar con fármacos antihistamínicos sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Las lesiones pueden desaparecer espontáneamente o al cambiar a otro FAT diferente. No se recomienda prescribir un fármaco alternativo en casos de reacciones alérgicas graves.^{124,138}

Un efecto adverso grave es la agranulocitosis (< 500 neutrófilos/mm³), cuya incidencia en los primeros 3 meses de tratamiento asciende al 0,28%.¹³⁹ Los factores de riesgo son edad avanzada, dosis altas de FAT, y la presencia de determinados alelos HLA-B y HLA-DRB1 o variantes genéticas *NOX3* raras.¹⁴⁰⁻¹⁴² La agranulocitosis aparece de forma bastante brusca, acompañada de fiebre y dolor de garganta.¹³⁸ Cuando se inicia el tratamiento con FAT, se debe advertir al paciente que interrumpa el tratamiento y acuda al médico inmediatamente si aparece alguno de estos síntomas. Tomar esta precaución es más

TABLA 12.4 Efectos adversos de los fármacos antitiroideos

Frecuentes (1-5%)	Erupción cutánea Urticaria Artralgia, poliartritis Leucopenia leve transitoria
Raros (0,2-1%)	Gastrointestinales Anomalías de los sentidos del olfato y del gusto Agranulocitosis
Muy raros (< 0,1%)	Anemia aplásica (PTU, CBZ) Trombocitopenia (PTU, CBZ) Vasculitis, lupus medicamentoso, presencia de ANCA (PTU) Hepatitis (PTU) Hipoglucemia (anticuerpos frente a insulina) (PTU) Ictericia colestásica (CBZ, MMI)

ANCA, anticuerpos frente a citoplasma de neutrófilos; CBZ, carbimazol; MMI, metimazol; PTU, propiltiouracilo.

Adaptado de Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, et al. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol*. 2003;59:396-401.

importante que realizar recuentos leucocíticos periódicos, ya que la agranulocitosis puede presentarse tan solo en 1 o 2 días. Ni la American Thyroid Association (ATA) ni la ETA recomiendan controlar rutinariamente el recuento de leucocitos sanguíneos durante el tratamiento con FAT. Si el paciente desarrolla agranulocitosis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y se deben administrar al paciente antibióticos según proceda. La administración de factor estimulante de colonias de granulocitos puede acelerar la recuperación, que siempre tiene lugar. Los linfocitos de los pacientes que han desarrollado agranulocitosis al ser sometidos a tratamiento con PTU experimentan una transformación blástica cuando son expuestos *in vitro* a PTU o metimazol; en consecuencia, nunca se deben volver a administrar tionamidas a estos pacientes. Durante el tratamiento con FAT puede aparecer granulocitopenia, que puede ser presagio de agranulocitosis, pero que también puede ser una de las manifestaciones de la propia tirototoxicosis.

Aunque es poco frecuente, el tratamiento con PTU puede provocar necrosis hepática fulminante, es la tercera causa de insuficiencia hepática de origen iatrogénico y es responsable del 10% de los trasplantes hepáticos relacionados con el consumo de fármacos. Los niños presentan mayor riesgo que los adultos.¹⁴³ Afortunadamente, la interrupción de la administración de PTU suele conducir a la recuperación en la mayoría de los casos. La insuficiencia hepática asociada al consumo de PTU puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, por lo que el seguimiento de la función hepática puede no ser útil.¹³⁸ Debido a este conocido efecto adverso del PTU, raro, pero grave, que en algunas ocasiones hace preciso el trasplante hepático, en junio de 2009 la Food and Drug Administration (FDA) emitió un dictamen desaconsejando la utilización del PTU como fármaco de primera línea para el tratamiento del hipertiroidismo.¹⁴⁴ La utilización del PTU se debe restringir al primer trimestre de gestación (v. más adelante), a las tormentas tiroideas, y a pacientes que presenten efectos adversos de carácter leve al ser tratados con MMI y sean incapaces de o no deseen ser sometidos a tratamiento con ¹³¹I o tiroidectomía. El MMI se asocia a un incremento del riesgo de hepatitis y colestasis en forma dependiente de la dosis.¹⁴⁵ No hay descritos casos de toxicidad por MMI que hayan hecho preciso el trasplante hepático.

Utilización en la práctica

Todas las directrices coinciden en que prácticamente todos los pacientes, salvo las mujeres embarazadas que optan por someterse a tratamiento con FAT, deben ser tratados con MMI (o CBZ).^{124,134} Las directrices recomiendan también que los pacientes deben ser informados de los efectos adversos de los FAT y de la necesidad de comunicar rápidamente al médico la posible aparición de ictericia, heces blancuzcas, orina oscura, fiebre o faringitis. Es preferible que estas instrucciones se entreguen por escrito. Antes del tratamiento con FAT se recomienda solicitar un recuento sanguíneo completo basal, que incluya recuento diferencial de leucocitos, y un perfil hepático con bilirrubina y transaminasas. La restauración de estado eutiroideo mediante FAT se puede llevar a cabo mediante el régimen de *ajuste de dosis* o el de *bloqueo y reemplazo*. En el método de ajuste de dosis se administra inicialmente una única dosis diaria relativamente alta, de entre 20 y 30 mg de MMI (o 30-40 mg de CBZ). Las concentraciones de T₄L y T₃ se suelen normalizar entre 4 y 6 semanas después, y a continuación se debe ir reduciendo la dosis de MMI hasta que se administren aproximadamente de 5 a 10 mg diarios de MMI, cantidad suficiente para mantener al paciente en estado eutiroideo. En el régimen de bloqueo y reemplazo también se administra inicialmente la misma dosis elevada de MMI, y, cuando el paciente alcanza el estado eutiroideo, se añade al tratamiento LT₄, sin reducir la dosis inicial de MMI. En los pocos casos en que se trate al paciente con PTU, la dosis elevada inicial de PTU es de 300 a 400 mg diarios divididos en tres o cuatro tomas, mientras que la dosis de mantenimiento es de alrededor de 50 a 100 mg diarios. La ventaja del régimen de ajuste de dosis es la utilización de menores cantidades de MMI y, en consecuencia, una incidencia de efectos adversos lige-

ramente inferior; la desventaja es que requiere más determinaciones analíticas para ajustar la dosis de MMI y que da lugar a fluctuaciones más extremas entre hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las ventajas del régimen de bloqueo y reemplazo consisten en que hay que analizar menos muestras de sangre y en que la función tiroidea durante el tratamiento con FAT es más estable; entre los inconvenientes se cuentan las dosis más elevadas de MMI que son necesarias y una incidencia ligeramente mayor de efectos adversos. Nunca se han comparado los dos regímenes en un ensayo clínico aleatorizado. El número de recidivas del hipertiroidismo de Graves es parecido en ambos casos. En muchos pacientes, la TSH sérica puede seguir suprimida durante mucho tiempo pese a la normalización de las concentraciones séricas de T₄L y T₃.¹⁴⁶ Este fenómeno se ha atribuido a la persistencia de altas concentraciones séricas de TSHRab estimulantes, que, mediante su unión a los receptores de TSH de las células foliculoestralladas hipofisarias, regulan negativamente la liberación de TSH.¹⁴⁷

El MMI se administra durante 12-18 meses, interrumpiéndose después el tratamiento para comprobar si la enfermedad ha remitido. La remisión se produce en entre el 40 y el 60% de los casos; no depende demasiado de la dosis ni de la duración del tratamiento con FAT. La mayoría de las recidivas aparecen durante el año siguiente a la interrupción del tratamiento con FAT. El riesgo de hipertiroidismo recurrente se incrementa por la exposición a situaciones estresantes y a los problemas cotidianos una vez interrumpido el tratamiento con FAT.^{104,148} Se recomienda revisar anualmente la función tiroidea para detectar recidivas tardías o el desarrollo de hipotiroidismo. Las recidivas se deben tratar con yodo radiactivo o cirugía. Aproximadamente un tercio de los pacientes experimentan una remisión duradera.

La probabilidad de remisión es mayor si durante el tratamiento con FAT se reducen el tamaño del bocio y/o la concentración de TSHRab, y si la TSH vuelve a la normalidad. Se ha recomendado determinar los TSHRab justo antes de la interrupción del tratamiento con FAT. Si los TSHRab han desaparecido, la probabilidad de remisión es alta. Por el contrario, si todavía son detectables, se puede considerar la posibilidad de prolongar el tratamiento con FAT, porque la probabilidad de remisión es baja. Una importante ventaja de la prolongación del tratamiento es que todos los pacientes se mantienen en un estado eutiroideo, incluso aunque las dosis del fármaco sean bajas.

Es difícil predecir qué pacientes desarrollarán hipertiroidismo recurrente al interrumpir el tratamiento con FAT. Es posible que los TSHRab estimulantes se conviertan en bloqueantes, pero también entran en juego muchos otros factores.¹⁴⁹ En una revisión sistemática y metaanálisis de 7.595 pacientes, entre los que recidivaron el 48,7%, se observó una asociación significativa entre recidivas y los siguientes factores, todos ellos identificados antes del inicio del tratamiento con FAT: tabaquismo, tamaño de la tiroides (bien mediante ecografía o por inspección y palpación), orbitopatía, T₄L, T₃L y TBII.¹⁵⁰ Sin embargo, estos factores de riesgo por sí solos no bastan para realizar predicciones exactas para un paciente determinado. Mediante la combinación de una serie de factores de riesgo independientes se ha elaborado un sistema de puntuación predictivo en que se consideran la edad, T₄L, TBII, y el tamaño del bocio (por inspección y palpación), que se ha denominado puntuación Graves Recurrent Events After Therapy (GREAT) (tabla 12.5).¹⁵¹ Su importancia clínica radica en que la puntuación GREAT proporciona una estimación razonable del riesgo de recidiva tras el tratamiento con FAT atendiendo solo a cuatro parámetros, que son fácilmente medibles antes del inicio del tratamiento (fig. 12.5). De esta manera, se puede convenir con el paciente si el tratamiento con FAT es adecuado en su caso. Si el riesgo de recidiva es bajo, los FAT pueden constituir una buena opción; si, por el contrario, el riesgo de recidiva es alto, la cirugía o el yodo radiactivo pueden ser opciones más lógicas. La puntuación GREAT se ha validado en un estudio independiente.¹⁵² Si se toma en consideración la pertenencia del paciente a determinados genotipos, la potencia predictiva de la puntuación GREAT aumenta. Es previsible que este tipo de puntuaciones predictivas sean de gran utilidad en la medicina personalizada.

TABLA 12.5 Puntuaciones predictoras del riesgo de recidiva del hipertiroidismo de Graves tras 1 año de tratamiento con fármacos antitiroideos

Parámetros (datos obtenidos antes de iniciar el tratamiento)	Puntuación GREAT Rango 0-6	PUNTUACIÓN GREAT		
		Clase de riesgo	Recidivas	
Edad (años) ≥ 40	0	Clase I (puntuación 0-1)	16%	
< 40	+1			
T_4L (pmol/l) < 40	0	Clase II (puntuación 2-3)	44%	
	≥ 40			+1
TBII (U/l) < 6	0	Clase III (puntuación 4-6)	68%	
	6-19,9			+1
	≥ 20			+2
Tamaño del bocio ^a gr. 0-I	0			
	gr. II-III			+2

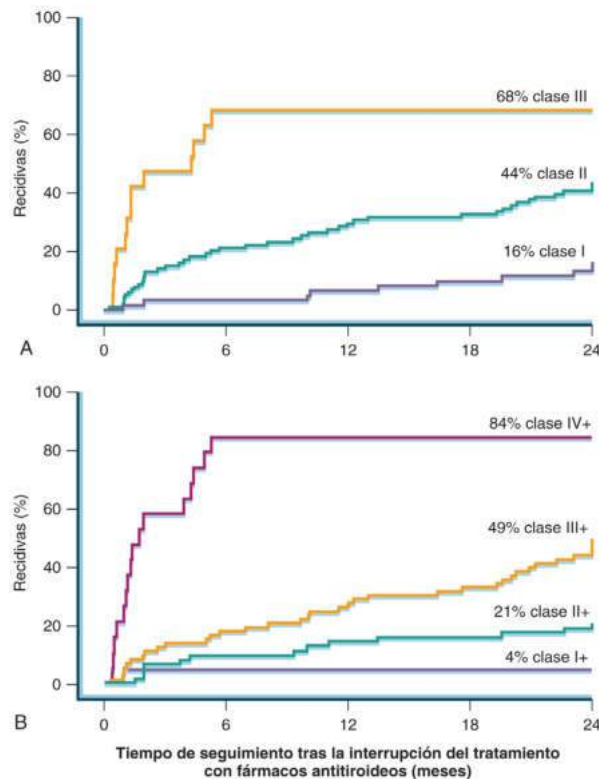
Parámetros añadidos	Puntuación GREAT+ Rango 0-10	PUNTUACIÓN GREAT+		
		Clase de riesgo	Recidivas	
PTPN22 C/C natural	0	Clase I+ (puntuación 0-2)	4%	
C/T	+1			
N.º de HLA ^b 0	0	Clase II+ (puntuación 3-4)	21%	
	1-2			+2
	3 (DL)			+3
		Clase III+ (puntuación 5-6)	49%	
		Clase IV+ (puntuación 7-10)	84%	

^aTamaño del bocio: grado 0, tiroides no palpable o algo palpable, pero generalmente no visible; grado I, tiroides fácilmente palpable y visible con la cabeza en posición normal o erguida; grado II, tiroides fácilmente visible con la cabeza en posición normal; grado III, bocio visible a distancia.

^bNúmero de subtipos de HLA (*DQB1-02*, *DQA1-05*, *DRB1-03*) presentes.

HLA, antígeno leucocítico humano; LD, desequilibrio de ligamiento; TBII, inmunoglobulinas inhibitorias fijadoras de hormona estimulante de la tiroides; T_4L , tiroxina libre.

Modificado de Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, et al. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1381-1389.



• **Figura 12.5** Curvas de Kaplan-Meier para el hipertiroidismo de Graves recurrente tras 1 año de tratamiento con fármacos antitiroideos según las clases de riesgo de I a III, de acuerdo con la puntuación GREAT (A), y según las clases I+ a IV+ de acuerdo con la puntuación GREAT+ (B). (Reproducido a partir de Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, et al. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1381-1389.)

Otros fármacos utilizados para tratar el hipertiroidismo

Fármacos bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos. El exceso de hormonas tiroideas aumenta la sensibilidad del sistema nervioso simpático frente a las catecolaminas. Los fármacos que bloquean la respuesta a las catecolaminas en sus receptores (p. ej., propranolol) mitigan algunas de las manifestaciones de la tirotoxicosis y se utilizan habitualmente como adjuntos al tratamiento. Los β -bloqueantes mejoran rápidamente los temblores, las palpitaciones, la sudoración excesiva y la retracción palpebral. Se recomienda administrar β -bloqueantes a todos los pacientes con tirotoxicosis sintomática, especialmente a los de más edad y a los que tienen frecuencias cardíacas en reposo superiores a 90 latidos por minuto o enfermedades cardiovasculares concomitantes.^{124,134} Los β -bloqueantes son especialmente útiles en el período que precede a la respuesta a las tionamidas o al tratamiento con yodo radiactivo. El propranolol, además de sus efectos antagonistas sobre los receptores β -adrenérgicos, inhibe también las 5'-desyodación, y da lugar a una disminución de la T_3 plasmática y a un aumento de la T_3 inversa.¹⁵³ La T_3 plasmática disminuye un 20% cuando se administra una dosis diaria de 80 mg de propranolol (cuatro dosis de 20 mg) y un 30% cuando se aumenta la dosis a 160 mg (cuatro dosis de 40 mg). Los β -bloqueantes sin actividad estabilizadora de las membranas no reducen las concentraciones plasmáticas de T_3 , pero la respuesta clínica a los β -bloqueantes no depende de la disminución de T_3 . El fármaco que más se ha utilizado con estos fines es el propranolol, pero su administración puede estar contraindicada en algunos casos (p. ej., en el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Si es así, se recomienda utilizar fármacos con más duración de acción y selectividad β_1 , como el atenolol (25-100 mg una o dos veces al día) o el metoprolol (25-50 mg dos o tres veces al día).¹²⁴

Perclorato. El perclorato inhibe el transporte tiroideo del yodo y se utilizó antiguamente para tratar el hipertiroidismo de Graves. Aunque servía para restaurar el estado eutiroides y reducir la concentración de TSHRAB, ha caído en desuso debido a sus efectos adversos (excepto en la tirotoxicosis inducida por amiodarona de tipo 1).^{154,155}

Yodo. En la actualidad, el yodo apenas se emplea como monoterapia. El mecanismo mediante el cual el yodo alivia la tirotoxicosis es diferente al de las tionamidas. Aunque cantidades de yodo superiores a unos pocos miligramos pueden inhibir de forma aguda la unión a moléculas orgánicas (efecto de Wolff-Chaikoff), es probable que este fenómeno transitorio no guarde relación con su efecto terapéutico. Por el contrario, el efecto más importante del yodo es la inhibición de la liberación de hormona. La administración de yodo incrementa las reservas glandulares de yodo orgánico, pero los efectos beneficiosos del yodo aparecen con mayor rapidez que los de los fármacos que inhiben la síntesis hormonal, aunque las dosis de estos últimos sean elevadas. En pacientes con enfermedad de Graves, el yodo retarda la velocidad de secreción de T_4 , un efecto que desaparece rápidamente cuando se interrumpe la administración de yodo. Estas características de la acción del yodo suponen tanto inconvenientes como ventajas. El incremento de las reservas glandulares de yodo orgánico que se produce cuando se administra yodo en monoterapia puede retardar la respuesta clínica a tionamidas administradas posteriormente, y la disminución de la RAIU debida al yodo impide que se pueda llevar a cabo un tratamiento con yodo radiactivo durante varias semanas. Además, si se interrumpe la administración de yodo, el retorno a la liberación acelerada de hormona procedente de las enriquecidas reservas glandulares puede exacerbar la enfermedad. Otra razón que hace desaconsejable el uso del yodo en monoterapia es que en algunas ocasiones la respuesta terapéutica es pobre o inexistente. Aunque inicialmente sea eficaz, el tratamiento con yodo puede perder su efectividad con el paso del tiempo. Este fenómeno, que se denomina *escape de yodo*, no debe ser confundido con el escape del efecto de Wolff-Chaikoff agudo.¹⁵⁶ No obstante, la rapidez con que el yodo frena la liberación de hormona hace que este sea más eficaz que las tionamidas cuando se requiere un rápido alivio de la tirotoxicosis. Por ello, además de su utilidad para la preparación para cirugía tiroidea, el yodo sirve, sobre todo, para tratar a pacientes con crisis tirotóxicas manifiestas o inminentes, enfermedades

tirocardíacas graves o que requieran intervenciones quirúrgicas urgentes. Si se utiliza yodo en estas circunstancias, se debe administrar junto con dosis altas de una tionamida.

Hay estudios recientes que indican que el yodo podría ser útil para pacientes que han sufrido reacciones adversas frente a FAT o en los que el yodo radiactivo o la cirugía están contraindicados.^{157,158} En algunas ocasiones, el yodo es beneficioso como tratamiento adjunto a los FAT: 38 mg de yoduro potásico (KI) + 15 mg de MMI dieron como resultado un mejor control del hipertiroidismo y menos efectos adversos que 30 mg de MMI en monoterapia.¹⁵⁸

La dosis mínima de yodo que se requiere para el control de la tirotoxicosis es de unos 6 mg diarios. Estos 6 mg de yodo se encuentran presentes en la octava parte de una gota de solución saturada de yoduro potásico (SSKI), o aproximadamente en una gota de solución de Lugol; sin embargo, muchos médicos prescriben entre 5 y 10 gotas tres veces al día de alguna de estas sustancias. Aunque es recomendable administrar dosis superiores a la dosis mínima efectiva, las cantidades excesivamente altas de yodo tienden a producir efectos adversos. Recomendamos administrar como máximo dos o tres gotas de SSKI dos veces al día. Las reacciones adversas frente al yodo no son frecuentes, y no suelen ser graves. Entre ellas se encuentran erupciones cutáneas, que pueden ser de tipo acneiforme; fiebre de origen yatrógeno; sialoadenitis; conjuntivitis y rinitis; vasculitis, y granulocitosis eosinófila leucemoide. La sialoadenitis puede responder a la disminución de la dosis y a la ingestión de caramelos de limón o lima para incrementar el flujo salival; en el caso del resto de efectos adversos, se debe interrumpir la administración de yodo.

Litio. El carbonato de litio inhibe la secreción de hormonas tiroideas, pero, al contrario que el yodo, no interfiere en la acumulación de yodo radiactivo. La administración de entre 300 y 450 mg de litio cada 8 h se utiliza únicamente para controlar temporalmente la tirotoxicosis en pacientes que son alérgicos al mismo tiempo a las tionamidas y al yodo.¹⁵⁹ También se ha utilizado litio durante períodos breves de tiempo como adjunto al tratamiento con yodo radiactivo, ya que reduce la velocidad de liberación de yodo por parte de la tiroides.¹⁶⁰

Selenio. Se observó que las concentraciones de selenio eran mayores en los pacientes en remisión y que presentaban una correlación inversa con las de TSHRAB.¹⁶¹ Esto condujo a la hipótesis de que la administración de suplementos de selenio podría incrementar la tasa de remisión. Sin embargo, en un ensayo clínico controlado con placebo no se observó ningún aumento de la tasa de remisión cuando se añadieron 300 μ g de selenito sódico diarios al tratamiento con metimazol.¹⁶²

Agentes colecistográficos. El agente colecistográfico de administración oral ipodato sódico, utilizado como contraste y que contiene yodo, induce un rápido descenso de las concentraciones séricas de T_4 y de T_3 en pacientes con hipertiroidismo de Graves. La T_3 plasmática se normaliza en todos los pacientes tras un tratamiento con 500 mg de ipodato sódico durante 5 días, lo que permite realizar una tiroidectomía sin incidentes en el quinto día.¹⁶³ Sin embargo, estos agentes no suelen estar disponibles en la actualidad.

Colestiramina. La tiroxina se metaboliza en el hígado dando lugar a glucurónidos y sulfatos que quedan atrapados en la circulación enterohepática. La colestiramina interfiere en el ciclo enterohepático, lo que la convierte en un tratamiento adjunto eficaz y bien tolerado para pacientes con hipertiroidismo de Graves refractario.^{164,165} Puede producir una disminución rápida y completa de la concentración de hormonas tiroideas.

Fármacos inmunodepresores. Dada la naturaleza autoinmunitaria de la enfermedad de Graves, la utilización adicional de inmunodepresores podría mejorar los desenlaces. En una revisión sistemática se han localizado siete ensayos clínicos controlados o aleatorizados en los que se comparó el tratamiento estándar con otro en el que se añadieron a este tratamiento estándar glucocorticoides o rituximab.¹⁶⁶ La tasa de recidivas fue mucho menor en el grupo tratado con fármacos inmunodepresores (24%) que en el grupo control (59%), con un cociente de riesgo de 0,55 (IC, 0,41-0,75; $p < 0,001$). No obstante, el estudio presenta algunas limitaciones, como el pequeño tamaño de las muestras y un riesgo de sesgo entre moderado y alto.

Perspectivas futuras. Se cree que en la próxima década habrá disponibles nuevas modalidades de tratamiento para el hipertiroidismo de Graves. Puede que aparezcan tratamientos que combatan directamente la causa de la enfermedad, dirigidos frente a los TSHRAb estimulantes. Algunos ejemplos son la inmunoterapia específica de antígeno con péptidos tolerógenos del receptor de TSH, anticuerpos monoclonales bloqueantes frente al receptor de TSH y antagonistas de los receptores de TSH de bajo peso molecular.^{167,168}

Tiroidectomía. La tiroidectomía cura una alta proporción de casos de hipertiroidismo de Graves. El riesgo de recidiva tras la tiroidectomía total es casi del 0%, mientras que la tiroidectomía subtotal puede presentar un riesgo del 8% de hipertiroidismo persistente o recurrente a los 5 años.^{124,134} Por tanto, el procedimiento de elección es la tiroidectomía total o casi total. Se recomienda derivar al paciente a un cirujano con amplia experiencia en tiroidectomía. Esto reduce la cifra media de complicaciones, la estancia hospitalaria y el coste. Los desenlaces que se consiguen con cirujanos que llevan a cabo más de 25 intervenciones tiroideas anuales son más favorables que con los que hacen menos.¹⁶⁹ La incidencia de complicaciones es un 51% mayor cuando la intervención la llevan a cabo cirujanos que realizan pocas tiroidectomías.¹³⁴

Complicaciones. Cuando las tiroidectomías son llevadas a cabo por cirujanos habituados a realizar muchas, la incidencia de hipoparatiroidismo permanente es menor del 2% y la de lesión permanente del nervio laríngeo recurrente menor del 1%. Las hemorragias en la zona operada que requieren reintervención se producen entre el 0,3 y el 0,7% de los casos; es la complicación postoperatoria más grave, ya que puede producir rápidamente la muerte por asfixia y requiere la evacuación inmediata de la sangre y la ligadura del vaso sangrante. El nervio laríngeo recurrente puede quedar dañado incluso cuando la tiroidectomía es subtotal. Si este daño es unilateral, provoca disfonía, que suele mejorar en unas pocas semanas, aunque el paciente puede quedar con una ligera ronquera. La vigilancia intraoperatoria del nervio laríngeo recurrente no mejora necesariamente los desenlaces a largo plazo. El hipoparatiroidismo puede ser transitorio o permanente. El hipoparatiroidismo transitorio se debe a la extirpación inadvertida de parte de las glándulas paratiroides y/o a la supresión del riego sanguíneo de las no extirpadas. Según la magnitud del daño causado, entre 1 y 7 días después de la intervención aparecen en mayor o menor medida signos y síntomas de hipocalcemia. El hipoparatiroidismo grave ha de ser tratado con gluconato cálcico administrado por vía intravenosa. Los casos más leves pueden ser tratados con carbonato de calcio y colecalciferol por vía oral, aunque la forma activa de la vitamina D (calcitriol) es más eficaz y preferible en la mayoría de los casos. No obstante, la hipocalcemia que aparece inmediatamente después de una intervención para tratar la tirotoxicosis puede no deberse a hipoparatiroidismo transitorio, ya que es más frecuente en pacientes con enfermedad de Graves que en aquellos a los que se interviene por otros trastornos tiroideos. Por el contrario, puede deberse al síndrome de «huesos hambrientos», que origina la desmineralización ósea propia del hipertiroidismo. Esta situación se empieza a corregir una vez que desaparece el estado hipertiroides y puede ser la causa de la ligera elevación de la fosfatasa alcalina que se observa durante la recuperación, salvo cuando el paciente se encontraba en estado eutiroides durante un cierto tiempo antes de la intervención. Muchos cirujanos que temen haber dañado las glándulas paratiroides en el curso de una tiroidectomía total pueden reimplantar el presunto tejido paratiroideo en la musculatura local.

Preparación para la intervención. Si se decide intervenir quirúrgicamente, se debe pretratar al paciente con FAT, con o sin bloqueo β -adrenérgico, hasta que se encuentre en estado eutiroides. Estos fármacos no corrigen la hiperplasia ni la alta vascularización de la glándula a corto plazo. No obstante, se ha observado que el yodo provoca una disminución de la altura de las células foliculares, un aumento del tamaño de los folículos con retención de coloide y una disminución de la excesiva vascularización. Por ello, se recomienda administrar un preparado que contenga KI en el período preoperatorio inmediato.^{124,134} Se pueden administrar dos o tres gotas de SSKI dos veces al día durante los 7-10 días anteriores a la intervención para

que disminuyan el flujo sanguíneo y la vascularización tiroidea, de tal manera que se reduzca la pérdida intraoperatoria de sangre durante la tiroidectomía. Durante este período pueden reducir su intensidad o desaparecer totalmente ruidos y frémitos preexistentes, y la glándula puede adquirir firmeza. Sin embargo, hay muy poca evidencia clínica que indique que la administración de yodo mejora de alguna manera los resultados postoperatorios.¹⁷⁰ En un ensayo clínico controlado prospectivo llevado a cabo recientemente, se ha observado que la administración preoperatoria de KI reduce la vascularización de la glándula, pero no la dificultad global de la tiroidectomía; no obstante, la administración de KI se asoció a una menor incidencia de hipoparatiroidismo transitorio y de ronquera transitoria, lo que puede indicar que el KI incrementa la seguridad de la tiroidectomía.¹⁷¹ Las soluciones de KI o de Lugol son utilizadas por menos del 40% de los especialistas en tiroides en Europa.¹⁷² En circunstancias excepcionales, cuando no es posible normalizar el estado tiroideo de un paciente antes de la tiroidectomía, se debe instaurar un tratamiento con KI y β -bloqueantes (y tal vez también con glucocorticoides y colestiramina) durante el período preoperatorio inmediato.¹³⁴ Finalmente, se recomienda determinar las concentraciones preoperatorias de calcio y de 25-hidroxivitamina D. La carencia preoperatoria de vitamina D es un factor de riesgo de hipocalcemia postoperatoria. La administración de suplementos con calcitriol durante un breve período antes de la intervención reduce la incidencia de hipocalcemia postoperatoria.^{124,134}

Tras la tiroidectomía, la administración de FAT se interrumpe inmediatamente y la de β -bloqueantes se va reduciendo gradualmente. Se puede determinar la concentración sérica de calcio, y tal vez también la de hormona paratiroidea (PTH), y, sobre la base de los resultados, administrar suplementos de calcio y calcitriol; también se puede prescribir de forma empírica y con fines profilácticos calcio, acompañado o no de calcitriol. Se debe iniciar el tratamiento con L-tiroxina en una dosis diaria adecuada al peso del paciente (1,6 μ g/kg), y se debe determinar la TSH sérica 6 semanas después de la intervención.¹³⁴

Yodo radiactivo

El yodo radiactivo (RAI) se ha utilizado desde 1941. Los estudios prospectivos en este campo son escasos, lo que deja muchas preguntas en el aire.¹⁷³ Los efectos de las radiaciones ionizantes sobre las células conducen a su muerte y, por tanto, a una disminución de la actividad tiroidea y del tamaño de la tiroides. Un año después del tratamiento con ¹³¹I, el tamaño de la glándula se normaliza en la mayoría de los casos, el hipertiroidismo desaparece en entre el 50 y el 90% de los pacientes, y hasta un 50% de ellos desarrollan hipotiroidismo relacionado directamente con la dosis de RAI a que se ha visto expuesta la glándula tiroidea.¹⁷³ A esto sigue una incidencia anual de hipotiroidismo de entre el 3 y el 5%, independiente en gran medida de la dosis de RAI.¹²⁴ Esto plantea una pregunta crucial: ¿cuál es el objetivo del tratamiento con ¹³¹I del hipertiroidismo de Graves? ¿Consiste en corregir el hipertiroidismo y restaurar el eutiroidismo? Este último se ha revelado como un objetivo de difícil cumplimiento, ya que incluso el cálculo meticuloso de la dosis aparentemente apropiada de ¹³¹I no basta para evitar una alta incidencia de hipotiroidismo tras el tratamiento. Por ello, la ATA recomienda lo siguiente: «Se debe administrar en una sola vez una actividad de RAI suficiente, generalmente una dosis media de 10-15 mCi (370-555 MBq), para que el paciente con enfermedad de Graves quede en estado hipotiroideo».¹³⁴ Esto significa que para curar una enfermedad (hipertiroidismo) se genera otra (hipotiroidismo). Las directrices de la ETA también coinciden: «No hay forma de calcular una dosis que garantice el estado eutiroides a largo plazo, por lo que es totalmente aceptable administrar una dosis fija de RAI».¹²⁴ Por consiguiente, muchos médicos han abandonado los cálculos meticulosos de la dosis que se debe administrar, y utilizan actividades fijas de, por ejemplo, 185, 370 o 555 MBq, dependiendo del tamaño de la tiroides. Se ha descrito un incremento de la tasa de mortalidad en pacientes hipertiroides tratados con RAI.¹⁷⁴ Esto no se observó en pacientes que quedaron hipotiroideos, lo que avala el tratamiento del

hipertiroidismo con dosis de yodo radiactivo suficientes como para inducir un hipotiroidismo manifiesto.

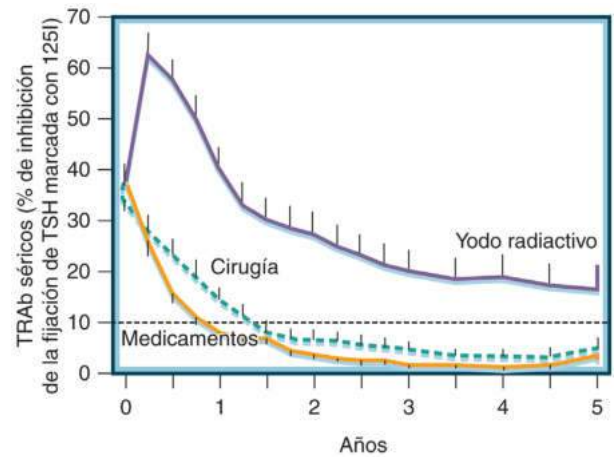
La posibilidad de que el tratamiento con RAI pudiera producir cáncer ha sido motivo de preocupación. Se ha calculado que una dosis de 15 mCi de ^{131}I a la edad de 20 años conlleva un riesgo hipotético del 0,8% de desarrollar cáncer a lo largo del resto de la vida. Esto supone solo un pequeño incremento sobre el riesgo basal de desarrollar cáncer y, en la mayoría de los estudios con pacientes tratados con RAI, no se han detectado aumentos significativos de la prevalencia de cáncer tiroideo ni de otras enfermedades malignas secundarias. Tampoco parece que exista ningún incremento de la incidencia de alteraciones genéticas en la progenie de pacientes tratados anteriormente con yodo radiactivo. A la vista de la ausencia de evidencia de toxicidad grave derivada del tratamiento de adultos con hipertiroidismo con RAI en las dosis utilizadas habitualmente, la edad límite para la administración de RAI ha ido disminuyendo progresivamente desde el límite inicial de 40 años hasta los 10 años o menos que se recomiendan en la actualidad. No obstante, el riesgo teórico de cáncer a lo largo de la vida de un niño de 5 años sometido a una dosis de 15 mCi de ^{131}I es del 4%, por lo que en niños muy pequeños no se debe descartar la posibilidad de utilizar FAT. La administración de RAI a mujeres en edad fértil tampoco goza de mucha aceptación, y está contraindicada durante el embarazo. Los fetos expuestos a ^{131}I tras 10 semanas de gestación pueden nacer atreícticos. Además, no se debe administrar ^{131}I hasta al menos 8 semanas después del fin de la lactancia, porque se concentra en la leche materna.

Complicaciones del tratamiento con RAI. La inducción inicial del estado eutiroideo y el desarrollo posterior de hipotiroidismo son consecuencia de la destrucción del parénquima tiroideo provocada por la radiación. Cuando las dosis de RAI son elevadas, durante la primera semana puede aparecer tiroiditis por radiación, con una glándula blanda en la palpación, hinchazón y necrosis de las células epiteliales, destrucción de la estructura folicular, edema e infiltración con células mononucleares. La resolución de la fase aguda va seguida de fibrosis, estrechamiento vascular e infiltración linfocítica adicional. La tiroiditis por radiación puede conducir a una exacerbación de la tirotoxicosis entre 10 y 14 días después del tratamiento. Los efectos del RAI sobre otros tejidos que concentran yodo (p. ej., las glándulas salivales, gástricas y mamarias) no suelen generar problemas en las dosis relativamente bajas que se prescriben en el hipertiroidismo de Graves.

En comparación con la administración de FAT o la tiroidectomía, el tratamiento con RAI va asociado al desarrollo o empeoramiento de la orbitopatía de Graves en alrededor del 15% de los casos, según se ha puesto de manifiesto en tres ensayos clínicos aleatorizados.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ Este efecto está probablemente relacionado con el sustancial incremento de los TSHRab séricos tras el tratamiento con RAI, que, por el contrario, disminuyen tras la tiroidectomía o el tratamiento con FAT.⁸⁰ Cinco años después del tratamiento con RAI, la concentración de TSHRab sigue siendo más elevada que la que se observa tras la administración de FAT o la intervención quirúrgica (fig. 12.6). Por ello, la presencia de orbitopatía de Graves puede condicionar la elección de la modalidad de tratamiento para el hipertiroidismo (v. «Orbitopatía de Graves»).

Preparación para el tratamiento con ^{131}I . Como el tratamiento con ^{131}I puede exacerbar transitoriamente el hipertiroidismo, se debe considerar la posibilidad de administrar β -bloqueantes, incluso en pacientes asintomáticos que presenten mayor riesgo de complicaciones en caso de agravamiento del hipertiroidismo (es decir, pacientes mayores o con comorbilidades). Además del bloqueo β -adrenérgico, también se debe considerar la posibilidad de pretratamiento con MMI en los pacientes con mayor riesgo de complicaciones. La administración de FAT se debe interrumpir alrededor de 1 semana antes y después del tratamiento con ^{131}I , para que no reduzcan la eficacia del RAI.^{124,134} Se debe realizar una prueba de embarazo 48 h antes del tratamiento con RAI a cualquier mujer en edad fértil. El embarazo y la lactancia constituyen contraindicaciones absolutas para el tratamiento con RAI.

El médico que administre el RAI debe proporcionar al paciente información por escrito relativa a las precauciones que debe adoptar



• **Figura 12.6** Evolución de los anticuerpos frente a receptores de TSH tras el tratamiento del hipertiroidismo de Graves con fármacos antitiroideos, tiroidectomía o yodo radiactivo. (Reproducido a partir de Leimberg P, Wallen G, Tallstedt L, et al. TSH receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:69-75.)

tras el tratamiento.^{124,134} Las diferencias legislativas relativas a la radiactividad en diferentes países influyen considerablemente en la forma en que se administra el RAI en cada uno de ellos (p. ej., en los criterios de hospitalización). Se ha intentado estandarizar la cantidad de radiación a la que se ve expuesta la glándula tiroidea modificando la dosis de yodo radiactivo según su tamaño, la captación de ^{131}I y su velocidad de liberación posterior (*dosimetría*). No obstante, no hay datos que avalen la superioridad de la dosimetría sobre un régimen en dosis fija. La mayoría de los médicos han redefinido el objetivo del tratamiento con RAI; no se trata ya de que el paciente quede en estado eutiroideo, sino que se busca la supresión definitiva de la glándula tiroidea, requiriendo el paciente desde ese momento en adelante tratamiento hormonal de reemplazo. Una dosis de 20 mCi corrige el hipertiroidismo en casi todos los pacientes y genera hipotiroidismo aproximadamente en el 90% de ellos.

Tras el tratamiento con RAI, los pacientes acuden a revisión cada 4-6 semanas durante 6 meses, y se determinan las concentraciones de T_4L y TSH. No obstante, la TSH no es un buen indicador de cuándo se ha de iniciar el tratamiento de reemplazo con levotiroxina, ya que puede permanecer suprimida durante un tiempo considerable, incluso después de que la concentración de T_4L caiga por debajo de lo normal. Para evitar el hipotiroidismo manifiesto, el tratamiento de reemplazo con levotiroxina se puede iniciar cuando la T_4L alcance valores próximos al límite bajo de los valores de referencia. La dosis inicial debe ser relativamente baja para evitar la sobredosificación, ya que la función tiroidea residual no está sujeta a regulación por retroalimentación negativa. Si transcurridos 6 meses el hipertiroidismo persiste, se sugiere repetir el tratamiento con RAI, generalmente con una dosis de ^{131}I 1,5 veces mayor que la inicial. La concepción se debe evitar hasta 6 meses después del tratamiento con RAI, tanto en hombres como en mujeres.¹²⁴

Elección del tratamiento

En la tabla 12.6 se muestran las ventajas e inconvenientes de cada una de las tres modalidades de tratamiento. La valoración por parte de los pacientes de los pros y contras de cada tratamiento es muy variable. En la tabla 12.7 se muestran las situaciones clínicas en que es aconsejable una determinada modalidad de tratamiento. Los pacientes con alta probabilidad de remisión son candidatos ideales para el tratamiento con FAT; el cálculo de la puntuación GREAT puede servir para identificar a estos pacientes.¹⁵¹ Los FAT también pueden ser preferibles en pacientes con orbitopatía de Graves activa. Las contraindicaciones son los efectos adversos más importantes de los FAT. El tratamiento con RAI es adecuado para pacientes en los que la administración de FAT

TABLA 12.6 Ventajas e inconvenientes de las distintas modalidades de tratamiento del hipertiroidismo de Graves

Tratamiento	Ventajas	Inconvenientes
Fármacos antitiroideos	Posibilidad de remisión definitiva (~35%)	Efectos secundarios de los FAT Larga duración (12-18 meses) Alta frecuencia de recidiva
Yodo radiactivo	Simplicidad Bajo riesgo de recidiva	Riesgo de orbitopatía Administración de LT ₄ durante el resto de la vida Posible ligero incremento del riesgo de cáncer
Tiroidectomía	Rapidez Ausencia casi total de recidivas	Morbilidad baja, pero inevitable Administración de LT ₄ durante el resto de la vida

FAT, fármacos antitiroideos; LT₄, L-tiroxina.

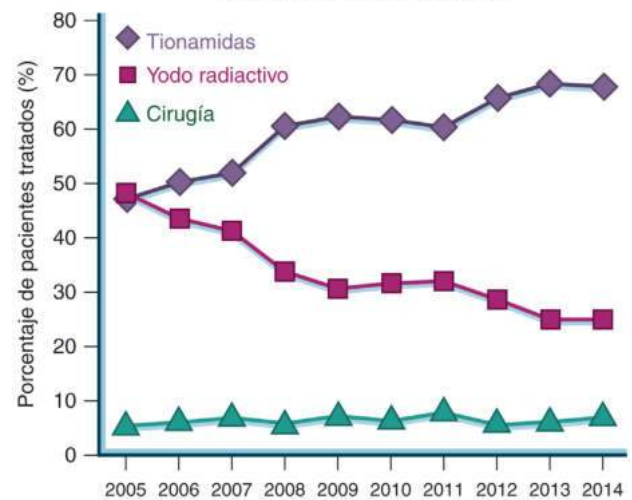
TABLA 12.7 Situaciones clínicas que hacen aconsejable una determinada modalidad de tratamiento del hipertiroidismo de Graves

Trastorno	FAT	RAI	Cirugía
Alta probabilidad de remisión	+		
Orbitopatía de Graves activa	+		
Paciente mayor con comorbilidades	+	+	
Alto riesgo quirúrgico	+	+	
Hepatopatía		+	
Reacciones adversas graves a los FAT		+	
Parálisis periódica hipopotasémica		+	
Hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva		+	
Cirugía o radiación previa del cuello		+	
Hipertiroidismo recurrente		+	+
Sospecha de cáncer			+
Nódulos tiroideos voluminosos			+
Hiperparatiroidismo coexistente			+

FAT, fármaco antitiroideo; RAI, yodo radiactivo.

Modificado de Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26:1343–1421.

o la cirugía estén contraindicados, para los que han sufrido recidivas tras el tratamiento con FAT y para los que padecen parálisis periódica hipopotasémica, hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva. La administración de RAI está contraindicada en el embarazo en curso o planificado en los próximos 6 meses, en la lactancia y en la sospecha de cáncer tiroideo. La tiroidectomía puede ser el tratamiento de elección en mujeres que pretendan quedar embarazadas en los siguientes 6 meses, en presencia de bocios grandes o compresivos

Enfermedad de Graves: modalidad de los tratamientos por años

• **Figura 12.7** Los fármacos antitiroideos se han convertido en la modalidad de tratamiento del hipertiroidismo de Graves más utilizada en EE. UU. durante la última década. (Reproducido a partir de Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, et al. Antithyroid drugs—the most common treatment for Graves' disease in the United States: a nationwide population-based study. *Thyroid*. 2016;26:1144–1145.)

(> 80 g), cuando hay sospecha de cáncer tiroideo y en casos de hiperparatiroidismo coexistente. No conviene recurrir a la tiroidectomía durante el primer y el tercer trimestres del embarazo, así como en pacientes con alto riesgo quirúrgico o comorbilidades importantes. El seguimiento a largo plazo de pacientes a los que se asignó de forma aleatoria uno de los tres tratamientos no ha puesto de manifiesto diferencias de la percepción de la calidad de vida entre los pacientes asignados a cada uno de ellos.¹⁷⁸

La elección del tratamiento más adecuado para cada paciente depende, por tanto, de multitud de factores, entre los que se cuentan los estrictamente personales, como la actitud emocional, las consideraciones económicas y cuestiones familiares. Es obvio que la elección de la opción más satisfactoria ha de contar con la opinión del paciente. Una posibilidad es iniciar el tratamiento de todos los pacientes con FAT. Esto sería útil también para pacientes que más tarde optasen por el RAI o la cirugía. El paciente adquiere el estado eutiroideo en entre 4 y 6 semanas, período que se puede emplear para decidir con él cuál sería la opción idónea. Esta estrategia facilita el establecimiento de una relación de confianza entre paciente y médico, que es especialmente importante para abordar la ansiedad que puede conllevar la utilización de yodo radiactivo.

En Europa, el tratamiento de primera línea del hipertiroidismo de Graves no complicado son los FAT, que se utilizan en el 84% de los casos; el RAI se emplea en un 14% de ellos, y la cirugía, en el 2%.¹⁷² Por el contrario, en Norteamérica y a lo largo de todo el siglo xx, el tratamiento de primera línea en la inmensa mayoría de los casos ha sido el RAI. En los últimos tiempos esto ha cambiado espectacularmente; desde 2014, el tratamiento con FAT se ha convertido también en la opción de tratamiento más utilizada en EE. UU., seguida del RAI y, finalmente, de la cirugía¹⁷⁹ (fig. 12.7).

Orbitopatía de Graves

La orbitopatía de Graves se denomina también oftalmopatía de Graves, oftalmopatía asociada a la tiroides (OAT) y enfermedad ocular tiroidea (EOT). Es uno de los fenotipos de la enfermedad de Graves. Aproximadamente el 90% de los pacientes con OG presentan hipertiroidismo de Graves, mientras que entre un 5 y un 10% de los pacientes con OG son eutiroideos o hipotiroideos (fig. 12.8).¹⁸⁰



• **Figura 12.8** Paciente con orbitopatía de Graves. Obsérvese la naturaleza típicamente bilateral y bastante simétrica del trastorno ocular, que cursa con hinchazón periorbitaria, mirada fija, y exoftalmos (A), y que fue corregido mediante descompresión orbital quirúrgica (B). (Por cortesía del Dr. Jack Rootman, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canadá.)

Presentación clínica

La mayoría de los pacientes perciben inicialmente un cambio de aspecto. Los ojos o los párpados se enrojecen, y existe una sensación de hinchazón en los párpados superiores y/o en las bolsas infraoculares.¹⁸¹ El signo de presentación más común es la hinchazón de los párpados, seguida del retraso palpebral al mover el globo ocular hacia abajo (signo de von Graefe). Los síntomas iniciales consisten en sensación de arena en los ojos, sensibilidad a la luz (fotofobia) y lagrimeo excesivo. Al ir avanzando la enfermedad, la mayoría de los pacientes desarrollan retracción del párpado superior. El exoftalmos (también denominado proptosis) afecta a alrededor del 60% de los pacientes. Estos pacientes son más propensos a mostrar cierre palpebral incompleto (lagofthalmía); la parte inferior de la córnea de muchos de ellos, especialmente de los que presentan una fisura palpebral amplia, se tiñe con fluoresceína siguiendo un patrón puntiforme. Los pacientes pueden referir presión retrobulbar y visión borrosa. La implicación de la musculatura extraocular puede dar lugar a una posición anómala del globo ocular o, en casos extremos, a la fijación de este. Más frecuente es la limitación de los movimientos de los músculos oculares en determinadas direcciones, especialmente en la de la mirada hacia arriba. Esto puede dar lugar a diplopía (visión doble), que afecta a alrededor del 50% de los pacientes. La diplopía no aparece cuando la visión con uno de los ojos es muy baja (como en la ambliopía) o si la anomalía de la motilidad muscular es estrictamente simétrica. Las alteraciones en la elevación y en la abducción son muy frecuentes, y están relacionadas con la hinchazón de los músculos rectos inferior y medial, respectivamente, mientras que las alteraciones de la depresión y de la aducción son menos comunes. Hoy en día, la ulceración de la córnea es poco frecuente. Solo aparece cuando se pierde la protección corneal normal.¹⁸¹ Esto puede ocurrir en pacientes con lagofthalmía en los que la córnea permanece visible cuando se cierran los ojos. La pérdida de visión debida a la afectación del nervio óptico (que se denomina neuropatía óptica distiroidea [NOD]) se observa aproximadamente en el 5% de los pacientes. Los pacientes con NOD pueden percibir disminución de la agudeza visual, pérdida de la visión en color, defectos del campo visual y visión borrosa.¹⁸² La visión

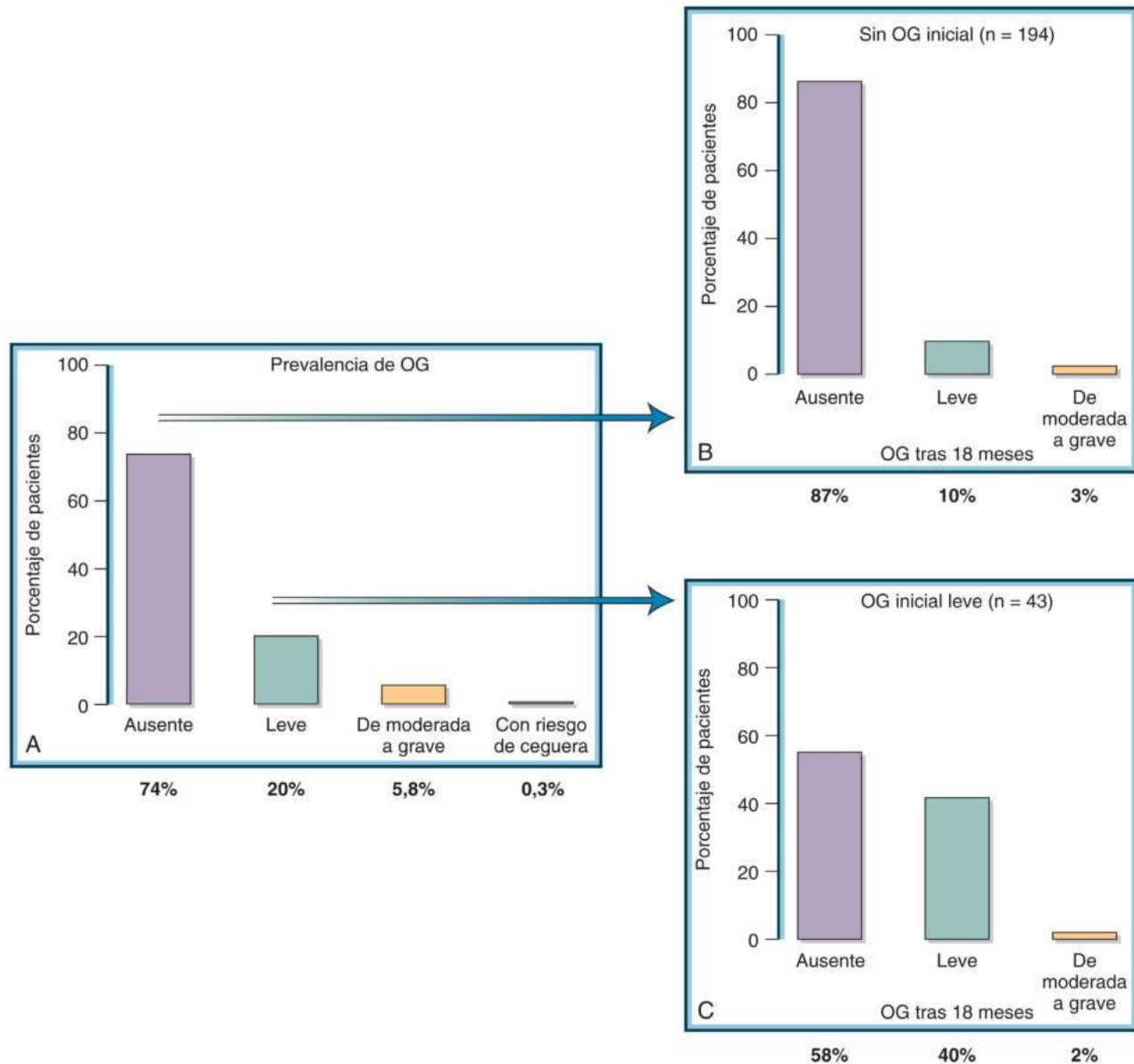
borrosa puede desaparecer con el parpadeo (por la película lacrimal presente en la superficie de la córnea debido al lagrimeo o al ojo seco) o tras cerrar uno de los ojos (debido a desequilibrios de la musculatura ocular). La visión borrosa persistente debe tomarse en consideración, ya que puede ser señal de NOD.

La edad media de presentación es de 49 años, unos pocos años más que la edad media de presentación del hipertiroidismo de Graves. La preponderancia femenina es obvia, pero la OG es más grave en los hombres y en las personas mayores. La OG es una enfermedad ocular típicamente bilateral y bastante simétrica. No obstante, alrededor del 10% de los pacientes con OG padecen la forma unilateral. Hay buena evidencia de que la presentación de OG está cambiando. Tras la derivación de los pacientes a centros de referencia, los pacientes con OG en 2012 tenían una enfermedad menos grave y menos activa que en 2000.¹⁸³

Epidemiología

La incidencia de hipertiroidismo de Graves en la población general sueca es de 210 por millón de habitantes y año, y la de OG, de 42 por millón y año.¹⁸⁴ Esto significa que el 20% de los pacientes con hipertiroidismo de Graves también desarrollan OG, que es leve en un 15% y más grave en el 5% restante. Los datos concuerdan bien con los obtenidos en Dinamarca e Italia, según los cuales la OG entre moderada y grave afecta aproximadamente al 5% de los pacientes con hipertiroidismo de Graves.^{61,185} El 74% de los pacientes no presenta OG cuando se diagnostica el hipertiroidismo de Graves, pero el 13% de ellos desarrollan OG (leve en el 10% y moderada o grave en el 3%) durante el subsiguiente tratamiento con FAT (fig. 12.9). La OG leve presente en el momento del diagnóstico del hipertiroidismo desaparece espontáneamente en el 58% de los casos.⁶¹ Por tanto, la OG se diagnostica al mismo tiempo que el hipertiroidismo en alrededor del 75% de los pacientes con OG, mientras que en el 25% restante se diagnostica más tarde.¹⁸⁶ En unos pocos pacientes, la OG se presenta antes que el hipertiroidismo de Graves.

Parece que existe desde hace mucho tiempo una tendencia a la baja de la incidencia de la OG.¹⁸⁷ A ello pueden haber contribuido el diagnóstico y tratamiento más precoces del hipertiroidismo, la



• **Figura 12.9** (A) Prevalencia de la orbitopatía de Graves (OG) en pacientes con hipertiroidismo de Graves recién diagnosticado y durante el tratamiento subsiguiente con fármacos antitiroideos en los que no presentaban OG inicialmente (B) o que presentaban OG leve (C). (Modificado de Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, et al. Prevalence of natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen in a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1443–1449.)

identificación de los riesgos que conlleva el tratamiento con ^{131}I y el subsiguiente hipotiroidismo, y el hincapié que se ha hecho en los efectos perjudiciales del tabaquismo.^{183,186}

Anatomía patológica

La anatomía patológica de la OG se caracteriza por el agrandamiento de los músculos extraoculares y del compartimento de los tejidos conjuntivo y adiposo retrobulbar. Este aumento del volumen de músculos y grasa se atribuye al incremento de la masa de sustancia fundamental, consistente en colágeno y glucosaminoglucanos (GAG). Los GAG (fundamentalmente hialuronato) son muy hidrófilos, por lo que atraen grandes cantidades de agua y dan lugar a una hinchazón de naturaleza edematosa. La sustancia fundamental se acumula en el endomisio entre las fibras musculares. El número de fibras musculares no se incrementa, y las fibras no resultan dañadas salvo en casos muy avanzados. El

número de fibroblastos en el endomisio y en el compartimento de tejidos conjuntivo y adiposo sí que se incrementa. Los fibroblastos orbitarios (FO) son los culpables de la producción excesiva de GAG. Una subpoblación de FO se puede diferenciar y dar lugar a adipocitos maduros, que expanden aún más el volumen. Se ha comprobado que los FO son el blanco del ataque autoinmunitario en la OG.

El incremento de los volúmenes de músculo y grasa en el reducido espacio de la órbita ósea puede ser la explicación de los cambios oculares. La hinchazón de los tejidos retrobulbares altera el drenaje venoso de los párpados y la conjuntiva, dando lugar a edema palpebral y quemosis. La hinchazón palpebral también puede deberse a la herniación de la grasa retrobulbar a través de las aberturas del septo orbitario. El incremento de la presión retrobulbar empuja el globo ocular hacia el frente, dando lugar al exoftalmos. La retracción del párpado superior y la proptosis contribuyen a la sobreexposición de la córnea, que puede secarse e inflamarse. La hipertrofia de los músculos

extraoculares impide la relajación muscular, aunque no la capacidad de contracción muscular. Por ejemplo, las alteraciones de la elevación se deben a una relajación insuficiente del músculo recto inferior, lo que puede originar diplopía al mirar hacia arriba. La marcada hinchazón de los músculos rectos de la porción apical de la órbita (lo que se denomina apinamiento apical), en las proximidades del acceso del nervio óptico al conducto óptico, puede comprimir este nervio y dar lugar a NOD.

Inmunopatogenia

La microscopia pone de manifiesto infiltración linfocítica orbitaria, edema y fibrosis. La infiltración linfocítica suele ser focal y está formada por células T colaboradoras, células T citotóxicas, muchos macrófagos y algunas células B. Las células inmunocompetentes del infiltrado producen citocinas capaces de remodelar los tejidos orbitarios. El tipo de citocinas presentes en las primeras fases de la OG es el característico de las células Th1, mientras que en los pacientes con OG de más de 2 años de evolución las citocinas son las propias de células Th2.¹⁸⁸ Los datos indican que la OG es una enfermedad mediada fundamentalmente por células T. Las citocinas inducen la expresión de proteínas inmunomoduladoras en las células endoteliales y en los fibroblastos, entre las que se encuentran HLA-DR, la proteína de choque térmico 72 y diversas moléculas de adhesión. Los FO activados por citocinas sintetizan IL-16 y RANTES (citocina regulada por activación, expresada y secretada por células T normales; también denominada CCL5), lo que atrae más células T hacia la órbita. Los macrófagos presentan antígeno a las células T; las células T activadas se pueden unir a FO, induciendo la síntesis de hialuronano, citocinas, COX-2 y PGE₂. Los FO se consideran las células hacia las que va dirigido el ataque autoinmunitario en la OG, así como las células efectoras de este. Las células T retrobulbares de los pacientes con OG reconocen los FO autólogos (aunque no los extractos de músculo ocular) y proliferan como respuesta a proteínas de estos FO autólogos (pero no a los mioblastos orbitarios); a su vez, los FO proliferan como respuesta a células T autólogas controladas a través vías de señalización dependientes del MHC de clase II y de CD40/CD40L.¹⁸⁹

En la actualidad, se considera al receptor de TSH el principal autoantígeno en la OG. Los FO expresan receptores de TSH completos y funcionales; esta expresión es más abundante en los FO activos que en los inactivos, y está relacionada directamente con la concentración de IL-1β.¹⁹⁰ Las inmunoglobulinas de la enfermedad de Graves y los anticuerpos monoclonales estimulantes de los TSHR reconocen los TSHR de los FO, como demuestra el incremento de la producción de AMPc y hialuronano en cultivos celulares de FO expuestos a estos anticuerpos. Bajo la influencia de IL-1 o de agonistas de PPARγ, los FO que no expresan THY1 (presentes en la grasa orbitaria, pero no en los músculos extraoculares) se pueden diferenciar en adipocitos maduros, lo que conlleva un incremento de la expresión de TSHR. El papel que desempeñan los TSHR viene subrayado por la relación directa que existe entre TSHRAb y tanto la actividad como la gravedad de la OG.¹⁹¹ La inmunización genética frente a los receptores de TSH (pero no frente a los de IGF-1) ha dado lugar a un modelo animal aceptable, aunque no perfecto, de la OG.^{192,193}

Se ha sugerido que los receptores de IGF-1 (IGF1R) podrían ser otro autoantígeno importante en la OG. Sin duda alguna, los FO de los pacientes con OG expresan cantidades excesivas de IGF1R. Las IgG de la enfermedad de Graves pueden inducir la producción de hialuronano en los FO, y este efecto se atenúa en presencia de anticuerpos bloqueantes de IGF1R.¹⁹⁴ Por ello, se ha propuesto la existencia de autoanticuerpos estimulantes frente a los IGF1R (IGF1RAb), que se han detectado en el 10% de las muestras obtenidas a partir de pacientes con OG y en el 10% de las muestras control; no obstante, los IGF1RAb no fueron capaces de promover la autofosforilación de IGF1R, sino que, por el contrario, inhibieron la señalización inducida por IGF-1.¹⁹⁵ Estos datos no avalan la hipótesis de que los IGF1RAb intervienen en la patogenia de la OG. Las inmunoglobulinas de los pacientes con OG estimulan la Akt en los FO, así como en células que expresan TSHR e IGF1R; la

desactivación génica de IGF1R provoca una disminución del 65% de la Akt inducida por IGF-1, pero no influye en la estimulación de la Akt por parte de inmunoglobulinas de la OG.¹⁹⁶ Por tanto, las inmunoglobulinas de la OG no activan los IGF1R, y no hay evidencia de la presencia de anticuerpos estimulantes frente a los IGF1R (fig. 12.10).¹⁹⁷ Esto implica que los TSHRAb estimulan la Akt a través de la vía PI3K. Esto explicaría, al menos parcialmente, el efecto terapéutico en pacientes con OG de teprotumumab, un anticuerpo monoclonal bloqueante de los IGF1R, que sería debido a una reducción de Akt que interferiría en la señalización procedente de los TSHR a través de la vía PI3K.¹⁹⁸

Mientras que las vías de señalización posreceptor de los TSHR y los IGF1R se solapan parcialmente, se ha llegado a proponer que TSHR e IGF1R forman en los FO un complejo físico y funcional,^{199,200} y que las inmunoglobulinas de la OG ejercen su acción a través de interacciones TSHR/IGF1R, sin que se unan directamente a IGF1R.²⁰¹ Una subpoblación de FO es CD34⁺, y podrían proceder de fibrocitos circulantes CD34⁺ que inesperadamente expresarían una cantidad relativamente alta de receptores de TSH.²⁰² La importancia de estas observaciones es objeto de intensa investigación.

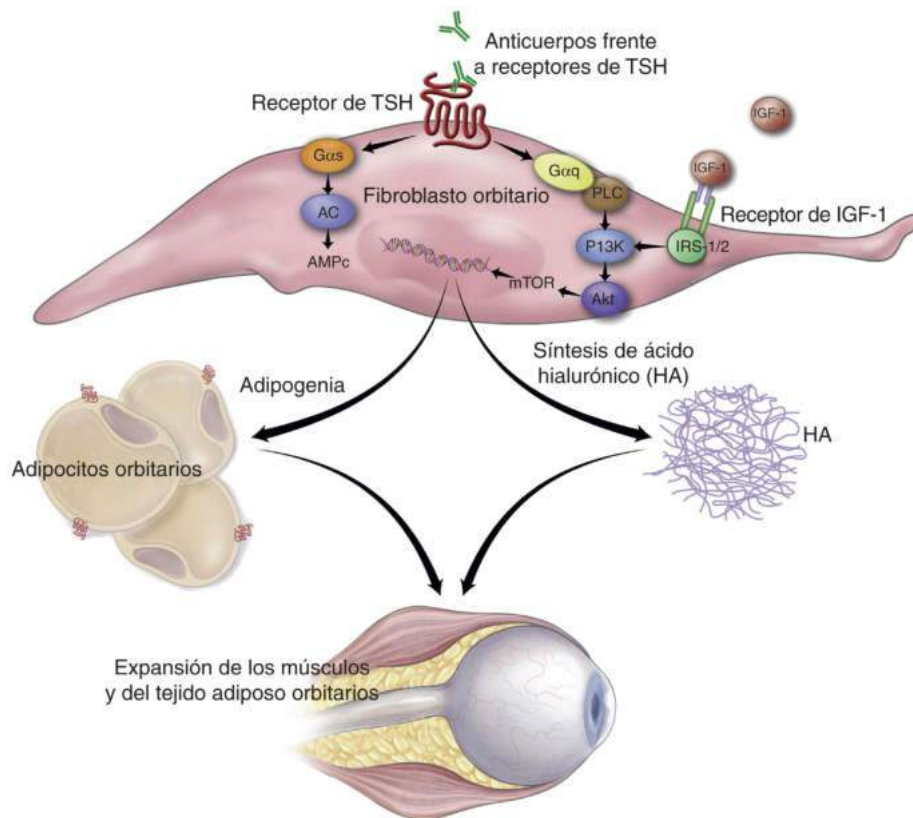
Genética y entorno

No existen diferencias en cuanto a la frecuencia de genes de susceptibilidad para la enfermedad de Graves entre pacientes con hipertiroidismo de Graves y orbitopatía de Graves. El marco genético parece casi idéntico en ambos fenotipos.²⁰³ El tabaquismo es un factor de riesgo para la orbitopatía de Graves, así como para el hipertiroidismo, pero el cociente de posibilidades es mucho mayor (OR, 4,4; IC, 2,88-6,73).¹⁰¹ El riesgo es dependiente de la dosis y disminuye en exfumadores. La exposición de FO *in vitro* a extractos de humo de cigarrillos incrementa la producción de hialuronano y la adipogenia en un grado dependiente de la dosis.²⁰⁴

La exposición a radiaciones ionizantes en forma de tratamiento con RAI va asociada a un riesgo relativo de progresión de la OG de 4,23 (IC, 2,04-8,77) en comparación con los tratamientos con FAT.²⁰⁵ El incremento inmediato y sustancial de los TSHRAb tras tratamiento con ¹³¹I puede guardar alguna relación causal con el agravamiento de la OG.⁸⁰ Los factores de riesgo para el desarrollo de OG en el hipertiroidismo de Graves fueron analizados en un extenso estudio de cohortes longitudinal llevado a cabo en Australia.²⁰⁶ Las posibilidades de OG se incrementaron un 17% por cada década de edad en el momento de la aparición del hipertiroidismo de Graves, y un 7% por cada año de duración del hipertiroidismo de Graves. El tabaquismo incrementó las posibilidades de OG hasta 2,22 para fumadores activos y 2,07 para exfumadores, en comparación con los individuos que nunca habían fumado. Las posibilidades de OG fueron un 86% menores en pacientes tratados con FAT que en los que no se sometieron a este tratamiento (OR, 0,14; IC, 0,06-0,34). Los factores de riesgo para el desarrollo de OG en pacientes con hipertiroidismo de Graves tratados con FAT durante 18 meses fueron tabaquismo activo, enrojecimiento conjuntival leve o hinchazón palpebral leve, duración de los síntomas de hipertiroidismo y presencia de TBII.¹⁸⁶ Todos estos factores, identificados antes del inicio del tratamiento con FAT, se pueden combinar de forma cuantitativa para calcular una puntuación predictiva denominada PREDIGO, que predice mejor qué pacientes no desarrollarán OG que cuáles sí lo harán. En otro extenso estudio longitudinal, se empleó una gran base de datos de una red asistencial de EE. UU.²⁰⁷ El 8,8% de los pacientes con hipertiroidismo de Graves desarrollaron OG; la tiroidectomía sola o en combinación con tratamiento médico se asoció a un 74% menos de riesgo de OG (cociente de riesgo, 0,26; IC, 0,12-0,51) en comparación con el tratamiento con RAI solo.²⁰⁷ El uso de estatinas también redujo el riesgo de OG (cociente de riesgo, 0,6; IC, 0,37-0,93), un hallazgo inesperado y difícil de explicar.

Evolución natural y pronóstico

La OG tiende a mejorar espontáneamente. En los primeros estudios de Rundle acerca de la evolución natural de la OG, llevados a cabo



• **Figura 12.10** Papel que desempeñan los receptores de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en la inmunopatogénesis de la orbitopatía de Graves. La unión de los receptores de TSH de los fibroblastos orbitarios con anticuerpos estimulantes frente a los receptores de TSH conduce a la activación de la vía del adenilato/monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) y de la cascada de señalización de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)/Akt. Induce la producción de ácido hialurónico por parte de los fibroblastos orbitarios, una subpoblación de los cuales muestra también un incremento de la adipogénesis. (Tomado de Iyer S, Bahn RS. Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of the TSH receptor. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:281–289.)

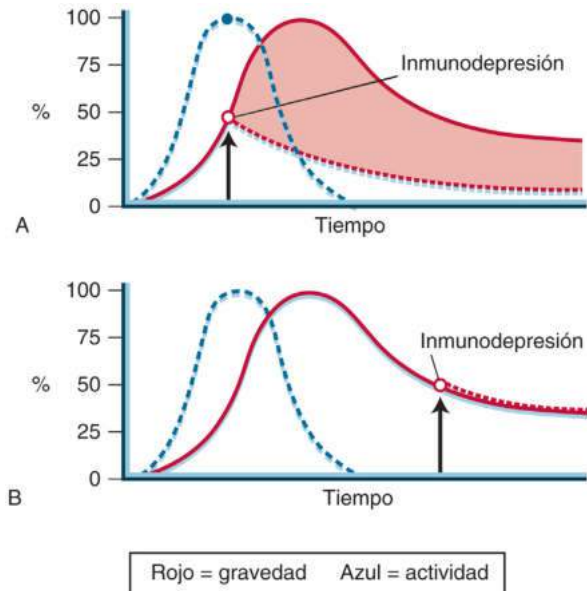
en las décadas de los cuarenta y los cincuenta, se describe el desarrollo inicial de retracción del párpado superior, exoftalmos y restricciones de la movilidad de los músculos oculares, seguido de una recuperación espontánea, pero incompleta.²⁰⁸ Por ello, algunos cambios oculares persisten en el 60% de los pacientes. En pacientes con OG que no requirieron tratamiento inmediato, el seguimiento a 1 año reveló mejoría importante en el 22% de los casos, mejoría leve en el 42%, ausencia de cambios en el 22% y empeoramiento en el 14%.²⁰⁹ Los datos disponibles indican que existe una fase inicial de enfermedad activa que se caracteriza por edema inflamatorio e infiltración linfocítica; la administración de inmunodepresores en esta fase probablemente mejora la OG (fig. 12.11).²¹⁰ Esta fase inicial activa va seguida de una fase tardía inactiva que se caracteriza por fibrosis, y en la que es probable que la administración de inmunodepresores no sea tan efectiva. El tiempo transcurrido entre la aparición de la OG y la llegada a la fase tardía de enfermedad inactiva difiere considerablemente entre los pacientes, y puede ir desde unos pocos meses hasta varios años. Por tanto, la evaluación de la actividad de la enfermedad puede condicionar el plan de tratamiento. El pronóstico de la OG ha mejorado considerablemente a lo largo de las últimas décadas, debido a la mayor precocidad del diagnóstico y el tratamiento, a la mayor atención que se presta a los factores de riesgo y a una mejor organización de los servicios sanitarios. Hoy en día, muy pocos pacientes quedan ciegos como consecuencia de la OG. Aun así, las secuelas de la OG son importantes: un 45% de los pacientes sufren restricciones en sus actividades cotidianas, el 36% quedan en situación de baja laboral, el 28% padecen algún tipo de discapacidad, el 5% se jubilan anticipadamente y el 3% pierden su empleo.²¹¹

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de OG puede ser muy sencillo si se trata de un paciente con oftalmopatía simétrica bilateral e hipertiroidismo de Graves. El diagnóstico puede ser más difícil en pacientes eutiroideos o hipotiroideos que se presentan con alteraciones oculares; en los pacientes eutiroideos o hipotiroideos con OG, la OG es más leve y más frecuentemente asimétrica.¹⁸⁰ La OG unilateral afecta aproximadamente al 10% de los pacientes con OG, mientras que la OG es la causa más prevalente de exoftalmos unilateral. De una forma esquemática, la OG se diagnostica atendiendo a tres direcciones: síntomas y signos oculares, autoinmunidad tiroidea y pruebas de imagen orbitarias.

Síntomas y signos oculares

Hay que tener presente que ninguno de los síntomas y signos es específico de la OG. Las directrices recomiendan evaluar la gravedad y la actividad de la enfermedad en cada paciente.^{134,212} La gravedad de la OG se evalúa utilizando la regla mnemotécnica NO SPECS (tabla 12.8). Se distinguen tres grados de gravedad: OG leve (que se caracteriza por una retracción palpebral < 2 mm, poca implicación de tejidos blandos, proptosis < 3 mm sobre el límite superior de normalidad, diplopía ausente o intermitente, ausencia de exposición corneal y estado normal del nervio óptico), OG entre moderada y grave (retracción palpebral ≥ 2 mm, implicación entre moderada y alta de tejidos blandos, proptosis ≥ 3 mm sobre el límite superior de normalidad, diplopía inconstante o constante, leve queratopatía puntiforme y estado normal del nervio óptico) y OG muy grave con riesgo de ceguera (destrucción corneal o NOD). Los límites superiores de normalidad de la proptosis son



• **Figura 12.11** Evolución natural de la orbitopatía de Graves, ilustrada mediante una curva que representa la gravedad de la enfermedad (*línea continua roja*) y otra que representa la actividad de la enfermedad (*línea discontinua azul*) a lo largo del tiempo. La intervención con agentes inmunodepresores en el momento de máxima actividad suele modificar la evolución natural de la enfermedad (la *superficie sombreada roja* representa el beneficio obtenido) (**A**), mientras que la intervención tardía cuando la enfermedad ya no está activa no suele modificar su evolución natural (**B**). (Modificado de Wiersinga WM. *Advances in medical therapy of thyroid-associated ophthalmopathy. Orbit.* 1996;15:177–186.)

23/24 mm en individuos afroamericanos, 19/21 en los de raza blanca y 16/17 en los asiáticos (valores mujer/hombre, respectivamente). La mejor manera de valorar la actividad de la enfermedad es la puntuación de actividad clínica (PAC), que se basa en los signos clásicos de inflamación (v. *tabla 12.8*).²¹³ La OG suele ser inactiva con puntuaciones PAC inferiores a 3, y activa con PAC igual a 3 o superior.

Autoinmunidad tiroidea

Además de las determinaciones de TSH y de T₄L para evaluar la función, también es útil verificar si existe autoinmunidad tiroidea comprobando la presencia o ausencia de TPOAb y TSHRab. Esto es especialmente importante en los casos eutiroideos e hipotiroideos. Conocer la concentración de los TSHRab es útil en cualquier caso, dada su relación directa con la actividad y gravedad de la enfermedad y su valor pronóstico sobre el curso de la OG.²¹⁴

Pruebas de imagen orbitarias

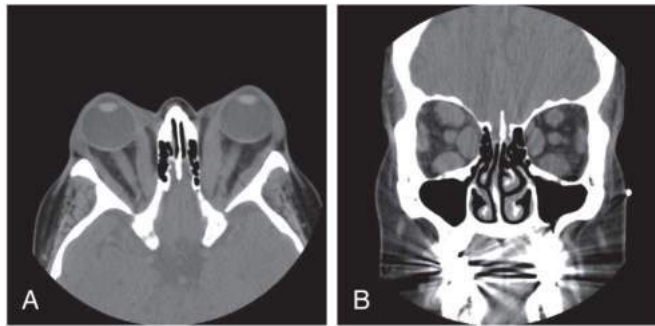
Las pruebas de imagen orbitarias no siempre son necesarias. Están indicadas para excluir otros diagnósticos en pacientes con sospecha de NOD (para comprobar si existe apiñamiento apical de músculos hipertroficados), en la OG eutiroidea o hipotiroidea y en la OG unilateral. Las pruebas que se utilizan son tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). La TC orbitaria está indicada antes de la descompresión orbitaria quirúrgica para tener una visión clara de la órbita ósea (*fig. 12.12*). La actividad de la OG se puede evaluar mediante RM, siempre que se disponga de programas suficientemente sofisticados capaces de medir el tiempo de relajación T2 y/o la secuencia de recuperación de la inversión de τ corta. Las enfermedades más comunes que se pueden confundir con la OG son la miositis orbitaria, la fístula carotidocavernosa, el linfoma no hodgkiniano, el meningioma orbitario y la enfermedad orbitaria relacionada con IgG4.²¹⁵

TABLA 12.8 Evaluación clínica del paciente con orbitopatía de Graves

INDICADORES DE GRAVEDAD (UTILIZANDO LA REGLA MNEMOTÉCNICA NO SPECS)		
Clase NO SPECS	Indicador	Método
0	Sin signos ni síntomas (<i>No signs or symptoms</i>)	
1	Solo signos, no síntomas (<i>Only signs, no symptoms</i>)	Apertura palpebral Con una regla en la línea media expresada en mm
2	Afectación de tejidos blandos (<i>Soft tissue involvement</i>)	Hinchazón y enrojecimiento de párpados y conjuntiva Inspección, imágenes a color ^a
3	Proptosis	Exoftalmos Exoftalmómetro de tipo Hertel en mm
4	Afectación de músculos extraoculares	Movilidad de músculos oculares Diplopía Alteraciones de la elevación y la abducción Gradación subjetiva ^b
5	Afectación Corneal	Queratitis, úlceras Fluoresceína
6	Pérdida de la visión por afectación del nervio óptico (<i>Sight loss due to optic nerve involvement</i>)	Neuropatía óptica distroidea (NOD) Agudeza visual, visión en color, campos ópticos, disco óptico
INDICADORES DE ACTIVIDAD (UTILIZANDO LA PUNTUACIÓN DE ACTIVIDAD CLÍNICA [PAC])		
Signo inflamatorio	Indicador	Puntuación
Dolor	Dolor retrobulbar espontáneo	1
	Dolor al mirar hacia arriba, lateralmente, o hacia abajo	1
Enrojecimiento	Enrojecimiento de los párpados	1
	Enrojecimiento de la conjuntiva	1
Hinchazón	Hinchazón de los párpados	1
	Hinchazón de la carúncula lagrimal o del pliegue semilunar	1
	Quemosis	1
Máxima puntuación PAC (en un instante dado)		7
Alteración funcional	Incremento de la proptosis ≥ 2 mm en 1-3 meses	1
	Disminución $\geq 8^\circ$ en la movilidad de los músculos oculares en cualquier dirección en 1-3 meses	1
	Disminución de la agudeza visual de más de una línea de la tabla de Snellen (con agujero de alfiler) en 1-3 meses	1
Máxima puntuación PAC (a lo largo del tiempo)		10

^aAtlas a color en Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:283–303.

^bDiplopía intermitente = al despertar o estando cansado; diplopía inconstante = al mirar hacia los lados; diplopía constante = en posición primaria o leyendo.



• **Figura 12.12** Imágenes de TC axial (A) y frontal (B) de un paciente con orbitopatía de Graves que muestran la hipertrofia generalizada de toda la musculatura extraocular, la expansión de la grasa orbitaria y una acusada proptosis bilateral.

Tratamiento

Hay disponibles directrices específicas para el tratamiento de la orbitopatía de Graves.²¹² Las recomendaciones se dividen en tres grupos, que abordan medidas generales, tratamiento tiroideo y tratamiento ocular.

Medidas generales

Se recomienda que los pacientes con OG, excepto los casos más leves, sean derivados a clínicas o centros especializados en patología combinada de ojo y tiroides, para ser atendidos por endocrinólogos y oftalmólogos expertos. Un abordaje multidisciplinario suele mejorar los resultados de los tratamientos.²¹⁶ También se recomienda un enfoque del tratamiento centrado en el paciente, que tenga en consideración los efectos de la enfermedad y su tratamiento sobre su calidad de vida (QoL) y su bienestar psicosocial. Se recomienda la utilización en la práctica clínica del cuestionario de calidad de vida en la orbitopatía de Graves (GO-QoL), una herramienta bien validada y específica para esta enfermedad, que se encuentra disponible en varios idiomas (www.eugogo.eu).^{212,217} Consiste en ocho preguntas acerca de la función visual y otras ocho relativas al aspecto del paciente. Se puede utilizar en los ensayos clínicos como medida principal del desenlace. El tratamiento no solo debe *funcionar* desde el punto de vista del médico, sino que también debe *ayudar* desde el punto de vista del paciente. También puede ser útil en la práctica clínica diaria para facilitar las conversaciones con el paciente acerca de los aspectos más incómodos y para detectar a pacientes que requieran más asesoramiento. El asesoramiento puede reducir la ansiedad, hacer que el paciente se reafirme y facilitar el desarrollo de mejores estrategias de afrontamiento.

Se debe recomendar a los fumadores que interrumpan el hábito de inmediato, y se deben ofertar programas o clínicas especializados en deshabituación tabáquica. La tasa de éxito del abandono del tabaco es bastante baja, pero podría ser algo más elevada en pacientes con OG debido al malestar que genera en los pacientes su propio aspecto. Se debe explicar a los pacientes que: a) la gravedad de la OG es mayor en personas fumadoras; b) los fumadores presentan mayor riesgo de que la OG progrese después del tratamiento con ¹³¹I, y c) fumar retrasa o empeora los resultados del tratamiento inmunodepresor.

Algunas medidas que pueden ser útiles en cualquier fase de la enfermedad son: 1) lágrimas artificiales para reducir los síntomas superficiales y proteger el epitelio; 2) gafas de sol para aliviar la fotofobia, pero también para reconfortar a los pacientes más críticos con su propia imagen; 3) ungüentos lubricantes para prevenir la queratopatía por exposición durante el sueño; 4) prismas para mejorar la diplopía, y 5) inyecciones de toxina botulínica A, que pueden proporcionar control temporal de la retracción palpebral.

Tratamiento tiroideo

El estado eutiroideo ha de ser restaurado rápidamente y mantenido. Es preferible recurrir a los fármacos antitiroideos o a la tiroidectomía, ya que ninguno de estos tratamientos modifica la evolución natural de la

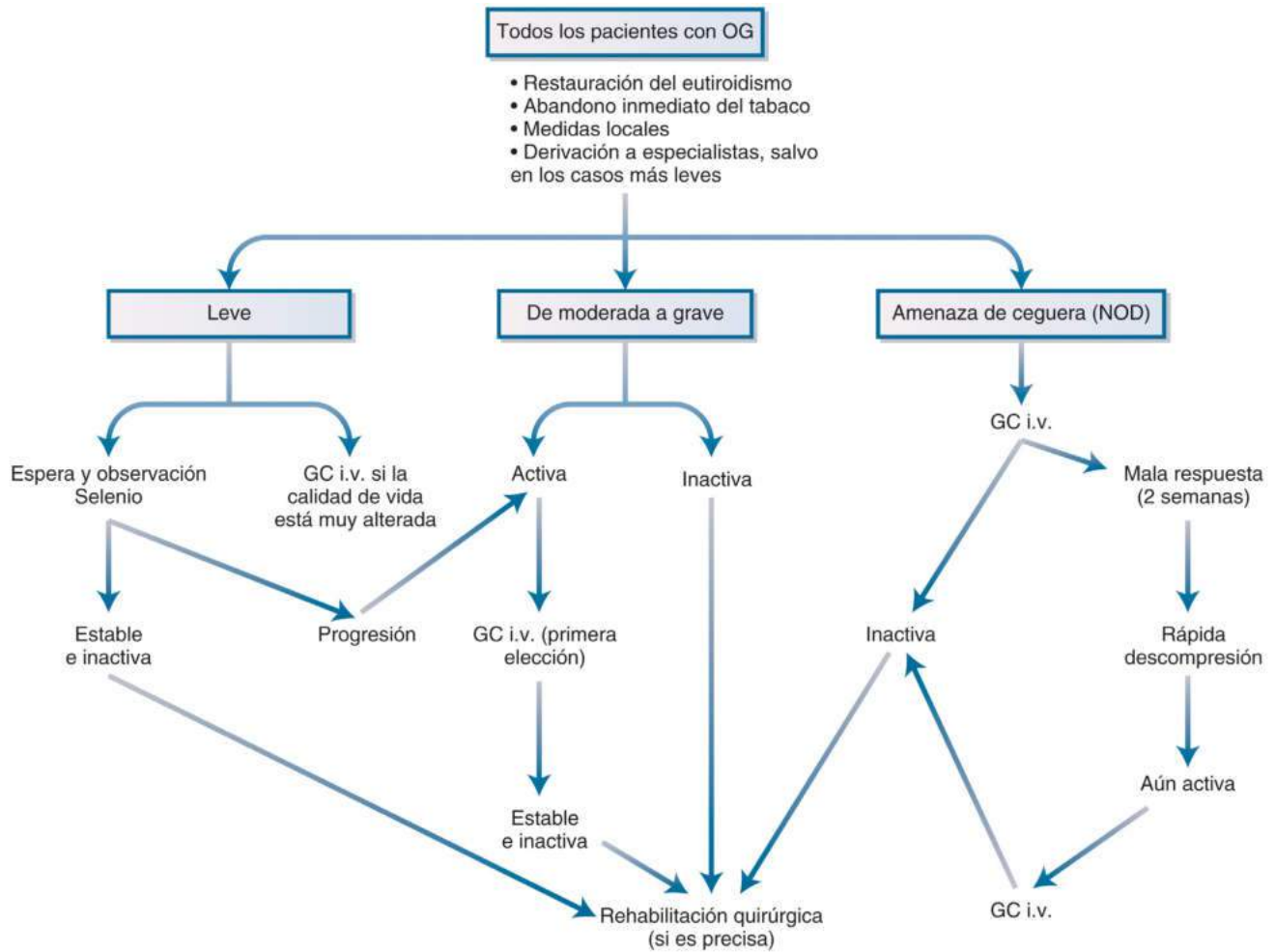
OG, mientras que hay muchos datos que indican que el tratamiento con ¹³¹I conlleva el riesgo de desarrollo o agravamiento de OG. El riesgo se puede reducir mediante la administración concomitante por vía oral de 0,3 a 0,5 mg/kg diarios de prednisona durante 3 meses. Esta profilaxis con esteroides puede ser útil para pacientes de alto riesgo (es decir, fumadores, pacientes con OG activa y cuando las concentraciones de TSHRAb son elevadas). En pacientes con menor riesgo se pueden administrar dosis más bajas (0,2 mg/kg de prednisona durante 6 semanas). Los pacientes con OG inactiva pueden ser tratados sin problemas con RAI sin que sea preciso administrar esteroides siempre y cuando se evite el hipotiroidismo secundario a la administración de yodo radiactivo.^{218,219} Algunos expertos prefieren tratamientos muy prolongados con FAT hasta que la OG sea inactiva y no se requiera seguir tratándola; si al interrumpir la administración de FAT se produce una recidiva del hipertiroidismo de Graves, esta puede ser tratada de forma segura con RAI sin peligro de aparición de OG.²¹⁸

Tratamiento ocular

El tratamiento depende de la gravedad y la actividad de la OG (fig. 12.13).²¹² La mejor forma de tratar la *OG leve* es mediante una política de espera y observación, o administrando selenio. La mejoría espontánea se produce en alrededor de un tercio de los casos. La administración de selenio (100 µg de selenito sódico dos veces al día) durante 6 meses mejora la calidad de vida y las manifestaciones oculares (en el 61 frente al 36% de los pacientes tratados con placebo) e impide que la OG progrese hacia formas más graves (lo que ocurrió en el 7 frente al 26% del grupo placebo).²²⁰ Estos resultados se obtuvieron en países europeos en los que la ingesta de selenio es relativamente baja. No se sabe si los suplementos de selenio pueden ser útiles también en regiones en las que la ingesta de selenio es adecuada. Si la calidad de vida está muy deteriorada, se puede considerar la posibilidad de administrar esteroides.

La *OG entre moderada y grave* debe ser tratada con inmunodepresores. Los esteroides se consideran el tratamiento de primera línea; son bastante eficaces a la hora de reducir la hinchazón y el enrojecimiento de párpados y conjuntiva, así como de mejorar la diplopía, pero no tanto como reductores del exoftalmos. Se recomienda la administración intravenosa en pulsos de metilprednisolona (MPIV) en lugar de la de prednisona por vía oral, ya que la eficacia de la MPIV es superior a la de la prednisolona oral (74 frente a 51%) y tiene menos efectos adversos (56 frente a 81%).²¹² En un estudio para determinar la dosificación idónea se concluyó que una dosis acumulada de 4,5 g de MPIV es adecuada para la mayoría de los pacientes, y se deben administrar 500 mg por vía i.v. una vez a la semana durante 6 semanas y 250 mg por vía i.v. una vez a la semana durante otras 6 semanas.²²¹ Los resultados obtenidos administrando dosis más elevadas (750 mg una vez a la semana durante 6 semanas y 500 mg una vez a la semana durante otras 6 semanas, con lo que la dosis acumulada asciende a 7,5 g) son algo mejores, pero a expensas de más efectos adversos, por lo que solo deben utilizarse para los casos más graves. La administración de MPIV en dosis altas de 1.000 mg o superiores, en dosis acumuladas de más de 8 g y/o en infusión diaria se ha asociado a morbilidad cardiovascular y cerebrovascular, así como a hepatotoxicidad. Por ello, se recomienda que las dosis acumuladas de MPIV no superen los 8 g y que no se administre MPIV a pacientes que hayan padecido hepatitis viral recientemente, o que presenten disfunciones hepáticas importantes, morbilidad cardiovascular grave o alteraciones psiquiátricas.²¹² Otras contraindicaciones son hipertensión grave, diabetes mal controlada y glaucoma. El tratamiento con MPIV debe ser controlado regularmente midiendo la presión arterial y la glucosa sanguínea, y realizando pruebas de función hepática. La eficacia de la MPIV se puede acentuar ligeramente administrando al mismo tiempo micofenolato (un comprimido de 360 mg dos veces al día durante 24 semanas).²²²

Los pacientes que no responden o que responden solo parcialmente a MPIV, así como los que presentan brotes de OG una vez que se interrumpe el tratamiento, pueden necesitar un tratamiento de segunda línea. Se recomienda elegir una de las formas alternativas de tratamiento



• **Figura 12.13** Algoritmo para el tratamiento de los pacientes con orbitopatía de Graves. (Reproducido a partir de Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016;5:9–26.)

de forma consensuada: prednisona oral en dosis bajas + ciclosporina o radiación retrobulbar (generalmente 20 Gy repartidos en 10 dosis diarias de 2 Gy a lo largo de 2 semanas), repetición del tratamiento con MPIV o rituximab (RTX; 1 g dos veces separadas por 2 semanas). El RTX es un anticuerpo monoclonal frente a CD20 que acaba eficazmente con las células B. En estudios abiertos se ha observado una notable mejoría de la PAC y de la gravedad de la OG.²²³ Aproximadamente el 30% de los pacientes sufre efectos adversos; es importante el riesgo de síndrome de liberación de citocinas, con desarrollo de NOD. El RTX ha sido estudiado en dos ensayos clínicos aleatorizados. En uno de ellos se comparó RTX con placebo: la PAC se redujo de forma parecida en los dos brazos del estudio, sin que RTX resultase superior al placebo.²²⁴ En el otro se comparó RTX con MPIV (dosis acumulada 7,5 g). La disminución de la PAC fue mayor en el grupo tratado con RTX que en el de placebo, y los resultados obtenidos con RTX fueron ligeramente mejores que los de la MPIV.²²⁵ El tamaño de la muestra fue bastante pequeño en ambos estudios, y existían algunas diferencias en las características de los pacientes y en la metodología empleada.²²⁶ No obstante, es difícil explicar las diferencias de los resultados. Parece prematuro aceptar el RTX como alternativa a la MPIV, pero también demasiado pronto como para rechazar el RTX como fármaco modificador de la enfermedad. Lo mismo ocurre con el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal frente a los receptores de IL-6. En un estudio abierto mostró buena eficacia para el tratamiento de pacientes con OG refractaria a la MPIV, pero no se ha llevado a cabo

ningún ensayo clínico aleatorizado en este sentido.²²⁷ El teprotumumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe los receptores de IGF-1. En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo ha demostrado una gran eficacia para reducir la PAC y el exoftalmos, y mejorar la diplopía y la puntuación GO-QoL.²²⁸ Es notable su capacidad para reducir el exoftalmos, y en este aspecto este fármaco podría ser superior a la MPIV. Sin embargo, para que el teprotumumab desplace a la MPIV como tratamiento de primera línea, se requiere un ensayo clínico aleatorizado en que se comparen directamente MPIV y teprotumumab.

La *OG muy grave, NOD*, requiere intervenir urgentemente. Se recomienda empezar el tratamiento con MPIV: 1 g por vía i.v. 3 días consecutivos en la primera semana, seguidos de 1 g i.v. durante 3 días consecutivos en la segunda semana. Si las funciones visuales mejoran al finalizar la segunda semana, se sigue el tratamiento con prednisona por vía oral; si no, se debe proceder a la descompresión quirúrgica.²²⁹

La *OG inactiva* es señal de que ya se puede llevar a cabo la rehabilitación quirúrgica. Si la intervención se realiza cuando la enfermedad todavía está activa, los beneficios obtenidos se pueden perder al persistir la enfermedad. La mayoría de los cirujanos que realizan estas intervenciones orbitarias exigen que la situación de la enfermedad ocular se haya estabilizado durante al menos 6 meses antes de la intervención. La rehabilitación quirúrgica comprende la descompresión de la órbita, la corrección de la musculatura ocular y la corrección de los párpados, y este debe ser el orden de los procedimientos en caso de que la rehabilitación haya de llevarse a cabo en más de una intervención.

Dermopatía de Graves

La dermatopatía de Graves se denomina también mixedema pretibial o mixedema local. Es un fenotipo relativamente infrecuente de la enfermedad de Graves que va asociado casi siempre a orbitopatía de Graves y a concentraciones muy elevadas de TSHRAb. Por tanto, los pacientes con dermatopatía de Graves suelen padecer además orbitopatía e hipertiroidismo de Graves (y algunas veces acropaquia tiroidea también), lo que constituye la expresión más grave de la enfermedad de Graves. La lesión cutánea suele consistir en un edema sin fovea de color violáceo, indurado y con folículos pilosos prominentes, que le confieren una textura parecida a la de la piel de naranja (*peau d'orange*).²³⁰ También puede manifestarse en forma de placas, nódulos y elefantiasis (fig. 12.14). Su sitio predilecto de aparición es la región pretibial (de ahí la denominación *mixedema pretibial*), pero también se ha descrito en otras localizaciones expuestas a presión mecánica local.²³¹ Los traumatismos locales también pueden provocar dermatopatía de Graves. Parece que su patogenia es parecida a la de la orbitopatía de Graves, que también se desarrolla en un espacio cerrado en que la presión local se encuentra aumentada. Se cree que el blanco del ataque autoinmunitario son los fibroblastos dérmicos. Estos expresan cantidades de receptores de TSH por encima de lo normal, y también producen glucosaminoglucanos inducidos por citocinas. El tratamiento no siempre es necesario. A largo plazo se produce una regresión espontánea. Si el tratamiento se hace necesario debido a problemas funcionales o estéticos, puede ser útil la aplicación nocturna de vendas oclusivas con 0,05 o 0,1% de acetónido de triamcinolona en una crema base, así como los vendajes o medias de compresión. El tratamiento de la OG con glucocorticoides o fármacos biológicos también puede provocar la regresión de la dermatopatía de Graves.

Embarazo y glándula tiroidea

Gonadotropina coriónica humana

La hCG es una glucoproteína heterodimérica compuesta de una subunidad α , común a todas las hormonas glucoproteicas (TSH, LH, y FSH), y una subunidad β específica que le confiere especificidad biológica. Pese a esta diferencia estructural, la hCG se puede unir a

los TSHR humanos y estimularlos,²³²⁻²³⁴ con una potencia *in vitro* tal que 1 U hCG equivale a alrededor de 0,7 μ U de TSH humana, dependiendo del contenido de hidratos de carbono. Con las altas concentraciones de hCG propias de la hiperemesis gravídica, las gestaciones múltiples o el embarazo molar, la hormona origina hipertiroidismo, que se caracteriza por bocio difuso, concentraciones elevadas de T_4 libre y supresión de la TSH.

Tirotoxicosis gestacional transitoria

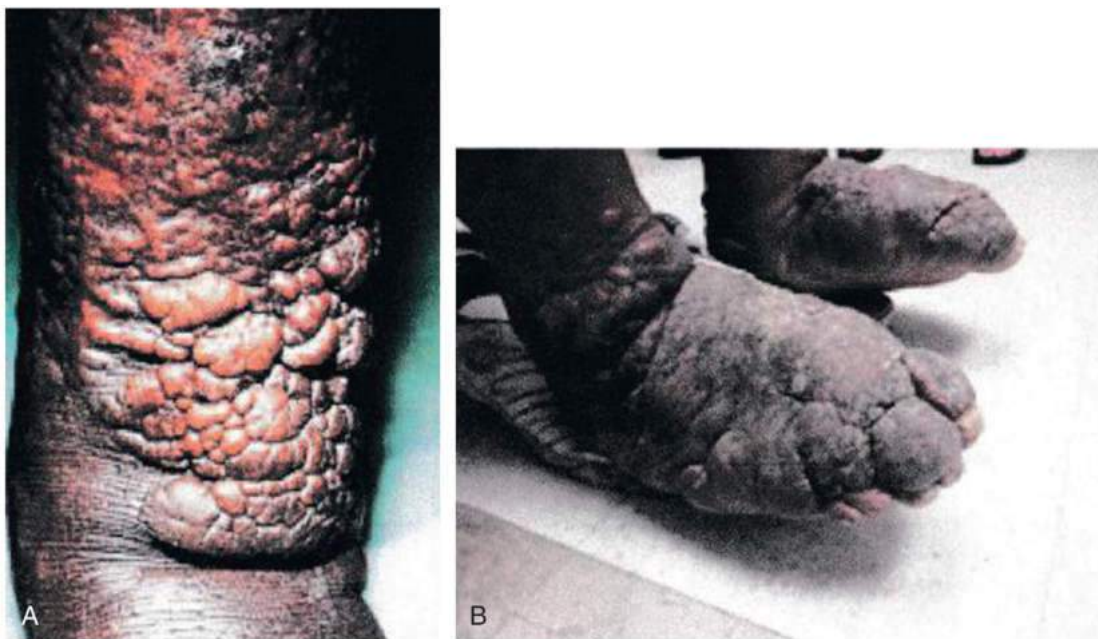
Hacia el final del primer trimestre de una gestación normal se suele producir una tirotoxicosis o hipertiroidismo gestacional fisiológico, leve y transitorio.^{235,236} En algunas mujeres que presentan concentraciones elevadas de hCG (100.000-200.000 U/l), como ocurre, por ejemplo, en los embarazos gemelares, esta estimulación tiroidea fisiológica durante el primer trimestre es más intensa de lo normal, y suele ir acompañada de hiperemesis.²³⁷⁻²³⁹ En la mayoría de los pacientes, esta situación es autolimitada, y para prevenir el riesgo de defectos congénitos es preferible evitar la administración de fármacos antitiroideos en estas primeras semanas de embarazo. Puede ser difícil diferenciar este síndrome de la enfermedad de Graves temprana, por lo que puede ser conveniente realizar una prueba de TSHRab.²⁴⁰

Respuestas anómalas a la gonadotropina coriónica humana

Se han descrito algunos casos de pacientes con una variante de tirotoxicosis gestacional de transmisión hereditaria en la que una mutación del gen *TSHR* da lugar a una proteína receptora con mayor capacidad de respuesta a la hCG.²⁴¹ Estas pacientes desarrollan hipertiroidismo en cada embarazo, aunque sus concentraciones séricas de hCG se encuentren dentro de los límites fisiológicos. De la misma forma, la utilización de gonadotropinas para la fecundación *in vitro* e indirectamente el uso de agonistas de la hCG también se han asociado a casos de disfunción tiroidea.²⁴²

Enfermedad de Graves durante el embarazo y el período posparto

Aunque se ve con regularidad en la práctica clínica, la hiperactividad verdadera de la glándula tiroidea no es frecuente en el embarazo, y



• **Figura 12.14** **A.** Mixedema pretibial crónico en un paciente con enfermedad de Graves y orbitopatía. Las lesiones son firmes, sin fovea, con bordes palpables y bien definidos. **B.** Aquí el mixedema crónico se ha extendido hasta el pie, provocando gran desfiguración e inmovilidad. (**A.** por cortesía del Dr. Andrew Werner, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY.)

afecta aproximadamente al 0,2% de las mujeres. Esta baja incidencia se debe a que las respuestas autoinmunitarias suelen estar reprimidas durante el embarazo y a que la enfermedad de Graves, de naturaleza autoinmunitaria, es la causa más frecuente de tirotoxicosis en mujeres jóvenes. Además, aunque la tirotoxicosis ejerce una serie de influencias negativas sobre la propia fertilidad, también se asocia a una mayor incidencia de abortos espontáneos y, si persiste, de complicaciones médicas graves tanto para la madre como para el feto.^{47,48,243-245} Es más frecuente el caso de mujeres que quedan embarazadas mientras están siendo sometidas a tratamiento por hipertiroidismo. Sea cual sea el orden de los factores, el embarazo complica el diagnóstico y el tratamiento del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves, e influye en su gravedad y evolución.

Influencia del embarazo sobre el sistema inmunitario

Como se ha señalado anteriormente, la evolución del embarazo y el crecimiento de la placenta ejercen una poderosa influencia sobre el sistema inmunitario. La supresión global de las respuestas autoinmunitarias, que se produce durante el embarazo y está mediada por diversos factores placentarios, tiene por objeto que el feto, con un 50% de antígenos paternos, sobreviva ante el posible ataque inmunitario.^{246,247} Estos cambios promueven la tolerancia materno-fetal, pero la mayor preponderancia que adquieren las células T reguladoras y la supresión que inducen de las respuestas maternas frente al feto parece que son predominantes y de larga duración.^{248,249} Se ha demostrado que un cambio importante en esta actividad de control de las células T reduce la eficacia de todas las células T inflamatorias.

Anticuerpos tiroideos en mujeres embarazadas con enfermedad de Graves

El sello distintivo de los efectos inmunitarios iniciados por la placenta es la disminución de la secreción de autoanticuerpos tiroideos, TPOAb, TgAb y TSHRab, que se observa en prácticamente todas las pacientes al ir progresando en embarazo.^{250,251} En la actualidad, esto se considera consecuencia del incremento de la actividad reguladora de las células T,²⁵² y precede a un rápido incremento de las concentraciones de anticuerpos tras el fin de la inmunodepresión en el período posparto. Las determinaciones de TSHRab en el suero de mujeres embarazadas con enfermedad de Graves puede tener interés clínico en algunas ocasiones, porque la ausencia de esta inmunodepresión puede ser indicativa de problemas fetales.^{55,253} Como los anticuerpos maternos atraviesan la placenta, existe una correlación entre la concentración de TSHRab estimulantes maternos y el desarrollo de tirotoxicosis fetal. Afortunadamente, la tirotoxicosis fetal y neonatal afecta solamente al 1% de niños de madres con enfermedad de Graves, y las concentraciones elevadas de TSHRab, generalmente tres veces mayores que el límite superior de normalidad, se asocian a estimulación tiroidea fetal.^{254,255} Entre las mujeres embarazadas con riesgo de no poder suprimir los autoanticuerpos tiroideos se encuentran las que tienen hipertiroidismo más grave y las que presentan OG o dermatopatías infiltrantes importantes. Además, el tratamiento previo de la madre, especialmente con yodo radiactivo, no siempre va acompañado de una reducción suficiente de los TSHRab. Por ello, el feto de una paciente con enfermedad de Graves tratada puede seguir corriendo el riesgo de desarrollar tirotoxicosis fetal o neonatal, y la madre puede requerir tratamiento farmacológico antitiroideo, y el feto, seguimiento mediante análisis de sangre del cordón umbilical y ecografía.²⁵⁶

Diagnóstico diferencial

Cuando en las primeras fases del embarazo se detecta tirotoxicosis leve, esta puede deberse a tirotoxicosis gestacional secundaria a la estimulación de la glándula tiroidea por parte de la hCG (v. más adelante).^{257,258} Cuando la tirotoxicosis es más grave, suele deberse a enfermedad de Graves, ya que el bocio multinodular tóxico y los nódulos calientes son infrecuentes en este grupo de edad.

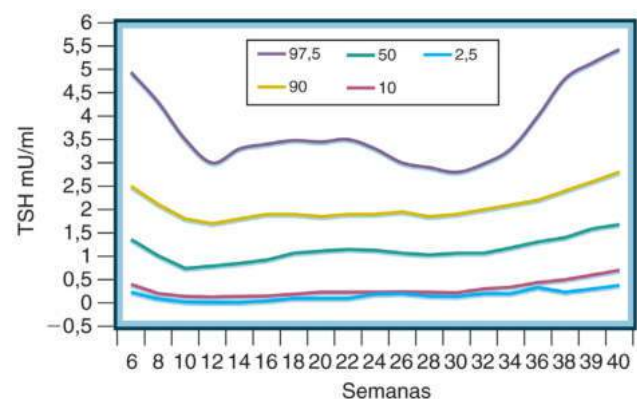
Diagnóstico

Tanto el embarazo como el hipertiroidismo van acompañados de estimulación tiroidea, circulación hiperdinámica e hipermetabolismo. Durante el embarazo, las concentraciones séricas de TBG se ven incrementadas por los cambios que inducen los estrógenos en la glucosilación, que aumentan la producción de TBG y alargan su semivida, por lo que, en ambas situaciones, las concentraciones séricas totales de T₄ y T₃ se elevan y amplían el límite superior de normalidad durante el segundo y el tercer trimestre de gestación hasta valores unas 1,5 veces más elevados que los correspondientes a mujeres no embarazadas.²⁵⁴ No obstante, las concentraciones séricas de T₄ libre, determinadas mediante métodos con análogos o de diálisis en el equilibrio, pueden, de hecho, irse reduciendo según progresa el embarazo, y el rango de normalidad en el tercer trimestre es significativamente más bajo que el correspondiente a mujeres no embarazadas.²³⁶ Las concentraciones séricas de TSH también tienden a disminuir en las fases iniciales del embarazo, y hasta un 15% de las mujeres pueden presentar concentraciones de TSH por debajo de la normalidad.²³⁵ Los límites inferiores del intervalo de confianza asociado al percentil 95 durante el primer, el segundo y el tercer trimestres son, respectivamente, 0,06, 0,3 y 0,3 mU/l. No obstante, cada laboratorio ha de establecer sus propios rangos de normalidad para las pruebas tiroideas durante el embarazo.^{259,260}

El diagnóstico de tirotoxicosis queda confirmado bioquímicamente cuando la concentración sérica de TSH es inferior al límite bajo correspondiente al mes concreto de embarazo, y las concentraciones de T₄ total o libre son superiores al rango de normalidad durante el embarazo (fig. 12.15). La detección de TSHRab puede confirmar el diagnóstico de enfermedad de Graves, que puede ser obvio o no basándose en la anamnesis y la exploración física.

Tratamiento durante el embarazo

El hipertiroidismo durante el embarazo va asociado a diversas complicaciones que afectan tanto a la madre como al niño (tabla 12.9). Aunque el hipertiroidismo leve durante el embarazo no supone un excesivo aumento del riesgo para la madre ni para el feto, la tirotoxicosis grave puede dar lugar a muchas complicaciones y poner en peligro la vida de ambos. Además, el tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo puede ser aún más difícil que su diagnóstico. La enfermedad de Graves se puede agravar durante el primer trimestre, pero, en los siguientes trimestres, el estado hipertiroidico se modera como consecuencia de la inmunodepresión que conlleva el embarazo. El embarazo es una de las



• **Figura 12.15** Nomograma que representa la concentración de hormona estimulante de la tiroides en función de la edad gestacional, obtenida a partir de datos de 13.599 embarazos monofetales y 132 gemelares. Los diferentes percentiles se muestran como líneas coloreadas. (Tomado de Dashe JS, Casey BM, Wells CE, et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol.* 2005;106:753-757.)

TABLA 12.9 Complicaciones del hipertiroidismo durante el embarazo

Aumento de la incidencia de aborto espontáneo y abortos recurrentes
 Parto prematuro
 Preeclampsia
 Restricción del crecimiento fetal
 Hiperfunción o hipofunción tiroidea fetal debida a TRAB
 Bocio fetal debido a tratamiento antitiroideo excesivo
 Tirotoxicosis neonatal
 Incremento de la mortalidad perinatal y materna
 Posible disminución del CI de la progeñe debido al uso excesivo de fármacos antitiroideos

CI, cociente de inteligencia; TRAB, anticuerpos frente a los receptores de tirotrópica.

pocas situaciones clínicas en que las pruebas de actividad biológica de los TSHRAB son útiles para predecir su posible efecto sobre el neonato. Estas pruebas son especialmente útiles en mujeres hipertiroides que han sido tratadas previamente mediante ablación con yodo radiactivo y que todavía presentan altas concentraciones de TSHRAB.

Fármacos antitiroideos durante el embarazo

El tratamiento médico suele ser el de elección durante el embarazo. Debido que habitualmente se produce una mejoría de la enfermedad, las dosis de fármacos antitiroideos necesarias para controlarla en las fases más avanzadas del embarazo suelen ser menores que las que requeriría la misma paciente en caso de no estar embarazada. El tratamiento de la mujer hipertiroides embarazada con dosis excesivas de fármacos antitiroideos constituye un problema clínico que se puede evitar fácilmente y que puede acarrear consecuencias potencialmente graves para el feto. Por ello, el médico debe preferir administrar un tratamiento ligeramente insuficiente antes que correr el riesgo de desarrollo de hipotiroidismo.^{256,261-263} Por ello, es imprescindible que el médico comprenda los objetivos terapéuticos del ajuste de dosis de fármacos antitiroideos durante el embarazo.²⁶⁴

Hay determinados aspectos de la fisiología placentaria que tienen importancia a la hora de administrar fármacos antitiroideos. Tanto el PTU como el metimazol atraviesan con facilidad y rapidez la barrera placentaria, y se concentran en la glándula tiroidea fetal. Las cantidades excesivas de estas sustancias pueden provocar hipotiroidismo con bocio fetal.²⁶⁵ La T₄ materna atraviesa la placenta (como ponen de manifiesto las concentraciones séricas elevadas de T₄ en lactantes con hipotiroidismo congénito) y es la fuente principal de hormonas tiroideas fetales hasta que se completa el desarrollo funcional del eje hipotalámico-hipofisario fetal, aproximadamente a las 20 semanas de gestación. Además, la difusión a través de la placenta de TSHRAB maternos en la segunda mitad del embarazo puede dar lugar a estimulación tiroidea fetal. Por tanto, la tiroides fetal se encuentra sujeta a los mismos factores que condicionan la producción materna de hormonas tiroideas.

Hasta no hace mucho, el fármaco antitiroideo de elección durante el embarazo en EE. UU. era el PTU, pero, debido a la posibilidad de desarrollo de insuficiencia hepática inducida por PTU, un efecto adverso raro, pero grave, en junio de 2009 la FDA publicó un informe en el que afirmaba que el PTU se debe utilizar solamente durante el primer trimestre del embarazo, cuando se está produciendo la organogénesis¹⁴⁴ (v. más adelante). Después del primer trimestre se puede administrar metimazol. Hay que tener presente que la relación de potencia terapéutica antitiroidea entre metimazol y PTU es de alrededor de 20:1. Esto significa que a una paciente que requiera solamente 50 mg de PTU durante el primer trimestre se le pueden administrar 2,5 mg de metimazol, y puede que ni siquiera requiera una tiamida durante las fases finales del embarazo. Naturalmente, lo idóneo es aplicar un tratamiento definitivo antes del embarazo, de tal forma que los fármacos antitiroideos no sean necesarios en absoluto.

Peligros de los fármacos antitiroideos durante el embarazo

La primera descripción de defectos congénitos tras la utilización materna de fármacos antitiroideos apareció en una breve nota en que se referían defectos congénitos del cuero cabelludo tras la utilización de metimazol.^{266,267} Más tarde, se han descrito varios casos que confirman esta relación, y se han observado también otros tipos de defectos.²⁶⁸ Entre ellos se encuentra una combinación específica de características faciales, que se ha denominado *embriopatía por metimazol/carbimazol*. Como inicialmente no se encontró relación alguna entre el PTU y estos defectos congénitos, se han publicado directrices que recomiendan la utilización de PTU durante el primer trimestre, y que sugieren considerar la posibilidad de sustituir el metimazol por PTU en mujeres que estén intentando quedar embarazadas.^{269,270} Más recientemente, varios estudios extensos han ampliado nuestros conocimientos acerca de los defectos congénitos asociados al metimazol.^{271,272} Aparte de la aplasia cutánea, pueden aparecer defectos en la pared abdominal (gastroquiasis, onfalocelo), tubo digestivo (atresia esofágica), vías respiratorias superiores (atresia de coanas), sistema urinario, corazón (defectos del tabique ventricular) y ojos (fig. 12.16). Alrededor de 1 de cada 30 mujeres expuestas a metimazol o carbimazol en las primeras fases del embarazo dará a luz a un niño con defectos asociados a estos fármacos. Esto se añade al 5% de riesgo de la población general de dar a luz a niños con defectos congénitos diagnosticados antes de los 2 años.²⁷³ No obstante, el PTU también es teratogénico,^{274,275} y su utilización también se asocia a defectos congénitos (que se calcula que aparecen en 1 de cada 40 niños expuestos).²⁷² Estas anomalías tienden a ser más leves que las asociadas al metimazol, y entre ellas se encuentran senos y quistes preauriculares, y anomalías urinarias.²⁷⁶

El momento en que estos fármacos pueden ser más teratogénicos es especialmente el comprendido entre las semanas 6 y 10 del embarazo.²⁷⁷ Por ello, y para reducir el riesgo de defectos congénitos, en fases muy tempranas del embarazo se debe interrumpir el tratamiento de todas las pacientes cuya enfermedad de Graves se considere que está en fase de remisión, o se debe sustituir la administración de metimazol por la de PTU. Además, se debe administrar la dosis más baja de fármaco antitiroideo que sea posible.²⁷⁸ En estas fases iniciales del embarazo hay que buscar un equilibrio entre el riesgo de defectos congénitos y el de una función tiroidea materna anormal. Conviene recomendar a las mujeres jóvenes con enfermedad de Graves que estén siendo tratadas con fármacos



• **Figura 12.16** Ejemplos de embriopatía por metimazol. **A.** Astigmatismo dismórfico. **B.** Aplasia cutánea. (Tomado de Bowman P, Osborne NJ, Sturley R, et al. Carbimazole embryopathy: implications for the choice of antithyroid drugs in pregnancy. *QJM*. 2012;105:189-193.)

antitiroideos que se sometan a una prueba de embarazo transcurridos muy pocos días después de la falta de una menstruación, para que, en caso de estar embarazadas, acudan inmediatamente a su médico para planificar las modificaciones pertinentes o la interrupción del tratamiento. No se ha alcanzado por el momento ningún consenso internacional sobre cómo minimizar el riesgo de defectos congénitos debido a la utilización de fármacos antitiroideos en las primeras semanas del embarazo.

Cuidado de la paciente embarazada

El objetivo terapéutico ante una paciente embarazada con enfermedad de Graves es el nacimiento de un niño sano. En la segunda mitad del embarazo presentarán tirotoxicosis tanto la mujer embarazada con hipertiroidismo de Graves y no tratada como el feto, ya que los TSHRAB atraviesan la placenta y estimulan la glándula tiroidea fetal. Los fármacos antitiroideos que se administran a la madre también atraviesan la placenta, por lo que tratan tanto el hipertiroidismo materno como el fetal. No obstante, el tratamiento farmacológico puede ser excesivo para el feto, aunque no lo sea para la madre, por lo que el objetivo del tratamiento ha de ser mantener a la madre en un estado de hipertiroidismo subclínico parecido al hipertiroidismo fisiológico gestacional normal del primer trimestre del embarazo.²⁶⁴ Esa es la manera de conseguir el menor impacto posible sobre la función tiroidea fetal y la frecuencia más alta de concentraciones normales de hormonas tiroideas en el neonato.²⁷⁹ La concentración sérica de T₄ libre materna se debe mantener en el límite superior del intervalo de referencia para mujeres *no embarazadas*, o ligeramente más elevada, y no se debe realizar intento alguno de normalizar la TSH. De hecho, una TSH normal durante el tratamiento farmacológico es señal de que hay que reducir la dosis del fármaco.²⁸⁰ La situación clínica de la paciente es un indicador importante del curso del tratamiento y de la posible necesidad de aumentar las dosis. Una leve taquicardia es la respuesta fisiológica al aumento de la demanda metabólica durante el embarazo, y frecuencias cardíacas de 90 o 100 latidos/min se toleran bien, sin que haya evidencia de descompensación miocárdica durante el parto. No hay que olvidar que, durante el tercer trimestre, la enfermedad de Graves experimenta una mejoría, por lo que, al irse acercando el momento del parto, se debe intentar repetidamente reducir o interrumpir la administración de tiamida, para evitar el bocio fetal/neonatal inducido por la TSH, que puede provocar asfisia (fig. 12.17). La concentración sérica de TSH de debe determinar mensualmente no para intentar que se normalice, sino para descartar que el tratamiento esté siendo excesivo. Como las tiamidas atraviesan la placenta con facilidad, al contrario que la hormona tiroidea que se

pueda estar administrando a la madre, una estrategia de bloqueo y reemplazo podría inducir hipotiroidismo y bocio fetales graves, por lo que en general no es adecuada para pacientes embarazadas. Una rara excepción son las mujeres embarazadas que hayan sido sometidas previamente a tratamiento ablativo de la enfermedad de Graves, pero que todavía produzcan TSHRAB, que pueden inducir hipertiroidismo exclusivamente en el feto.

Todas las pacientes embarazadas con enfermedad de Graves manifiesta deben ser tratadas en colaboración con obstetras con experiencia en técnicas modernas de seguimiento intrauterino para la detección de disfunción tiroidea fetal. Entre ellas se suelen encontrar la determinación de la frecuencia cardíaca fetal y la evaluación del crecimiento fetal mediante ecografía. Con los sistemas más avanzados de ecografía suele ser posible detectar la presencia de bocio fetal. El bocio fetal puede deberse al efecto estimulante de los TSHRAB maternos que atraviesan la placenta o consecuencia de los fármacos antitiroideos que se administren a la madre. En algunas ocasiones, puede estar indicada la cordocentesis para la realización de pruebas de función tiroidea fetal. Lo estricto que ha de ser el seguimiento depende del grado de hipertiroidismo existente, que es indicativo de la potencia de los TSHRAB presentes, y del incremento de la concentración de TSHRAB circulantes en madres tratadas previamente por enfermedad de Graves. En una reciente revisión sistemática se ha demostrado que valores de TSHRAB más de 3,7 veces superiores a lo normal pueden ir asociados a tirotoxicosis fetal.²⁸¹ Esto concuerda con las directrices de la American Thyroid Association, que recomiendan el seguimiento fetal en madres con concentraciones de TSHRAB más de tres veces superiores al límite alto de normalidad en cualquier momento del embarazo.²³⁵

Yoduro y β -bloqueantes

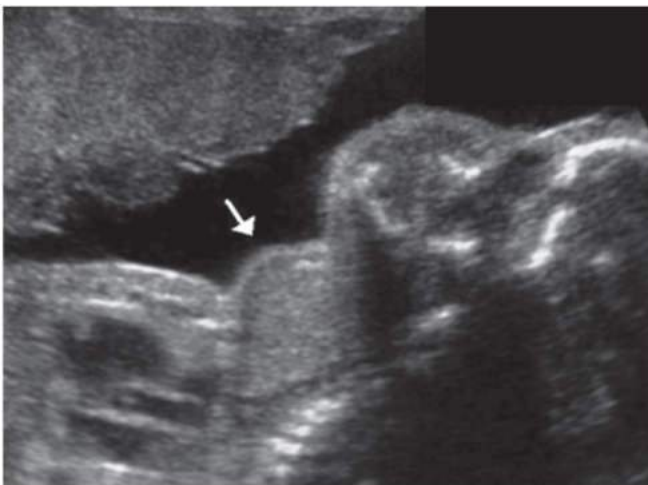
Obviamente, el yodo radiactivo está contraindicado en el embarazo, aunque no se han detectado daños tras la utilización de dosis diagnósticas de ¹²³I.²⁸² El propio yoduro no debería utilizarse como tratamiento durante más de 2 o 3 semanas en mujeres embarazadas, porque atraviesa con facilidad la barrera placentaria y puede originar un bocio de gran tamaño que, a su vez, puede obstruir de la vía aérea del neonato. La administración de grandes cantidades de yoduro está contraindicada en el último mes del embarazo, pero pueden administrarse antes en situaciones de urgencia. La utilización de propranolol u otros β -bloqueantes en mujeres embarazadas con hipertiroidismo ha sido motivo de controversia. Según la experiencia de algunos, puede provocar retrasos en el crecimiento intrauterino, retardar el desarrollo pulmonar e inducir hipoglucemia o depresión neonatal,²⁸³ pero hay estudios extensos que indican que sí que se puede utilizar con seguridad durante períodos cortos de tiempo o en dosis muy pequeñas.^{284,285}

Cirugía

La cirugía no es aconsejable durante el primer y el tercer trimestre, por el peligro de aborto espontáneo y parto prematuro, respectivamente. La cirugía puede ser exitosa durante el segundo trimestre, pero, siempre que sea posible, es preferible evitar intervenciones mayores durante el embarazo. No obstante, si las dosis de fármacos antitiroideos que hay que administrar son muy altas o estos no se pueden utilizar, la cirugía puede estar indicada. Se puede preparar a la paciente mediante la administración de yoduro entre 7 y 10 días para ayudar a las pacientes con tiroides grandes y muy vascularizados. Es importante tener en cuenta que la cirugía tiroidea puede solucionar el hipertiroidismo materno, pero que los TSHRAB no desaparecerán inmediatamente. Por tanto, la estimulación de la tiroides fetal puede persistir, y la interrupción de la administración de fármacos antitiroideos a la mujer embarazada puede conducir a un hipertiroidismo exclusivamente fetal, especialmente en madres con concentraciones elevadas de TSHRAB.²⁸⁶

Consecuencias del tratamiento excesivo

La influencia del hipotiroidismo materno en el desarrollo cerebral del feto y la consecuente disminución del CI de los hijos de madres



• **Figura 12.17** Vista sagital de un feto de 23,9 semanas que muestra un gran bocio (flecha) que impide la flexión del cuello. (Tomado de Mayoral-Lynn KA, Rohrs JH III, Cruz AC, et al. Antenatal diagnosis and treatment of a dyshormonogenetic fetal goiter. *J Ultrasound Med.* 2009;28:67-71.)

hipotiroideas se abordan en el capítulo 13. No es preciso recordar que el uso excesivo de fármacos antitiroideos durante el embarazo puede acarrear las mismas consecuencias. Existen muchos datos que indican que antiguamente, y en lo que respecta al feto, se trataba en exceso a las mujeres embarazadas con enfermedad de Graves, como indican las concentraciones de TSH elevadas transitoriamente que aparecen en las pruebas de cribado neonatal.²⁸⁷ Este es otro motivo para preferir que las pacientes se encuentren en un estado ligeramente hipertiroides en lugar de en un estado ligeramente hipotiroideo.

Enfermedad de Graves durante el período posparto

Cambios de la respuesta inmunitaria durante el período posparto

Como se ha indicado anteriormente, el embarazo conlleva una serie de cambios inmunitarios como respuesta a influencias placentarias y a los antígenos paternos y que tienen por objeto evitar el rechazo de un feto extraño. Entre estos cambios se encuentran el incremento de la actividad de las células T reguladoras y una permuta de células Th1 por células Th2, lo que conjuntamente conduce a disminución de todas las respuestas autoinmunitarias que queda reflejada en el acusado descenso de la cantidad de autoanticuerpos tiroideos.²⁵¹ Tras el parto, estos cambios inmunitarios van revirtiendo lentamente y la situación vuelve a la normalidad, pero solo tras un período de exacerbación de la respuesta autoinmunitaria en que se producen marcados incrementos de la cantidad de células T y de la actividad de los autoanticuerpos. Es en este momento, entre 4 y 12 meses después del parto, cuando se manifiesta la tirotoxicosis *de novo* o recurrente. Esta disfunción tiroidea puede ser transitoria o permanente.

Tiroiditis posparto transitoria

La tiroiditis posparto transitoria sigue siendo la forma más frecuente de hipertiroidismo durante el puerperio y suele preceder a un período de hipotiroidismo.²⁸⁸ La tirotoxicosis transitoria se debe a la destrucción de células tiroideas y puede aparecer en entre el 5 y el 10% de las pacientes entre los 4 y los 12 meses siguientes al parto.²⁸⁹ Estas cifras se pueden duplicar en pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias. No obstante, el retorno rápido a un hipertiroidismo de Graves verdadero es menos frecuente, pero depende también de los cambios subsiguientes en la respuesta inmunitaria.

Presentación de la enfermedad de Graves posparto

Un alto porcentaje de mujeres con enfermedad de Graves y edades comprendidas entre los 20 y los 35 años presentan antecedentes de embarazo en los 12 meses anteriores a la aparición de la enfermedad de Graves.^{290,291} Parece que el embarazo y el puerperio influyen también en el curso de la enfermedad de Graves preexistente. Las pacientes que presentan remisión clínica durante el embarazo tienden a desarrollar recidivas durante el período posparto. En 41 embarazos de 35 pacientes en remisión, el 78% tuvieron que ser atendidas al desarrollar tirotoxicosis durante el período posparto. Las pacientes con enfermedad de Graves y tirotoxicosis posparto se han clasificado en tres categorías: 1) algunas presentan hipertiroidismo recurrente persistente con elevación de la RAIU (enfermedad de Graves clásica); 2) otras presentan un trastorno transitorio asociado a una RAIU normal o alta (enfermedad de Graves transitoria), y 3) algunas pacientes, especialmente las que tienen títulos más elevados de TPOAb, experimentan tirotoxicosis transitoria con un descenso de la RAIU (la fase tirotóxica de la tiroiditis posparto a la que se ha hecho referencia anteriormente). A su vez, esta fase puede ir seguida de una fase hipotiroidea.²⁹²

Asesoramiento preconcepción

Un problema particular relacionado con el hipertiroidismo y el embarazo es el que plantea la paciente que quiere quedar embarazada en el futuro próximo y se encuentra en las fases iniciales de remisión tras el tratamiento con fármacos antitiroideos o está siendo tratada con este tipo de fármacos debido a enfermedad de Graves activa.²⁹³ En el primer

caso, y aunque no sea lo deseable, se puede reanudar el tratamiento durante el embarazo si la paciente desarrolla tirotoxicosis sintomática. En el segundo caso, se debe considerar la posibilidad de adoptar alguna solución definitiva (tratamiento con yodo radiactivo o quirúrgico) para anticiparse a los complejos problemas que plantea el hipertiroidismo durante el embarazo. Como ocurre con el tratamiento de la enfermedad de Graves en general, antes de tomar estas decisiones se deben explicar claramente a la paciente las ventajas e inconvenientes de las distintas alternativas. Se debe indicar a las mujeres en edad fértil tratadas con fármacos antitiroideos que han de someterse a una prueba de embarazo en los primeros días de falta de una menstruación, si es que pueden encontrarse embarazadas, y que si el resultado es positivo deben acudir inmediatamente al médico para planificar el tratamiento subsiguiente. Si la mujer es tratada con yodo radiactivo poco antes de quedar embarazada, la oleada de TSHRAb que se produce 1 año después del tratamiento^{80,294} puede incrementar el riesgo de exposición fetal a altas concentraciones de estos anticuerpos. Siempre que se aplique un tratamiento con yodo radiactivo, se debe retrasar el embarazo al menos 6 meses y hasta que se haya restaurado una función tiroidea normal mediante tratamiento de reemplazo.

Lactancia y fármacos antitiroideos

Los estudios más antiguos indicaban que la leche de las mujeres tratadas con metimazol o PTU durante la lactancia contenía cantidades relativamente mayores del primero que del segundo, pero en estudios más recientes se ha comprobado que apenas existen diferencias en este sentido entre ambos fármacos.^{265,295,296} En algunas ocasiones se recomienda que las mujeres tratadas con dosis altas de fármacos antitiroideos no amamenten a sus hijos, dadas las dificultades que plantea el seguimiento de la función tiroidea de los lactantes. Las dosis de fármaco que se transfieren a través de la leche son muy pequeñas, y no se han descrito efectos adversos neurológicos ni de ningún otro tipo en neonatos cuyas madres estaban siendo tratadas con fármacos antitiroideos.²⁹⁷

Hipertiroidismo hereditario de origen no inmunitario

En algunas familias se ha descrito una hiperplasia difusa tóxica de la glándula tiroidea sin las características de una enfermedad autoinmunitaria, que parece que se transmite con carácter autosómico dominante.²⁹⁸⁻³⁰⁰ Se han detectado diversas mutaciones genómicas del gen *TSHR*, como consecuencia de las cuales los TSHR están activados constitutivamente y de forma diferente en cada una de las familias.³⁰¹ También se han descrito mutaciones recesivas en ambos cromosomas causantes de hipertiroidismo en la prole de padres eutiroideos. Estas mutaciones con ganancia de función afectan principalmente a las regiones transmembrana del TSHR, y son parecidas a las mutaciones somáticas propias de los adenomas tóxicos, pero aparecen en la línea germinal.³⁰² El tratamiento consiste en la ablación mediante yodo radiactivo o en tiroidectomía, según la edad del paciente.

Bocio multinodular tóxico

El bocio multinodular tóxico es un trastorno en el que el hipertiroidismo procede de un bocio multinodular, generalmente de larga evolución, y es consecuencia de alguno de una serie de factores patógenos.³⁰³ Su incidencia depende en gran medida de la ingesta de yodo de la población.

Patogenia

La patogenia del bocio multinodular tóxico es inseparable de la del bocio multinodular no tóxico, que siempre es su predecesor y a partir del cual puede ir surgiendo lentamente. Las dos características principales de la enfermedad, la heterogeneidad estructural y funcional y la autonomía funcional, evolucionan a lo largo del tiempo; el incremento en el grado

de funcionamiento autónomo es la causa de que la enfermedad progrese de la fase no tóxica a la tóxica. Se han detectado en el bocio multinodular tóxico mutaciones somáticas del gen *TSHR* que se observaron por primera vez en los adenomas tóxicos,²⁹⁸ y parece que las mutaciones individuales difieren de nódulo a nódulo. No obstante, las mutaciones de *TSHR* se han detectado solo en el 60% de los nódulos tóxicos, y muy pocos se deben a mutaciones de las proteínas G. Por tanto, hay muchos nódulos que adquieren autonomía por causas indeterminadas,³⁰⁴ probablemente como consecuencia de mutaciones en otras partes de las vías de señalización.

Las gammagrafías con yodo radiactivo muestran la concentración del isótopo en uno o más nódulos discretos, mientras que la acumulación de yodo en otras partes de la glándula suele ser nula, debido a la supresión de la TSH por el hipertiroidismo. No obstante, el grado de hipertiroidismo puede ser variable, y la TSH puede estar inhibida total o parcialmente, por lo que la captura de fondo de radioisótopo también puede variar. El aspecto histopatológico de las zonas funcionales se puede parecer al de los adenomas, en el sentido de que suele estar bien delimitado. Suelen estar formadas por grandes folículos, en algunas ocasiones con epitelio hiperplásico, pero en este caso la arquitectura tampoco presenta buena correlación con el estado funcional. El tejido restante parece inactivo, y existen zonas de degeneración tanto en las regiones funcionales como en las no funcionales. Por tanto, desde un punto de vista fisiopatológico, estas glándulas tiroideas albergan múltiples adenomas solitarios hiperactivos e hipoactivos dispersos en una masa de tejido tiroideo normal sometido a supresión.

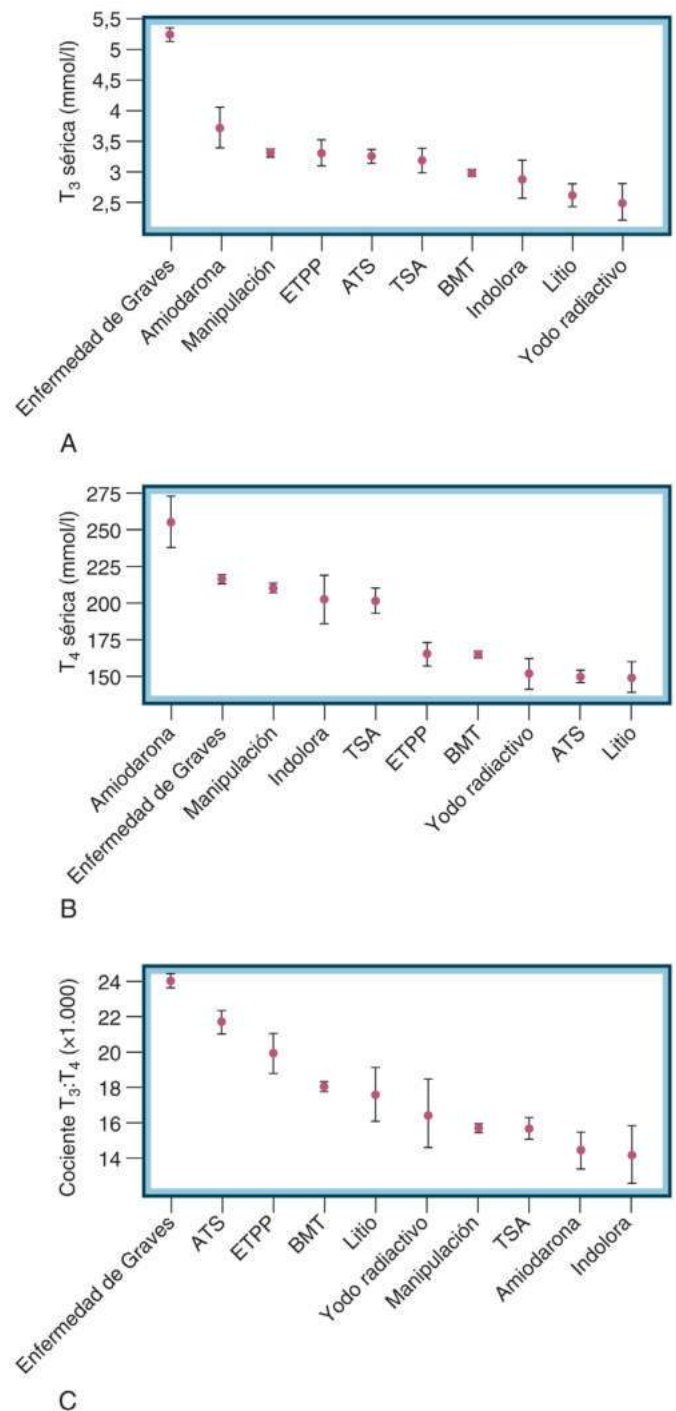
Presentación clínica

La sobreproducción de hormonas tiroideas en el bocio multinodular tóxico no suele ser tan pronunciada como en la enfermedad de Graves, y la presentación de la enfermedad es de carácter más leve (fig. 12.18); además, el bocio multinodular tóxico suele afectar a pacientes de más de 50 años que han padecido bocio multinodular no tóxico desde mucho tiempo atrás (fig. 12.19). Al igual que su predecesor, el bocio multinodular tóxico es más frecuente en mujeres que en hombres (6:1).³⁰⁵ Algunas veces, el hipertiroidismo se manifiesta súbitamente, a menudo tras la exposición a cantidades de yodo superiores a las habituales, como al administrar ciertos medios de contraste para TC, lo que permite a los focos autónomos incrementar la producción de hormona hasta alcanzar concentraciones tóxicas y que pueden simplemente exacerbar un hipertiroidismo leve preexistente (v. «Hipertiroidismo inducido»). Las concentraciones séricas de T_4 y T_3 pueden estar incrementadas solo marginalmente, y la principal anomalía puede ser la supresión de la TSH. La RAIU total es normal o está solo ligeramente incrementada, a no ser que se haya producido una exposición a yoduro.

El bocio multinodular tóxico también se puede presentar como parte de la enfermedad de Graves, en presencia de TSHRAb estimulantes.³⁰⁶ Probablemente esto represente la presencia de dos enfermedades diferentes, aunque los TSHRAb son capaces de estimular el crecimiento, pero esto debería afectar a todas las células. El bocio multinodular tóxico por sí solo no da lugar a oftalmopatía infiltrante, y la coexistencia de los dos trastornos es señal de existencia de enfermedad de Graves.

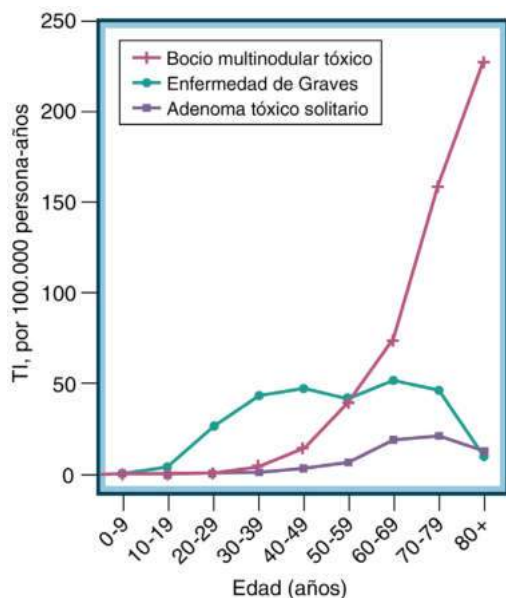
Muchas veces las manifestaciones predominantes son cardiovasculares, posiblemente debido a la edad de los pacientes, y consisten en fibrilación auricular o taquicardia con o sin insuficiencia cardíaca. Son frecuentes la debilidad y la pérdida de masa muscular, lo que se denomina *tirotoxicosis apática u ocula*. Las manifestaciones nerviosas son menos prominentes que en los pacientes más jóvenes con tirotoxicosis, pero la fragilidad emocional puede ser acusada, y en algunos casos es la osteoporosis la que lleva a realizar pruebas de función tiroidea y, finalmente, al diagnóstico. Dadas las características físicas de la glándula tiroidea y su frecuente expansión retroesternal, los síntomas obstructivos son más frecuentes que en la enfermedad de Graves.

En la palpación, las características del bocio son las mismas que las de los bocios multinodulares de naturaleza no tóxica, más frecuentes.



• **Figura 12.18** T_3 sérica (A), T_4 sérica (B) y cociente $T_3:T_4$ (C) en 10 tipos de hipertiroidismo. Se muestran los valores medios (\pm EEM). ATS, adenoma tóxico solitario; BMT, bocio multinodular tóxico; EEM, error estándar de la media; ETPP, enfermedad tiroidea posparto; TSA, tiroiditis subaguda; T_3 , triyodotironina; T_4 , tiroxina. (Tomado de Carlé A, Knudsen N, Pedersen IB, et al. Determinants of serum T_4 and T_3 at the time of diagnosis in nosological types of thyrotoxicosis: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:537–545.)

En al menos el 20% de los pacientes de más edad con tirotoxicosis, la glándula tiroidea presenta una consistencia firme e irregularidades, pero no hipertrofia. La gammagrafía y las ecografías sirven para confirmar el diagnóstico de bocio multinodular tóxico, diferenciándolo de los adenomas tóxicos solitarios y de la enfermedad de Graves.



• **Figura 12.19** Ejemplo de las tasas de incidencia (TI) por edad de los tres tipos más comunes de hipertiroidismo. (Tomado de Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al. Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:801-809.)

Pruebas de laboratorio y diagnóstico diferencial

Todos los pacientes con bocio multinodular deben ser sometidos anualmente a una determinación de TSH sérica. En caso de supresión de la TSH, se debe determinar la T_4 libre. Los valores intermedios de TSH sérica, entre 0,1 y 0,4 mU/l, no suelen ir asociados a sintomatología clínica de importancia. Estos pacientes presentan autonomía tiroidea, pero no tirotoxicosis (v. «Hipertiroidismo subclínico»). En los pacientes con tirotoxicosis manifiesta, una RAIU con gammagrafía sirve para calcular la dosis de ^{131}I que hay que administrar, así como para identificar los nódulos que funcionan autónomamente. A continuación, se puede proceder al tratamiento con ^{131}I .

Tratamiento

El tratamiento del bocio multinodular tóxico con hipertiroidismo manifiesto puede ser tratado quirúrgicamente, con yodo radiactivo o con fármacos antitiroideos en algunos casos. La elección correcta depende de las preferencias del paciente y de los factores de riesgo que existan. Por ejemplo, una glándula en la que determinados nódulos muestran una captación significativamente alta de yodo radiactivo es ideal para el tratamiento con este último. Por el contrario, la cirugía sería más adecuada en el caso de una glándula grande con síntomas de compresión.¹³⁴

Tratamiento con yodo radiactivo

El yodo radiactivo puede ser el tratamiento de elección para pacientes con bocio multinodular tóxico, pese a que existen desacuerdos acerca del tamaño y el número de dosis que se requieren para conseguir una respuesta terapéutica.^{303,307} En EE. UU., la ingesta de yodo es mayor que en muchas regiones europeas, por lo que valores de RAIU de entre el 20 y el 30% no son infrecuentes. Estos pacientes requieren dosis importantes de yodo radiactivo para restaurar el estado eutiroideo, y es posible que necesiten incluso un segundo ciclo de tratamiento.

Como un buen número de pacientes con este trastorno padecen enfermedades cardíacas o son propensos a desarrollarlas, la administración de yodo radiactivo debe ir precedida por un tratamiento antitiroideo con metimazol hasta conseguir que la actividad metabólica sea casi normal, pero manteniendo la supresión de la TSH para

evitar la captación de yodo por parte del tejido tiroideo normal. La medicación debe ser interrumpida entonces durante al menos 4-7 días antes de administrar el yodo radiactivo. Una semana más tarde se puede reanudar la administración del fármaco antitiroideo para controlar la tirotoxicosis hasta que el yodo radiactivo haga efecto, lo que suele tardar entre 3 y 4 meses. Una disminución del tamaño de los nódulos hiperactivos es una buena señal. Llegado ese momento, se puede ir interrumpiendo escalonadamente la administración del fármaco antitiroideo, pero, si transcurridos 6 meses la concentración de TSH se mantiene por debajo de 0,1 mU/l, puede ser necesario administrar una segunda dosis.

Cirugía

Se suele recomendar el tratamiento quirúrgico después de una preparación preoperatoria adecuada para pacientes con grandes bocios o signos de obstrucción. En estos pacientes, se recomienda realizar una TC o una RM para definir la extensión del bocio y la idoneidad de las paredes traqueales. Los estudios de función respiratoria también pueden ser interesantes para evaluar la conveniencia de la intervención quirúrgica. Los pacientes con bocios fijos, especialmente los parcialmente retroesternales, son candidatos a la cirugía debido al riesgo de una obstrucción más completa en caso de que el nódulo sangre. No obstante, cuando la cirugía está contraindicada, hasta los síntomas obstructivos más importantes pueden ser aliviados mediante un tratamiento adecuado con yodo radiactivo.³⁰⁸ Una última opción para pacientes mayores en los que tanto el tratamiento con yodo radiactivo como la cirugía estén contraindicados sería el tratamiento con bajas dosis de fármacos antitiroideos durante el resto de su vida.

Otras opciones de tratamiento

Fuera de EE. UU. existe mayor experiencia con nuevas opciones de tratamiento, como la ablación con etanol o con radiofrecuencia. Se ha obtenido éxito con estas técnicas en lo que concierne a la disminución del tamaño y de la actividad del nódulo. Sin embargo, su utilidad no se ha estudiado a fondo y, en principio, solo deberían utilizarse cuando no sea posible aplicar tratamientos mejor conocidos, como el yodo radiactivo, la cirugía o los fármacos antitiroideos, o cuando estos estén contraindicados.^{309,310}

Adenoma tóxico

Una tercera forma de hipertiroidismo, menos frecuente (~5% de los casos),³⁰⁵ es la debida a uno o más adenomas autónomos de la glándula tiroidea. En esta exposición, el término *adenoma tóxico* hace referencia a un tumor en una glándula tiroidea por lo demás normal. El trastorno suele deberse a un único adenoma que se puede palpar o visualizar ecográficamente en forma de nódulo solitario, por lo que en algunas ocasiones se lo denomina *nódulo solitario hiperfuncional* o *nódulo tóxico*. Ocasionalmente, pueden aparecer simultáneamente dos o tres adenomas de características parecidas.

Patogenia

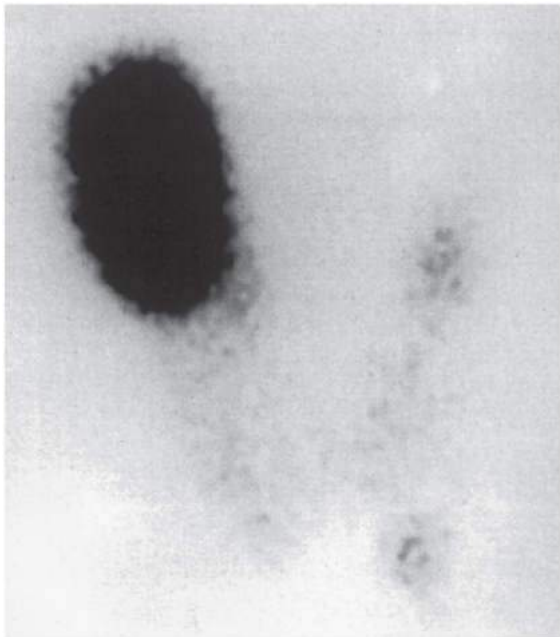
Los adenomas tóxicos son adenomas foliculares verdaderos (v. características histopatológicas en capítulo 14). La patogenia básica de muchos adenomas tóxicos (hasta el 70%) es la presencia de una de varias mutaciones puntuales somáticas en el gen *TSHR*, que generalmente afectan al tercer bucle transmembrana.^{301,311} Estas sustituciones de un único nucleótido provocan cambios de aminoácidos que dan lugar a la activación constitutiva de los TSHR en ausencia de TSH.³¹² Parece, por tanto, que el estado de los receptores de TSH es conmutado de *off a on* por una modificación alostérica. De la misma manera, al igual que estas mutaciones del gen *TSHR* de ganancia de función, existen también otras mutaciones de pérdida de función que originan hipotiroidismo (v. más adelante). Un pequeño número de adenomas

autónomos presentan mutaciones en los genes de las proteínas G estimulantes situados en vías descendentes del receptor de TSH que dan lugar a una situación parecida de activación constitutiva.³⁰⁴ Más recientemente, se han descubierto también mutaciones en los genes *EZH1* en adenomas tóxicos de pacientes con una mutación activadora de los receptores de TSH, lo que implica que puede existir un segundo requisito para la activación plena del fenotipo del adenoma tóxico.³¹³

Presentación clínica

El adenoma tóxico se presenta muchas veces en forma de un nódulo en un paciente con supresión de la TSH; en la ecografía se observa un nódulo solitario hipocógeno. La gammagrafía tiroidea con yodo radiactivo pone de manifiesto una región localizada en la que se acumula la radiactividad (fig. 12.20). Este trastorno puede aparecer en edades más tempranas que el bocio multinodular tóxico, y afecta principalmente a personas de entre 30 y 50 años.

Frecuentemente comienza como un bulto en el cuello que va creciendo lentamente durante mucho tiempo. Los adenomas no suelen producir tirotoxicosis hasta que su diámetro no alcanza los 3 cm;³⁰³ hasta ese momento, los pacientes presentan hipertiroidismo subclínico. El adenoma puede experimentar espontáneamente necrosis central y hemorragia, lo que alivia la tirotoxicosis, y el resto de la tiroides puede reanudar su función normal. La zona hemorrágica puede calcificarse, y entonces es posible visualizarla ecográficamente. La calcificación suele ser macroscópica e irregular, y no se parece a la calcificación finamente puntiforme propia de los tumores papilares. Las manifestaciones clínicas periféricas del adenoma tóxico son generalmente más leves que las de la enfermedad de Graves, y son notables por la ausencia de orbitopatía y miopatía infiltrante, aunque sí que pueden aparecer manifestaciones cardiovasculares.



• **Figura 12.20** La gammagrafía tiroidea con yodo radiactivo (^{123}I) muestra un nódulo caliente hiperactivo compatible con los hallazgos de la exploración física y un ligero sombreado que corresponde a la actividad residual de la glándula suprimida. Se trata de un caso infrecuente, en el que la enfermedad de Graves apareció unos meses después de la administración por vía oral de un medio de contraste. (Tomado de Soule J, Mayfield R. Graves' disease after ^{131}I therapy for toxic nodule. *Thyroid*. 2001;11:91-92.)

Pruebas de laboratorio

Los resultados de las pruebas de laboratorio dependen del estadio y la funcionalidad del adenoma. Al principio, las concentraciones séricas de hormonas tiroideas son normales, excepto por una ligera supresión de la TSH sérica. Este dato, junto con una ecografía para descartar la existencia de nódulos múltiples, confirma el diagnóstico. Más adelante, la gammagrafía puede poner de manifiesto la acumulación de radioisótopo en el nódulo palpado, pero esto no es obvio hasta la supresión completa de la TSH. Si el nódulo sigue creciendo, el hipertiroidismo manifiesto va acompañado de una elevación de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas. En algunas ocasiones, la concentración sérica de T_4 libre es normal, y solo se encuentra elevada la T_3 (tirotoxicosis T_3). Raras veces coexisten en una misma glándula tiroidea un carcinoma tiroideo incidental y un adenoma hiperactivo. La incidencia de carcinoma en estos nódulos es baja, pero hay ciertos indicadores clínicos de malignidad cuando esto ocurre. Por tanto, si el nódulo no es extirpado quirúrgicamente, es conveniente realizar un seguimiento para estar atento a la aparición de cualquier característica clínica o radiológica de malignidad.³¹⁴

Tratamiento

Aunque los adenomas hiperactivos pueden originar finalmente hipertiroidismo clínico, algunos lo hacen con mucha lentitud y otros ni siquiera llegan a producirlo.³⁰³ Por tanto, el tratamiento de pacientes asintomáticos con adenomas funcionales se ha de diseñar según la situación concreta de cada paciente. En teoría, los individuos clínicamente eutiroideos que no quieran someterse a tratamiento con yodo radiactivo o quirúrgico han de ser vigilados mediante controles anuales. No obstante, una supresión de la TSH por debajo de lo normal (especialmente si llega a $< 0,1$ mU/l) es señal de hipertiroidismo, y puede ser necesario el tratamiento. Existen dos tratamientos definitivos: yodo radiactivo y cirugía.

Tratamiento con yodo radiactivo

Dada la especificidad del tratamiento con yodo radiactivo, los nódulos tiroideos activos pueden ser tratados de esta manera. En principio, la radiación ha de ir dirigida exclusivamente al tejido enfermo. Esto es así porque la supresión de la TSH impide que el tejido tiroideo normal que rodea al nódulo capte el exceso de yodo radiactivo. Sin embargo, esta supresión puede no ser total, y una proporción importante de pacientes tratados con yodo radiactivo desarrollan insuficiencia tiroidea. El tratamiento con ^{131}I es adecuado para pacientes de más de 18 años con nódulos de 5 cm de diámetro o menores, siempre y cuando el paciente acepte el riesgo de posible hipotiroidismo. Para este tipo de lesiones se administran dosis de yodo radiactivo suficientes para que en el plazo de 24 h se acumulen en el nódulo entre 300 y 370 MBq (8-10 mCi), de acuerdo con la capacidad de captación.³⁰³ Las dosis más elevadas incrementan la tasa de éxito del tratamiento del hipertiroidismo, pero también incrementan la incidencia de hipotiroidismo.³¹⁶ La TSH recombinante se emplea en el bocio multinodular no tóxico para promover la RAIU y evitar así la administración de dosis muy altas de yodo radiactivo, pero en este caso no puede utilizarse, porque dirigiría el yodo radiactivo hacia el tejido tiroideo normal circundante. La posibilidad de desarrollo de hipotiroidismo hace aconsejable el seguimiento de los pacientes durante mucho tiempo.

Cirugía

Los nódulos tóxicos pueden ser tratados con facilidad mediante extirpación quirúrgica. La realización de una hemitiroidectomía puede prevenir el desarrollo a largo plazo de hipotiroidismo, y con las técnicas quirúrgicas modernas puede llevarse a cabo sin ingreso hospitalario o incluso utilizando anestesia local. La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección en pacientes de menos de 18 años, para evitar las consecuencias a largo plazo de la radiación, incluidos los efectos

sobre el tejido de alrededor del nódulo. El adenoma tóxico no presenta hipervascularización difusa, por lo que no es necesaria la preparación preoperatoria con yodo. No obstante, en el caso de pacientes con tirotoxicosis manifiesta, es preciso restaurar la normalidad metabólica antes de la intervención con fármacos anti-tiroideos.

Hipertiroidismo subclínico

Definición

La disponibilidad de sistemas de alta sensibilidad para la determinación de la TSH ha permitido detectar hipertiroidismos leves, en los que no hay signos ni síntomas de tirotoxicosis, pero en los que la TSH sérica se encuentra por debajo de lo normal, aunque las concentraciones séricas de hormonas tiroideas libres sean normales. El término *subclínico* realmente no es adecuado, ya que este trastorno se define por sus características bioquímicas, por lo que sería preferible utilizar el término *disfunción tiroidea leve*.³¹⁷ No obstante, todavía no está claro si clasificamos a estos pacientes como hipertiroides leves sencillamente porque nuestra metodología para detectar las consecuencias fisiológicas del exceso de hormonas tiroideas tiene menos sensibilidad que las pruebas que utilizamos para detectar cambios en la TSH. Esto se complica aún más si tenemos en cuenta que el eje hipotalámico-hipofisario es sensible tanto a la T₄ libre como a la T₃ libre, mientras que los tejidos periféricos, como el corazón, son sensibles principalmente a la T₃ libre (v. capítulo 11).^{318,319} Es fácil comprender que, dada la gran amplitud del rango de normalidad de la concentración de hormonas tiroideas libres, en un individuo en el que la concentración de T₄ libre necesaria para suprimir la secreción de TSH se encuentre próxima al límite bajo del rango de normalidad de la T₄ libre, la concentración de TSH se reducirá si la concentración de T₄ libre se incrementa en un 50%, aunque esta concentración esté todavía dentro del rango de normalidad. De hecho, en pacientes con hipotiroidismo primario, la administración de pequeñas cantidades adicionales de levotiroxina a individuos con TSH normal provoca descensos de la TSH por debajo de lo normal sin que la T₄ libre supere su límite alto de normalidad.³¹⁸ Por tanto, la falta de biomarcadores periféricos de alta sensibilidad hace difícil determinar si todos los tejidos se encuentran afectados por el estado hipertiroides cuando la TSH se encuentra suprimida.

Por otra parte, en los ya clásicos estudios de la población de Framingham de más de 60 años, la incidencia acumulada de fibrilación auricular a los 10 años en pacientes con concentraciones séricas de TSH de 0,1 mU/l o menores fue del 28%, mientras que solo ascendió al 11% en los que tenían concentraciones séricas de TSH comprendidas entre 0,1 y 0,4 mU/l. La incidencia entre estos últimos fue solo ligeramente superior a la de la población normal.^{10,11} En otro estudio prospectivo se han obtenido resultados parecidos.¹¹ Además, la insuficiencia cardíaca es la principal causa de incremento de la tasa de mortalidad tanto en el hipertiroidismo manifiesto como en el leve.³²⁰ Analizados conjuntamente, estos datos indican que la supresión de la TSH implica la existencia de hipertiroidismo cardíaco.

La densidad ósea es otro de los puntos finales utilizados en estos estudios, porque es bien sabido que las hormonas tiroideas inducen una resorción neta de hueso cortical³²¹ y que la ausencia de TSH puede guardar alguna relación con este fenómeno.³⁴ Hay varios estudios en los que se demuestra que la densidad ósea es menor en los pacientes con tirotoxicosis leve, aunque en otros estudios esto no ha podido ser confirmado.^{38,322} Esta es una cuestión de gran interés, ya que el trastorno es mucho más prevalente que la tirotoxicosis manifiesta (0,7% de la población en el estudio NHANES III), y puede acarrear importantes consecuencias en lo que respecta al coste del diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento.³²³ En general, la normalización de la función tiroidea en mujeres posmenopáusicas con hipertiroidismo subclínico parece que mejora la densidad ósea y determinados aspectos del funcionamiento cardíaco.³²⁴

A la vista de todos estos datos, el tratamiento de los pacientes de más edad generalmente sería deseable, pero desgraciadamente no se han llevado a cabo estudios extensos aleatorizados y a largo plazo que permitan llegar a conclusiones basadas en la evidencia acerca de la relación coste-beneficio de estos posibles tratamientos.^{325,326}

Diagnóstico

El diagnóstico del hipertiroidismo subclínico requiere realizar varias pruebas espaciadas algunos meses entre sí que pongan de manifiesto concentraciones bajas de TSH en presencia de concentraciones normales de T₄ y T₃ libre. En varios estudios se ha demostrado que la supresión de la TSH se puede corregir espontáneamente a lo largo de varios años, especialmente en pacientes sin bocio nodular.^{327,328} Como ocurre en la tirotoxicosis manifiesta, hay dos posibles orígenes del exceso de hormonas tiroideas, el endógeno y el exógeno. En un estudio de más de 25.000 individuos asistentes a congresos de salud en Colorado, el 58% de los que presentaban una TSH inferior a 0,3 mU/l estaban siendo tratados con hormonas tiroideas.³²⁹ Cuando esto no se hace intencionadamente para tratar un carcinoma tiroideo persistente, es fácil solucionarlo controlando cuidadosamente la dosificación de la levotiroxina mediante la determinación de las concentraciones séricas de TSH. La tirotoxicosis subclínica de origen endógeno tiene las mismas causas que la tirotoxicosis manifiesta. En la población de más de 60 años, el bocio nodular es causa más probable de hipertiroidismo que en individuos más jóvenes, especialmente en EE. UU.

Tratamiento

No existen datos suficientes que permitan afirmar que los individuos con concentraciones séricas de TSH superiores a 0,1 mU/l debidas a hipertiroidismo obtendrán beneficio alguno por ser tratados.^{134,325} No obstante, en pacientes de más de 65 años con enfermedades cardíacas u osteoporosis sí que se puede considerar la posibilidad de instaurar un tratamiento. Cada vez hay más datos que indican que es conveniente tratar a los individuos de más de 65 años con concentraciones persistentemente bajas de TSH, inferiores a 0,1 mU/l (en presencia de hormonas tiroideas libres normales), así como a los menores de 65 años que padezcan o presenten riesgo de enfermedad cardíaca o que tengan grave peligro de osteoporosis.¹³⁴

Averiguar la causa del hipertiroidismo permite valorar mejor los posibles riesgos del tratamiento. En un extremo, el tratamiento de la enfermedad de Graves leve con yodo radiactivo suele originar hipotiroidismo, mientras que esto no suele ocurrir en pacientes con bocio multinodular tóxico. Por ello, es posible que la mejor decisión en el caso de un paciente asintomático con enfermedad de Graves leve sea un seguimiento cuidadoso durante varios años, a la espera de una posible remisión espontánea;³³⁰ si se considera necesario instaurar un tratamiento, la posibilidad de que se produzca una remisión prolongada tras un ciclo de tratamiento con fármacos anti-tiroideos hace interesante esta opción. Por el contrario, los pacientes con hipertiroidismo subclínico debido a bocio nodular tóxico o a un adenoma solitario hiperactivo muchas veces pueden ser tratados con una única dosis de yodo radiactivo con riesgo relativamente bajo de desarrollo posterior de hipotiroidismo. Por ello, el umbral para el tratamiento de estos pacientes es más bajo. Como siempre, es esencial comentar al paciente las razones que hacen preciso el tratamiento, sus riesgos y sus ventajas, y uno se debe dejar guiar por el sentido común, y no solo por un resultado analítico anómalo.³³¹

Hipertiroidismo inducido

La incidencia del hipertiroidismo muestra generalmente una correspondencia con el aporte nutricional de yodo en cada población. Esta incidencia es menor en los países en que se ingieren cantidades

suficientes de yodo y mayor en los que el aporte es exiguo, debido principalmente al elevado número de casos de enfermedad tiroidea nodular en las personas de edad más avanzada.^{332–334} Así, en China, la prevalencia de hipertiroidismo manifiesto y subclínico es mayor en las regiones deficitarias en yodo que en la que no lo son.³³⁵ La utilización de alimentos reforzados con yodo en regiones en las que la ingesta es insuficiente conduce a un aporte adecuado de este, pero va asociada a un incremento transitorio de la incidencia de hipertiroidismo (debido principalmente a bocio nodular tóxico); sin embargo, a largo plazo, la incidencia de hipertiroidismo puede ser inferior a la inicial, debido a la disminución de la prevalencia de nódulos tiroideos en la población.^{99,333} La exposición a cantidades farmacológicas de yodo puede provocar ocasionalmente tirotoxicosis inducida por yodo (TIY), denominada también *de Jod-Basedow*, más frecuentemente en regiones deficitarias en yodo que en las que no lo son.^{336,337} El riesgo es mayor en personas de edad avanzada con enfermedad tiroidea nodular o enfermedad de Graves latente (es decir, con funcionamiento tiroideo autónomo y TSH baja). Estos pacientes con enfermedades tiroideas subyacentes pueden presentar una captación de yodo radiactivo normal o incluso elevada. Por el contrario, la captación de yodo radiactivo es baja en pacientes con TIY sin enfermedad tiroidea previa, debido obviamente al efecto citotóxico del exceso de yodo sobre las células tiroideas, que conduce a tiroiditis destructiva. La TIY suele desaparecer espontáneamente a los 6 meses.

Muchos fármacos contienen grandes cantidades de yodo; entre ellos se encuentran los expectorantes, los comprimidos a base de algas y los medios de contraste yodados. El riesgo de desarrollo de TIY en regiones deficitarias en yodo y en una población no seleccionada tras una angiografía coronaria es del 0,3%.³³⁸ El tratamiento de pacientes con autonomía tiroidea antes de la angiografía coronaria (con 20 mg de metimazol y/o 900 mg de perclorato sódico, iniciando el tratamiento el día previo a la angiografía y prolongándolo durante 2 semanas) no fue eficaz para la prevención de la TIY.^{339,340} Por ello, en lugar de la profilaxis se recomienda una cuidadosa vigilancia de los pacientes de alto riesgo, administrando β -bloqueantes si se presenta la tirotoxicosis.³⁴¹

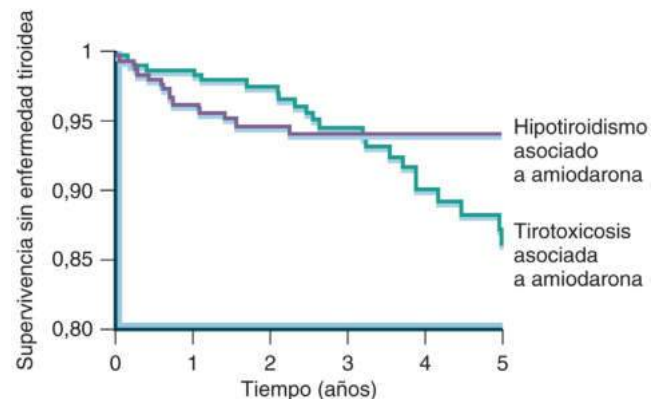
Tirotoxicosis inducida por amiodarona

La amiodarona es un potente fármaco antiarrítmico de clase III. Induce efectos de tipo hipotiroideo, como bradicardia, disminución de la demanda de oxígeno del miocardio, prolongación de los potenciales de acción cardíacos e hipercolesterolemia;³⁴² estos efectos pueden ser contrarrestados por las hormonas tiroideas. Su principal metabolito es la desetilamiodarona, que actúa como inhibidor competitivo de la T_3 en los receptores de hormonas tiroideas α ($TR\alpha$) y como inhibidor no competitivo de la T_3 en los $TR\beta$.³⁴³ Por ello, uno de los mecanismos de acción de la amiodarona podría ser la inducción de un estado de tipo hipotiroideo en los tejidos extratiroideos. Este fármaco contiene un 37% de yodo en peso y genera exceso de yodo; un comprimido diario de 200 mg libera 6 mg de yodo. La amiodarona ejerce efectos obligatorios y facultativos sobre la tiroides. Los efectos obligatorios son los que afectan a cualquiera a quien se administre el fármaco. Consisten en una elevación transitoria de la TSH sérica hasta valores de entre 5 y 10 mU/l, que se debe al efecto de Wolff-Chaikoff inducido por la sobrecarga de yodo, y que generalmente va seguida de un escape del efecto de Wolff-Chaikoff y de la normalización espontánea de la TSH en el plazo de 3 meses. Las concentraciones de T_4 total y libre y de T_3 inversa se incrementan, mientras que las de T_3 total y libre se encuentran reducidas debido a la disminución de la velocidad de aclaramiento metabólico de la T_4 y a la inhibición de la desyodasa hepática de tipo 1. Los efectos facultativos de la amiodarona afectan solo a una parte de los pacientes. El hipotiroidismo inducido por amiodarona (HIA) se debe a la imposibilidad de escape del efecto de Wolff-Chaikoff. Se presenta especialmente en mujeres con anticuerpos frente a la TPO y

es más prevalente en regiones en las que la ingesta de yodo es suficiente. Por el contrario, la tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA) es más prevalente en las regiones deficitarias en yodo. La TIA de tipo 1 se debe a un exceso de yodo añadido a una enfermedad tiroidea preexistente, como la enfermedad de Graves o el bocio no tóxico. La TIA de tipo 2 se debe a los efectos tóxicos de la amiodarona sobre las células tiroideas, que dan lugar a tiroiditis destructiva transitoria.³⁴⁴

Epidemiología y cribado

En un estudio prospectivo con una mediana del tiempo de seguimiento de 3,3 años, en una región con una ingesta diaria media de yodo de 150 μ g, un 8% de los pacientes tratados con amiodarona desarrollaron TIA, y un 6%, HIA.³⁴⁵ La tasa de incidencia de la TIA fue 1,9 por cada 100 persona-años, y la del HIA, 1,6 por cada 100 persona-años (fig. 12.21). Es sorprendente que no se detectaran nuevos casos de HIA después de 2 años de tratamiento con amiodarona, mientras que la continuación del tratamiento sí que siguió dando lugar a la aparición de nuevos casos de TIA.^{345,346} Por tanto, uno de cada cinco o seis pacientes tratado con amiodarona desarrollará disfunción tiroidea manifiesta. Por ello, se recomienda determinar la TSH antes de iniciar el tratamiento con amiodarona y a intervalos regulares mientras dure este.³⁴⁷ Aun así, las limitaciones de las pruebas estándar son de dos tipos. En primer lugar, la TIA de tipo 2 muchas veces surge de forma súbita e impredecible. Puede aparecer poco tiempo después de un análisis de sangre con una TSH perfectamente normal, que, por tanto, podría dar una falsa sensación de seguridad. En segundo lugar, la supresión de la TSH puede simplemente ser señal de hipertiroidismo subclínico, que revierte espontáneamente a una TSH normal en entre el 30 y el 50% de los casos, aunque no se interrumpa el tratamiento con amiodarona.^{346,348} La TIA aparece sin TIA subclínica preexistente en el 64% de los pacientes, y solo el 25% de los pacientes con TIA subclínica progresan a TIA manifiesta.³⁴⁸ La TIA de tipo 1 aparece poco después del inicio del tratamiento con amiodarona (la mediana del tiempo de aparición es de 3,5 meses, y solamente en un caso tardó 2,5 años en manifestarse), mientras que la mediana del tiempo que transcurre hasta la aparición de la TIA de tipo 2 es de 30 meses.³⁴⁹ Hoy en día, la mayoría de los pacientes con TIA padecen TIA de tipo 2. Con objeto de evitar los efectos adversos a que da lugar el exceso de yodo, se ha desarrollado un análogo de amiodarona que no contiene yodo, denominado dronedarona. Sin embargo, las propiedades farmacológicas de la dronedarona no son iguales a las de la amiodarona, por lo que no ha conseguido desplazar a esta última en la práctica clínica.



• **Figura 12.21** Curva de Kaplan-Meier que describe las incidencias de tirotoxicosis e hipotiroidismo asociados a la administración de amiodarona. (Reproducido a partir de Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld AC, et al. Determinants of outcome of amiodarone-associated dysfunction. *Clin Endocrinol.* 2011;75:388–394.)

Diagnóstico

Aproximadamente la mitad de los pacientes con TIA experimentan molestias, fundamentalmente palpitaciones, pero también pérdida de peso y agitación.³⁴⁵ El diagnóstico bioquímico de la TIA se basa en la supresión de la TSH y en la elevación de la T₄L. Sin embargo, la T₃L puede ser normal, debido al efecto inhibitor del fármaco sobre la desyodasa de tipo 1, y se han descrito casos de toxicosis por T₄. Aunque en la actualidad parece que la TIA de tipo 1 es mucho menos frecuente que la de tipo 2, la identificación del tipo de que se trata sigue teniendo interés, ya que los tratamientos de los tipos 1 y 2 son diferentes. En la [tabla 12.10](#) se muestran las características diagnósticas. Los pacientes con la forma de tipo 2 no suelen presentar bocio ni anticuerpos tiroideos. La ecografía Doppler de flujo a color es un método no invasivo extraordinariamente útil que permite analizar la vascularización de la glándula tiroidea.

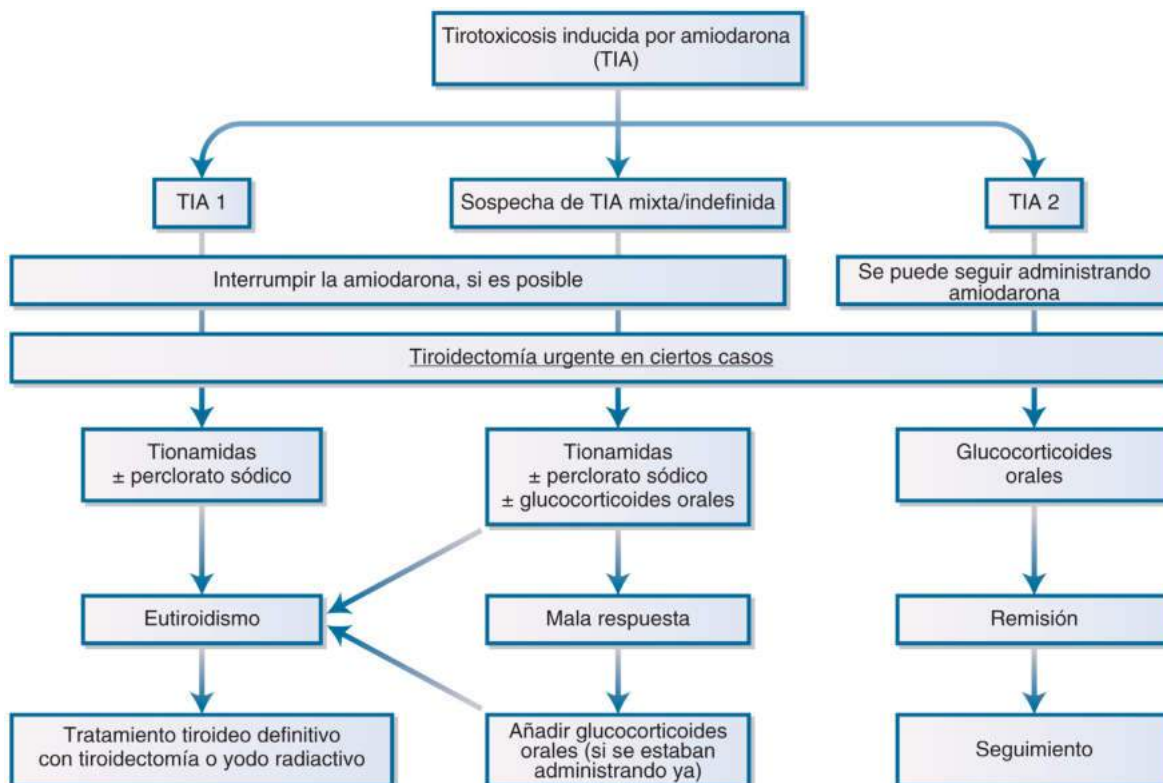
Tratamiento

Las directrices específicas de la ETA recomiendan tratar la TIA de tipo 1 con fármacos antitiroideos³⁴⁴ ([fig. 12.22](#)). La glándula tiroidea repleta de yodo de los pacientes con TIA es menos sensible al metimazol, y son necesarias dosis más altas, de entre 40 y 60 mg diarios, y administradas durante períodos más largos de lo normal. La respuesta al metimazol se puede potenciar administrando conjuntamente perclorato sódico (no disponible en EE. UU.), que inhibe inmediatamente la captación de más yodo por parte de la tiroides. Para minimizar sus efectos adversos, el NaClO₄ no se debe administrar durante más de 4 a 6 semanas en forma de una dosis diaria no mayor de 1 g (p. ej., dos dosis diarias de 500 mg). El propio tratamiento con amiodarona podría ser interrumpido, si es posible. El tratamiento de la TIA de tipo 2 es totalmente diferente. En este caso, el fármaco de elección es la prednisona por vía oral, en una dosis de 30 mg diarios.³⁴⁴ La administración de prednisona se puede

TABLA 12.10 Diferencias entre las tirotoxicosis inducidas por amiodarona de tipo 1 y de tipo 2

	TIA de tipo 1	TIA de tipo 2
Anomalía tiroidea subyacente	Sí	No
Aparición tras el inicio del tratamiento con amiodarona	Temprana (3 meses)	Tardía (30 meses)
Anticuerpos tiroideos	Presentes en la enfermedad de Graves	Generalmente ausentes
Ecografía Doppler de flujo a color	Alta vascularización	Baja o nula vascularización
Captación tiroidea de yodo radiactivo	Baja, normal, alta	Suprimida
Tratamiento de elección	Fármacos antitiroideos	Prednisona por vía oral
Continuación del tratamiento con amiodarona	No	Posible
Remisión espontánea	No	Frecuente
Hipotiroidismo subsiguiente	No	Posible (17%)
Tratamiento definitivo subsiguiente	Generalmente sí	No

TIA, tirotoxicosis inducida por amiodarona.



• **Figura 12.22** Algoritmo para el tratamiento de la tirotoxicosis inducida por amiodarona. (Reproducido a partir de Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018;7:55–66.)

empezar a reducir gradualmente cuando la TSH haya alcanzado la normalidad, lo que tarda unos 3 meses en suceder. Vista la naturaleza autolimitada de la TIA de tipo 2, no es preciso interrumpir el tratamiento con amiodarona en estos pacientes.³⁵⁰ El tiempo necesario para restaurar el estado eutiroideo en los pacientes con TIA de tipo 2 es independiente de si se interrumpe o no el tratamiento con amiodarona.

En algunas ocasiones es difícil averiguar si la TIA es de tipo 1 o 2, y también pueden aparecer formas mixtas. En estos casos se puede optar por el tratamiento triple (prednisona + metimazol + NaClO₄), así como cuando la respuesta al tratamiento es demasiado lenta. Algunos pacientes no evolucionan bien, y las directrices recomiendan practicar sin demora una tiroidectomía total a los pacientes con TIA y deterioro de la función cardíaca (disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) o enfermedad cardíaca subyacente grave, así como a aquellos en los que la tirotoxicosis es refractaria al tratamiento médico.³⁴⁴

Pronóstico

Los pacientes con TIA presentan más efectos adversos cardiovasculares graves que los pacientes que permanecen eutiroideos (31,6 frente a 10,7%; $p < 0,01$).³⁵¹ La mortalidad también es más elevada en pacientes con TIA con disfunción importante del ventrículo izquierdo (31% con fracción de eyección $< 50\%$ frente a 14% con fracción de eyección $\geq 50\%$).³⁵² La tiroidectomía total mejora la función cardíaca y la mortalidad, especialmente en los pacientes con fracciones de eyección preoperatorias inferiores al 40%.³⁵³

Una vez concluido con éxito el tratamiento de la TIA de tipo 1, es preferible llevar a cabo una ablación tiroidea con yodo radiactivo antes de reanudar el tratamiento con amiodarona.³⁵⁴ La continuación del tratamiento con amiodarona una vez curada una TIA de tipo 2 es factible; algunos pacientes experimentarán recurrencias de la TIA (6-18%), aparentemente menos grave y más fácil de tratar.^{354,355} El 17% de los pacientes con TIA de tipo 2 curados desarrollan hipotiroidismo permanente, que suele aparecer unos 10 meses después (rango 6-24 meses) de haber alcanzado el estado eutiroideo.^{350,356}

Hipertiroidismo debido a secreción de tirotrópina

Tumor hipofisario

La producción excesiva de TSH es un motivo extremadamente raro de hipertiroidismo. No obstante, los tumores hipofisarios tirótropos pueden originar este trastorno, que se puede presentar en forma de síndrome de tipo Graves con bocio difuso y considerable tirotoxicosis. Solamente el 1% de los adenomas hipofisarios son productores de TSH, y el 25% pueden secretar al mismo tiempo hormona del crecimiento o prolactina.³⁵⁷ Se han publicado recientemente unas directrices para el abordaje de este tipo de pacientes.³⁵⁸ Los estudios de laboratorio en los que la TSH es inapropiadamente detectable o está algo elevada en presencia de concentraciones altas de hormonas tiroideas deben ser confirmados primero para descartar posibles artefactos. Este trastorno se analiza con profundidad en el capítulo 9 y debe diferenciarse de los escasos pacientes que presentan resistencia a la hormona tiroidea (RTH).³⁵⁹⁻³⁶¹

Resistencia a la hormona tiroidea

En la actualidad se sabe que los síndromes de RTH se deben a mutaciones hereditarias de las dos isoformas de los receptores de hormonas tiroideas. La RTH β (debida a mutaciones de la isoforma β) da lugar a un síndrome de secreción inadecuada de TSH en presencia de altas concentraciones de hormonas tiroideas circulantes, ya que la regulación de la TSH depende de la isoforma β . De la misma manera, TR β se expresa en grandes cantidades en el hígado, que también es funcionalmente hipotiroideo en pacientes con RTH β . No obstante, los tejidos

que expresan principalmente la isoforma TR α , como el corazón y el hueso, pueden presentar hipertiroidismo tisular específico, ya que estos tejidos que expresan TR α responden correctamente a las altas concentraciones de hormonas tiroideas circulantes.³⁵⁹⁻³⁶¹ Por tanto, estos pacientes pueden presentarse con manifestaciones de hipertiroidismo, como taquicardia, nerviosismo y bocio asociados a una T₄ libre elevada, y pueden requerir tratamiento específico de tejido con, por ejemplo, fármacos bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos en lugar de fármacos antitiroideos (v. en capítulo 13 una exposición más amplia sobre la RTH). Se debe sospechar RTH β en pacientes que se presentan con hipertiroidismo y secreción inadecuada de TSH, y sin evidencia de adenoma hipofisario. Además, se deben revisar cuidadosamente los antecedentes familiares, ya que esta enfermedad se transmite con carácter autosómico dominante. Al contrario que la RTH β , la RTH α da lugar a un síndrome de hipotiroidismo tisular específico, ya que la isoforma TR α no interviene en la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, y, por tanto, las concentraciones de hormonas tiroideas no se encuentran elevadas.³⁶²

Hipertiroidismo inducido por gonadotropina coriónica de origen tumoral

La hCG presenta especificidad cruzada con los TSHR (v. anteriormente «Embarazo y glándula tiroidea»). Por ello, la mola hidatidiforme, el coriocarcinoma o el carcinoma embrionario metastásico del testículo pueden ir acompañados de hiperfunción tiroidea.²⁵⁸ Estas neoplasias, y en particular la mola hidatidiforme, producen moléculas de hCG glucosiladas de forma especial que presentan especificidad cruzada con los TSHR y que pueden inducir hiperactividad tiroidea en grado variable.^{232,363} Algunos pacientes presentan tirotoxicosis manifiesta; no obstante, las manifestaciones clínicas no suelen ser prominentes, y el bocio es mínimo o inexistente. Las concentraciones de T₄ libre y de T₃ libre se encuentran elevadas, y hay supresión de la TSH. En mujeres jóvenes con hipertiroidismo y amenorrea, se debe considerar la posibilidad de un embarazo molar, ya que en ese caso el tratamiento adecuado es el legrado uterino.

Tirotoxicosis transitoria

Perspectiva general

Como se ha señalado al comienzo de este capítulo, es preciso diferenciar la tirotoxicosis transitoria del hipertiroidismo persistente de la enfermedad de Graves y de otras causas de hipertiroidismo. La tirotoxicosis transitoria se debe a la destrucción de células tiroideas, y los síntomas de hipertiroidismo aparecen bruscamente y son de corta duración. Este proceso puede ir seguido de la recuperación de la función tiroidea o del desarrollo de una insuficiencia tiroidea transitoria o permanente. En este capítulo, la exposición se centra en la tiroiditis como causa más frecuente de tirotoxicosis transitoria, un trastorno que se explica más a fondo en el capítulo 13, porque la enfermedad de Hashimoto suele causar hipotiroidismo después de una fase inicial de hipertiroidismo transitorio. Desgraciadamente, la nomenclatura de la tirotoxicosis transitoria sigue generando confusión, que trataremos de solucionar de la siguiente manera:

Tiroiditis autoinmunitaria: en las formas autoinmunitarias (tiroiditis de Hashimoto) es típica la ausencia de síntomas locales de inflamación tiroidea, lo que ha llevado a las denominaciones *tiroiditis indolora* o *silenciosa*, y también *tiroiditis linfocítica* o *hashitoxicosis*. En raras ocasiones, y cuando la glándula tiroidea se ha expandido rápidamente estirando la cápsula, este trastorno puede presentarse en forma de tiroides dolorosa.

Tiroiditis viral: en este trastorno (denominado también *tiroiditis subaguda*, de *De Quervain* o *granulomatosa*), que se cree que aparece tras una infección viral, el síntoma más prominente puede ser el dolor de la glándula tiroidea, y la tirotoxicosis es poco frecuente y típicamente autolimitada, aunque esta forma también puede ser indolora.

Tiroiditis aguda: la tiroiditis aguda debida a infecciones bacterianas o fúngicas raramente va acompañada de tirotoxicosis, y predominan los síntomas locales (v. capítulo 13).

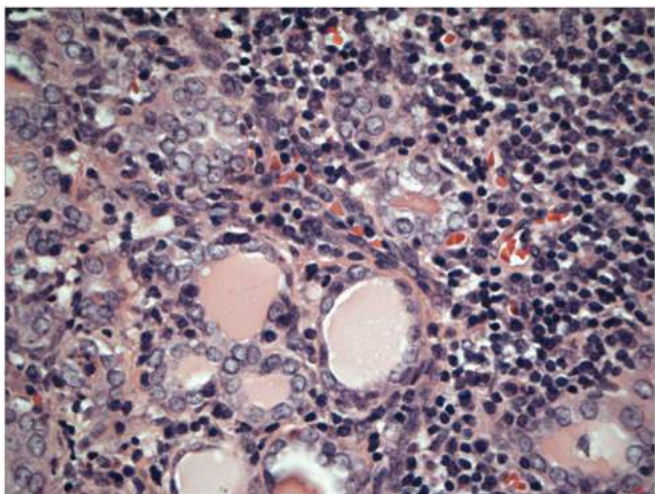
Tiroiditis yatrógena: la tiroiditis también puede ser inducida por fármacos, y los dos más agresivos en este sentido son la amiodarona y el litio. Alguno de los nuevos inhibidores de tirosina cinasa (como el sunitinib) también pueden causar este tipo de tiroiditis, dando lugar finalmente a hipotiroidismo.^{364,365} Además, la introducción de la inmunoterapia para el tratamiento del cáncer, como los inhibidores de CTLA4 y de PD1, ha incrementado espectacularmente la incidencia de algunos efectos tóxicos endocrinos, entre los que se encuentra el hipertiroidismo transitorio.³⁶⁶

Tirotoxicosis transitoria debida a tiroiditis autoinmunitaria (de Hashimoto)

Como se ha explicado anteriormente, la enfermedad de Hashimoto provoca dos tipos de síndrome transitorio asociado a tirotoxicosis. La forma más común es la indolora, en la que los síntomas de tirotoxicosis suelen ser leves y predominantes; en la otra forma, mucho más rara, el paciente manifiesta dolor en el momento de la presentación, debido probablemente a un inicio más agudo de la enfermedad. En el estudio histopatológico de estos pacientes con tiroiditis se aprecia infiltración linfocítica difusa o local, diferentes grados de fibrosis y la destrucción de la estructura folicular (fig. 12.23).

Tirotoxicosis transitoria de la tiroiditis autoinmunitaria indolora

La tiroiditis autoinmunitaria indolora puede aparecer después de un parto o de forma espontánea. La tiroiditis posparto es el ejemplo más común; su fisiopatología consiste en la potenciación posparto de la autoinmunidad frente a la tiroides (enfermedad de Hashimoto), un fenómeno parecido a la exacerbación posparto de la enfermedad de Graves (v. «Enfermedad de Graves durante el período posparto»). La incidencia de la tiroiditis posparto es variable, pero puede afectar hasta a un 10% de las mujeres, a más del 30% de las que presentan TPOAb y a una proporción aún mayor de las que padecen diabetes mellitus de tipo 1.^{245,289} Se recomienda realizar un estudio de la función tiroidea a todas las mujeres que presenten TPOAb prenatalmente a los 3, 6 y 12 meses



• **Figura 12.23** Tiroiditis linfocítica en un paciente con tirotoxicosis transitoria (tiroiditis indolora) secundaria a tiroiditis autoinmunitaria (de Hashimoto). Obsérvese la infiltración linfocítica difusa del tejido, epitelio folicular incluido, y la pérdida de folículos. En la luz folicular también se observan células gigantes multinucleadas. (Por cortesía de la Dra. Vania Nosé, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

después del parto. La tirotoxicosis debida a tiroiditis autoinmunitaria espontánea presenta las mismas características que la tiroiditis posparto, y aparece en pacientes en las primeras fases de desarrollo de la enfermedad de Hashimoto clásica, antes de que haga su aparición el hipotiroidismo.

Tirotoxicosis transitoria de la tiroiditis autoinmunitaria dolorosa

Aunque algunos pacientes se pueden presentar con dolor local de la tiroides, esto es poco frecuente. Estos episodios, que pueden ser unilaterales, pueden ir recurriendo hasta que el proceso patológico destruya por completo la glándula. El dolor solo persiste en raras ocasiones, lo que a veces hace precisa la intervención quirúrgica.

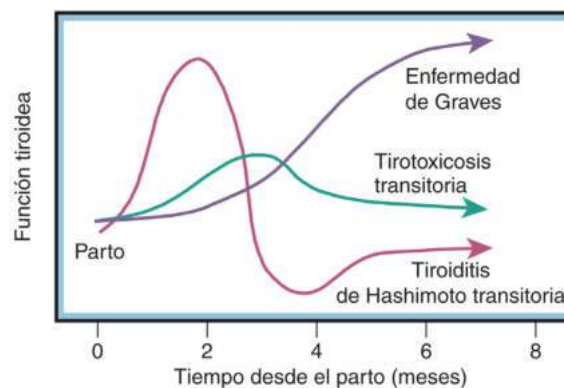
Presentación clínica de la tirotoxicosis autoinmunitaria transitoria

Más del 75% de los pacientes son mujeres que se presentan con síntomas de tirotoxicosis de aparición aguda, generalmente nerviosismo, palpitations e irritabilidad; suelen poder señalar con precisión el momento reciente en que aparecieron los primeros síntomas. En el período posparto, los síntomas aparecen entre 4 y 12 meses después del parto, pero estos pueden ser de carácter leve y ser pasados por alto debido a la intensa actividad que conlleva el cuidado de un neonato.²⁸⁸ Después de 1 o 2 meses, los síntomas de tirotoxicosis desaparecen, pero en muchas ocasiones son sustituidos por los propios del hipotiroidismo (fig. 12.24).

En un buen número de pacientes posparto, la fase tirotóxica es tan leve que apenas se percibe, y la paciente se presenta algo más tarde con síntomas de hipotiroidismo. En la exploración se aprecian signos leves de tirotoxicosis, y la taquicardia es el más prominente, sin que existan signos oculares específicos ni dermatopatía propios de la enfermedad de Graves. El tamaño de la glándula tiroidea es normal, pero puede mostrar firmeza si la enfermedad de Hashimoto es de tipo crónico.

Diagnóstico

La tirotoxicosis suele ser de carácter leve y se refleja en el grado de supresión de la TSH sérica y en la elevación de la T_4 libre sérica. También es típica una elevación significativa de los TPOAb. No se observan manifestaciones sistémicas de inflamación, y la velocidad de sedimentación globular es normal o casi normal, pero en las ecografías se puede apreciar la heterogeneidad de la glándula inflamada. Si basándose en criterios clínicos no es posible descartar el diagnóstico de hipertiroidismo verdadero, se deben realizar determinaciones de TSHRab o llevar a cabo una prueba de RAIU salvo si la paciente se encuentra en el período de lactancia. Es clásica la disminución de la RAIU, debida en parte a la supresión de la secreción de TSH mediante retroalimentación negativa, pero también a la destrucción de las células



• **Figura 12.24** Síndromes tiroideos posparto. Estos posibles patrones de disfunción tiroidea pueden aparecer durante el período posparto.

foliculares tiroideas. La tendencia de este trastorno a presentar una fase hipotiroidea no es de extrañar, dado el agotamiento de la Tg, que se transforma en T₄ y no es reemplazada por las células disfuncionales.

Evolución natural

La duración de la fase tirotóxica, que no suele ser lo bastante grave como para precisar tratamiento, es por término medio de entre 1 y 2 meses. Aproximadamente la mitad de los pacientes retornan a una fase eutiroidea y permanecen así a corto plazo. La otra mitad pueden verse afectados por una fase hipotiroidea que puede durar entre 2 y 9 meses. La mayoría de estos pacientes suelen volver a ser eutiroideos, pero algunos desarrollan hipotiroidismo permanente años más tarde.^{367,368} Aproximadamente un tercio siguen presentando bocio y persistencia de autoanticuerpos tiroideos en el suero. La secuela contraria, la recurrencia del hipertiroidismo, también puede aparecer meses o años después de la restauración del estado eutiroideo, o especialmente después de un embarazo.

Tratamiento

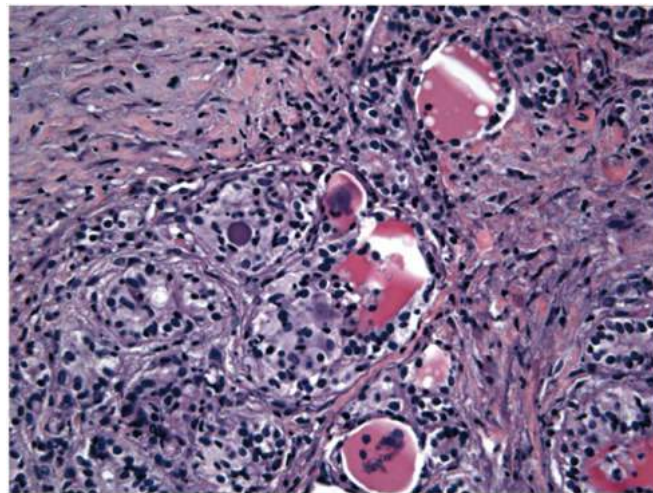
Durante la fase tirotóxica puede ser precisa la administración de β-bloqueantes para atenuar las manifestaciones periféricas. La prednisona (20-40 mg/día) puede reducir la duración de la fase tirotóxica, pero no suele ser necesaria excepto en las formas dolorosas de la enfermedad. Si la fase hipotiroidea es de corta duración y los síntomas son leves, es posible que tampoco sea preciso el tratamiento. Cuando se requiere el tratamiento con levotiroxina, se debe ir retirando lentamente 6 meses después, porque en muchas ocasiones el hipotiroidismo no es permanente.

Tiroiditis subaguda

Se cree que la tiroiditis subaguda (denominada también *tiroiditis granulomatosa*, *de células gigantes* o *de De Quervain*) está causada directa o indirectamente por una infección viral de la glándula tiroidea, y muchas veces aparece después de una infección de las vías respiratorias superiores. En latitudes septentrionales, los casos tienden a concentrarse en la primavera y, de nuevo, las mujeres son las más afectadas. En algunos casos se ha atribuido al virus de la parotiditis, aunque también pueden ser agentes etiológicos los virus de Coxsackie, de la gripe, los virus echo y los adenovirus. Durante la fase activa de la enfermedad se detectan de forma transitoria TPOAb, aunque la autoinmunidad tiroidea puede persistir durante muchos años. Un pequeño número de pacientes acaban desarrollando ETAI.³⁶⁹ La tiroiditis subaguda es poco frecuente, pero los casos más leves se pueden diagnosticar erróneamente como faringitis.

Anatomía patológica

Los cambios histopatológicos son diferentes de los que se observan en la enfermedad de Hashimoto. La distribución de las lesiones es parcheada, y su grado de desarrollo varía de una zona a otra. Los folículos afectados presentan una infiltración en la que predominan las células mononucleares y muestran disrupción del epitelio, pérdida parcial o total de coloide, y fragmentación y duplicación de la membrana basal (fig. 12.25). Hasta aquí, las características histopatológicas son parecidas a las típicas de la enfermedad de Hashimoto. Una característica propia son las lesiones foliculares, bien desarrolladas, que consisten en un núcleo central de coloide rodeado por células gigantes multinucleadas (CGMN), que es la razón por la que a este trastorno se lo conoce también como *tiroiditis de células gigantes*. El coloide ocupa el intersticio o el interior de las células gigantes. Los cambios foliculares evolucionan dando lugar a granulomas. También se observan diferentes grados de fibrosis interfolicular y una reacción inflamatoria intersticial. Cuando la enfermedad desaparece, el aspecto histopatológico vuelve a la normalidad.



• **Figura 12.25** Tiroiditis subaguda (viral o posviral). Invasión neutrófila difusa con destrucción activa de los folículos y una célula gigante multinucleada. Se ha producido fibrosis y una desaparición casi total de los folículos. (Por cortesía de la Dra. Vania Nose, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

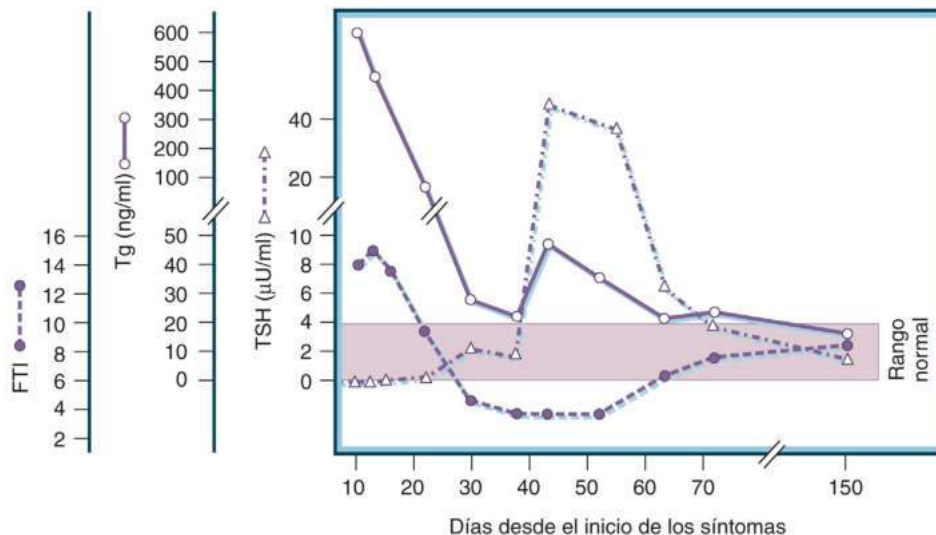
Fisiopatología

Los primeros acontecimientos fisiopatológicos son la apoptosis del epitelio folicular y la desintegración de los folículos. Son liberados hacia la circulación Tg, T₄ y fragmentos de Tg yodada, muchas veces en cantidades suficientes como para elevar no solo la concentración sérica de Tg, sino también la de T₄ libre, dando lugar a tirotoxicosis clínica y a la supresión de la secreción de TSH. En consecuencia, la RAIU se reduce hasta valores bajos, y la síntesis de hormonas se detiene. En fases más avanzadas de la enfermedad, cuando las reservas de hormona preformada se agotan, las concentraciones séricas de T₄ y T₃ disminuyen, algunas veces hasta valores propios del hipotiroidismo, y la concentración sérica de TSH aumenta, muchas veces hasta alcanzar valores elevados como los que se observan en la tiroiditis silenciosa (fig. 12.26). Cuando la actividad de la enfermedad se va reduciendo, la RAIU puede ascender durante algún tiempo por encima de la normalidad, hasta que las reservas de hormona se vuelvan a colmar de nuevo. Finalmente, cuando se reanuda la secreción de hormonas, las concentraciones séricas de T₄ y T₃ aumentan, y la de la TSH se reduce hasta alcanzar sus valores normales.

Cuadro clínico

El rasgo más característico es la aparición gradual o súbita de dolor en la región tiroidea, con o sin fiebre asociada. El dolor, que se intensifica al girar la cabeza o al tragar, se irradia de forma característica al oído, la mandíbula o el occipucio, y puede simular trastornos propios de estas zonas. La ausencia de dolor no excluye el diagnóstico, ya que hay casos de tiroiditis subaguda indolora confirmados mediante biopsia, pero debe ser diferenciada de la tiroiditis autoinmunitaria aguda. Pueden aparecer ronquera y disfagia; los pacientes pueden experimentar palpitaciones, nerviosismo y decaimiento. Estos últimos síntomas pueden ser extremadamente acusados, teniendo en cuenta el carácter local de la enfermedad, e indican la posible existencia de un componente sistémico. Aunque en los casos más graves se producen manifestaciones agudas, en las formas más leves de la enfermedad los síntomas pueden estar presentes durante meses y, sin embargo, pasarse por alto.

En la palpación, al menos una parte de la glándula tiroidea se muestra ligera o moderadamente hipertrófica, firme, a menudo nodular, y generalmente muy sensible al dolor, y con frecuencia está afectado un lóbulo más que el otro. Los síntomas pueden ser incluso totalmente unilaterales. La piel que la recubre puede estar caliente y eritematosa.



• **Figura 12.26** Función tiroidea de un paciente durante el curso de una tiroiditis subaguda (viral o posviral). Durante la fase tirotóxica (días 10-20), la concentración de tiroglobulina (Tg) sérica se elevó notablemente, el índice de tiroxina libre (FTI) era alto y la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se encontraba suprimida; la velocidad de sedimentación globular era de 86 mm/h, y la captura de yodo radiactivo (RAIU) por parte de la tiroides era del 2%. La concentración de Tg y el FTI fueron disminuyendo en paralelo. Durante la fase de hipotiroidismo (días 30-63), cuando el FTI se encontraba por debajo de lo normal, se produjo un incremento leve y transitorio de la Tg sérica, al mismo tiempo que aumentaba la TSH sérica. En el día 150, 5 meses después de la aparición de los síntomas, todos los parámetros de función tiroidea habían retornado a la normalidad. (Tomado de DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. Acute and subacute thyroiditis. In: DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G, eds. *The Thyroid and Its Diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996:705.)

En algunas ocasiones, la zona más afectada se desplaza en el curso de varias semanas hasta otras partes de la glándula. La enfermedad suele desaparecer en el transcurso de unos cuantos meses, sin dejar secuelas tiroideas en el 90% de los pacientes. En unos pocos pacientes, la enfermedad persiste en forma de exacerbaciones repetidas a intervalos de muchos meses, lo que en algunas ocasiones conduce a hipotiroidismo.

Diagnóstico

Los hallazgos de laboratorio dependen de la fase en que se encuentre la enfermedad. Durante la fase activa, la velocidad de sedimentación globular se encuentra elevada, frecuentemente de forma muy notable (> 100 mm/h). De hecho, el diagnóstico de tiroiditis subaguda activa es prácticamente incompatible con una velocidad de sedimentación globular normal. El recuento leucocítico es normal o, como mucho, ligeramente elevado. La concentración sérica de Tg siempre es elevada, y depende del grado de destrucción de la tiroides.

La tiroiditis subaguda ha de ser diferenciada de la degeneración hemorrágica aguda de un nódulo tiroideo preexistente, de la enfermedad de Hashimoto con recurrencias dolorosas (v. anteriormente), de la tiroiditis piógena aguda o de las infecciones fúngicas, y en raras ocasiones del cáncer tiroideo con nódulos dolorosos. Puede ser complicado distinguir entre las exacerbaciones agudas dolorosas de la tiroiditis de Hashimoto y la tiroiditis subaguda. La ausencia de aumento de la velocidad de sedimentación globular y la presencia de altos títulos de autoanticuerpos tiroideos señalan fuertemente hacia la primera. La tiroiditis piógena aguda se distingue por la presencia de un foco séptico en otra localización, por una reacción inflamatoria más intensa en los tejidos adyacentes a la tiroides, y por unas reacciones leucocítica y febril mucho más acusadas (v. capítulo 13). La RAIU y la función tiroidea se suelen mantener dentro de la normalidad en la tiroiditis piógena aguda. En raras ocasiones, el cáncer tiroideo muy extendido e infiltrado se puede presentar con un cuadro clínico y de laboratorio prácticamente indistinguible del de la tiroiditis subaguda. En este caso procede realizar estudios ecográficos y de aspiración con aguja fina.

Tratamiento

En los casos más leves, el ácido acetilsalicílico o los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) pueden bastar para controlar los síntomas. Cuando el dolor es más intenso, la única forma de controlar el malestar es la administración de glucocorticoides (p. ej., hasta 40 mg/día de prednisona). Puede ser preciso administrar este fármaco durante varios meses, y después el tratamiento se deberá interrumpir gradualmente. Si la TSH no se encuentra suprimida, el tratamiento supresor de la TSH con levotiroxina puede servir para reducir el tamaño de la glándula, aliviando así la presión sobre la cápsula tiroidea. La TSH es precisa para la regeneración de las células tiroideas, por lo que este tratamiento se debe ir reduciendo cuando los síntomas vayan desapareciendo.

Tiroiditis yatrógena

La tiroiditis es una complicación poco frecuente de los tratamientos farmacológicos. Una excepción importante es la amiodarona, a la que ya se ha hecho referencia anteriormente. Parece que la mayoría de las tiroiditis asociadas a fármacos se deben a la exacerbación inducida por el fármaco de una enfermedad autoinmunitaria subyacente. Este efecto es fácilmente comprensible en el caso de los fármacos inmunomoduladores. Entre ellos se encuentran la IL-2, el interferón α , el factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF) y otros moduladores del sistema inmunitario de introducción más reciente, todos los cuales pueden desencadenar la tiroiditis silenciosa.^{108,366,370,371} Esto también es cierto en los casos del litio y de la leuprolrelina, un agonista de la GnRH, pero en este caso no se conocen bien los mecanismos fisiopatológicos.³⁷²⁻³⁷⁴

Se ha descrito tiroiditis asociada a los inhibidores multicitinasas, como el sunitinib y el sorafenib, que se administran para tratar una serie de tumores, como los tumores del estroma gastrointestinal, el carcinoma hepatocelular y el carcinoma de células renales.^{365,375} Puede presentarse en forma de tiroiditis subaguda con supresión de la TSH como manifestación principal de la fase temprana, pero evolucionar después hacia la destrucción de la glándula mediante un mecanismo poco claro. Aunque

el imatinib se ha asociado a un incremento de los requerimientos de levotiroxina por parte de los pacientes hipotiroideos (un efecto parecido al de la fenitoína, la carbamacepina y la rifampicina), estas alteraciones son independientes de la función tiroidea.³⁷⁶

Otras causas de tirotoxicosis con baja captación de yodo radiactivo

Además de la tiroiditis silenciosa y la subaguda, hay otras entidades que hay que considerar ante un paciente con tirotoxicosis en el que la glándula tiroidea no es palpable ni está hipertrofiada, y que presenta hallazgos bioquímicos de tirotoxicosis asociados a una baja RAIU.

Tirotoxicosis facticia

La tirotoxicosis debida a la ingestión, generalmente crónica, de cantidades excesivas de hormona tiroidea suele afectar a individuos con enfermedades psiquiátricas subyacentes, especialmente a personal paramédico que tiene acceso a hormona tiroidea o a pacientes a los que se ha prescrito hormona tiroidea con anterioridad. Generalmente, el paciente es consciente de estar tomando hormona tiroidea, pero puede negarlo categóricamente. En otros casos, se pueden estar administrando grandes cantidades de hormona tiroidea o de otras sustancias con actividad tiroidea sin que el paciente lo sepa, habitualmente como un componente más de una dieta de adelgazamiento. Algunos productos «naturales» para la pérdida de peso se comercializan alegando que están exentos de yodo, cuando en realidad no es así. Los síntomas son los típicos de la tirotoxicosis y pueden llegar a ser graves.

En ausencia de enfermedad tiroidea preexistente, el diagnóstico se realiza atendiendo a las manifestaciones típicas de tirotoxicosis asociadas a atrofia e hipofunción tiroidea. La oftalmopatía infiltrante no aparece nunca, pero puede haber otros signos oculares de tirotoxicosis, como retracción palpebral o mirada característica; hay supresión de la TSH. Las concentraciones séricas de T_4 se encuentran incrementadas, salvo si el paciente está siendo tratado con T_3 , en cuyo caso son inferiores a lo normal. Las concentraciones séricas de T_3 están incrementadas en ambos casos. La hipofunción de la glándula tiroidea es puesta de manifiesto por los valores de la RAIU, que son inferiores a lo normal. La presencia de valores bajos de Tg sérica, y no elevados, es señal inequívoca de que la tirotoxicosis se debe a hormona exógena, y no a una actividad excesiva de la tiroides.

Este trastorno se puede confundir con otros tipos de tirotoxicosis asociados a RAIU baja y a ausencia de bocio, entre los que se encuentran la tiroiditis silenciosa, la presencia de tejido tiroideo ectópico y el carcinoma folicular metastásico hiperactivo. Estas dos últimas entidades pueden ser confirmadas mediante la detección en la gammagrafía con yodo radiactivo del foco o de los focos ectópicos, o si existen concentraciones normales o elevadas de Tg sérica. La diferenciación de la tiroiditis silenciosa puede ser complicada. La presencia de TPOAb señala hacia la tiroiditis autoinmunitaria crónica indolora, mientras que una glándula tiroidea firme y una evolución corta son sugestivas de la variante indolora de la tiroiditis subaguda. El tratamiento de la tirotoxicosis facticia consiste en interrumpir la medicación causante. Muchas veces es preciso derivar al paciente a un servicio de psiquiatría.

Tirotoxicosis por consumo de hamburguesas

En 1984 y 1985 se detectó una forma extraña de tirotoxicosis exógena en la región del Medio Oeste de EE. UU. El origen era la inclusión en la carne picada de grandes cantidades de tiroides de origen bovino.³⁷⁷

Cuando se modificaron convenientemente los procedimientos en los mataderos, la enfermedad desapareció. Esta posibilidad, aunque remota, debe tenerse en cuenta, especialmente al enfrentarse a un brote epidémico de tirotoxicosis exógena.

Tirotoxicosis debida a tejido extratiroideo

Estruma ovárico

Entre el 5 y el 10% de los teratomas ováricos contienen tejido tiroideo, y en algunas ocasiones estos focos son hiperactivos.^{378,379} Entre un 5 y un 10% de estos tumores son bilaterales. Aunque la tirotoxicosis es infrecuente, puede aparecer hasta en el 8-10% de los pacientes. En raras ocasiones, los hombres con tumores de células germinales también pueden desarrollar hipertiroidismo inducido por la hCG.³⁸⁰

Presentación clínica

Los pacientes se presentan con grados variables de tirotoxicosis, pero sin bocio, y generalmente presentan síntomas abdominales bajos, como dolor o una masa. La ascitis puede aparecer, aunque no es frecuente. Los estudios de laboratorio ponen de manifiesto grados variables de disminución de la TSH y de incremento de la T_4 libre, pero la RAIU es baja. La Tg puede estar elevada, especialmente si el teratoma es maligno y hay metástasis peritoneales. En la TC o en la RM abdominal se observan una o varias masas ováricas multiloculares.³⁸¹ En raras ocasiones, el estruma ovárico va acompañado de enfermedad de Graves.³⁸²

Tratamiento

Si la tirotoxicosis es importante, lo primero es restaurar el estado eutiroideo del paciente, y después se han de extirpar el ovario o los ovarios afectados. En la enfermedad metastásica, será preciso el tratamiento con yodo radiactivo una vez llevada a cabo la ablación con yodo radiactivo de la glándula tiroidea normal.

Tirotoxicosis debida a carcinoma tiroideo metastásico

En general, los carcinomas tiroideos están formados por tejido poco activo. En algunas ocasiones, la actividad de los carcinomas foliculares tiroideos, unida a la de la masa metastásica total, es lo bastante grande como para inducir elevaciones de las concentraciones séricas de T_4 libre y de T_3 , y pueden aparecer incluso en la enfermedad de Graves, en cuyo caso los TSHRab activan el tejido.³⁸³ Esto suele ser una complicación de una lesión diagnosticada previamente.³⁸⁴ Los síntomas de tirotoxicosis son variables, y la existencia de enfermedad metastásica suele ser evidente en los estudios de imagen. En algunas ocasiones, y si el paciente está siendo sometido a algún tratamiento supresor de la TSH, la presentación puede dar lugar a confusión, y dicho tratamiento habrá de ser interrumpido para poder realizar el diagnóstico. Pese a ello, la supresión de la TSH persistirá, y la concentración de la T_4 libre estará elevada. El tratamiento de este trastorno es el propio del carcinoma tiroideo, y se describe en el capítulo 14. En pacientes con tirotoxicosis debida a un tumor metastásico, la Tg sérica está bastante elevada, lo que indica que la tirotoxicosis se debe a tejido tiroideo que no está alojado en el cuello. Una prueba de RAIU durante la fase tirotóxica pondrá de manifiesto la ausencia de captación en el cuello, aunque la glándula tiroidea aún esté presente, debido a la supresión de la TSH.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

13

Hipotiroidismo y tiroiditis

GREGORY A. BRENT Y ANTHONY P. WEETMAN

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Hipotiroidismo, 404

Tiroiditis, 430

PUNTOS CLAVE

- La autoinmunidad es responsable de más del 90% del hipotiroidismo no yatrógeno en áreas con aporte suficiente de yodo.
- Diversos factores genéticos contribuyen a la aparición de tiroiditis autoinmunitaria, aunque los datos epidemiológicos apuntan a una fuerte influencia de factores ambientales como explicación del reciente aumento de su prevalencia.
- El riesgo de progresión del hipotiroidismo de *subclínico* a *manifiesto* guarda relación, sobre todo, con la magnitud de la elevación de tirotrópina (hormona estimulante de la tiroides [TSH]) sérica y con la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO).
- En algunos pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario, una reagudización transitoria de la tiroiditis o una fluctuación en el equilibrio entre autoanticuerpos bloqueantes y estimulantes del receptor de TSH da lugar a episodios de tirotoxicosis.
- El hipotiroidismo por inflamación tiroidea directa o activación de la destrucción autoinmunitaria se ha asociado al uso de una serie de fármacos, como los inhibidores de la tirosina cinasa (ITK).
- La cantidad de levotiroxina necesaria para normalizar la TSH en un paciente atireótico induce una concentración sérica de tiroxina (T_4) libre ligeramente superior a la de las personas sanas.
- El enfoque actual de reposición tiroidea usando solamente levotiroxina, aunque no es una réplica perfecta de la fisiología normal, ofrece resultados satisfactorios prácticamente en todos los pacientes.
- Los requerimientos de levotiroxina aumentan en la malabsorción por enfermedades intestinales, así como en la alteración de la secreción de ácidos gástricos y en la absorción de levotiroxina alterada por medicamentos administrados simultáneamente.
- Las pacientes atireóticas que planeen un embarazo deben aumentar la dosis de levotiroxina aproximadamente en un 30% tan pronto como se confirme el diagnóstico; la necesidad de mantener el aumento de la dosis persiste durante todo el embarazo, aunque se podrá volver a la normalidad pocas semanas después del parto.

Hipotiroidismo

La menor producción de hormona tiroidea es la característica esencial del estado clínico denominado *hipotiroidismo*.^{1,2} La destrucción o pérdida permanente de la glándula tiroidea, por procesos como la destrucción autoinmunitaria conocida como enfermedad de Hashimoto³ o por la lesión por radiación, se describe como *hipotiroidismo primario* (tabla 13.1). El hipotiroidismo debido a la alteración transitoria o progresiva de la biosíntesis de la hormona se asocia de forma característica al aumento compensatorio del tamaño de la tiroides. El hipotiroidismo central o secundario, por estimulación insuficiente de la glándula normal, es el resultado de una enfermedad hipotalámica o hipofisaria o de defectos en la molécula de TSH.⁴ Puede producirse hipotiroidismo transitorio o temporal como una fase de la tiroiditis subaguda.⁵ En torno al 99% de los casos de hipotiroidismo son de origen primario y menos del 1% se deben a deficiencia de TSH u otras causas. El hipotiroidismo central se aborda en el capítulo 11.

La acción reducida de las hormonas tiroideas en los tejidos, a pesar de existir una producción normal o incrementada por parte de la glándula tiroidea, se asocia también a hipotiroidismo clínico. Son

infrecuentes los trastornos asociados a menor acción de las hormonas tiroideas, incluyéndose entre ellos alteraciones del metabolismo de las hormonas tiroideas y defectos en la señalización nuclear.⁶ El hipotiroidismo de consumo, identificado en un número creciente de situaciones clínicas, obedece a la inactivación acelerada de la hormona tiroidea por efecto de la yodotironina desyodasa de tipo 3 (D3).⁷ También se han identificado deficiencias en la activación de la prohormona T_4 a la forma activa T_3 o triyodotironina.⁸ Los polimorfismos en los genes que regulan la producción y activación de hormona tiroidea pueden influir en su acción en algunos tejidos.^{9,10} La resistencia a la hormona tiroidea (RTH), resultado de anomalías del receptor nuclear de hormona tiroidea (TR) o de cofactores nucleares, se asocia a concentraciones altas de hormonas tiroideas circulantes. Algunos tejidos, dependiendo del nivel de expresión del receptor mutante y de otras formas de compensación local, muestran evidencia de acción reducida de las hormonas tiroideas.¹¹

Las estimaciones de la incidencia de hipotiroidismo varían según la población estudiada.^{12,13} En EE. UU., el 0,3% de la población presenta hipotiroidismo manifiesto, definido como concentración sérica elevada de TSH y disminución de la concentración de tiroxina libre (T_4L), mientras que un 4,3% presenta un trastorno descrito como

TABLA 13.1 Causas de hipotiroidismo

Hipotiroidismo primario**Adquirido**

Tiroiditis de Hashimoto
 Deficiencia de yodo (bocio endémico)
 Fármacos que bloquean la síntesis o la liberación de T₄ (p. ej., litio, etionamida, sulfamidas, yoduro)
 Destrucción tiroidea inducida por fármacos (p. ej., interferón α , interleucina 2, inhibidores de la tirosina cinasa, bloqueantes de CTLA4 o PD1)
 Amiodarona (reversible o permanente)
 Bociógenos en productos alimentarios o como sustancias endémicas o contaminantes
 Infiltración tiroidea (amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, bocio de Riedel, cistinosis, esclerodermia)
 Tiroiditis postablación por ¹³¹I, cirugía o radioterapia por neoplasia maligna no tiroidea
 Hipotiroidismo transitorio después de una tiroiditis indolora (incluso posparto) o una tiroiditis subaguda dolorosa

Congénito

Transporte de yoduro o defecto de utilización (mutaciones de NIS o pendrina)
 Deficiencia de yodotirosina deshalogenasa
 Trastornos de la organificación (deficiencia o disfunción de TPO)
 Defectos en la síntesis o la transformación de la tiroglobulina
 Agenesia o displasia de tiroides
 Defectos del receptor de TSH
 Anomalías de la proteína G_s tiroidea (seudohipoparatiroidismo de tipo 1a)
 Falta de respuesta idiopática a TSH

Hipotiroidismo de consumo

Rápida destrucción de hormonas tiroideas debida a expresión de D3 en grandes hemangiomas o hemangioendoteliomas

Anomalías en la conversión de tiroxina a triyodotironina

Anomalía de la proteína 2 de unión a la secuencia de inserción de la selenocisteína (SECISBP2)

Hipotiroidismo central**Adquirido**

Origen hipofisario (secundario)
 Trastornos hipotalámicos (terciarios)
 Bexaroteno (agonista del receptor de retinoide X)
 Dopamina o enfermedad grave

Congénito

Deficiencia de TSH o anomalía estructural
 Anomalía del receptor de TSH

Resistencia a la hormona tiroidea

Generalizada
 «Hipofisaria» dominante

NIS, cotransportador de sodio-yodo; TPO, peroxidasa tiroidea; TSH, hormona estimulante de la tiroides (tirotropina).

hipotiroidismo leve o subclínico.¹³ Aunque se han asociado una serie de manifestaciones clínicas a esta fase temprana o leve de hipotiroidismo, utilizaremos el término *subclínico* para referirnos a este grupo, como suele hacerse en la mayoría de los estudios clínicos. El hipotiroidismo subclínico se define como concentración sérica elevada de TSH, con concentración sérica normal de T₄L.^{14,15} El hipotiroidismo subclínico puede avanzar hasta un hipotiroidismo manifiesto, además de asociarse a síntomas que, en algunos pacientes, mejoran con el tratamiento.¹⁶ La incidencia de hipotiroidismo es mayor en mujeres, ancianos y en ciertos grupos raciales y étnicos.¹⁷ Los programas de pruebas sistemáticas neonatales para la detección de hipotiroidismo congénito

identifican hipotiroidismo (generalmente primario) en casi 1 de cada 3.000 recién nacidos.¹⁸

Presentación clínica

El hipotiroidismo afecta a todos los sistemas orgánicos y las manifestaciones son en gran medida independientes de la enfermedad subyacente, aunque dependen del grado de deficiencia hormonal. Los siguientes epígrafes abordan la fisiopatología de cada sistema orgánico en los distintos niveles de deficiencia de hormonas tiroideas, desde el más leve hasta el más grave. El término *mixedema*, antes utilizado como sinónimo de hipotiroidismo, se refiere ahora al aspecto de los tejidos cutáneo y subcutáneo en un paciente con hipotiroidismo grave (fig. 13.1). Hoy día muy pocas veces se observa un hipotiroidismo de tal gravedad y el término se reserva para describir los signos físicos.

Piel y anejos

El hipotiroidismo provoca una acumulación de ácido hialurónico que altera la composición de la sustancia fundamental de la dermis y otros tejidos.^{19,20} Este material es higroscópico y origina un edema mucinoso, responsable del engrosamiento y del aspecto hinchado (mixedema) característico del hipotiroidismo avanzado. El tejido mixedematoso característico tiene aspecto céreo, no deja fovea y es manifiesto alrededor de los ojos, en el dorso de las manos y los pies y en las fosas supraclaviculares (v. fig. 13.1). Da lugar a un aumento de tamaño de la lengua y engrosamiento de las membranas mucosas de faringe y laringe.

En pacientes con enfermedad de Graves se produce un depósito de características clínicas similares a las descritas, generalmente en el área pretibial (dermatopatía infiltrante o mixedema pretibial), que sin embargo se diferencia por sus características histológicas.²¹ Aparte del aspecto hinchado, en el hipotiroidismo, la piel se muestra pálida y fría como consecuencia de la vasoconstricción cutánea. La anemia contribuye a la palidez; la hiperqueratosis da a la piel un tono amarillo, pero no causa ictericia escleral (v. fig. 13.1). Las secreciones de las glándulas sudoríparas y sebáceas disminuyen, lo cual produce sequedad y aspereza de la piel, en casos extremos similar a la de los pacientes con ictiosis.

Las heridas cutáneas cicatrizan despacio. La tendencia a la aparición de hematomas se debe a un aumento de la fragilidad capilar. El cabello y el vello se muestran secos y quebradizos, sin brillo y con tendencia a la caída. El paciente puede perder pelo del área temporal de las cejas, aunque este rasgo no es específico del hipotiroidismo (v. fig. 13.1B). El crecimiento del cabello es más lento, de modo que se necesitan cortes de pelo y afeitados menos frecuentes. Las uñas se tornan frágiles y crecen despacio. En un modelo de ratón eutiroideo, se ha puesto de manifiesto que la T₃ tópica acelera la cicatrización y estimula el crecimiento del cabello, lo cual demuestra que la hormona tiroidea interviene en estos procesos.²⁰

El examen histopatológico de la piel revela hiperqueratosis con obstrucción de los folículos pilosos y de las glándulas sudoríparas. La dermis se muestra edematosa y las fibras de tejido conjuntivo están separadas por una mayor cantidad de material mucinoso de tinción metacromática positiva para ácido peryódico de Schiff (PAS). Este material está integrado por una proteína que forma complejo con dos mucopolisacáridos: el ácido hialurónico y el sulfato de condroitina B. Al inicio del tratamiento con hormona tiroidea, se movilizan los glucosaminoglucanos higroscópicos y ello conduce a un aumento de la excreción urinaria de nitrógeno y hexosamina, así como de agua tisular.¹⁹

Los pacientes con hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto también presentan lesiones cutáneas, con pérdida de pigmentación, característica de la enfermedad autoinmunitaria de la piel llamada vitíligo. Este rasgo no es una manifestación de actividad reducida de las hormonas tiroideas, sino que refleja la frecuente asociación de las enfermedades endocrinas autoinmunitarias con esta enfermedad



• **Figura 13.1 A y B.** Aspecto característico de paciente con hipotiroidismo primario moderadamente grave o mixedema. Se aprecian tez seca y cetrina; la ausencia de pigmentación de la esclerótica diferencia la carotenemia de la ictericia. Ambos pacientes muestran mixedema periorbitario. **B.** La fotografía de este paciente ilustra la pérdida de la porción lateral de la ceja, rasgo denominado *signo de la reina Ana*. Este hallazgo no es insólito en el grupo de edad afectado con mayor frecuencia por hipotiroidismo grave, pero no debe ser considerado específico de la enfermedad.

cutánea, reconocida como componente de los síndromes poliendocrinos autoinmunitarios.^{22,23}

Sistema cardiovascular

El gasto cardíaco en reposo disminuye debido a la reducción tanto del volumen sistólico como de la frecuencia cardíaca, lo cual refleja pérdida de los efectos inótrópicos y cronótrópicos de las hormonas tiroideas. La resistencia vascular periférica en reposo aumenta y el volumen sanguíneo disminuye. Estas alteraciones hemodinámicas provocan reducción de la presión diferencial, prolongación del tiempo de circulación y disminución del aporte sanguíneo a los tejidos.^{24,25} La reducción de la circulación cutánea es responsable del enfriamiento y de la palidez de la piel, así como de la sensibilidad al frío. En la mayoría de los tejidos, la disminución de la circulación sanguínea es proporcional a la del consumo de oxígeno, de modo que la diferencia arteriovenosa de oxígeno se mantiene normal. Las alteraciones hemodinámicas en reposo se parecen a las de la insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, en el hipotiroidismo, lo habitual es que, en respuesta al ejercicio, el gasto cardíaco aumente y la resistencia vascular periférica disminuya, salvo si el estado hipotiroideo es grave y lleva ya tiempo instaurado.

En el hipotiroidismo primario grave, la silueta cardíaca se amplía (fig. 13.2) y la intensidad de los ruidos cardíacos disminuye. Estos hallazgos son en gran medida consecuencia de la acumulación en el saco pericárdico de líquido rico en proteínas y glucosaminoglucanos, aunque también es posible que esté dilatado el miocardio. El derrame pericárdico pocas veces tiene magnitud suficiente para causar taponamiento.

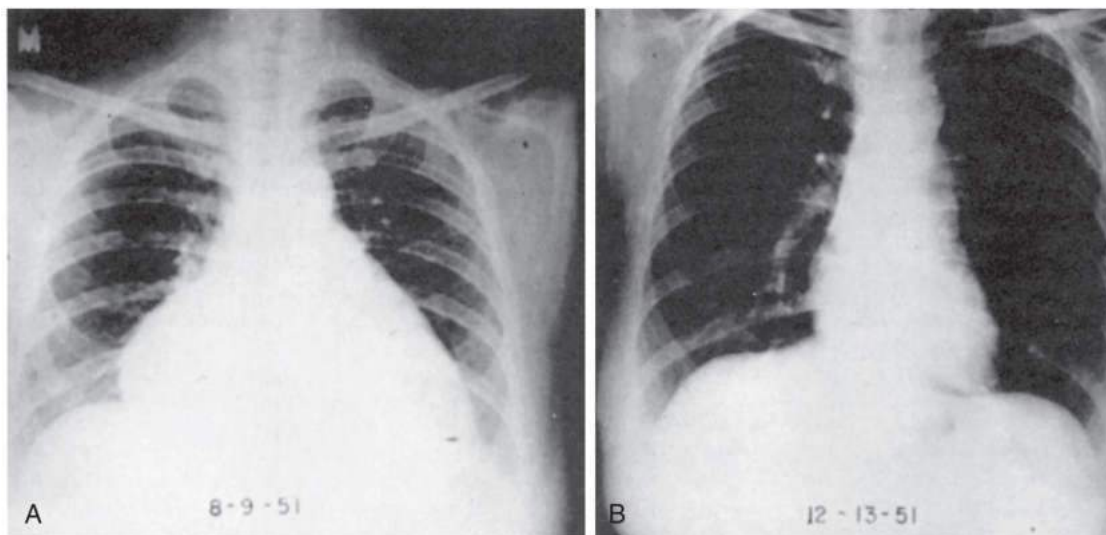
La angina de pecho puede aparecer o agravarse durante el tratamiento del estado hipotiroideo con hormona tiroidea, aunque la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo y coronariopatía no muestran ningún cambio —aunque tampoco mejoría— de los síntomas anginosos durante el tratamiento con T_4 .²⁶ Los cambios electrocardiográficos son bradicardia sinusal, prolongación del intervalo PR, baja amplitud de la

onda P y del complejo QRS, alteraciones del segmento ST y aplanamiento o inversión de ondas T. El derrame pericárdico es probablemente responsable de la baja amplitud en el hipotiroidismo grave. Los intervalos de tiempos sistólicos se alteran; el período de preeyección se prolonga y la relación entre este y el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo aumenta. Los estudios ecocardiográficos han revelado disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en reposo en el hipotiroidismo manifiesto y, en algunos estudios, también en el subclínico.²⁷ Estos aspectos se normalizan cuando se instaura un tratamiento del hipotiroidismo.

Las concentraciones séricas de homocisteína, creatina cinasa, aspartato aminotransferasa y lactato deshidrogenasa pueden aumentar en el hipotiroidismo.^{25,28} Los patrones de isoenzimas suelen indicar que el origen del aumento de creatina cinasa y de lactato deshidrogenasa se encuentra en el tejido muscular esquelético, no en el cardíaco. Con el tratamiento, todos los valores vuelven a la normalidad. Biopsias cardíacas secuenciales tomadas de un paciente hipotiroideo con insuficiencia cardíaca mostraron que los valores de ARN mensajero (ARNm) de genes regulados por las hormonas tiroideas, importantes para la fuerza de contracción miocárdica, se normalizan después del tratamiento con T_4 .²⁹

La combinación de corazón grande, alteraciones hemodinámicas y electrocardiográficas y alteraciones de enzimas séricas se denomina *corazón mixedematoso*. Si no existe cardiopatía orgánica concomitante, el tratamiento con hormonas tiroideas corrige las alteraciones hemodinámicas, electrocardiográficas y de enzimas séricas propias del corazón mixedematoso, al tiempo que restablece el tamaño normal del corazón (v. fig. 13.2).

El hipotiroidismo se asocia invariablemente a elevaciones del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y totales, valores que mejoran con el tratamiento sustitutivo de T_4 .³⁰ Cuanto mayores son la concentración sérica inicial de TSH y la elevación de las LDL séricas, mayor es la reducción de colesterol LDL después de instaurarse el trata-



• **Figura 13.2 A y B.** Radiografías de tórax de un paciente con cardiopatía mixedematosa. El paciente presentaba signos de insuficiencia cardíaca congestiva grave y estaba tomando hormona tiroidea como tratamiento único. Al cabo de 4 meses, el corazón había recuperado su tamaño normal (**B**) y no había evidencia de cardiopatía subyacente.

miento con T_4 . El fraccionamiento de las lipoproteínas ha demostrado que la elevación del colesterol se debe fundamentalmente a las partículas de LDL grandes, menos aterógenas. Un subconjunto de hombres jóvenes (< 50 años) con hipotiroidismo presentaron valores séricos de triglicéridos y proteína C reactiva que mejoraron con el tratamiento con T_4 .³¹ La mayoría de los estudios han demostrado que el estado tiroideo no influye en los valores séricos de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Diversas investigaciones han constatado que el hipotiroidismo es un factor de riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, si bien otros trabajos no han mostrado tal asociación.³² El estudio Whickham no mostró aumento alguno de la tasa de mortalidad cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico sometidos a seguimiento durante más de 20 años.¹² En EE. UU., un análisis prospectivo durante más de 10 años de seguimiento de hombres y mujeres mayores de 65 años no registró influencia alguna del hipotiroidismo (manifiesto o subclínico) sobre aspectos cardiovasculares o sobre la tasa de mortalidad.³³ Estudios sobre resultados cardiovasculares indican que el tratamiento del hipotiroidismo, especialmente del subclínico, da lugar a mejoría, sobre todo en personas de mediana edad, pero no en mayores de 65 años.^{15,34,35}

Aparato respiratorio

El hipotiroidismo altera la respiración por sus efectos sobre la regulación central de la función respiratoria, así como sobre la inervación y la función de los músculos respiratorios, las vías respiratorias superiores y la lengua.³⁶ En general, los derrames pleurales resultan evidentes solo en radiografías, aunque en casos excepcionales causan disnea. Los volúmenes pulmonares suelen ser normales, pero la capacidad respiratoria máxima y la capacidad de difusión disminuyen. En el hipotiroidismo grave, la afectación mixedematosa de los músculos respiratorios y la depresión de los impulsos ventilatorios hipercápnico e hipóxico pueden causar hipoventilación alveolar y retención de dióxido de carbono, que a su vez contribuye al desarrollo de coma mixedematoso. En pacientes con hipotiroidismo se observa un aumento de la prevalencia de apnea obstructiva del sueño, que en general se invierte al restablecer el eutiroidismo.³⁷

Aparato digestivo

Aunque la mayoría de los pacientes experimentan un modesto aumento de peso, el apetito suele disminuir. El aumento de peso se debe en parte a la retención de líquido, al depositarse glucoproteínas en los

tejidos hidrófilos, aunque generalmente no excede el 10% del peso corporal. La actividad peristáltica disminuye y ello, unido a una disminución de la ingesta de alimentos, hace que el paciente refiera a menudo estreñimiento, que puede provocar retención fecal (megacolon mixedematoso). La distensión gaseosa del abdomen (íleo mixedematoso), si va acompañada de dolor cólico y vómitos, puede parecer un cuadro de íleo mecánico.³⁸

Las elevaciones en las concentraciones séricas de antígeno carcinoembrionario, que a veces se fundamentan solo en el hipotiroidismo, se suman a la impresión de que existe obstrucción. La presencia de ascitis en ausencia de otras causas es infrecuente en el hipotiroidismo, aunque puede ocurrir, generalmente asociada a derrame pleural y pericárdico. El líquido ascítico, al igual que el líquido de los derrames pericárdico y pleural, es rico en proteínas y glucosaminoglucanos.

En pacientes con hipotiroidismo primario a veces se encuentra aclorhidria tras estimulación máxima con histamina. En alrededor de un tercio de los pacientes con hipotiroidismo primario se han encontrado anticuerpos circulantes contra las células parietales gástricas, en ocasiones secundarios a atrofia de la mucosa gástrica. Los pacientes hipotiroideos y positivos para anticuerpos contra las células parietales presentan requerimientos de T_4 superiores a los de los pacientes negativos para estos anticuerpos.³⁹ En Suecia se ha registrado en pacientes con enfermedad celíaca un riesgo 4,4 veces mayor de hipotiroidismo, en comparación con la población general.⁴⁰ En alrededor del 12% de los pacientes con hipotiroidismo primario se notifica anemia perniciosa manifiesta. La coexistencia de anemia perniciosa y otras enfermedades autoinmunitarias e hipotiroidismo primario refleja el hecho de que la autoinmunidad desempeña un papel destacado en la patogenia de estas dolencias (v. capítulo 43).²²

El hipotiroidismo ejerce complejos efectos sobre la absorción intestinal. Aunque las tasas de absorción de muchas sustancias disminuyen, la cantidad total absorbida puede ser normal o incluso aumentar, ya que la reducción de la motilidad intestinal concede más tiempo para su absorción. En ocasiones la malabsorción es manifiesta.

Los resultados de las pruebas de función hepática son normales, aunque las concentraciones de aminotransaminasas están a veces elevadas, probablemente por una deficiente eliminación.⁴¹ La vesícula se contrae despacio y a veces se encuentra distendida. En un estudio poblacional de personas sin diagnóstico de enfermedad tiroidea, los hombres con TSH elevada (no las mujeres) presentaron resultados de riesgo de colestiasis 3,8 veces superiores a los normales.⁴² El hipotiroi-

dismo se halla en proceso de ser reconocido como factor predisponente de enfermedad de hígado graso no alcohólico.⁴³

El examen histológico permite observar la atrofia de la mucosa gástrica e intestinal y la infiltración mixedematosa de la pared intestinal. El colon puede encontrarse en gran medida distendido y en la cavidad peritoneal suele aumentar el volumen de líquido. El hígado y el páncreas son normales.

Sistemas nerviosos central y periférico

Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo del sistema nervioso central.^{18,44,45} Su deficiencia en la vida fetal o al nacer afecta al desarrollo neurológico, provocando hipoplasia de las neuronas corticales, con escaso desarrollo de los procesos celulares, retraso en la mielinización y menor vascularización. Si la deficiencia no se corrige en la primera etapa de vida posnatal, el daño es irreversible. La deficiencia de hormonas tiroideas inicial en la vida adulta provoca manifestaciones menos graves, que normalmente responden al tratamiento hormonal. El flujo sanguíneo cerebral disminuye, pero el consumo cerebral de oxígeno suele ser normal; este dato se muestra acorde con la conclusión de que el consumo *in vitro* de oxígeno en el tejido cerebral, a diferencia de lo que ocurre en la mayor parte de los tejidos, no resulta estimulado por la administración de hormonas tiroideas. En los casos graves, la disminución del flujo sanguíneo cerebral puede conducir a hipoxia cerebral.

En la deficiencia de hormonas tiroideas se retrasan todas las funciones intelectuales, incluida el habla.⁴⁶ Existe pérdida de iniciativa y los defectos de memoria son frecuentes; aparecen aletargamiento y somnolencia y, en pacientes de edad avanzada, el cuadro puede confundirse con demencia senil.⁴⁷ Las pruebas de evaluación cerebral mediante tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes con hipotiroidismo, antes y después de tratamiento con T₄, muestran reducción reversible de la captación de glucosa en áreas específicas del cerebro, como el sistema límbico, lo cual guarda relación con los síntomas psiquiátricos y conductuales.⁴⁸ Los trastornos psiquiátricos son frecuentes, generalmente de tipo paranoico o depresivo, pudiendo inducir estado de agitación (locura mixedematosa).⁴⁷ Son frecuentes los dolores de cabeza. La hipoxia cerebral debida a alteraciones circulatorias predispone a los ataques confusionales y al síncope, que pueden prolongarse y provocar estupor o coma. Otros factores que predisponen al coma en el hipotiroidismo son exposición a frío intenso, infección, traumatismo, hipoventilación con retención de dióxido de carbono y fármacos depresores.

Se han referido crisis epilépticas, que tienden a producirse en el coma mixedematoso. Se produce ceguera nocturna por síntesis deficiente del pigmento necesario para la adaptación a la oscuridad. La pérdida de audición de tipo perceptivo es frecuente debido a mixedema del octavo par craneal y otitis media serosa. También puede producirse sordera de percepción, asociada a un defecto en la unión orgánica del yodo tiroideo (síndrome de Pendred; v. capítulo 11), aunque en estos casos no se debe al hipotiroidismo en sí mismo.

La dificultad y la lentitud al hablar y la ronquera se deben a la infiltración mixedematosa de la lengua y la laringe, respectivamente.⁴⁵ Los movimientos corporales se tornan lentos y torpes y puede producirse ataxia cerebelosa. Son frecuentes el entumecimiento y el hormigueo de las extremidades; en los dedos, estos síntomas pueden deberse a la compresión ejercida por los depósitos de glucosaminoglucanos sobre el nervio mediano, dentro del túnel carpiano (síndrome del túnel carpiano).⁴⁹ Los reflejos tendinosos son lentos, especialmente en la fase de relajación, produciendo los característicos «reflejos colgados»; este fenómeno se debe a la disminución de la velocidad de contracción y relajación muscular, más que a un retraso en la conducción nerviosa.

La presencia de respuestas plantares extensoras o de disminución de la sensación de vibración debe alertar al médico sobre posible coexistencia de anemia perniciosa en combinación con enfermedad sistémica. Entre los cambios electroencefalográficos se cuentan actividad lenta de onda α y pérdida general de amplitud. La concentración de proteínas

en el líquido cefalorraquídeo se encuentra a menudo incrementada, aunque la presión del líquido cefalorraquídeo es normal.

El examen histopatológico del cerebro en pacientes con hipotiroidismo no tratado muestra un sistema nervioso edematoso, con depósitos mucinosos en las fibras nerviosas y alrededor de ellas. En pacientes con ataxia cerebelosa, se observan en el cerebelo infiltrados mixedematosos neurales de glucógeno y material mucinoso. A veces hay focos de degeneración y aumento del tejido glial. Los vasos cerebrales muestran aterosclerosis, aunque este hallazgo es mucho más frecuente si el paciente ha padecido hipertensión concomitante.

Se ha asociado el hipotiroidismo a diversas enfermedades neurológicas, aunque sin establecer un claro vínculo etiológico. Estudios epidemiológicos han demostrado asociación entre la enfermedad de Alzheimer y el hipotiroidismo.⁵⁰ Resulta difícil demostrar de manera convincente tal asociación, ya que la incidencia de la enfermedad tiroidea en la población anciana es elevada y a que, como la demencia, aumenta con la edad. La observación de depósitos amiloides en el síndrome de Down, trastorno que se asocia a mayor incidencia de enfermedad de Hashimoto, y el hecho de que la hormona tiroidea regule la expresión del gen amiloide en una serie de modelos celulares y animales indican la posible existencia de una vinculación mecánica. No obstante, también el hipertiroidismo subclínico se ha asociado a enfermedad de Alzheimer.⁵¹ En los pacientes con esta patología hay aumento de las concentraciones de T₃ inversa en líquido cefalorraquídeo, con concentraciones normales de hormona tiroidea circulante, lo cual sugiere la posibilidad de alteración del metabolismo de la hormona tiroidea en el cerebro.⁵² No se conoce, sin embargo, el impacto de la normalización de los valores de T₃ en el cerebro. La encefalopatía que responde a corticosteroides se asocia a tiroiditis de Hashimoto crónica, aunque podría estar más ligada a la autoinmunidad que a un proceso mediado específicamente por concentraciones bajas de hormonas tiroideas o por autoanticuerpos tiroideos.⁵³

Sistema muscular

La rigidez y los dolores musculares, frecuentes en el hipotiroidismo, se agravan con el frío.⁴⁹ El retraso en la contracción y la relajación muscular causa lentitud de movimientos y retraso en los reflejos tendinosos.⁴⁵ La masa muscular puede disminuir o aumentar, debido al mixedema intersticial. A veces aumenta ligeramente, y los músculos tienden a ser firmes. En ocasiones infrecuentes, la manifestación predominante es un marcado incremento de la masa de músculo, acompañada de lentitud de la actividad muscular (síndrome de *Kocher-Debré-Semelaigne*, o de *Hoffmann*). Ocasionalmente hay mioclonía. El electromiograma es normal o muestra descargas desordenadas, hiperirritabilidad y potenciales de acción polifásicos.

En el examen histopatológico, los músculos presentan palidez e hinchazón. Las fibras musculares experimentan inflamación, pérdida de estrías normales y separación por depósitos mucinosos. Se observa tendencia a un predominio de fibras musculares de tipo I.

Sistema esquelético: metabolismo del calcio y del fósforo

Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y la maduración normales del esqueleto, y la falta de crecimiento se debe tanto al deterioro general en la síntesis de proteínas como a una disminución de la hormona del crecimiento, aunque especialmente del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (fig. 13.3).⁵⁴ Las isoformas α y β del receptor de las hormonas tiroideas realizan funciones específicas en la maduración ósea. Antes de la pubertad, las hormonas tiroideas desempeñan un importante papel en la maduración de los huesos. Su deficiencia en etapas tempranas de la vida conduce a un retraso en el desarrollo y confiere un aspecto punteado anómalo a los centros epifisarios de osificación (disgenesia epifisaria) (fig. 13.4). El deterioro del crecimiento lineal conduce a enanismo, en el que las extremidades son desproporcionadamente cortas en relación con el tronco, aunque el crecimiento del cartílago no se ve afectado (v. fig. 13.3). Los niños con hipotiroidismo prolongado, incluso después de tratamiento adecuado,



• **Figura 13.3** Las consecuencias del hipotiroidismo congénito no tratado pueden observarse en esta niña de 17 meses. Le fue diagnosticada la enfermedad al nacer, pero, por una serie de malentendidos, no fue tratada con hormona tiroidea. Obsérvese su talla, el escaso desarrollo del puente nasal, los ojos muy separados y las orejas más grandes de lo que cabría esperar para el tamaño de su cabeza. Presentaba además lengua grande y extremidades cortas en relación con el tronco. (Por cortesía del Dr. Ronald B. Stein.)

no alcanzan la altura prevista según los cálculos basados en la altura media parental.⁵⁵

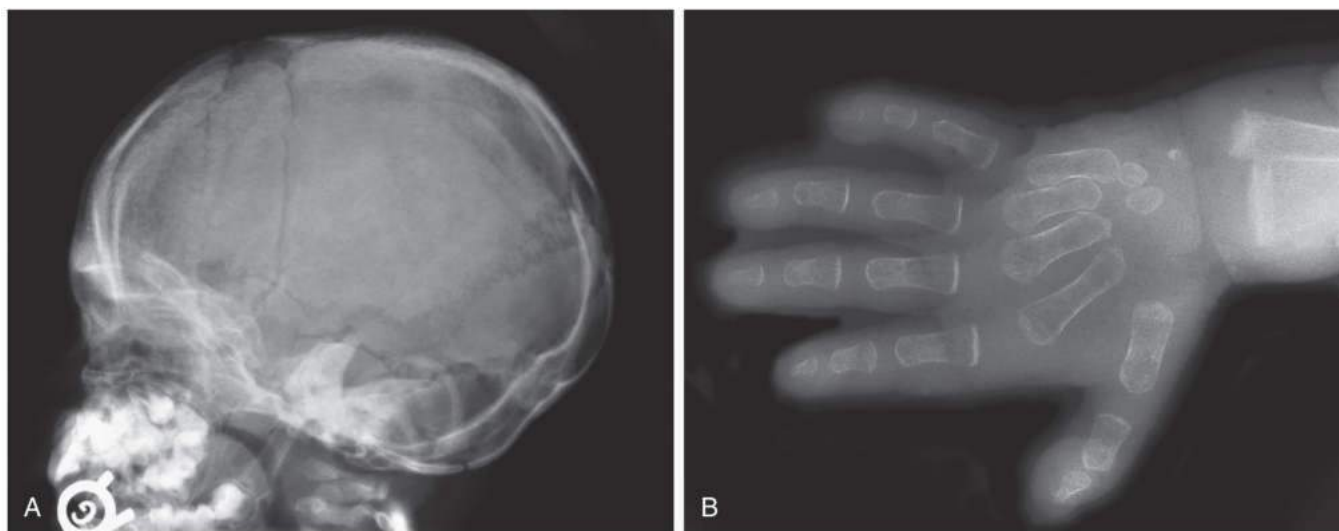
La excreción urinaria de calcio disminuye, al igual que la velocidad de filtración glomerular, mientras que la excreción fecal de calcio y tanto la excreción urinaria como la fecal de fósforo son variables. El equilibrio del calcio también varía, si bien los cambios son leves. La reserva de calcio intercambiable y su tasa de recambio se reducen, lo que refleja la disminución de la formación y la resorción óseas. Dado que los valores de hormona paratiroidea se encuentran a menudo ligeramente incrementados, puede existir cierto grado de resistencia a su acción; también aumentan las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}$).

Las concentraciones séricas de calcio y fósforo son normales, aunque el calcio puede estar ligeramente incrementado. En el hipotiroidismo infantil y juvenil la fosfatasa alcalina suele ser inferior a lo normal. La densidad ósea aumenta en ocasiones. Más adelante se comenta la imagen radiológica del esqueleto en el cretinismo y en el hipotiroidismo juvenil.

Función renal: metabolismo del agua y de los electrolitos

En el hipotiroidismo se observan reducciones reversibles del flujo sanguíneo renal, de la velocidad de filtración glomerular y de los valores máximos de secreción y reabsorción tubular. Las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina sérica son normales, aunque las de ácido úrico tienden a aumentar. El flujo urinario disminuye y el retraso en la excreción de una carga de agua puede dar lugar a la inversión del patrón diurno normal de excreción urinaria. El retraso en la excreción de agua parece deberse a la menor entrega de volumen al segmento de dilución distal de la nefrona, como resultado de una menor perfusión renal; la evidencia favorable a una posible secreción inadecuada de vasopresina (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética [SIADH]) resulta menos convincente.⁵⁶ Existe una elevada prevalencia de hipotiroidismo entre los pacientes con nefropatía crónica, y se ha demostrado que la función renal mejora con el tratamiento con T_4 .⁵⁷

La deficiente excreción renal de agua y su retención en los tejidos por parte de los depósitos hidrófilos dan lugar a un aumento del agua corporal total, a pesar de la disminución del volumen plasmático. Este aumento explica la hiponatremia que se observa ocasionalmente, como



• **Figura 13.4** Placas radiográficas del cráneo y de la mano de la paciente de 17 meses que aparece en la figura 13.3. **A.** Placa del cráneo en la que se aprecian las fontanelas anterior y posterior abiertas y las suturas no fusionadas. Se observan dientes temporales y permanentes. **B.** Radiografía de la muñeca y la mano que muestra retraso en la aparición de los centros epifisarios de los huesos de la mano y ausencia de epífisis distal del radio. La edad ósea estimada es de 9 meses. (Por cortesía del Dr. Ronald B. Stein.)

consecuencia del aumento de la concentración de sodio intercambiable. La cantidad de potasio intercambiable suele ser normal en relación con la masa magra corporal. La concentración sérica de magnesio aumenta a veces, mientras que la de magnesio intercambiable y la excreción urinaria de magnesio disminuyen.

Sistema hematopoyético

En respuesta a la menor necesidad de oxígeno y a la menor producción de eritropoyetina, la masa de eritrocitos disminuye; este aspecto es evidente en la anemia normocítica normocrómica leve, que se registra con frecuencia. Menos frecuentemente se produce anemia macrocítica, en ocasiones por deficiencia de vitamina B₁₂. Ya se ha hecho referencia a la elevada incidencia de anemia perniciosa (y de aclorhidria y deficiencia de vitamina B₁₂ sin anemia manifiesta) en el hipotiroidismo primario (v. capítulo 43). A la inversa, se observa hipotiroidismo manifiesto y subclínico respectivamente en el 12 y en el 15% de los pacientes con anemia perniciosa. La deficiencia de folato por malabsorción o insuficiente ingesta con la dieta también provoca anemia macrocítica. Frecuentes menorragias y la absorción defectuosa de hierro resultante de la aclorhidria contribuyen a la anemia microcítica hipocrómica.

Los recuentos total y diferencial de leucocitos son normales y el número de plaquetas es adecuado, aunque su adhesividad puede estar alterada. Si existen anemia perniciosa o importante deficiencia de folato, habrá cambios característicos en sangre periférica y médula ósea. El mecanismo intrínseco de coagulación puede ser defectuoso debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de los factores VIII e IX que, junto con un aumento de la fragilidad capilar y la disminución de la adhesividad de las plaquetas, explicaría la tendencia a la hemorragia que se registra en ocasiones.^{38,58,59}

Hipófisis y función corticosuprarrenal

En el hipotiroidismo primario de larga duración, la hiperplasia de las células tirótrovas induce aumento del tamaño de la glándula. Esta característica se detecta en las radiografías, por el aumento de volumen de la hipófisis.⁶⁰ Muy pocas veces, el aumento de tamaño de la hipófisis afecta a la función de otras células de la hipófisis y causa insuficiencia hipofisaria o defectos del campo visual. Los pacientes con hipotiroidismo grave presentan concentraciones séricas altas de prolactina, estimuladas por la elevación de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y proporcionales al grado de elevación de TSH en suero, y en algunos pacientes puede desarrollarse galactorrea. El tratamiento con hormonas tiroideas normaliza las concentraciones séricas de prolactina y de TSH y provoca la desaparición de la galactorrea, en caso de que se haya producido.

En roedores, la hormona tiroidea regula directamente la síntesis de hormona del crecimiento. En el ser humano, la hormona del crecimiento no está directamente regulada por la hormona tiroidea, aunque el estado tiroideo influye en el eje de la hormona del crecimiento.⁶¹ Los niños hipotiroideos presentan retraso del crecimiento. En estos casos la respuesta de la hormona del crecimiento a estímulos de provocación puede ser inferior a la normal. Personas afectadas con RTH α tienen retraso del crecimiento y baja estatura, lo que indica las consecuencias de la interferencia en señalización de la hormona tiroidea a través del receptor α de la hormona tiroidea.⁶²

Como consecuencia de la menor tasa de recambio de cortisol por disminución de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β HSD1) hepática, la excreción urinaria de cortisol y de 17-hidroxicorticoesteroides en 24 h disminuye, aunque la concentración de cortisol plasmático se mantiene en general normal (v. capítulo 15). La respuesta de los 17-hidroxicorticoesteroides urinarios a la corticotropina exógena suele ser normal, aunque a veces es baja. La respuesta del cortisol plasmático a la hipoglucemia inducida por la insulina puede verse afectada.

En el hipotiroidismo primario grave y de larga duración las funciones hipofisaria y suprarrenal pueden disminuir de forma secundaria y la insuficiencia suprarrenal puede precipitarse por estrés o por un

tratamiento sustitutivo rápido con hormona tiroidea.⁶¹ La tasa de recambio de la aldosterona disminuye, pero la concentración plasmática es normal. La actividad de la renina plasmática disminuye y la sensibilidad a la angiotensina II aumenta, lo cual contribuye a la asociación de la hipertensión con el hipotiroidismo (v. capítulo 16).^{63,64}

Función reproductora

En ambos sexos, las hormonas tiroideas influyen en el desarrollo sexual y la función reproductora.⁶⁵ El hipotiroidismo infantil no tratado induce la falta de madurez sexual y el hipotiroidismo juvenil provoca retraso en el inicio de la pubertad, seguido de ciclos anovulatorios en las niñas. Paradójicamente, el hipotiroidismo primario causa también, aunque de modo infrecuente, desarrollo sexual precoz y galactorrea, tal vez debido a «desbordamiento» de la elevación de TSH, que da lugar a la estimulación del receptor de la hormona luteinizante (LH), y a la elevación de TRH, que inicia la liberación excesiva de prolactina.

En mujeres adultas, el hipotiroidismo grave se asocia a la disminución de la libido e insuficiencia en la ovulación. La secreción de progesterona es inadecuada y la proliferación endometrial persiste, y ello causa menstruación irregular y excesiva. Estos cambios se deben a una secreción deficiente de LH y a la frecuencia y la amplitud de pulso de los estímulos. En el hipotiroidismo primario es muy inhabitual que la depresión secundaria de la función hipofisaria provoque atrofia ovárica y amenorrea. La fertilidad disminuye, generándose aumento de abortos espontáneos y de partos prematuros, aunque muchos de los embarazos acaban con éxito.⁶⁶ Las complicaciones del embarazo se asocian a hipotiroidismo subclínico y abierto, si bien su influencia varía dependiendo del estudio considerado.⁶⁷ Un estudio prospectivo aleatorizado sobre el tratamiento con levotiroxina en mujeres embarazadas y positivas para anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPOAb), pero con intervalo normal de TSH, pone de manifiesto que el aumento de la incidencia de partos prematuros y abortos espontáneos puede invertirse mediante tratamiento, aunque ello está pendiente de confirmación.^{66,68} También se observa insuficiencia ovárica primaria en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, como parte de un síndrome poliendocrino autoinmunitario.^{22,23} En hombres, el hipotiroidismo causa disminución de la libido, disfunción eréctil e oligospermia. Una importante proporción de hombres con hipotiroidismo o hipertiroidismo presentan disfunción eréctil moderada o grave, que mejora con el tratamiento de la enfermedad tiroidea.⁶⁹

En el hipotiroidismo primario, los valores de gonadotropinas plasmáticas suelen encontrarse dentro del intervalo de normalidad; en mujeres posmenopáusicas, las concentraciones son generalmente algo más bajas que en otras pacientes eutiroideas de la misma edad, aunque siguen encontrándose dentro del rango propio de la menopausia. Esta característica proporciona un valioso medio de diferenciación entre hipotiroidismo primario y secundario.

En el hipotiroidismo, el metabolismo de andrógenos y estrógenos se encuentra alterado. La secreción de andrógenos disminuye y el metabolismo de la testosterona se desvía hacia la etiolanolona, en lugar de hacia la androsterona. En lo que respecta al estradiol y a la estrona, el hipotiroidismo favorece el metabolismo de estos esteroides por 16 α -hidroxilación, a expensas de la vía de 2-oxigenación, con el resultado de que la formación de estriol aumenta y la de 2-hidroxiestrona y su derivado, la 2-metoxiestrona, disminuye. La globulina de unión a hormonas sexuales en plasma se reduce y, por ello, las concentraciones plasmáticas de testosterona y estradiol también disminuyen, aumentando en cambio las fracciones no fijadas. Las alteraciones en el metabolismo de los esteroides se corrigen con restablecimiento del estado eutiroideo.⁷⁰

Catecolaminas

En el hipotiroidismo, la respuesta del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) a la adrenalina plasmática disminuye, lo cual indica un estado de baja respuesta adrenérgica. El hecho de que la respuesta del AMPc plasmático al glucagón y a la hormona paratiroidea también disminuya

indica que las hormonas tiroideas tienen una influencia moduladora general sobre la producción de AMPc.⁷¹ La reducida capacidad de respuesta adrenérgica que se asocia al hipotiroidismo se ha relacionado con todos los pasos de la señalización de las catecolaminas, incluidas las acciones de receptor y posreceptor, dando lugar a respuesta deficiente del AMPc. La medición directa de noradrenalina en la grasa abdominal de los pacientes con hipotiroidismo registra valores bajos y se observa una disminución de la producción de glicerol en respuesta a la estimulación de agonistas adrenérgicos.⁷² El aumento de la señalización del receptor α_2 también se ha propuesto como factor de reducción de la capacidad de respuesta de las catecolaminas.

Metabolismo energético: metabolismo de proteínas, hidratos de carbono y lípidos

La reducción del metabolismo energético y de la producción de calor se refleja en un bajo índice metabólico basal, disminución del apetito, intolerancia al frío y temperatura corporal basal ligeramente baja.⁷³⁻⁷⁵ Disminuyen tanto la síntesis como la degradación de las proteínas, especialmente estas últimas, por lo que el balance nitrogenado suele ser ligeramente positivo. La disminución de la síntesis de proteínas se refleja en el retraso de crecimiento de tejido esquelético y de tejidos blandos.

La permeabilidad de los capilares a las proteínas aumenta, aspecto responsable de las altas concentraciones de proteínas en los derrames y en el líquido cefalorraquídeo. Además, la reserva de albúmina aumenta, debido a que se atenúa la degradación de esta en comparación con su síntesis. En el espacio extravascular existe una fracción de albúmina intercambiable mayor de la normal. Puede existir un aumento de la concentración total de proteínas séricas.

El hipotiroidismo se asocia a la disminución de la disposición de la glucosa del músculo esquelético y del tejido adiposo.⁷⁶ Se ha observado que las hormonas tiroideas estimulan la expresión del transportador de glucosa sensible a la insulina (GLUT4) y, en el hipotiroidismo, los valores de este transportador disminuyen. Sin embargo, el hipotiroidismo también se asocia a la reducción de la gluconeogénesis. El efecto neto de estas influencias es que el hipotiroidismo, en general, tiene un mínimo efecto sobre las concentraciones séricas de glucosa. La hormona tiroidea regula a la baja la expresión de las enzimas que procesan la prohormona que, por tanto, tiene en el hipotiroidismo una actividad incrementada. Así pues, la degradación de la insulina se hace más lenta y es posible que la sensibilidad a la insulina exógena aumente. En un paciente con diabetes mellitus preexistente que desarrolle hipotiroidismo, es posible que los requerimientos de insulina disminuyan. A nivel tisular, se registra un efecto adicional sobre la captación de glucosa. Se ha demostrado que los polimorfismos en el gen de la 5'-desyodasa de tipo 2 (D2), que afectan a la producción de T_3 local, se asocian a escasa disponibilidad de glucosa.⁷⁷

En el hipotiroidismo, tanto la síntesis como la degradación de los lípidos están deprimidas. Sin embargo, la degradación disminuye en mayor medida, con un efecto neto de acumulación de LDL y triglicéridos.^{30,73} La reducción de la velocidad de degradación de lípidos puede ser reflejo de la disminución de la actividad lipolítica postheparina, así como de reducción de los receptores de LDL. Las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres disminuyen y la movilización de ácidos grasos libres en respuesta al ayuno, a las catecolaminas y a la hormona del crecimiento es insuficiente. La deficiente lipólisis de la grasa blanca en pacientes con hipotiroidismo, en una valoración inicial y en respuesta a catecolaminas, refleja movilización insuficiente de ácidos grasos libres.^{71,72} Todas estas anomalías se combaten mediante el pertinente tratamiento.

En la mayoría de los estudios, la elevación del colesterol LDL sérico se ha asociado a hipotiroidismo, tanto manifiesto como subclínico.³⁰ De acuerdo también con la mayor parte de los análisis, los valores séricos de HDL y triglicéridos no resultan afectados por el hipotiroidismo.⁷³ La reducción de LDL por tratamiento con T_4 guarda relación en general con la magnitud original de LDL y con la elevación de

TSH; cuanto mayores son los niveles iniciales, mayor es la reducción de LDL que se observa. Una reducción típica de LDL es del 5 al 10% del valor inicial.

Cada día se reconoce en mayor medida el papel de adipocitocinas, como leptina, adiponectina y resistina, en la regulación metabólica, así como su potencial de interacción con las hormonas tiroideas.⁷⁵ Estudios realizados en roedores han demostrado que la leptina regula la adaptación central entre el estado de hambre y de saciedad y que la reducción de las concentraciones de leptina, asociada al hambre, conduce a depresión del eje tiroideo. El hipotiroidismo se vincula en roedores a la disminución de la leptina y al aumento de la resistina. La infusión de leptina en los ventrículos cerebrales invierte algunos de los cambios metabólicos observados en el hipotiroidismo, produciendo entre otras cosas mayor disponibilidad de glucosa y disminución de la grasa del músculo esquelético.⁷⁸ Sin embargo, los estudios en humanos con hipotiroidismo no muestran variaciones en las adipocitocinas acordes con lo descrito.⁷⁹

Cuadro clínico actual

En el adulto, el inicio del hipotiroidismo suele ser tan gradual que las manifestaciones típicas tardan en ocasiones meses o incluso años en aparecer, de manera que, a menudo, pasa desapercibido para familiares y amigos. El desarrollo gradual del estado hipotiroideo se debe a la lenta progresión tanto de la hipofunción tiroidea como de las manifestaciones clínicas una vez que el fracaso de la glándula tiroidea es completo. Este curso lento contrasta con el desarrollo más rápido del estado hipotiroideo cuando se interrumpe el tratamiento de sustitución en pacientes con hipotiroidismo primario tratado o cuando se procede a la extirpación quirúrgica de la glándula tiroidea en un sujeto normal. En estos pacientes, las manifestaciones de hipotiroidismo manifiesto aparecen a las 6 semanas y el mixedema aparece a los 3 meses.

El hipotiroidismo sigue diagnosticándose en estadios tempranos.^{1,2,80} Sobre la base de los datos más recientes, el hipotiroidismo subclínico o temprano es alrededor de 14 veces más frecuente que el hipotiroidismo manifiesto. Los primeros síntomas son variables y relativamente inespecíficos. La razón del aumento de la prevalencia de pacientes con hipotiroidismo que presentan síntomas mínimos reside en gran medida en la disponibilidad de pruebas de laboratorio sensibles y específicas que permiten identificar la forma primaria de la enfermedad mucho antes de que se desarrollen los síntomas graves. Por tanto, se debe establecer un umbral bajo para la realización de pruebas de determinación de TSH sérica en pacientes con posible hipotiroidismo primario. Los pacientes con importantes anomalías bioquímicas de hipotiroidismo pueden no presentar puntuaciones altas en los índices de síntomas y signos.⁸¹

En lo que respecta a los signos físicos de hipotiroidismo, la presencia de piel áspera, hinchazón periorbitaria que enmascara la curva del hueso malar (v. fig. 13.1), piel fría y retraso de la fase de relajación en el reflejo aquileo son signos que deben conducir a las pertinentes pruebas diagnósticas.

El hipotiroidismo agudo que se registra después de tratamiento con yodo radiactivo en pacientes antes hipertiroideos también se caracteriza por calambres dolorosos de grandes grupos musculares, como se comenta en el capítulo 12 sobre la enfermedad de Graves.

Hipotiroidismo en lactantes y niños

Es infrecuente que el hipotiroidismo grave sea evidente al nacer, debido quizás a la protección parcial que otorga la transferencia transplacentaria de hormonas tiroideas maternas. De ahí la necesidad de un cribado sistemático para hipotiroidismo congénito.¹⁸ Este puede deberse a agenesia completa de la tiroides, a tiroides ectópica o a desarrollo incompleto de la glándula. En diversos pacientes se han identificado mutaciones en genes importantes para el desarrollo de la tiroides, que podrían explicar en algunos casos anomalías concomitantes del desarrollo de otras estructuras, como el corazón, por su asociación espacial durante el desarrollo. La edad a la que aparecen los síntomas depende del grado de disfunción tiroidea (v. figs. 13.3 y 13.4). El

hipotiroidismo grave en la infancia se denomina *cretinismo*. A medida que aumenta la edad de aparición, el cuadro clínico del cretinismo se funde de manera imperceptible con el de hipotiroidismo juvenil. El retraso en el desarrollo mental y en el crecimiento, sello distintivo del cretinismo, se manifiesta más adelante en el desarrollo del bebé, siendo el primero de estos trastornos en gran medida irreversible. En consecuencia, la identificación temprana es crucial y se ha logrado mediante el cribado universal de la población en el mundo desarrollado a través de la medición de las concentraciones séricas de T_4 o TSH de forma sistemática a partir de la muestra sanguínea del recién nacido tomada en filtro de papel, o prueba del talón. Durante los primeros meses de vida, los síntomas y signos de hipotiroidismo consisten en problemas de alimentación, retraso en el crecimiento, estreñimiento, llanto ronco, somnolencia e ictericia. En los meses sucesivos, especialmente en casos graves, el abultamiento del abdomen, la piel seca, el escaso crecimiento de pelo y uñas y el retraso en la erupción de los dientes temporales resultan evidentes. El retraso en el desarrollo mental y físico se manifiesta de manera que el niño tarda en alcanzar las metas normales del desarrollo, como sostener la cabeza, sentarse, caminar y hablar.

La hormona tiroidea tiene un papel importante en el desarrollo óseo y los receptores de la hormona tiroidea se expresan en osteoclastos y osteoblastos.⁵⁴ Los principales objetivos de la hormona tiroidea se han identificado en las placas epifisarias. El deficiente crecimiento lineal que se produce en el hipotiroidismo congénito da lugar a enanismo, con extremidades desproporcionadamente cortas en relación con el tronco (v. fig. 13.3). El retraso en el cierre de las fontanelas hace que la cabeza sea grande en relación con el cuerpo. Por otro lado, se mantiene la configuración nasoorbitaria de bebé. El desarrollo deficiente de las epífisis femorales da lugar a marcha de ánade. Los dientes son defectuosos y propensos a caries. El aspecto característico incluye nariz ancha y plana, ojos separados, hinchazón periorbitaria, lengua grande que protruye, pelo ralo, piel áspera, cuello corto y abdomen prominente con hernia umbilical. La deficiencia mental suele ser grave.

El examen radiográfico del esqueleto resulta diagnóstico. El cráneo muestra una base poco desarrollada, retraso en el cierre de las fontanelas, órbitas separadas y hueso nasal corto y plano. La fosa epifisaria puede ser más amplia de lo normal. La caída de los dientes temporales y la erupción de los permanentes se retrasan (v. fig. 13.4).

La imagen radiográfica de disgenesia epifisaria es prácticamente patognomónica de hipotiroidismo en la lactancia y la infancia y puede afectar a cualquier centro de osificación endocondral, dependiendo de la edad de inicio del estado de hipotiroidismo; en general, se observa mejor en la cabeza femoral y humeral y en el hueso navicular del pie. Los centros de osificación aparecen tarde, por lo que la edad ósea se retrasa en relación con la edad cronológica, y cuando finalmente aparecen, en lugar de un único centro, presenta varios centros pequeños dispersos por toda una epífisis deforme (v. fig. 13.4). Estos pequeños centros de osificación llegan a unirse y forman un único centro de contorno irregular y aspecto punteado (epífisis punteada). La disgenesia epifisaria resulta evidente solo en los centros que normalmente se osifican un tiempo después de la aparición del hipotiroidismo. Tras establecer un estado metabólico normal mediante tratamiento, los centros destinados a osificarse a una edad posterior se desarrollan normalmente.

El hipotiroidismo que comienza en la infancia suele ser la enfermedad de Hashimoto y, en este grupo de edad, es a veces transitorio. En niños y adolescentes también se observa hipotiroidismo subclínico; en un estudio, los afectados mostraron mayor probabilidad de ser obesos y de tener antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.⁸² Las manifestaciones clínicas de hipotiroidismo en niños son intermedias entre las del hipotiroidismo del lactante y las del adulto, en la medida en que el retraso en el desarrollo no es tan grave como en el cretinismo y pocas veces se observan manifestaciones de mixedema del adulto avanzado. Resultan sobre todo afectados el crecimiento y el desarrollo sexual. Si no se trata, el crecimiento lineal sufre grave retraso y la maduración sexual y el inicio de la pubertad también se postergan.^{55,83} En la exploración radiológica hay a veces disgenesia epifisaria y la unión epifisaria siempre

se retrasa, lo que da como resultado una edad ósea menor de la correspondiente a la cronológica.

Evaluación de laboratorio

Hipotiroidismo primario y central

La disminución en la secreción de hormonas tiroideas es común a todas las variedades de hipotiroidismo, a excepción de los trastornos del metabolismo o de la acción de las hormonas tiroideas, como el *hipotiroidismo de consumo* y la *resistencia a la hormona tiroidea* (v. más adelante). Los pacientes con enfermedad tiroidea primaria, que es la causa del hipotiroidismo en más del 99% de los pacientes, presentan un aumento importante de la concentración sérica basal de TSH. La estrategia para la evaluación del paciente con posible hipotiroidismo implica la determinación de TSH (tabla 13.2). Si la sospecha de hipotiroidismo es fuerte, si existe bocio o si el hipotiroidismo central es parte del diagnóstico diferencial, debe incluirse una prueba de T_4L (v. capítulo 11). Si se piensa que el hipotiroidismo es poco probable, pero aun así debe excluirse, solo se requiere una determinación de TSH, puesto que casi siempre la causa es un hipotiroidismo primario. Si la TSH es elevada, puede añadirse al mismo estudio una prueba de T_4L (fig. 13.5). A medida que el hipotiroidismo avanza, la TSH sérica aumenta aún más, la T_4L sérica disminuye y, finalmente, en el estadio más grave, las concentraciones séricas de T_3 llegan a ser inferiores a las normales (v. tabla 13.2). La persistencia de una T_3 sérica normal se debe, en parte, a la síntesis preferencial y a la secreción de T_3 por parte del tejido tiroideo residual funcionante, bajo la influencia de una TSH plasmática elevada. Además, la eficiencia de la conversión de T_4 a T_3 por D2 se incrementa al caer la concentración sérica de T_4 .⁸⁴ En consecuencia, la concentración sérica de T_3 puede mantenerse dentro del intervalo de normalidad.

El principal diagnóstico diferencial se establece entre el hipotiroidismo primario y el central (v. capítulo 9).⁸⁵ La concentración sérica de TSH es la valoración de laboratorio fundamental pues, en general, permite la identificación de la causa de la enfermedad cuando disminuye la T_4L sérica. Una excepción es la persona con antecedentes recientes de tirotoxicosis (y reducción de TSH), en la que una concentración baja de T_4L se asocia a una reducción de la TSH varios meses después del tratamiento de la tirotoxicosis. En pacientes con hipotiroidismo primario, la ausencia de TPOAb plantea un posible diagnóstico de hipotiroidismo transitorio después de un episodio no diagnosticado de tiroiditis subaguda dolorosa, también conocida como tiroiditis posviral, de De Quervain, granulomatosa o tiroiditis pseudotuberculosa.

La diferenciación entre hipotiroidismo debido a insuficiencia intrínseca de la tiroides e hipotiroidismo debido a disminución de la secreción de TSH por enfermedad hipotalámica o hipofisaria (hipotiroidismo central o secundario) es el punto decisivo en este proceso diagnóstico (v. fig. 13.5).⁴ Una concentración baja de hormonas tiroideas, con nivel normal o bajo de TSH, apunta a la evaluación de la posibilidad de insuficiencia de otros sistemas endocrinos que requieren hormonas hipofisótropas para su normal funcionamiento (v. tabla 13.1) (v. capítulos 8 y 9). En algunos pacientes con hipotiroidismo central, la concentración de TSH en suero basal (y la respuesta a TRH) puede mostrarse incluso algo elevada, pero la TSH tiene una potencia biológica reducida, aun siendo inmunológicamente reactiva.⁴

En pacientes con TSH elevada y T_4L reducida, la presencia de TPOAb señala, en general, la enfermedad tiroidea autoinmunitaria (enfermedad de Hashimoto) como causa del hipotiroidismo (v. fig. 13.5). Por otra parte, la ausencia de TPOAb plantea la posibilidad de causas menos comunes de hipotiroidismo, como hipotiroidismo transitorio, trastornos infiltrantes de la tiroides y radiación externa, como se comenta más adelante (v. tabla 13.1), aunque es infrecuente que los pacientes con enfermedad de Hashimoto no presenten tiroglobulina o TPOAb detectables.

La medición de la captación de yodo radiactivo (RAIU) pocas veces es necesaria en la evaluación de hipotiroidismo. Las pruebas en las que se emplea yodo radiactivo para evaluar la función de la

TABLA 13.2 Evaluación de laboratorio de pacientes con probable hipotiroidismo o aumento de tamaño de la tiroides^a

TSH, T ₄ libre	TPOAb	Diagnóstico
TSH > 10 mU/l		
Baja	+	Hipotiroidismo primario debido a enfermedad tiroidea autoinmunitaria
Baja-normal	+	Hipotiroidismo primario «subclínico» (autoinmunitario)
Baja o baja-normal	-	Recuperación de enfermedad sistémica
		Radiación externa, inducción por fármacos, hipotiroidismo congénito
		Deficiencia de yodo
		Enfermedad tiroidea autoinmunitaria seronegativa
		Trastornos tiroideos infrecuentes (amiloidosis, sarcoidosis, etc.)
		Recuperación de tiroiditis granulomatosa subaguda
Normal	+, -	Considérense artefactos en las pruebas de TSH o T ₄
Elevada	-	Resistencia a hormonas tiroideas
		Bloqueo de la conversión de T ₄ a T ₃ (amiodarona) o deficiencia congénita de 5'-desyodasa
		Considérense los artefactos de la prueba
TSH 5-10 mU/l		
Baja, baja-normal	+	Hipotiroidismo autoinmunitario primario temprano
Baja, baja-normal	-	Formas más leves de hipotiroidismo no autoinmunitario (v. arriba)
		Hipotiroidismo central con deficiente bioactividad de TSH
Elevada	- (+)	Considérense la resistencia a hormonas tiroideas
		Bloqueo de la conversión de T ₄ a T ₃ (p. ej., amiodarona)
TSH 0,5-5 mU/l		
Baja, baja-normal	- (+)	Hipotiroidismo central
		Tratamiento con salicilato o fenitoína
		Tratamiento sustitutivo con T ₃ o tiroides desecada
TSH < 0,5 μU/l		
Baja, baja-normal	- (+)	Hipotiroidismo «posthipertiroidismo» (¹³¹ I o cirugía)
		Hipotiroidismo central
		Exceso de T ₃ o tiroides desecada
		Posterior a suspensión de levotiroxina en exceso

^aPruebas iniciales: TSH sérica, T₄ libre en suero, TPO o TgAb.

+, presentes; -, no presentes; TgAb, anticuerpos antitiroglobulina; TPOAb, autoanticuerpos antiperoxidasa tiroidea; TSH, hormona estimulante de la tiroides (tirotrópica).

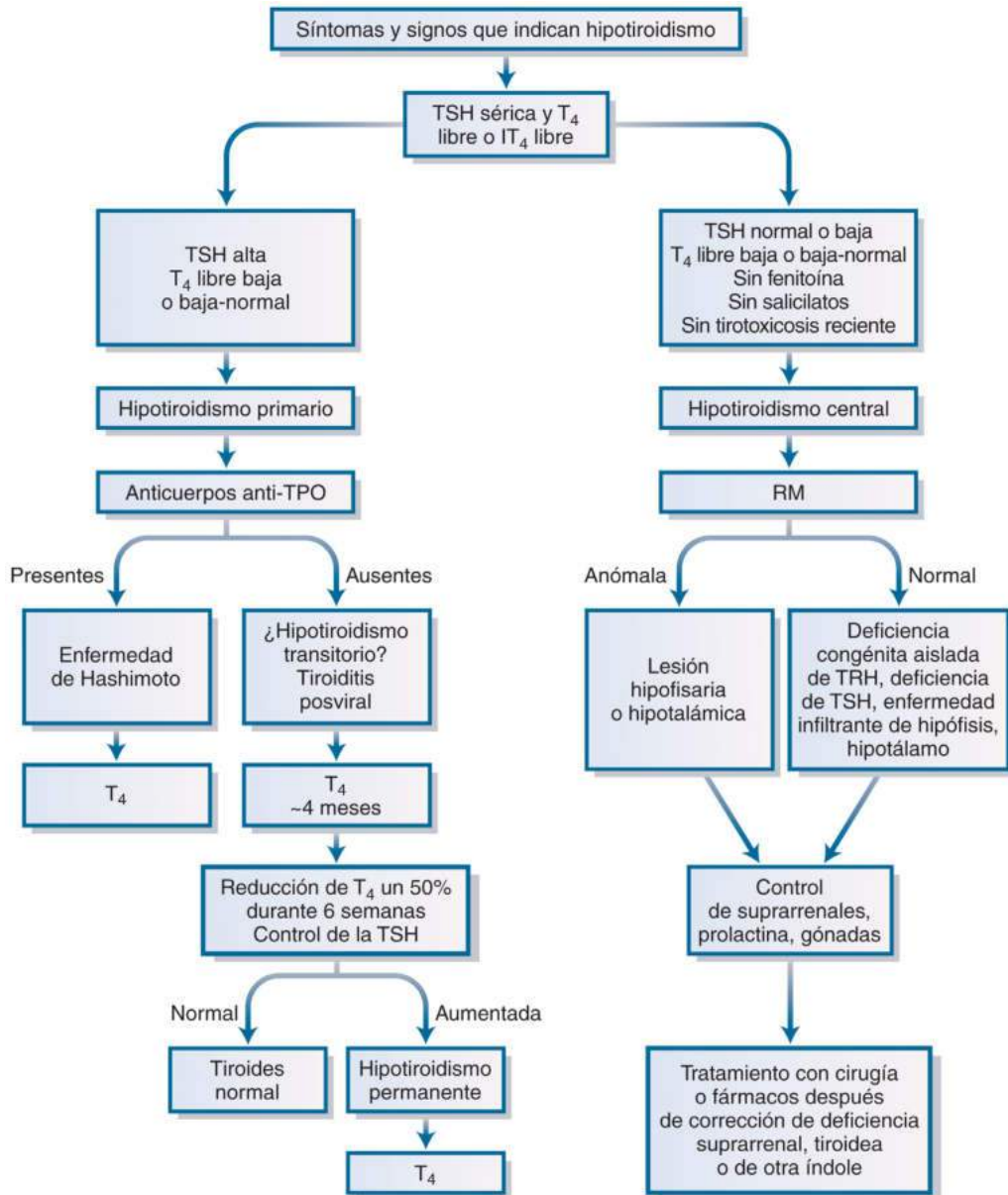
glándula tiroidea muestran un patrón variable, dependiendo del trastorno tiroideo subyacente. El valor diagnóstico de unos resultados bajos en la prueba de RAIU es limitado, debido a que en Norteamérica la ingesta alimentaria de yodo es relativamente alta, lo cual reduce la captación de la dosis de yodo radiactivo como marcador, y también es considerable la variación de la ingesta de yodo de un día a otro en el mismo individuo. Las encuestas nacionales sobre ingesta de yodo en la dieta han demostrado una reducción progresiva en las últimas décadas, aunque actualmente parece haberse estabilizado.⁸⁶ La RAIU es normal o incluso elevada cuando el hipotiroidismo se debe principalmente a un defecto bioquímico en la síntesis de hormonas tiroideas, más que a destrucción de células tiroideas que conduce a un aumento compensador del tamaño de la tiroides. Se comentan más adelante patrones funcionales específicos en relación con las causas de hipotiroidismo. No obstante, casi nunca se requiere la medición de la RAIU para la evaluación diagnóstica del paciente hipotiroideo.

Diagnóstico diferencial

El cuadro clínico de hipotiroidismo completamente desarrollado es bastante característico, aunque es posible que incluso médicos experimentados pasen por alto las anomalías si no tienen en cuenta este diagnóstico. A pesar de la disponibilidad de pruebas específicas y de bajo coste, todavía sorprende la frecuencia con la que no se identifica un hipotiroidismo primario grave que, *a posteriori*, resulta obvio. Para evitar este descuido se requiere un alto índice de sospecha.

En las formas leves de hipotiroidismo, la presentación clínica se solapa en gran medida con otros trastornos. El hecho de que estos trastornos se produzcan a menudo en pacientes de edad avanzada es en parte la causa de las dudas sobre el diagnóstico.² En algunos casos, una mayor lentitud en la actividad mental y física, la piel seca y la pérdida de cabello parecer hallazgos propios del hipotiroidismo. Por otra parte, las personas mayores presentan a menudo hipotermia por exposición al frío. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la anorexia, el aletargamiento, la hinchazón periorbitaria, la piel cetrina y la anemia (v. fig. 13.1) pueden indicar hipotiroidismo y requerir pruebas específicas. La distinción entre un estado nefrótico y un estado de hipotiroidismo solamente mediante la exploración clínica resulta aún más difícil. En este trastorno, la palidez cerosa, el edema, la hipercolesterolemia y el hipometabolismo pueden ser indicativos de hipotiroidismo. Además, es posible que la concentración sérica de T₄ total sea baja, debido a la pérdida por orina de una cantidad importante de globulina de unión a la hormona tiroidea, aunque los valores de T₄L y de TSH sean normales. En pacientes con anemia perniciosa, las alteraciones psiquiátricas, la palidez y el entumecimiento y hormigueo en las extremidades pueden asemejarse a los síntomas observados en el hipotiroidismo. A pesar de que existe una superposición clínica e inmunitaria entre hipotiroidismo primario y anemia perniciosa, esta asociación no es constante (v. capítulo 43). A menudo se sospecha hipotiroidismo en pacientes gravemente enfermos, especialmente si son ancianos.^{34,87} En ellos, la concentración de T₄ total puede disminuir, a menudo incluso de forma marcada, aunque la T₄L suele ser normal, salvo si el paciente se encuentra gravemente enfermo (v. capítulo 11). Estas características, junto con la ausencia de elevación de TSH sérica, sirven para distinguir al paciente enfermo eutiroideo del paciente con hipotiroidismo primario. No obstante, la TSH sérica aumenta a veces de forma transitoria (hasta 20 mU/l) durante la recuperación de una enfermedad grave.⁸⁸

Puede desarrollarse hipotiroidismo por algún factor extrínseco, por una enfermedad adquirida o por un defecto genético que altera la biosíntesis de la hormona tiroidea (v. tabla 13.1). La síntesis inadecuada de hormona conduce a hipersecreción de TSH, que a su vez produce bocio y estimulación de todos los pasos de la biosíntesis de la hormona susceptibles de generar respuesta. No obstante, en algunos casos la respuesta compensatoria de TSH supera la deficiencia en la biosíntesis de hormona y el paciente es eutiroideo con bocio. Este trastorno se comenta en el capítulo 14, en el epígrafe dedicado al bocio simple o no tóxico. Con menor frecuencia, el hipotiroidismo se asocia a presencia de glándula atrófica o, si se trata de una anomalía congénita, a presencia



• **Figura 13.5** Estrategia para la evaluación de laboratorio de los pacientes con probable hipotiroidismo. El diagnóstico diferencial principal se establece entre el hipotiroidismo primario y el central (v. capítulo 9). La concentración sérica de tirotrópina (*TSH*) es la determinación analítica esencial que, en general, permite identificar la causa de la enfermedad. Una excepción es la persona con antecedentes recientes de tirotoxicosis (y *TSH* reducida) en la que un valor bajo de tiroxina libre (*T₄*) puede asociarse a reducción de las concentraciones de *TSH* durante varios meses después de mejorar la tirotoxicosis. En pacientes con hipotiroidismo primario, la ausencia de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (*TPO*) plantea un posible diagnóstico de hipotiroidismo transitorio después de un episodio no diagnosticado de tiroiditis subaguda o posviral. En tales pacientes, un ensayo de levotiroxina en dosis reducidas al cabo de 4 meses puede revelar recuperación de la función tiroidea, evitando la hormonoterapia sustitutiva permanente con levotiroxina. *IT₄*, índice de tiroxina; *RM*, resonancia magnética; *TRH*, hormona liberadora de tirotrópina.

de una glándula que nunca se desarrolla correctamente. Después de una lobotomía quirúrgica se produce hipotiroidismo en aproximadamente el 20% de los pacientes, con aumento del riesgo en áreas de insuficiencia de yodo o en pacientes con anticuerpos anti-TPOAb.⁸⁹

Clasificación

Inmunitario

Hipotiroidismo autoinmunitario

La autoinmunidad es responsable de más del 90% de hipotiroidismo no yatrógeno en países con yodo suficiente. La incidencia anual de

hipotiroidismo autoinmunitario es de alrededor de 80 por cada 100.000 hombres y de 350 por cada 100.000 mujeres.⁹⁰ Todas las edades resultan afectadas, aunque la media de inicio está entre 40 y 60 años de edad. El trastorno es más frecuente en individuos blancos y asiáticos que en afroamericanos. La presentación inicial depende de la etapa del estadio de la enfermedad. La tiroiditis autoinmunitaria juvenil y adolescente a veces remite espontáneamente. La tiroiditis de Hashimoto es la causa más común de bocio en regiones con yodo suficiente; la tiroiditis atrófica (mixedema primario) se presenta como hipotiroidismo sin bocio.

Casi todos los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario presentan autoanticuerpos circulantes contra la tiroglobulina y la TPO. Hasta

un 20% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario tienen anticuerpos contra el receptor de TSH, que bloquean el receptor en lugar de estimularlo, como ocurre en la enfermedad de Graves; en muy pocos pacientes se produce un cambio de un tipo de anticuerpo a otro, lo cual da lugar a la alternancia entre hipotiroidismo e hipertiroidismo.^{91,92} Con menor frecuencia, los pacientes producen autoanticuerpos contra el cotransportador de sodio-yodo (NIS), la pendrina, y T₄ y T₃, si bien no se conoce la importancia funcional de estos anticuerpos.

Alrededor del 15% de las mujeres y del 3% de los hombres tienen anticuerpos tiroideos positivos, pero no presentan otras características clínicas de enfermedad tiroidea; la mayoría de ellos, sin embargo, mostrarán evidencia histológica de tiroiditis focal. Los estudios longitudinales han demostrado que las mujeres eutiroideas con concentraciones iniciales elevadas de autoanticuerpos contra la tiroglobulina o la TPO y aquellas cuya TSH se encuentra en la mitad superior del intervalo de referencia son las que muestran mayor probabilidad de evolución hacia el hipotiroidismo.⁹³

El hipotiroidismo autoinmunitario suele asociarse a una serie de trastornos autoinmunitarios, como anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad celíaca y vitiligo.^{23,94} Se ha referido una encefalopatía sensible a esteroides (denominada encefalopatía de Hashimoto) en individuos con resultado positivo para TPOAb, con independencia de la disfunción tiroidea, aunque no se ha demostrado que exista una verdadera relación causal, por ejemplo, mediante reactividad inmunológica cruzada con tejido cerebral.^{53,95}

Fisiopatología. El estado actual de los conocimientos sobre los mecanismos de autoinmunidad ha sido abordado en el capítulo 12 y las principales características asociadas al hipotiroidismo autoinmunitario aparecen resumidas en la figura 13.6. Se considera que la causa más importante de destrucción autoinmunitaria de las células foliculares tiroideas es la lesión tisular mediada por linfocitos T. Los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ que contienen perforina abundan en el infiltrado linfocítico intratiroideo de la tiroiditis de Hashimoto. Estos linfocitos T aumentan a lo largo de la evolución de la enfermedad y reconocen tanto la tiroglobulina como la TPO.⁹⁶ La apoptosis es una vía adicional de destrucción de células tiroideas. En la tiroiditis de Hashimoto, las células foliculares de la tiroides expresan tanto Fas (CD95) como el ligando de Fas (CD95L) y, por lo tanto, pueden autodestruirse cuando estas moléculas interactúan; ahora se sabe que intervienen también en este mecanismo otros receptores señuelo de muerte y otros reguladores de la señalización de apoptosis.⁹⁷ En la tiroiditis de Hashimoto se produce asimismo un aumento en el número de linfocitos Th17 intratiroideos, lo cual indica el papel patógeno de este subgrupo de linfocitos T proinflamatorios.⁹⁸ La diferenciación de los linfocitos Th17 puede mejorar con yodo. Las citocinas liberadas por los linfocitos T y otras células inflamatorias dan lugar a la formación de células de Hürthle y a disfunción de la tiroides. Las células tiroideas también responden a las citosinas a través de la expresión de diversas moléculas proinflamatorias, como quimiocinas y moléculas de adhesión celular, que aumentan el potencial de unión a linfocitos T y de citotoxicidad.

Aparte de la llamativa actividad de los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH, que pueden inducir hipotiroidismo neonatal temporal después de su transferencia a través de la placenta,^{99,100} no ha quedado aclarado el papel patógeno de los anticuerpos en el hipotiroidismo autoinmunitario.¹⁰¹ No se han asociado trastornos neonatales con presencia de valores altos de autoanticuerpos anti-TPO o tiroglobulina en madres, lo cual indica que es probable que cualquier papel de la lesión tisular sea secundario a una fase inicial de daño mediado por linfocitos T, que permite a los autoanticuerpos acceder a sus antígenos diana. Tal lesión puede producirse por citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos, en la que intervendrían linfocitos citolíticos naturales (NK), o por fijación de complemento en el caso de los anticuerpos de TPO.¹⁰²

Histopatología. Las características patológicas del hipotiroidismo autoinmunitario varían desde leve tiroiditis focal hasta extensa infiltración linfocítica y fibrosis. En la clásica tiroiditis de Hashimoto

(denominada en origen *tiroiditis linfomatosa*), la glándula tiroidea presenta un aumento de tamaño difuso o nodular; el tejido es pálido y firme y de textura gomosa (fig. 13.7A). Es característico que exista una infiltración linfocítica difusa, con formación de centro germinal y obliteración de folículos tiroideos, acompañada de un grado variable de fibrosis (fig. 13.7B). A medida que la enfermedad avanza del eutiroidismo al hipotiroidismo, se produce destrucción de las células epiteliales de la tiroides; en algunos pacientes existe metaplasia de células foliculares y formación de células de Hürthle. En raras ocasiones, tienen lugar cambios histológicos concurrentes de enfermedad de Graves, la denominada hashitoxicosis. En otro amplio tipo de hipotiroidismo autoinmunitario, llamado *tiroiditis atrófica* o *mixedema primario*, la glándula se atrofia y presenta un extenso tejido fibrótico, moderada infiltración linfocítica y amplia pérdida de folículos tiroideos, aunque la fibrosis no es tan extensa como en la tiroiditis de Riedel (fig. 13.7C). Los cambios histopatológicos que se observan en la tiroiditis indolora se asemejan a los presentes en la tiroiditis de Hashimoto.

A pesar de que actualmente se piensa que estas variaciones son distintas expresiones de la enfermedad resultante de un proceso autoinmunitario subyacente común, recientemente ha sido identificado un subconjunto diferenciado de pacientes con tiroiditis de Hashimoto en los que existen altas concentraciones de IgG4 circulante y aumento del número de células plasmáticas IgG4-positivas en la tiroides. Esta tiroiditis relacionada con la IgG4 se caracteriza, desde el punto de vista patológico, por un mayor grado de fibrosis del estroma, infiltración linfoplasmocítica e hipotiroidismo.¹⁰³

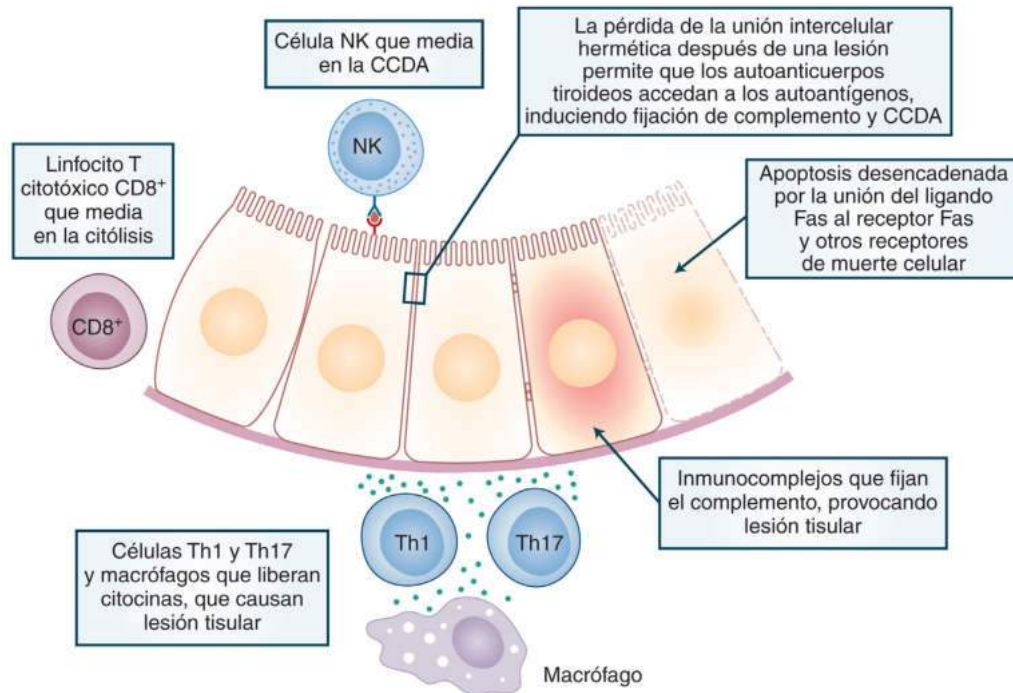
Factores de riesgo

Predisposición genética. La importancia de factores genéticos como causa de hipotiroidismo autoinmunitario se deduce de la frecuente presencia de autoanticuerpos tiroideos, enfermedad tiroidea y otros trastornos autoinmunitarios en miembros de una misma familia, y de estudios realizados en gemelos, que muestran alto índice de concordancia (0,55) en gemelos monocigóticos, pero no en dicigóticos.¹⁰⁴ Como ocurre en todas las endocrinopatías autoinmunitarias, los polimorfismos de la región (HLA)-D del antígeno leucocítico humano juegan un papel en la susceptibilidad, y la tiroiditis de Hashimoto se asocia a HLA-DR3 y, en menor medida, a HLA-DR4.¹⁰⁵ Los polimorfismos en el gen *PDI* también confieren predisposición, y en menor medida también los polimorfismos en el gen *CD40* y en el gen que codifica la tiroglobulina, así como otros genes candidatos no confirmados.^{106,107} Es evidente que los nuevos enfoques analíticos van a revelar la participación de muchos otros genes, que suponen pequeñas contribuciones etiológicas a la diversidad de la presentación clínica. Así, por ejemplo, se ha descrito una combinación de nuevos marcadores genéticos asociada a un mayor riesgo de progresión desde el estado de positividad para TPOAb hacia el hipotiroidismo, entre ellos un polimorfismo en el gen *MAG3*.¹⁰⁸

La vulnerabilidad genética compartida explica la frecuente aparición de otros trastornos autoinmunitarios en pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario. En torno a la mitad de las mujeres con síndrome de Turner son positivas para anticuerpos tiroideos y un tercio desarrollan hipotiroidismo.¹⁰⁹ También existe un incremento del hipotiroidismo autoinmunitario en niños con síndrome de Down, que en algunos casos evoluciona a enfermedad de Graves.¹¹⁰

Factores de riesgo no genéticos. Muchos de los factores que han sido identificados por aumentar el riesgo de enfermedad de Graves (embarazo, fármacos, edad, sexo, yodo y radiación) son aplicables por igual a la tiroiditis autoinmunitaria. Estos factores se detallan en el capítulo 12, pero son considerados aquí brevemente. Los datos epidemiológicos señalan una fuerte influencia de los factores ambientales en la tiroiditis de Hashimoto, ya que antes de los años cincuenta se consideraba una enfermedad rara, mientras que actualmente es uno de los trastornos autoinmunitarios más frecuentes.¹¹¹

Sexo y embarazo. La preponderancia del sexo femenino en el hipotiroidismo autoinmunitario puede deberse a las hormonas sexuales;



• **Figura 13.6** Resumen de los principales mecanismos implicados en la patología del hipotiroidismo autoinmunitario. CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; NK, linfocito citolítico natural.

también se ha propuesto como explicación adicional la inactivación sesgada del cromosoma X. Durante el embarazo, la tolerancia fetal se mantiene mediante cambios en la inmunorregulación que tienen el efecto coincidente de mejorar la autoinmunidad tiroidea, pero que luego conducen a la exacerbación posparto del proceso autoinmunitario.¹¹² Este fenómeno induce tiroiditis transitoria posparto, una forma de tiroiditis subaguda indolora (v. capítulo 12), y en el 10 al 50% de estos casos puede aparecer en la década siguiente un hipotiroidismo permanente.¹¹³ Las mujeres con hipotiroidismo y resultados positivos en las pruebas de anticuerpos contra TPO durante la fase de tiroiditis posparto corren mayor riesgo de evolucionar hacia tal resultado.

Yodo y selenio. En poblaciones vulnerables, una ingesta excesiva de yodo puede precipitar la tiroiditis autoinmunitaria.¹¹⁴ Esta forma de hipotiroidismo debe distinguirse del bloqueo directo de la glándula tiroidea por yodo (efecto de Wolff-Chaikoff).¹¹⁵ La evidencia acumulada en modelos animales indica que el aumento de la yodación de la tiroglobulina mejora su inmunorreactividad y que el yodo también puede dañar la tiroides al generar metabolitos de oxígeno reactivo.¹¹⁶ Existen datos epidemiológicos que señalan que la deficiencia de selenio agrava la tiroiditis autoinmunitaria, pero los ensayos realizados con aporte complementario de selenio no han sido concluyentes en lo referente a efectos clínicos beneficiosos.^{117,118}

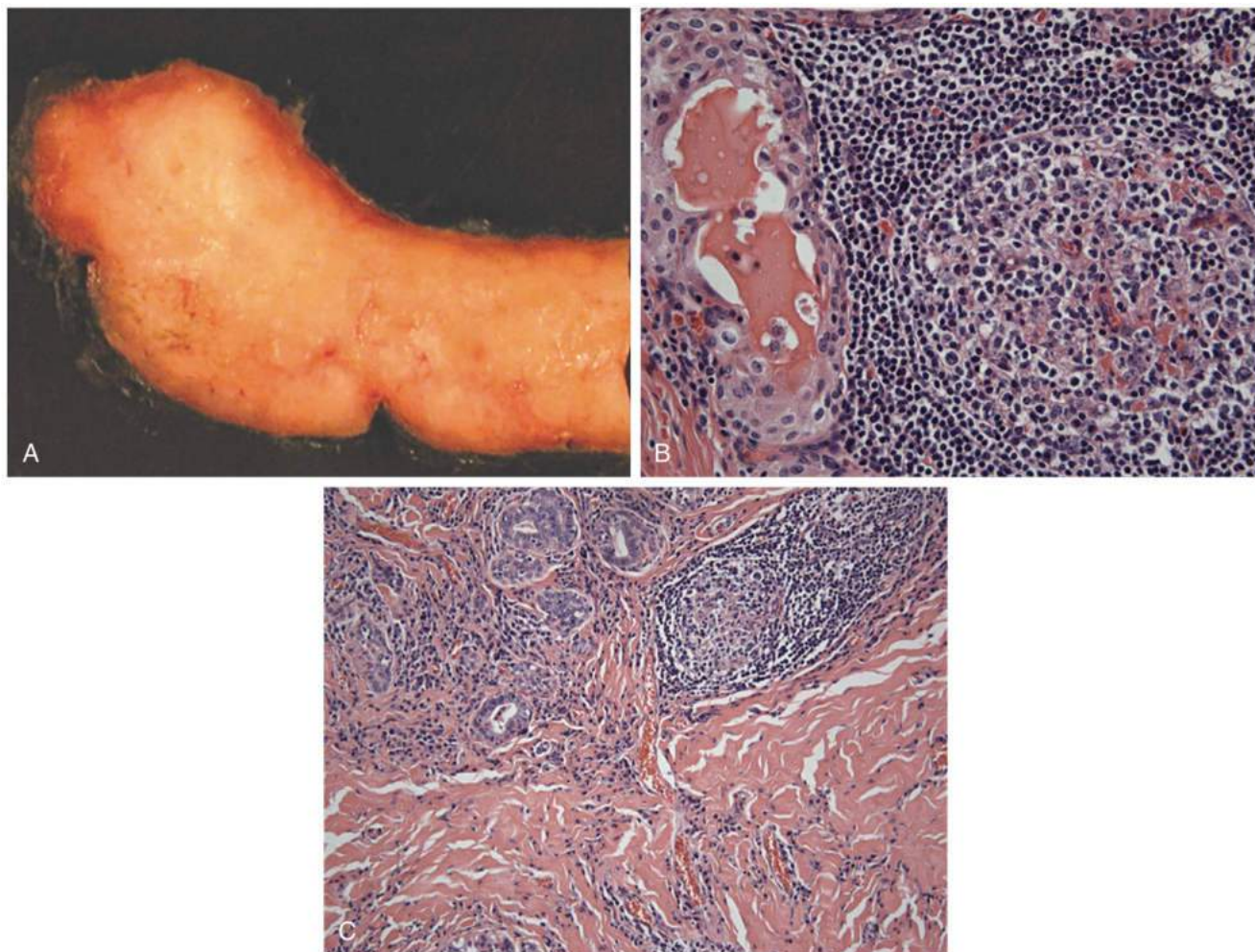
Fármacos y tabaquismo. El tratamiento con citocinas precipita la aparición de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria en forma de tiroiditis de Hashimoto o como enfermedad de Graves (v. más adelante).¹¹⁹ Una serie de nuevos tratamientos contra el cáncer, incluidos los ITK (como sunitinib), bloqueantes contra la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4) (como ipilimumab) y bloqueantes PD1 (como pembrolizumab y nivolumab), también pueden inducir tiroiditis autoinmunitaria.^{120,121} Hay una prevalencia de hipotiroidismo autoinmunitario mayor de la esperada entre pacientes tratados con litio. Derivados del antraceno y otros productos químicos producen tiroiditis autoinmunitaria en animales, si bien el papel de las toxinas ambientales en la enfermedad humana ha sido escasamente estudiado. El tabaquismo se asocia a un menor riesgo de tiroiditis autoinmunitaria, aunque el riesgo aumenta temporalmente cuando se deja de fumar.¹²² El consumo moderado de alcohol también tiene efecto protector.¹²³

Radiación. Diversos estudios han mostrado que la exposición a la radiación induce la aparición de autoanticuerpos tiroideos y enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Este tipo de exposición incluye la radiación de la explosión de la bomba atómica en Japón¹²⁴ y la lluvia radiactiva del accidente de Chernóbil, a la que siguió un aumento de la prevalencia de autoanticuerpos tiroideos en los niños expuestos, con un pequeño incremento general de la prevalencia de hipotiroidismo entre 12 y 14 años más tarde.¹²⁵ Los supervivientes de la enfermedad de Hodgkin presentan un riesgo relativo 17 veces mayor de desarrollar hipotiroidismo, aunque este fenómeno podría formar parte de un efecto directo de la radiación.¹²⁶

Edad. El hipotiroidismo autoinmunitario persiste durante toda la vida adulta (excepto en personas muy ancianas, cuya longevidad puede estar asociada a una inmunorregulación superior), de modo que la prevalencia de la enfermedad aumenta de manera marcada con la edad.^{12,17,87} Este aspecto es similar al observado en otros tipos de autoinmunidad y puede ser un reflejo de la creciente pérdida de tolerancia a lo que es propio.

Infección. No existe evidencia directa de que las infecciones causen tiroiditis autoinmunitaria en los seres humanos, aunque existe alguna de que el virus de la hepatitis C puede precipitar la enfermedad tiroidea en pacientes predispuestos.¹¹⁸ Además, el seguimiento de pacientes con tiroiditis subaguda dolorosa después de infección viral (v. más adelante) ha proporcionado evidencias de que, a largo plazo, se produce hipotiroidismo en alrededor del 15% de los pacientes, pudiendo tener algunos de estos casos una base autoinmunitaria.

Cuadro clínico. El bocio, sello distintivo de la enfermedad de Hashimoto clásica, se desarrolla por lo general gradualmente y se detecta mediante exploración sistemática o por ecografía. En ocasiones, la glándula tiroidea aumenta de tamaño rápidamente y, cuando hay dolor y sensibilidad anómala a la palpación, puede parecer una tiroiditis subaguda dolorosa (v. capítulo 12). Algunos pacientes muestran hipotiroidismo a primera vista. El bocio es generalmente indoloro, de tamaño moderado y de consistencia firme y se mueve libremente al tragar. Su superficie puede ser lisa o nodular. Ambos lóbulos presentan aumento de tamaño, aunque la glándula puede ser asimétrica. El lóbulo piramidal también puede agrandarse, y en pocas ocasiones resultan



• **Figura 13.7** Tiroiditis de Hashimoto. **A.** Aspecto macroscópico de un corte de un lóbulo de la tiroides que muestra el color pálido del tejido, debido a infiltración linfocítica, fibrosis y pérdida de folículos. **B.** Imagen histológica característica que muestra un centro germinal, fuerte infiltración linfocítica y destrucción parcial de folículo tiroideo. **C.** Variante fibrosa en la que se aprecia fibrosis extensa y pérdida de folículos. (**A** y **C**, por cortesía de la Dra. Vania Nosé, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; **B**, tomado de Nosé V, Asa SL, Erickson LA, et al. *Diagnostic Pathology: Endocrine*. Salt Lake City: Amrisys; 2012.)

comprimidas estructuras adyacentes, como la tráquea, el esófago y los nervios laríngeos recurrentes. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos regionales es infrecuente.

Otros pacientes presentan hipotiroidismo sin bocio (tiroiditis atrófica), que se considera el resultado final de la destrucción autoinmunitaria de la tiroides, si bien no se observa con frecuencia progresión de la tiroiditis con bocio de Hashimoto hacia el estado de atrofia. Es probable que la tiroides atrófica sea el reflejo de la rápida destrucción en una fase temprana del inicio de la tiroiditis autoinmunitaria, combinada en algunos pacientes con anticuerpos de la variedad de bloqueo contra el receptor de TSH, aunque tales anticuerpos también pueden aparecer en pacientes con bocio. En general, la enfermedad tiende a progresar lentamente, con aumento de tejido fibroso y pérdida de células foliculares tiroideas. Un estudio de volumen de la tiroides mediante ecografía en pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario de diagnóstico reciente encontró que existía un espectro de continuidad en el tamaño de la tiroides, con atrofia y bocio en los extremos de la distribución, lo cual apoya la idea de que no se trata de entidades distintas, sino más bien de partes del mismo proceso autoinmunitario subyacente.¹²⁷

En el ámbito clínico, el bocio no tratado se mantiene sin cambios o aumenta gradualmente de tamaño a lo largo de los años. Las manifestaciones del hipotiroidismo varían y, con frecuencia, se desarro-

llan durante un período de años en pacientes que inicialmente eran eutiroides. El linfoma tiroideo aparece casi exclusivamente en casos de tiroiditis de Hashimoto subyacente y se debe sospechar de su existencia si se observa aumento rápido y a veces doloroso del tamaño de la tiroides.¹²⁸ Como ya se ha mencionado, la presencia de tiroiditis de Hashimoto concomitante puede ser un factor pronóstico favorable en los pacientes con carcinoma papilar, aunque es probable que el riesgo de carcinoma papilar no esté incrementado en la tiroiditis de Hashimoto.¹²⁹

En ocasiones, en pacientes con tiroiditis de Hashimoto se desarrolla hipertiroidismo por enfermedad de Graves. En otros pacientes con tiroiditis autoinmunitaria temprana, se produce tirotoxicosis transitoria (tiroiditis indolora con tirotoxicosis) como resultado de la destrucción de las células tiroideas. En tales casos, existe evidencia insuficiente de hiperfunción tiroidea en curso, debido a la inhibición de la RAIU. Tal y como se apuntaba más arriba, el 50% de las mujeres con autoanticuerpos tiroideos que son eutiroides en el primer trimestre del embarazo desarrollan tiroiditis posparto, acompañada de tirotoxicosis transitoria, hipotiroidismo o fluctuación de un estado a otro.¹³⁰

Pruebas de laboratorio. Los resultados de las pruebas habituales de función tiroidea dependen del estadio de la enfermedad (v. *tabla 13.2*). En muy pocos casos, las pruebas indican tirotoxicosis con reducción

de TSH y elevación de los valores séricos de T_4 y T_3 , ya sea debido a la liberación de hormonas tiroideas almacenadas como resultado de la rápida destrucción de tejido, ya sea por sobreproducción relativa de autoanticuerpos, que estimulan en lugar de inhibir el receptor de TSH (a lo que se hace referencia a veces como hashitoxicosis). En este último caso, la RAIU aumenta, mientras que disminuye si existe destrucción de tejido. Es característico que los pacientes con tiroiditis de Hashimoto presenten bocio y TSH normal o ligeramente elevada y concentraciones normales de T_4 y T_3 . Dado que la destrucción tisular continúa, la TSH aumenta aún más, mientras que la capacidad de respuesta de la tiroides a la TSH disminuye y la RAIU y la T_4 sérica disminuyen hasta valores inferiores a los normales, induciendo hipotiroidismo manifiesto. Este es el hallazgo bioquímico característico de la tiroiditis atrófica, en la que no hay bocio que alerte al paciente o al médico de la existencia del trastorno subyacente. La concentración sérica de T_3 se mantiene hasta el final de la enfermedad y ello refleja la máxima estimulación de una glándula tiroidea deficiente por efecto de la TSH sérica elevada. La fase temprana de la secuencia anterior, cuando la TSH en suero aumenta pero T_4 y T_3 son todavía normales, se denomina *hipotiroidismo subclínico* (v. tabla 13.2).

El diagnóstico de hipotiroidismo autoinmunitario se confirma por la presencia de autoanticuerpos tiroideos séricos, generalmente con concentraciones elevadas. Los autoanticuerpos anti-TPO y de tiroglobulina aparecen con frecuencias similares; la presencia de ambos autoanticuerpos al mismo tiempo es dos veces más frecuente que la de cada uno de ellos por separado.¹³¹ Es posible que en algunos pacientes no lleguen a detectarse autoanticuerpos tiroideos debido a falta de sensibilidad de la prueba o a la existencia de un trastorno autoinmunitario totalmente intratiroideo. A veces, parte de una glándula con tiroiditis autoinmunitaria tiene el aspecto de un nódulo tiroideo firme y se percibe como tal al tacto. En estos casos debe realizarse una ecografía, o incluso una biopsia por aspiración, para confirmar el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial. La diferenciación del hipotiroidismo autoinmunitario respecto de otras formas de hipotiroidismo se facilita al demostrarse en aquel la existencia de niveles altos de autoanticuerpos tiroideos con mayor frecuencia que en otros trastornos de la tiroides. La frecuente coexistencia de hipotiroidismo y tiroiditis de Hashimoto sirve para distinguir esta enfermedad del bocio no tóxico y de la neoplasia de tiroides.

A menudo resulta difícil distinguir el bocio de Hashimoto eutiroideo del bocio multinodular sin recurrir a una ecografía, teniendo en cuenta además que el bocio difuso no tóxico suele ser más suave que el de la tiroiditis de Hashimoto. En esta última, la ecografía revela de manera característica una textura ecográfica heterogénea difusa y parcheada o micronódulos hipoeoicos con tabiques ecógenos. En adolescentes, la diferenciación entre bocio de Hashimoto y bocio difuso no tóxico resulta aún más difícil, debido a que a estas edades la tiroiditis de Hashimoto no puede cursar acompañada de concentraciones tan altas de anticuerpos tiroideos. La presencia de nódulos bien definidos suele servir para diferenciar el bocio multinodular no tóxico de la tiroiditis de Hashimoto.

En ocasiones, la distinción entre tiroiditis de Hashimoto eutiroidea y carcinoma de tiroides puede realizarse en el ámbito clínico, aunque siempre que existan dudas deberán realizarse una ecografía y una biopsia por aspiración. Si se produce un cambio repentino en un caso de bocio de Hashimoto conocido, debe excluirse siempre que se trate de un linfoma; para el diagnóstico final pueden ser necesarias una biopsia con aguja gruesa o una biopsia por cirugía abierta. El carcinoma de tiroides suele presentarse como un nódulo solitario firme o duro y la glándula puede encontrarse adherida a estructuras adyacentes. La compresión del nervio laríngeo recurrente con ronquera es prácticamente patognomónica del carcinoma de tiroides, pero se produce en una etapa tardía de progresión del cáncer. Los antecedentes de aumento reciente de tamaño del bocio son más frecuentes en neoplasias malignas de la tiroides (ya sea de carcinoma como de linfoma) que en la tiroiditis de Hashimoto. La hipertrofia de los ganglios linfáticos regionales también

es indicativa de neoplasia maligna tiroidea, pero rara vez se produce en la tiroiditis autoinmunitaria.

Tratamiento. Los pacientes eutiroideos con tiroiditis de Hashimoto no requieren tratamiento, pues en ellos el bocio suele ser asintomático. El tratamiento con levotiroxina está indicado cuando el bocio ejerce presión sobre estructuras adyacentes o resulta antiestético, y es más eficaz en los casos de bocio de inicio reciente. El objetivo es mantener la TSH en la mitad inferior del intervalo de referencia. En el bocio de larga duración, el tratamiento con hormona tiroidea suele ser ineficaz, posiblemente debido a la fibrosis. En muy pocas ocasiones el bocio es doloroso y este síntoma puede responder al tratamiento con levotiroxina. Los glucocorticoides, como la prednisolona, no suelen ser eficaces. La cirugía encuentra justificación si los síntomas o el aumento antiestético de tamaño persisten después de un ensayo de tratamiento con levotiroxina.

Deben administrarse dosis de sustitución de hormona tiroidea si existe hipotiroidismo y en función del grado de deficiencia hormonal (v. más adelante). Una vez iniciado el tratamiento con levotiroxina, en un 10% de los pacientes se produce un retorno espontáneo al eutiroidismo, asociado en algunos casos a la desaparición de los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH. Sin embargo, no ha quedado establecido que tales remisiones sean duraderas y no es necesario interrumpir de manera sistemática la administración de levotiroxina una vez iniciada. Recientemente se ha sugerido que el tratamiento con prednisolona puede invertir el hipotiroidismo de la tiroiditis relacionada con la IgG4, aunque en estos casos no se conocen aún los resultados a largo plazo.¹³²

Deficiencia de yodo (bocio endémico)

El término *bocio endémico* se refiere a cualquier tipo de bocio que se produce en una región en la que el bocio presenta prevalencia elevada.¹³² Como ya se ha mencionado, se registra casi siempre en áreas con deficiencia de yodo en el entorno.¹³³ Aunque se estima que este trastorno afecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo y reviste gran importancia para la salud pública, es más frecuente en zonas montañosas, como los Alpes, el Himalaya y los Andes, o en las regiones de los Grandes Lagos y del valle del Mississippi en EE. UU., debido al arrastre del yodo como consecuencia del persistente deshielo de los glaciares en esas áreas.

El papel etiológico de la deficiencia de yodo en el origen del bocio endémico se ve avalado por la correlación inversa entre el contenido de yodo del suelo y del agua y la incidencia de bocio, por la cinética del metabolismo del yodo en pacientes con la enfermedad y por la disminución de la incidencia después de profilaxis con yodo. Esta última actuación explica su ausencia en la población residente en la región de las Grandes Llanuras de EE. UU.

La incidencia de bocio endémico varía, incluso dentro de una misma área con deficiencia conocida de yodo. Es este contexto el interés se ha centrado en el papel de los minerales de la alimentación o de agentes bociógenos naturales, así como de la contaminación del agua de bebida.¹³⁴ Por ejemplo, en el valle del Cauca, en Colombia, se ha identificado la implicación de agentes bociógenos presentes en el agua, del mismo modo que en muchas áreas con deficiencia endémica de yodo el consumo de harina de mandioca, que da lugar a tiocianatos, agrava el estado de deficiencia de yodo, por inhibición del transporte de yoduro en la tiroides. El carácter familiar del bocio –generalmente de herencia autosómica dominante– dentro de las áreas con insuficiencia de yodo, indica un importante componente genético.¹³⁵

La mayoría de las anomalías del metabolismo del yodo en pacientes con bocio endémico coinciden con los efectos esperados de la deficiencia de yodo (v. capítulo 11, epígrafe relativo al metabolismo del yodo). Las tasas de aclaramiento de yoduro tiroideo y la RAIU aumentan en proporción a la disminución de la excreción urinaria de yodo estable. La captación absoluta de yodo es normal o baja. En áreas con deficiencia moderada de yodo, la concentración sérica de T_4 se encuentra generalmente en el rango inferior dentro de la normalidad; sin embargo, en áreas de grave deficiencia los valores disminuyen. Con

todo, la mayoría de los pacientes de estas áreas no parecen encontrarse en un estado de hipotiroidismo por aumento de la síntesis de T_3 a expensas de T_4 y por un aumento de la actividad de la D1 y la D2 tiroideas.⁸⁴ Es característico que la TSH se encuentre en el intervalo superior de normalidad.

La incidencia y la gravedad del bocio endémico y el estado metabólico del paciente con bocio dependen principalmente del grado de deficiencia de yodo. En ausencia de hipotiroidismo, los efectos del bocio son principalmente estéticos. Sin embargo, cuando el bocio se torna nodular, la hemorragia en un nódulo puede provocar dolor agudo y tumefacción, asemejándose entonces a la tiroiditis subaguda dolorosa o a una neoplasia. El bocio puede también comprimir estructuras adyacentes, como la tráquea, el esófago y los nervios laríngeos recurrentes. En muchos países de Europa occidental, el aporte de yodo en el límite de los requerimientos mínimos halla reflejo en el desarrollo de bocio compensatorio materno y fetal durante el embarazo, debido a la mayor necesidad de hormona tiroidea durante este.¹³³

La incidencia de bocio endémico se ha reducido en gran medida en muchas áreas gracias a la introducción de la sal yodada.¹³⁵ En EE. UU., la sal de mesa se enriquece con yoduro de potasio en una concentración del 0,01%, lo cual, si el consumo de sal es el medio, proporciona una ingesta de yodo de 150 a 300 $\mu\text{g}/\text{día}$, que es la cantidad recomendada en adultos (v. tabla 11.1). El uso de harina yodada en los productos de panadería y de sal yodada en los alimentos producidos para su comercialización ha disminuido considerablemente.¹³⁶ El contenido de yodo del pan y de las fórmulas infantiles varía incluso para un mismo producto y, a menudo, el contenido medido no coincide.¹³⁶ Como ya se ha mencionado, la ingesta de yodo en EE. UU. ha ido disminuyendo en las últimas décadas, probablemente debido a la reducción del contenido de yodo de los productos alimentarios comercializados, aunque ahora parece haberse estabilizado. No obstante, las mujeres embarazadas siguen representando una población propensa, debido a sus mayores requerimientos de yodo.¹³⁴ La mayoría de las vitaminas prenatales de venta con receta no contienen yodo.¹³⁷ Una inyección anual de aceite yodurado es otro medio eficaz de administración de yodo y el bocio endémico puede tratarse mediante la adición de yodo al agua potable pública.

La administración de yodo tiene un efecto escaso o nulo sobre un bocio endémico de larga duración, pero da lugar a regresión del bocio hiperplásico endémico temprano por deficiencia de yodo. Del mismo modo, la hormona tiroidea no tiene generalmente efecto sobre el bocio de larga duración o sobre los cambios mentales o esqueléticos ya establecidos, pero si existe evidencia de hipotiroidismo debe administrarse en dosis de sustitución completa. Este aspecto reviste suma importancia en embarazadas. El tratamiento quirúrgico está indicado si se produce compresión de estructuras adyacentes o si el bocio es muy grande o aumenta de tamaño rápidamente.

Cretinismo endémico

El cretinismo endémico es un trastorno del desarrollo que se produce en regiones de bocio endémico grave.¹³³ Suele ocurrir que ambos progenitores de un niño afectado de cretinismo tengan bocio y, aparte de las características de cretinismo esporádico anteriormente descritas, los afectados presentan a menudo sordomudez, espasticidad, disfunción motora y anomalías en los ganglios basales, demostrables mediante resonancia magnética.

Es posible distinguir tres tipos de cretinismo: 1) cretinismo hipotiroideo; 2) cretinismo neurológico, y 3) cretinismo con combinación de características de los dos anteriores. La patogenia del cretinismo neurológico no está clara, aunque podría deberse a deficiencia grave de hormonas tiroideas durante una fase temprana crítica en el desarrollo intrauterino del sistema nervioso central.⁴⁴ Algunos pacientes de cretinismo presentan bocio, aunque también pueden padecer tiroides atrófica, posiblemente como consecuencia de atrofia por agotamiento debida a sobreestimulación continua o a falta de yodo.

Exceso de yoduro

El bocio y el hipotiroidismo, tanto por separado como conjuntamente, son a veces inducidos por administración crónica de grandes dosis de yodo, en forma orgánica o inorgánica (v. tabla 11.7).^{133,138} El bocio inducido por yoduro se observó en primer lugar en pacientes con enfermedad respiratoria crónica, a los que se había administrado yoduro de potasio como expectorante. También se ha referido desarrollo de bocio por yoduro después de una sola administración de medio de contraste radiográfico, a partir del cual el yoduro es liberado lentamente durante un largo período, y también puede producirse durante la administración de amiodarona. El bocio por yoduro sin hipotiroidismo se presenta también de forma endémica, como ocurre en la isla de Hokkaido, en Japón, donde se consumen en grandes cantidades productos derivados de algas marinas.

A partir de un análisis de casos notificados y del hecho de que solo un pequeño porcentaje de los pacientes que reciben yoduro de manera crónica desarrollan bocio, parece que el trastorno se desarrolla sobre un fondo de hipofunción tiroidea subyacente.¹³⁸ Las categorías de individuos predispuestos son las siguientes: pacientes con enfermedad de Hashimoto, pacientes con enfermedad de Graves, sobre todo después de tratamiento con yodo radiactivo, y pacientes con fibrosis quística.

Entre estos grupos, muchos individuos presentan una prueba positiva de descarga con yoduro-perclorato, que indica un defecto en el mecanismo de fijación tiroidea de yodo orgánico (v. capítulo 11). Sin embargo, no es necesario que exista enfermedad tiroidea intrínseca, pues también se ha puesto de manifiesto la propensión a desarrollar bocio por yoduro e hipotiroidismo en pacientes sometidos a hemitiroidectomía por un nódulo tiroideo solitario y en los que el lóbulo conservado era histológicamente normal.⁸⁹ En estos pacientes, así como en aquellos con enfermedad de Hashimoto o enfermedad de Graves considerados en estudios prospectivos, los individuos con las concentraciones más altas de TSH sérica basal, incluso dentro de los límites normales, fueron los que desarrollaron bocio por yoduro. El material de contraste yodado, la amiodarona y la povidona yodada son fuentes frecuentes de yoduros.¹³⁸

El bocio y el hipotiroidismo se presentan habitualmente en recién nacidos hijos de mujeres que han recibido grandes cantidades de yodo durante el embarazo, habiéndose referido muerte por asfixia neonatal (v. fig. 11.11). En tales casos, la madre no suele tener bocio. Las mujeres embarazadas no deben recibir grandes dosis de yodo ($> 1 \text{ mg}/\text{día}$) durante períodos prolongados (> 10 días), especialmente hacia el final del embarazo. El tratamiento de la madre con amiodarona causa disfunción tiroidea hasta en un 20% de recién nacidos.¹³³ No se sabe si el bocio por yoduro en los recién nacidos se debe a una hipersensibilidad inherente de la tiroides fetal o al hecho de que la placenta concentra mucho más yoduro, o a ambas circunstancias.

Como ya se ha señalado (v. capítulo 11), grandes dosis de yodo provocan una inhibición aguda de la fijación orgánica, que disminuye en el individuo normal a pesar de la administración continuada de yodo orgánico (efecto de Wolff-Chaikoff agudo y «escape»).¹³⁹ El bocio por yoduro parece ser el resultado de una inhibición más pronunciada de la unión orgánica y del fracaso del fenómeno de «escape» o adaptación. Como consecuencia de la disminución de la síntesis de hormonas y del consiguiente aumento de la TSH, el transporte de yodo aumenta. Dado que la inhibición de la unión orgánica depende de la concentración intratiroidea de yoduro, se pone en marcha un círculo vicioso, favorecido por este aumento de la TSH sérica.

El trastorno suele aparecer como un bocio con o sin hipotiroidismo, aunque en raras ocasiones el yodo produce hipotiroidismo no acompañado de bocio. Por lo general, la glándula tiroidea se muestra firme y con aumento difuso de tamaño, a menudo notable. El examen histopatológico revela hiperplasia intensa. La concentración de $T_4\text{L}$ es baja, la de TSH es elevada y la excreción urinaria de yodo en 24 h y la concentración de yodo inorgánico sérico aumentan. El trastorno remite al suspender el yodo. También se pueden administrar hormonas tiroideas para aliviar los síntomas graves.

Fármacos que bloquean la síntesis o la liberación de hormona tiroidea e inducen la formación de bocio

La ingesta de compuestos que bloquean la síntesis o la liberación de hormonas tiroideas causan bocio con o sin hipotiroidismo. Aparte de los fármacos utilizados en el tratamiento de hipertiroidismo, pueden encontrarse antitiroideos en forma de medicamentos para tratar trastornos no relacionados con la glándula tiroidea o como compuestos naturales en productos alimenticios.

Puede aparecer bocio con o sin hipotiroidismo en pacientes que han recibido litio, generalmente para tratar una psicosis bipolar maníaco-depresiva.¹⁴⁰ Al igual que el yoduro, el litio inhibe la liberación de hormonas tiroideas y, en concentraciones elevadas, inhibe reacciones de unión orgánica. En relación con este último aspecto, el yoduro y el litio actúan de forma sinérgica, al menos en casos agudos. Los mecanismos subyacentes a los diversos efectos del litio son inciertos; tampoco se ha esclarecido qué es lo que diferencia a los pacientes que desarrollan enfermedad tiroidea durante el tratamiento con litio de aquellos que no la desarrollan. El efecto favorecedor sobre la tiroiditis autoinmunitaria subyacente podría ser un factor, ya que muchos pacientes con esta combinación presentan enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

Otros fármacos que en ocasiones producen hipotiroidismo con bocio son el ácido paraaminosalicílico, la fenilbutazona, la aminoglutetímida y la etionamida. Al igual que las tionamidas, es posible que estos fármacos interfieran tanto en la unión orgánica del yodo como en pasos posteriores de la biosíntesis hormonal. Aunque la harina de soja no es un agente antitiroideo, los derivados de la soja presentes en las fórmulas de alimentación dieron lugar en el pasado a bocio en recién nacidos, por aumento de la pérdida fecal de hormonas, lo cual, junto con el bajo contenido de yodo de los productos de soja, da lugar a un estado de deficiencia de yodo. Actualmente, las fórmulas para la alimentación que contienen productos de soja se enriquecen con yodo.

El consumo de tabaco reduce el hipotiroidismo en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente, aunque el riesgo se incrementa de forma transitoria si se deja de fumar.¹²² El tiocianato, la hidroxipiridina y los derivados del benzopireno presentes en el humo de los cigarrillos también interfieren en la acción de la hormona tiroidea.¹⁴¹

Tanto el bocio como el hipotiroidismo desaparecen cuando se retira el fármaco antitiroideo. Sin embargo, si se requiere administración continuada de fármacos bociógenos, el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas hace que el bocio remita.

Bociógenos en productos alimenticios o como sustancias endémicas o contaminantes

Los antitiroideos están también presentes de forma natural en los alimentos. Se encuentran ampliamente distribuidos dentro de la familia Cruciferae (Brassicaceae), sobre todo en el género *Brassica*, que incluye repollos, nabos, col rizada, colinabo, rutabaga, mostaza y varias plantas que no consumen las personas, pero que sirven como forraje para los animales.¹⁴² Es probable que algunos tiocianatos estén presentes en dichas plantas (sobre todo en el repollo).¹⁴³ La harina de mandioca, un alimento básico en muchas regiones del mundo, contiene linamarina, un glucósido cianógeno, y su preparación conduce a la formación de tiocianato. La ingesta de mandioca puede acentuar la formación de bocio en áreas con deficiencia endémica de yodo. A excepción del tiocianato, las sustancias bociógenas de la dieta influyen en el metabolismo del yodo tiroideo de la misma manera que las tionamidas, a las que se parecen desde el punto de vista químico; su papel en la inducción de la enfermedad en los seres humanos es incierto. Se cree que, en ciertas zonas de Colombia, los bociógenos de origen mineral presentes en el agua y que contienen azufre contribuyen al desarrollo de bocio endémico.

Una serie de contaminantes químicos sintéticos han sido identificados como causa de hipotiroidismo con bocio, entre ellos bifenilos policlorados y derivados del resorcinol.¹⁴⁴ También se han medido concentraciones elevadas de perclorato en regiones geográficas en las

que en el pasado se fabricaron explosivos y combustible para cohetes. Se ha detectado asimismo perclorato en agua, alimentos y en leche materna, aunque la cantidad encontrada no parece suficiente para alterar la función tiroidea. En una zona de Chile con un alto nivel de contaminación natural del agua por perclorato, la función tiroidea en embarazadas no se mostró diferente de la registrada en una región sin perclorato, aun siendo la ingesta de yodo bastante alta en esta área.¹⁴⁵

Citocinas

A los pacientes con hepatitis C crónica o diversas neoplasias malignas se les administra con frecuencia interferón α o interleucina 2.^{119,146} Estos pacientes pueden experimentar hipotiroidismo, que a menudo es una tiroiditis destructiva transitoria, asociada a una fase tirotóxica inicial, pero que en otros casos persiste. También es posible que desarrollen enfermedad de Graves con hipertiroidismo, y en tal caso puede que sea necesario tratamiento ablativo. Las mujeres y los pacientes con resultado positivo para TPOAb antes del tratamiento corren mayor riesgo de tales complicaciones, razón por la cual deben someterse a un seguimiento especialmente atento durante y después de un ciclo de tratamiento con cualquiera de estas citocinas.

Causas congénitas de bocio

Los defectos hereditarios en la biosíntesis de hormonas son causa poco frecuente de hipotiroidismo con bocio y representan apenas entre el 10 y el 15% de la proporción de 1 de cada 3.000 recién nacidos con hipotiroidismo congénito.^{18,147,148} En la mayoría de los casos, parece ser que el defecto se transmite como rasgo autosómico recesivo. Se cree que los afectados por hipotiroidismo con bocio son homocigóticos para el gen anómalo, mientras que los familiares eutiroideos con tiroides ligeramente agrandada son presumiblemente heterocigóticos. En este último grupo, las pertinentes pruebas funcionales pueden poner de manifiesto una leve anomalía en el mismo paso de la biosíntesis que es defectuoso en el individuo homocigótico. A diferencia del bocio no tóxico, que es más frecuente en mujeres que en hombres, estos defectos, como grupo, afectan a las mujeres con una frecuencia solo ligeramente mayor que a los hombres.

Aunque el bocio puede estar presente en el momento del nacimiento, en general no se manifiesta hasta varios años más tarde. Por lo tanto, la ausencia de bocio en un niño con tejido tiroideo funcionante no descarta el hipotiroidismo. El bocio es inicialmente de tipo hiperplásico difuso, a menudo de manera intensa, lo cual sugiere carcinoma papilar, pero con el tiempo se torna nodular. En general, cuanto más grave es el defecto de biosíntesis, antes aparece el bocio, más grande es y mayor es la probabilidad de desarrollo temprano de hipotiroidismo e incluso de cretinismo.¹⁴⁷ Se han identificado cinco anomalías específicas en las vías de síntesis hormonal.

Anomalías en el transporte de yoduro. Las anomalías en el transporte de yoduro, resultado de una alteración de dicho transporte por el mecanismo de la proteína NIS, son infrecuentes y hallan reflejo en un transporte deficiente del yoduro en la tiroides, las glándulas salivales y la mucosa gástrica.^{149,150} En estos pacientes ciertas mutaciones dan lugar a una NIS de actividad reducida y, en otros, a NIS completamente inactiva, al impedir el transporte de la proteína y su inserción en la membrana. En los casos de mutaciones más leves de NIS, la administración de yoduro eleva la concentración de yodo plasmático e intratiroideo, permitiendo la síntesis de cantidades normales de hormonas.

Anomalías en la expresión o función de la peroxidasa tiroidea. La TPO es una proteína necesaria para la síntesis normal de yodotironinas. En los Países Bajos, se han identificado anomalías cuantitativas o cualitativas de la TPO en 1 de cada 66.000 recién nacidos. La más frecuente de las 16 mutaciones identificadas en 35 familias ha sido una inserción GGCC en el exón 8, que da lugar a un codón de terminación prematuro.¹⁵¹

Síndrome de Pendred. La presentación más frecuente en pacientes con síndrome de Pendred es una deficiencia en la organificación del yodo, acompañada de sordera neurosensorial.¹⁵² La anomalía se pro-

duce en el gen *PDS* de codificación de la pendrina, que interviene en la secreción apical de yoduro a la luz folicular (v. fig. 11.1 y capítulo 11). En este trastorno, la función tiroidea muestra solo un ligero deterioro.

Anomalías en la síntesis de tiroglobulina. Las anomalías en la síntesis de tiroglobulina por causas genéticas son infrecuentes, habiendo sido identificadas solo en un pequeño número de familias con hipotiroidismo congénito.¹⁴⁷ Ciertas anomalías dan lugar a terminación prematura de la traducción, mientras que otras causan deficiencias en el procesado de la molécula de tiroglobulina en el retículo endoplásmico. La compleja regulación y el enorme tamaño de este gen hacen que la identificación de mutaciones sea una tarea difícil y queda todavía mucho por estudiar para conocer el alcance de las anomalías de este gen.

Anomalía de la yodotirosina deshalogenasa. La patogenia del bocio y del hipotiroidismo en la anomalía de la yodotirosina deshalogenasa es compleja. El principal defecto es un deterioro de la desyodación intratiroidea y periférica de las yodotirosinas, presumiblemente debido a la disfunción del gen *DEHALIB* de la yodotirosina (v. capítulo 11).^{153,154}

Como consecuencia de la intensa estimulación de la glándula tiroidea y de la falta de reciclaje intratiroideo de yoduro derivado de la deshalogenación, el yoduro se acumula rápidamente en la glándula tiroidea y también es liberado con rapidez; las concentraciones plasmáticas de monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT) son elevadas, así como las correspondientes en orina de sus derivados desaminados. Se considera que el hipotiroidismo es el resultado de la pérdida de grandes cantidades de MIT y DIT con la orina y de la deficiencia secundaria de yodo. La administración de altas dosis de yodo mejora el bocio y el hipotiroidismo.

Infiltración de la tiroides como causa de hipotiroidismo y bocio

Existen diversos trastornos infiltrantes y fibrosantes que causan hipotiroidismo. Algunos se asocian a menudo a bocio, como por ejemplo la tiroiditis de Riedel (v. más adelante).¹⁵⁵ Otros pueden no hacerlo, como la amiloidosis,¹⁵⁶ la hemocromatosis¹⁵⁷ o la esclerodermia.¹⁵⁸ Aunque las demás manifestaciones de estos trastornos suelen ser evidentes y el hipotiroidismo es solo una complicación, la presencia de hipotiroidismo importante, sin evidencia de tiroiditis autoinmunitaria, obliga a tener en cuenta tales causas, por lo demás poco frecuentes para este trastorno.

Hipotiroidismo postablación

El hipotiroidismo postablación es causa frecuente de insuficiencia tiroidea en adultos. Existe un tipo que se produce después de tiroidectomía total, generalmente por carcinoma de tiroides. Aunque pueden persistir restos funcionantes, como indican focos de acumulación de yodo radiactivo, invariablemente se desarrolla hipotiroidismo. Otro mecanismo etiológico es la resección subtotal del bocio difuso de la enfermedad de Graves o bocio multinodular. Su frecuencia depende de la cantidad de tejido remanente, pero la destrucción autoinmunitaria continuada de la tiroides remanente en pacientes con enfermedad de Graves puede ser un factor implicado, ya que algunos estudios sugieren una correlación entre la presencia de autoanticuerpos tiroideos circulantes en la tirotoxicosis y el desarrollo de hipotiroidismo después de la intervención quirúrgica. El hipotiroidismo puede manifestarse durante el primer año después de la cirugía aunque, como ocurre en el hipotiroidismo posterior al tratamiento con yodo radiactivo, la incidencia aumenta con el tiempo. En algunos pacientes, aparece un hipotiroidismo leve durante el período postoperatorio temprano, que ocasionalmente remite, como ocurre también después del tratamiento con yodo radiactivo.

El hipotiroidismo es frecuente después de la destrucción del tejido tiroideo con yodo radiactivo y es el único inconveniente establecido de esta forma de tratamiento para el hipertiroidismo en adultos. Su frecuencia viene determinada, en gran parte, por la dosis y por la captación de yodo radiactivo, aunque también influyen en ella otros factores, como la edad, el tamaño de la glándula tiroidea, la magnitud

de la elevación de la hormona tiroidea y el uso de fármacos antitiroideos.¹⁵⁹ La incidencia con el tiempo del hipotiroidismo posterior al tratamiento con yodo radiactivo se acerca al 100%. Aunque la T_4L es baja en pacientes con hipotiroidismo postablación, las concentraciones séricas de TSH pueden mantenerse anormalmente bajas durante varios meses después de la intervención quirúrgica o del hipotiroidismo inducido por ^{132}I si la síntesis de TSH ha estado inhibida durante un largo período antes del tratamiento.

También se desarrolla insuficiencia tiroidea atrófica primaria en pacientes con enfermedad de Hodgkin después de radioterapia de campo de manto o después de radiación de cuello en altas dosis para otras formas de linfoma o carcinoma.¹²⁶ Los tratamientos quirúrgicos, con yodo radiactivo o con haz externo también pueden conducir a un estado de hipotiroidismo subclínico (v. tabla 13.2).

Agenesia o displasia de la tiroides

Defectos en el desarrollo de la tiroides son a menudo responsables del hipotiroidismo que ocurre en 1 de cada 3.000 recién nacidos.¹⁸ Estos defectos asumen forma de ausencia completa de tejido tiroideo o de falta del adecuado descenso de la tiroides durante el desarrollo embrionario. En tal caso, es posible encontrar tejido tiroideo en cualquier lugar a lo largo de su recorrido normal de descenso desde el agujero ciego, en la unión entre los dos tercios anteriores y el tercio posterior de la lengua (tiroides lingual), hasta su localización normal o por debajo de ella. La ausencia de tejido tiroideo o su localización ectópica se determina mediante gammagrafía.

Como ya se ha comentado, se conocen diversas proteínas cruciales para el desarrollo de la glándula tiroidea normal.¹⁸ Entre ellas se cuentan el factor de transcripción *PAX8* específico de la tiroides, así como los factores tiroideos de transcripción 1 y 2 (*TTF-1* y *TTF-2*, respectivamente). Las deficiencias en una o más de estas proteínas podrían explicar ciertas anomalías de desarrollo de la tiroides. Tales anomalías se han identificado en varios pacientes con mutaciones de *PAX8*, mientras que una mutación en el gen humano *TTF2* se ha asociado a agenesia tiroidea, paladar hendido y atresia coanal. Aun habiéndose realizado un estudio específico, no se han encontrado mutaciones en el gen *TTF1* en lactantes con hipotiroidismo congénito.

Aplasia tiroidea debida a falta de respuesta del receptor de tirotrópina

Se tiene conocimiento de familias en las que la hipoplasia tiroidea, las concentraciones elevadas de TSH y las reducidas de T_4L se asocian a mutaciones de pérdida de función del receptor de TSH.¹⁶⁰ En estos pacientes, la tiroides se encontraba en su localización normal, pero no captaba pertecnato (TcO_4^-). No obstante, resultaba sorprendente que aún hubiera concentraciones detectables de tiroglobulina. Los detalles moleculares que presentan estos pacientes se encuentran aún en fase de estudio.

Un segundo tipo de anomalía causante de ausencia de respuesta a la TSH es una mutación en la subunidad α de la proteína G_s , que se produce en el pseudohipoparatiroidismo de tipo 1A. Estos pacientes presentan mutaciones inactivadoras en la subunidad α de la proteína G_s , y, en consecuencia, hipotiroidismo leve.¹⁶¹ Se han comunicado otros casos, aún sin explicación, de pacientes con concentraciones altas de TSH e hipotiroidismo, en los que queda por definir la naturaleza molecular del defecto.¹⁶²

Hipotiroidismo transitorio

El hipotiroidismo transitorio se define como un período de disminución de T_4L y con concentraciones de TSH bajas, normales o elevadas, seguido de un estado eutiroideo. Esta forma de hipotiroidismo suele producirse en el contexto clínico de un paciente con tiroiditis subaguda con o sin dolor.¹³⁰ En el capítulo 12 se revisan con detalle estos trastornos.

El paciente refiere síntomas leves de hipotiroidismo, de duración entre corta y moderada, y es característica la elevación de las concen-

traciones séricas de TSH, aunque no excesiva. A menudo el paciente ha presentado un episodio previo de síntomas de tirotoxicosis leve o moderada. Si no es posible explicar estos síntomas a partir de los antecedentes, puede resultar difícil distinguir a estos pacientes de aquellos que presentan una forma permanente de hipotiroidismo. En las primeras fases de hipotiroidismo después de tiroiditis, las concentraciones de TSH todavía pueden estar inhibidas a pesar de que la T_4L es baja, debido al retraso en la recuperación de la síntesis hipofisaria de TSH, como en los pacientes con enfermedad de Graves o con nódulos tóxicos que han sido sometidos a intervención quirúrgica y que han experimentado rápido alivio del hipotiroidismo (v. tabla 13.2). En esa situación, la respuesta de TSH al hipotiroidismo puede permanecer inhibida durante muchos meses; en el hipotiroidismo posterior a la tiroiditis, es infrecuente que este período dure más de 3 o 4 semanas.

Una fracción importante (50%) de las mujeres con tiroiditis autoinmunitaria pero con función tiroidea normal, presentan episodios de hipotiroidismo posparto.¹³⁰ En algunas de ellas, la tirotoxicosis previa es relativamente asintomática, lo que dificulta el diagnóstico clínico exacto. Los pacientes que han sufrido un episodio de tiroiditis subaguda dolorosa, con tirotoxicosis, dolor e hipersensibilidad, no son difíciles de reconocer.

La evaluación diagnóstica debe incluir una valoración de TSH, T_4L y TPOAb. Valores bajos o negativos de anticuerpos indican firmemente una causa no autoinmunitaria. Este dato es significativo, en la medida en que cabe la posibilidad de que el paciente reciba solo tratamiento temporal para el hipotiroidismo. En tales pacientes, es posible que un ensayo con una dosis de levotiroxina más baja realizado al cabo de 3-6 meses induzca recuperación de la función tiroidea (v. fig. 13.5). Ello puede ocurrir también en pacientes con hipotiroidismo posterior a tiroiditis subaguda sin dolor (p. ej., en el período posparto), aunque la probabilidad de que suceda es algo menor debido a la naturaleza progresiva subyacente de la tiroiditis autoinmunitaria.

En pacientes con hipotiroidismo por tiroiditis subaguda dolorosa, suele observarse una glándula tiroidea relativamente pequeña y atrófica. En casos de hipotiroidismo posterior a un episodio de tiroiditis subaguda indolora, la glándula suele presentar un ligero aumento de tamaño y cierto grado de firmeza, lo que refleja la existencia de una cicatriz subyacente y la infiltración asociada al trastorno.

Hipotiroidismo de consumo

Hipotiroidismo de consumo es la denominación de una causa poco frecuente de hipotiroidismo que se ha identificado en lactantes con hemangiomas viscerales o tumores relacionados.^{7,163} El primer paciente con este síndrome del que se tuvo noticia presentaba distensión abdominal causada por un gran hemangioma hepático, con afectación respiratoria secundaria a desplazamiento hacia arriba del diafragma. Sin embargo, los signos clínicos sugerían hipotiroidismo, lo cual se vio confirmado por la detección de una concentración marcadamente elevada de TSH y de valores indetectables de T_4 y T_3 . La respuesta del lactante a una infusión intravenosa inicial de liotironina (T_3) fue transitoria, lo cual llevó a la decisión de utilizar el tratamiento parenteral de sustitución de hormona tiroidea para aliviar el grave hipotiroidismo. La degradación acelerada de la hormona tiroidea quedaba patente por el hecho de que eran necesarios 96 μg de liotironina más 50 μg de levotiroxina para normalizar la TSH. La dosis equivalente de levotiroxina como tratamiento único es alrededor de nueve veces la requerida normalmente para el tratamiento de niños con hipotiroidismo congénito. El lactante no pudo superar las complicaciones del hemangioma y una autopsia del tumor mostró una actividad de D3 del orden de ocho veces superior a la presente normalmente en la placenta a término. La T_3 inversa en suero era extremadamente elevada (400 ng/dl) y la tiroglobulina sérica era mayor de 1.000 ng/ml, lo cual es indicativo de una glándula tiroidea muy estimulada. Un estudio retrospectivo identificó a otros dos pacientes con fisiopatología similar y en los que no se había reconocido la causa del hipotiroidismo. Con posterioridad, se ha observado una significativa expresión de D3 en todos los hemangiomas cutáneos proliferativos estudiados hasta la

fecha. Los hemangiomas cutáneos del lactante, aunque expresan D3, no se asocian a hipotiroidismo, debido a su pequeño tamaño. La mayoría de los hemangiomas del lactante involucionan con tratamiento con propranolol, aunque estos pacientes han de recibir también dosis adecuadas de hormona tiroidea para prevenir las complicaciones neurológicas permanentes asociadas al hipotiroidismo no tratado durante esta fase crucial del desarrollo neurológico.¹⁶⁴ Informes posteriores han identificado un síndrome similar en adultos, entre ellos un paciente con un hemangioendotelio epitelioide y uno con un tumor fibroso y extensos tumores de estroma gastrointestinal (TEGI).¹⁶⁵ Algunos de estos tumores expresan D3, siendo posible que el tratamiento con ITK produzca inducción de esta desyodasa (v. más adelante).¹⁶⁶⁻¹⁶⁹

Anomalías en la conversión de tiroxina a triyodotironina

Las enzimas que convierten en la hormona precursora T_4 en la forma activa T_3 son la 5'-desyodasa 1 (D1) y la D2, que contienen selenocisteína en su sitio activo.⁸⁴ Una estructura en tallo-bucle en la región 3' no traducida del ARNm, denominada *elemento SECIS*, dirige la inserción de la selenocisteína en el codón UGA, en lugar de permitir que funcione como un codón de terminación. Se han encontrado anomalías de una proteína de unión a SECIS (proteína de unión a la secuencia de inserción de la selenocisteína 2 [SECISBP2]) en dos familias con T_4L elevada, T_3 baja y TSH alta.¹⁷⁰ Los individuos afectados presentan retraso en el crecimiento, en comparación con los miembros no afectados de la familia.

Los polimorfismos en genes asociados al metabolismo de la hormona tiroidea se han relacionado con patrones de estudio de la función tiroidea, así como con obesidad. El polimorfismo de D2 que da lugar al cambio de treonina (Thr) a alanina (Ala) en el codón 92 (Thr92Ala) se ha asociado a obesidad, reducción de la eliminación de glucosa y actividad más baja de D2 en músculo esquelético.¹⁷¹ Este polimorfismo también tiene una frecuencia más alta en grupos con incidencia elevada de obesidad y diabetes de tipo 2, como estadounidenses de origen mexicano e indios pima.¹⁷¹ El polimorfismo D2 también ha sido asociado con un patrón distinto de expresión génica en la corteza cerebral asociado con inflamación y enfermedad crónica, vinculado a una vida media prolongada de la proteína D2 en el aparato de Golgi.¹⁷²

Hipotiroidismo debido a destrucción de la tiroides inducida por fármacos

La inflamación de la tiroides o la activación de la destrucción autoinmunitaria de la tiroides se ha asociado a diversos fármacos.^{146,173} Los ITK, como el sunitinib, se han relacionado con una incidencia elevada de hipotiroidismo debido a la destrucción de la tiroides.^{166,167} El sunitinib se utiliza para tratar el carcinoma de células renales y los TEGI e inhibe múltiples proteínas tirosina cinasas que incluyen ITK, PDGF, VEGF y RET. En el 62% de los pacientes que recibían sunitinib y que fueron sometidos a seguimiento durante 37 semanas se encontró una TSH anómala.¹⁶⁸ Los pacientes sometidos a estudio ecográfico no mostraron presencia de tejido tiroideo. Aunque el 40% de los pacientes con hipotiroidismo presentaron inicialmente inhibición de TSH, que indicaba tiroiditis, la evolución a largo plazo se mostró más acorde con apoptosis de las células foliculares inducida por el sunitinib. Por consiguiente, estos pacientes requieren repetición de las pruebas de función tiroidea. Ha quedado demostrado que estos fármacos frenan la progresión del cáncer de tiroides avanzado que no responde al yodo radiactivo, si bien pueden aumentar los requerimientos de hormona tiroidea debido a una mayor expresión de D3.¹⁷⁴

Hipotiroidismo central

El hipotiroidismo central se debe a deficiencia de TSH por trastornos congénitos o adquiridos del hipotálamo o de la hipófisis (v. capítulos 8 y 9). Las causas de deficiencia de TSH son de origen hipofisario (hipotiroidismo *secundario*) o hipotalámico (hipotiroidismo *terciario*), aunque tal distinción no es necesaria en la diferenciación inicial entre hipotiroidismo central y primario.

En muchos casos, la hiposecreción de TSH va acompañada de disminución de la secreción de otras hormonas hipofisarias, lo que da lugar a insuficiencia somatotropa, gonadotropa y corticotropa. La hiposecreción de TSH como única anomalía demostrable (deficiencia monótrópica) es menos frecuente, pero se produce tanto en su forma adquirida como congénita. El hipotiroidismo debido a insuficiencia hipofisaria varía, en cuanto a gravedad, desde casos en los que es leve y predominan las características de insuficiencia gonadal y corticosuprarrenal hasta casos en los que las características del estado hipotiroideo son las dominantes. Debido a que una pequeña pero significativa fracción de la función de la glándula tiroidea es independiente de TSH (~10-15%), el hipotiroidismo debido a causas centrales es menos grave que el hipotiroidismo primario.

Las causas de hipotiroidismo central son adquiridas y congénitas. El tema general se aborda en los capítulos 8 y 9, donde, para un conocimiento más completo, se mencionan esas causas con las correspondientes deficiencias específicas relacionadas con la tiroides. Además de los tumores hipofisarios, de los trastornos hipotalámicos y de otras causas similares, un hipotiroidismo secundario se produce en personas que reciben bexaroteno (agonista del receptor de retinoide X [RXR]) como tratamiento de linfoma de linfocitos T.^{175,176} Este fármaco produce inhibición *in vitro* del activador de la subunidad β de la TSH humana. Las concentraciones séricas de T_4 disminuyen aproximadamente en un 50% y los pacientes experimentan el efecto clínico beneficioso de la sustitución de hormona tiroidea. La dopamina, la dobutamina, los glucocorticoides en dosis altas y las enfermedades graves pueden inhibir de manera transitoria la liberación de TSH, dando lugar a un patrón de anomalías de la hormona tiroidea que sugiere hipotiroidismo central.¹⁷⁶ Como ya se ha señalado (v. en capítulo 11), este grave estado de depresión hipotalámico-hipofisario-tiroidea es una manifestación de la enfermedad en estadio 3 (v. tabla 11.10). Aunque cabría esperar que estos fármacos tuvieran efectos similares cuando se administran a largo plazo, no es así, y tampoco la somatostatina tiene un efecto similar cuando se administra para la acromegalia, aunque sí bloquea la respuesta de la TSH a la TRH, habiéndose administrado a pacientes con adenomas hipofisarios secretores de tiotropina.¹⁷⁷

Los defectos congénitos, ya sea de la estimulación o síntesis de TSH ya sea de su estructura, han sido identificados como causas inhabituales de hipotiroidismo congénito¹⁸ e incluyen las anomalías de varios genes *homeobox*, como los genes *POU1F1* (antes denominado *Pit1*), *PROPI* y *HESXI*, y sus consecuencias. El último de estos genes codifica un factor necesario para el desarrollo del hipotálamo, la hipófisis y las áreas olfatorias del cerebro. Los defectos en *POU1F1* y *PROPI* causan hipotiroidismo hereditario, generalmente acompañado de deficiencias de la hormona del crecimiento y de la prolactina.¹⁷⁸ Se ha identificado un paciente con un defecto familiar en el gen del receptor de TRH.¹⁷⁹ Todos estos trastornos están asociados con el patrón típico de hipotiroidismo central, una disminución de T_4L y una TSH inapropiadamente baja.

También se han descrito defectos estructurales de la TSH. Entre ellos se encuentran los caracterizados por una mutación en la secuencia del péptido CAGYC de la subunidad β , que se considera necesario para su asociación con la subunidad α ,¹⁸⁰ y los defectos que dan lugar a la terminación prematura del gen de la subunidad β de la TSH.¹⁸¹ Como ya se ha mencionado, algunas de estas alteraciones pueden asociarse a elevaciones de TSH, lo cual apunta a un diagnóstico de hipotiroidismo primario, aunque la molécula de TSH esté inmunológicamente –no biológicamente– intacta.

Resistencia a la hormona tiroidea

Las manifestaciones clínicas de la RTH dependen de la naturaleza de la mutación.^{6,11,182} La mayoría de los pacientes con RTH tienen una mutación en el gen que codifica el receptor β de hormona tiroidea (gen *TR β* , *THRB*) que interfiere en la capacidad de ese receptor de responder normalmente a T_3 , en general a través de la reducción de su afinidad de unión a T_3 (v. capítulo 2). Ha sido identificado un reducido número

de individuos con mutaciones del gen *TR α* (*THRA*), a los que se hace referencia como RTH α 1,¹⁸³ y que difieren de manera significativa de los pacientes con RTH por mutaciones de *THRB*.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶

La RTH se produce probablemente por heterodimerización del *TR β* mutante con RXR u homodimerización con un *TR β* normal o un *TR α* . Estos dímeros que contienen *TR β* mutante compiten con los dímeros que contienen TR de tipo salvaje para su unión a los elementos de respuesta a la hormona tiroidea (ERT) de genes dependientes de hormonas tiroideas.¹⁸² Debido a que estos complejos se unen a moléculas correpressoras que no pueden ser liberadas en ausencia de unión a T_3 , los genes que contienen estos ERT se encuentran más reprimidos de lo que estarían normalmente a las concentraciones prevalentes de hormonas tiroideas circulantes (v. capítulo 2).⁶ Los receptores que contienen mutaciones en el dominio de activación pueden presentar una combinación de disminución de afinidad por T_3 y deficiencia del potencial de activación.

De este modo, el complejo de *TR β* mutante puede interferir en la función de los TR de tipo salvaje, dando lugar a un patrón denominado *inhibición negativa dominante*, de herencia autosómica dominante. Se han identificado al menos 400 familias con este trastorno, y probablemente haya muchos más casos no comunicados. La estimación de frecuencia génica es de aproximadamente 1:50.000 para las mutaciones en *TR β* y el estudio de la función de los receptores mutantes en este trastorno ha proporcionado información valiosa sobre el mecanismo de acción de la hormona tiroidea.¹⁸² La frecuencia de mutaciones de *TR α* es probablemente mucho menor, pero queda por definir.

Los pacientes con RTH son reconocidos como tales debido al aumento de tamaño de la tiroides, presente en alrededor de dos tercios de estos individuos. Suelen referir una combinación de síntomas de hipertiroidismo e hipotiroidismo. Con respecto al corazón, las palpitaciones y la taquicardia son más habituales que la disminución de la frecuencia cardíaca; sin embargo, los pacientes también pueden mostrar retraso en el crecimiento y en la maduración esquelética.¹⁸⁷ Este aspecto se ha atribuido al hecho de que los efectos de la hormona tiroidea en el corazón y los huesos parecen depender principalmente de *TR α* , más que de *TR β* , mientras que el eje hipotalámico-hipofisario es regulado fundamentalmente por *TR β* .

Se observan anomalías del desarrollo neuropsicológico, con aumento de la prevalencia del trastorno de hiperactividad con déficit de atención, que se observa en alrededor del 10% de estos individuos.¹⁸⁷ Se han descrito asimismo otras anomalías neuropsicológicas. La sordera en los pacientes con RTH refleja el importante papel de *TR β* y de la hormona tiroidea en el desarrollo normal de la función auditiva. La combinación de síntomas, algunos de los cuales sugieren hipotiroidismo y otros hipertiroidismo, puede incluso diferir entre individuos de una misma familia, aun teniendo la misma mutación, lo cual confunde el cuadro clínico.

Dado que los pacientes pueden presentar síntomas que sugieren hipertiroidismo, es importante tener en cuenta este diagnóstico en un paciente con taquicardia, bocio y hormonas tiroideas elevadas. Se aborda aquí la RTH porque una disminución de la respuesta a la hormona tiroidea es la base bioquímica para que se produzca el trastorno. Sin embargo, los resultados de laboratorio pueden ser la primera evidencia clara de que un paciente, que de otro modo sería considerado como afectado por hipertiroidismo, presenta RTH. Estas pruebas muestran la inusual combinación de aumento de T_4L acompañado de valores normales o ligeramente elevados de TSH (v. tabla 13.2). En consecuencia, el principal diagnóstico diferencial se establece entre tumor hipofisario secretor de TSH que causa hipertiroidismo y RTH.¹⁸⁸

Los factores que facilitan el diagnóstico diferencial son los siguientes: ausencia de antecedentes familiares en pacientes con tumores productores de TSH, valores normales de hormonas tiroideas en familiares de personas con hipertiroidismo inducido por TSH y debido a tumor hipofisario, y presencia de un nivel elevado de la subunidad α de la glucoproteína en pacientes con tumor hipofisario, pero no en aquellos con RTH.

El diagnóstico definitivo requiere la secuenciación del gen *TRβ*, para demostrar la anomalía. En alrededor del 90% de los individuos en los que se ha llegado a un diagnóstico clínico se encuentran mutaciones en el gen *TRβ*. En algunos individuos no se da tal situación, lo cual indica que puede haber mutaciones en proteínas coactivadoras o en uno de los receptores RXR, con manifestaciones similares.¹⁸⁹

El tratamiento resulta difícil porque análogos de la hormona tiroidea diseñados para suprimir la TSH, aliviando de este modo la hipertiroxemia, pueden conducir a un empeoramiento de las manifestaciones cardiovasculares del trastorno.¹⁹⁰ En varios pacientes se ha utilizado el tratamiento con ácido 3,5,3'-triyodotiroacético (TRIAC). El desarrollo de análogos de la hormona tiroidea con *TRβ*, en contraposición a efectos preferenciales de *TRα* o mixtos, así como de análogos que se unen de manera selectiva a los TR mutantes, pueden llegar a ser de utilidad en el tratamiento.

Los individuos con RTHα1 presentan cambios más sutiles en los estudios de función tiroidea —en comparación con la RTH debida a mutaciones del gen *TRβ*— y muestran un fenotipo clínico acorde con el hipotiroidismo que expresa predominantemente la isoforma *TRα*.^{184,185} Dado que la regulación de la TSH se halla mediada fundamentalmente por *TRβ*, estos individuos tienen una TSH sérica normal, pero una reducida relación T_4/T_3 y una baja concentración sérica de T_3 inversa, debido presumiblemente a la menor actividad de la enzima D3. Las características fenotípicas habituales son estroñimiento, retraso en el crecimiento, en el desarrollo, y en la maduración ósea, con alguna mejora asociada al tratamiento.¹⁸⁶

Tratamiento

El hipotiroidismo, ya sea primario o central, responde bien y de forma completa al tratamiento con hormona tiroidea.^{81,191} Este consiste casi siempre en la administración de levotiroxina, cuyo uso correcto ha sido extensamente analizado.⁸⁰ Una ventaja importante del tratamiento con levotiroxina es que los mecanismos periféricos de desyodación continúan produciendo la cantidad de T_3 necesaria en los tejidos bajo control fisiológico normal.⁸⁴ Si se acepta el principio de que la replicación del estado natural es el objetivo de la hormonoterapia sustitutiva, resulta lógico proporcionar la «prohormona» y permitir que los tejidos periféricos la activen mediante mecanismos regulados de forma fisiológica. No obstante, existe gran interés por el tratamiento combinado de T_4 y T_3 .^{192,193}

Consideraciones fisiológicas y farmacológicas

La levotiroxina tiene una semivida de 7 días; aproximadamente el 80% de la hormona es absorbida de manera relativamente lenta (a lo largo de varias horas) y alcanza rápidamente el equilibrio en su volumen de distribución extracelular, evitando grandes alteraciones postabsorción en las concentraciones de T_4L . Con su larga semivida, el olvido de un comprimido un solo día no tiene efectos significativos y el paciente puede seguir con la pauta habitual al día siguiente con total seguridad. De hecho, la dosis de levotiroxina se calcula sobre una base diaria o semanal, con resultados prácticamente igual de satisfactorios. Aunque la T_4 se absorbe bien y no requiere ayuno, la ingesta regular de levotiroxina con el estómago vacío provoca menor variación en la concentración sérica de TSH.¹⁹⁴

La Food and Drug Administration (FDA) ha establecido normas para los estudios de bioequivalencia de dosis única en voluntarios sanos para evaluar y comparar productos de T_4 en EE. UU.¹⁹⁵ Para que una preparación sea considerada equivalente, el intervalo de confianza del área bajo la curva (ABC) debe situarse entre el 80 y el 125% del producto objeto de comparación. Diversas organizaciones profesionales han indicado la conveniencia de una medición farmacoterapéutica, como la concentración de TSH, como criterio de valoración.¹⁹⁵ Las directrices para el contenido de T_4 medido se han reducido del 90-110% al 95-105% de la dosis establecida para el comprimido y requieren el mantenimiento del contenido hasta la fecha de caducidad.¹⁹⁶ La dis-

ponibilidad en muchos países de comprimidos de distintas potencias, que varían entre 25 y 300 μg , permite adecuar con exactitud la dosis diaria de levotiroxina en la mayoría de los pacientes mediante un solo comprimido al día, mejorando de manera significativa el cumplimiento del tratamiento.

La dosis característica de levotiroxina, aproximadamente 1,6 a 1,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal ideal al día, se traduce generalmente en la prescripción de 75 a 125 $\mu\text{g}/\text{día}$ para mujeres y de 125 a 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ para hombres. Las dosis de sustitución no requieren ajuste al alza en pacientes obesos y deben basarse en la masa corporal magra.¹⁹⁷ Habitualmente se requiere una reducción de la dosis de levotiroxina después de una cirugía bariátrica. Dicha reducción es proporcional a la reducción de la masa corporal magra.¹⁹⁸ Esta dosis es aproximadamente un 20% mayor que la tasa de producción de T_4 , debido a la absorción incompleta de la levotiroxina. En pacientes con hipotiroidismo primario, estas cantidades suelen dar lugar a concentraciones séricas de TSH comprendidas en el intervalo de normalidad. Debido a la semivida de 7 días, se requieren aproximadamente 6 semanas para que la T_4L alcance el equilibrio completo y se desplieguen los efectos biológicos de la levotiroxina. En consecuencia, la evaluación de la idoneidad de una determinada dosis o de los efectos de un cambio de dosis, con raras excepciones como el embarazo, no debe realizarse hasta que haya transcurrido este período de tiempo. Esta larga semivida supone asimismo que es seguro para el paciente reanudar la toma de dosis omitidas de T_4 hasta 1 semana después de la interrupción del tratamiento.

En general, los productos de levotiroxina son clínicamente equivalentes, aunque pueden registrarse problemas.¹⁹⁹ La variación permitida por la FDA en cuanto al contenido del comprimido puede dar lugar a ligeras variaciones en los valores séricos de TSH en pacientes con hipotiroidismo primario, incluso cuando se utiliza la misma marca. El uso de levotiroxina de un solo fabricante reduce la variabilidad, que puede revestir importancia en algunos pacientes, especialmente en ancianos, mujeres embarazadas o pacientes de cáncer de tiroides, casos en los que se requiere una atenta dosificación. Aunque la valoración de la concentración sérica de TSH es un reflejo indirecto del efecto de la levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo primario, es muy superior a cualquier otro método rápido para evaluar la idoneidad del tratamiento. Por consiguiente, la vuelta a la normalidad de la TSH sérica es el objetivo del tratamiento con levotiroxina en el hipotiroidismo primario. Algunos pacientes requieren dosis ligeramente mayores o menores de las habituales, debido a las variaciones individuales de absorción y, en pacientes con hipotiroidismo establecido, una serie de trastornos o medicamentos asociados alteran a veces los requerimientos de levotiroxina (v. más adelante). Preparaciones líquidas de levotiroxina, incluidas preparaciones en cápsulas, pueden absorberse mejor en pacientes seleccionados.²⁰⁰

En décadas pasadas se empleó con éxito tiroides desecada para el tratamiento del hipotiroidismo, que aún representa una pequeña fracción de las prescripciones realizadas en EE. UU. como tratamiento de sustitución tiroidea. Aunque este planteamiento dio buen resultado, los preparados de tiroides desecada contienen hormona tiroidea derivada de glándula tiroidea animal, con proporciones de $T_3:T_4$ dos y tres veces más altas que el valor 1:15 de la tiroglobulina humana normal.²⁰¹ De acuerdo con ello, estas preparaciones pueden inducir valores de T_3 superiores a los fisiológicos en el período inmediatamente posterior a su absorción (2-4 h), debido a la rápida liberación de la T_3 de la tiroglobulina, a su absorción inmediata y casi completa y al período de 1 día necesario para que la T_3 alcance el equilibrio en su volumen de distribución de 40 l (v. tabla 11.5).²⁰² Un estudio prospectivo cruzado, aleatorizado y doble ciego comparó durante 4 meses la monoterapia con levotiroxina y el tratamiento con preparados de tiroides desecada en los mismos pacientes hipotiroideos.²⁰³ No se observaron diferencias significativas en los resultados aunque, entre los pacientes con alguna preferencia, la mayoría se decantaron por el extracto de tiroides desecada y registraron una modesta pérdida de peso.

Las combinaciones de liotironina y levotiroxina (liotrix) contienen en un comprimido de 64 μg las cantidades de T_3 (12,5 μg) y T_4 (50 μg)

presentes en el comprimido más utilizado de tiroides desecada.²⁰⁴ La cantidad de levotiroxina que proporciona un comprimido de tiroides desecada de 64 µg, o su equivalente liotrix, puede estimarse de la siguiente manera. Los 12,5 µg de liotironina (T₃) son absorbidos completamente a partir de la tiroides desecada o de los comprimidos de liotrix.²⁰² La levotiroxina es absorbida aproximadamente en un 80%,²⁰⁵ y alrededor del 36% de los 40 µg de levotiroxina absorbida se convierte en T₃, siendo el peso molecular de T₃ (651) un 84% del peso molecular de T₄ (777). En consecuencia, un comprimido de 64 µg debería proporcionar aproximadamente 25 µg de T₃, lo cual sería equivalente aproximadamente a la cantidad obtenida a partir de 100 µg de levotiroxina. Esta relación de equivalencia se puede utilizar como guía inicial en el cambio de tratamiento de los pacientes con tiroides desecada o liotrix a levotiroxina. La levotiroxina es absorbida en el estómago y en el intestino delgado, pero su completa absorción requiere una secreción normal de ácido gástrico.²⁰⁶ Los pacientes con alteración de la secreción de ácidos gástricos que siguen tratamiento completo con levotiroxina necesitan una dosis entre un 22 y un 34% más alta de levotiroxina para mantener la concentración de TSH sérica deseada. En aquellos pacientes en los que la secreción ácida se ha normalizado mediante tratamiento, la dosis de levotiroxina puede volver a ser la inicial.²⁰⁶

Como se ha indicado, el uso de levotiroxina para la sustitución de hormona tiroidea compromete la vía normal de producción de T₃, según la cual alrededor del 80% de la T₃ deriva de la 5'-monodesyodación de T₄ y aproximadamente el 20% (~6 µg) es secretada directamente por la glándula tiroidea.⁸⁴ Los estudios en ratas tiroidectomizadas, por ejemplo, muestran que no es posible normalizar la T₃ simultáneamente en todos los tejidos mediante infusión intravenosa de T₄.²⁰⁷ Sin embargo, cabe retomar de lo anteriormente comentado sobre la desyodación de T₄ que la proporción de T₃/T₄ en la glándula tiroidea humana es aproximadamente de 0,09, mientras que en la glándula tiroidea de rata es de 0,17.⁸⁴ Por lo tanto, aproximadamente el 40% de la producción diaria de T₃ en la rata deriva de la tiroides, frente a cerca del 20% en el ser humano.⁸⁴ Por consiguiente, resulta de interés la constatación de que la T₄, por sí sola no puede proporcionar concentraciones normales de T₃ en todos los tejidos en la rata, aunque tal demostración no es estrictamente aplicable a la reposición de hormona tiroidea en humanos. No obstante, la proporción de T₃/T₄ en el suero de un paciente que está recibiendo levotiroxina como única fuente de T₃ es aproximadamente un 20% más baja que en un individuo normal.

Análogamente, la cantidad de levotiroxina necesaria para normalizar la TSH en un paciente atireóptico da lugar a una concentración sérica de T₄L ligeramente más alta que la registrada en personas sanas. Este aspecto se ha puesto de manifiesto mediante la comparación de la función tiroidea en un mismo paciente antes y después de tiroidectomía.²⁰⁸ Aunque los valores séricos de T₃ eran los mismos antes y después de la tiroidectomía, en la reposición de T₄ se hacía necesaria una concentración sérica de T₄ más alta para mantener el mismo valor de T₃ en suero.²⁰⁸ La T₄ cuenta con un mecanismo independiente para la inhibición de TSH, en virtud de la producción intracelular de T₃ en el eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, cuyo resultado es que una parte de la regulación de TSH por retroalimentación es independiente de la T₃ plasmática. Un estudio retrospectivo transversal comparó la función tiroidea en 1.800 pacientes atireópticos con cáncer de tiroides en monoterapia con levotiroxina, frente a individuos control.²⁰⁹ En estos pacientes, las concentraciones séricas de T₄L fueron significativamente más altas y los valores de T₃ libre significativamente más bajos que en los sujetos control eutiroides. Sin embargo, estos pacientes procedían de una región de ingesta de yodo variable, lo cual dificulta la interpretación de los datos de control.

Aunque el concepto de tratamiento combinado T₄/T₃ fue reconocido hace ya muchos años, un estudio positivo ha generado gran interés en relación con este enfoque terapéutico.²¹⁰ Una serie de pacientes recibieron 12,5 µg de T₃ en sustitución de 50 µg de su preparado de levotiroxina y los análisis arrojaron, como media, puntuaciones algo

más altas en las pruebas de estado de ánimo que cuando tomaban solo levotiroxina. La dosis de hormona tiroidea utilizada en estos estudios fue excesiva, a juzgar por el hecho de que el 20% del grupo presentaba valores séricos de TSH inferiores a los normales para cualquiera de los regímenes, y el período de prueba fue de apenas unos meses. Se realizó un gran número de estudios posteriores utilizando una amplia variedad de estrategias de sustitución y distintos contenidos relativos de T₄/T₃ en diferentes poblaciones. Ninguno de ellos puso de manifiesto ventaja alguna del tratamiento combinado sobre monoterapia con T₄.²¹¹ Un estudio de comparación entre la monoterapia con T₄ y la terapia combinada T₄/T₃ en pacientes con hipotiroidismo evaluó los resultados sobre la base de la presencia o ausencia de polimorfismos del gen D2.²¹² Los pacientes hipotiroideos homocigóticos para el polimorfismo de D2 mostraron una gran mejoría en las valoraciones de bienestar mientras recibían tratamiento combinado T₄/T₃, en comparación con la monoterapia con T₄. Este estudio requiere repetición en una población distinta, pero podría ser indicativo de que el tratamiento combinado T₄/T₃ puede ir dirigido a determinados pacientes con hipotiroidismo, que se beneficiarán en función del perfil de los genes importantes para el metabolismo y la acción de las hormonas tiroideas.^{9,193,213}

En un grupo de pacientes en los que se llevaron a cabo pequeños ajustes por encima o por debajo de la dosis de sustitución de levotiroxina ideal para ellos, el índice de T₄L mostró una estrecha relación con el gasto energético en reposo, al igual que las concentraciones de TSH.²¹⁴ La correlación con la T₃ sérica no fue estadísticamente significativa, lo que indica que, en humanos, tal vez como resultado de un metabolismo periférico de T₄ diferente del que poseen los roedores, la medición de la concentración de T₄L puede ser tan precisa como el valor de TSH en términos de índice de sustitución satisfactoria de hormonas tiroideas. La dificultad práctica que plantea el diseño de los comprimidos que proporcionan combinaciones de T₃ y T₄ es que la dosis aproximada de 6 µg de T₃ debería ser liberada de manera sostenida durante 24 h, y reproducir el ritmo diurno de T₃,²¹⁵ lo cual difiere de la absorción rápida de T₃ cuando se administra en su forma convencional, con un máximo a las 2-4 h. Así pues, por el momento, parece que el enfoque actual de reposición tiroidea usando únicamente levotiroxina, aunque no es una réplica perfecta de la fisiología normal, resulta satisfactorio en todos los casos. Se ha desarrollado un preparado de T₃ de liberación sostenida que genera concentraciones séricas de T₃ más estables.²¹⁶ Sin embargo, no se conocen los efectos clínicos de esta reposición más «fisiológica».

Instauración del tratamiento de reemplazo

La dosis inicial de levotiroxina depende del grado de hipotiroidismo y de la edad y la salud general del paciente. Los que son jóvenes o de mediana edad, por lo demás sanos, sin anomalías asociadas, cardiovasculares o de otro tipo, e hipotiroidismo entre leve y moderado (TSH de 5 a 50 mU/l), pueden recibir una dosis completa inicial de sustitución de aproximadamente 1,7 µg/kg de peso corporal ideal. El aumento resultante en la concentración sérica de T₄, hasta el restablecimiento de valores normales, requiere 5-6 semanas, y los efectos biológicos de T₃ son lo suficientemente retardados como para que no se experimenten efectos adversos. En el otro extremo del espectro, el paciente anciano con cardiopatía, especialmente angina de pecho, y sin lesiones coronarias reversibles, debe recibir una pequeña dosis inicial de levotiroxina (25 µg/día), para incrementar luego la dosis a razón de 12,5 µg a intervalos de 2 a 3 meses, con una atenta evaluación clínica y analítica.

El objetivo en el paciente con hipotiroidismo primario es restablecer las concentraciones séricas normales de TSH, que reflejan la normalización del aporte de hormona tiroidea en ese paciente. Esto suele dar lugar generalmente a valores séricos de T₄L entre medios normales y normales altos. La TSH sérica debe valorarse 6 semanas después de haber establecido en teoría una dosis de sustitución completa, permitiendo entonces ajustes menores orientados a optimizar la dosis individual.²¹⁷ En pacientes con hipotiroidismo central, la TSH sérica no representa un índice fiable de sustitución adecuada y la T₄L sérica

debe recuperar una concentración que ha de estar incluida en la mitad superior del rango normal. La dosis de T_4 en función del peso corporal y de una T_4L sérica en el rango superior de referencia ha mejorado los marcadores de acción de hormona tiroidea y se ha mostrado superior a la sustitución con una combinación de T_4/T_3 .²¹⁸ Los pacientes con hipotiroidismo central también deben ser evaluados y tratados para la deficiencia de glucocorticoides, si fuera necesario, antes de instaurar el tratamiento de sustitución tiroidea (v. capítulo 9).

A pesar de que los efectos adversos de una rápida instauración del tratamiento son inusuales, se ha referido un pseudotumor cerebral en niños con hipotiroidismo severo y edades comprendidas entre los 8 y 12 años, que habían recibido hormonoterapia sustitutiva inicial, incluso modesta, con levotiroxina.²¹⁹ Esta complicación aparece entre 1 y 10 meses después del inicio del tratamiento y responde a acetazolamida y dexametasona.

El intervalo entre el inicio del tratamiento y los primeros signos de mejora depende de la potencia de la dosis administrada y del grado de déficit. Una respuesta clínica temprana en el hipotiroidismo entre moderado y grave es una diuresis de 2 a 4 kg. Las concentraciones séricas de sodio (Na^+) se incrementan incluso antes si inicialmente existía hiponatremia. A continuación, aumentan la frecuencia y la presión del pulso, mejora el apetito y es posible que desaparezca el estreñimiento. Más tarde, aumenta la actividad psicomotora y desaparece el retraso en los reflejos tendinosos profundos. La ronquera va cediendo lentamente y las alteraciones cutáneas y capilares tardan varios meses en desaparecer. En personas en las que se comenzó con una dosis de sustitución completa, la T_4L sérica debe normalizarse al cabo de 6 semanas; a veces es necesario un período más largo para que los valores séricos de TSH vuelvan a la normalidad, tal vez incluso 3 meses.

En algunos casos (p. ej., coma mixedematoso [v. más adelante]), desde el punto de vista clínico se considera adecuado aliviar el hipotiroidismo rápidamente. Por ejemplo, los pacientes con hipotiroidismo grave resisten mal las infecciones agudas u otras enfermedades graves y pueden desarrollar coma mixedematoso. En tales circunstancias, es posible en un adulto alcanzar con rapidez una reposición casi completa de la reserva periférica de hormona mediante una sola dosis intravenosa de 500 μg de levotiroxina. Como alternativa y siempre que el paciente pueda tomar medicación por vía oral, puede administrarse liotironina (25 μg por vía oral cada 12 h), dado su rápido inicio de acción. Con ambos tratamientos, se consigue un efecto biológico inicial en un plazo de 24 h. Después se continúa el tratamiento parenteral con levotiroxina, con una dosis equivalente al 80% de la dosis oral apropiada, pero no superior a 1,4 $\mu g/kg$ de peso corporal ideal. Debido a la posibilidad de que rápidos incrementos del índice metabólico sobrecarguen la reserva hipofisario-suprarrenal existente, los pacientes con hipotiroidismo grave que reciben dosis iniciales altas de hormonas tiroideas también deben recibir glucocorticoides complementarios (5 mg/h de hidrocortisona intravenosa). Por último, en vista de la tendencia de los pacientes con hipotiroidismo a la retención de agua libre, no deben administrarse por vía intravenosa líquidos que contengan solo dextrosa.

Cuando se suspende el tratamiento sustitutivo durante períodos cortos (4-6 semanas), a fin de evaluar el tratamiento para el cáncer de tiroides, en general se puede proceder a la rápida reinstauración de la levotiroxina utilizando una dosis de carga equivalente a tres veces la dosis diaria de sustitución durante 3 días, a menos que exista complicación por otras enfermedades.

Cuando el hipotiroidismo se debe a la administración de fármacos antitiroideos o que contienen yodo, la retirada del medicamento causal generalmente alivia tanto el hipotiroidismo como el bocio que lo acompaña, a pesar de que es conveniente proporcionar tratamiento sustitutivo provisional hasta que la glándula recupera su función.^{138,220} Tal extremo se constata en particular en el caso de la amiodarona, que puede perdurar en los tejidos durante un máximo de 1 año.

Lactantes y niños

En lactantes con hipotiroidismo congénito, el factor determinante del posterior desarrollo intelectual es la edad de inicio de un tratamiento

adecuado con hormonas tiroideas.^{18,221} La terapia para lactantes con hipotiroidismo congénito debe consistir inicialmente en la elevación de la concentración de T_4 por encima de 130 nmol/l (10 $\mu g/dl$) tan rápidamente como sea posible y en el mantenimiento de ese nivel durante los primeros 3-4 años de vida del niño. Este objetivo se alcanza generalmente mediante la administración de una dosis de levotiroxina inicial de 50 $\mu g/día$, que es más alta que la dosis para adultos en relación con el peso, en consonancia con la mayor degradación metabólica de la hormona en el lactante. La concentración sérica de TSH no vuelve a la normalidad ni tan siquiera con esta dosis alta, debido a la restauración residual del mecanismo hipofisario de retroalimentación. Sin embargo, a partir de los 2 años de edad, un valor de TSH en el intervalo normal es un índice de tratamiento óptimo, como en adultos.²²²

Seguimiento del tratamiento sustitutivo

El seguimiento de la idoneidad del tratamiento con hormonas tiroideas y de su cumplimiento en pacientes con hipotiroidismo primario se lleva a cabo fácilmente a través de la medición de los valores séricos de TSH.⁹ Este valor debe encontrarse dentro del intervalo de normalidad en un ensayo lo suficientemente sensible para medir, con confianza, el límite inferior del rango normal. La concentración normal de TSH en suero varía entre 0,5 y 4 mU/l en la mayoría de los ensayos de segunda y tercera generación y los resultados comprendidos dentro de este intervalo se asocian a la desaparición de todas las manifestaciones clínicas y bioquímicas de hipotiroidismo primario, excepto en pacientes con RTH. Sobre la base del análisis del grupo de referencia National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III),¹³ se ha sugerido un intervalo de referencia para TSH con un límite superior de 2,5 mU/l. Este ajuste, sin embargo, identificaría a un gran número de individuos como afectados por una función tiroidea anómala, sin que se haya aclarado la importancia clínica de los valores de TSH en este rango. Un análisis más reciente, basado en valores de referencia específicos por edad, indica que los adultos mayores sin autoanticuerpos tiroideos tienen un límite superior de TSH elevado ($> 4,5$ mU/l), que sin embargo no se asocia a enfermedad tiroidea.²²³ En estudios relacionados, este progresivo desvío con la edad hacia concentraciones superiores de TSH se ha asociado a longevidad extrema en diversas poblaciones.²²⁴

Después de los 6 primeros meses de tratamiento, se debe reevaluar la dosis, debido a que el restablecimiento del eutiroidismo aumenta el aclaramiento metabólico de la T_4 . Una dosis que era la adecuada en las primeras fases de tratamiento puede no serlo cuando el mismo paciente es eutiroides, debido a una aceleración del aclaramiento de hormona tiroidea.

En circunstancias normales, el hallazgo de un valor normal de TSH sérica sobre una base anual permite asegurar que el paciente está tomando la dosis adecuada de levotiroxina. Si la TSH sérica se halla por encima del intervalo de normalidad y el incumplimiento del tratamiento no es la explicación, la reevaluación de las concentraciones de TSH una vez transcurridas las 6 semanas necesarias para el restablecimiento de un equilibrio completo permite realizar pequeños ajustes, por lo general en forma de incrementos de 12 μg . En Norteamérica, esta estrategia se ve simplificada por la disponibilidad de comprimidos de múltiples concentraciones, muchos de los cuales difieren en apenas 12 μg . La mayoría de los pacientes reciben la misma dosis hasta que alcanzan su séptima u octava década de vida, momento en el que puede estar indicado un ajuste a la baja del 20 al 30%, debido a que el aclaramiento de hormonas tiroideas tiende a disminuir en ancianos.

Los requerimientos de hormona tiroidea pueden verse alterados en diversas situaciones (tabla 13.3). La mayoría de las enfermedades y medicamentos aumentan los requerimientos de levotiroxina en pacientes sometidos a tratamiento de mantenimiento. Durante el embarazo, los requerimientos orgánicos de levotiroxina aumentan de un 25 a un 50% en la mayoría de las mujeres con hipotiroidismo, y

un estudio prospectivo demostró que el aumento de los requerimientos se produce al comienzo del primer trimestre.²²⁵ El incremento necesario es mayor en pacientes atireóticos que en pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario.²²⁶ Es necesario avisar a las pacientes atireóticas que estén planeando un embarazo de que, nada más confirmarse el diagnóstico de este, deben aumentar la dosis en un 30%, ya que el cambio en los requerimientos aparece muy poco después de la implantación.^{9,113} El aumento de las necesidades se debe probablemente a una combinación de factores, entre ellos el aumento de la globulina de unión a T_4 y del volumen de distribución de T_4 , un aumento de la masa corporal y también de D3 en la placenta y el útero, probablemente debido a los incrementos de transcripción del gen *Dio3* inducidos por estradiol.⁸⁴ La ampliación de los requerimientos persiste durante todo el embarazo, pero vuelve a la normalidad pocas semanas después del parto. Por lo tanto, en el momento del parto se debe reducir la dosis hasta el nivel previo al embarazo. La T_4 materna tiene una importancia fundamental para el feto atireótico y para el normal en el primer trimestre, antes de que maduren en él la función tiroidea y la regulación de la retroalimentación.²²⁷ El hipotiroidismo materno se ha asociado a muerte fetal, parto prematuro y retraso mental en la descendencia.^{67,113} No se observan tales resultados en mujeres con hipotiroidismo que siguen tratamiento sustitutivo de T_4 suficiente para normalizar la TSH, lo cual indica que estas asociaciones están directamente relacionadas con el estado materno de hormonas tiroideas. Un estudio prospectivo aleatorizado llevado a cabo en mujeres embarazadas con TPOAb e intervalo normal de TSH demostró el efecto beneficioso del tratamiento con levotiroxina para evitar estas complicaciones.²²⁸

Otras enfermedades en las que aumentan los requerimientos de levotiroxina (v. tabla 13.3)^{9,80,146} son la malabsorción por enfermedades intestinales, la alteración de la secreción de ácido gástrico²⁰⁶ y la adsorción de levotiroxina modificada por medicamentos administrados conjuntamente, como el sucralfato, el hidróxido de aluminio, el carbonato de calcio, el sulfato ferroso, la lovastatina o diversas resinas. Ciertos medicamentos, especialmente la rifampicina, la carbamacepina, la fenitoína, y la sertralina, aumentan el aclaramiento de levotiroxina a través de la inducción de CYP3A4 en el hígado. Los estrógenos administrados a mujeres posmenopáusicas pueden actuar de la misma manera, aunque también intervienen los aumentos de D3.²²⁹ Se ha propuesto que la proteína y las isoflavonas de la soja podrían interferir directamente en la acción de la hormona tiroidea, así como en la absorción sintética de T_4 .²³⁰ No existe evidencia de que la soja interfiera en la función tiroidea en individuos eutiroideos con niveles suficientes de yodo, y el efecto de la soja sobre la absorción de T_4 en los pacientes con hipotiroidismo es modesto.²³⁰ La amiodarona aumenta los requerimientos de levotiroxina a través del bloqueo de la conversión de T_4 a T_3 y quizás al interferir en la unión con el receptor de la hormona tiroidea T_3 .²³¹ La deficiencia de selenio es muy infrecuente, pero dado que limita la velocidad de síntesis de D1 (v. fig. 11.2),⁸⁴ cualquier deficiencia importante, como la que se produce a veces en pacientes que siguen una dieta de restricción de proteínas, puede aumentar los requerimientos de levotiroxina.

Ocasionalmente, en pacientes con enfermedad de Graves o bocio nodular tóxico que han sido tratados con yodo radiactivo, persiste cierto grado de secreción de hormona tiroidea que, aunque no es suficiente para mantener los valores normales de hormona tiroidea, es autónoma. Tales pacientes pueden presentar inhibición de TSH al administrar lo que se consideraría una dosis de sustitución de levotiroxina. La dosis de levotiroxina en estas personas debe reducirse hasta que las concentraciones de TSH aumenten y alcancen valores normales, teniendo en cuenta que pueden ser necesarios varios meses para recuperar la secreción de TSH después de una inhibición prolongada. Debido a los efectos retardados del yodo radiactivo y a la evolución natural de la enfermedad de Graves en sí misma, esta secreción autónoma de T_4 puede disminuir con el tiempo, dando lugar a un aumento de los requerimientos de levotiroxina en los

TABLA 13.3 Trastornos que alteran los requerimientos de levotiroxina

Requerimientos incrementados de levotiroxina

Embarazo

Trastornos gastrointestinales

Enfermedades de la mucosa del intestino delgado (p. ej., esprúe)
Tras derivación yeyunoileal y resección de intestino delgado
Secreción de ácido gástrico alterada (p. ej., gastritis atrófica)
Diarrea diabética

Tratamiento con ciertos fármacos

Fármacos que interfieren en la absorción de levotiroxina

Colestiramina
Sucralfato
Hidróxido de aluminio
Carbonato cálcico
Sulfato ferroso

Fármacos que potencian la enzima citocromo P450 (CYP3A4)

Rifampicina
Carbamacepina
Estrógenos
Fenitoína
Sertralina
¿Estatinas?

Fármacos que bloquean la conversión de T_4 a T_3

Amiodarona

Trastornos que pueden bloquear la síntesis de desyodasa

Deficiencia de selenio
Cirrosis

Requerimientos reducidos de levotiroxina

Edad (≥ 65 años)

Tratamiento con andrógenos en mujeres

T_3 , triyodotironina; T_4 , tiroxina.

años siguientes. En raras ocasiones, ocurre lo contrario, es decir, un paciente tratado con yodo radiactivo desarrolla aumento de la TSH pero, al cabo de varios meses de tratamiento, los requerimientos de sustitución disminuyen o desaparecen. Esta respuesta puede reflejar deterioro transitorio de la función tiroidea por combinación de la farmacoterapia antitiroidea prerradiación y de los efectos inmediatos, pero transitorios, de la radiación de la tiroides. En estos pacientes, son necesarios controles frecuentes de la sustitución con levotiroxina, para evitar una reposición excesiva.

En Norteamérica, sobre la base de los recientes cambios ya comentados en lo referente a la evaluación de la bioequivalencia de la levotiroxina, se debe tener en cuenta la posibilidad de que exista alguna diferencia en el contenido de levotiroxina de los comprimidos, si se observa que la misma dosis de una preparación nueva tiene distintos efectos biológicos o bioquímicos. Aunque es poco probable que la diferencia en la preparación produzca una alteración importante en la mayoría de los pacientes, el cambio de fabricante introduce otra fuente potencial de variabilidad.

Efectos adversos del tratamiento con levotiroxina

A pesar de que la administración de dosis excesivas de levotiroxina acelera la pérdida de masa ósea en pacientes posmenopáusicas, la mayoría de los estamentos reguladores en este ámbito consideran que el retorno a la normalidad del estado tiroideo no tiene efectos adversos sobre la densidad ósea.²³² La administración de dosis excesivas también

incrementa el grosor y la contractilidad de la pared cardíaca y, en personas ancianas, aumenta el riesgo de fibrilación.^{16,25}

En algunos pacientes, las concentraciones de TSH se mantienen elevadas a pesar de la prescripción de dosis adecuadas de sustitución.²³³ Esta respuesta es a menudo consecuencia de la falta de cumplimiento del tratamiento. Si el paciente no toma la levotiroxina con regularidad, pero ingiere varias pastillas el día antes de la prueba, puede producirse una combinación de valores normales o incluso elevados de T₄L en suero y de concentraciones altas de TSH. La dosis integral de levotiroxina a lo largo de las semanas anteriores halla mejor reflejo en el valor sérico de TSH y, en pacientes que no siguen el tratamiento, se hace necesaria una atenta labor de instrucción para que comprendan la pauta terapéutica. Pequeños cambios en los hábitos alimentarios, como aumentar la ingesta de productos que contienen salvado, soja o inhibidores de la bomba de protones o calcio, pueden disminuir la absorción de levotiroxina, siendo necesaria para su identificación una cuidadosa anamnesis.^{80,146,233} En pacientes en tratamiento sustitutivo con T₄ con niveles de TSH erráticos y con sospecha de adherencia inconsistente a la terapia o malabsorción, se ha desarrollado un protocolo para evaluar pacientes con dosis supervisadas semanales de LT₄, monitorizando las concentraciones de TSH y T₄L en suero.¹ La dosificación semanal de LT₄ debe hacerse con mucha precaución en pacientes mayores o con enfermedad cardíaca conocida.

Pacientes con síntomas de hipotiroidismo a pesar de la normalización de la función tiroidea

Es posible que, en pacientes que siguen hormonoterapia sustitutiva con levotiroxina y que presentan una concentración sérica normal de TSH, persistan los síntomas de hipotiroidismo.²³⁴ Una encuesta realizada entre pacientes con hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina y con TSH normal y en pacientes control incluyó preguntas acerca de síntomas que podrían asociarse a deficiencias de hormonas tiroideas.²³⁵ Aunque una fracción significativa de pacientes de ambos grupos refirieron tales síntomas, fueron más numerosos los que seguían tratamiento sustitutivo con levotiroxina y que presentaron esos síntomas. En los pacientes posttiroidectomía se requiere mayor dosis sustitutiva de T₄ para alcanzar niveles normales de T₄ y de T₃ que antes de la tiroidectomía.²⁰⁸ Añadir triyodotironina al tratamiento sustitutivo de estos pacientes continua siendo un asunto de debate, pero no se ha demostrado que confiera mejoría de los síntomas a largo plazo.²³⁴ Además, es necesario que estos pacientes sean debidamente instruidos sobre la relación entre los síntomas de hipotiroidismo y el papel de la hormona tiroidea en su alivio, debiendo indagarse otras posibles causas.

Aspectos especiales del hipotiroidismo

Hipotiroidismo subclínico

El término *hipotiroidismo subclínico* se utilizó inicialmente para describir al paciente con T₄L baja-normal, pero con ligera elevación de la concentración de la TSH. Otras de sus denominaciones son *hipotiroidismo leve*, *insuficiencia tiroidea temprana*, *hipotiroidismo preclínico* y *reserva tiroidea disminuida* (v. tabla 13.2). La elevación de TSH en estos pacientes es escasa, con valores característicos comprendidos entre 5 y 15 mU/l, aunque los pacientes con TSH por encima de 10 mU/l a menudo presentan T₄L reducida y, en ocasiones, síntomas hipotiroideos verdaderos. La definición de este síndrome depende en buena medida del intervalo de referencia de normalidad de la concentración de TSH. El síndrome, propio sobre todo de la enfermedad de Hashimoto inicial, es un fenómeno común, que afecta al 7-10% de las mujeres de edad avanzada.¹⁴⁻¹⁶

Numerosos estudios sobre los efectos del tratamiento con hormonas tiroideas han utilizado criterios de valoración fisiológicos (p. ej., mediciones de diversas enzimas séricas, intervalos de tiempo sistólico,

lípidos séricos, pruebas psicométricas), con resultados variables.¹⁴⁻¹⁶ En los estudios mejor controlados, uno o varios de estos parámetros recuperaron sus niveles normales en un 25-50% de los pacientes. Un ensayo prospectivo aleatorizado en hombres de edad avanzada con hipotiroidismo subclínico no mostró beneficio de la terapia.²³⁶ Entre los hombres originalmente reclutados basándose en una TSH elevada, el 62% tuvieron una TSH normal en la medición posterior, lo que indica la importancia de repetir una medición de TSH en situaciones de sospecha de hipotiroidismo subclínico. En general, las concentraciones de T₄L y TSH se normalizan, mientras que la T₃ libre, habitualmente normal al inicio, no cambia. En la mayoría de los estudios, aunque no en todos, se registraron leves mejoras de los índices cardíacos y los lipidogramas; el mayor beneficio en cuanto a riesgo vascular se observó en pacientes de mediana edad.^{30,34} Algunos estudios, no todos, han detectado asociación entre hipotiroidismo leve y aumento del riesgo de cardiopatía aterosclerótica.^{14,16} El efecto del tratamiento en la reducción del riesgo de dicha cardiopatía, distinta de la reducción de factores de riesgo como el colesterol y la proteína C reactiva, no se ha estudiado aún.

Un factor que favorece la recomendación de tratamiento con levotiroxina es la probabilidad de desarrollar hipotiroidismo manifiesto. El riesgo de progresión de *hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo manifiesto* (TSH sérica elevada y T₄L reducida) se relaciona más estrechamente con la magnitud de la elevación de la TSH sérica y con presencia de anti-TPOAb. Estudios prospectivos de mujeres con hipotiroidismo subclínico han registrado tasas de progresión del 3-8% al año, correspondiendo las más altas a las participantes con concentración inicial de TSH superior al 10% y en las positivas para anti-TPOAb.²³⁷ Aunque la mayoría de las pacientes progresaron lentamente a hipotiroidismo manifiesto, se comunicaron casos de progresión rápida, en semanas o meses.²³⁸ Los factores que predisponen a la progresión rápida comprenden edad avanzada, niveles altos de TPOAb, infección o inflamación sistémica concurrente, medios de contraste yodados y fármacos como la amiodarona o el litio. En la decisión de administrar levotiroxina se han de tener en cuenta el coste y la incomodidad que supone la medicación diaria, que no es aceptable en ciertos pacientes, y la posibilidad de que una sobredosis accidental agrave la osteoporosis o provoque arritmias cardíacas. En última instancia, la decisión de aplicar este tratamiento depende de un minucioso análisis de la situación clínica individual y de la preferencia del paciente. Si se efectúa un ensayo terapéutico, la concentración de TSH debe ser cuidadosamente controlada para que no disminuya por debajo de lo normal. Si no se administra tratamiento, los pacientes han de ser controlados a intervalos de 6-12 meses, tanto clínica como bioquímicamente.

Insuficiencia metabólica

Los síntomas inespecíficos de hipotiroidismo real comprenden astenia leve, fatiga, ligera anemia, estreñimiento, apatía, intolerancia al frío, irregularidades menstruales, caída del cabello y pérdida de peso. Por ello, algunos pacientes que refieren estos síntomas, pero presentan valores analíticos de función tiroidea normales, han sido considerados como candidatos a tratamiento con levotiroxina. La respuesta al tratamiento con hormonas tiroideas es a veces gratificante, al menos inicialmente, aunque la mejora sintomática suele remitir transcurrido un tiempo, salvo que se aumente la dosis. A la larga, incluso las dosis incrementadas no consiguen aliviar los síntomas, lo que confirma que su origen no es una deficiencia de hormona tiroidea.

Así pues, el tratamiento con hormonas tiroideas debe evitarse en pacientes con datos bioquímicos que documenten disfunción tiroidea. Incluso en pacientes con hipotiroidismo subclínico, los síntomas son a veces desproporcionados en relación con las anomalías de la T₄L. No es prudente incrementar las expectativas del paciente en cuanto a la hipotética mejora de los síntomas al corregir las alteraciones bioquímicas leves.

Pruebas de función tiroidea en pacientes que reciben hormonoterapia sustitutiva por razones poco claras

Es frecuente que los médicos atiendan a pacientes que reciben levotiroxina en los que no puede determinarse el fundamento del diagnóstico. En ocasiones es difícil documentar datos clínicos o analíticos previos que establezcan si el tratamiento con hormona tiroidea es pertinente. Cuando la TSH sérica está en el intervalo de normalidad y se sospecha hipotiroidismo primario, un modo sencillo de valorar la necesidad de tratamiento con levotiroxina es cambiar la posología a una pauta en días alternos, o reducir la dosis en un 50%, reevaluando la TSH y la T₄L después de 4 semanas. Si no hay aumento significativo de la TSH y si la T₄L se mantiene constante durante ese período, ello implica presencia de función tiroidea residual que, sin embargo, puede no ser completamente normal. Para dar respuesta a este interrogante a continuación se puede suspender la levotiroxina, repitiendo los análisis de sangre a las 4-8 semanas.

Cuando la TSH inicial está reducida, lo que indica exceso de tratamiento, la dosis de levotiroxina ha de reducirse hasta que la TSH sea detectable, antes de proceder a este ensayo. Si se sospecha hipotiroidismo central, es preciso controlar la T₄L.

Cirugía de urgencia en el paciente hipotiroideo

La evolución perioperatoria de los pacientes con hipotiroidismo no tratado se ha evaluado en diversos estudios. En general, tales pacientes no fueron en su momento reconocidos como hipotiroideos o no requirieron cirugía aun en presencia de un hipotiroidismo significativo. Las complicaciones fueron infrecuentes. La hipotensión perioperatoria, el íleo y los trastornos del sistema nervioso central fueron más comunes en pacientes hipotiroideos, y los afectados por infecciones importantes registraron menos episodios de fiebre que los controles eutiroideos.²³⁹ Otras complicaciones fueron retraso de la recuperación de la anestesia y hemostasia anómala, posiblemente asociada a una forma adquirida de enfermedad de von Willebrand.⁵⁹

De estos estudios se deduce que la cirugía de urgencia no debe posponerse en pacientes hipotiroideos, que en cualquier caso han de ser sometidos a estrecho control ante posibles evidencias de retención de dióxido de carbono, hemorragia, infección e hiponatremia. Tales hallazgos son relevantes en el tratamiento de personas hipotiroideas con enfermedad arterial coronaria sintomática. Considerando el escaso aumento de las complicaciones perioperatorias en pacientes hipotiroideos, la opción de la cirugía para lesiones arteriales coronarias reparables está abierta a personas hipotiroideas sin riesgo de infarto de miocardio y en asociación al restablecimiento del estado eutiroideo (v. más adelante).²⁴⁰

Cardiopatía y tratamiento con hormonas tiroideas

Enfermedad arterial coronaria e hipotiroidismo coexistentes

En numerosos pacientes con enfermedad arterial coronaria e hipotiroidismo primario, la función cardíaca mejora en respuesta al tratamiento con levotiroxina, por reducción de la resistencia vascular periférica u optimización de la función miocárdica. No obstante, los pacientes con angina de pecho preexistente deben evaluarse para detectar posibles lesiones reparables de las arterias coronarias, con el pertinente tratamiento antes de administrar la levotiroxina.^{240,241} Estudios retrospectivos indican que este abordaje es más seguro que la hormonoterapia sustitutiva, antes de una angiografía o una angioplastia o incluso de un injerto de derivación arterial coronaria (IDAC).²⁴⁰

En unos pocos casos, las lesiones pueden no ser reparables o es posible que haya enfermedad microvascular grave, incluso tras la colocación de una endoprótesis o un injerto de derivación, por lo que la sustitución completa no se produce. Esos pacientes deben recibir un tratamiento antianginoso optimizado, combinado con bloqueantes de receptores

β-adrenérgicos, en cantidades prudentes, aun cuando no sea viable el pleno restablecimiento del estado eutiroideo.

Hormonas tiroideas en la función cardiovascular alterada

Además de los problemas planteados en los pacientes con hipotiroidismo y enfermedad arterial coronaria combinados, resulta interesante el potencial terapéutico de la hormona tiroidea en el tratamiento de casos de miocardiopatía o sometidos a IDAC u otras técnicas cardíacas.²⁵ Como es previsible, las concentraciones de T₃ están reducidas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva avanzada, al igual que sucede en cualquier otra dolencia. En un informe, a 23 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (fracción de eyección media, 22%) se les administró hasta 2,7 μg/kg de liotironina durante 6 h, con aumento del gasto cardíaco y disminución de la resistencia vascular sistémica, pero sin elevación de la frecuencia cardíaca o el índice metabólico.²⁴² Efectos similares se observaron con una dosis de 110 μg de liotironina a lo largo de 6 h tras un IDAC.²⁴³

La liotironina se ha administrado en el postoperatorio de la cardiopatía congénita y, también en este caso, se producen mejora del gasto cardíaco y disminución de la resistencia vascular, sin efectos adversos.²⁰⁹ Tales resultados indican que, en determinadas circunstancias, la liotironina resulta útil como tratamiento complementario en la insuficiencia cardíaca congestiva, debido a su efecto relajante del músculo liso vascular.

Aunque la mayor parte de los ensayos terapéuticos de tratamiento con hormonas tiroideas han utilizado T₃, se han empleado asimismo análogos de las hormonas tiroideas.²⁵ De ellos, el estudiado más a fondo es el ácido 3,5-diyodotiropropiónico (DITPA), análogo que se une a TRα y TRβ con baja afinidad. Un estudio aleatorizado sobre el DITPA en la insuficiencia cardíaca puso de manifiesto cierta mejora del rendimiento cardíaco,²⁴⁴ aunque fue interrumpido por registrar significativos efectos secundarios metabólicos, entre ellos, pérdida de peso.²⁴⁵

Cribado del hipotiroidismo primario

El uso del cribado del hipotiroidismo ha sido abordado en diversos estudios, pero continúa siendo controvertido.¹⁹¹ Las conclusiones de tales estudios dependen en buena medida de premisas relativas a la eficacia y el valor económico de la identificación y el tratamiento de los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Una revisión de la bibliografía médica basada en la evidencia, desarrollada por un grupo de expertos, llegó a la conclusión de que no se disponía de pruebas suficientes que avalaran un cribado de base poblacional.²⁴⁶ Para mujeres embarazadas, mujeres mayores de 60 años y pacientes con historia familiar se ha propuesto un planteamiento agresivo de «detección de casos». No obstante, no se conoce cuál es la fracción de pacientes con hipotiroidismo omitido cuando se aplica una estrategia de «detección de casos». Un informe actualizado de la Preventive Services Task Force de EE. UU. concluyó que todavía no había datos suficientes para recomendar el cribado poblacional del hipotiroidismo en adultos y mujeres no embarazadas.²⁴⁷ Sin embargo, aún no se han efectuado estudios prospectivos aleatorizados extensos sobre tratamiento con levotiroxina del hipotiroidismo subclínico para concretar sus beneficios. Dada la muy elevada incidencia del hipotiroidismo en mujeres de edad avanzada y la ausencia de síntomas clínicos manifiestos, una valoración de las concentraciones de TSH a intervalos de 5 años en mujeres de más de 50 años parece ser adecuada hasta que se desarrollen estudios más amplios.

Una segunda cuestión compleja es la referida a si las mujeres que planean quedarse embarazadas deben someterse a cribado de hipotiroidismo como parte rutinaria de la consulta prenatal.¹¹³ Tal interrogante se plantea debido a la creciente vinculación del hipotiroidismo, incluso subclínico, con desenlaces adversos del embarazo, incluidos deterioro del desarrollo mental de los lactantes, pérdidas fetales y partos prematuros.^{66,67} La prevalencia del

hipotiroidismo manifiesto durante el embarazo es de alrededor del 2% y, por ello, el cribado, de todas las pacientes ha sido defendido por diversas organizaciones profesionales. Las pruebas tiroideas, es decir la «detección de casos», se ha propugnado también, aunque un estudio prospectivo demostró que aproximadamente un tercio de las embarazadas con enfermedad tiroidea subyacente no son detectadas en este tipo de abordajes.²⁴⁸

La hipotiroxinemia materna aislada en el embarazo, generalmente definida como una T_4L en el percentil 2,5 a 5 más bajo, con un valor dentro del rango de referencia TSH, se ha asociado con distintos déficits neurológicos, incluido un cociente intelectual reducido, un volumen cortical reducido, retraso del lenguaje y autismo.⁶⁷ El tratamiento de la hipotiroxinemia en las mujeres durante el embarazo no se han asociado con una mejoría del resultado cognitivo de la descendencia,^{249,250} y el tratamiento de rutina no se recomienda actualmente.¹¹³

Se han planteado diversas cuestiones referidas a cuál es el momento oportuno para efectuar estas pruebas, a si deben medirse los autoanticuerpos, a la importancia relativa de TSH y T_4L , a la influencia del trimestre en los intervalos de normalidad y al umbral de intervención. La asociación del hipotiroidismo subclínico materno y el parto prematuro es un criterio de valoración más próximo y definido que el rendimiento intelectual de los hijos. Las tasas de morbilidad y mortalidad por parto prematuro son significativas para el recién nacido, lo que hace más probable que se proyecten estudios de intervención más centrados en la determinación de la respuesta al tratamiento con T_4 .⁶⁶

Por el momento, parece que cualquier mujer con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmunitaria, con síntomas indicativos de hipotiroidismo, o hipertrofia tiroidea debe someterse a pruebas de detección de disfunción tiroidea antes del embarazo o lo antes posible después de la concepción. La optimización del tratamiento con levotiroxina de mujeres con hipotiroidismo conocido antes de la concepción es, siempre que resulte viable, la intervención más eficaz para evitar complicaciones gestacionales de origen tiroideo. Aunque los datos disponibles no alcanzan el umbral necesario para establecer un cribado universal, la facilidad de la prueba, el riesgo de desenlace adverso y los contrastados beneficios de la intervención hacen de la realización de pruebas tiroideas a todas las embarazadas una opción razonable.

Coma mixedematoso

El coma mixedematoso es la última fase del hipotiroidismo grave de larga duración.^{251,252} El cuadro, que casi invariablemente afecta a pacientes de edad avanzada, ocurre en general en los meses invernales, y se asocia a elevada mortalidad. Suele ir acompañado de hipotermia, a veces extrema, habiéndose notificado valores de temperatura corporal ínfimos, de hasta 23 °C. Las manifestaciones externas de mixedema grave –bradicardia e hipotensión grave– están siempre presentes. El característico retraso de los reflejos tendinosos profundos puede estar ausente en casos de arreflexia. Las convulsiones acompañan a veces al estado comatoso. Aunque la patogenia del coma mixedematoso no está clara, entre sus factores predisponentes se cuentan exposición al frío, infección, traumatismo y uso de depresores del sistema nervioso central o anestésicos. En el cuadro clínico también se ven implicadas la hipoventilación alveolar, causante de retención de dióxido de carbono y narcosis, y la hiponatremia dilucional similar a la observada en la secreción inadecuada de ADH.

De ello podría deducirse que el coma mixedematoso es fácilmente identificable a partir de sus signos clínicos, lo cual no es el caso. La hipotermia por cualquier causa (p. ej., por exposición a frío) induce alteraciones que pueden ser indicativas de mixedema, incluido el retraso de la relajación de los reflejos tendinosos profundos. La importancia del diagnóstico del coma mixedematoso se centra en que el retraso del tratamiento empeora el pronóstico. Por tanto, siempre

que se considere este diagnóstico deben determinarse con rapidez la T_4L y la TSH séricas. Alternativamente, el diagnóstico ha de basarse en criterios clínicos. Una vez remitido el suero al laboratorio para realizar las pertinentes pruebas tiroideas, es preciso instaurar de inmediato el tratamiento, sin esperar a los resultados de las pruebas de confirmación, ya que la mortalidad es del 20% o superior.

El tratamiento consiste en administración de hormona tiroidea y corrección de los trastornos fisiológicos asociados.^{251,252} Debido a la circulación lenta y al hipometabolismo grave, la absorción de fármacos intestinal o en localizaciones subcutáneas o intramusculares es impredecible, por lo que es preferible la vía intravenosa, si es posible. La administración de levotiroxina en dosis intravenosa única de 500 a 800 µg repone las reservas de hormonas periféricas e induce mejora en pocas horas. A continuación se administran dosis diarias de levotiroxina de 100 µg. También debe administrarse hidrocortisona (5-10 mg/h), ante la posible insuficiencia corticoadrenal relativa a medida que aumenta el metabolismo.

Otra opción es administrar liotironina intravenosa, en dosis de 25 µg cada 12 h. También se ha empleado una combinación de 200-300 µg de T_4 y 25 µg de T_3 , en una sola dosis intravenosa, seguida de 25 µg de T_3 y 100 µg de T_4 24 h después y, a continuación, 50 µg de T_4 a diario, hasta que el paciente recobre el conocimiento. No deben administrarse líquidos *hipotónicos*, ante el riesgo de intoxicación por agua derivado de la reducción de la eliminación de agua libre en el paciente hipotiroideo. Pueden necesitarse solución salina *hipertónica* y glucosa para atenuar la hiponatremia dilucional grave y la ocasional hipoglucemia.

Un elemento clave del tratamiento es el soporte de la función respiratoria, mediante respiración asistida y administración controlada de oxígeno. El calentamiento interno por perfusión gástrica es a veces útil, mientras que el externo debe evitarse, por su potencial de inducción de colapso vascular debido a vasodilatación periférica. La pérdida de calor puede limitarse con mantas. En respuesta a la levotiroxina, en ocasiones se produce elevación de la temperatura en 24 h. Entre las medidas generales aplicables al paciente comatoso se cuentan el giro frecuente y la prevención de la aspiración y la retención fecal y urinaria.

Por último, el médico ha de valorar la presencia de enfermedades concomitantes, especialmente infección, cardiopatía o afectación cerebrovascular. A veces el paciente mixedematoso está afebril, aun con infección significativa. Tan pronto como el paciente pueda tomar medicación por boca, debe instaurarse tratamiento oral con levotiroxina.

Tiroiditis

El término *tiroiditis* indica la presencia de inflamación tiroidea y, en consecuencia, comprende una amplia variedad de trastornos inflamatorios. Cabe citar entre ellos los siguientes: procesos de etiología autoinmunitaria y alteraciones e infecciones virales o posvirales, bacterianas o fúngicas, una forma de tiroiditis esclerosante llamada *tiroiditis de Riedel* (también estruma o bocio de Riedel), y otros trastornos de causas diversas, como los inducidos por radiación y los granulomatosos, entre ellos la sarcoidosis y la tiroiditis por litio.⁵

Al igual que sus causas, las presentaciones clínicas de la tiroiditis son extraordinariamente variadas y difíciles de clasificar en términos sencillos (tabla 13.4). Como ya se ha indicado, la tiroiditis autoinmunitaria se presenta con hipotiroidismo, aunque a menudo los pacientes se mantienen eutiroideos durante períodos prolongados tras el inicio de la enfermedad. Por otro lado, cuando una paciente eutiroidea con enfermedad de Hashimoto queda embarazada, el posparto se complica a menudo por una forma aguda de tirotoxicosis, debida a reagudización transitoria de la tiroiditis, con frecuencia seguida de un período de hipotiroidismo (v. capítulo 12).⁶⁶

En ausencia de embarazo se ha observado un síndrome similar, denominado *tiroiditis subaguda indolora*. Esta se manifiesta como

TABLA 13.4 Causas de tiroiditis

Tiroiditis autoinmunitaria
Tiroiditis subaguda indolora, incluida la tiroiditis posparto (v. capítulo 12)
Tiroiditis subaguda dolorosa (v. capítulo 12)
Tiroiditis infecciosa aguda
Tiroiditis de Riedel
Posradiación (¹³¹ I) o radioterapia de haz externo)
Sarcoidosis

tirototoxicosis de inicio brusco, sin dolor localizado y, a menudo, sin signos de enfermedad autoinmunitaria. En ciertos casos este trastorno es de origen viral. En cambio, la presentación clásica de la tiroiditis posviral, también llamada *tiroiditis subaguda dolorosa*, se caracteriza por extrema sensibilidad a la palpación de la tiroides, con dolor irradiado a orofaringe y oídos, y ha de distinguirse de la tiroiditis infecciosa aguda, provocada por infección bacteriana o fúngica.²⁵³

En consecuencia, los trastornos inflamatorios de la tiroides plantean un dilema, ya que es necesario decidir si se consideran como un único grupo, bajo el denominador común de la inflamación, o si se clasifican según sus principales efectos clínicos, concretamente la tirototoxicosis o la deficiencia de hormonas tiroideas. Nosotros hemos optado por este segundo enfoque, y hemos ya analizado la tiroiditis autoinmunitaria, la principal causa de insuficiencia tiroidea (v. tabla 13.1). No obstante, los pacientes con tiroiditis autoinmunitaria también pueden desarrollar tirototoxicosis, como sucede en la tiroiditis indolora posparto (v. capítulo 12).⁶⁶ Estos casos deben diferenciarse de los de la enfermedad de Graves. Además, algunos pacientes con tiroiditis subaguda dolorosa presentan como manifestación primaria tirototoxicosis, con grados variables de molestias cervicales. Por ello, este tipo de tiroiditis también se aborda en el capítulo 12, aunque el dolor asociado a esta forma de la enfermedad hace que el principal diagnóstico diferencial de esta dolencia se establezca entre ella y la tiroiditis infecciosa. En este contexto, la tiroiditis subaguda se menciona también más adelante.

Tiroiditis infecciosa aguda

Aunque la tiroides es notablemente resistente a la infección, es posible que se registren anomalías congénitas del seno piriforme, enfermedad autoinmunitaria subyacente o inmunodepresión, que favorezcan el desarrollo de una infección de tiroides, tiroiditis infecciosa aguda.^{253,254} Entre las potenciales bacterias causantes se cuentan *Staphylococcus*, *Pneumococcus*, *Salmonella* o *Mycobacterium tuberculosis*. También se han notificado infecciones fúngicas por *Coccidioides immitis*, *Candida*, *Aspergillus* e *Histoplasma*.

La causa más común de tiroiditis infecciosa infantil recurrente, particularmente en el lóbulo izquierdo, es una fistula interna que se extiende del seno piriforme a la tiroides.²⁵⁴ Este seno es la conducción residual que sigue la vía de la migración del cuerpo ultimobranquial, desde la quinta bolsa faríngea a la glándula tiroidea. El predominio de la tiroiditis del lóbulo izquierdo se explica porque el cuerpo ultimobranquial derecho está a menudo atrofiado, a diferencia del izquierdo. Sin embargo, un paciente con una glándula tiroidea completamente normal puede desarrollar tiroiditis bacteriana. Se trata de una entidad muy inhabitual, incluso como complicación de una punción directa de la tiroides, por ejemplo por aspiración con aguja fina. En personas con infecciones en la línea media, puede considerarse la persistencia del conducto tirogloso.

Incidencia

La tiroiditis infecciosa es muy poco frecuente, registrándose apenas unos pocos casos en grandes centros hospitalarios de atención especializada.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la tiroiditis infecciosa están dominadas por el dolor local y la sensibilidad dolorosa a la palpación, en el lóbulo afectado o en toda la glándula, acompañados de deglución dificultosa y dolorosa. La tendencia del dolor a ser referido a la faringe o el oído hace que a veces la sensibilidad a la palpación no se note en la parte anterior del cuello. Según la virulencia del microorganismo causal y la presencia o no de septicemia, síntomas como fiebre o escalofríos acompañan en ocasiones a la dolencia.

El principal diagnóstico diferencial es el que distingue la forma infecciosa de la tiroiditis de la tiroiditis subaguda dolorosa. Para precisar el diagnóstico es útil comparar las principales características de ambas patologías (tabla 13.5). Generalmente, los pacientes con tiroiditis infecciosa aguda provocada por una bacteria presentan mayor afectación que los aquejados de tiroiditis subaguda dolorosa; el dolor a la palpación es más intenso y localizado y en ellos es menor la probabilidad de indicios analíticos de tirototoxicosis, presente en alrededor del 60% de los pacientes con tiroiditis subaguda dolorosa. La exploración ecográfica a menudo detecta un absceso o evidencia de inflamación en la tiroides, resultando de utilidad la aspiración con aguja para determinar el microorganismo responsable. La gammagrafía con galio es positiva, debido a lo difuso de la inflamación, y la esofagografía que muestra una fistula que conecta el seno piriforme y el lóbulo izquierdo de la tiroides es diagnóstica, en particular en niños con tiroiditis infecciosa en dicho lóbulo.²⁵⁴

Ocasionalmente, la gammagrafía con pertecnato revela función normal de un lóbulo de la glándula tiroidea, mucho menos frecuente en la tiroiditis subaguda dolorosa (en la que suele verse afectada toda la glándula). La aspiración con aguja se emplea para drenar el lóbulo dañado, aunque a veces se requiere drenaje quirúrgico. Cuando se identifica una fistula del seno piriforme, esta debe eliminarse para evitar la recidiva del problema.

Es preciso administrar antibióticos apropiados contra el microorganismo agresor. Las infecciones fúngicas necesitan tratamiento específico, sobre todo considerando que muchos de los afectados están inmunodeprimidos. Han de tenerse en cuenta como posibles causas asimismo ciertos protozoos endémicos, puesto que se han notificado infecciones tiroideas por *Echinococcus* y *Trypanosoma*.

En general, el pronóstico es excelente, con preservación de la función tiroidea, si bien, después de la tiroiditis, deben efectuarse pruebas de función para corroborar la ausencia de insuficiencia tiroidea.

Tiroiditis de Riedel

La tiroiditis esclerosante crónica de Riedel es infrecuente y afecta sobre todo a mujeres de mediana edad.^{155,255,256} Su mecanismo etiológico es incierto, aunque cualquier posible asociación a enfermedad tiroidea autoinmunitaria es probablemente una coincidencia.²⁵⁷ Las similitudes morfológicas entre la fibrosis de la tiroiditis de Riedel y la enfermedad esclerosante relacionada con IgG4 apuntan a una estrecha vinculación entre ambas dolencias, siendo la tiroiditis la manifestación inicial de un proceso más generalizado.²⁵⁸ La fibrosis retroperitoneal, orbitaria y mediastínica, así como los más inhabituales síndromes fibróticos, se asocian a tiroiditis de Riedel.²⁵⁹

Los síntomas son de desarrollo gradual y se relacionan fundamentalmente con compresión de estructuras adyacentes, como la tráquea, el esófago y los nervios laríngeos recurrentes. La evidencia sistémica de inflamación es excepcional. La glándula tiroidea presenta hipertrofia moderada, dureza pétreo y afectación usualmente asimétrica. La consistencia de la glándula y la invasión de las estructuras adyacentes son indicativas de carcinoma, aunque no hay aumento de tamaño de los ganglios linfáticos regionales. La temperatura, el pulso y el recuento leucocítico son normales. Aunque inhabituales, a veces se observan hipotiroidismo grave y pérdida de función paratiroidea. La RAIU es normal o baja. La elevación de autoanticuerpos tiroideos circulantes es mucho menos frecuente y con títulos muy inferiores que en la enfermedad de Hashimoto.

TABLA 13.5 Características útiles para diferenciar la tiroiditis infecciosa aguda y la tiroiditis subaguda

Característica	Tiroiditis aguda (% de la característica)	Tiroiditis subaguda (% de la característica)
Anamnesis		
Infección respiratoria superior previa	88	17
Fiebre	100	54
Síntomas de tirotoxicosis	Infrecuente	47
Dolor de garganta	90	36
Exploración física de la tiroides		
Inflamación tiroidea dolorosa	100	77
Afectación del lado izquierdo	85	Inespecífica
Dolor a la palpación tiroideo migrante	Posible	27
Eritema de la piel de la zona	83	No habitual
Hallazgos de laboratorio		
Recuento leucocítico elevado	57	25-50
VSG elevada (> 30 mm/h)	100	85
Concentraciones de hormonas tiroideas anómalas (elevadas o reducidas)	5-10	60
Fosfatasa alcalina, transaminasas elevadas	Infrecuente	Habitual
Resultados de la aspiración con aguja		
Presencia de bacterias u hongos purulenta	~100	0
Linfocitos, macrófagos, algunos pólipos, células gigantes	0	~100
Captación de ¹²³ I baja	Infrecuente	~100
Hallazgos radiológicos		
Gammagrafía tiroidea anómala	92	—
Gammagrafía o ecografía tiroideas de utilidad diagnóstica	75	—
Gammagrafía con galio positiva	~100	~100
Fístula observada en la esofagografía	Habitual	0
TC útil	Ocasionalmente	No indicada
Evolución clínica		
Respuesta clínica al tratamiento con glucocorticoides	Transitoria	100
Incisión y drenaje requeridos	85	No
Recidiva tras drenaje quirúrgico	16	No
Fístula del seno piriforme detectada	96	No

CT, tomografía computarizada; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Tomado de DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. Acute and subacute thyroiditis. In: *The Thyroid and Its Diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996:700.

El tamoxifeno, en dosis de 10-20 mg/día (con o sin corticosteroides), ha arrojado resultados satisfactorios en muchos de estos pacientes y se cree que inhibe el factor de crecimiento transformante β (TGF- β).¹⁵⁵ La cirugía ayuda a preservar las funciones traqueal y esofágica, aunque la respuesta al tamoxifeno la hace con frecuencia innecesaria. El tratamiento con hormonas tiroideas alivia el hipotiroidismo, pero carece de efecto sobre el proceso primario.

Otras causas

Son pocos los casos notificados de inflamación generalizada de la tiroides. Cabe citar entre ellos la inflamación por tratamiento con ¹³¹I de la enfermedad de Graves, la del lóbulo residual en pacientes con

cáncer del lóbulo tiroideo contralateral y la tiroiditis por radioterapia de haz externo para tratar cuadros como linfomas de Hodgkin o no hodgkinianos, carcinomas de mama o lesiones de la orofaringe. El carcinoma tiroideo anaplásico se asocia en contadas ocasiones a tiroiditis difusa y elevación de las concentraciones de hormonas tiroideas.²⁶⁰ En general, solo la tiroiditis inducida por yodo radiactivo se relaciona con dolor, y los glucocorticoides pueden ser útiles como tratamiento sintomático.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

14

Bocio difuso no tóxico, trastornos tiroideos nodulares y cáncer de tiroides

SEBASTIANO FILETTI, R. MICHAEL TUTTLE, SOPHIE LEBoulLEUX
Y ERIK K. ALEXANDER

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Imagen estructural y funcional de la tiroides, 433

Bocio no tóxico y enfermedad nodular tiroidea, 437

Opciones en el manejo de los pacientes con bocio difuso no tóxico y enfermedad tiroidea nodular, 444

Trastornos malignos de la tiroides, 445

Tratamiento quirúrgico de la neoplasia maligna tiroidea, 463

Tratamiento postoperatorio de la neoplasia tiroidea, 466

Seguimiento a largo plazo de los pacientes con cáncer de tiroides después de la terapia inicial, 468

PUNTOS CLAVE

- La ecografía del cuello se ha convertido en una parte integral de la evaluación clínica de los pacientes con enfermedades de la tiroides y una herramienta útil en pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo.
- Se ha conseguido una estratificación de riesgo más precisa de los pacientes con cáncer de tiroides.
- El seguimiento o las estrategias quirúrgicas menos invasivas pueden llevarse a cabo de manera segura para pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo.
- El tratamiento con yodo radiactivo para la ablación y como terapia adyuvante para pacientes de riesgo intermedio y alto debe usarse de forma selectiva.
- Se ha descubierto un perfil molecular más detallado de los nódulos tiroideos y el cáncer de tiroides. Esto permite una mejor detección prequirúrgica de los nódulos tiroideos benignos o malignos y un perfil más preciso para el cáncer de tiroides de alto riesgo.
- La terapia dirigida ha cambiado el enfoque de los pacientes con cáncer de tiroides metastásico diferenciado y medular.

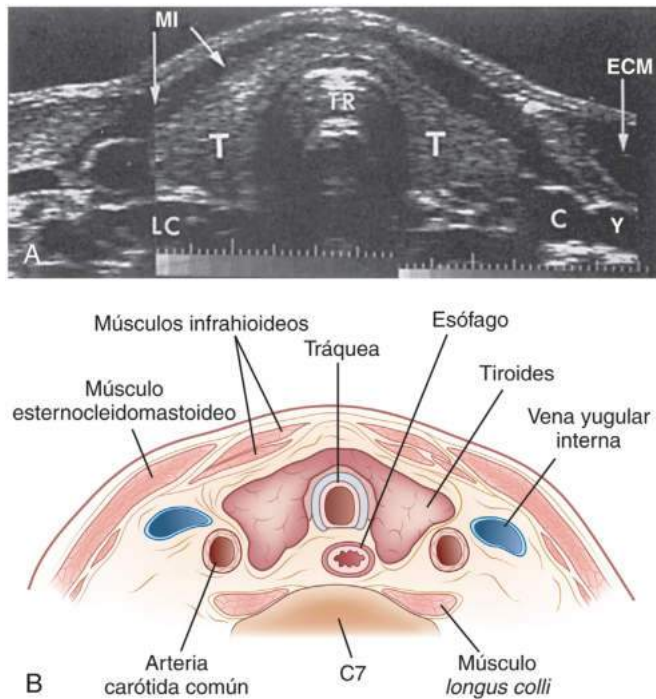
Este capítulo revisa las técnicas de imagen disponibles para evaluar las anomalías estructurales de la tiroides. Además, se ocupa del tratamiento del bocio difuso no tóxico, así como de las neoplasias tiroideas benignas y malignas. El bocio que produce tirotoxicosis y otras afecciones tiroideas derivadas de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria se abordan en los capítulos 11-13. El apartado sobre el manejo de los nódulos tiroideos y los tumores malignos de tiroides se basa en gran medida en las guías disponibles recientemente de la American Thyroid Association (ATA).¹

Imagen estructural y funcional de la tiroides

Ecografía

La ecografía es una técnica no invasiva que se ha convertido en una parte integral de la evaluación clínica de un paciente con problemas de tiroides.² Un transductor emite ondas de sonido de alta frecuencia que se reflejan a medida que pasan a través del cuerpo, por lo que el transductor recibe los ecos de retorno y también actúa como receptor. La amplitud de las ondas sonoras reflejadas está influenciada por las diferencias en la impedancia acústica de los tejidos encontrados por

el sonido; por ejemplo, las estructuras llenas de fluidos reflejan pocos ecos y, por tanto, tienen pocos ecos internos y márgenes bien definidos; las estructuras sólidas reflejan cantidades variables de sonido y, por tanto, tienen diversos grados de ecos internos y márgenes menos bien definidos, y las estructuras calcificadas reflejan prácticamente todo el sonido entrante y producen ecos pronunciados con una sombra acústica posterior. El parénquima tiroideo, las estructuras anatómicas circundantes y los nódulos tiroideos de hasta 2 mm de diámetro se pueden detectar fácilmente. La ecografía Doppler de flujo de color permite la visualización de los vasos y la evaluación de la vascularización nodular. La glándula tiroidea debe examinarse a fondo en planos transversales y longitudinales. Las imágenes de pacientes con nódulos tiroideos y durante el seguimiento del cáncer de tiroides también deben incluir la evaluación de los compartimentos regionales de los ganglios linfáticos del cuello, con el objetivo de identificar los ganglios agrandados y patológicos.³ El parénquima tiroideo normal tiene una ecogenicidad homogénea característica de nivel medio, con poca arquitectura interna identificable (fig. 14.1). Los músculos circundantes suelen tener una apariencia hipocóica. La tráquea llena de aire en la línea media proporciona una superficie reflectante curvilínea característica con un artefacto de reverberación asociado.



• **Figura 14.1** Ecografía compuesta transversal (A) y mapa anatómico correspondiente (B) de la glándula tiroidea normal. C, arteria carótida común; C7, séptima vértebra cervical; ECM, músculo esternocleidomastoideo; LC, músculo *longus colli*; MI, músculos infrahioideos; T, tiroides; TR, tráquea; Y, vena yugular interna. (Tomado de Rifkin MD, Charboneau JW, Laing FC. Special course: ultrasound 1991. In: Reading CC, ed. *Syllabus: Thyroid, Parathyroid, and Cervical Lymph Nodes*. Oak Brook, IL: Radiological Society of North America; 1991:363–377.)

Una representación esquemática del cuello que muestra la ubicación de cualquier hallazgo anómalo y sus características es un complemento útil para las imágenes de película de rutina grabadas durante un examen ecográfico. Un mapa cervical con compartimentos⁴ (fig. 14.2) puede ayudar a comunicar las relaciones anatómicas de los hallazgos (y/o patología) más claramente al médico que lo solicita y sirve como referencia para el ecografista en los exámenes de seguimiento.

La ecografía del cuello es clínicamente útil en cada paso de la evaluación de la tiroides (tabla 14.1). Confirma la presencia o ausencia de un nódulo tiroideo cuando los hallazgos en el examen físico son equívocos y pueden revelar la presencia de otros nódulos no palpables. La ecografía Doppler en escala de grises y en color se utiliza para evaluar las características ecográficas del nódulo, incluidos el tamaño, la forma, la ecogenidad (marcada o levemente hipocóica, isocóica o hiperecóica), los márgenes (irregulares o lisos), la composición (quística, sólida o mixta), la presencia de calcificaciones gruesas o finas (microscópicas) y el flujo sanguíneo interno. Esta evaluación puede ser muy útil para estimar el riesgo de cáncer en un nódulo determinado. Sin embargo, las descripciones de las características ecográficas individuales muestran una amplia variabilidad interobservador. En parte debido a esto, la American Thyroid Association¹ y otros organismos científicos⁵⁻⁸ han propuesto sistemas escalonados que pueden usarse para estimar el riesgo de malignidad de un nódulo (según sus características ecográficas) y determinar si requiere una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) según el tamaño. En 2017, el American College of Radiology (ACR)⁶ publicó un sistema de puntuación que promueve la evaluación sistemática de las características de imagen de los nódulos tiroideos, el Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS), que se inspira en los enfoques recomendados de el ACR para las imágenes de la mama (BIRADS) y otros órganos. Se evalúan cinco características de ecografías y se puntúan numéricamente, y, en función de la suma

de las cinco puntuaciones, el nódulo se asigna a una de las cinco clases TIRADS, cada una de las cuales refleja un riesgo estimado de cáncer y recomendaciones para el tratamiento (a menudo incluyendo la PAAF o el seguimiento). Se ha demostrado que estos sistemas de clasificación mejoran la variabilidad interobservador.⁹ La ecografía también permite una evaluación exhaustiva de los compartimentos regionales de los ganglios linfáticos.

La elastografía evalúa la rigidez del tejido dentro de un nódulo tiroideo sólido aislado y puede resultar útil como indicador de riesgo de malignidad (particularmente en nódulos que son citológicamente indeterminados).¹⁰ Los primeros resultados sugirieron una especificidad y sensibilidad muy altas, independientemente del tamaño del nódulo. Resultados más recientes sugieren que la evaluación del riesgo de cáncer con la elastografía puede ser inferior a la ecografía en escala de grises,¹¹ con valores predictivos positivos de solo el 30-40%.¹² Estos datos contradictorios sugieren que la evaluación elastográfica de los nódulos tiroideos depende en gran medida del usuario. Además, requiere paquetes de *software* especiales. La elastografía no se puede aplicar a nódulos parcialmente o en su mayoría quísticos, y puede resultar difícil en un bocio multinodular.

En pacientes con cáncer de tiroides conocido, la ecografía puede ser útil para evaluar la extensión de la enfermedad, tanto preoperatoria como postoperatoria.¹³ Por tanto, en los pacientes que presentan linfadenopatías cervicales causadas por un cáncer papilar de tiroides (CPT), pero en quienes la glándula es normal en la palpación, la ecografía puede usarse en el preoperatorio para detectar un foco intratiroideo primario oculto. Debe obtenerse una ecografía preoperatoria en todos los pacientes con un cáncer diferenciado de tiroides o un cáncer medular de tiroides (CMT) para identificar en el preoperatorio las localizaciones anatómicas de cualquier ganglio linfático regional sospechoso desde el punto de vista ecográfico y, por tanto, permitir la planificación de la disección ganglionar.^{1,14} De forma ocasional, lesiones residuales de cáncer que se habían observado en el preoperatorio y confirmado con PAAF guiada con ecografía se pueden identificar con ecografía intraoperatoria mediante el uso de una sonda de ultrasonido portátil o mediante un tatuaje preoperatorio de carbón guiado por ecografía.¹⁵

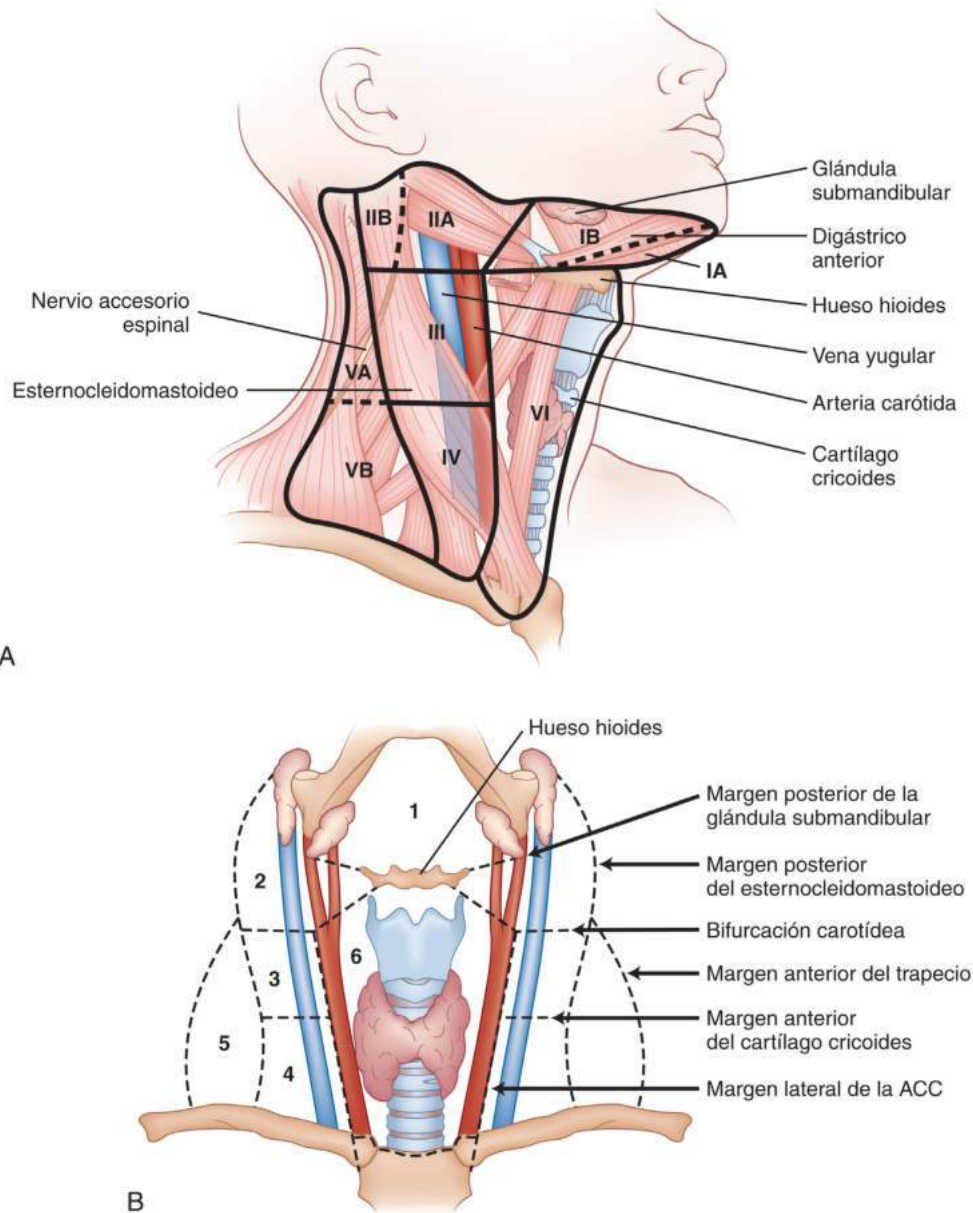
Después de la terapia inicial para el cáncer folicular de tiroides (CFT), la ecografía (junto con la medición de tiroglobulina sérica [Tg]) representa el método más útil para detectar la enfermedad residual, recurrente o metastásica en el cuello.^{3,16,17} En pacientes que han sufrido una tiroidectomía subtotal, la apariencia ecográfica del tejido tiroideo restante puede ser un factor importante en la decisión de recomendar la tiroidectomía completa. Además, es más sensible que la palpación del cuello para detectar la enfermedad recurrente dentro del lecho tiroideo y la enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos cervicales.

La ecografía también es la modalidad estándar para guiar la PAAF de la mayoría de los nódulos tiroideos y los ganglios linfáticos cervicales, lo que demuestra una mejoría de la exactitud y una reducción en las muestras no diagnósticas.¹

Gammagrafía tiroidea

La localización del tejido tiroideo funcionante o no funcionante en el área de la glándula tiroidea o en cualquier otro lugar es posible gracias a las técnicas de gammagrafía externa. El principio subyacente es que los isótopos que se acumulan selectivamente en el tejido tiroideo se pueden detectar con una gammacámara y los datos se pueden transformar en una pantalla visual. La radiactividad en áreas específicas puede cuantificarse.¹⁸⁻²⁰ Las unidades de medida utilizadas en la evaluación de la dosis de radiación y la radiactividad se definen en la tabla 14.2.

Se utilizan varios radioisótopos en las imágenes de tiroides. El pertechnetato de tecnecio 99m (^{99m}Tc) es un anión monovalente que se concentra activamente en la glándula tiroidea, pero sufre una unión orgánica insignificante y se difunde fuera de la glándula tiroidea a medida que disminuye su concentración en la sangre. La corta vida media física del ^{99m}Tc (6 h), su baja captación fraccional y su



• **Figura 14.2 A.** Esquema anatómico del cuello con compartimentos. **B.** El mapa cervical, derivado de imágenes sonográficas, ayuda a comunicar las relaciones anatómicas de la enfermedad a los médicos y sirve como referencia para los exámenes de seguimiento; los colores estándar se utilizan para caracterizar cualquier hallazgo. ACC, arteria carótida común. (A, tomado de Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167–1214, usado con autorización; B, por cortesía de J. W. Charboneau, Mayo Clinic, usado con autorización.)

TABLA 14.1 Utilidad clínica de la ecografía del cuello

Mapa del cuello (áreas de tiroides y ganglios linfáticos)
Glándula tiroidea: tamaño, volumen, características
Nódulos: número y características de cada nódulo: diámetro, forma, ecogenicidad, composición, límites, presencia de calcificaciones, vascularización
Compartimentos ganglionares
Seguimiento: número y diámetros de los nódulos
Protocolo para la biopsia por punción y aspiración con aguja fina
Seguimiento del cáncer de tiroides: lecho tiroideo y ganglios linfáticos regionales
Protocolo para la ablación térmica y de etanol

permanencia transitoria dentro de la tiroides hacen que la radiación que llega a la glándula tiroidea sea muy baja por la actividad estándar. En consecuencia, la administración intravenosa de radiactividad mayor de 37 MBq (1 mCi) permite obtener imágenes adecuadas de la tiroides aproximadamente 30 min después.

Se han usado dos isótopos radiactivos de yodo en las imágenes de la tiroides. El yodo ^{131}I se usaba comúnmente en el pasado. Al contrario que el $^{99\text{m}}\text{Tc}$, los isótopos de yodo experimentan unión orgánica. Sin embargo, ^{131}I es un emisor β , su vida media física es de 8,1 días y la energía de su rayo γ principal es alta. Debido a esto, el ^{131}I está mal adaptado para su detección.²⁰ En muchos aspectos, el ^{123}I es un isótopo ideal para las imágenes de la tiroides debido a su corta vida media (0,55 días) y la ausencia de radiación β , pero desafortunadamente es mucho más costoso.²¹

TABLA 14.2 Nomenclatura de radiación: unidades tradicionales y del Sistema Internacional (SI)

Dosis de radiación absorbida

Unidades

Gy (gray) y rad (dosis absorbida por radiación)

Conversiones

1 Gy = 100 rad = absorción de 1 J/kg

1 rad = 0,01 Gy = 1 cGy

Dosis de radiación equivalente

Unidades

Sv (sievert) y rem (equivalente de roentgen en el hombre)

Conversión

1 Sv = 100 rem

Radiactividad (o actividad)

Unidades

Bq (becquerelio) y Ci (curio)

Conversiones

1 Bq = 1 desintegración por segundo = 27 pCi

1 mCi = 37 MBq

1 GBq = 10^3 MBq = 10^6 kBq = 10^9 Bq

Notas

Debido a que el becquerelio es extremadamente pequeño, los múltiplos de la unidad Bq comúnmente usados son el kBq (kilobecquerelio), el MBq (megabecquerelio) y el GBq (gigabecquerelio)

Sin embargo, un curio es extremadamente grande, por lo que las subunidades de uso más común son el mCi (millicurio), el μ Ci (microcurio), el nCi (nanocurio) y el pCi (picocurio)

Gy, Sv y Bq son unidades del SI; rad, rem y Ci son unidades que no pertenecen al SI

El uso más importante de las imágenes gammagráficas del tejido tiroideo es definir áreas de función aumentada o disminuida (áreas calientes o frías, respectivamente) en relación con la función del resto de la glándula. Casi todos los nódulos malignos son hipofuncionantes, pero más del 80 al 85% de los nódulos benignos también lo son. Por el contrario, los nódulos funcionantes (nódulos calientes), particularmente si la función del tejido circundante está disminuida o ausente, rara vez son malignos.

La gammagrafía con yodo radiactivo también se puede utilizar para demostrar que las masas intratorácicas representan tejido tiroideo y para detectar el tejido tiroideo ectópico en el cuello. En pacientes con CFT, el rastreo corporal total (RCT) se usa para detectar metástasis funcionantes.^{22,23} Esta exploración se realiza después de la administración de dosis más altas de yodo radiactivo, para el diagnóstico (1-5 mCi ^{131}I o 1-5 mCi ^{123}I), o más comúnmente para terapia (≥ 30 mCi ^{131}I). Dicha dosis debe ser administrada tras una estimulación con hormona estimulante de la tiroides (TSH, tirotrópina) endógena o exógena y debe realizarse en ausencia de contaminación por yodo. La superposición de la tomografía computarizada (TC) y las imágenes de la gammacámara (tomografía computarizada de emisión monofotónica [SPECT]/TC) mejora en gran medida la sensibilidad y la especificidad de la técnica y la localización anatómica de cualquier foco de captación.²⁴⁻²⁷

Tomografía computarizada

La apariencia de las estructuras anatómicas en la TC depende de la atenuación del tejido examinado. La glándula tiroidea, debido a su

alta concentración de yodo, tiene una mayor atenuación que los tejidos blandos circundantes. Los avances recientes con la TC en espiral y los algoritmos de reconstrucción han mejorado el rendimiento de este método.^{28,29}

La TC no puede distinguir los nódulos benignos de los malignos ni proporcionar información sobre el estado funcional de un nódulo. Sin embargo, puede definir la extensión anatómica de bocios grandes con gran claridad. La TC puede proporcionar información útil sobre la presencia y el alcance de los bocios intratorácicos (subesternales). Los hallazgos en la TC de una masa intratorácica en continuidad con la glándula tiroidea, con alta atenuación en imágenes sin contraste y realce marcado después de la inyección de material de contraste intravenoso, sugieren bocio intratorácico. La exploración con yodo radiactivo también se puede realizar en este entorno clínico, pero pueden producirse resultados falsos negativos cuando hay poco o ningún tejido funcional presente en el bocio intratorácico.

En procesos patológicos agresivos, como el cáncer anaplásico de tiroides (CAT), la TC con inyección de contraste es la técnica de primera línea más frecuentemente recomendada para identificar metástasis en los ganglios linfáticos y definir las relaciones del tumor con las estructuras circundantes, incluidos los vasos y el tracto aerodigestivo.^{28,29} La TC es menos sensible que la ecografía del cuello para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos. Sin embargo, la TC con contraste puede ser un complemento útil para la ecografía para explorar el mediastino y para las evaluaciones preoperatorias de la invasión vascular y la participación del espacio retrotraqueal. La TC de alta resolución sin realce de contraste es el método más sensible para la detección de micrometástasis en los pulmones. Debido a la necesidad de infundir agentes de contraste que contienen yodo para la TC del cuello y el mediastino, la tomografía computarizada se debe realizar al menos 4 semanas antes de cualquier administración de yodo radiactivo.³⁰

Resonancia magnética

Debido a que los átomos de hidrógeno de diferentes tejidos tienen diferentes tiempos de relajación (denominados $T1$ y $T2$), se utiliza un análisis asistido por computadora de señales potenciadas en $T1$ y potenciadas en $T2$ para diferenciar la glándula tiroidea de los músculos esqueléticos, los vasos sanguíneos o los ganglios linfáticos regionales. El tejido tiroideo normal tiende a ser ligeramente más intenso que los músculos en una imagen ponderada en $T1$, y los tumores a menudo parecen más intensos que el tejido tiroideo normal.

La resonancia magnética (RM) no distingue los nódulos benignos de los malignos y no evalúa el estado funcional. Las neoplasias recurrentes en el lecho tiroideo o los ganglios linfáticos regionales se pueden detectar con una RM. La recurrencia se caracteriza por una masa con intensidad baja a media en imágenes ponderadas en $T1$ e intensidad de señal media a alta en imágenes ponderadas en $T2$. Por el contrario, el tejido cicatricial o fibroso tiene baja intensidad de señal tanto en las imágenes ponderadas en $T1$ como en las ponderadas en $T2$.^{28,29} La invasión tumoral del músculo esquelético adyacente tiene una alta intensidad de señal en las imágenes ponderadas en $T2$. El edema o inflamación en el músculo puede causar una apariencia similar y puede ser difícil de diferenciar del tumor recurrente.

En comparación con la TC, la RM puede delinear mejor cualquier afectación del eje aerodigestivo. A menudo se usa como una técnica de imagen de segunda línea en pacientes con lesiones demostradas o sospechadas en la parte superior del cuello en la TC para delimitar mejor estas lesiones de los tejidos blandos. En la parte inferior del cuello, los movimientos del eje aerodigestivo durante el procedimiento que pueden durar varios minutos disminuirán la calidad de las imágenes. La endoscopia de la tráquea y/o el esófago, con o sin ecografía, en busca de evidencia de extensión intraluminal, también puede ser útil en casos de sospecha de invasión del tracto aerodigestivo.

La RM es superior a la TC para detectar metástasis cerebrales de tumores sólidos, porque ofrece un mayor contraste de tejidos blandos

sin artefactos óseos y relativamente pocos efectos de volumen parcial. Los medios de contraste paramagnéticos utilizados con RM también producen una mejora significativamente más importante que los utilizados con TC. Por estas razones, en pacientes con múltiples lesiones cerebrales, la exploración con TC omitirá aproximadamente una de cada cinco de las observadas en la RM.³¹ La RM es útil para evaluar el grado de afectación ósea en casos de metástasis óseas axiales de cánceres derivados de células foliculares y de CMT, que se visualizan mal en la gammagrafía ósea.^{32,33} Para los pacientes con CMT, la RM con contraste es más sensible que la TC con contraste de tres fases para la detección de metástasis hepáticas.³³

Tomografía por emisión de positrones (PET)

La PET es una prueba cuantitativa y tomográfica. El radionúclido utilizado emite un positrón que se convierte en un par de fotones después de un corto recorrido de unos pocos milímetros en el tejido. La detección coincidente de los dos fotones, que viajan en una línea en direcciones opuestas, permite la localización del sitio de la desintegración del radionúclido.

La PET se usa con frecuencia creciente para la evaluación de todos los tipos de cáncer. El marcador utilizado con mayor frecuencia en entornos clínicos es el análogo de glucosa [¹⁸F] fluorodesoxiglucosa (¹⁸FDG). Es absorbido por las células neoplásicas y benignas y permanece atrapado metabólicamente dentro de las células tumorales debido a su incapacidad para sufrir glucólisis. Los escáneres PET permiten imágenes *in vivo* relacionadas con el metabolismo regional de la glucosa, con alta sensibilidad y resolución espacial. La superposición de imágenes de TC y PET mejora en gran medida la sensibilidad y especificidad de la técnica y la localización anatómica de cualquier foco de captación anómala. La captación en cualquier enfoque puede cuantificarse, y el parámetro utilizado con más frecuencia es el valor estandarizado de captación máximo (SUV-máx). La sensibilidad de la exploración ¹⁸FDG-PET puede mejorarse con la estimulación con TSH.^{34,35}

La exploración con PET debe realizarse solo en pacientes seleccionados con cáncer de tiroides. Es muy improbable que los pacientes de bajo riesgo requieran una exploración con ¹⁸FDG-PET como parte de la estadificación inicial o el seguimiento. La exploración con ¹⁸FDG-PET en cáncer de tiroides^{23,34} se puede usar de la siguiente manera:

- Para localizar la enfermedad en pacientes con tiroglobulina positiva (que tienen niveles de Tg en suero > 10 ng/ml) sin ninguna otra anomalía en el diagnóstico por imagen; es sobre todo útil para la detección de metástasis de ganglios linfáticos en el cuello posterior y mediastino o metástasis a distancia. En dos metaanálisis, se descubrió que la sensibilidad de la ¹⁸FDG-PET/TC para detectar el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) persistente o recurrente era apreciablemente más alta que la de la PET sola (93-94% frente a 83-84%, respectivamente).^{36,37}
- Para la estadificación inicial y el seguimiento de pacientes con cánceres anaplásicos de tiroides, poco diferenciados o de células de Hürthle; para identificar localizaciones de la enfermedad que pueden perderse con las imágenes convencionales. En estos cánceres, la captación de FDG suele ser alta, y la captación de ¹³¹I es baja o ausente.
- En pacientes con metástasis a distancia conocidas en las que una alta captación de FDG en metástasis grandes indica un alto riesgo de mortalidad específica por enfermedad y una respuesta deficiente a la terapia con ¹³¹I.^{38,39}
- Como una medida de la respuesta posterior al tratamiento después de la terapia local (radiación con haz externo, resección quirúrgica, ablación térmica, embolización) o sistémica.⁴⁰

Los ganglios linfáticos inflamatorios, los granulomas de sutura y el aumento de la actividad muscular son causas comunes de resultados de falsos positivos de la ¹⁸FDG-PET. Además, la captación laríngea

asimétrica se observa con frecuencia en pacientes con parálisis de las cuerdas vocales. Por tanto, se requiere confirmación citológica o histológica antes de poder estar seguro de que una lesión con ¹⁸FDG positiva representa enfermedad metastásica. También se ha observado una alta captación en varias enfermedades de la tiroides, como la tiroiditis de Hashimoto. La PET no se puede utilizar para diferenciar los nódulos tiroideos benignos de los malignos. El descubrimiento de la captación tiroidea focal (*incidentaloma de tiroides*) en una exploración con FDG-PET realizada por otros motivos debe conducir a un examen completo, que incluye pruebas citológicas de aspiración con aguja fina (AAF) y ecografía, porque un tercio de estos nódulos pueden ser malignos.^{41,42} La distinción entre metástasis de ganglios linfáticos o extensión local del tumor y los vasos o el eje aerodigestivo a menudo no se detecta bien en la ¹⁸FDG-PET/TC en ausencia de inyección de contraste. En estos casos se pueden realizar otras técnicas de imagen (TC y RM con contraste), especialmente para un estudio preoperatorio.

Las exploraciones con PET también se pueden hacer con yodo 124 (¹²⁴I) (aunque este enfoque se usa actualmente casi exclusivamente en entornos de investigación).¹³ Gracias a su capacidad tomográfica y resolución superior, la PET ¹²⁴I es más sensible que el diagnóstico RCT y terapéutico realizado con ¹³¹I. La exploración con PET marcada con ¹⁸F-dihidroxifenilalanina (¹⁸F-DOPA) se puede utilizar de forma especial para visualizar focos neoplásicos de CMT,^{43,44} porque la captación de ¹⁸FDG es generalmente baja en pacientes con CMT, y la exploración con ¹⁸FDG-PET en ese entorno clínico rara vez es informativa.^{33,45}

Bocio no tóxico y enfermedad nodular tiroidea

Definiciones

El bocio no tóxico se define como cualquier agrandamiento de la tiroides que se caracteriza por una expansión uniforme o selectiva (es decir, restringida a una o más áreas) del tejido tiroideo, distinto de un nódulo o crecimiento neoplásico. Un bocio puede o no estar asociado con hipertiroidismo manifiesto o hipotiroidismo. Un nódulo tiroideo se define como una lesión delimitada dentro de la glándula tiroidea debido a un crecimiento focal anormal de las células tiroideas.

Epidemiología del bocio

La prevalencia del bocio varía ampliamente según la región geográfica y puede depender de la ingesta de yodo de una población determinada. Por tanto, el bocio puede ocurrir de forma endémica, debido principalmente a la deficiencia de yodo, o esporádicamente, dependiendo de si la prevalencia de bocio en los niños es mayor o menor del 5%, respectivamente. En el embarazo, el agrandamiento del bocio es fisiológico y generalmente regresa después del parto. En una población adulta que excluyó a embarazadas, la encuesta de Framingham reveló una prevalencia de bocio del 4,6%, con un predominio del sexo femenino importante (6,4% en mujeres y 1,5% en hombres), mientras que el estudio de Wickham mostró una prevalencia del 3,2% (razón de riesgo 6,6:1 de mujeres a hombres).^{46,47} Sin embargo, diferentes variables (variación regional en la ingesta de yodo, hábitos de fumar, distribución por edad y sexo, y principalmente la metodología utilizada para determinar el volumen tiroideo [palpación frente a ecografía]) pueden haber influido en estos datos. Usando la ecografía como método de detección, se ha informado de que la prevalencia de bocio en una población adulta no seleccionada es alta y va del 30 al 50%. Esta prevalencia es aún mayor en áreas con deficiencia de yodo y en poblaciones de mayor edad. Del mismo modo, se ha descrito una prevalencia de nódulos tiroideos cercanos al 50% en las series de

autopsias geriátricas y de adultos,⁴⁸ y hasta del 65% en adultos sanos sometidos a ecografía.⁴⁹

Etiología y fisiopatología del bocio difuso

El bocio difuso se ha considerado tradicionalmente como la respuesta adaptativa de la célula folicular tiroidea a cualquier factor que perjudique la síntesis de la hormona tiroidea. Sin embargo, este concepto clásico ya no parece abarcar los muchos aspectos de los bocios. De hecho, el bocio se caracteriza por una variedad de presentaciones clínicas, funcionales y morfológicas, y queda por aclarar si esta heterogeneidad representa diferentes entidades. Además, la deficiencia de yodo como único factor responsable del bocio parece ser una simplificación excesiva. Por tanto, no todos los habitantes de una región con deficiencia de yodo desarrollan bocio; además, se ha observado bocio endémico en países sin deficiencia de yodo, e incluso en algunas regiones con exceso de yodo, y no se ha observado en algunas regiones con deficiencia grave de yodo. Estos hallazgos sugieren que otros factores (genéticos, demográficos y ambientales) pueden desempeñar un papel en la génesis del bocio difuso y nodular, y algunos de estos factores pueden actuar de forma sinérgica. Los nódulos múltiples que causan un bocio a menudo son causados por mutaciones somáticas que conducen al crecimiento neoplásico.

El papel de los factores genéticos en la formación de bocio es sugerido por varias líneas de evidencia,⁵⁰ como: 1) la agrupación de bocios dentro de las familias; 2) la tasa de concordancia más alta para bocios en gemelos monocigóticos que en dicigóticos; 3) la proporción mujer:hombre (1:1 en endémicos frente a 7:1-9:1 en bocios esporádicos), y 4) la persistencia de bocios en áreas donde se ha implementado adecuadamente un programa generalizado de profilaxis con yodo. Al estudiar a las familias afectadas por el bocio difuso, los investigadores han podido detectar varias anomalías genéticas que involucran proteínas relacionadas con la síntesis de la hormona tiroidea, como mutaciones en los genes que codifican la TG, el simporte de sodio/yodo (NIS), la peroxidasa tiroidea (TPO), la oxidasa dual 2 (DUOX2), la pendrina (síndrome de Pendred) y el receptor de la TSH (TSHR). Además, se han identificado tres locus para este trastorno, que se sitúan en los cromosomas 14q, Xp22 y 3q26, respectivamente.^{51,52} Aunque se ha demostrado una herencia autosómica dominante en varias familias, múltiples genes pueden estar involucrados en la mayoría de las familias, lo que indica un marcado de fondo genético subyacente como causa del bocio. Este complicado patrón genético puede explicar por qué las alteraciones genéticas predisponentes permanecen sin identificar en la mayoría de los pacientes con bocio no tóxico.

Además de la deficiencia de yodo y la susceptibilidad genética, la exposición a una variedad de factores ambientales se ha relacionado con la generación de bocio.^{53,54} Por tanto, se ha sugerido que ciertos disruptores endocrinos están involucrados en el desarrollo del bocio, incluidos los ftalatos,^{55,56} el perclorato, el tiocianato y el nitrato; las isoflavonas, y los organoclorados, así como fármacos, tabaquismo, deficiencia de selenio, resistencia a la insulina, anticonceptivos orales, paridad y alcohol.^{57,58}

La TSH se ha considerado durante mucho tiempo el principal estímulo para el crecimiento de la tiroides en respuesta a cualquier factor que altere la síntesis de la hormona tiroidea. De hecho, en el contexto clínico poco frecuente de un adenoma hipofisario secretor de TSH funcionante, el aumento de las concentraciones séricas de TSH generalmente causa agrandamiento de la glándula tiroidea.⁵⁹ De manera similar, el bocio también es una característica típica de la enfermedad de Graves, en la que un efecto estimulante del crecimiento del tejido tiroideo es inducido por el anticuerpo inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI) a través de la activación del receptor de TSH. Además, el agrandamiento de la tiroides puede aparecer durante el curso de la enfermedad de Graves cuando el aumento de los niveles de TSH resulta del sobretratamiento con medicamentos anti-tiroideos. Además, la hiperplasia tiroidea tóxica generalmente está presente en

el hipertiroidismo autosómico dominante no autoinmunitario, un trastorno relacionado con mutaciones activadoras de línea germinal del gen del TSHR.⁶⁰ Esta condición clínica enfatiza aún más el papel de la activación del sistema TSH-TSHR en la génesis de la hiperplasia tiroidea.⁵⁰ La concentración sérica de TSH es normal en la mayoría de los pacientes con bocio no tóxico.⁵³ Experimentalmente, se ha demostrado que, en las ratas, el agotamiento de yodo mejora la tendencia del crecimiento de la tiroides por los niveles normales de TSH. Por tanto, cualquier factor que perjudique los niveles de yodo intratiroideo puede conducir al desarrollo gradual de bocio en respuesta a concentraciones normales de TSH.

Más intrigante es la relación entre los niveles de TSH y el aporte de yodo. De hecho, incluso pequeñas diferencias en el nivel de la ingesta de yodo se correlacionan con diferencias significativas en los niveles de TSH; este cambio se ha demostrado después de un seguimiento de 11 años en el programa danés longitudinal basado en la monitorización a nivel nacional de la población a la que se ha fortificado con yodo (estudio DanThyr).⁶¹ Una red compleja de vías dependientes e independientes de la TSH dirige el crecimiento y función de las células foliculares tiroideas y juegan un papel en el proceso bociógeno. En particular, una variedad de factores de crecimiento, derivados del torrente sanguíneo o de la secreción autocrina o paracrina, pueden servir para regular la proliferación y los procesos de diferenciación de las células tiroideas.⁵⁰ Por lo general, en el proceso temprano de la formación del bocio, las áreas de microheterogeneidad de estructura y función están entremezcladas, e incluyen áreas de autonomía funcional y áreas de hemorragia focal. El análisis de los nódulos hiperplásicos por criterios rigurosos también indicó que los nódulos tiroideos hiperplásicos morfológicamente indistinguibles pueden ser monoclonales o policlonales. Los adenomas monoclonales dentro de las glándulas tiroideas hiperplásicas pueden reflejar una etapa de progresión a lo largo del espectro de hiperplasia-neoplasia; la acumulación de mutaciones somáticas múltiples puede conferir posteriormente una ventaja de crecimiento selectivo a este clon unicelular.⁶²

Histológicamente, los nódulos tiroideos contienen folículos involucionados, agrandados irregularmente, distendidos con coloides o racimos de folículos más pequeños cubiertos por un epitelio más alto y que contienen pequeñas gotas de coloide. Los nódulos tienden a estar encapsulados de manera incompleta y están poco demarcados y se fusionan con el tejido internodular, que también tiene una arquitectura alterada. Sin embargo, los nódulos en algunas glándulas parecen estar localizados, con áreas de arquitectura aparentemente normal en otros lugares. Aquí, la distinción de un adenoma folicular puede ser difícil, y algunos patólogos aplican términos como nódulos coloides o adenomatosos a tales lesiones. Los nódulos adenomatoides muestran distintos patrones de expresión génica separados de los encontrados en las lesiones malignas. Datos recientes han confirmado que distintas mutaciones somáticas en *SPOP*, *ZNF148* y *EZH1* son responsables de la formación y el crecimiento de la mayoría de los nódulos benignos.⁶³

Evolución natural del bocio y los nódulos tiroideos

El bocio difuso no tóxico tiene un predominio femenino. Parece que no hay aumento fisiológico en el volumen tiroideo durante la adolescencia normal. El desarrollo de un bocio difuso durante la adolescencia, por tanto, es un proceso patológico más que fisiológico.⁶⁴ Una excepción notable en las mujeres en edad fértil es el embarazo, que causa un agrandamiento difuso de la glándula a medida que aumenta la demanda hormonal y la producción.

La ingesta de yodo influye en la evolución natural de la enfermedad de bocio nodular. En el estudio de seguimiento DanThyr,⁵⁸ se demostró que 11 años después del programa de yodación, un tercio de los nódulos tiroideos solitarios identificados al inicio del estudio habían desaparecido; curiosamente, una quinta parte de los bocios multino-

dulares anteriores se convirtieron en difusos. Este hallazgo sugiere que la ingesta de yodo es el factor principal para determinar la aparición de la enfermedad tiroidea nodular en un área determinada. Además, la encuesta demostró que la nodularidad tiroidea es un proceso dinámico y no necesariamente irreversible. Por tanto, la ingesta de yodo diferente puede explicar las diferencias epidemiológicas de la enfermedad nodular de la tiroides entre EE. UU., que tiene una ingesta adecuada de yodo, y los países europeos y otros países, que previamente mostraron una deficiencia de yodo leve a moderada.

La evolución natural de los nódulos tiroideos benignos, una vez detectados, es crecer lentamente si se siguen durante un tiempo suficiente, aunque existe una gran heterogeneidad dentro de cualquier población de nódulos. Mientras que algunos nódulos crecerán lentamente,^{65,66} otros permanecerán inactivos durante años o décadas.⁶⁷ En raras ocasiones, los nódulos benignos se reducirán. Cuando esto sucede, con mayor frecuencia se asocia con la reabsorción de líquido quístico en el nódulo.⁶⁸

Presentación clínica del bocio y los nódulos

Para la mayoría de los pacientes, el hallazgo de una anomalía palpable en una ubicación tan superficial como la glándula tiroidea es desconcertante, y es probable que el paciente afectado busque una evaluación médica. Al final de una investigación apropiada, el clínico generalmente puede asegurar al paciente que el bocio o el nódulo son benignos. Los nódulos autónomos o con áreas funcionales autónomas en el contexto de un bocio multinodular pueden provocar un aumento de la secreción de hormona tiroidea y, posteriormente, una tirotoxicosis subclínica o manifiesta. Sin embargo, esta característica es un evento raro, especialmente en EE. UU., que está principalmente relacionado con la deficiencia de yodo. Sin embargo, en general, los nódulos tiroideos generalmente no están asociados con una secreción anómala de hormona tiroidea. Por tanto, los pacientes afectados no muestran signos clínicos de disfunción tiroidea y a menudo son asintomáticos. Las únicas características clínicas del bocio no tóxico pueden ser las del agrandamiento de la tiroides. En un sistema de atención médica en el que la utilización de las pruebas de imagen ha aumentado, una gran proporción de nódulos clínicamente relevantes se detectan incidentalmente durante la ecografía carotídea o en los estudios de TC y RM del tórax, el cuello o la cabeza. Dichos nódulos detectados incidentalmente conllevan el mismo riesgo de malignidad que los nódulos identificados en el examen clínico. Sin embargo, un nódulo tiroideo descubierto incidentalmente con un metabolismo aumentado en ¹⁸FDG-PET es diferente, ya que la captación discreta de ¹⁸FDG en un nódulo tiroideo se asocia con un mayor riesgo de cáncer de tiroides.⁶⁹

La mayoría de los nódulos tiroideos son asintomáticos. Sin embargo, los nódulos grandes, que pueden desplazar o comprimir la tráquea, el esófago y los vasos del cuello, en ocasiones se pueden asociar con síntomas y signos, como opresión en el cuello, disfagia y sensación de asfixia. Estos síntomas obstructivos pueden ser acentuados por la llamada maniobra de Pemberton (v. capítulo 11). La invasión o compresión del nervio laríngeo recurrente, que causa ronquera, rara vez ocurre, aunque, cuando está presente, a menudo sugiere cáncer de tiroides avanzado. Más comúnmente, la hemorragia aguda en un nódulo quístico puede producir agrandamiento asimétrico agudo y doloroso del cuello, y puede aumentar o inducir a síntomas obstructivos.⁵³

Abordaje de la enfermedad nodular tiroidea

Los nódulos tiroideos son generalmente nódulos hiperplásicos (o coloides) benignos o adenomas foliculares benignos. Sin embargo, múltiples estudios retrospectivos confirman que alrededor del 5 al 15% de los nódulos clínicamente relevantes resultan cancerosos.^{70,71} La prevalencia del cáncer de tiroides en EE. UU., así como en la mayoría de los países industrializados, ha aumentado constantemente.⁷² Existe debate sobre si este aumento se debe principalmente al aumento de la detección

(y al aumento de la notificación) de tumores malignos pequeños e indolentes o representa un verdadero aumento en la incidencia de cáncer de tiroides.⁷³⁻⁷⁵ Se ha detectado un aumento en el cáncer de tiroides más avanzado en algunos estudios, lo que plantea preguntas que otros factores más allá del simple sesgo de muestreo pueden afectar este hallazgo. En cualquier caso, la tasa de mortalidad atribuible al cáncer de tiroides sigue siendo muy baja.⁷⁴

En general, los nódulos tiroideos de más de 1 a 1,5 cm de diámetro generalmente se consideran clínicamente relevantes. Los nódulos más pequeños que este tamaño, incluso si son malignos, rara vez causan daño y, por tanto, generalmente se siguen de manera conservadora. Las directrices recientes de la American Thyroid Association brindan orientación sobre cómo se pueden usar los hallazgos de la ecografía de un nódulo para determinar el tamaño de corte en el que se recomienda la evaluación.¹

En la evaluación de un nódulo tiroideo clínicamente relevante (tabla 14.3), un historial completo y un examen físico cuidadoso deben complementarse con pruebas de laboratorio, procedimientos de imagen (incluida la ecografía del cuello) y, lo más importante, la punción y aspiración con aguja fina para citología y/o evaluación molecular. Con este enfoque, se puede realizar una evaluación individualizada del riesgo de malignidad, y los riesgos específicos de morbilidad y mortalidad atribuibles a dicha malignidad. Esta evaluación le permite al profesional de la salud aconsejar el tratamiento apropiado en relación con otras enfermedades y deseos del paciente. Las características históricas que sugieren malignidad incluyen la edad temprana de menos de 30 años,⁷⁶ el sexo masculino, los antecedentes de radiación externa del cuello durante la infancia o la adolescencia, la radiación de todo el cuerpo para el trasplante de médula ósea y el rápido crecimiento de nódulos o cambios persistentes en la voz, la respiración o la deglución. En raras ocasiones, se detectan antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 2, síndrome tumoral hamartomatoso asociado al gen PTEN (enfermedad de Cowden), poliposis adenomatosa familiar o complejo de Carney. Cuando se identifica, esto debería recomendar la evaluación de la tiroides a los miembros de la familia.⁵³

En el examen físico, un nódulo grande, fijo y firme es preocupante de malignidad, especialmente cuando se detecta linfadenopatía regional sospechosa.^{3,4} Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la mayoría de los pacientes son asintomáticos en la presentación, y el examen físico simplemente detecta un nódulo de tamaño de 1 a 3 cm insensible y móvil con la deglución.

Muchos estudios han demostrado que el tamaño de los nódulos afecta mínimamente al riesgo de malignidad,⁷⁷ y que la incidencia de cáncer en los nódulos identificados de manera incidental es la misma que en los nódulos palpables. Sin embargo, en nódulos de más de 4 cm de diámetro, la incidencia de cáncer puede ser mayor.⁷⁸ La presencia de nódulos múltiples no disminuye la probabilidad de cáncer de tiroides. En pacientes con múltiples nódulos clínicamente relevantes,

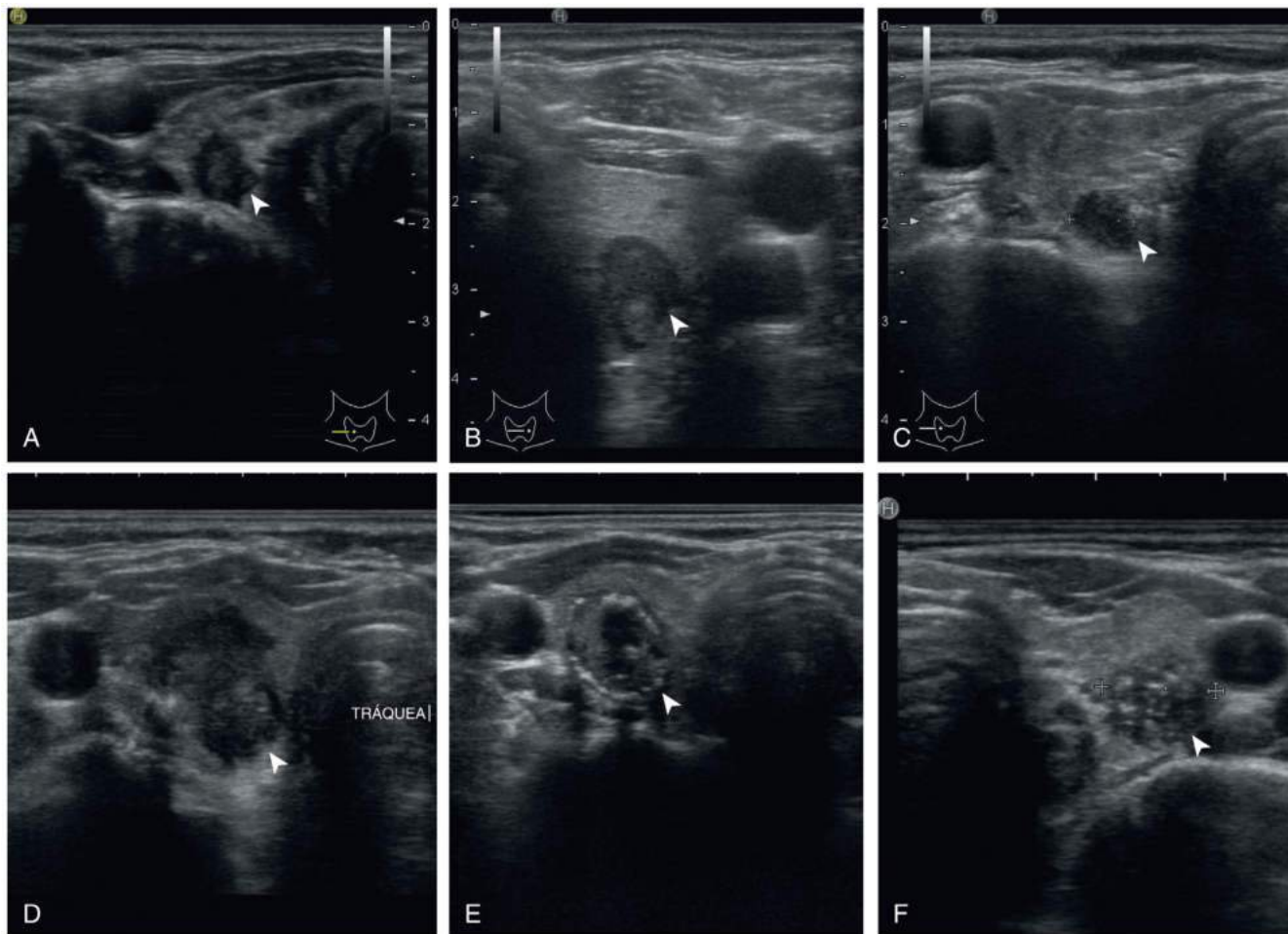
TABLA 14.3 Hallazgos clínicos asociados con nódulos tiroideos malignos

Características históricas

- Edad temprana (< 20-30 años)
- Sexo masculino
- Radiación del cuello durante la infancia o adolescencia
- Crecimiento rápido
- Cambios recientes y persistentes en la voz, la respiración o la deglución
- Antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2

Examen físico

- Consistencia firme, fija e irregular del nódulo
- Parálisis o ronquera de las cuerdas vocales
- Adenopatía linfática regional persistente



• **Figura 14.3** Características sospechosas de la ecografía del nódulo. **A.** Nódulo marcadamente hipoeicoico (ecogenicidad similar a los músculos infrahioides circundantes) con márgenes irregulares. **B.** Nódulo hipoeicoico más alto que ancho. **C.** Nódulo marcadamente hipoeicoico con márgenes regulares. **D.** Nódulo hipoeicoico con márgenes infiltrantes y extensión extratiroidea sospechosa. **E.** Múltiples interrupciones en el borde calcificado con evidencia de tejido extrusivo (la ecogenicidad es difícil de interpretar debido al sombreado acústico del borde calcificado). **F.** Nódulo sólido hipoeicoico con microcalcificaciones y márgenes irregulares. Las flechas indican el nódulo tiroideo. La escala de grises representa gráficamente los tonos de gris que puede proporcionar el equipo de la ecografía. (Modificado de Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. *JAMA*. 2018;319:914–924.)

la tasa de malignidad por nódulo disminuye, pero la disminución es aproximadamente proporcional al número de nódulos detectados. Por tanto, la tasa general de cáncer por paciente es la misma en los que tienen múltiples nódulos que en los que tienen un nódulo solitario. Es importante destacar que, cuando existen múltiples nódulos, cada uno debe evaluarse por separado, porque el nódulo dominante (más grande) no es únicamente representativo del riesgo de cáncer de tiroides.⁶⁵

Evaluación de los pacientes con enfermedad nodular

En todos los pacientes con nódulos tiroideos sospechosos o conocidos, se recomienda la medición de la TSH en el suero. Una TSH sérica baja o indetectable, incluso si se asocia con niveles normales de hormona tiroidea libre, debería sugerir la posibilidad de nódulos tóxicos que funcionen de manera autónoma, y en ese caso solicitar una gammagrafía tiroidea rápida. Las concentraciones séricas más altas de TSH, incluso dentro del rango de referencia normal, pueden aumentar el riesgo de que un nódulo tiroideo sea maligno.^{79,80}

Cuando el nivel de TSH en el suero está elevado, la medición de la concentración sérica de anticuerpos anti-TPO (anti-TPO) puede ayudar con el diagnóstico de tiroiditis linfocítica crónica (tiroiditis

de Hashimoto). La tiroiditis de Hashimoto causa una apariencia parenquimatosa heterogénea en la ecografía que a veces puede imitar seudonódulos. Cuando se detectan anti-TPO elevados y un patrón ecográfico heterogéneo, un nódulo tiroideo debe ser evaluado en la ecografía en tres dimensiones separadas para garantizar la evaluación. La enfermedad de Hashimoto también puede estar asociada con la presencia de linfadenopatía bilateral, agrandada, pero de apariencia benigna. Esta característica se debe a la naturaleza inmunitaria de esta enfermedad y no necesariamente debe causar alarma. En algunos pacientes, se requerirá una AAF (v. más adelante) para ayudar a distinguir la enfermedad benigna de la sospechosa.

Los CFT pueden liberar mayores cantidades de Tg en el torrente sanguíneo. Desafortunadamente, hay una superposición de los niveles de Tg en el suero en el CFT y en la mayoría de las condiciones benignas. Por tanto, la medición de los niveles séricos de Tg no es útil en el estudio inicial de la enfermedad tiroidea nodular. Algunos investigadores recomiendan la medición de rutina de los niveles de calcitonina sérica en todos los pacientes con enfermedad tiroidea nodular para detectar un CMT.^{81,82} Sin embargo, debido a la rareza del CMT no sospechada, la alta frecuencia de resultados falsos positivos,

que a menudo provocan más trabajo de evaluación o tiroidectomía, y la relevancia clínica desconocida de los microcarcinomas medulares (< 1 cm) hacen que no sea rentable ni necesario medir los niveles de calcitonina sérica en la evaluación inicial de pacientes con enfermedad tiroidea nodular. Sin embargo, en circunstancias de mayor sospecha (p. ej., la presencia de microcalcificaciones en el nódulo), la medición de la calcitonina sérica puede resultar útil.^{3,53} Si la determinación de la calcitonina sérica no estimulada es mayor de 100 pg/ml, es probable que nos encontremos con un CMT.⁸²

La evaluación ecográfica es el medio óptimo para evaluar la estructura anatómica de la tiroides. La ecografía permite al profesional de atención médica evaluar tanto el aspecto morfológico como el tamaño de la glándula, al tiempo que evalúa el riesgo de cáncer en los nódulos tiroideos.^{1,3,5,53} La ecografía es capaz de detectar incluso nódulos tiroideos diminutos. De hecho, de 1.000 individuos normales, el 65% tenían nodularidad detectable en la ecografía de alta resolución.⁴⁹ Numerosos estudios demuestran que la ecografía puede estratificar efectivamente el riesgo de malignidad en los nódulos tiroideos (figs. 14.3 y 14.4). Dicha evaluación de riesgos guía las estrategias de diagnóstico y evaluación para cualquier paciente. Por ejemplo, generalmente se recomienda una AAF de nódulos de mayor riesgo cuando son iguales o mayores a 1 cm. Por el contrario, los nódulos de muy bajo riesgo pueden no requerir AAF hasta que se detecte un crecimiento de más de 2 cm.¹ Las características con la mayor especificidad para el cáncer de tiroides incluyen la presencia de microcalcificaciones, parénquima hipoecoico y márgenes difusos o irregulares.⁸³⁻⁸⁷ Tales características son más predictivas cuando están presentes en combinación. La presencia de una adenopatía anómala, especialmente cuando es unilateral y en la parte inferior del cuello, también aumenta el riesgo de sospecha de cáncer cuando se detecta un nódulo tiroideo. Sin embargo, las macrocalcificaciones no predicen malignidad, a menos que se vean en combinación con microcalcificaciones.^{83,87} Una forma más alta que ancha (es decir, la dimensión anteroposterior es más grande que la dimensión transversal en una imagen transversal) se ha asociado con un mayor riesgo de malignidad en algunos estudios, aunque esto sigue siendo controvertido, especialmente dada la falta de una hipótesis clara que sugiera por qué tal patrón de crecimiento resultaría más maligno. En contraste, los nódulos puramente quísticos, el parénquima esponjiforme y las lesiones homogéneamente hiperecoicas conllevan el menor riesgo de malignidad.^{5,49,83,84,88}

Los extensos estudios publicados que confirman la utilidad de la evaluación del riesgo ecográfico, combinada con los avances sustanciales en la tecnología ecográfica, han llevado a los expertos a recomendar de manera rutinaria una clasificación de riesgo ecográfico para todos los nódulos tiroideos (guías ATA, Asociación Europea de Tiroides [ETA], American Association of Clinical Endocrinologists [AACE], TIRADS). Los nódulos deben clasificarse en categorías de sospecha (alta, intermedia, baja y muy baja), ya que esto permite una estrategia basada en la evidencia para apoyar futuras intervenciones como AAF frente a seguimiento conservador.

Los nódulos de alto riesgo son sólidos e hipoecoicos con hallazgos adicionales de microcalcificaciones o un borde irregular. El riesgo de cáncer se estima entre un 70 y un 90% en tales lesiones. Los nódulos de riesgo intermedio y bajo riesgo constituyen la mayoría de los nódulos vistos en la práctica clínica. Los nódulos de riesgo intermedio son sólidos e hipoecoicos, pero sin las características preocupantes adicionales enumeradas para los nódulos de alto riesgo. Los nódulos de bajo riesgo son sólidos, isoecoicos o hiperecoicos, o parcialmente quísticos, y carecen de características preocupantes, como microcalcificaciones, márgenes irregulares y adenopatías anómalas. El riesgo de cáncer en estos dos grupos es aproximadamente del 25 y del 10%, respectivamente. En los nódulos con riesgo alto o indeterminado se recomienda una AAF si su diámetro máximo excede 1 cm, mientras que los nódulos de bajo riesgo pueden seguirse hasta que el crecimiento exceda 1,5 cm. Los nódulos de muy bajo riesgo son en su mayoría quísticos o esponjiformes, y el riesgo de malignidad es muy bajo. Por esta

razón, el creciente consenso sugiere que la AAF no debe realizarse en tales nódulos a menos que el diámetro máximo de los nódulos exceda los 2 cm.⁸⁸⁻⁹¹ Es importante destacar que los nódulos puramente quísticos son tan raramente malignos que la AAF no está indicada para fines de diagnóstico.

Dichas pautas pueden proporcionar un protocolo de actuación para que los médicos la consideren, aunque, no obstante, se requiere una evaluación individual de cada paciente. Ciertos factores clínicos, inquietudes del paciente o del médico u otros hallazgos pueden influir adecuadamente en un profesional para que realice una punción de un nódulo de bajo riesgo incluso cuando sea inferior a 1 cm o, por el contrario, optar por seguir un nódulo de alto riesgo incluso sin la AAF. Estas son decisiones razonables, ya que el riesgo general de cáncer de tiroides se considera junto con las demás enfermedades y los deseos del paciente y comorbilidades para el riesgo de la cirugía.

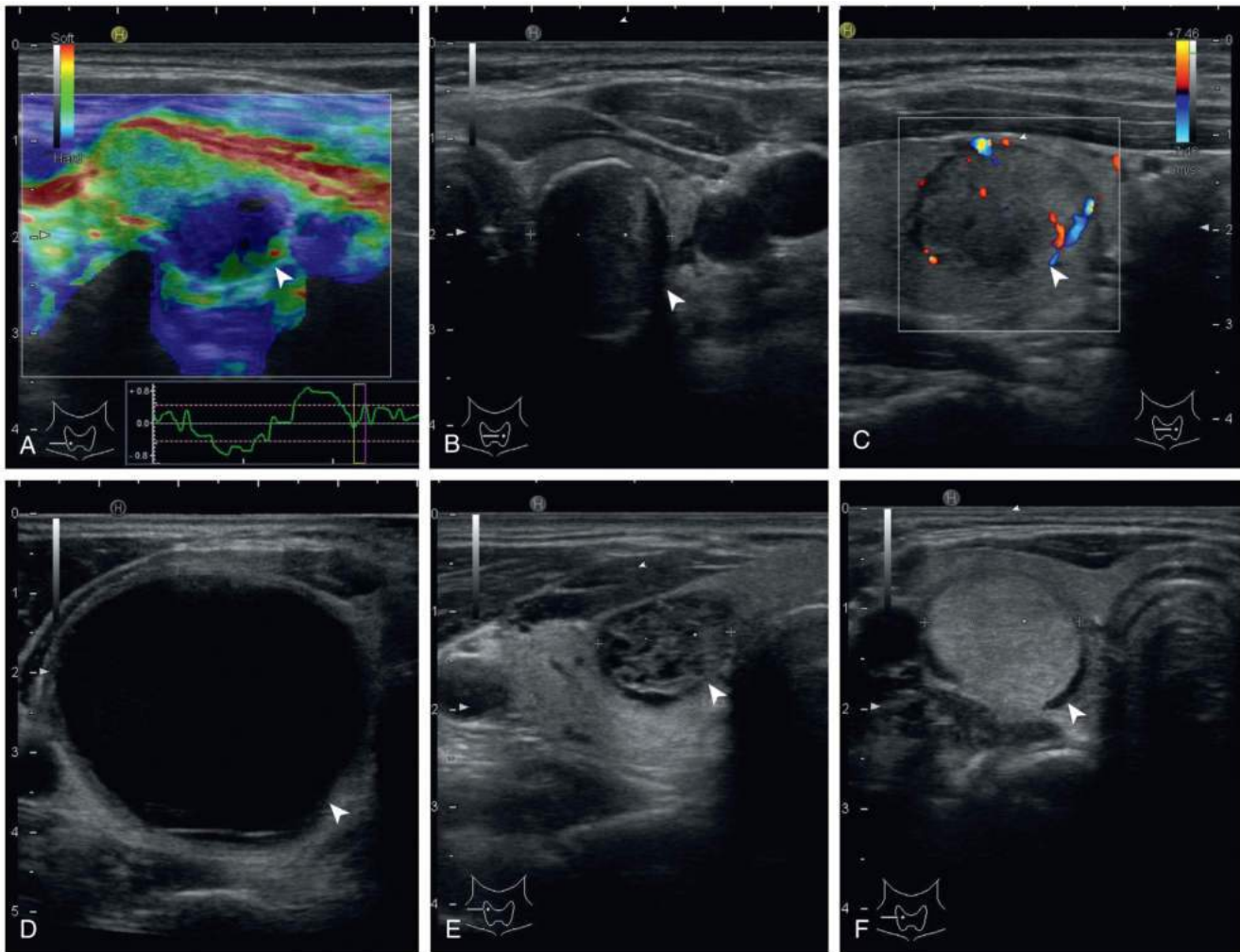
La elastografía por ultrasonido (EUS) es una técnica que busca utilizar la presión y el ultrasonido como medida de la rigidez del tejido. En general, cuanto más rígido es el nódulo, mayor es el riesgo de cáncer. La EUS se informó inicialmente como altamente predictiva de enfermedad benigna o maligna.⁹² Sin embargo, los ensayos más recientes indican un rendimiento inferior de la EUS en comparación con la evaluación por ecografía.

También se han utilizado estudios de TC y RM del cuello. Aunque tales pruebas son muy útiles para evaluar las estructuras circundantes del cuello para la preparación de la cirugía, su rendimiento es generalmente inferior al de la ecografía tiroidea. Además, las características de riesgo de cáncer no pueden definirse tan fácilmente como con la ecografía (el parénquima hipoecoico o los márgenes irregulares).

Antes de la aparición de la AAF guiada por ecografía, se realizaban gammagrafías tiroideas con ¹³¹I, ¹²³I o ^{99m}Tc para obtener imágenes de la glándula. La mayoría de los cánceres de tiroides son ineficaces para atrapar y organizar el yodo, y aparecen en las exploraciones como áreas de disminución de la captación de isótopos, lo que se conoce como nódulos fríos. Esta característica refleja la disminución temprana de la expresión de NIS durante la oncogenia.⁹³ Desafortunadamente, la mayoría de los nódulos benignos tampoco concentran yodo. Además, no todos los nódulos con captación de ^{99m}Tc normal o ligeramente aumentada son benignos, y algunos pueden aparecer fríos en una exploración tiroidea con yodo radiactivo.^{15,16} Esto confirma la utilidad limitada de la gammagrafía tiroidea. La única situación en la que una exploración de yodo puede excluir malignidad con certeza razonable es en el caso de un adenoma tóxico (caliente). Tal nódulo demuestra una captación focal de ¹²³I, aunque una captación marcadamente suprimida o ausente en el resto de la glándula. Estas lesiones generalmente se asocian con un nivel de TSH en el suero suprimido. Representan menos del 5 al 10% de los nódulos tiroideos y son casi invariablemente benignos.⁵³ La gammagrafía tiroidea se usa con mucha menos frecuencia que antes, aunque aún puede resultar valiosa en la evaluación de un paciente con múltiples nódulos tiroideos o un límite bajo de concentración sérica de TSH. La gammagrafía en tales casos permite al profesional optar inicialmente a la aspiración de los nódulos no funcionantes. Finalmente, la ¹⁸F-DG-PET se realiza cada vez más durante la evaluación de pacientes con diversas enfermedades. Aunque no se recomienda para la evaluación de rutina de los nódulos tiroideos, los nódulos incidentales positivos para PET tienen un riesgo de cáncer del 30 al 40%.^{33,34,69,94-96} En estos pacientes, se justifica la AAF. Es importante destacar que la captación difusa de FDG-PET se encuentra con mayor frecuencia en el contexto de la enfermedad de Hashimoto y no debe considerarse patológica o maligna si la ecografía confirma la ausencia de nodularidad.

Aspiración con aguja fina del nódulo tiroideo

La AAF de los nódulos tiroideos ha eclipsado todas las demás técnicas para diagnosticar el cáncer de tiroides, con tasas generales de sensibilidad y especificidad superiores al 90% en áreas suficientes de yodo.^{3,5,53,87} La técnica es fácil de realizar y segura, con solo escasas



• **Figura 14.4** Características de ecografías indeterminadas. **A.** Rigidez aumentada en la elastografía (el rojo indica tejidos blandos; el azul, tejidos duros, y el verde, valores intermedios de rigidez). **B.** Calcificación completa del borde. **C.** Nódulo levemente hipoecoico con vascularización intraganglionar (la velocidad de flujo media se convierte en una escala de colores: el flujo hacia el transductor se representa en rojo, mientras que lejos del transductor se representa en azul). Sospecha baja o muy baja de las características del ultrasonido. **D.** Quiste puro. **E.** Nódulo de composición mixta con componente sólido isoecoico, sin características sospechosas. **F.** Nódulo hiperecoico sólido. Las flechas indican el nódulo tiroideo. La escala de grises representa gráficamente los tonos de gris que puede proporcionar el equipo de ecografía. (Modificado de Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. *JAMA*. 2018;319:914–924.)

complicaciones que han sido reportadas en la literatura, y solo causa molestias leves. Sin embargo, se debe tener cuidado para obtener una muestra adecuada; la mayoría de los autores recomiendan de dos a cuatro aspiraciones por nódulo. El uso rutinario de una punción guiada por ecografía, incluso para nódulos sólidos clínicamente palpables combinados con un examen citológico *in situ*, disminuye el riesgo de un muestreo inadecuado.^{97,98} Una muestra satisfactoria debe contener al menos cinco grupos de 10 a 15 células bien conservadas. Las muestras de la AAF se evalúan de forma rutinaria microscópicamente para detectar características citológicas de enfermedad benigna o maligna, y se clasifican utilizando el sistema Bethesda para informar la citopatología de la tiroides.⁹⁹ Las muestras de la AAF pueden enviarse por separado para análisis molecular utilizando pruebas basadas en la expresión de ARN o paneles de mutación de un solo gen.

No todos los nódulos tiroideos requieren una AAF, y muchos pueden seguirse de manera segura sin intervención a lo largo del tiempo y representan un riesgo mínimo. La decisión de considerar la AAF del nódulo tiroideo debe basarse inicialmente en una evaluación de si la

interpretación citológica modificaría la atención clínica posterior. Si, por ejemplo, la edad avanzada del paciente y las comorbilidades harían improbable una intervención quirúrgica adicional, la AAF puede ser innecesaria. Sin embargo, para aquellos en quienes se justifica la evaluación, la recomendación para la AAF se basa en el tamaño del nódulo y las características ecográficas. Como se mencionó, para los que tienen características de alto riesgo o riesgo intermedio, la mayoría de los nódulos generalmente se deben considerar para la AAF cuando son mayores de 1 cm. En contraste, los nódulos de baja sospecha y muy baja sospecha deben considerarse para la AAF cuando son mayores de 1,5 y 2 cm, respectivamente. Estas pautas se desarrollaron con el criterio de identificar el cáncer de tiroides clínicamente relevante que se beneficie de la intervención terapéutica mientras se evita una intervención diagnóstica excesiva, pero las investigaciones prospectivas de este enfoque aún no están disponibles. Los nódulos más pequeños (generalmente < 1 cm) a menudo se pueden seguir de manera conservadora con una evaluación ecográfica repetida en 1-2 años, a menos que circunstancias o síntomas particulares susciten preocupación.

TABLA 14.4 Probabilidad de malignidad basada en la categorización citológica de la punción y aspiración con aguja fina

Apariencia citológica	% de resultados	% de malignidad, para cada categoría
Insuficiente/no diagnóstico	~5-10	< 5% si nódulo quístico; 10-20% en nódulos sólidos
Benigno	70 (53-90)	1-5%
Indeterminado	20 (5-23)	
Sospechoso de cáncer papilar		60-70%
Sospechoso de una neoplasia folicular (SNF/NF)		15-30%
Atipia (lesión folicular) de significado incierto (AUS/FLUS)		10-25%
Maligno	5 (1-10)	> 97%

Los hallazgos citológicos de la AAF del nódulo tiroideo se deben informar utilizando las categorías de diagnóstico descritas en el Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (tabla 14.4).⁹⁹ El diagnóstico de CPT (categoría Bethesda: maligno) por la AAF sobre la base de cambios nucleares característicos es fiable y preciso, con sensibilidad y especificidad ambas cercanas al 100%, siempre que estos cambios sean evaluados por un citopatólogo experimentado. Del mismo modo, un resultado benigno debe considerarse altamente preciso, ya que los datos confirman un bajo riesgo (~1-5%) de resultados falsos negativos y un riesgo de mortalidad insignificante de los aspirados falsos negativos durante un seguimiento de 8,5 años.⁷⁷ Sin embargo, los nódulos citológicamente indeterminados albergan riesgo maligno. La clasificación de Bethesda permite la estratificación del riesgo de malignidad dentro de esta categoría, desde los que tienen mayor riesgo indeterminado (sospechoso de cáncer papilar [SUSP]) hasta los que tienen menor riesgo (sospechoso de una neoplasia folicular [SNF/NF] o atipia/lesión folicular de significado incierto [AUS/FLUS]). En cualquier caso, un hallazgo citológico de la AAF indeterminado implica la preocupación de que tal nódulo pueda ser una neoplasia maligna de tiroides. Los resultados citológicos deben combinarse con las características clínicas y ecográficas, permitiendo una evaluación individualizada. A veces, estos hallazgos citológicos indeterminados, especialmente si se usa SUSP, o en combinación con otros factores clínicos, como un gran tamaño de nódulo, problemas estéticos o dificultad para tragar, pueden ser lo suficientemente preocupantes como para justificar una recomendación para la extirpación quirúrgica. Este enfoque es razonable.

Recientemente, se aplicó un nuevo término de diagnóstico a las lesiones de tiroides anteriormente clasificadas como malignidades de bajo riesgo, pero se consideró que albergaban un curso muy indolente. Dichas lesiones se han etiquetado como *neoplasia folicular no invasiva con características nucleares similares a las papilares* (NIFTP).¹⁰⁰ Tales lesiones no pueden diagnosticarse de manera fiable preoperatoriamente y típicamente albergan mutaciones en *RAS*. La citología mediante la AAF de las lesiones NIFTP a menudo revela citología clasificada como *atipia de significado incierto*¹⁰¹ o *sospechosa de malignidad*.¹⁰² Cada vez más, se pueden detectar ciertas características microscópicas en las muestras de citología mediante la AAF que permiten transmitir la preocupación preoperatoria por un diagnóstico de NIFTP.¹⁰¹⁻¹⁰³

Los nódulos indeterminados de bajo riesgo (SNF/NF o AUS/FLUS) a menudo albergan un riesgo relativamente menor de malignidad y, si son malignos, normalmente serán variantes menos agresivas de cáncer.¹⁰⁴ Sin embargo, la reproducibilidad interobservador de estos diagnósticos es pobre.¹⁰⁵ Históricamente, la intervención quirúrgica se recomendaba comúnmente para los nódulos con hallazgos citológicos SNF/NF o AUS/FLUS, aunque la mayoría de los pacientes finalmente tendrían enfermedad benigna. Para tales pacientes, la cirugía hubiese sido innecesaria, y se han expuesto a una morbilidad sustancial, un tiempo perdido para la recuperación y un coste excesivo de atención médica. Para abordar estos problemas, este aspecto ha sido testigo de una rápida expansión en el descubrimiento, el desarrollo y la validación de pruebas de diagnóstico molecular específicas de la tiroides.

Históricamente, la inmunohistoquímica para galectina 3 sola o combinada con TPO se sugirió como un valioso complemento para los nódulos indeterminados.¹⁰⁶ Una serie de 17 mutaciones o translocaciones oncogénicas de los genes *BRAF*, *RAS*, *RET/PTC* y *PAX8/PPARY* se descubrieron por primera vez como marcadores de diagnóstico efectivos para los nódulos tiroideos citológicamente indeterminados.¹⁰⁷⁻¹¹¹ Cuando se detectaban, inicialmente se consideraban que tales mutaciones transmitían un valor predictivo positivo muy alto y, por tanto, se consideraban como una prueba «confirmatoria». Sin embargo, un estudio prospectivo doble ciego y multicéntrico confirmó un peor rendimiento de la prueba del panel de mutaciones completo de los 17 genes.¹¹⁰ Estos datos plantean dudas sobre la aplicación general de los datos iniciales a la práctica clínica, especialmente cuando se emplean en nódulos con citología AUS/FLUS.¹¹⁰

Se han creado versiones más recientes de este panel de mutación basado en el ADN que también identifican los reordenamientos genéticos y las alteraciones del número de copias.^{112,113} Con estas versiones actualizadas, tanto la sensibilidad como la especificidad de la prueba han mejorado, aunque el uso en el mundo real de esta prueba ha demostrado un rendimiento inferior al esperado tanto en análisis doble ciego como abiertos.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Más recientemente, se ha informado del rendimiento analítico de una tercera versión de esta prueba.¹¹⁷ En general, los datos sugieren cada vez más que dicha prueba no es robusta para determinar la malignidad cuando se aplica a pacientes con riesgo bajo, en nódulos citológicamente indeterminados. Sin embargo, el valor predictivo negativo de la prueba parece alto.^{107,111} El resultado más complejo de estos paneles de mutación basados en ADN son los hallazgos mutaciones en el gen *RAS*. Muchos han asociado mutaciones de *RAS* con carcinoma papilar.¹¹⁸ Sin embargo, las mutaciones genéticas de *RAS* se han identificado con frecuencia en nódulos tiroideos benignos que no muestran evidencia de transformación maligna.^{119,120}

Una prueba de diagnóstico molecular diferente ha investigado la utilidad de un clasificador de expresión genética (GEC) de ARN utilizando tecnología de micromatrices. Mediante el análisis inicial de los patrones de expresión de 162 genes, se desarrolló una prueba de primera generación para su uso con nódulos con hallazgos citológicos SNF/NF y AUS/FLUS, con el objetivo de maximizar la sensibilidad y el valor predictivo negativo. Se realizó un ensayo de validación prospectivo, ciego y multicéntrico, que reclutó cerca de 4.000 nódulos tiroideos con hallazgos citológicos SNF/NF o AUS/FLUS.¹²¹ Una prueba GEC benigna resultó presentar valores predictivos negativos del 94 y el 95%, respectivamente, que es similar a los hallazgos de un resultado citológico benigno de la AAF en sí. Los valores predictivos positivos fueron del 37 y el 38%, respectivamente. Los análisis de seguimiento del uso en el mundo real del GEC confirmaron la variabilidad de un lugar a otro, en gran medida influenciada por la población de pacientes y la variación en la distribución de la clasificación citológica de Bethesda.¹²² Un estudio reciente comparó el seguimiento a largo plazo de nódulos citológicamente indeterminados, pero benignos, en la prueba con GEC con el seguimiento de nódulos citológicamente benignos, utilizando ecografías de alta resolución. Durante una media de aproximadamente 14 meses (duración de hasta 40 meses) no se identificaron diferencias entre estos grupos, lo que confirma que los

nódulos benignos con GEC se comportan como verdaderas lesiones benignas.¹²³ Más recientemente, algunos datos han sugerido que el rendimiento de GEC puede ser menor cuando se aplica a nódulos que contienen abundantes células de Hürthle.¹²⁴ Se ha desarrollado una versión más moderna de este clasificador de expresión basado en ARN, llamado clasificador de secuenciación genética (GSC), que demuestra un rendimiento mejorado.

Cada vez más, se avalan las pruebas moleculares de nódulos tiroideos citológicamente indeterminados debido a su capacidad para mejorar sustancialmente la evaluación del riesgo de cáncer en el preoperatorio y para modificar el seguimiento clínico. Específicamente, la mayoría de las pruebas moleculares demuestran una alta sensibilidad y, por tanto, un alto valor predictivo negativo. En el momento actual, se favorece el uso del GSC debido a la solidez de su validación clínica. Además, los análisis iniciales de coste-eficacia han demostrado, en EE. UU., un ahorro de costes a través de este enfoque.¹²⁵ Los paneles de mutación genética pueden demostrar tener una mayor especificidad y valores predictivos positivos, aunque la utilidad de esta métrica es de uso limitado, ya que la decisión de la hemitiroidectomía frente a la tiroidectomía casi total tiene en cuenta otras variables, como la demografía y la preferencia del paciente, los hallazgos de la ecografía y el análisis molecular. Hasta la fecha, no ha habido investigaciones prospectivas o ensayos doble ciego comparativos entre las diversas pruebas moleculares.

Los estudios de micro-ARN se han propuesto como una prueba molecular diferente para su uso en nódulos citológicamente indeterminados. Los datos iniciales sugieren un potencial para este enfoque, aunque todavía están pendientes los estudios de validación realizados en EE. UU.^{126,127} Por tanto, se requieren validaciones prospectivas adicionales de estas pruebas. El uso de una biopsia por aspiración con aguja gruesa, además de la PAAF estándar, puede mejorar la precisión diagnóstica en casos difíciles de AAF, pero la técnica se asocia con una mayor morbilidad.¹²⁸ Particularmente, para los nódulos tiroideos quísticos, el muestreo del margen del nódulo bajo control ecográfico, en lugar del fluido quístico y los detritus centrales, aumenta la precisión.

Las pruebas citológicas no diagnósticas iniciales deben hacer que se repita la AAF guiada por ecografía. Si está disponible, la evaluación citológica *in situ* ayudará a asegurar una muestra adecuada para la evaluación.^{98,129} Cuando el patrón ecográfico de un nódulo no diagnóstico es preocupante, se debe realizar una estrecha observación o consideración para el tratamiento quirúrgico.¹³⁰ Aunque la mayoría de los aspirados no diagnósticos se deben al contenido quístico, los nódulos sólidos con aspirados no diagnósticos persistentes se asocian con un mayor riesgo de malignidad. La repetición de la AAF de un nódulo tiroideo inicialmente no diagnóstico produce resultados adecuados entre el 60 y el 80% de las muestras.^{68,131}

Opciones en el manejo de los pacientes con bocio difuso no tóxico y enfermedad tiroidea nodular

Los pacientes con bocios pequeños, asintomáticos y no tóxicos pueden controlarse mediante examen clínico y evaluarse periódicamente con controles ecográficos. De hecho, el crecimiento del bocio puede ser variable, y algunos pacientes tienen bocio estable durante muchos años. Durante más de un siglo, la suplementación con hormona tiroidea se utilizó para reducir el tamaño de los bocios no tóxicos. Un informe de 1953 de Greer y Astwood, en el que dos tercios de los bocios de los pacientes se redujeron con la terapia tiroidea, condujo a una aceptación generalizada de la terapia supresora¹³² a pesar de algunas dudas sobre su valor.¹³³ Una descripción general de los estudios realizados entre 1960 y 1992 sugirió que el 60% o más de los bocios esporádicos no tóxicos respondieron a la terapia supresora. En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, el 58% del grupo

tratado con tiroxina tuvo una respuesta significativa a los 9 meses, medido por ecografía, en contraste con el 5% del grupo del placebo.¹³⁴

Los pacientes con enfermedad tiroidea nodular parecen ser menos sensibles a la terapia supresora que los que tienen bocios no tóxicos difusos. Un metaanálisis no pudo demostrar un beneficio significativo de la terapia con tiroxina, el cual encontró que conlleva un riesgo relativo de reducción del nódulo de solo 1,9 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,95-3,81).¹³⁵ La significación estadística surgió de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado y con placebo. Después de 18 meses de seguimiento, la reducción del nódulo fue significativamente mayor en el grupo de levotiroxina que en el grupo del placebo ($p = 0,01$), así como la proporción de respondedores ($p = 0,04$).¹³⁶ Es probable que un subconjunto de pacientes responda a la terapia supresora de tiroxina, particularmente pacientes más jóvenes con nódulos pequeños o recientemente diagnosticados.¹³⁵ Sin embargo, los nódulos tiroideos vuelven rápidamente al tamaño del pretratamiento después de la interrupción de la terapia. Por tanto, el mantenimiento de la reducción de tamaño puede requerir un tratamiento continuo, lo que conlleva un riesgo a largo plazo.

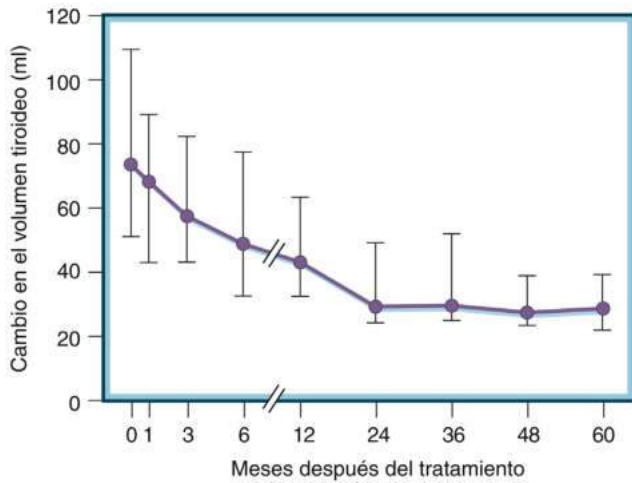
Una preocupación importante en relación con la terapia de supresión con tiroxina a largo plazo es la posibilidad de efectos perjudiciales en el esqueleto y el corazón. La terapia de supresión de TSH generalmente se asocia con grados variables de pérdida de masa ósea, particularmente en mujeres posmenopáusicas.¹³⁷ Además, hay evidencia de que la terapia supresora de levotiroxina es perjudicial para el corazón, especialmente en pacientes mayores.¹³⁷

La cirugía para el bocio no tóxico no es fisiológicamente adecuada, porque restringe aún más la capacidad de la tiroidea para cumplir con los requerimientos hormonales. Sin embargo, la cirugía puede ser necesaria debido a la persistencia de manifestaciones obstructivas después de un ensayo fallido de tratamiento con levotiroxina. La cirugía debe consistir en una tiroidectomía casi total o total, pero la recurrencia se observa en aproximadamente entre el 10 y el 20% a los 10 años.¹³⁸ Se han reportado complicaciones quirúrgicas entre el 7 y el 10% de los casos, y son más comunes con bocios grandes y en las reintervenciones. El tratamiento preventivo con levotiroxina después de la resección del bocio probablemente no previene la recurrencia del bocio.¹³⁹

Tradicionalmente, el papel de la terapia con ¹³¹I para el bocio no tóxico era reducir el tamaño de un bocio masivo en pacientes de edad avanzada que eran malos candidatos para la cirugía o para tratar el bocio que recidiva después de la resección. Sin embargo, varios estudios han demostrado que el tratamiento primario del bocio no tóxico con ¹³¹I es seguido de una reducción en el volumen tiroideo. En un estudio, el volumen tiroideo (evaluado por ecografía) se redujo en un 40% después de 1 año y en un 55% después de 2 años sin ninguna reducción posterior, y el 60% de la reducción total ocurrió dentro de los primeros 3 meses.¹⁴⁰

Teniendo en cuenta su efectividad para reducir el tamaño de la glándula tiroidea, el tratamiento con ¹³¹I también se ha utilizado para el tratamiento de nódulos tiroideos no autónomos, donde se ha observado una reducción significativa, que varía del 31 al 60%.¹⁴¹ (fig. 14.5). Anteriormente se argumentó que el tratamiento con ¹³¹I de bocios grandes o bocios con extensión subesternal debe evitarse debido a los riesgos de inflamación aguda de la glándula y la consiguiente compresión traqueal. Los estudios ecográficos del volumen tiroideo después del ¹³¹I no han podido demostrar un aumento temprano significativo del volumen. Además, la disminución de la desviación traqueal y el aumento del tamaño de la luz traqueal fueron demostrables por RM en pacientes que tenían compresión por bocio no tóxico con extensión subesternal.¹⁴⁰

Por tanto, parece que el tratamiento con ¹³¹I del bocio difuso no tóxico o la enfermedad tiroidea multinodular es efectivo y seguro. Se ha reportado hipotiroidismo entre el 20 y el 40%; puede producirse tirotoxicosis transitoria y dolor leve.¹⁴⁰ Es necesario un seguimiento regular, preferiblemente mediante un esquema de revisión anual sistemática. Las dosis empleadas están en el rango de las utilizadas para el



• **Figura 14.5** Mediana de los cambios en las alteraciones del volumen tiroideo después del tratamiento con ^{131}I en 39 pacientes con enfermedad tiroidea multinodular no tóxica que permanecieron eutiroides después de una dosis única. Las barras verticales representan cuartiles. (Tomado de Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, et al. Radioiodine treatment of multinodular nontoxic goiter. *BMJ*. 1993;307:828–832.)

tratamiento con ^{131}I del hipertiroidismo y, por tanto, las dosis de radiación son comparables, y el riesgo de cáncer de tiroides y no tiroideo a largo plazo después del tratamiento con ^{131}I para el hipertiroidismo es tranquilizador. La estimulación con dosis bajas de TSH humana recombinante (rhTSH) (0,01-0,03 mg) aumenta la captación de ^{131}I de la tiroides y, por tanto, puede permitir la administración de una dosis más baja de ^{131}I , pero la rhTSH también aumenta la producción de hormona tiroidea, y se debe excluir la producción excesiva de hormonas tiroideas antes de su uso.¹⁴² Es necesario realizar estudios aleatorizados a largo plazo que comparen la eficacia, los efectos secundarios, y los costes y beneficios de la cirugía con el tratamiento con ^{131}I .

La inyección percutánea de etanol (IPE) debe usarse solo para nódulos quísticos sintomáticos recurrentes.¹⁴³ La ablación con láser, la crioblación y la ablación por radiofrecuencia siguen siendo procedimientos generalmente experimentales, y se pueden proponer, en centros experimentados, para pacientes seleccionados con bocios nodulares sintomáticos cuando la cirugía no es posible.¹⁴⁴

Trastornos malignos de la tiroides

Los tumores de tiroides son las neoplasias endocrinas más comunes. El manejo de un paciente con cáncer de tiroides típico bien diferenciado derivado de células foliculares es efectivo y generalmente consiste en resección quirúrgica, seguido del tratamiento médico y seguimiento regular.^{1,14,22,145} Se ha alcanzado cierto consenso con respecto al manejo inicial del cáncer diferenciado de tiroides, pero muchas preguntas clínicas y biológicas importantes siguen sin respuesta. En la siguiente discusión, se presenta un esquema ampliamente utilizado para la clasificación y la estadificación de los tumores de la glándula tiroidea. También se revisan las características distintivas de los principales tipos de neoplasias tiroideas benignas y malignas, y las controversias en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides, según los consensos y las guías recientes.^{1,14,22}

Clasificación y estadificación del cáncer de tiroides

Dos monografías han tenido un gran impacto en la clasificación histológica de los tumores de tiroides. Una es de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y la otra fue desarrollada por el Armed Forces Ins-

TABLA 14.5 Clasificación de las neoplasias tiroideas

- I. Tumores epiteliales primarios
 - A. Tumores de células foliculares
 1. Benigno: adenoma folicular
 2. Tumores foliculares límites
 - a. Tumor folicular de potencial maligno incierto
 - b. Tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto
 - c. Neoplasia folicular no invasiva con características nucleares papilares (NIFTP)
 3. Maligno: cáncer
 - a. Diferenciado: papilar, folicular, células de Hürthle, poco diferenciado
 - b. Indiferenciado (anaplásico)
 - B. Tumores de células C
 1. Cáncer medular
 - C. Tumores de células foliculares y de células C
 1. Carcinomas mixtos medular-folicular
- II. Tumores primarios no epiteliales
 - A. Linfomas malignos
 - B. Sarcomas
 - C. Otros
- III. Tumores secundarios

tute of Pathology (AFIP).¹⁴⁶ La clasificación de la OMS se actualizó en 2017¹⁴⁷ y se describe en la [tabla 14.5](#).

Las lesiones de origen en las células foliculares constituyen más del 95% de los casos, y el resto están compuestas en su mayor parte por tumores que muestran diferenciación de células C. Los cánceres mixtos medulares y foliculares, formados por células con diferenciación tanto de células C como foliculares, son raros y de histogenia incierta. Los tumores de tiroides no epiteliales incluyen principalmente linfomas malignos, que pueden afectar a la glándula tiroidea como la única manifestación de la enfermedad o como parte de una enfermedad sistémica. Los sarcomas verdaderos y los hemangioendoteliomas malignos son excepcionalmente raros. Las metástasis diseminadas por vía hematogena de tumores malignos de origen no tiroideo no son infrecuentes en las autopsias de los pacientes con neoplasias malignas diseminadas, pero rara vez causan un agrandamiento tiroideo clínicamente detectable.

Además de la clasificación histológica de los tumores de tiroides desarrollada por los grupos de la OMS y AFIP, la Union for International Cancer Control (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) han acordado un sistema de estadificación para el cáncer de tiroides.¹⁴⁸⁻¹⁵¹ Como declaró el AJCC: «El objetivo principal cumplido por el acuerdo internacional sobre la clasificación de los casos de cáncer por grado de enfermedad fue proporcionar un método para transmitir la experiencia clínica a los demás sin ambigüedades».¹⁴⁹

El objetivo principal del sistema de estadificación AJCC/UICC es predecir la supervivencia específica de la enfermedad. Se basa en el sistema de clasificación TNM (tamaño del tumor-ganglios linfáticos-metástasis), que se centra en: 1) la extensión del tumor primario (T), 2) la ausencia o presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales (N), y 3) la ausencia o presencia de metástasis a distancia (M). La clasificación puede ser *clínica* (cTNM), basada en la evidencia adquirida antes del tratamiento (a menudo de los datos citológicos de la AAF), o *patológica* (pTNM), cuando se dispone de datos de anatomía patológica intraoperatorios y quirúrgicos. La clasificación pTNM es preferible, ya que permite asignar un tamaño preciso al tumor primario, aclarar histológicamente el tipo de cáncer y demostrar inequívocamente la presencia de invasión extratiroidea. Mientras que los cánceres de cabeza y cuello se clasifican con mayor frecuencia en función de su extensión anatómica, para una estadificación bien diferenciada del cáncer de tiroides, se incluyen tanto el diagnóstico histológico como la edad del paciente, debido a su importancia para predecir el comportamiento y el pronóstico futuro. Es de destacar

que en los niños el riesgo de recurrencia es alto y puede ser subestimado por el sistema de estadificación TNM.¹⁵² La edición más reciente (octava) del sistema de estadificación AJCC para el cáncer de tiroides se publicó en 2017 y se implementó el 1 de enero de 2018. La [tabla 14.6](#) resume sus características y destaca los cambios introducidos desde la edición de 2010. Los principales cambios son: 1) un aumento en el umbral de edad (> 55 años frente a > 45 años) para definir casos con alto riesgo de muerte relacionada con el cáncer de tiroides, y 2) disminución del desfavorable valor pronóstico previo atribuido a los ganglios linfáticos pequeños del cuello y de la extensión microscópica extratiroidea. El criterio de edad para definir la enfermedad de alto riesgo se ha elevado de 45 a 55 años. Este cambio aumenta la proporción de pacientes relativamente jóvenes cuyo riesgo de mortalidad puede definirse únicamente en función de la ausencia o presencia de metástasis a distancia (estadios I y II, respectivamente). En cuanto a la extensión microscópica del tumor a los tejidos blandos

peritiroideos, este hallazgo ya no se considera una indicación absoluta para asignar el tumor a la categoría T3. La capacidad de reconocer esta mínima invasión extratiroidea puede variar ampliamente, incluso entre patólogos expertos. La categoría T3 ahora incluye tumores cuyo diámetro más grande excede los 4 cm y los que invaden los músculos peritiroideos (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo, omohioideo). Las metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos superiores (nivel VII) ahora se consideran características de la enfermedad N1a, que anteriormente se usaba únicamente en presencia de lesiones centrales de los ganglios del cuello. La definición ampliada refleja las dificultades bien conocidas para distinguir los nódulos de nivel VI y VII desde un punto de vista anatómico. El cáncer de tiroides en estadio I ahora se refiere exclusivamente a tumores T1 o T2 sin metástasis en los ganglios linfáticos, mientras que el estadio II incluye tumores T3, N0, M0 y cualquier tumor T1-T3 con metástasis en los ganglios linfáticos (ya sea N1a o N1b).

TABLA 14.6 Sistema de estadificación de tamaño tumoral-ganglios-metástasis (TNM)

Categoría	DEFINICIÓN DE TNM	
	Versión de 2010 (AJCC, 7. ^a edición)	Versión de 2017 (AJCC, 8. ^a edición)
Tumor primario (T)		
T0	No hay evidencia de tumor primario	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤ 2 cm limitado a la tiroides T1a: ≤ 1 cm T1b: > 1 cm a 2 cm	Tumor ≤ 2 cm limitado a la tiroides T1a: ≤ 1 cm T1b: > 1 cm a 2 cm
T2	Tumor > 2 y ≤ 4 cm limitado a la tiroides	Tumor > 2 y ≤ 4 cm limitado a la tiroides
T3	Tumor > 4 cm limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (p. ej., extensión al músculo esternotiroideo o tejidos blandos peritiroideos)	Tumor > 4 cm limitado a la tiroides o extensión extratiroidea macroscópica que invade solo los músculos de la correa del cuello (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo, omohioideo) de un tumor de cualquier tamaño
T4	No hay evidencia de tumor primario	No hay evidencia de tumor primario
T4a	Extensión extratiroidea macroscópica que invade los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente de un tumor de cualquier tamaño o cáncer anaplásico de tiroides intratiroideo de cualquier tamaño	Extensión extratiroidea macroscópica que invade los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente de un tumor de cualquier tamaño
T4b	Extensión extratiroidea macroscópica que invade la fascia prevertebral o que recubre la arteria carótida o los vasos mediastínicos de un tumor de cualquier tamaño o cáncer anaplásico de tiroides de cualquier tamaño con extensión extratiroidea	Extensión extratiroidea macroscópica que invade la fascia prevertebral o que recubre la arteria carótida o los vasos mediastínicos de un tumor de cualquier tamaño
Ganglios linfáticos regionales (N)		
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales	No hay evidencia de metástasis locorregionales de ganglios linfáticos N0a: uno o más ganglios linfáticos benignos confirmados citológica o histológicamente N0b: no hay evidencia radiológica o clínica de metástasis ganglionares locorregionales
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis en los ganglios linfáticos pretraqueales y paratraqueales, incluidos los ganglios linfáticos prelaríngeos y délficos, unilaterales o bilaterales	Metástasis en los ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales, prelaríngeos/délficos o mediastínicos superiores, unilaterales o bilaterales
N1b	Metástasis en los ganglios linfáticos laterales del cuello o en los ganglios linfáticos mediastínicos superiores, unilaterales o bilaterales	Metástasis en los ganglios linfáticos laterales del cuello, enfermedad unilateral o bilateral

TABLA 14.6 Sistema de estadificación de tamaño tumoral-ganglios-metástasis (TNM) (cont.)

Categoría	DEFINICIÓN DE TNM	
	Versión de 2010 (AJCC, 7.ª edición)	Versión de 2017 (AJCC, 8.ª edición)
Metástasis a distancia (M)		
Categoría	Versión 2010	Versión 2017
M0	Sin metástasis a distancia	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia	Metástasis a distancia
ESTADIFICACIÓN TNM PARA EL CÁNCER DE TIROIDES PAPILAR, FOLICULAR Y POCO DIFERENCIADO		
Corte de edad	Edad < 45 años	Edad < 55 años
Estadio I	Cualquier T, cualquier N, M0	Cualquier T, cualquier N, M0
Estadio II	Cualquier T, cualquier N, M1	
Estadio III	Ninguno	
Estadio IV	Ninguno	
Corte de edad	Edad ≥ 45 años	Edad ≥ 55 años
Estadio I	T1, N0, M0	T1-T2, N0, M0
Estadio II	T2, N0, M0	T1-T2, N1a-N1b, M0 o T3, cualquier N, M0
Estadio III	T3, N0, M0 o cualquier T1-3, N1a, M0	T4a, cualquier N, M0
Estadio IV		
Estadio IVA	T1-3, N1b, M0 o T4a, cualquier N, M0	T4b, cualquier N, M0
Estadio IVB	T4b, cualquier N, M0	Cualquier T, cualquier N, M1
Estadio IVC	Cualquier T, cualquier N, M1	–
ESTADIFICACIÓN TNM PARA EL CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES		
Categoría	Versión 2010	Versión 2017
Estadio I	T1, N0, M0	T1, N0, M0
Estadio II	T2-T3, N0, M0	T2-T3, N0, M0
Estadio III	T1-3, N1a, M0	T1-3, N1a, M0
Estadio IVA	T1-3, N1b, M0 o T4b, cualquier N, M0	T1-3, N1b, M0 o T4b, cualquier N, M0
Estadio IVB	T4b, cualquier N, M0	T4b, cualquier N, M0
Estadio IVC	Cualquier T, cualquier N, M1	Cualquier T, cualquier N, M1
ESTADIFICACIÓN TNM PARA EL CÁNCER ANAPLÁSICO DE TIROIDES		
Estadio IVA	T4a, N0, M0	T1-T3a, N0, M0
Estadio IVB	T4b, cualquier N, M0	T1-T3a, N1, M0 o T3b-T4, cualquier N, M0
Estadio IVC	Cualquier T, cualquier N, M1	Cualquier T, cualquier N, M1

AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Hasta la fecha, las diferencias pronósticas y, especialmente, el riesgo diferente de mortalidad por causas específicas entre las metástasis de los ganglios linfáticos centrales (N1a) y en otros regionales (N1b) aún no se han validado ampliamente. De hecho, el riesgo de enfermedad persistente/recurrente parece estar más estrechamente relacionado con el número y el tamaño de los ganglios linfáticos afectados, así como con el número de ganglios linfáticos con extensión extracapsular. Sin embargo, estas características no se tienen en cuenta en el sistema de estadificación TNM AJCC.^{153,154} Las etapas III y IVa incluyen tumores T4a y T4b, respectivamente, independientemente de su estado de ganglios linfáticos. El

estadio IVb incluye cualquier tumor con metástasis a distancia, y el estadio IVC se ha eliminado por completo en el nuevo sistema de la octava edición.

Para el CMT, el esquema es similar, ya que el cáncer T1 N0 M0 es el estadio I, pero T2-T3 N0 M0 es el estadio II y un tumor T1-T3 N1a M0 es el estadio III, subyacente al impacto pronóstico de la afectación de los ganglios linfáticos. No hay distinción de edad para el CMT, aunque la edad es un indicador pronóstico independiente significativo en la mayoría de los análisis multivariable.^{155,156}

Todos los carcinomas anaplásicos se consideraron tumores T4 en las ediciones de 1992, 2002 y 2010 de la clasificación AJCC/UICC.

Con la octava edición (2017), las categorías T para los carcinomas anaplásicos son las mismas que las utilizadas para los cánceres diferenciados. Todos los carcinomas anaplásicos son considerados estadio IV, refiriéndose como estadio IVA a los tumores intratiroides, y a los casos con extensión extratiroidea macroscópica o metástasis en los ganglios linfáticos como estadio IVB. El estadio IVC se asigna a tumores anaplásicos con metástasis a distancia.

Aunque el sistema de estadificación AJCC se ha diseñado para predecir el riesgo de mortalidad por la enfermedad, también se ha utilizado en la práctica para predecir el riesgo de enfermedad persistente/recurrente. Otros sistemas, diseñados específicamente para predecir la recurrencia tumoral postoperatoria, están disponibles y se analizan más adelante en este capítulo.

Adenomas foliculares y lesiones tiroideas límite con potencial maligno

Un adenoma folicular es un tumor benigno encapsulado con evidencia de diferenciación de células foliculares.¹⁴⁶ Es la neoplasia tiroidea más común, y se puede encontrar entre el 4 y el 20% de las glándulas examinadas en las autopsias.¹⁵⁷ El tumor tiene una cápsula fibrosa bien definida, esto es, total y microscópicamente completa. Hay una marcada demarcación y una clara diferencia estructural del parénquima circundante. Estos adenomas varían en tamaño, pero la mayoría tienen un diámetro de 1 a 3 cm en el momento de la escisión. Los cambios degenerativos, que incluyen necrosis, hemorragia, edema, fibrosis o calcificación, son características comunes, particularmente en tumores más grandes.

Los adenomas foliculares se pueden clasificar en subtipos según el tamaño o la presencia de folículos y el grado de celularidad. Cada adenoma tiende a tener un patrón arquitectónico consistente. Los adenomas microfoliculares, normofoliculares y macrofoliculares deben sus nombres al tamaño de sus folículos en comparación con los folículos en las áreas vecinas no neoplásicas de la glándula. Los adenomas trabeculares son celulares y consisten en columnas de células dispuestas en cuerdas compactas. Muestran poca formación de folículos y rara vez contienen coloide. El tumor trabecular hialinizante, considerado una variante del adenoma, tiene células alargadas inusualmente y cambios hialinos prominentes en el espacio extracelular.¹⁵⁸ Las diferencias histológicas entre estos subtipos son sorprendentes, pero no tienen importancia clínica. El único valor práctico de la clasificación es que, cuanto más celular es un nódulo folicular, más se debe buscar evidencia de malignidad en forma de invasión de los vasos sanguíneos y la cápsula, ya sea individualmente o en combinación.¹⁴⁶

Los adenomas atípicos son hiper celulares o heterogéneos, o ambos, con apariencias macroscópicas e histológicas que sugieren la posibilidad de malignidad, pero sin invasión. La clasificación de estos tumores es difícil y poco reproducible entre los patólogos. Representan menos del 3% de todos los adenomas foliculares. El seguimiento indica que esta lesión se comporta de forma benigna. Sin embargo, el hecho de que el tumor no recurra o produzca metástasis después de la extracción no prueba que sea realmente benigno. La extracción puede haber interrumpido una evolución natural en tales nódulos que habría culminado en invasión y metástasis. Por esta razón, se clasifican como tumores de neoplasia maligna incierta. Cada vez más, el análisis molecular de tales lesiones ayuda a definir mejor su pronóstico y el riesgo asociado.

La variante citológica más importante es el adenoma oxífilo u oncocítico (de células de Hürthle), que se compone predominantemente (al menos el 75%) o completamente de células grandes con citoplasma granular y eosinófilo. Ultraestructuralmente, las células son ricas en mitocondrias y pueden exhibir pleomorfismo nuclear con nucléolos distintos. Aunque algunos piensan que todas estas neoplasias son potencialmente malignas, el comportamiento biológico y el curso clínico de los tumores oncocíticos se correlacionan estrechamente con la apariencia histológica y el tamaño de la lesión inicial. La ausencia de

invasión predice un resultado benigno, pero los tumores más grandes rara vez se asocian con recurrencia o metástasis posteriores, incluso en ausencia de evidencia microscópica evidente de invasión; afortunadamente, tal ocurrencia es rara, y generalmente un diagnóstico de adenoma de células de Hürthle benigno es fiable.¹⁵⁹

Algunos adenomas foliculares pueden contener estructuras seudopapilares que pueden confundirse con las papilas del cáncer papilar. Estas estructuras son probablemente una expresión de hiperactividad localizada y son más comunes en adenomas que muestran una función autónoma.

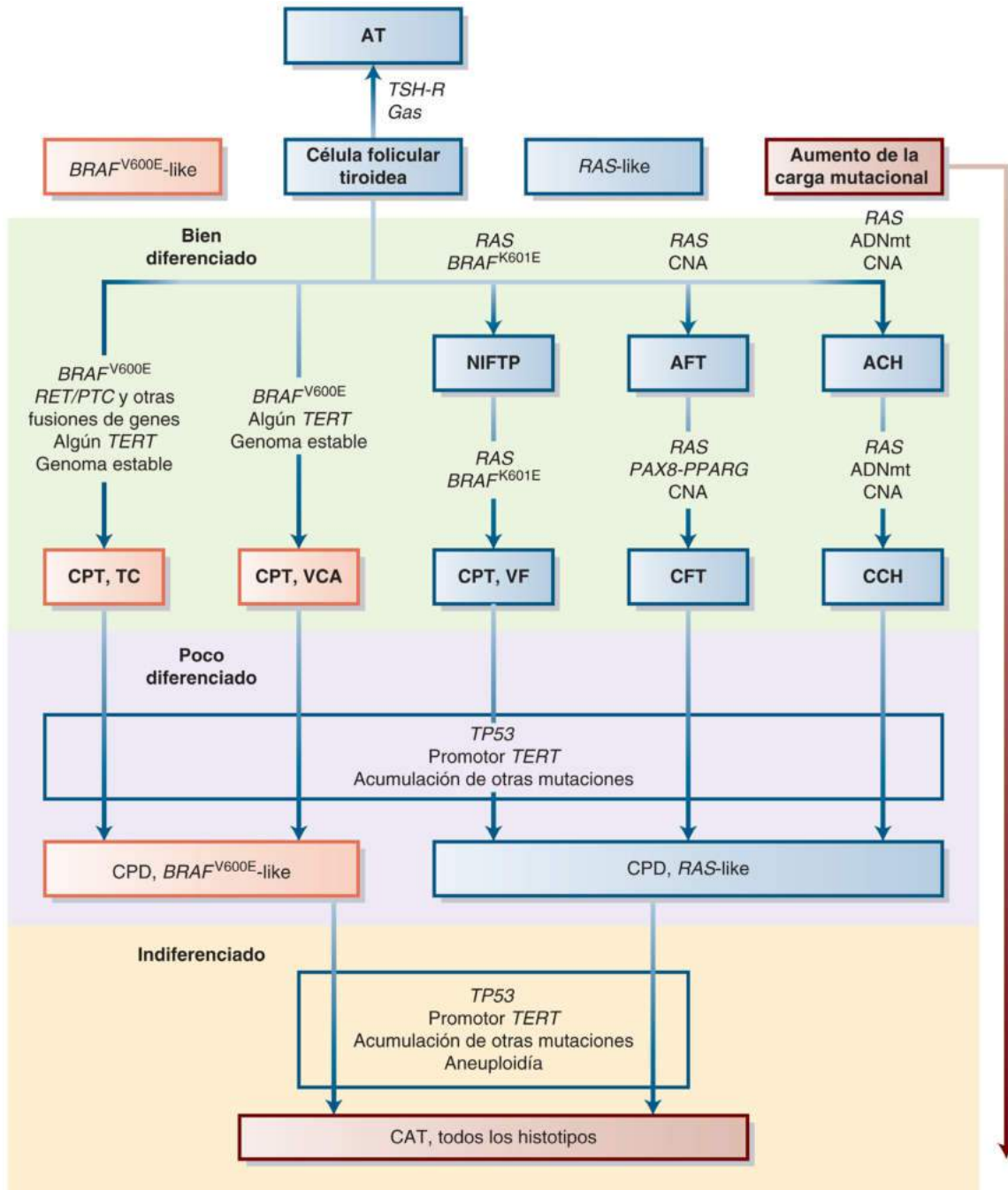
En la mayoría de los adenomas foliculares hiperfuncionantes, se han identificado mutaciones puntuales de activación en el *TSHR* o en la subunidad α de la proteína estimuladora de nucleótidos de guanina ($G\alpha_s$) (fig. 14.6).^{60,160} Tales mutaciones dan como resultado una hiperestimulación constitutiva de las células. Las anomalías genéticas encontradas en los adenomas hipofuncionantes se detallan más adelante.

En 2017, la OMS introdujo una nueva entidad, incluida en el grupo de tumores de tiroides de origen folicular con características histológicas límites. Dichas lesiones, como se mencionó anteriormente, son las NIFTP.^{100,147,161} Estas neoplasias son variantes foliculares encapsuladas de cáncer papilar de tiroides (VFCPT) sin evidencia de invasión capsular o vascular. El procesamiento patológico adecuado es esencial para la exclusión segura de la diseminación capsular o vascular. Se cree que las NIFTP representan hasta el 18,6% de los tumores previamente clasificados como CPT de bajo riesgo. Los eventos adversos, como la muerte relacionada con el cáncer, las metástasis regionales o a distancia y la recurrencia estructural o bioquímica no ocurren en pacientes con NIFTP que se diagnostican adecuadamente. Debido a esto, la palabra *cáncer* se ha eliminado de la definición de estos tumores para subrayar su pronóstico excepcional, y de esta manera disuade del tratamiento y del seguimiento excesivamente agresivo. Esta entidad tiroidea límite fue propuesta por primera vez por un panel internacional de expertos y posteriormente avalada por la ATA. Sin embargo, los resultados presumiblemente excelentes asociados con las NIFTP aún no se han confirmado de forma independiente con estudios prospectivos a largo plazo. Es importante destacar que la evidencia actual que respalda nuestro enfoque de las NIFTP proviene de estudios retrospectivos y, por tanto, es de calidad moderada.

Cáncer papilar de tiroides

El CPT se define como «un tumor epitelial maligno que muestra evidencia de diferenciación de células foliculares y un conjunto de características nucleares distintivas. Se requieren papilas, invasión o características citológicas del cáncer papilar de tiroides» (OMS, 2017).^{146,162} La neoplasia maligna tiroidea más común, el CPT, constituye el 50-90% de los CFT diferenciados en todo el mundo.^{72,163} La clasificación 2017 de la OMS reconoce 15 subtipos (o variantes) de CPT, pero la gran mayoría de los CPT pertenecen a uno de los siguientes cinco subtipos (o variantes): variante clásica, variante folicular, variante esclerosante difusa, variante encapsulada y variante de células altas.¹⁴⁷

La OMS define a los microcarcinomas papilares de tiroides (MPT), o pT1a, como CPT cuyo diámetro más grande mide 1 cm o menos.^{164,165} En EE. UU., la incidencia reportada de los MPT diagnosticados clínicamente (aproximadamente 1 por 100.000 personas) es considerablemente menor que lo reportado para los CPT más grandes (aproximadamente 5 por 100.000). También es menor que la incidencia reportada de MPT encontrados en las autopsias en varias partes del mundo (4-36%).^{72,146} La detección creciente de CPT pequeños en todo el mundo industrializado puede atribuirse en gran parte a los programas de detección.^{72-74,166} La incidencia de tumores más grandes se ha mantenido esencialmente estable desde la década de los ochenta. Por tanto, la mayoría de los cánceres de tiroides que se diagnostican hoy en día son tumores pequeños con extensión limitada y pronósticos excelentes,¹⁶⁷ y los protocolos para su tratamiento inicial y seguimiento deben, por tanto, revisarse para evitar un manejo excesivamente celoso.



• **Figura 14.6** Modelo de iniciación y progresión del cáncer de tiroides (CT) con alteraciones genéticas primarias. Los tumores benignos de tiroides (AFT y ACH) y los CT diferenciados (CPT, CFT y CCH) se desarrollan a partir de células foliculares y siguen dos vías distintas, *BRFV600E-like* y *RAS-like*, dependiendo de las mutaciones conductoras específicas presentes. Algunos CT diferenciados acumulan mutaciones adicionales y progresan a tipos clínicamente más agresivos y menos diferenciados (CPD y CAT). El CAT representa la forma más agresiva de TC con una alta carga mutacional, inestabilidad genómica, aneuploidía y altas tasas de mutaciones del promotor *TP53* y *TERT*. ACH, adenoma oncocítico de células de Hürthle; ADNmt, ácido desoxirribonucleico mitocondrial; AFT, adenoma folicular tiroideo; AT, adenoma tóxico; CAT, cáncer anaplásico de tiroides (indiferenciado); CCH, cáncer oncocítico de células de Hürthle; CFT, cáncer folicular de tiroides; CNA, alteraciones del número de copias; CPD, cáncer poco diferenciado; CPT, cáncer papilar de tiroides; CT, cáncer de tiroides; NIFTP, neoplasia folicular no invasiva con características nucleares papilares; TC, tipo clásico; TSH-R, receptor de tirotropina; VCA, variante de células altas; VF, variante folicular. (Modificado de Giordano TJ. Genomic hallmarks of thyroid neoplasia. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:141–162.)

Los CPT clásicos aparecen como tumores firmes, sin encapsular o parcialmente encapsulados. Los CPT pueden ser en parte necróticos, y algunos son quísticos. La presencia de necrosis y una alta tasa mitótica se asocian con un comportamiento agresivo similar al del cáncer de tiroides poco diferenciado (CTPD).^{39,168} Típicamente, los CPT muestran un predominio de estructuras papilares, que consisten en un núcleo fibrovascular revestido por una sola capa de células epiteliales, pero las papilas generalmente se mezclan con folículos neoplásicos que tienen características nucleares particulares. Los núcleos de las células de los CPT tienen una apariencia distintiva, que tiene una importancia diagnóstica comparable a la de las papilas. De hecho, el diagnóstico preoperatorio de CPT a menudo se puede hacer sobre la base de los cambios nucleares característicos observados en el material de las AAF: los núcleos son más grandes que en las células foliculares normales y se superponen; pueden fisurarse como granos de café; la cromatina es hipodensa (núcleos de vidrio esmerilado); los límites son irregulares, y con frecuencia contienen una inclusión correspondiente a una invaginación citoplásmica. Los cuerpos de psamoma a menudo están presentes en el núcleo de las papilas o en el estroma tumoral; son estructuras microscópicas de capas calcificadas.

El término *variante encapsulada de CPT* se usa para describir un CPT clásico rodeado por una cápsula fibrosa, independientemente de si la cápsula muestra signos de infiltración tumoral. El tumor se designa como una *variante folicular del CPT* cuando las células de revestimiento de los folículos neoplásicos tienen las mismas características nucleares que se observan en los CPT típicos y el predominio folicular sobre las papilas es completo. El VFCPT encapsulado se asocia con un pronóstico favorable, a menos que exista una invasión vascular extensa.¹⁴⁶ La *variante esclerosante difusa del CPT* se caracteriza por la participación difusa de uno o ambos lóbulos tiroideos, permeación linfática generalizada, fibrosis prominente e infiltración linfoide. La *variante de células altas de los CPT* se caracteriza por papilas bien formadas que están cubiertas por células que son de dos a tres veces más altas que anchas. Otras variantes raras de los CPT incluyen la *variante de células cilíndricas*, que difiere de otras formas del CPT debido a la presencia de una estratificación nuclear prominente de células alargadas. La *variante hobnail del CPT* es una variante recientemente reconocida con resultados pronósticos malos.¹⁶⁹ Las variantes de células altas y de células cilíndricas son más agresivas, pero existe controversia con respecto al resultado de la variante esclerosante difusa.

En los niños, los CPT representan la gran mayoría de los casos recién diagnosticados, y los subtipos histológicos incluyen el CPT clásico, la presencia de las características de la *variante sólida/trabecular* (de importancia pronóstica desconocida), la variante folicular y la variante esclerosante difusa. La extensión del tumor suele ser sustancial en el momento del diagnóstico: los tumores son grandes, multifocales, no encapsulados e invasivos. Con frecuencia se observa extensión más allá de la cápsula tiroidea, metástasis de ganglios linfáticos y metástasis pulmonares.^{152,170,171}

Patogenia molecular del cáncer papilar de tiroides

Casi todos los CPT surgen como resultado de alteraciones en los genes que codifican componentes de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y las vías de señalización PI3K/PTEN/AKT/mTOR. El gen mutado con mayor frecuencia en los CPT es el protooncogén *BRAF*, que codifica una serina/reonina proteína cinasa que desempeña un papel central en la regulación de la señalización a través de la vía MAPK. En la mayoría de los casos, *BRAF* se activa como resultado de una mutación puntual que causa una sustitución de glutamato por valina en el residuo 600 (p.V600E). Esta alteración se encuentra desde el 40 al 60% de todos los CPT,^{118,172,173} principalmente en las variantes de células clásicas y en las altas.¹¹⁸ La mutación *BRAF*^{V600E} ocurre temprano en la oncogenia,¹⁷⁴ induce pérdida de diferenciación¹⁷⁵ y promueve la invasión y la progresión tumoral.¹⁷⁶

Las segundas mutaciones más prevalentes encontradas en los CPT involucran a la familia de genes Ras, que codifican proteínas que actúan

como interruptores de transducción de señales para regular diversas vías de señalización citoplásmica.¹⁷⁷ Aunque *RAS* es un activador clásico de las vías MAPK y PI3K-AKT, las mutaciones *RAS* asociadas con la oncogenia tiroidea parecen activar preferentemente la vía PI3K-AKT. Las mutaciones de sentido erróneo en los codones 12, 13 y 61 dan como resultado una señalización constitutiva de *RAS* y se encuentran entre el 10 al 30% de los CPT^{118,178} (VFCPT y NIFTP en particular).^{100,179}

De todos los CPT, del 5 al 10% se caracterizan por la recombinación genética del protooncogén *RET*, que codifica un receptor transmembrana con un dominio de tirosina cinasa.^{118,180} Estas alteraciones son características de los CPT vinculados a la exposición a la radiación (ambiental o terapéutica).¹⁸⁰ Hay al menos 10 tipos diferentes de reordenamientos de *RET/PTC*, todos resultantes de la fusión del dominio de tirosina cinasa de *RET* con la porción 5' de diferentes genes. *RET/PTC1* y *RET/PTC3* son los tipos más comunes, seguidos de *RET/PTC2*. *RET/PTC1* está formado por un reordenamiento intracromosómico que fusiona el dominio de tirosina cinasa *RET* con un gen designado *H4* (*CCDC6*). *RET/PTC2* está formado por un reordenamiento inter-cromosómico que fusiona el dominio de tirosina cinasa *RET* con un gen ubicado en el cromosoma 17 que codifica la subunidad reguladora RI α de la proteína cinasa A. *RET/PTC3* está formado por un reordenamiento intracromosómico que fusiona el dominio de tirosina cinasa *RET* con un gen *RFG* designado (*NCOA4*). *RET/PTC3* se encontró con mayor frecuencia en tumores agresivos que ocurrieron poco después del accidente de Chernóbil, y *RET/PTC1* se encontró en tumores variantes clásicos que son menos agresivos y ocurrieron más tarde.

Además de los reordenamientos *RET/PTC*, se ha encontrado que los CPT albergan genes de fusión que involucran *NRTK1*,¹⁸¹ *NTRK3*,¹⁸² *BRAF*,¹⁸³ *ALK*,¹⁸⁴ *FGFR2*, *THADA*, *MET*, *LTK*¹¹⁸ y *ROS1*.¹⁸⁵ Los CPT con fusiones de genes oncogénicos están estrechamente asociados con la exposición a la radiación, y estos tumores generalmente tienen características clínico-patológicas distintivas.¹⁸² Las fusiones (especialmente las que involucran *NRTK1/3*) son particularmente comunes en los CPT que se desarrollan en pacientes pediátricos, donde se asocian con una enfermedad más agresiva.^{186,187} En general, los CPT en los adultos con las fusiones de genes generalmente se asocian con un riesgo intermedio de recurrencia.¹ Las fusiones que involucran los genes *PAX8* y *PPARG*, que se encuentran con frecuencia en los CFT, también se han reportado en un pequeño subconjunto de CPT, particularmente las VFCPT.^{118,188}

Las mutaciones del promotor de la telomerasa transcriptasa inversa (*TERT*) se identifican en el 8-27% de los CPT, particularmente en los que también albergan mutaciones que afectan a la vía MAPK (p. ej., *BRAF*^{V600E}, activando mutaciones *RAS*).¹⁸⁹⁻¹⁹² Regulan al alza la expresión de *TERT* reactivando la telomerasa para promover la inmortalidad celular. La sustitución C228T es la más común (7%), y las sustituciones C228A y C250T son menos comunes (0,3 y 2,1%, respectivamente).¹¹⁸ Las mutaciones en *TERT* están asociadas con características clínico-patológicas agresivas y un alto riesgo de recurrencia, particularmente cuando coexisten con *BRAF*; lo que sugiere una interacción sinérgica entre *BRAF* y *TERT*.¹⁹³

En 2014 hubo un avance importante en la definición del panorama genómico de los CPT: el análisis multiplataforma integral de casi 500 tumores adultos realizado como parte de The Cancer Genome Atlas (TCGA).¹¹⁸ La caracterización de estos tumores en términos de variantes genómicas, la expresión génica, la expresión de micro-ARN (miR), las alteraciones en la metilación y los perfiles proteómicos arrojan nuevas luces sobre las características genómicas del CPT, que han mejorado mucho nuestra comprensión de su patogenia. La conclusión general es que los CPT son cánceres relativamente simples con cargas mutacionales bastante bajas (0,41 mutaciones no sinónimas por megabase en promedio) y con algunas variaciones en el número de copias.

El estudio TCGA también identificó a *EIF1AX* como un nuevo oncogén conductor, cuyas mutaciones son casi mutuamente excluyentes con otras mutaciones de la vía MAPK y ocurren en el 1% de los CPT, principalmente en VFCPT.¹¹⁸ También se ha informado una mayor prevalencia de mutaciones *EIF1AX* en CTPD y CAT (~10%

en ambos), particularmente en los que también albergan mutaciones *RAS*.¹⁹⁴ Esta intrigante asociación entre las mutaciones *RAS* y *EIF1AX* sugiere que la proteína ribosómica también podría contribuir significativamente a la progresión del tumor, convirtiéndola en un objetivo potencial atractivo para una mayor investigación.

También se han encontrado mutaciones en los genes de reparación de ADN *CHEK2* y *PPM1D* en los CPT, que afectan aproximadamente al 1% de todos los tumores. Estas mutaciones ocurrieron concomitantemente con mutaciones conductoras de la vía MAPK, lo que sugiere que son eventos genéticos tardíos en la oncogenia de los CPT y que el desarrollo de fenotipos particularmente agresivos puede desencadenarse por un defecto adquirido en la reparación del ADN.¹¹⁸

Los datos de TCGA han demostrado que las mutaciones *BRAF* y *RAS* son casi siempre mutuamente excluyentes en los CPT. Este conocimiento se ha aprovechado para desarrollar un *score* de expresión genética *BRAF^{V600E}-RAS* (BRS), que se ha utilizado para resaltar las notables diferencias biológicas entre los CPT conducidos por *RAS* y los conducidos por *BRAF^{V600E}*. Usando el esquema BRS, los tumores con las propiedades biológicas de *RAS* mutados se designan *RAS-like*, en contraste con los tumores con las propiedades biológicas de *BRAF^{V600E}* mutados, que se designan como *BRAF^{V600E}-like*. Los CPT mutados *BRAF^{V600E}* son fuertemente similares a *BRAF^{V600E}-like*, con una activación más fuerte de la vía MAPK. Un tumor que alberga una mutación *BRAF^{K601E}* muestra, paradójicamente, características *RAS-like*, que consisten en una señalización MAPK más limitada que la observada (típicamente) en los cánceres conducidos por *BRAF^{V600E}*. Curiosamente, los CPT con *BRAF^{K601E}* (como los que tienen mutaciones *RAS*) están más presentes entre los CPT con patrones foliculares.¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ También se ha encontrado que los CPT con inserciones o deleciones el *BRAF* tienen patrones de expresión génica que son sorprendentemente *RAS-like*.

El *score* de diferenciación tiroidea (TDS) se desarrolló como una medida de la diferenciación tiroidea específica de los CPT, en función de los niveles de expresión de 16 genes relacionados con la tiroides. La clasificación TDS de los CPT caracteriza a los CPT *BRAF^{V600E}-like* en su conjunto como menos diferenciados que los tumores *RAS-like*, cuyas puntuaciones de diferenciación están más cerca de las del tejido tiroideo normal. Los perfiles de señalización intracelular distintivos de los CPT de tipo *BRAF^{V600E}-like* y *RAS-like* también se han documentado en los niveles de expresión transcripcional y de proteínas.¹¹⁸

Las diferencias pangenómicas entre los tumores *BRAF^{V600E}-like* y *RAS-like* documentados por los datos de TCGA son llamativas, y se necesita una clasificación revisada de los cánceres de tiroides para reflejar estos hallazgos. Una posible solución implicaría la creación de una nueva entidad, separada del CPT, que incluye los tumores con patrón folicular (CFT, VFCT) y resalta la naturaleza típicamente *RAS-like* de su biología subyacente.

Los datos de TCGA también se han utilizado para identificar subgrupos de tumores *BRAF^{V600E}-like* con características biológicas y patológicas distintas. Por tanto, esta heterogeneidad molecular de los CPT *BRAF^{V600E}-like* parece ser más sustancial de lo que se creía anteriormente, y podría explicar al menos parcialmente los hallazgos conflictivos publicados sobre la importancia pronóstica de la mutación *BRAF^{V600E}* en los CPT.¹⁹⁸ La heterogeneidad fue particularmente evidente cuando se analizaron los perfiles de expresión de miARN de estos CPT: se identificaron seis *clusters* distintos. El *cluster* 1 se caracterizó por una expresión relativamente alta de miR-182-5p y miR-183-5p y más presente en tumores con mutación *RAS* y la variante folicular. Los tumores *BRAF-like* comprendían cinco *clusters* definidos por miARN. Tres *clusters* se asociaron con los CPT altamente diferenciados, relativamente no agresivos. Los otros dos se asociaron con tumores menos diferenciados y una mayor probabilidad de recurrencia. El grupo 5 se caracterizó por niveles más altos de miR-146b (isoformas 3p y 5p) y miR-375, niveles relativamente bajos de miR-204-5p, y sobrerepresentación de los CPT clásicos que albergan la mutación *BRAF^{V600E}*. El grupo 6 presentó altos niveles de miR-21-5p, bajos

niveles de miR-204-5p y enriquecimiento para las variantes de células clásicas y altas de los CPT. Este grupo tenía la frecuencia más alta de mutaciones *BRAF^{V600E}*, las puntuaciones de diferenciación más bajas y un riesgo muy alto de recurrencia.

Queda por ver si los perfiles de miARN pueden ayudar a diferenciar los CPT *BRAF-like* de bajo y alto riesgo, pero estudios recientes han arrojado resultados prometedores.^{199,200} Además de los patrones de expresión de miARN clínicamente informativos, varios miARN específicos tienen un papel en la carcinogénesis tiroidea que ha sido demostrado experimentalmente. MiR-146b-5p, que actualmente es uno de los miARN más estudiados en los CPT, se ha relacionado con características clínico-patológicas agresivas y pronósticos pobres.^{199,201} Ambas isoformas de este miARN reprimen específicamente la expresión de *PAX8* y *NIS*, que son determinantes esenciales del fenotipo diferenciado de cáncer de tiroides.²⁰² Se ha demostrado que el antagonismo de miR-146b en células de cáncer de tiroides humano restaura la captación de yoduro mediada por *NIS*.²⁰² Este miARN también predice que se reprime la expresión de otras proteínas que metabolizan el yoduro, como *DEHAL* y *DIO2*.²⁰² Además, la transcripción de miR-146b está regulada por *PAX8*. Como resultado, se crea un ciclo de retroalimentación negativa mediante el cual *PAX8* limita su propia actividad al inducir la expresión de su represor, miR-146b. Esta represión también se extiende a *NIS*, *DEHAL* y *DIO2*, que son dianas posteriores de *PAX8*.²⁰³

La expresión de *NIS* también está reprimida por miR-21-5p,²⁰² un miARN que se ha asociado con poca diferenciación y altas tasas de recurrencia en los CPT.^{118,199} MiR-182, que es predominante en los CPT mutados con *RAS*, predice que se reprime *PAX8* y *DEHAL*, mientras que predice que miR-375, que es más predominante en los tumores *BRAF*, reprimirá *DEHAL* y *NKX2.1*.²⁰² Las terapias dirigidas contra los miARN en el cáncer de tiroides pueden interrumpir los circuitos reguladores que ayudan a mantener las células tumorales en un estado poco diferenciado, y este enfoque podría ser una nueva estrategia efectiva para inducir la rediferenciación y el aumento de la captación de yoduro en estas células.

Se ha informado de una alta incidencia de los CPT en pacientes con poliposis adenomatosa familiar que tienen una apariencia histológica peculiar, con áreas sólidas y células alargadas, y enfermedad de Cowden (el síndrome de hamartoma múltiple), lo que sugiere que los genes predisponentes pueden desempeñar un papel en la aparición de cáncer papilar. El riesgo familiar de cáncer de tiroides es más alto que para otros tipos de cáncer, y alrededor del 3 al 10% de los casos de los CPT son familiares;²⁰⁴ su comportamiento es similar o ligeramente más agresivo que el de los casos no familiares.²⁰⁵ Se han individualizado al menos cinco locus de predisposición, pero no explican todos los casos hereditarios.²⁰⁶⁻²¹⁰ Se ha mapeado el gen que predispone a los tumores familiares de tiroides con oxifilia celular en el cromosoma 19q13.2, y en una familia con CPT y cáncer renal, se descubrió un gen distinto en el cromosoma 1p13.2.q22. Las variantes de dos genes, *FOXE1* (*TTF2*), ubicado en el locus cromosómico en 9q22, y *NKX2.1* (*TTF1*), en 14q, que codifican factores de transcripción específicos de tiroides, confieren un mayor riesgo de cáncer de tiroides.

Características de la presentación del cáncer papilar de tiroides

Aunque los CPT pueden ocurrir a cualquier edad, la mayoría ocurre en pacientes entre 30 y 50 años (edad media, 45 años). Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia (predominio femenino, 60-80%). La mayoría de los tumores primarios son de 1 a 3 cm, y en los últimos años la proporción de tumores pequeños ha aumentado, en gran parte debido a la detección de los CPT pequeños por cribado.^{72,73,163,211-213} El CPT es con frecuencia multifocal cuando ocurre en un solo lóbulo y es bilateral del 20 al 80% de los casos, dependiendo de si la tiroides se examina meticulosamente. Algunos estudios han sugerido que los CPT contralaterales pueden tener orígenes clonales independientes, pero esta idea sigue siendo

controvertida.²¹⁴ La invasión extratiroidea de los tejidos blandos adyacentes está presente aproximadamente en el 15% (rango 5-34%) en el momento del diagnóstico primario.^{145,163} Aproximadamente del 35 al 50% de los ganglios linfáticos del cuello extirpados tienen evidencia histológica de afectación (focos microscópicos de metástasis en la mayoría de los casos), aunque en pacientes de 17 años o menos, la afectación ganglionar puede estar presente hasta en un 90%.^{152,170,171,215} Solo del 1 al 7% de los pacientes con CPT tienen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.¹⁶³ La diseminación a los ganglios mediastínicos superiores generalmente se asocia con una afectación ganglionar extensa del cuello.

En la presentación inicial, la mayoría de los CPT se clasificaron como tumores TNM en estadio I o II (60 y 22%, respectivamente) utilizando la séptima edición del sistema de estadificación del AJCC. Con la implementación de la octava edición en 2018, los tumores en estadio I y II representan una proporción aún mayor de los CPT.^{216,217} Menos del 10% de todos los CPT se clasificarán como estadio III o IV utilizando este nuevo sistema; estos están reservados para casos en los que el riesgo de muerte relacionada con el cáncer es sustancial.

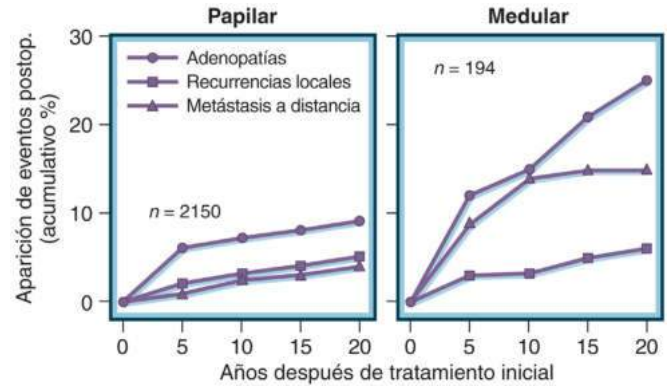
Riesgo de recurrencia y mortalidad por cáncer papilar de tiroides

Pueden ocurrir tres tipos de recurrencias tumorales después de la terapia inicial para el CPT, incluida la recurrencia local (RL), las metástasis ganglionares (MG) y las metástasis a distancia (MD). La recurrencia local puede definirse como «tumor histológicamente confirmado que ocurre en el lecho tiroideo resecado, el resto tiroideo u otros tejidos adyacentes del cuello (excluyendo los ganglios linfáticos)» después de la extirpación quirúrgica completa del tumor primario.²¹⁸ La figura 14.7 ilustra las tasas de recurrencia de los CPT a nivel local, ganglionar y a distancia en 2.150 pacientes con los CPT tratados en una institución desde 1940 hasta 1997. Después de 20 años de seguimiento, se descubrieron MG en el postoperatorio en el 9%, y la RL y las MD ocurrieron en el 5 y el 4%, respectivamente. Tanto la recurrencia local como las metástasis a distancia son menos comunes en los CPT que en los CFT (fig. 14.8), aunque los casos postoperatorios de metástasis ganglionares son más frecuentes en los CPT. Otra serie de 1.020 pacientes diagnosticados entre 1990 y 2000 demostró una tasa de recurrencia de solo el 1,4%, y la mayoría de estas recaídas (80%) ocurrieron dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico.²¹⁹

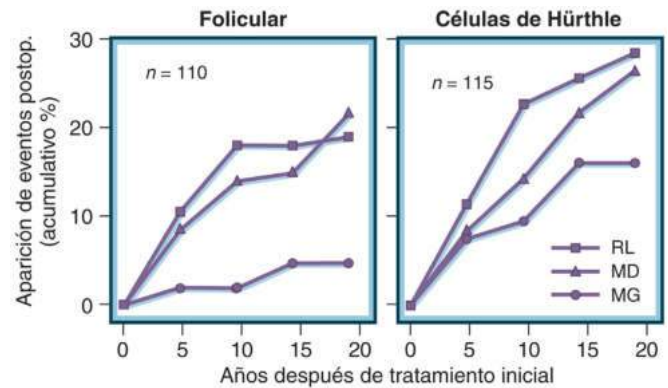
Las tasas de mortalidad por causa específica (ME) para el cáncer diferenciado de tiroides se muestran en la figura 14.9. Las tasas de ME para un CPT fueron del 2% a los 5 años, del 4% a los 10 años y del 5% a los 20 años. Entre los que tenían un CPT letal, el 20% de las muertes ocurrieron en el primer año después del diagnóstico y el 80% de las muertes ocurrieron dentro de los 10 años. La tasa de supervivencia por causa específica a los 25 años del 95% para los CPT fue significativamente mayor que las tasas del 79, el 71 y el 66% observadas con los CMT, el cáncer de células de Hürthle (CCH) y los CFT, respectivamente.¹⁶³ Resultados de supervivencia según el sistema de estadificación TNM de la octava edición de 2017 se evaluaron retrospectivamente en dos grandes cohortes de registro de EE. UU. (Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] y National Cancer Data Base [NCDB]).²²⁰ La supervivencia específica a la enfermedad (SEE) a los 5 años fue del 99,7 al 96,6% para el estadio I, del 96,7 al 88% para el estadio II, del 85,2 al 74,3% para el estadio III y del 66,9 al 49,5% para los pacientes en estadio IV. La figura 14.10 muestra la distribución de las poblaciones de cáncer papilar de tiroides SEER y NCDB de acuerdo con las ediciones TNM séptima y octava. La figura 14.11 ilustra las tasas de SEE de acuerdo con el sistema de estadificación TNM octava edición.

Predicción de recurrencia del cáncer papilar de tiroides

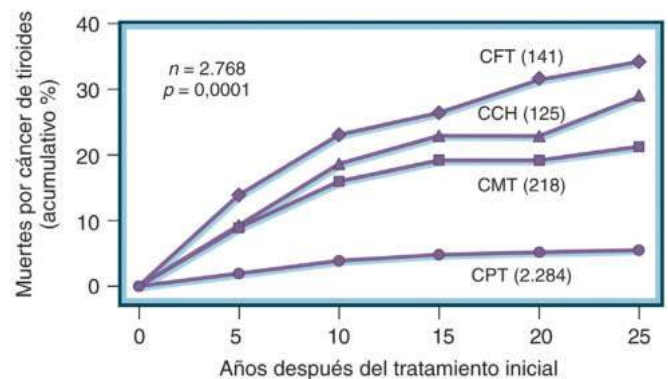
Es probable que solo una fracción (~15-25%) de los pacientes con CPT experimente una recaída de la enfermedad, e incluso menos



• **Figura 14.7** Desarrollo de metástasis ganglionares del cuello, recurrencias locales y metástasis a distancia en los primeros 20 años después de la cirugía definitiva para el cáncer papilar de tiroides (CPT) o el cáncer medular de tiroides (CMT) realizada en la Mayo Clinic desde 1940 hasta 1997. Basado en 2.150 CPT consecutivos (izquierda) y 194 pacientes con CMT (derecha) con resección quirúrgica completa (es decir, sin enfermedad residual macroscópica) y sin metástasis a distancia en el examen inicial. *Postop.*, postoperatorio.



• **Figura 14.8** Desarrollo de metástasis ganglionares del cuello (MG), recurrencias locales (RL) y metástasis a distancia (MD) en los primeros 20 años después de la cirugía radical para el cáncer de tiroides folicular (CFT) o el cáncer de células de Hürthle (CCH) realizado en la Mayo Clinic desde 1940 hasta 1997. Basado en 110 pacientes consecutivos con CFT (izquierda) y 115 pacientes con CCH (derecha) que tenían resección quirúrgica completa y no tenían metástasis a distancia en el examen inicial. *Postop.*, postoperatorio.



• **Figura 14.9** Tasas acumuladas de mortalidad por causas específicas para pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en los primeros 25 años después del tratamiento con cirugía inicial realizada en la Mayo Clinic desde 1940 hasta 1997. Basado en 2.768 pacientes tratados consecutivamente (2.284 con cáncer papilar de tiroides [CPT], 141 con cáncer folicular de tiroides [CFT], 125 con cáncer de células de Hürthle [CCH] y 218 con cáncer medular de tiroides [CMT]).

(~5%) finalizarán con un resultado letal. Los pacientes excepcionales que tienen un curso agresivo tienden a experimentar una recaída temprana, y las pocas muertes generalmente ocurren dentro de los 5 a 10 años del diagnóstico.¹⁶³ Se han utilizado análisis multivariable para identificar variables predictivas de ME.²²¹⁻²²³ El aumento de la edad del paciente y la presencia de invasión extratiroidea (especialmente la invasión extratiroidea macroscópica) son factores pronósticos independientes en todos los estudios.

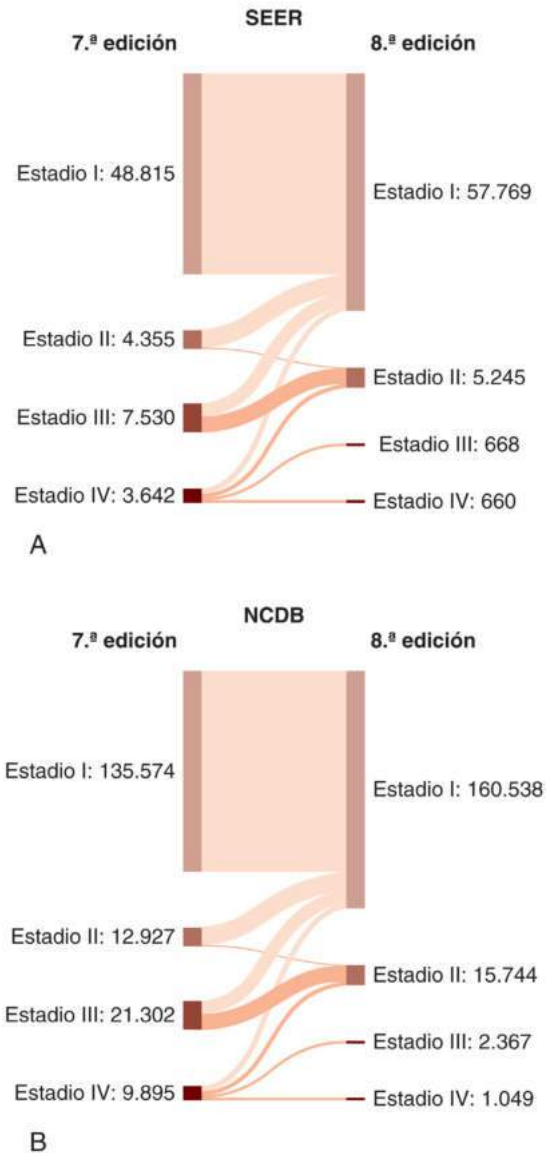
La presencia de metástasis a distancia iniciales y el gran tamaño del tumor primario también son variables significativas en la mayoría de los estudios,^{163,221,223} y algunos grupos^{163,221,222,224} han informado de que el grado histopatológico (grado de diferenciación) es una variable independiente. La integridad de la resección tumoral inicial (estado postoperatorio) también es un predictor de mortalidad.^{221,223} La presencia de metástasis ganglionares iniciales del cuello, aunque relevante para la recurrencia ganglionar futura, sorprendentemente no influye en la tasa de ME (fig. 14.12).^{163,223}

Se han ideado varios sistemas de puntuación basados en estos indicadores pronósticos significativos. Cada sistema le permite a uno asignar a la mayoría de los pacientes con CPT ($\geq 80\%$) a un grupo de bajo riesgo, en el que la tasa de ME a los 25 años es inferior al 2%, y los demás (una pequeña minoría) a un grupo de alto riesgo grupo, en el que se observan casi todas las muertes relacionadas con el cáncer. En general, estos sistemas proporcionan predicciones de eventos postoperatorios comparables a los del sistema de estadificación TNM aceptado internacionalmente.²²⁵

Un índice de puntuación ideado para asignar pacientes con CPT a grupos de riesgo pronóstico²²⁶ se denominó esquema AGES por las cuatro variables independientes: edad del paciente, grado tumoral, extensión del tumor (invasión local, metástasis a distancia) y tamaño del tumor. Con el uso de dicho sistema de puntuación, el 86% de los pacientes estaban en el grupo de riesgo mínimo (puntuación AGES < 4) y experimentaron una tasa de ME a 20 años de solo el 1%. Por el contrario, los pacientes con puntuaciones AGES de 4 o más (alto riesgo; 14% del total) tenían una tasa de ME a 20 años del 36%. Dichos sistemas de puntuación de pronóstico permiten aconsejar a los pacientes y ayudar en la planificación de programas de manejo postoperatorio individualizados en CPT.^{223,226}

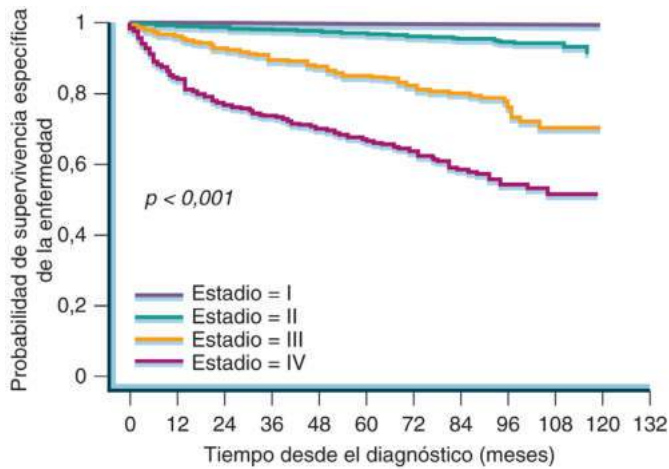
Aunque el esquema AGES tenía el potencial de una aplicación universal, algunos centros no podían incluir la variable de diferenciación (G), porque sus patólogos quirúrgicos no reconocían los tumores de los CPT de grado más alto.²²⁵ En consecuencia, se diseñó un sistema de puntuación de pronóstico para predecir las tasas de mortalidad de los CPT con el uso de variables candidatas que incluyeron la integridad de la resección tumoral primaria, pero que excluyeron el grado histológico.²²³ El análisis del modelo de Cox y la selección de variables escalonadas condujeron a un modelo de pronóstico final que incluía cinco variables: metástasis, edad, integridad de la resección, invasión y tamaño. Este modelo se denominó sistema de puntuación de pronóstico MACIS. La puntuación final utilizó un cálculo de $(3,1 [edad \leq 39 \text{ años}] + 0,08 \times edad [edad \geq 40 \text{ años}]) + (0,3 \times \text{tamaño del tumor [en centímetros]}) + (1 [\text{si el tumor no se resecó completamente}]) + (1 [\text{si es localmente invasivo}]) + (3 [\text{si hay metástasis a distancia presentes}])$.

Como se ilustra en la figura 14.13, el sistema de puntuación MACIS permite la identificación de grupos de pacientes con un amplio rango de riesgo de muerte por CPT. Las tasas de supervivencia por causas específicas a 20 años para pacientes con puntuaciones MACIS de menos de 6, de 6 a 6,99, de 7 a 7,99 y 8+ fueron del 99, el 89, el 56 y el 27%, respectivamente ($p < 0,0001$). Cuando se consideró la tasa de mortalidad acumulada por todas las causas de muerte, aproximadamente el 85% de los pacientes con CPT con puntuaciones de AGES por debajo de 4 o puntuaciones de MACIS por debajo de 6 no tuvieron una tasa de mortalidad en exceso sobre las tasas pronosticadas para los sujetos de control.^{223,226}

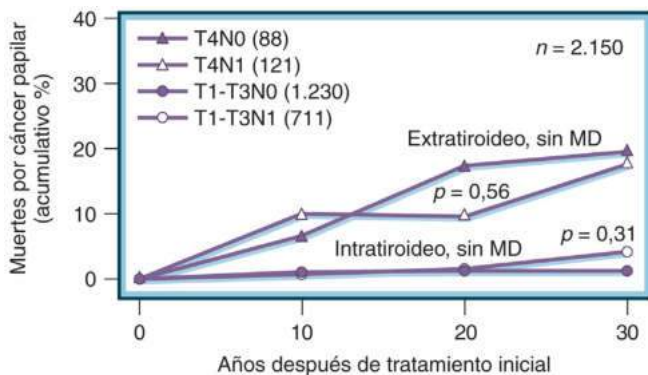


• **Figura 14.10** Diagrama de flujo aluvial que representa la reestadificación de cohortes de pacientes desde la séptima hasta la octava edición del sistema de estadificación de tumores, ganglios, metástasis (TNM) de la American Joint Commission on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) en (A) programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) y (B) National Cancer Database (NCDB). Los números representan el número absoluto de pacientes dentro de cada estadio, con un ancho de línea de flujo proporcional al número de pacientes que se mueven a una nueva clasificación de estadios. (Reproducido a partir de Pontius LN, Oyekunle TO, Thomas SM, et al. Projecting survival in papillary thyroid cancer: a comparison of the seventh and eighth editions of the American Joint Commission on Cancer/Union for International Cancer Control Staging Systems in two contemporary national patient cohorts. *Thyroid*. 2017;27:1408–1416.)

Debe enfatizarse que las cinco variables en la puntuación MACIS son fáciles de definir después de la operación primaria; en consecuencia, el sistema se puede aplicar en cualquier entorno clínico. El sistema MACIS puede usarse para aconsejar a pacientes con CPT individual, y puede ayudar a guiar la toma de decisiones con respecto a la intensidad del seguimiento postoperatorio del tumor y la idoneidad de la terapia adyuvante con yodo radiactivo. Debido a que las variables CIS (resección completa, invasión y tamaño) requieren información obtenida en la cirugía, el sistema no debe usarse para decidir la extensión de la cirugía primaria.^{227,228}

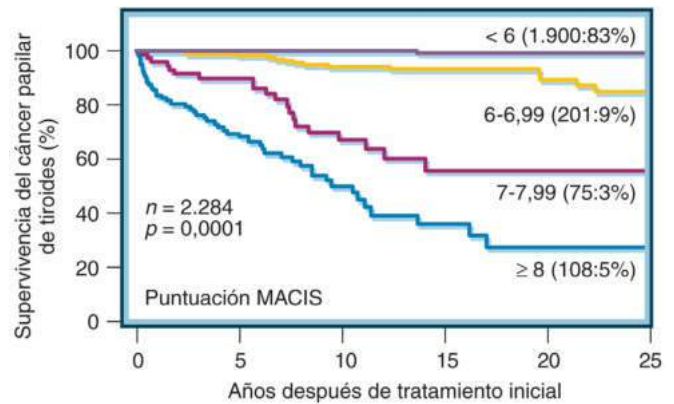


• **Figura 14.11** Curvas de supervivencia específica de la enfermedad no ajustadas para pacientes con cáncer papilar de tiroides (CPT) en el programa SEER utilizando los modelos de la octava edición de estadificación TNM de la AJCC/UICC. (Reproducido a partir de Pontius LN, Oyekunle TO, Thomas SM, et al. Projecting survival in papillary thyroid cancer: a comparison of the seventh and eighth editions of the American Joint Commission on Cancer/Union for International Cancer Control Staging Systems in two contemporary national patient cohorts. *Thyroid*. 2017;27:1408–1416.)



• **Figura 14.12** Falta de influencia de las metástasis ganglionares en la cirugía inicial sobre la mortalidad acumulada por cáncer papilar de tiroides en 1.941 pacientes con tumores intratiroideos T1 a T3 patológicos (completamente confinados a la glándula tiroidea) y 209 pacientes T4 patológicos con tumores extratiroideos (localmente invasivos). Todos los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico inicial en la Mayo Clinic desde 1940 hasta 1997. MD, metástasis a distancia.

Una consideración importante para los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado es que el riesgo de *recurrencia* del cáncer de tiroides es mayor que el riesgo de *muerte* relacionada con el cáncer de tiroides. Para abordar esta importante deficiencia que afecta a la atención clínica, la ATA propuso un sistema de estratificación que predice el riesgo de recurrencia después del tratamiento inicial,¹ que debe tenerse en cuenta para la indicación de la administración postoperatoria de yodo radiactivo y para la estrategia de seguimiento posterior. La estratificación se basa en factores individuales de varios estudios e informa un riesgo continuo y creciente de recurrencia según cada factor (fig. 14.14). Ningún análisis multivariable está disponible hasta ahora. Es de destacar que la edad del paciente en el momento del tratamiento inicial no se tiene en cuenta para el riesgo de recurrencia, pero muchos otros factores pronósticos para la muerte por cáncer de tiroides también son pronósticos para el riesgo de recurrencia, como algunas características histológicas, el tamaño del

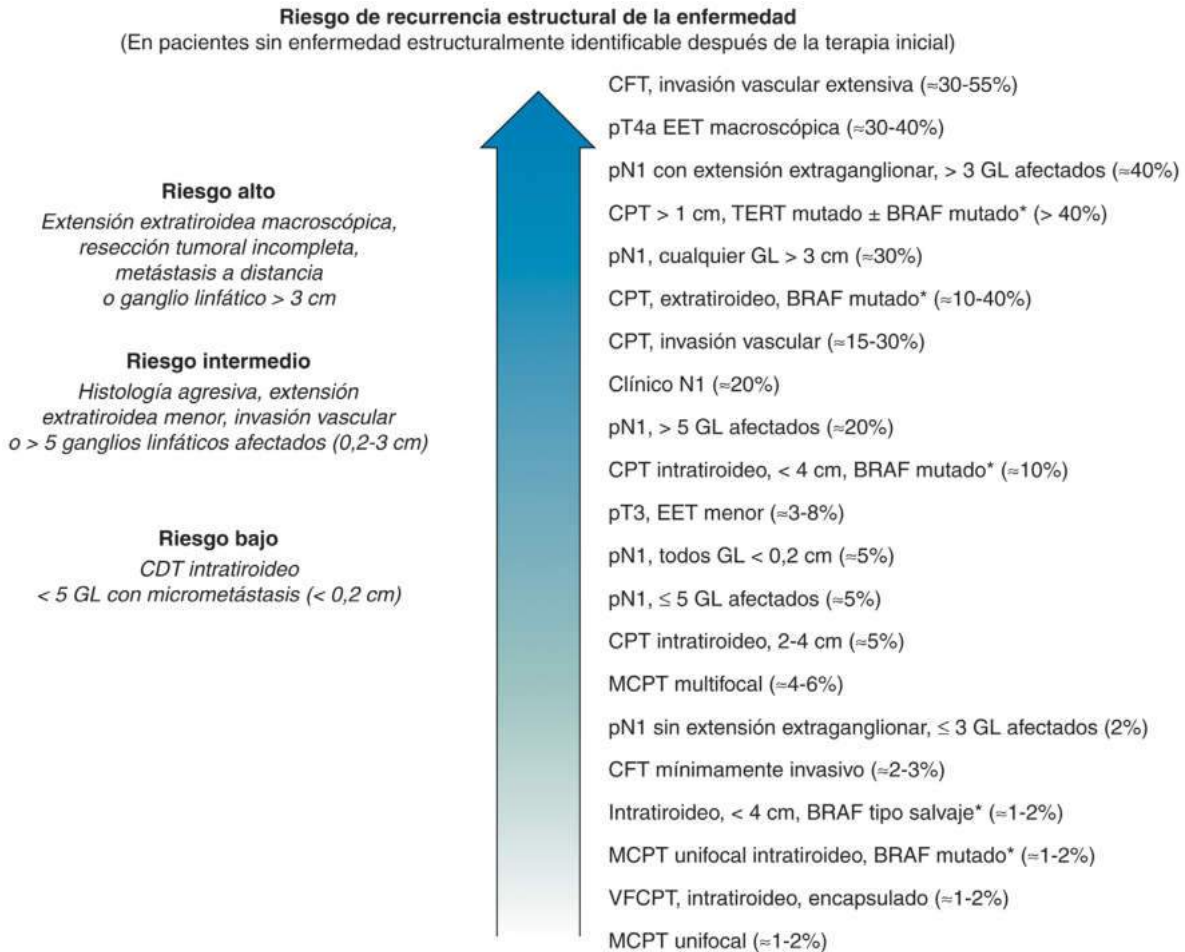


• **Figura 14.13** Causa de supervivencia específica según las puntuaciones MACIS (metástasis, edad, integridad de la resección, invasión y tamaño) de menos de 6, 6-6,99, 7-7,99 y ≥ 8 en una cohorte de 2.284 pacientes consecutivos con cáncer papilar de tiroides (CPT) sometidos a tratamiento inicial en la Mayo Clinic desde 1940 hasta 1997. Los números entre paréntesis representan los números y porcentajes de pacientes con CPT en cada uno de los cuatro grupos de riesgo.

tumor tiroideo, la extensión del tumor más allá de la cápsula tiroidea, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos y la presencia de enfermedad residual debido a la resección quirúrgica incompleta o la presencia de metástasis a distancia. La variante folicular encapsulada se asocia con un bajo riesgo de recurrencia. Los subtipos histológicos agresivos, la presencia de necrosis, un alto recuento mitótico y la invasión vascular están, por el contrario, asociados con un mayor riesgo. De hecho, el riesgo de recurrencia es mínimo ($< 2\%$) para el microcarcinoma papilar unifocal, pero mayor para el microcarcinoma papilar multifocal ($\sim 4\%$), y aumenta con el tamaño del tumor tiroideo, pero sigue siendo bajo ($\sim 5\%$) en pacientes con un tumor intratiroideo de 3 a 4 cm sin extensión más allá de la cápsula tiroidea.²²⁹

El impacto pronóstico de la extensión extracapsular tiroidea es bajo en los microcarcinomas papilares que se clasifican como N0. Este riesgo aumenta con el tamaño del tumor tiroideo y con la magnitud de la extensión.²³⁰⁻²³² La afectación mínima de los ganglios linfáticos (es decir, menos de tres metástasis ganglionares < 2 mm cada una) se asocia con un bajo riesgo de recurrencia. Este riesgo aumenta nuevamente con el número de metástasis en los ganglios linfáticos, con el tamaño de las metástasis y con la presencia de extensión extraganglionar.^{153,154,233} Por tanto, la mínima afectación de los ganglios linfáticos que generalmente se encuentra en la disección profiláctica de los ganglios linfáticos puede tener un impacto pronóstico mínimo y no puede cambiar la indicación para el tratamiento postoperatorio con yodo radiactivo. Sin embargo, las metástasis de ganglios linfáticos grandes (> 3 cm) que generalmente son palpables y se visualizan fácilmente en la ecografía del cuello y con frecuencia son múltiples y están asociadas con la extensión ganglionar extracapsular tienen un impacto pronóstico importante sobre la recurrencia que puede ocurrir hasta en el 40% de los pacientes.

El riesgo de recurrencia del CPT también está asociado con el perfil molecular y con la presencia de la mutación *BRAF* que se asocia a un mayor riesgo de recurrencia para la mayoría de las etapas del tumor.^{111,234,235} Este riesgo es aún mayor cuando las mutaciones *BRAF* y *TERT* están presentes en el tumor.^{111,193} Cada una de estas características está asociada con un riesgo de recurrencia tumoral, que puede variar desde menos del 2% hasta más del 40%. Para fines prácticos, los casos se pueden dividir en tres grupos discretos en función de su riesgo estimado de recurrencia (bajo, $< 5\%$; intermedio, 5-20%; alto, $> 20\%$), y el grupo al que se asigna el caso puede ser utilizado como guía para planificar el tratamiento posterior y el seguimiento



• **Figura 14.14** Riesgo de recurrencia del cáncer de tiroides diferenciado. CDT, cáncer diferenciado de tiroides; CFT, cáncer folicular de tiroides; CPT, cáncer papilar de tiroides; EET, extensión extratiroidea; GL, ganglio linfático; MCPT, microcarcinoma papilar de tiroides; VFCPT, variante folicular del cáncer papilar de tiroides. (Tomado de Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.)

(tabla 14.7). (Véase también «Predicción de pronósticos para el cáncer folicular de tiroides».)

Cáncer folicular de tiroides

La OMS define el cáncer folicular de tiroides como un tumor epitelial maligno caracterizado por la diferenciación de células foliculares y la ausencia de las características nucleares típicas del CPT.¹⁴⁷ Esta definición excluye la variante folicular del CPT, y también es habitual excluir tanto el cáncer poco diferenciado²³⁶ como el raro cáncer mixto medular y folicular.²³⁷

Por tanto, el CFT es una neoplasia relativamente rara cuya identificación requiere la invasión de la cápsula, los vasos sanguíneos o la tiroides adyacente. En las encuestas epidemiológicas iniciales, el CFT constituía del 5 al 50% de los cánceres diferenciados de tiroides y tendía a ser más común en áreas con deficiencia de yodo.²³⁸ Los criterios de diagnóstico cambiantes y los aumentos en la incidencia de los CPT asociados con la suplementación de yodo en la dieta han reducido la frecuencia de los diagnósticos de CFT. Los datos del programa SEER de 1980 a 2009 muestran tasas de incidencia de CFT (1,19 por cada 100.000 mujer-años, 0,55 por cada 100.000 hombre-años) que son marcadamente más bajas que los de los CPT (9,21 por 100.000 mujer-años, 3,1 por 100.000 hombre-años).²³⁹

La apariencia microscópica del CFT varía desde folículos bien formados hasta un patrón de crecimiento predominantemente sólido.¹⁴⁶ Pueden ocurrir folículos mal formados y patrones atípicos (p. ej., cribiforme), y pueden coexistir múltiples tipos arquitectónicos. El CFT se divide mejor en tres categorías según el grado de invasividad: 1) mínimamente invasivo o encapsulado; 2) angioinvasivo encapsulado, y 3) ampliamente invasivo. El CFT mínimamente invasivo es un tumor encapsulado cuyo patrón de crecimiento se asemeja al de un adenoma trabecular o sólido microfolicular o atípico. El diagnóstico de malignidad depende de la demostración de invasión capsular. Por tanto, los criterios para la invasión deben ser estrictos.^{146,147} La interrupción de la cápsula debe involucrar todo el espesor para calificar como invasión capsular. La penetración de solo la mitad interna o la presencia de células tumorales incrustadas en la cápsula no califica para el diagnóstico del CFT. Los focos de invasión capsular deben distinguirse de la rotura capsular que puede resultar de la AAF. El acrónimo WHAFFT (alteraciones histológicas preocupantes después de la AAF de la tiroides) se aplica a dichos cambios.²⁴⁰ Se puede requerir un muestreo histológico extenso para distinguir los CFT mínimamente invasivos de los adenomas foliculares, y la capacidad de discriminar entre los dos varía sustancialmente de un patólogo a otro.²⁴¹ El diagnóstico de malignidad de estos tumores puede ser difícil y no reproducible entre los patólogos, y la inmunohistoquímica

TABLA 14.7 Sistema de estratificación de riesgos de la American Thyroid Association (ATA) de 2015

ATA de riesgo bajo	<p>Cáncer papilar de tiroides (con todo lo siguiente):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin metástasis locales o a distancia • Todo el tumor macroscópico ha sido resecado • Sin invasión tumoral de tejidos o estructuras locorregionales • El tumor no tiene una histología agresiva (p. ej., células altas, variante <i>hobnail</i>, cáncer de células cilíndricas) • Si se administra ¹³¹I, no hay focos metastásicos que capten RAI fuera del lecho tiroideo en la primera exploración RAI con rastreo corporal total postratamiento • Sin invasión vascular • Clínica N0 o ≤ 5 micrometástasis patológicas N1 (< 0,2 cm en la dimensión más grande) <p>Variante folicular encapsulada intratiroidea del cáncer papilar de tiroides</p> <p>Cáncer folicular de tiroides intratiroideo bien diferenciado, con invasión capsular e invasión vascular nula o mínima (< 4 focos)</p> <p>Microcarcinoma papilar intratiroideo, unifocal o multifocal, incluido <i>BRAF</i>^{V600E} mutado (si se conoce)</p>
ATA de riesgo intermedio	<p>Invasión microscópica del tumor en los tejidos blandos peritiroideos</p> <p>Focos de captación de RAI en el cuello en la primera exploración RAI con rastreo corporal total</p> <p>Histología agresiva (p. ej., células altas, variante <i>hobnail</i>, cáncer de células cilíndricas)</p> <p>Cáncer papilar de tiroides con invasión vascular N1 clínico o > 5 N1 patológico con todos los ganglios linfáticos involucrados < 3 cm en la dimensión más grande</p> <p>Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y <i>BRAF</i>^{V600E} mutado (si se conoce)</p>
ATA de riesgo alto	<p>Invasión macroscópica del tumor en los tejidos blandos peritiroideos (extensión extratiroidea macroscópica)</p> <p>Resección tumoral incompleta</p> <p>Metástasis a distancia</p> <p>Tioglobulina sérica postoperatoria sugestiva de metástasis a distancia</p> <p>N1 patológico con cualquier ganglio linfático metastásico ≥ 3 cm en la dimensión más grande</p> <p>Cáncer de tiroides folicular con invasión vascular extensa (> 4 focos de invasión vascular)</p>

ATA, American Thyroid Association; RAI, yodo radiactivo.

Tomado de Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1–133.

con marcadores como TPO, galectina 3 o HMBE1 puede ayudar para este propósito,¹⁰⁶ pero estas técnicas no mejoraron de manera fiable la precisión en caso de hallazgos sospechosos. Los estudios globales de expresión génica con la tecnología de micromatrices y, más recientemente, el clasificador de expresión génica o un panel de mutaciones genéticas pueden ayudar a diferenciar los tumores foliculares malignos de los benignos.²⁴²

El CFT mínimamente invasivo con invasión vascular (angioinvasivo encapsulado, definido por algunos autores como moderadamente invasivo) también debe distinguirse de los CFT mínimamente invasivos con solo invasión capsular, porque dicha invasión aumenta el riesgo de recurrencia y metástasis. La diseminación vascular debe diagnosticarse incluso cuando solo hay un foco único de angioinvasión. La invasión de vasos sanguíneos manifiestamente evidente casi nunca se ve.

En contraste, la forma rara y ampliamente invasiva del CFT se puede distinguir fácilmente de las lesiones benignas. Aunque el tumor puede estar parcialmente encapsulado, los márgenes son infiltrantes incluso en el examen general, y la invasión vascular a menudo es extensa. Las características estructurales son variables, pero siempre hay un elemento folicular. Cuando la diferenciación folicular es poca o ausente, o en presencia de componentes trabeculares, insulares o sólidos, el tumor puede clasificarse como un cáncer poco diferenciado (v. más adelante).^{146,236} También se pueden ver cambios de células claras focales o extensos en el análisis histológico. Se ha descrito una variante rara de células claras del CFT en la que la acumulación o dilatación de glucógeno del retículo endoplásmico granular es responsable de las células claras.²⁴³

Patogenia molecular del cáncer folicular de tiroides

Todavía no existe un paradigma aceptado para la patogenia del CFT. Una patogenia de adenoma a cáncer de varios pasos, similar a la del cáncer de colon y otros adenocarcinomas, no se acepta universalmente, porque los patólogos no reconocen el cáncer folicular *in situ*, y la documentación de la evolución de adenoma a cáncer es rara. Sin embargo, varios hechos sobre la patogenia del CFT están firmemente establecidos.^{111,160,244,245} En primer lugar, la mayoría de los adenomas foliculares y todos los CFT son probablemente de origen monoclonal. En segundo lugar, la activación de oncogenes, particularmente por mutación puntual del oncogén *RAS*, es común tanto en adenomas foliculares (~20%) como en el CFT (~40%), lo que respalda el papel de estas mutaciones en la oncogenia temprana.^{245,246} Esta coincidencia sugiere que el AFT y el CFT están etiológicamente relacionados o, más específicamente, que los AFT son neoplasias premalignas que pueden (al menos en algunos casos, pero probablemente no en todos) progresar para convertirse en un CFT.²⁴⁵ Además, el hecho de que las mutaciones *RAS* son comunes en los AFT, el CFT y la VFCPT implica que todas estas neoplasias con patrón folicular comparten una patogenia común.²⁴⁷ Los oncogenes *RET* y *BRAF* no parecen estar involucrados en tumores foliculares.^{111,160,248} En tercer lugar, las anomalías citogenéticas y la evidencia de pérdida genética son más comunes en el CFT que en el CPT, y también ocurren en los adenomas foliculares.^{244,248}

De las anomalías citogenéticas descritas en el CFT, las más comunes son deleciones, deleciones parciales y reordenamientos de deleciones que involucran el brazo p del cromosoma 3. La pérdida de heterocigosidad (LOH) en el cromosoma 3p parece estar limitada al CFT, porque no hay evidencia de que la LOH en 3p se haya encontrado en adenomas foliculares o en el CPT. Se detecta una translocación, t(2;3)(q13;p25), que da como resultado la fusión de los dominios de unión al ADN del factor de transcripción tiroideo PAX8 a dominios del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas γ 1 (PPAR γ 1) en un 30% (rango 11–63%) de los CFT, el 10% de los adenomas foliculares y un porcentaje menor de los VFCPT.^{249–253} PAX8 codifica un factor de transcripción de caja emparejada que se expresa altamente en las células foliculares tiroideas, donde juega un papel clave en su desarrollo.^{254,255} El gen de fusión mencionado anteriormente, por tanto, da como resultado una mayor expresión de PPAR γ .²⁵⁶ Las fusiones *CREB3L2-PPAR γ* también se han descrito en un pequeño número de CFT,²⁵⁷ lo que sugiere que PPAR γ puede desempeñar un papel en el desarrollo de estos tumores. En comparación con los CFT clásicos, los CFT

PAX8-PPAR γ se diagnostican con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes, y es más probable que estén asociados con la invasión vascular, aunque su comportamiento clínico es relativamente indolente.²⁵¹ Los perfiles de expresión génica de los tumores *PAX8-PPAR γ* también son distintivos, lo que refleja la acción transcripcional de la proteína de fusión *PAX8-PPAR γ* .²⁵⁸

También es probable que los genes que codifican los componentes de la vía de señalización PI3K/PTEN/AKT estén genéticamente alterados o epigenéticamente silenciados en los CFT.²⁵⁹ Las mutaciones somáticas que involucran al gen supresor tumoral *PTEN* se encuentran en 1 de cada 10 CFT esporádicos,²⁶⁰ y las mutaciones *PTEN* de línea germinal están asociadas con el síndrome de Cowden. Hasta el 10% de todos los CFT también albergan mutaciones activadoras de PIK3CA.²⁶¹

Las mutaciones del promotor *TERT* también se encuentran en algunos CFT, y están asociadas con enfermedades agresivas y mal pronóstico.¹⁹² Curiosamente, también se han encontrado mutaciones del promotor *TERT* en un pequeño subconjunto de AFT y adenomas atípicos. Algunos de estos tumores finalmente mostraron un comportamiento similar al cáncer, lo que aumenta la posibilidad de que las mutaciones *TERT* puedan ser un biomarcador potencial del CFT para su uso en casos con características histológicas no diagnósticas.²⁶²

En un estudio genómico reciente de AFT, CFT y CPT,²⁶³ los transcriptomas del AFT, CFT mínimamente invasivo y VFCPT no invasivo demostraron ser indistinguibles, mientras que el VFCPT infiltrante fue más similar al transcriptoma clásico del CPT.²⁶³ Estos hallazgos se suman a la opinión de que los tumores con patrón folicular se caracterizan por una patogenia común de tipo *RAS*-like. La fuerte relación biológica entre la VFCPT y el CFT también se ha confirmado por el perfil de expresión de miARN, que reveló la expresión regulada por incremento de miR-182-5p y miR-183-5p exclusivamente en estos histotipos de cáncer de tiroides.^{118,264,265} Casi el 90% de los miARN que se encontraron que estaban desregulados en el CFT estaban desregulados de manera similar en los adenomas foliculares (AF), incluidos miR-182-5p, miR-183-5p y miR-96, que estaban regulados positivamente, y miR-1247, que fue regulado negativamente con respecto a los niveles encontrados en los tejidos normales de la tiroides.²⁶⁴ En contraste, la regulación negativa de miR-150 parecía ser un cambio específico del CFT²⁶⁴ y puede funcionar como un gen supresor en las células tumorales al inhibir la vía RAB11A/WNT/ β -catenina.²⁶⁶ Tres miARN bien caracterizados, miR-146b-5p, miR-221-3p y miR-222-3p, se regulan generalmente en CFT, CPT y CAT. Por tanto, su desregulación parece ser un evento temprano en el desarrollo de cánceres de tiroides derivados de células foliculares, que es esencial para mantener el proceso oncogénico.^{118,265,267}

Cáncer de células de Hürthle

Cuando más del 75% de las células en un CFT exhiben características de células Hürthle (u oncócicas), el tumor se clasifica como cáncer de células Hürthle (oncócicas).^{146,238} La versión actual de la clasificación de la OMS incluye este tumor como una entidad separada,¹⁴⁷ aunque en el pasado se consideraba una variante oxifila del CFT.¹⁶² La monografía AFIP ya declaró que «los tumores compuestos por este tipo de células tienen características citogenéticas macroscópicas, microscópicas y conductuales que los distinguen de todos los demás y justifican discutirlos en una sección separada».¹⁴⁶ Los perfiles mutacionales, transcripcionales y de número de copias de los CCH son distintos de los de CPT y de los CFT, lo que indica que el CCH es un tipo único de neoplasia maligna de tiroides. Las vías moleculares que diferencian el adenoma de células de Hürthle del CCH ampliamente invasivo incluyeron las vías PIK3CA-Akt-mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero) y la vía de Wnt/ β -catenina, lo que podría proporcionar una justificación para nuevas dianas para este tipo de malignidad.

Datos recientes han confirmado que las anomalías moleculares son diferentes de las encontradas en el cáncer folicular.²⁶⁸

Características de la presentación del cáncer folicular de tiroides

El CFT tiende a ocurrir en individuos mayores.²³⁸ La edad media en el diagnóstico del CFT (49 años) es ligeramente mayor que la del CPT y CPT con variantes foliculares (44 y 46 años, respectivamente).²⁶⁹ La mediana de edad de los pacientes con CCH es de unos 60 años. Como en la mayoría de los tumores malignos de tiroides, las mujeres superan en número a los hombres (> 2:1). La mayoría de los pacientes con CFT se presentan con un nódulo tiroideo indoloro, con o sin nodularidad tiroidea de fondo, y rara vez (2-8%) tienen linfadenopatía clínicamente evidente en su presentación.²³⁸ Las metástasis de los ganglios linfáticos en el cuello en el CFT son tan excepcionales que, «donde aparecen, deben contemplarse las posibilidades alternativas de cáncer papilar variante folicular, cáncer oncócico y cáncer poco diferenciado».¹⁴⁶ Los CCH son la excepción, ya que hasta un tercio de estos CFT tienen metástasis en los ganglios linfáticos cervicales en el momento del diagnóstico.²³⁸

En la mayoría de las series en las que se informaron tamaños del tumor, el promedio en los CFT y CCH fue mayor que los observados en los CPT.²⁷⁰ La extensión extratiroidea directa, por definición, no ocurre con los CFT mínimamente invasivos, pero es común en los pacientes raros con pacientes ampliamente invasivos. En el CFT, entre el 15 y el 27% de los pacientes pueden tener metástasis a distancia en la presentación.²³⁸ Los sitios más comunes para metástasis a distancia en el CFT son el pulmón y el hueso.²³⁸ Los huesos involucrados más frecuentemente son huesos largos (p. ej., fémur), huesos planos (particularmente la pelvis, el esternón y el cráneo) y las vértebras. Cuando una metástasis a distancia es la primera manifestación de la enfermedad, se debe obtener una prueba definitiva de su origen tiroideo, generalmente mediante una biopsia de una metástasis, antes de realizar cualquier cirugía de tiroides. Es inusual, pero posible, que los pacientes con CFT tengan tirotoxicosis causada por una carga tumoral masiva que produce la hormona tiroidea.²⁷¹

Riesgo de recurrencia y mortalidad por cáncer folicular de tiroides

Las tasas de recurrencia informadas en pacientes con CFT varían ampliamente, del 3 al 43,5%, y la recurrencia es más frecuente en el CFT ampliamente invasivo. Se observan tasas de recurrencia similares en el CCH (14-44%). Más de la mitad de todas las recurrencias de CFT se detectan dentro de los 3 años posteriores al diagnóstico, y el 80% se encuentran dentro de los primeros 6 años. La gran mayoría de las recurrencias (hasta el 85%) ocurren en sitios a distancia, pero también se pueden encontrar lesiones en el lecho tiroideo y los ganglios linfáticos regionales.

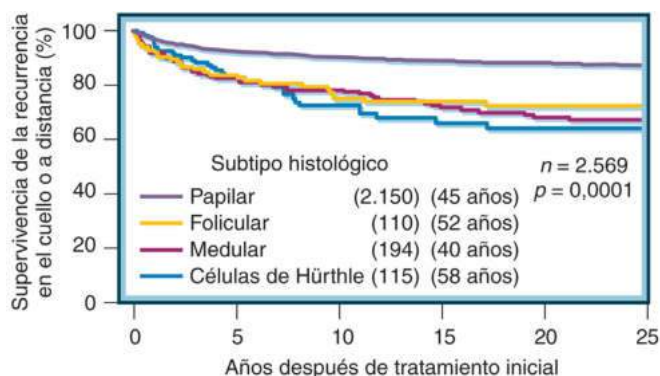
Las metástasis ganglionares son raras en el CFT típico, y la tasa de recurrencia ganglionar a los 20 años postoperatorios es la más baja entre el cáncer diferenciado de tiroides, alrededor del 2% (v. fig. 14.8), aunque es más alta (alrededor del 17%) en pacientes con CCH.²⁷² Cuando se tienen en cuenta las recurrencias en el cuello o en sitios a distancias, los pacientes con CCH (fig. 14.15) tienen el mayor número de recurrencias tumorales después de 10 a 20 años. Como se ilustra en la figura 14.8, se han producido recurrencias locales a los 20 años en el 20% de los CFT y el 30% de los CCH. Las tasas de metástasis a distancia comparables son del 23 y del 28%, respectivamente.

La tasa de mortalidad por CFT excede la de CPT (fig. 14.16). Las tasas de ME varían según el estadio TNM de presentación tanto en el CFT como en el CCH (fig. 14.17). Las tasas de mortalidad tienden a ser paralelas a las curvas para el desarrollo de metástasis a distancia

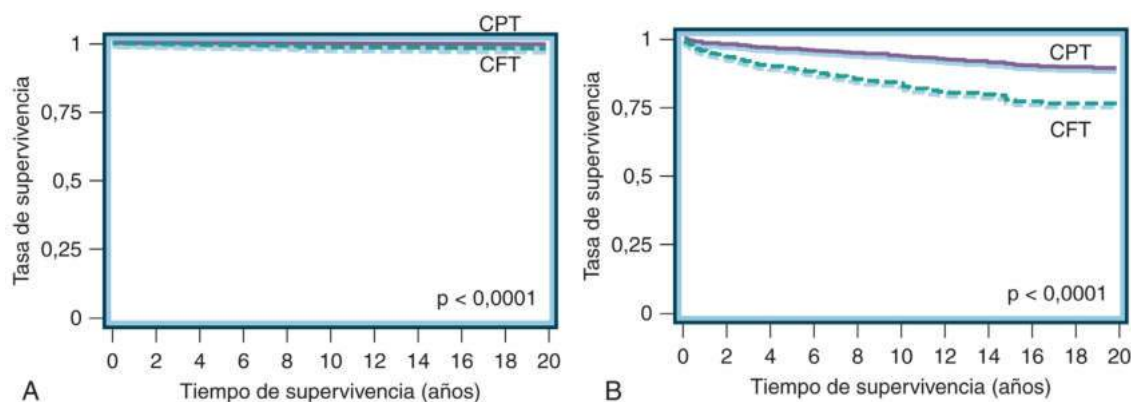
(v. fig. 14.8). En más de 50 años de experiencia en la Mayo Clinic, la tasa de mortalidad por CFT inicialmente excedió a la del CCH, pero entre 20 y 30 años después de la cirugía, no hay diferencias significativas en las tasas de supervivencia de causa específica entre el CFT y el CCH, ambos alrededor del 80% a los 20 años y del 70% a los 30 años poscirugía.²⁷⁰ Las curvas que representan la muerte por todas las causas difieren en el CFT y en el CCH. En promedio, los pacientes con CFT son aproximadamente 5 años más jóvenes, tienden a morir dentro de los primeros 10 años postoperatorios y tienen una alta tasa de mortalidad por todas las causas entre los 10 y los 30 años poscirugía. Las muertes relacionadas con el CCH ocurren gradualmente durante los primeros 15 años. Sin embargo, a los 25 años, el superviviente promedio de CCH tiene 84 años, y, para ese momento, la curva de supervivencia actuarial predeciría que casi el 50% de la cohorte tratada habría muerto por todas las causas.

Predicción de pronósticos para el cáncer folicular de tiroides

Los factores de riesgo que predicen el pronóstico en el CFT son similares a los reconocidos en el CPT²⁷³⁻²⁷⁶ e incluyen metástasis a distancia



• **Figura 14.15** Recurrencia postoperatoria (en cualquier localización) en los primeros 20 años después de la cirugía radical para el cáncer diferenciado de tiroides realizada en la Mayo Clinic de 1940 a 1997. Basado en 2.569 pacientes consecutivos (2.150 con cáncer papilar de tiroides, 110 con cáncer folicular de tiroides, 115 con cáncer de células Hürthle y 194 cáncer medular de tiroides) con resección tumoral completa y sin metástasis a distancia en la presentación. Las edades entre paréntesis representan la mediana de edad en el momento del diagnóstico para cada uno de los cuatro subtipos histológicos.



• **Figura 14.16** Comparación de la supervivencia específica de la enfermedad por tipo de cáncer (cáncer papilar de tiroides [CPT] frente a cáncer folicular de tiroides [CFT]) en pacientes de menos de 45 años (A) o de 45 años o más (B). (Reproducido a partir de Oyer SL, Fritsch VA, Lentsch EJ. Comparison of survival rates between papillary and follicular thyroid carcinomas among 36,725 patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123:94-100.)

en la presentación, edad avanzada en el momento del diagnóstico (> 45 años para la mayoría de los estudios), tumores primarios grandes (> 4 cm), la presencia y la extensión de invasión local (extratiroides), y la integridad de la escisión quirúrgica. En menor grado, el aumento del riesgo de mortalidad está asociado con el sexo masculino. El número de vasos involucrados (< 4 o ≥ 4) también tiene un valor pronóstico tanto para la supervivencia específica del cáncer como para la supervivencia libre de la enfermedad (fig. 14.18).^{238,275}

Las inconsistencias entre los resultados de diferentes estudios para predecir el pronóstico de los pacientes con CFT pueden reflejar el uso de diferentes sistemas de clasificación durante largos períodos de seguimiento, la calidad de las revisiones patológicas y/o los pequeños tamaños de muestra. Se han propuesto varios sistemas para estadificar el cáncer de tiroides. Algunos se desarrollaron únicamente para su uso con el CPT, otros se derivaron de datos sobre los CPT y los CFT (cáncer diferenciado de tiroides), y otros se desarrollaron para su uso con todos los tipos histológicos de cánceres de tiroides (incluidas las formas medulares y anaplásicas). El sistema AIM (edad, invasión, metástasis) es el único desarrollado específicamente para la estadificación del CFT. En algunos de estos sistemas, los pacientes con CFT se clasifican en una categoría de alto riesgo (GAMES [grado, edad, metástasis, extensión, tamaño], National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group [NTCTCSG]). Por el contrario, los sistemas de puntuación de pronóstico AMES (edad, metástasis, extensión, tamaño), Clinical Class, MACIS, AGES y varias versiones del sistema AJCC/UICC pTNM no incluyen la histología CFT como factor de riesgo independiente.²⁷⁴ El sistema AJCC/UICC pTNM (tumor, ganglios, metástasis) sigue siendo el sistema de estadificación más utilizado para el cáncer de tiroides y proporciona información pronóstica bastante precisa sobre los tumores (v. fig. 14.17). Uno de los criterios de estadificación más debatidos es el umbral de edad para definir la enfermedad de mayor riesgo. En la octava edición recientemente implementada del sistema de estadificación AJCC/UICC, el umbral se elevó de 45 a 55 años para evitar alentar el sobretreatment. Además, una reciente reevaluación del sistema de estadificación del cáncer de tiroides NTCTCSG mostró que un nuevo modelo para el CFT, con un umbral de 50 años, superó al sistema actual.²⁷⁷

Cáncer poco diferenciado

El cáncer de tiroides poco diferenciado es raro, representa menos del 5% de todos los cánceres de tiroides. Se ha definido como «un tumor de origen de células foliculares con atributos morfológicos y biológicos intermedios entre los cánceres diferenciados y anaplásicos de tiroides».¹⁴⁶ Una conferencia de consenso propuso los siguientes criterios

de diagnóstico (los *criterios de Turín*) para el cáncer poco diferenciado: 1) patrón de crecimiento sólido, trabecular e insular; 2) ausencia de las características nucleares convencionales de los cánceres papilares, y 3) presencia de al menos núcleos contorneados, actividad mitótica mayor de 3×10 campos de alta resolución y necrosis tumoral.²³⁶ De manera similar, en el cáncer bien diferenciado, necrosis, mitosis y atipia celular asociada con invasión vascular se consideran características de mal pronóstico y agresividad.^{39,274} La mayoría de los tumores mal diferenciados tienen más de 5 cm de diámetro en el momento del diagnóstico, con extensión extratiroidea e invasión de los vasos sanguíneos.

Las mutaciones *RAS* parecen ser una característica molecular común en tumores poco diferenciados, aunque se encontraron con una frecuencia muy variable y una amplia variación en tipos específicos de mutaciones *RAS*. La aparición de mutaciones de β -catenina en CTPD es controvertida, y varía del 0 al 32% de los

tumores. Finalmente, las mutaciones del promotor *TERT*, que se han descrito en un subconjunto de CTPD, se han propuesto como un marcador molecular de la desdiferenciación y progresión del tumor tiroideo, y se consideran una característica molecular de tumores agresivos. Las mutaciones del promotor *TERT* se encuentran en alrededor del 40% de los CTPD, particularmente en los que también albergan una mutación *BRAF* o *RAS* adicional. Las mutaciones de *TP53* se informan en el 10% de los casos, pero son más comunes en el cáncer anaplásico de tiroides (fig. 14.19).²⁷⁸ Recientemente, se ha demostrado un papel pronóstico de micro-ARN específicos en CTPD.

La edad media en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 55 años, y la relación mujer:hombre es de aproximadamente 2:1. El cáncer poco diferenciado es agresivo y puede ser letal. La captación de yodo radiactivo rara vez está presente, y la captación de FDG en el PET es frecuentemente alta. La producción de Tg en sangre puede ser menor que en los cánceres diferenciados. Las metástasis son comunes en los ganglios regionales y sitios a distancias (pulmón, hueso, cerebro). En una serie, el 56% de los pacientes murieron por su tumor dentro de los 8 años de la terapia inicial, aunque no todos han replicado estos hallazgos.^{236,279,280}

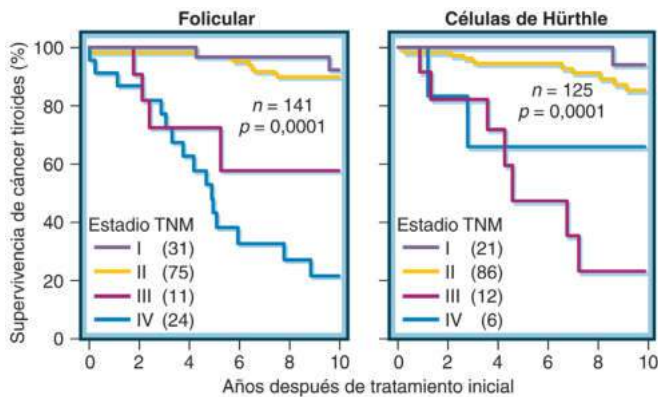
Cáncer indiferenciado (anaplásico)

El cáncer anaplásico constituye aproximadamente del 1 al 2% de todos los cánceres de tiroides, generalmente ocurre después de los 60 años y es ligeramente más común en mujeres que en hombres (1,3:1 a 1,5:1).²⁸¹ Este cáncer es altamente maligno, no encapsulado y se extiende ampliamente. La evidencia de invasión de estructuras adyacentes, como la piel, los músculos, los nervios, los vasos sanguíneos, la laringe y el esófago, es común. Las metástasis a distancia ocurren precozmente en el curso de la enfermedad en los pulmones, el hígado, los huesos y el cerebro.

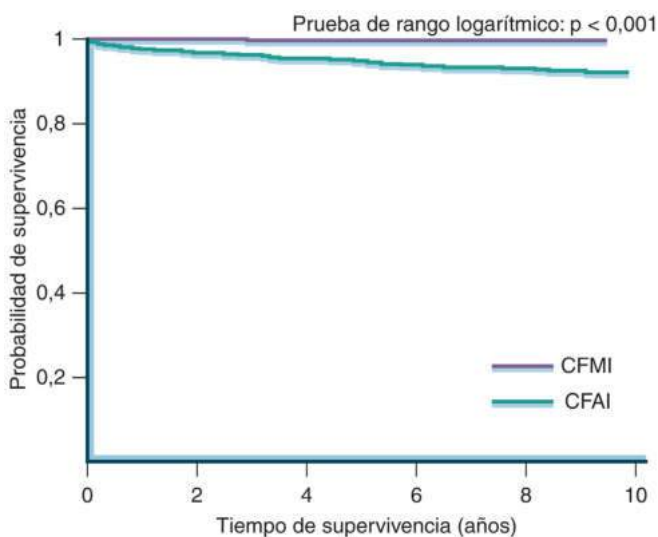
En el examen histopatológico, la lesión está compuesta por células atípicas que exhiben numerosas mitosis y forman una variedad de patrones. Se han descrito células fusiformes, pleomorfas, escamoides e incluso rabdoideas. Las áreas de necrosis e infiltración de polimorfocelulares son comunes, y la presencia de áreas de CPT o de CFT sugiere que pueden ser los precursores del cáncer anaplásico. La inmunohistoquímica revela que una proporción significativa de células son macrofágicas asociadas a tumores.^{282,283}

Las mutaciones del gen *TP53* están presentes en muchos (60-80%) cánceres indiferenciados, pero es posible que no se encuentren en el componente residual bien diferenciado, lo que sugiere que estas mutaciones ocurrieron después del desarrollo del tumor original y pueden haber jugado un papel clave en progresión tumoral.^{163,284} La mutación *BRAF* se encuentra principalmente en el cáncer anaplásico de tiroides con un componente papilar, y la mutación *RAS* se encuentra en el 20% o más de los cánceres anaplásicos de tiroides; la mutación *PIK3CA* es rara en el cáncer diferenciado de tiroides y se encuentra en el 23% de los cánceres anaplásicos de tiroides; finalmente, se encontraron reordenamientos de *ALK* aproximadamente en el 10% de los cánceres anaplásicos de tiroides.¹⁸⁴ Las mutaciones *BRAF* y *RAS* siguen siendo los principales impulsores genéticos de los cánceres de tiroides, pero se acumulan mutaciones adicionales en los CAT, incluidos los que afectan al promotor *TERT* (v. fig. 14.19), los genes de reparación de daños del ADN y los genes que codifican componentes de la vía *PIK3CA*-*PTEN*-*AKT*-*mTOR*, el complejo *SWI*-*SNF* o a las histometiltransferasas. Varias alteraciones pueden servir como marcadores pronósticos adversos en el CAT, incluidas las mutaciones *EIF1AX*, la pérdida del cromosoma 13q y la ganancia del cromosoma 20q.²⁷⁸

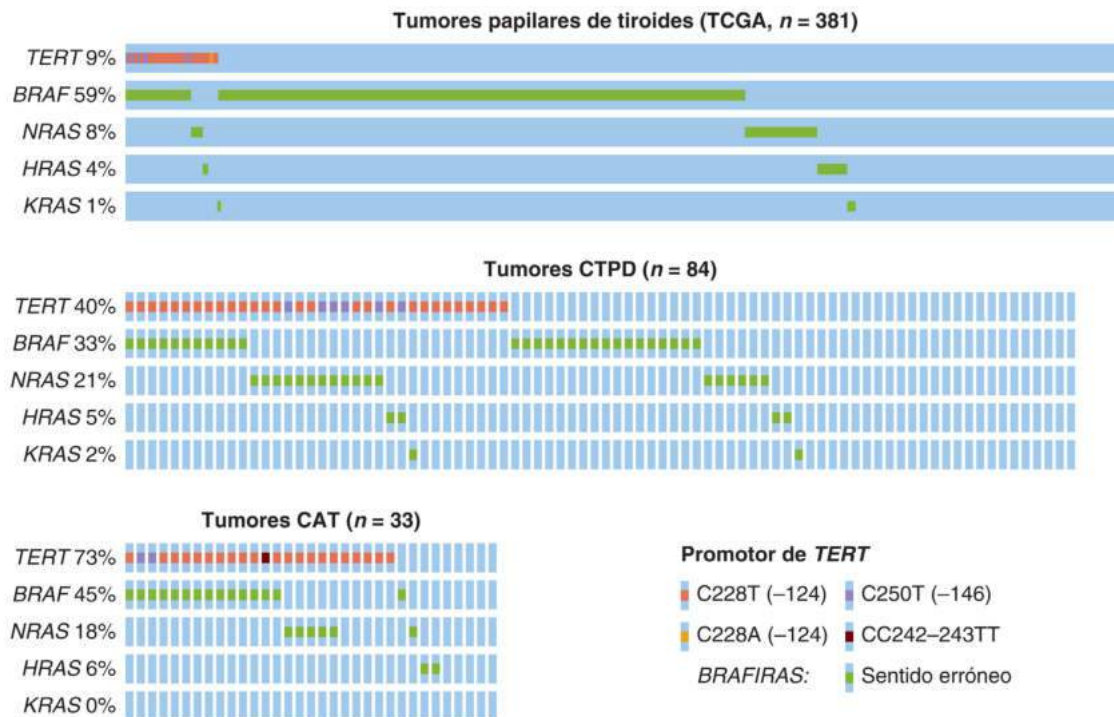
La presentación clínica habitual es el agrandamiento rápido, a menudo doloroso, de una masa que puede haber estado presente en la glándula tiroidea durante muchos años. El tumor invade las estructuras adyacentes, causando ronquera, estridor inspiratorio y dificultad para



• **Figura 14.17** Supervivencia por causas específicas según estadios patológicos de tamaño tumoral-ganglios-metástasis (pTNM) en una cohorte de 141 pacientes con cáncer folicular de tiroides (*panel izquierdo*) y 125 pacientes con cáncer de células de Hürthle (*panel derecho*) tratados en la Mayo Clinic de 1940 a 1997. Los números entre paréntesis representan el número de pacientes en cada grupo de estadios pTNM.



• **Figura 14.18** Supervivencia específica por enfermedad del cáncer folicular de tiroides mínimamente invasivo (CFMI) frente al cáncer folicular de tiroides ampliamente invasivo (CFAI). (Tomado de Goffredo P, Cheung K, Roman SA, et al. Can minimally invasive follicular thyroid cancer be approached as a benign lesion? A population-level analysis of survival among 1200 patients. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:767-772.)



• **Figura 14.19** Oncoprints de mutaciones del promotor *TERT*, *BRAF* y mutaciones de *RAS* (con tasa comunicada) en CPT de TCGA ($n = 381$), CTPD ($n = 84$) y CAT ($n = 33$). (Tomado de Landa I, Ibrahimipasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016;126:1052-1066.)

tragar. En el examen, la piel suprayacente a menudo está tibia y descolorida. La masa es tierna y a menudo se fija a estructuras adyacentes. Los ganglios linfáticos regionales están agrandados, y puede haber evidencia de metástasis a distancia. Los cánceres anaplásicos no acumulan yodo y normalmente no producen Tg; en la PET se encuentra habitualmente alta captación de FDG, que es la mejor herramienta para la estadificación del tumor y para el control de la eficacia del tratamiento.^{285,286}

El tratamiento debe iniciarse rápidamente para evitar la muerte por enfermedad infiltrante local y posible asfixia. Consiste en una resección quirúrgica del tejido tumoral presente en el cuello, cuando esto es factible, seguido de una combinación de radiación externa y quimioterapia. El pronóstico general para el CAT sigue siendo malo, a pesar de los avances recientes (fig. 14.20). La media de supervivencia global permanece alrededor de 3 a 5 meses, y de una supervivencia de 1 año, de aproximadamente el 20%. Los factores del paciente asociados con un peor pronóstico incluyen edad avanzada (> 60-70 años), sexo masculino, presencia de leucocitosis (> 10.000) y síntomas (como tumor de rápido crecimiento, dolor en el cuello, disnea, disfagia y ronquera).

Sin embargo, los paradigmas de tratamiento para el CAT están evolucionando rápidamente. Los pacientes con CAT *BRAF*-mutados ahora pueden ser tratados con una combinación de inhibidores selectivos de *BRAF* y *MEK*. Para los pacientes cuya enfermedad se consideró inicialmente irresecable, la respuesta a esta terapia combinada puede hacerlos elegibles para la cirugía. Para los pacientes interesados en participar en un ensayo clínico, se debe evaluar el tumor en busca de una amplia gama de mutaciones y fusiones. Esto ayuda a determinar si el paciente es adecuado para la inscripción en ensayos que prueban inhibidores selectivos, como los ensayos selectivos de *NTRK* o inhibidores de *RET*. Otras mutaciones conductoras identificadas pueden ayudar a identificar un ensayo clínico que sea apropiado para el paciente, particularmente a medida que se dispone de terapias más específicas.²⁸⁷

Cáncer medular de tiroides

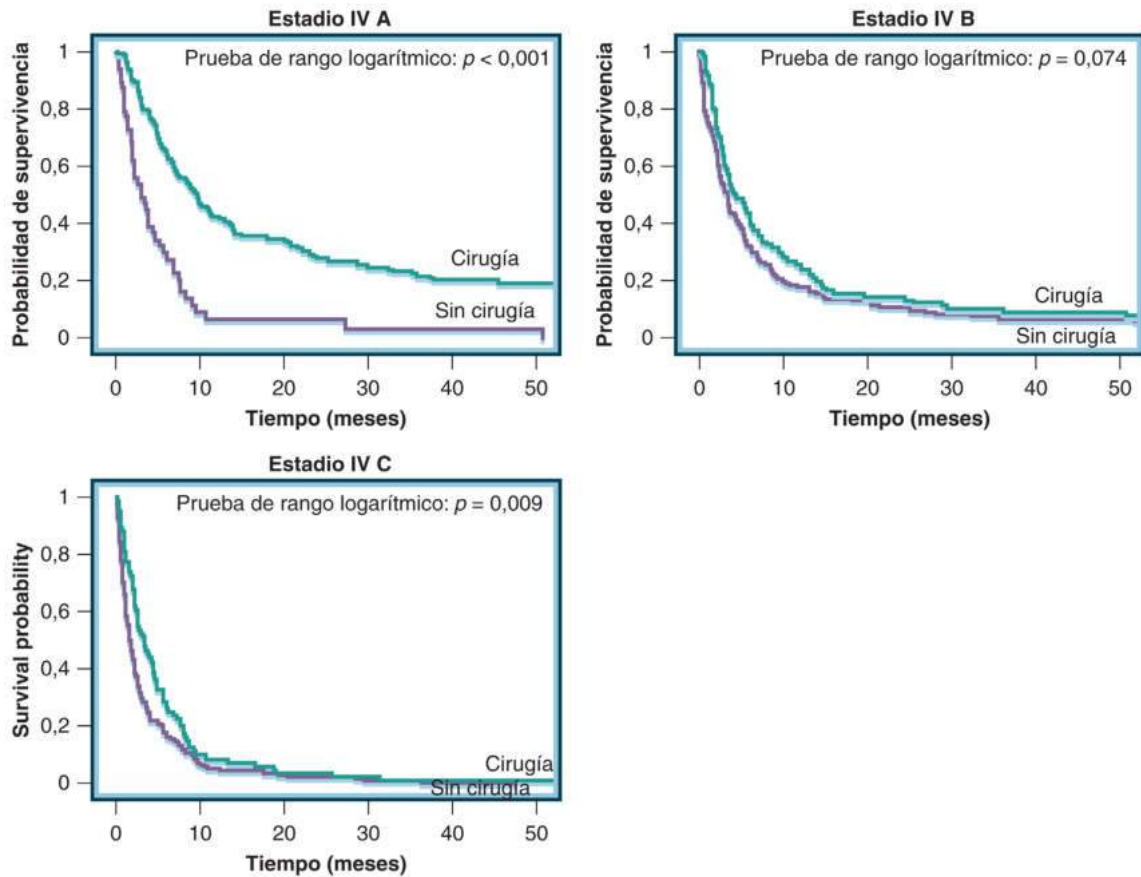
El cáncer medular de tiroides representa aproximadamente el 2% de todos los cánceres de tiroides. Los CMT son cánceres neuroendocrinos raros que surgen de las células C parafoliculares de la glándula tiroidea. En comparación con los cánceres diferenciados de tiroides, el CMT se asocia con resultados menos favorables (fig. 14.21), incluida la enfermedad persistente o recurrente, la necesidad de reoperación y la mortalidad.²⁸⁸ Sin embargo, el pronóstico y el riesgo asociado son muy variables, en gran parte determinados por la mutación molecular específica detectada en el CMT. En la evaluación histológica, el CMT invade fácilmente los vasos linfáticos intraglandulares y se disemina a otras partes de la glándula, además de los ganglios linfáticos pericapsulares y regionales. También se propaga regularmente a través del torrente sanguíneo a los pulmones, los huesos y el hígado.^{14,155,156,289-291}

Diagnóstico histológico del cáncer medular de tiroides

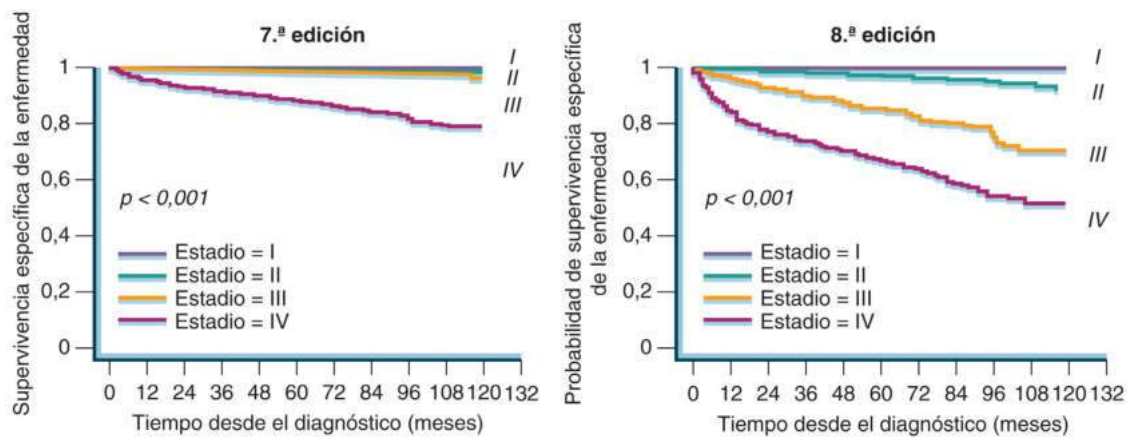
Los tumores CMT son firmes y generalmente no encapsulados. En el examen histopatológico, el tumor está compuesto de células que varían en características y disposición morfológica. Las células redondas, poliédricas y en forma de huso forman una variedad de patrones, que pueden variar desde estructuras sólidas y trabeculares hasta estructuras endocrinas o glandulares. Un estroma amiloide está comúnmente presente.¹⁴⁶ Los focos macroscópicos o microscópicos de cáncer pueden estar presentes en otras partes de la glándula, y los vasos sanguíneos pueden ser invadidos. En todos los casos, el diagnóstico puede confirmarse mediante inmunohistoquímica positiva del tejido tumoral para calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA).

Presentación clínica del cáncer medular de tiroides

El CMT aparece primero como un nódulo o masa dura en la glándula tiroidea o como un agrandamiento de los ganglios linfáticos regionales. Ocasionalmente, se encuentra primero una lesión metastásica en un sitio a distancia. Las masas del cuello son frecuentemente dolorosas; a



• **Figura 14.20** Supervivencia global de pacientes con CAT que se sometieron y no se sometieron a cirugía, agrupados por estadio TNM del AJCC. (Tomado de Goffredo P, Thomas SM, Adam MA, et al. Impact of timeliness of resection and thyroidectomy margin status on survival for patients with anaplastic thyroid cancer: an analysis of 335 cases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:4166–4174.)



• **Figura 14.21** Supervivencia global según estadios patológicos de tamaño tumoral-ganglios-metástasis (pTNM) en la National Cancer Database Cohort. (Reproducido a partir de Pontius LN, Oyekunle TO, Thomas SM, et al. Projecting survival in papillary thyroid cancer: a comparison of the seventh and eighth editions of the American Joint Commission on Cancer/Union for International Cancer Control staging systems in two contemporary national patient cohorts. *Thyroid*. 2017;27:1408–1416.)

veces son bilaterales y a menudo se localizan en los dos tercios superiores de cada lóbulo de la glándula, lo que refleja la ubicación anatómica de las células parafoliculares.

La diferenciación del CMT esporádico de otros tipos de nódulos tiroideos solo por motivos clínicos puede ser difícil. La PAAF permite diagnosticar el CMT antes de la cirugía. Sin embargo, en algunos

pacientes, los hallazgos citológicos pueden ser engañosos, porque el tipo de cáncer es difícil de determinar y el CCH puede confundirse ocasionalmente con el CMT.^{146,162} La inmunohistoquímica positiva para la calcitonina permite la confirmación del diagnóstico. Los niveles basales de calcitonina en plasma están elevados en prácticamente todos los pacientes con CMT clínico, pero aún es controvertido si debe

realizarse en todos los pacientes con nódulos tiroideos o solo en los que tienen hallazgos citológicos sospechosos o malignos.^{81,82}

Cuando el diagnóstico del CMT se realiza a partir de mediciones de calcitonina o por la PAAF, los pacientes deben ser evaluados para hiperparatiroidismo y para feocromocitoma, a menos que se haya excluido una forma hereditaria de la enfermedad. Si estos diagnósticos se excluyen satisfactoriamente, la tiroidectomía total con extirpación de ganglios regionales puede realizarse de manera segura.^{14,292-295}

El tumor se presenta tanto en forma esporádica como hereditaria, esta última representa aproximadamente del 20 al 30% del total. La variedad hereditaria surge como parte del síndrome MEN de tipo 2A o 2B. Una mutación puntual en *RET* se encuentra en la línea germinal en casi todos los casos hereditarios; por tanto, la prueba del protooncogén *RET* debe realizarse en todos los pacientes con CMT. El hallazgo de una mutación *RET* en la línea germinal indica una enfermedad hereditaria; la mutación debe buscarse en todos los miembros de primer grado de la familia. La forma hereditaria es típicamente bilateral y generalmente está precedida por una hiperplasia premaligna de células C. La tiroidectomía total en esta etapa premaligna puede curar la enfermedad en más del 95% de los casos.^{14,81,82,291-293}

Como se mencionó, existe una fuerte relación en el CMT entre el genotipo y el fenotipo: la mayoría de MEN2B se deben a una mutación del codón 918 en el exón 16; la mutación más frecuente encontrada en pacientes con MEN2A es una mutación del codón 634 en el exón 11; las otras mutaciones se encuentran en los exones 10, 13, 14 y 15, y generalmente se asocian con fenotipos menos agresivos. Las mutaciones somáticas de *RET* se encuentran en el 40% de los CMT esporádicos, y la mutación del codón 918 es la más frecuente y asociada con un curso más agresivo.²⁹⁶ Hasta en dos tercios de los tumores sin mutación *RET* se encontró una mutación puntual *RAS* en la mayoría de los estudios,²⁹⁷⁻²⁹⁹ pero no en todos.³⁰⁰

El síndrome de Cushing puede ocurrir en una etapa avanzada de la enfermedad debido a la secreción de corticotropina por el tumor. Las prostaglandinas, la serotonina, las cininas y los péptidos intestinales vasoactivos también pueden secretarse y son los responsables del enrojecimiento y de los ataques de diarrea acuosa que experimenta aproximadamente un tercio de los pacientes, generalmente en una etapa avanzada de la enfermedad.^{155,156,290,291} En el MEN2A, el hiperparatiroidismo ocurre tarde y generalmente es leve. Los feocromocitomas ocurren invariablemente más tarde que el CMT; a menudo son bilaterales y pueden ser clínicamente silenciosos, y los pacientes en riesgo deben ser evaluados con mediciones de excreción urinaria de metanefrinas. El CMT familiar es una variante de MEN2A. El CMT se transmite como una entidad única sin ninguna anomalía asociada en la familia y generalmente ocurre más adelante en la vida y es menos agresivo que cuando el CMT ocurre en el contexto de otros subgrupos de MEN2A; el feocromocitoma se debe descartar incluso si su riesgo es bajo, porque no se puede excluir totalmente de ninguna forma hereditaria. En MEN2B, el CMT y los feocromocitomas están asociados con múltiples neuromas de la mucosa (síndrome del labio irregular), un hábito marfanoide y facies típicas, pero estos pacientes no tienen hiperparatiroidismo.^{14,291}

En pacientes con antecedentes familiares de cáncer de tiroides asociado con hipertensión o hiperparatiroidismo, se debe sospechar del síndrome MEN2A. En pacientes con MEN2, la cirugía de los feocromocitomas debe realizarse antes que la cirugía para el CMT.

Los familiares de primer grado de pacientes con MEN deben someterse a pruebas de ADN para detectar la presencia del gen *RET* mutante (v. capítulo 42). Los portadores genéticos deben someterse a una tiroidectomía total profiláctica a una edad que depende de la mutación: dentro del primer año de vida para los que presentan MEN2B y antes de los 5 años para los que tienen la mutación *RET* 634 (la más frecuente).^{14,292,293} Para portadores de otras mutaciones, la tiroidectomía profiláctica total puede retrasarse más allá de los 5 años en el contexto de una calcitonina sérica basal anual normal, de

una ecografía cervical anual normal, de antecedentes familiares menos agresivos del CMT y de preferencia familiar. La cirugía está indicada si todas estas características no están presentes y consiste en una tiroidectomía total con disección de ganglios linfáticos; la disección de los ganglios linfáticos puede obviarse cuando el nódulo tiroideo es menor de 5 mm, cuando no hay anomalías en los ganglios linfáticos en la ecografía del cuello y cuando el nivel de calcitonina en el plasma es inferior a 40 pg/ml.¹⁴

Pronóstico del cáncer medular de tiroides

Las primeras series del CMT describieron principalmente casos esporádicos en los que el 80% de los pacientes presentaron TNM en estadios II o III. Los pacientes con MEN2A son diagnosticados antes y tienen una enfermedad curable (etapa I).^{291,292} Los pacientes con CMT ahora tienen resultados similares o mejores que los de los pacientes con CFT no papilar (v. fig. 14.7). En un estudio de pacientes sometidos a cirugía para el CMT en California, los factores de riesgo independientes para la mortalidad específica por enfermedad fueron la edad avanzada (HR, 1,36 por década; IC del 95%, 1,17-1,59), el tamaño del tumor > 2 cm (HR, 2,83; IC del 95%, 1,08-7,44 para > 2-4 cm y HR, 2,89; IC del 95%, 1,09-7,71 para > 4 cm) y la administración de radioterapia de haz externo (HR, 2,14; IC del 95%, 1,23-3,71). El estadio de la enfermedad fue el predictor más fuerte de mortalidad por enfermedad regional (HR, 4,77; IC del 95%, 2,29-9,94) o metastásica (HR, 21,08; IC del 95%, 9,9-44,89).²⁸⁸

Linfoma primario maligno de tiroides

Los linfomas primarios de tiroides son tumores poco frecuentes, que representan menos del 2% de todos los linfomas extraganglionares y menos del 3% de todos los tumores malignos de tiroides. La incidencia máxima es durante la séptima década de la vida, y la relación hombre:mujer es 1:2-8.³⁰¹

El linfoma primario tiroideo casi siempre tiene un linaje de células B.³⁰¹ La mayoría de los linfomas malignos tiroideos son linfomas de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT), que generalmente se presentan en un contexto de una tiroiditis de Hashimoto. Estos linfomas de células pequeñas se caracterizan por un bajo grado de malignidad, una tasa de crecimiento lenta y una tendencia a la recurrencia en otros sitios MALT, como el tracto gastrointestinal o respiratorio, el timo o las glándulas salivales. En el momento del diagnóstico, los linfomas difusos de células grandes representan alrededor del 70 al 80% de los tumores, y una proporción sustancial de casos clínicos surgen de la transformación del linfoma MALT de bajo grado en linfoma de células B de alto grado. Otros hallazgos histológicos son raros.

Los linfomas clínicos de tiroides se presentan casi invariablemente como una masa cervical indolora que se agranda rápidamente. Un tercio de los pacientes tienen síntomas de compresión. La masa a menudo se fija a los tejidos circundantes, y la mitad de los pacientes tienen agrandamiento de los ganglios linfáticos cervicales unilaterales o bilaterales. La enfermedad a distancia clínicamente evidente es poco frecuente. Alrededor del 20% de los pacientes ya tienen un bocio de larga evolución, y se informa de hipotiroidismo hasta en el 40% de los casos. La masa palpada es sólida e hipoecoica en la ecografía, que a menudo representa un patrón pseudoquístico asimétrico característico. La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos antiperoxidasa y anti-Tg séricos.

El diagnóstico de linfoma a menudo se puede establecer mediante pruebas de citometría de flujo y por las citológicas de la AAF, particularmente en el tipo difuso de células grandes B. La necesidad de biopsias quirúrgicas con aguja gruesa o quirúrgica ha disminuido, pero aún pueden ser útiles para distinguir la tiroiditis del linfoma MALT de bajo grado y para excluir de manera fiable las histologías agresivas, porque puede ser necesaria la histología, la inmunohistoquímica y las pruebas de reordenamiento genético.

La estadificación precisa es crítica para la planificación del tratamiento. Incluye un examen físico; hemograma completo; lactato deshidrogenasa sérica; pruebas de función hepática; biopsia de médula ósea; TC o RM del cuello; TC del tórax, abdomen y pelvis, y biopsias apropiadas en otros sitios donde se sospeche tumor. La exploración con ^{18}F FDG-PET puede ser útil para el diagnóstico inicial y para monitorizar las respuestas al tratamiento. La participación del anillo de Waldeyer y el tracto gastrointestinal se ha asociado con linfomas de tiroides y, por tanto, se deben realizar radiografías del tracto gastrointestinal superior o endoscopia.

El tratamiento se decide por el subtipo histológico, la extensión de la enfermedad y (en caso de linfoma difuso de células B grandes) el índice de pronóstico internacional ajustado por edad.^{302,303} La resección quirúrgica de linfomas de tiroides no es factible ni necesaria. Los tumores pequeños a menudo se tratan inicialmente como cánceres primarios de tiroides con cirugía, y puede ser necesaria una radioterapia adicional en caso de linfoma indolente.

Para el linfoma de células B de alto grado, la quimioterapia combinada con rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico humano anti-CD20 de ratón) se ha convertido en el tratamiento estándar.³⁰⁴ La quimioterapia prescrita debe ser un régimen a base de antraciclinas. Por lo general, consta de cuatro a seis ciclos del régimen CHOP (ciclofosfamida 750 mg/m² el día 1, doxorubicina 50 mg/m² el día 1, vincristina 1,4 mg/m² el día 1 y prednisona 40 mg/m² por día los días 1-5) cada 3 semanas. Para el linfoma agresivo localizado, la combinación de quimioterapia y radioterapia utilizada antes de la era de rituximab redujo la recurrencia a distancia en comparación con la radioterapia sola, que debe usarse solo para pacientes de edad avanzada que no pueden recibir tratamiento médico porque ocurrirá una recurrencia en lugares a distancia en un tercio de los pacientes y generalmente dentro del primer año de tratamiento.

Para los linfomas MALT, si la enfermedad se localiza después de una estadificación precisa, la tiroidectomía total (tasa de supervivencia global prevista y supervivencia libre de enfermedad, 100% a los 5 años) o la radioterapia de campo involucrada sola, 2 Gy por fracción durante 5 días por semana hasta una dosis total de 30 a 40 Gy (tasa de supervivencia general a 5 años, 90%) pueden ser adecuados.³⁰⁵ Para el linfoma MALT diseminado, se puede proponer quimioterapia sola con un solo agente como clorambucilo o en combinación con radioterapia local.

Tratamiento quirúrgico de la neoplasia maligna tiroidea

La resección quirúrgica del tumor primario, la enfermedad macrocópica que se ha extendido más allá de la cápsula tiroidea y las metástasis de ganglios linfáticos clínicamente significativos siguen siendo el pilar de la terapia inicial en el cáncer de tiroides.¹ La cirugía inicial efectiva minimiza el riesgo de recurrencia de la enfermedad, mejora la supervivencia específica de la enfermedad, previene las complicaciones asociadas con el crecimiento local del tumor en estructuras importantes en el cuello, facilita la terapia postoperatoria con yodo radiactivo si está indicado, y facilita la estadificación precisa y la estratificación de riesgo.

Hasta hace poco, un enfoque único para el manejo del cáncer de tiroides significaba que la gran mayoría de los pacientes con cáncer de tiroides estaban sujetos a enfoques terapéuticos de alta intensidad (tiroidectomía total con o sin disección profiláctica central del cuello, terapia con yodo radiactivo, supresión prolongada de TSH y evaluaciones de seguimiento altamente sensibles).^{23,306} Sin embargo, la creciente incidencia de cánceres de tiroides de muy bajo riesgo (que generalmente muestran un curso de enfermedad indolente), junto con un uso mucho más selectivo de la terapia con yodo radiactivo (RAI), condujo a la reevaluación de la necesidad de opciones de tratamiento inmediato de alta intensidad en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo.³⁰⁷⁻³¹⁰ Las pautas actuales del cáncer de tiroides ahora res-

paldan la consideración de opciones de tratamiento de baja intensidad (observación o lobulectomía tiroidea sin la necesidad de terapia RAI o terapia supresora de TSH prolongada) en pacientes adecuadamente seleccionados.^{1,311} No obstante, es importante enfatizar que todavía se recomienda alguna combinación de opciones de tratamiento de alta intensidad para la mayoría de los pacientes con cánceres de tiroides de riesgo intermedio o alto. Debido a que la evidencia que evalúa la efectividad comparativa de las opciones de tratamiento de alta intensidad frente a las de baja intensidad es en gran medida retrospectiva, observacional y desprovista de ensayos clínicos aleatorios prospectivos de alta calidad, las recomendaciones en estas guías principales se basan en gran medida en la opinión de expertos en los que los comités están tratando de equilibrar el riesgo y los beneficios de la terapia inmediata en pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo. La reevaluación de la intensidad de las terapias contra el cáncer de tiroides es imprescindible, porque la mortalidad por cáncer de tiroides se ha mantenido estable o ligeramente aumentada durante las últimas décadas⁷⁵ a pesar del uso generalizado de herramientas de detección de enfermedades altamente sensibles (como la ecografía de cuello de alta resolución, la AAF de pequeños nódulos tiroideos y ensayos de tiroglobulina ultrasensibles) y el uso creciente de terapias agresivas (como disecciones profilácticas y terapéuticas del cuello para enfermedades de pequeño volumen y administraciones repetidas de RAI para evidencia bioquímica de enfermedad persistente).

Seguimiento activo como alternativa a la cirugía inmediata en el cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo

Cuando las evaluaciones del nódulo tiroideo se realizan de acuerdo con las recomendaciones de la American Thyroid Association, la citología AAF, que es diagnóstica de cáncer de tiroides, casi siempre conducirá a una cirugía tiroidea.¹ Sin embargo, un enfoque de gestión de seguimiento activo (también conocido como intervención quirúrgica diferida) puede considerarse como una alternativa a la cirugía inmediata en: a) pacientes sanos con cáncer papilar de tiroides intratiroideo de muy bajo riesgo; b) pacientes con comorbilidades que aumentarían el riesgo de cirugía o se asociarían con una esperanza de vida relativamente corta, o c) pacientes con problemas médicos o quirúrgicos concurrentes más urgentes que tienen prioridad sobre el tratamiento del cáncer de tiroides.¹

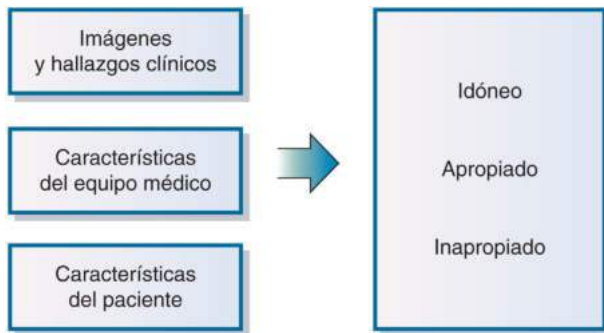
Sobre la base de la experiencia de nuestros colegas japoneses, varias publicaciones ahora respaldan la efectividad de un enfoque de gestión de seguimiento activo observacional para los cánceres papilares de tiroides de bajo riesgo.^{1,312-315} En estos estudios, se ofrecían evaluaciones en serie de ultrasonido de cuello de la tiroides y los ganglios linfáticos cervicales a intervalos de 6 a 12 meses a pacientes seleccionados adecuadamente como alternativa a la cirugía inmediata. Si bien la mayoría de los pacientes demuestran poca o ninguna progresión de la enfermedad durante la observación, la terapia de rescate en el momento de la progresión de la enfermedad es muy efectiva cuando es necesaria.³¹²

Obviamente, la clave para la implementación segura y efectiva de un programa de gestión de seguimiento activo es la selección adecuada del paciente. Un marco clínico reciente describe cómo la consideración de: a) imágenes y hallazgos clínicos; b) características del equipo médico, y c) características del paciente, puede usarse para clasificar a los pacientes como ideales, apropiados o inapropiados para opciones de tratamiento de bajo riesgo (seguimiento activo o lobulectomía tiroidea) (fig. 14.22).^{316,317} Las definiciones asociadas con los pacientes ideales, apropiados e inapropiados con respecto a la selección para el seguimiento activo se dan en la tabla 14.8. Aunque existen múltiples características del paciente que influyen en la toma de decisiones, la construcción que describe a los pacientes como médicos maximalistas o médicos minimalistas parece ser particularmente relevante.³¹⁸ Dada la opción, un médico maximalista a menudo elige opciones de

tratamiento de alta intensidad, mientras que un médico minimalista a menudo selecciona opciones de tratamiento de baja intensidad.³¹⁸

A los pacientes clasificados como ideales o apropiados para el seguimiento activo se les ofrece observación como alternativa a la cirugía inmediata. Los pacientes que eligen el seguimiento activo son seguidos con evaluaciones de ecografías del cuello cada 6-12 meses durante varios años (luego con menos frecuencia con el tiempo) a menos que

ocurra la progresión de la enfermedad o el paciente opte por la cirugía incluso en ausencia de progresión de la enfermedad. Curiosamente, parece que solo alrededor del 50% de los pacientes elegibles para el seguimiento activo elegirán un programa de manejo de observación inicial, mientras que el resto eligen proceder con cirugía inmediata.³¹² Se recomienda que los pacientes clasificados como inapropiados para el seguimiento activo tengan una resección quirúrgica adecuada.^{316,317}



• **Figura 14.22** Marco clínico para guiar la selección adecuada de pacientes para la terapia de baja intensidad.

Selección de tiroidectomía total o lobulectomía tiroidea en el cáncer diferenciado de tiroides: un enfoque adaptado al riesgo

Sigue habiendo un acuerdo uniforme de que la tiroidectomía total es la opción de tratamiento preferida para pacientes con: a) cánceres diferenciados de tiroides con tumores primarios mayores de 4 cm; b) extensión extratiroidea macroscópica; c) enfermedad clínicamente aparente de los ganglios linfáticos cervicales, o d) metástasis a distancia conocidas.^{1,311} Asimismo, existe un consenso general de que la lobulectomía tiroidea es un procedimiento oncológico adecuado para los cánceres papilares de tiroides de menos de 1 cm sin extensión extratiroidea o metástasis de ganglios linfáticos clínicamente aparentes.

TABLA 14.8 Sistema de clasificación para la ayuda en la selección adecuada del paciente para una vigilancia activa

Clasificación de pacientes	Tumor/características en las pruebas de imagen	Características del paciente	Características del equipo médico
Idóneo	<ul style="list-style-type: none"> Nódulo tiroideo solitario confinado a la tiroides ≤ 1 cm Márgenes tumorales bien definidos por ecografía Rodeado de ≥ 2 mm de parénquima tiroideo normal Estabilidad documental previa por ecografía cNO cMO 	<ul style="list-style-type: none"> Médico minimalista Pacientes mayores (> 60 años) Dispuesto a aceptar la vigilancia activa Entiende que la cirugía futura puede ser necesaria (intervención diferida) Entiende que las metástasis en los ganglios linfáticos pueden identificarse durante el seguimiento Cumple con los planes de seguimiento Personas significativas de apoyo (incluidos familiares y otros miembros del equipo de atención médica) Comorbilidades o afecciones médicas potencialmente mortales que requieren terapia 	<ul style="list-style-type: none"> Equipo experimentado Evaluación expeditiva por equipo multidisciplinario Ecografía de cuello de alta calidad Recogida prospectiva de datos Programa de seguimiento/recordatorio para garantizar un seguimiento adecuado
Apropiado	<ul style="list-style-type: none"> Microcarcinoma papilar multifocal 1-1,5 cm de dimensión máxima Ubicación subcapsular no adyacente al NLR sin evidencia de extensión extratiroidea Márgenes tumorales mal definidos III Hallazgos de antecedentes en ecografías que dificultarán el seguimiento (tiroiditis, ganglios linfáticos reactivos, muchos otros nódulos de apariencia benigna) Captación intensa con FDG Mutación <i>BRAF^{V600E}</i> aislada 	<ul style="list-style-type: none"> Minimalista/maximalista Pacientes de 18 a 59 años Fuerte historia familiar de CPT Potencial de procrear 	<ul style="list-style-type: none"> Endocrinólogos o cirujanos de tiroides con experiencia Ecografía de cuello disponible habitualmente
Inapropiado	<ul style="list-style-type: none"> Características citológicas agresivas (poco frecuentes) Ubicación adyacente al NLR/tráquea Evidencia de extensión extratiroidea Enfermedad N1 o M1 Perfil molecular de alto riesgo Aumento demostrado de 3 mm de diámetro o 50% de aumento en el volumen del tumor en un período relativamente corto 	<ul style="list-style-type: none"> Médico maximalista Pacientes jóvenes (< 18 años) Es poco probable que cumpla con los planes de seguimiento No está dispuesto a aceptar un enfoque de observación Ansiedad importante con respecto al diagnóstico 	<ul style="list-style-type: none"> Ecografía de cuello fiable no disponible Poca experiencia en el manejo del cáncer de tiroides

CPT, cáncer papilar de tiroides; FDG, fluorodesoxiglucosa; NLR, nervio laríngeo recurrente.

Por tanto, las evaluaciones preoperatorias diseñadas para determinar cuidadosamente el tamaño del tumor primario, la presencia de extensión extratiroidea y/o la enfermedad metastásica adquieren una importancia primordial en la toma de decisiones médicas. Estas evaluaciones incluyen la ecografía del cuello (evaluación de la glándula tiroidea, las estructuras circundantes y los ganglios linfáticos cervicales) y la evaluación de la voz en todos los pacientes que se consideran para cirugía por cáncer diferenciado de tiroides.³¹⁹ Por lo general, se requieren estudios funcionales y de imágenes adicionales para la planificación quirúrgica y la inicial estadificación en pacientes que muestran metástasis de ganglios linfáticos voluminosos, evidencia de invasión local o metástasis a distancia. La evaluación endoscópica de la vía aérea o del tracto gastrointestinal puede ser necesaria para determinar el grado de participación en la enfermedad localmente invasiva.

La toma de decisiones en pacientes con cánceres diferenciados de tiroides con tumores primarios mayores de 1 cm y menores de 4 cm sin evidencia de extensión extratiroidea o metástasis de ganglios linfáticos clínicamente aparentes se ha vuelto complicada desde que tanto las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) como las de la ATA permiten la lobulectomía tiroidea o la tiroidectomía total en este contexto.^{1,311} En gran medida, basándose en la suposición de que casi todos estos pacientes requerirían terapia con RAI y reforzado por el informe Bilimoria que demuestra una supervivencia a 10 años del 98,4% para la tiroidectomía total frente al 97,1% para la lobulectomía ($p < 0,05$),³²⁰ las guías de la ATA habían recomendado previamente la tiroidectomía total para todos los tumores de más de 1 cm.^{23,306,311} Sin embargo, varias publicaciones no han podido demostrar de manera convincente un beneficio de supervivencia estadísticamente significativo para la tiroidectomía total frente a la lobulectomía en los cánceres

diferenciados de tiroides de 4 cm cuando los pacientes se seleccionan adecuadamente y el análisis estadístico controla las variables de confusión importantes.³²¹⁻³²⁷ En la toma de decisiones también debe considerarse el riesgo de complicaciones quirúrgicas y reconocer que los riesgos de lesión recurrente del nervio laríngeo, el hipoparatiroidismo transitorio y permanente, y la hemorragia/hematoma aumentan después de la tiroidectomía total en comparación con la lobulectomía tiroidea.³²⁸⁻³³⁰ Sin embargo, la tiroidectomía total se asocia con un riesgo ligeramente menor de recurrencia que una lobulectomía tiroidea.³²⁷ No obstante, los centros experimentados informan de tasas de recurrencia de menos del 1 al 4% al combinar ecografía preoperatoria de alta calidad con un juicio clínico apropiado.^{325-327,331} Estos mismos estudios muestran que la terapia de rescate es muy efectiva en los pocos pacientes que tienen recurrencia de la enfermedad después de la terapia inicial de baja intensidad.

Partiendo del mismo marco clínico básico descrito para el seguimiento activo (v. fig. 14.22), los pacientes pueden clasificarse como ideales, apropiados o inapropiados para la lobulectomía tiroidea (o istmectomía) (tabla 14.9).³¹⁷ Sin embargo, a diferencia del seguimiento activo, los pacientes seleccionados para la lobulectomía deben comprender que la información puede estar disponible ya sea intraoperatoriamente o postoperatoriamente (principalmente el informe final de patología), lo que podría dar como resultado una recomendación para la extirpación completa de la glándula tiroidea. Por tanto, la clasificación final del paciente como ideal, apropiada o inapropiada requiere la consideración de factores adicionales que solo pueden conocerse después de la operación (tabla 14.10). En los centros que practican un enfoque de manejo muy adaptado al riesgo y un enfoque selectivo para la terapia con RAI, la tiroidectomía de

TABLA 14.9 Sistema de clasificación preoperatoria para la ayuda en la selección adecuada de pacientes para lobulectomía/istmectomía en el cáncer diferenciado de tiroides

Clasificación de pacientes	Tumor/características de las pruebas de imagen	Características del paciente	Características del equipo médico
Idóneo	<ul style="list-style-type: none"> < 1 cm Intratiroideo Ecografía de tiroides, por lo demás normal Clínica NO cuello 	<ul style="list-style-type: none"> Médico minimalista Paciente motivado Dispuesto a aceptar la posibilidad de enfermedad de pequeño volumen en el lóbulo contralateral Deseo de preservar la función tiroidea normal Deseo de minimizar las complicaciones quirúrgicas Abierto a la toma de decisiones intraoperatorias Dispuesto a aceptar un bajo riesgo de necesitar una completar una tiroidectomía inmediata basada en hallazgos histológicos TSH < 2 mUI/l Anticuerpos antitiroideos indetectables Anticuerpos anti-Tg indetectables 	<ul style="list-style-type: none"> EMD experimentado Experiencia en ecografía Filosofía de tratamiento compartido Utiliza la RAI de forma muy selectiva para la ablación/terapia adyuvante y el seguimiento Muestras tumorales congeladas disponibles
Apropiado	<ul style="list-style-type: none"> 1-4 cm Cambios de apariencia benigna en las ecografías (tiroiditis, nódulos benignos) Clínica NO del cuello 	<ul style="list-style-type: none"> Minimalista/maximalista El deseo de mantener la tiroides normal (o evitar complicaciones quirúrgicas) supera la preocupación por la enfermedad en el lóbulo contralateral o el deseo de RAI TSH > 2 Anticuerpos antitiroideos presentes Anticuerpos anti-Tg 	<ul style="list-style-type: none"> El cirujano y el endocrinólogo acuerdan un plan de manejo postoperatorio Es poco probable que requiera la necesidad de RAI Se puede hacer seguimiento conservador con ecografías tiroideas de forma periódica
Inapropiado	<ul style="list-style-type: none"> Extensión extratiroidea Metástasis clínicas N1 Metástasis a distancia Perfil molecular de alto riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> Médico maximalista El paciente desea tiroidectomía total y/o RAI Indicaciones clínicas de RAI para ablación/terapia adyuvante/estadificación 	<ul style="list-style-type: none"> El equipo de tratamiento desea RAI para la ablación/terapia adyuvante/estadificación/seguimiento

EMD, equipo multidisciplinario; RAI, yodo radiactivo; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

TABLA 14.10 Confirmación histológica postoperatoria de la selección adecuada de pacientes después de la lobulectomía/istmectomía en el cáncer diferenciado de tiroides

<p>Ideal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microcarcinoma papilar unifocal o multifocal intratiroideo con o sin mutación en <i>BRAF^{V600E}</i> • VFCPT intratiroideo con invasión capsular solamente (invasión no vascular) • NIFTP • CFT intratiroideo bien diferenciado (invasión de la cápsula tumoral sin invasión vascular) • Clínica N0 y patología N0/Nx cuello • Pequeños cánceres diferenciados de tiroides confinados al istmo
<p>Apropiado</p> <ul style="list-style-type: none"> • CPT intratiroideo de 1-4 cm • Extensión extratiroidea menor • Micrometástasis clínicas N0, pero patología N1 (incluye enfermedad pN1a/b con ≤ 5 metástasis microscópicas de los ganglios linfáticos, todas ellas tienen < 0,5 cm de diámetro máximo) • VFCPT, CFT o CPT con invasión vascular menor (< 4 focos microscópicos de invasión vascular) • 1-2 cm, tumores intratiroideos con histología potencialmente agresiva (p. ej., células altas, variante <i>hobnail</i> células cilíndricas)
<p>Inapropiado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Invasión vascular extensa (CFT o CCH con ≥ 4 focos microscópicos de invasión vascular) • Variantes potencialmente agresivas mayores (p. ej., cáncer poco diferenciado de tiroides, células altas, variante <i>hobnail</i>, esclerosante difusa o cáncer de células cilíndricas con tumor primario > 2 cm) • Enfermedad clínica N1 o patología N1 (incluye enfermedad N1a/b que involucra > 5 metástasis en los ganglios linfáticos o cualquier metástasis en los ganglios linfáticos > 0,5 cm de diámetro máximo) • Extensión extratiroidea macroscópica

CCH, cáncer de células de Hürthle; *CFT*, cáncer folicular de tiroides; *CPT*, cáncer papilar de tiroides; *NIFTP*, neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares papilares; *VFCPT*, variante folicular del cáncer papilar de tiroides.

finalización inmediata después de la lobulectomía solo se requiere en el 5-6% de pacientes seleccionados adecuadamente.^{325-327,331} Sin embargo, otros centros informan de que los hallazgos en el informe histológico final de la lobulectomía dan como resultado recomendaciones para la tiroidectomía de finalización inmediata hasta en el 20% de los pacientes seleccionados para la lobulectomía tiroidea.³³²⁻³³⁴

Determinación de la extensión de la disección inicial de los ganglios linfáticos cervicales en el cáncer diferenciado de tiroides

De acuerdo con el objetivo de la terapia primaria para eliminar toda la enfermedad macroscópica visible, se recomienda la resección orientada por compartimentos de la linfadenopatía cervical metastásica clínicamente aparente.^{1,311} Esto incluiría la extirpación de todos los ganglios linfáticos metastásicos visibles en el cuello central (nivel VI/VII) y/o cuello lateral (niveles II, III, IV y V). En lugar de «recoger bayas», los ganglios linfáticos anómalos, una disección del cuello orientada al compartimento, está diseñada para eliminar todos los ganglios linfáticos metastásicos mediante la eliminación sistemática del tejido fibroadiposo del compartimento (que a menudo contiene ganglios

linfáticos metastásicos subclínicos adicionales) con las metástasis a los ganglios linfáticos clínicamente aparentes. Este enfoque orientado a los compartimentos para la eliminación de metástasis mejor que a los ganglios linfáticos clínicamente aparentes se asocia con una disminución de las tasas de la enfermedad recurrente/persistente.

Dado que un 70-80% de los pacientes con microcarcinomas papilares presentan micrometástasis de ganglios linfáticos subclínicos de muy pequeño volumen, no es sorprendente que la disección meticulosa de los ganglios linfáticos centrales del cuello pueda producir recurrencia en los ganglios.³³⁵ Sin embargo, la ecografía preoperatoria del cuello identifica linfadenopatía cervical sospechosa (enfermedad clínica N1a o N1b) solo en el 20-30% de los casos.³³⁶⁻³⁴¹ Sigue siendo controvertido si la extirpación de rutina de los ganglios linfáticos centrales subclínicos del cuello (disección profiláctica) tiene un impacto clínicamente significativo en el riesgo de recurrencia o la supervivencia específica de la enfermedad en el cáncer papilar de tiroides.³⁴² Las disecciones profilácticas del cuello no se recomiendan de forma rutinaria para el cáncer folicular de tiroides, porque están asociadas con una tasa mucho más baja de metástasis subclínicas en los ganglios linfáticos. Si bien la disección profiláctica del cuello se puede realizar de manera segura con un bajo riesgo de complicaciones en manos experimentadas, el mayor riesgo de hipoparatiroidismo y lesión recurrente del nervio laríngeo puede superar el beneficio potencial cuando lo realizan cirujanos menos experimentados.³⁴²

Enfoque quirúrgico del cáncer medular de tiroides

El cáncer medular de tiroides generalmente se trata con tiroidectomía total y resección quirúrgica de los ganglios linfáticos centrales o laterales del cuello clínicamente aparentes de una manera estándar orientada a compartimentos.^{14,311} Dependiendo de los resultados de la calcitonina preoperatoria y la ecografía del cuello, también se pueden recomendar disecciones profilácticas centrales o laterales del cuello.

Enfoque quirúrgico del cáncer anaplásico de tiroides

Idealmente, los pacientes con cáncer anaplásico deben ser tratados con tiroidectomía total y disección terapéutica de los ganglios linfáticos, pero estos tumores generalmente se presentan con una enfermedad localmente invasiva, que rara vez es susceptible de una resección quirúrgica efectiva.³⁴³ En el contexto de una enfermedad no resecable, los pacientes que desean una alta intensidad de las terapias generalmente se tratan con una combinación de terapia sistémica y radiación con haz externo.

Tratamiento postoperatorio de la neoplasia tiroidea

En vista de las incertidumbres específicas de la enfermedad y las necesidades de individualizar a cada paciente, el tratamiento postoperatorio del cáncer de tiroides no se establece con un algoritmo rígido.¹ De hecho, los médicos deben considerar la extensión de la enfermedad en la cirugía, la histopatología y la diferenciación del tumor, la edad del paciente y su categoría de grupo de riesgo de muerte y recurrencia relacionada con el tumor y los resultados de la determinación de Tg en el suero postoperatorio con la ecografía de cuello.

Administración de ¹³¹I

El ¹³¹I es un agente efectivo para administrar altas dosis de radiación al tejido tiroideo con baja propagación a otras partes del cuerpo. La dosis de radiación al tejido tiroideo está relacionada con la concentración

de tejido (la relación entre la captación total de tejido y el volumen de tejido funcionante) y la vida media efectiva de ^{131}I en el tejido.^{93,344} El tejido tiroideo puede concentrar yodo solo después de estimulación de TSH, pero incluso después de una estimulación óptima de TSH, la captación de yodo en el tejido neoplásico es siempre menor que en el tejido tiroideo normal y puede no ser detectable aproximadamente en un tercio de los casos.⁹³

La terapia con ^{131}I se administra después de la cirugía por tres razones.¹ Primero, destruye los restos normales de tiroides (*ablación*), lo que aumenta la sensibilidad y la especificidad de las mediciones de Tg en el suero para la detección de enfermedad persistente o recurrente. La ablación es obligatoria para interpretar la determinación de Tg estimulada por TSH, porque la Tg puede ser producida por restos tiroideos normales y por focos neoplásicos. Durante el tratamiento con levotiroxina, la producción de Tg por las células normales de la tiroides puede estar baja o suprimida, y la Tg en el suero puede usarse para el seguimiento de estos pacientes.³⁴⁵ Segundo, la terapia con ^{131}I puede destruir el cáncer microscópico oculto o conocido, disminuyendo así potencialmente la tasa de recurrencia a largo plazo. Tercero, la terapia con ^{131}I permite realizar un rastreo postoperatorio de cuerpo completo rastreo corporal total (RCT) con ^{131}I , que es una herramienta sensible para detectar el cáncer persistente.

No se puede enfatizar lo suficiente que el tratamiento postoperatorio con ^{131}I debe usarse de manera selectiva y que no todos los pacientes con un diagnóstico de CFT se benefician del tratamiento ablativo con yodo radiactivo postoperatorio de rutina.^{1,22,23,224,346} La clasificación del riesgo de recurrencia (bajo, intermedio o alto) de las guías de 2009 de la ATA se redefinió en las guías de 2015, teniendo en cuenta (entre otros criterios) el grado de afectación de los ganglios linfáticos y las características patológicas.^{1,23} En el cáncer de tiroides de bajo riesgo, el pronóstico a largo plazo después de la cirugía sola es tan favorable que la ablación con ^{131}I no se recomienda de manera rutinaria.^{1,22,23,347,348} Esto se aplica ampliamente a pacientes con microcarcinomas, pero, desafortunadamente, el tratamiento todavía se administra de manera rutinaria a pacientes de bajo riesgo en algunos países. En pacientes de alto riesgo con un riesgo de recurrencia superior al 40%, la administración postoperatoria de yodo radiactivo (v. tabla 14.7) se realiza de forma rutinaria, porque dicha terapia puede potencialmente disminuir las tasas de recurrencia y mortalidad. Además, el yodo radiactivo se administra después de la operación cuando la cirugía no se ha completado o su éxito es dudoso. Tradicionalmente, se ha considerado a los niños pequeños como candidatos para la terapia de yodo radiactivo postoperatorio, porque pueden tener una afectación extensa de los ganglios linfáticos del cuello y con frecuencia albergan metástasis pulmonares que pueden no ser detectables incluso con imágenes de TC tórax.^{152,171,215} Finalmente, en los otros pacientes (riesgo intermedio de recurrencia y algunos de bajo riesgo), actualmente no hay evidencia de que la ablación del remanente de yodo radiactivo pueda mejorar la mortalidad específica a largo plazo de la enfermedad, y se necesitan ensayos aleatorios prospectivos para validar sus indicaciones actuales.

Cuando el riesgo de enfermedad persistente es bajo y la Tg sérica postoperatoria es indetectable, la administración de ^{131}I puede no estar justificada. Esto es especialmente cierto en pacientes con bajo riesgo de recurrencia.³⁴⁹⁻³⁵³ Esta recomendación es particularmente relevante para pacientes con enfermedad N0.³⁴⁹ Por el contrario, la probabilidad de identificar la enfermedad metastásica ávida de ^{131}I en el RCT con ^{131}I postoperatorio aumenta cuando en el postoperatorio los valores de Tg son mayores de 5 a 10 ng/ml, lo que sugiere que se debe administrar ^{131}I a dichos pacientes. La ecografía postoperatoria del cuello también puede proporcionar datos tranquilizadores o mostrar anomalías que deberían conducir a la administración de ^{131}I .³⁵⁴

Cuando se considera la terapia con ^{131}I , el tratamiento con levotiroxina se administra con mayor frecuencia después de la cirugía, y tanto la indicación como el protocolo de estimulación y la actividad de ^{131}I que se debe administrar se deciden de acuerdo con

la estratificación de riesgo de ATA. Los datos de la determinación postoperatoria de Tg en el suero y la ecografía del cuello también pueden tenerse en cuenta, porque el riesgo de enfermedad persistente/recurrente en caso de niveles de Tg indetectables ($< 0,2$ ng/ml bajo tratamiento con hormonas tiroideas o < 1 ng/ml después de la estimulación con TSH) en ausencia de anticuerpos Tg con ecografía normal del cuello es muy bajo ($< 3\%$).

Para administrar la terapia ^{131}I , el tratamiento con levotiroxina generalmente se suspende durante 3-4 semanas. Otro enfoque permite que la liotironina se sustituya durante 3-4 semanas y luego se suspenda durante 1-2 semanas antes de la administración del yodo radiactivo. En el momento del tratamiento, el nivel de TSH en el suero debe ser mayor que un nivel empíricamente determinado de 25 a 30 mU/l. Las inyecciones intramusculares de rhTSH (0,9 mg durante 2 días consecutivos, con ^{131}I administrado 1 día después de la segunda inyección) administradas durante el tratamiento con levotiroxina pueden lograr una estimulación igualmente efectiva de la captación de yodo radiactivo por el remanente tiroideo normal, con tasas de ablación similares a las obtenidas con la retirada usando una actividad alta (100 mCi) o baja (30 mCi).^{352,355,356} El uso de rhTSH previene el hipotiroidismo (ya que el paciente permanece con levotiroxina) e induce una menor exposición a la radiación en el cuerpo, lo que permite un alta temprana del hospital.^{352,355-359} Sin embargo, en EE. UU., la mayoría de la terapia con ^{131}I ahora se administra en el ámbito ambulatorio, lo que hace que este último tema sea menos preocupante. Se informó de resultados similares en pacientes de riesgo intermedio y de alto riesgo preparados para la terapia con ^{131}I usando rhTSH frente a retirada de la hormona tiroidea.³⁶⁰⁻³⁶² Además, se ha encontrado que las tasas de recurrencia a corto plazo son similares en pacientes preparados con retirada de la hormona tiroidea o rhTSH, incluso en los que tienen afectación inicial de los ganglios linfáticos.^{363,364} Un estudio retrospectivo informó de un resultado similar a los 10 años después de la ablación con una baja actividad en pacientes preparados con retirada de levotiroxina o con rhTSH.³⁶⁵ La rhTSH está aprobada para la administración de yodo radiactivo con 100 (o más) o 30 mCi en EE. UU., Europa y muchos otros países del mundo. Sin embargo, el coste de la rhTSH debe tenerse en cuenta, ya que la retirada de la hormona tiroidea es mucho menos costosa.

En un paciente que se ha sometido a una tiroidectomía incompleta, la captación del cuello puede medirse con una actividad trazadora de ^{123}I (o raramente, ^{131}I). La actividad utilizada debe ser lo suficientemente pequeña como para evitar el efecto *stunning* (es decir, una disminución de la captación tiroidea con la consiguiente actividad elevada de yodo radiactivo terapéutico).^{366,367} La captación elevada ($> 10\%$) y el alto riesgo de enfermedad persistente deben conducir a la cirugía completa. Después de la administración, se realiza una exploración corporal total que es altamente informativa en pacientes con baja captación ($< 1\%$) en el lecho tiroideo. Sin embargo, se ha informado de focos metastásicos adicionales en el 10-26% de los pacientes escaneados después del tratamiento con altas dosis de yodo radiactivo en comparación con el escaneo diagnóstico.³⁶⁸ Las imágenes de fusión con ^{131}I SPECT/TC pueden proporcionar una localización de la lesión superior.²⁴⁻²⁷

Después de la terapia con yodo radiactivo, la terapia con levotiroxina se reanuda y se mantiene. La ablación total (definida como ausencia de captación visible) se verifica previamente por un RCT con ^{131}I 6-12 meses después de la terapia inicial, típicamente de 2 a 5 mCi (74-185 MBq). Sin embargo, un seguimiento con un RCT con ^{131}I ya no se realiza de forma rutinaria cuando los escaneos posteriores a la ablación han sido informativos, porque dicho escaneo repetido no proporciona ninguna información adicional.^{369,370} Además, la ablación total se define actualmente por un nivel de Tg sérico no detectable después de la estimulación con rhTSH en ausencia de anticuerpos anti-Tg (o un nivel de Tg en suero $< 0,2-0,3$ ng/ml en tratamiento con levotiroxina cuando se usa un ensayo sensible) y ecografía de cuello sin hallazgos.¹

La ablación total (erradicación de los restos normales de tiroides) se logra después de la administración de 100 mCi (3.700 MBq) o 30 mCi (1.100 MBq) en más del 80% de los pacientes que tuvieron al menos una tiroidectomía casi total. Esto es similar si la preparación es con retirada de tratamiento hormonal o rhTSH.^{352,355,356,371,372} Después de una cirugía menos extensa, la ablación se logra en solo dos tercios de los pacientes con 30 mCi (1.100 MBq). Por tanto, se debe realizar una tiroidectomía total en todos los pacientes que van a ser tratados con ¹³¹I. Además, en pacientes de bajo riesgo o de riesgo intermedio, el tratamiento con levotiroxina se inicia poco después de la cirugía, y se administran 30 mCi (1.100 MBq) después de las inyecciones de rhTSH, con el objetivo de radiar los restos normales de tiroides. En pacientes de alto riesgo, se administra una mayor actividad (≥ 100 mCi) con el objetivo de extirpar los restos tiroideos normales y radiar tejido neoplásico residual. En pacientes con metástasis a distancia conocidas, se debe administrar ¹³¹I después de la retirada de la hormona tiroidea, pero, en pacientes de bajo riesgo o riesgo intermedio, las inyecciones de rhTSH representan una alternativa válida. Las dosis altas deben administrarse con precaución a pacientes de edad avanzada.³⁷³

La terapia ablativa con ¹³¹I no tiene ningún papel en el tratamiento de pacientes con cáncer anaplásico de tiroides, CMT o linfoma de tiroides.

Radioterapia externa

La radioterapia externa para el cuello y el mediastino está indicada solo para pacientes mayores (> 55 años) con subtipos de patología agresiva y enfermedad extensa en los que es imposible la escisión quirúrgica completa, es probable la invasión de estructuras críticas del cuello y el tejido tumoral no absorbe ¹³¹I. Los estudios retrospectivos han demostrado que, en estos pacientes seleccionados, la radioterapia externa disminuye el riesgo de recurrencia del cuello.^{374,375} El volumen objetivo abarca el lecho tiroideo, las áreas bilaterales de los ganglios linfáticos del cuello y la parte superior del mediastino. Típicamente, se administran 50 Gy (5.000 rad) en 25 fracciones durante 5 semanas, con un aumento de 5 a 10 Gy en cualquier foco macroscópico residual. El enfoque actual con radioterapia de intensidad modulada permite la aplicación de 63 a 66 Gy a enfermedades graves y áreas de alto riesgo, y de 54 a 56 Gy en 30 a 33 fracciones a las regiones ganglionares cervicales y medias-tínicas. Su uso puede disminuir la morbilidad tardía.

En pacientes con cáncer anaplásico de tiroides, cuando la extensión de la enfermedad es limitada y la cirugía es factible, la radioterapia externa acelerada en combinación con quimioterapia permite el control local de la enfermedad en dos tercios de los pacientes y una supervivencia a largo plazo de alrededor del 20%.^{281,376,377}

Terapia supresora de TSH

El crecimiento de las células tumorales tiroideas está controlado por la TSH, y se cree que la inhibición de la secreción de TSH con levotiroxina mejora las tasas de recurrencia y supervivencia.^{22,23,137} Por tanto, se debe administrar levotiroxina a todos los pacientes con CFT, cualquiera que sea el alcance de la cirugía de tiroides y de los otros tratamientos. La dosis efectiva inicial es de aproximadamente 1,6-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal en adultos, aunque los niños requieren una dosis más alta, y los pacientes de edad avanzada, una dosis más baja. La idoneidad de la terapia se controla midiendo la TSH sérica aproximadamente 3 meses después del inicio. El objetivo inicial es una concentración sérica de TSH por debajo de aproximadamente 0,1 mU/l para pacientes con cáncer de tiroides de alto riesgo y el mantenimiento de la TSH ligeramente por debajo del límite inferior de lo normal (0,1-1,5 mU/l) para pacientes de bajo riesgo. Se aplican recomendaciones similares a los pacientes de bajo riesgo que no se han sometido a la ablación remanente (es decir, TSH sérica 0,1-1,5 mU/l). Todos los objetivos de TSH también deben sopesar los riesgos individuales asociados con

TABLA 14.11 Definición de la respuesta al tratamiento

Respuesta excelente	Sin evidencia clínica, bioquímica o estructural de enfermedad
Respuesta bioquímica incompleta	Valores anómalos persistentes de tiroglobulina o aumento de los niveles de anticuerpos antitiroglobulina en ausencia de enfermedad localizable
Respuesta estructural incompleta	Metástasis locorregionales o a distancia persistentes o recientemente identificadas
Respuesta indeterminada	Hallazgos bioquímicos o estructurales inespecíficos que no pueden clasificarse con seguridad como benignos o malignos

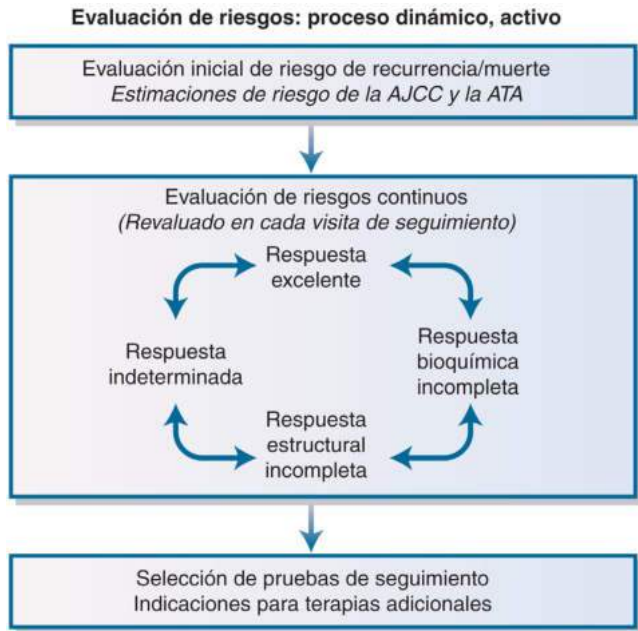
Independientemente del alcance del tratamiento inicial, esto proporciona la descripción general de cada una de las respuestas a las categorías de terapia que se pueden utilizar para describir el estado clínico de un paciente con cáncer medular o diferenciado de tiroides en cualquier momento durante el seguimiento. Véase el texto para obtener definiciones precisas de *respuestas excelente, indeterminada y bioquímica incompleta*, que varían según el tipo de tumor y el alcance de la terapia inicial.

la terapia supresora de TSH. La dosis de levotiroxina se modifica de acuerdo con la ATA, después de la respuesta inicial a la terapia. En pacientes sin evidencia de enfermedad, la dosis de levotiroxina se disminuye para mantener el nivel de TSH en el suero dentro del rango normal. Por tanto, la dosificación de levotiroxina (y la concentración objetivo de TSH) debe reevaluarse continuamente en función del riesgo de la enfermedad y los posibles efectos secundarios de la supresión de TSH a largo plazo.

En pacientes con CMT o linfoma de tiroides, se administra una dosis sustitutiva de levotiroxina con el objetivo de obtener un nivel de TSH en el suero en el rango normal.

Seguimiento a largo plazo de los pacientes con cáncer de tiroides después de la terapia inicial

Después de completar la terapia inicial, el enfoque adaptado al riesgo para el tratamiento del cáncer de tiroides continúa adaptando los tipos, el alcance y el momento de las evaluaciones de seguimiento a los riesgos predichos de recurrencia y supervivencia específica de la enfermedad.³⁰⁷ El tratamiento inicial y el seguimiento temprano de las recomendaciones iniciales se basan en las evaluaciones de riesgo estáticas iniciales proporcionadas por la estadificación del AJCC (etapa I, II, III o IV) y la estratificación del riesgo de la ATA (bajo, intermedio o alto).^{1,217} Estas estimaciones de riesgo iniciales se modifican continuamente con el tiempo a medida que se dispone de nuevos datos para que el plan de manejo se pueda alterar adecuadamente para que sea más o menos intensivo, dependiendo del curso biológico de la enfermedad y la respuesta a la terapia.¹ En los últimos años, se ha desarrollado una nomenclatura para describir la respuesta al tratamiento y el estado clínico de los pacientes durante el seguimiento (tabla 14.11).^{1,378,379} A diferencia de la etapa del AJCC y la categoría de riesgo de la ATA, que no cambian a lo largo de la vida del paciente, la respuesta a las definiciones de terapia puede cambiar durante el seguimiento a medida que se dispone de nuevos datos (fig. 14.23). Este enfoque permite la caracterización del estado clínico de cada paciente en función de la etapa inicial del AJCC, el riesgo de la ATA y la respuesta al tratamiento en cada visita de seguimiento. Esta información se puede usar para guiar las recomendaciones de manejo respecto a la selección de la prueba de seguimiento, como también de las posibles indicaciones para terapias adicionales o manejo observacional continuo.



• **Figura 14.23** Enfoque de seguimiento adaptado al riesgo. Los planes de gestión para el primer año de seguimiento se basan en la evaluación inicial del riesgo de recurrencia y muerte proporcionada por la estadificación del riesgo de la American Joint Commission on Cancer (AJCC) y la American Thyroid Association (ATA). Estos planes se modifican continuamente durante el seguimiento a medida que hay nuevos datos disponibles, con estratificación de riesgo continua definida por la respuesta a las evaluaciones de la terapia (*excelente, bioquímica incompleta, estructural incompleta o respuesta indeterminada*). A diferencia de los estadios de riesgo de la AJCC y la ATA, la respuesta al estado de la terapia puede cambiar con el tiempo, dependiendo del comportamiento de la enfermedad y la respuesta a la terapia.

Recomendaciones iniciales de seguimiento para el cáncer diferenciado de tiroides (primer año después de la terapia inicial)

Independientemente del riesgo de la ATA, la mayoría de los pacientes se ven a intervalos de 3 a 6 meses con pruebas bioquímicas durante el primer año de seguimiento (tabla 14.12). Se espera que los pacientes de bajo riesgo de la ATA tengan una evolución excepcional con tasas de recurrencia muy bajas que probablemente no aparecerán durante al menos 3-5 años.^{167,219} Por tanto, las principales herramientas de seguimiento para estos pacientes serán el examen físico, la tiroglobulina sérica, los anticuerpos antitiroglobulina y las pruebas de función tiroidea.¹ En estos pacientes de bajo riesgo, el objetivo principal del seguimiento es confirmar la ausencia de enfermedad en el seguimiento temprano para que puedan pasar rápidamente a enfoques de manejo menos intensivos. Por lo general, las visitas de seguimiento son cada 6-12 meses durante el primer año, y luego con menos frecuencia si demuestran la excelente respuesta esperada a la terapia. La ecografía del cuello generalmente se realiza aproximadamente 1 año después de la cirugía, aunque la utilidad de esta prueba no está probada y tiene el potencial de identificar más hallazgos falsos positivos que la enfermedad real, dada la alta probabilidad de hallazgos inespecíficos en el control de la ecografía de cuello junto con una recurrencia de muy bajo riesgo.^{380,381} Las exploraciones diagnósticas de cuerpo entero, las pruebas de imagen adicionales o las exploraciones con FDG-PET no se usan de forma rutinaria para el control de seguimiento. Los valores estimulados de tiroglobulina solo se realizan si el ensayo de tiroglobulina disponible no desciende de manera fiable a menos de 0,2 ng/ml.

TABLA 14.12 Descripción general de los planes para el primer año de seguimiento después del tratamiento inicial

Plan inicial basado en el riesgo de la ATA para el primer año de seguimiento	ATA de riesgo bajo	ATA de riesgo intermedio	ATA de riesgo alto
Tg, TgAb, PFT, cada 3-6 meses	√	√	√
Ecografía de cuello en 3-6 meses	—	√	√
TC de cuello/tórax con contraste en 6-12 meses	—	Considerar ^a	√ ^b
Pruebas de imagen de otros sitios (cerebro, abdomen, pelvis)	—	—	Considerar ^c
Rastreo con yodo radiactivo (RAI)	—	—	Considerar
¹⁸ FDG-PET	—	—	Considerar
Evaluación dinámica de riesgos en cada visita	√	√	√

Si bien la mayoría de los pacientes acudirán a la consulta para un examen físico y pruebas bioquímicas cada 3-6 meses durante el primer año, la consideración de pruebas adicionales se basa en el riesgo de la ATA y en la evaluación dinámica de riesgos realizada en cada visita de seguimiento.

^aConsiderado para pacientes de riesgo intermedio después de la resección clínica N1a o enfermedad N1b.

^bDependiendo de las características de presentación, es posible que sea necesario realizar una TC del cuello/tórax entre 2 y 3 meses después del tratamiento inicial.

^cDependiendo de las características de presentación, resultados de las pruebas funcionales de imagen y los niveles séricos de Tg.

ATA, American Thyroid Association; ¹⁸FDG-PET, tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa; PFT, pruebas de función tiroidea; RAI, yodo radiactivo; TC, tomografía computarizada; ¹Tg, tiroglobulina; TgAb, anticuerpos antitiroglobulina;

Los pacientes con riesgo intermedio de la ATA son seguidos inicialmente a intervalos de 6 meses durante el primer año con las mismas pruebas bioquímicas que los pacientes de bajo riesgo, pero con un seguimiento con ecografías más intensivo, dado su mayor riesgo de enfermedad.¹ Por lo general, los pacientes de riesgo intermedio se someten a una ecografía de seguimiento en 6 meses para establecer la línea de base y verificar la integridad de la resección inicial. Es posible que se requieran ecografías adicionales durante el primer año si esta evaluación inicial identifica hallazgos inespecíficos preocupantes o de enfermedad persistente. En pacientes con linfadenopatía metastásica voluminosa extensa, generalmente se considera una TC del cuello y el tórax con contraste a los 6-12 meses para establecer definitivamente la presencia o ausencia de enfermedad persistente clínicamente significativa. Las exploraciones con yodo radiactivo no se obtienen de forma rutinaria para el seguimiento en estos pacientes, pero pueden ser herramientas importantes para caracterizar el estado funcional de las lesiones sospechosas identificadas durante el seguimiento y pueden considerarse si los anticuerpos antitiroglobulina aumentan durante el seguimiento. Las pruebas adicionales no se planifican de manera rutinaria, pero pueden ser necesarias, según la respuesta a la terapia, como se describe más adelante en el capítulo.

Los pacientes de alto riesgo de la ATA requieren un enfoque de manejo mucho más individualizado.¹ Si bien siguen utilizando las mismas evaluaciones bioquímicas que los pacientes de bajo riesgo y de riesgo intermedio de la ATA, los pacientes de alto riesgo de la ATA también pueden requerir una amplia variedad de pruebas de imagen y

estudios basándose en una respuesta estructural incompleta a la terapia inicial o a un alto riesgo de recurrencia local y metástasis a distancia. En general, los pacientes de alto riesgo se evalúan cada 2-3 meses con pruebas de imágenes transversales y funcionales apropiadas. Debido a la naturaleza agresiva de su enfermedad, su respuesta a la terapia a menudo se puede caracterizar dentro de los primeros 6-12 meses, lo que lleva a alteraciones tempranas en los planes de manejo iniciales.

Modificación de las recomendaciones iniciales de seguimiento para el cáncer diferenciado de tiroides utilizando las definiciones a las respuestas de la terapia

Si bien originalmente se concibió para ser utilizado como un sistema de reevaluación que se utilizaría después de 2 años de seguimiento, el enfoque de evaluación dinámica del riesgo ha evolucionado de tal manera que la respuesta a las definiciones de terapia se puede utilizar en cualquier momento durante el seguimiento para describir el esta-

do clínico de un paciente.^{378,382,383} Por tanto, es apropiado incluso durante el primer año de seguimiento describir el estado clínico de un paciente que usa la nomenclatura de la respuesta a la terapia (*excelente respuesta, respuesta bioquímica incompleta, respuesta estructural incompleta, respuesta indeterminada*) (v. tabla 14.11). Incluso en estos puntos temporales tempranos, la respuesta a la terapia se puede utilizar para alterar los planes de manejo iniciales. Esto es más evidente en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio de la ATA que manifiestan una excelente respuesta dentro del primer año de la terapia inicial y, por tanto, se puede disminuir su intensidad de manejo. O, alternatively, los pacientes de bajo riesgo o de riesgo intermedio de la ATA que demuestren una respuesta incompleta bioquímica o estructural pueden requerir un seguimiento más agresivo, de estudios de detección de enfermedades o de terapia.

En términos oncológicos, una *respuesta excelente* puede considerarse como «remisión», ya que describe a pacientes que no tienen evidencia bioquímica, clínica o estructural de la enfermedad (v. tabla 14.11). Se describe que los pacientes con valores anómalos de tiroglobulina o aumento de los anticuerpos antitiroglobulina en ausencia de enfermedad localizable tienen una respuesta bioquímica incompleta. La

TABLA 14.13 Implicaciones clínicas de la respuesta a la reclasificación de la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados con tiroidectomía total y ablación de remanente por RAI

Categoría	Definiciones	Resultados clínicos	Implicaciones en el manejo
Respuesta excelente	Imágenes negativas y Tg bajo supresión hormonal < 0,2 ng/ml ^a o Tg estimulada por TSH < 1 ng/ml ^a	1-4% de recurrencia < 1% de muerte específica por enfermedad	Una excelente respuesta a la terapia debería conducir a una disminución temprana en la intensidad y frecuencia del seguimiento y el grado de supresión de TSH
Respuesta bioquímica incompleta	Imágenes negativas y Tg bajo supresión hormonal > 1 ng/ml ^a o Tg estimulada > 10 ng/ml ^a o niveles en aumento de anti-TgAb	Al menos el 30% evoluciona espontáneamente a NEE; el 20% logra NEE después de una terapia adicional; el 20% desarrolla enfermedad estructural; a < 1% le corresponde muerte por enfermedad específica	Si se asocia con valores de Tg en el suero estables o decrecientes, una respuesta bioquímica incompleta debería conducir a la observación continua con supresión continua de TSH en la mayoría de los pacientes Los valores de Tg o anticuerpos Tg en aumento deberían impulsar investigaciones adicionales y valoración de potenciales terapias adicionales
Respuesta estructural incompleta	Evidencia estructural o funcional de enfermedad con cualquier nivel de Tg +/- TgAb	El 50-85% continúan teniendo enfermedad persistente a pesar de la terapia adicional Tasas de mortalidad específicas por enfermedad hasta del 11% con metástasis locorregionales y del 50% con metástasis a distancia estructurales	Una respuesta estructural incompleta puede conducir a tratamientos adicionales u observación continua, dependiendo de múltiples factores clínico-patológicos, incluyendo el tamaño, la localización, la tasa de crecimiento, la avidéz de captación con RAI, la avidéz de captación con FDG y la patología específica de las lesiones estructurales
Respuesta indeterminada	Hallazgos inespecíficos en los estudios de imagen Captación débil en el lecho tiroideo en la exploración de la RAI Tg no estimulada detectable, pero < 1 ng/ml, Tg estimulada detectable, pero < 10 ng/ml o TgAb estables o disminuyendo en ausencia de enfermedad estructural o funcional	El 15-20% tendrá enfermedad estructural identificada durante el seguimiento En el resto, los cambios inespecíficos son estables o resueltos < 1% de muerte por enfermedad específica	Una respuesta indeterminada debería conducir a una observación continua con pruebas de imágenes periódicas apropiadas de las lesiones inespecíficas y monitorización de Tg en el suero Los hallazgos inespecíficos que se vuelven sospechosos con el tiempo se pueden evaluar más a fondo con imágenes adicionales o biopsias

^aEn ausencia de anti-TgAb.

NEE denota que un paciente no tiene evidencia de enfermedad en el seguimiento final.

FDG, fluorodesoxiglucosa; NEE, sin evidencia de enfermedad; RAI, yodo radiactivo; Tg, tiroglobulina; TgAb, anticuerpos antitiroglobulina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

Tomado de Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.

respuesta estructural incompleta se utiliza para describir pacientes que tienen evidencia de enfermedad persistente o recurrente en imágenes. La categoría de *respuesta indeterminada* describe pacientes que tienen valores inespecíficos de tiroglobulina de bajo nivel o hallazgos inespecíficos en las imágenes que no pueden clasificarse con seguridad como benignos o malignos. Con el tiempo, la mayoría de los pacientes pueden salir de la categoría de respuesta indeterminada, ya que los estudios de seguimiento ayudan a definir si los hallazgos inespecíficos son realmente benignos o malignos.

Las definiciones precisas para cada una de las categorías de respuesta a la terapia y las implicaciones de manejo se dan en la [tabla 14.13](#).¹ Una excelente respuesta a la terapia debería conducir a una disminución temprana en la intensidad y frecuencia del seguimiento y el grado de supresión de TSH, ya que estos pacientes evolucionan excepcionalmente bien, esencialmente sin mortalidad y tasas de recurrencia muy bajas. Curiosamente, al menos el 30% de los pacientes con respuesta bioquímica incompleta eventualmente evolucionarán a no tener evidencia de enfermedad solo con la observación. Desafortunadamente, los pacientes con una respuesta incompleta estructural generalmente mantuvieron la enfermedad persistente (respuesta bioquímica o incompleta estructural) a pesar de las terapias adicionales. Afortunadamente, la mayoría de los pacientes clasificados que tienen una respuesta indeterminada permanecen libres de enfermedad, con solo un 15-20% de estos pacientes que finalmente se reclasifican como una respuesta bioquímica o estructural incompleta.

En el pasado, los valores estimulados de tiroglobulina eran un componente clave de las pruebas de seguimiento. Sin embargo, con el desarrollo de nuevos ensayos ultrasensibles, la definición de respuesta excelente a la terapia puede establecerse con el valor de tiroglobulina suprimido de menos de 0,2 ng/ml.¹ Sin embargo, si no hay valores precisos de tiroglobulina ultrasensible, entonces se necesitarán valores estimulados de tiroglobulina para establecer una excelente respuesta a la terapia.

Debido a que la respuesta a las definiciones de terapia depende en gran medida de las mediciones de tiroglobulina sérica, los pacientes con anticuerpos antitiroglobulina presentan un desafío. En estos casos, la medición de tiroglobulina sérica puede o no ser fiable y, por tanto, no se puede estar seguro. Los anticuerpos antitiroglobulina que disminuyen al menos un 50% durante los primeros 6 meses generalmente indican la ausencia de enfermedad persistente.³⁸⁴ Por el contrario, el aumento de los valores de tiroglobulina con el tiempo a menudo es un indicador temprano de una respuesta estructural incompleta posterior y conduciría a pruebas de imagen estructurales o funcionales adicionales.

Además, la respuesta a las definiciones de terapia se desarrolló originalmente para pacientes con tiroidectomía total y ablación con yodo radiactivo. Por tanto, las definiciones deben modificarse ligeramente para poder acomodar a los pacientes que fueron tratados con lobulectomía sola o tiroidectomía total sin yodo radiactivo.^{385,386} En pacientes que se sometieron a tiroidectomía total sin yodo radiactivo, una excelente respuesta al tratamiento requiere una tiroglobulina no estimulada menor a 0,2 ng/ml, una respuesta indeterminada se define como una tiroglobulina sérica de 0,2 a 5 ng/ml y una respuesta bioquímica incompleta requiere una tiroglobulina sérica mayor de 5 ng/ml. En pacientes tratados con lobulectomía, cualquier valor de tiroglobulina inferior a 30 ng/ml se clasifica como excelente, mientras que un valor superior a 30 ng/ml se clasifica como bioquímico incompleto.

Recomendaciones de seguimiento basadas en la respuesta al estado del tratamiento

Los pacientes de bajo riesgo y de riesgo intermedio de la ATA que demuestran una excelente respuesta a la terapia pueden pasar al seguimiento de baja intensidad. A largo plazo, los pacientes con una excelente respuesta al tratamiento son seguidos principalmente con tiroglobulina sérica, anticuerpos antitiroglobulina y examen físico cada 1-2 años. Es probable que el uso rutinario de la ecografía del cuello en el seguimiento de estos pacientes con excelente respuesta a la terapia

produzca más resultados falsos positivos que la enfermedad estructural verdadera y, por tanto, no se recomienda de forma rutinaria.^{380,381} Si bien una respuesta excelente al tratamiento casi siempre conduce a una respuesta menos agresiva durante el seguimiento, es importante tener en cuenta que los pacientes de alto riesgo de la ATA aún pueden tener un riesgo de recurrencia en el rango del 5 al 10%, a pesar de haber sido clasificados como una excelente respuesta al tratamiento, porque a veces manifiestan metástasis a distancia de la enfermedad que no son aparentes en las primeras imágenes o son pobres productores de tiroglobulina, lo que lleva a que se clasifiquen inapropiadamente como una excelente respuesta al tratamiento.^{378,382} Como resultado, consideramos imágenes transversales en pacientes con alto riesgo de la ATA cada 3-5 años, dependiendo de los detalles de casos individuales.

La evaluación del paciente con respuesta bioquímica incompleta comienza primero con una evaluación de si se han realizado estudios de imagen apropiados. El nivel de tiroglobulina sérica se correlaciona aproximadamente con la ubicación de la enfermedad, con valores de Tg no estimulados menores de 10 ng/ml que generalmente identifican enfermedad persistente/recurrente en el cuello, valores en el rango de 10 a 100 que sugieren metástasis pulmonares y valores de varios miles que sugieren metástasis óseas.³⁸⁷ Además de pruebas de imagen meticulosas, la imagen funcional con yodo radiactivo o con ¹⁸F-DG-PET puede identificar la fuente de la tiroglobulina anómala. Una vez que se han realizado las imágenes apropiadas para descartar definitivamente una enfermedad estructuralmente identificable, el seguimiento de los pacientes con respuesta bioquímica incompleta depende de la tendencia a lo largo del tiempo en sus niveles de tiroglobulina y de los anticuerpos antitiroglobulina. Los pacientes con niveles de tiroglobulina y de anticuerpos antitiroglobulina estables o en descenso generalmente son seguidos con observación. Los pacientes con aumento de la tiroglobulina o anticuerpos antitiroglobulina son seguidos con pruebas de imagen adicionales, cuyos tipo, intensidad y frecuencia dependen del incremento de los marcadores bioquímicos. Estudios recientes han demostrado una correlación entre el tiempo de duplicación de tiroglobulina y los eventos clínicos.³⁸⁸

Los pacientes con una respuesta estructural incompleta son particularmente problemáticos, ya que la mayoría mantendrán evidencia bioquímica o estructural persistente de la enfermedad a pesar de las terapias adicionales.¹ Las posibles opciones de tratamiento para la respuesta estructural incompleta incluyen observación, intervención quirúrgica, terapia con yodo radiactivo, radioterapia de haz externo, terapias locales y terapias sistémicas. La toma de decisiones en este entorno se realiza mejor en un equipo multidisciplinario. Las indicaciones para la intervención en pacientes con una respuesta estructural incompleta deben guiarse por factores como el tamaño, la ubicación, la tasa de crecimiento, la avidéz de yodo radiactivo, la avidéz de FDG y la histología subyacente de la enfermedad metastásica.

Los pacientes con una respuesta indeterminada generalmente son seguidos con observación adicional con evaluaciones en serie bioquímicas o estructurales.¹ En muchos casos, los marcadores bioquímicos inespecíficos o los hallazgos estructurales se resuelven espontáneamente, en cuyo caso los pacientes pueden ser reclasificados como una respuesta excelente a la terapia. En otros casos, los hallazgos indeterminados se vuelven claramente anómalos y el paciente se reclasifica como respuesta bioquímica o estructural incompleta.

Si bien estas respuestas a las recomendaciones terapéuticas se han basado principalmente en pacientes que se sometieron a tiroidectomía total y ablación con yodo radiactivo, las recomendaciones de seguimiento son esencialmente las mismas en pacientes tratados con lobulectomía o con tiroidectomía total sin yodo radiactivo.^{385,386} Por definición, estos pacientes son de bajo riesgo y, por tanto, no se espera que tengan recurrencias tempranas o metástasis a distancia. Si bien la importancia de una única determinación de tiroglobulina sérica es incierta en la mayoría de estos pacientes, la tendencia de la tiroglobulina a lo largo del tiempo puede ser informativa a pesar de ser menos sensible y más inespecífica. Debido a la falta de sensibilidad en las mediciones de tiroglobulina o de anticuerpos antitiroglobulina persistentes, el

seguimiento en estos pacientes se basa más en la ecografía del cuello realizada cada 3-5 años, al menos durante la primera década.

Recomendaciones de seguimiento adaptadas al riesgo para el cáncer medular de tiroides

Las recomendaciones sobre el alcance, la intensidad y el momento del seguimiento en el cáncer medular de tiroides dependerán en gran medida de los valores de calcitonina postoperatoria y del CEA. Al igual que con los valores de tiroglobulina, los valores del tiempo de duplicación de calcitonina y el CEA proporcionan información clínica importante tanto sobre la tasa de progresión de la enfermedad como sobre la supervivencia específica de la enfermedad.¹⁴ Similar al enfoque utilizado en el cáncer diferenciado de tiroides, las recomendaciones de seguimiento en curso se basan en la respuesta a las reevaluaciones de la terapia, en las que las definiciones de respuesta excelente, incompleta bioquímica e incompleta estructural se modifican usando los valores de calcitonina y el CEA en lugar de los valores de tiroglobulina.³⁸⁹⁻³⁹¹ Para el cáncer medular, una respuesta excelente se define como una calcitonina sérica indetectable y un valor de CEA de rango normal. La respuesta bioquímica incompleta se define como una calcitonina sérica posquirúrgica medible o un valor elevado de CEA. Al igual que con el cáncer diferenciado de tiroides, los planes de seguimiento se ajustan según la respuesta al tratamiento.

Tratamiento de las recurrencias del cáncer de tiroides y enfermedad a distancia

Recurrencias locorregionales del CPT y del CFT

Las recurrencias locorregionales ocurren entre un 5 y un 20% de los pacientes con CPT y CFT. Sin embargo, más de un tercio de las reintervenciones por enfermedad persistente o recurrente se relacionan con una cirugía tiroidea inicial inadecuada.³⁹² Las metástasis en los ganglios linfáticos pequeños pueden tratarse con yodo radiactivo, pero su persistencia o crecimiento deben llevar a considerar la cirugía.³⁹³ Las adenopatías mayores de 8 a 10 mm de diámetro deben operarse.^{393,394} La disección compartimental de compartimentos previamente no explorados con enfermedad persistente/recurrente clínicamente significativa se realiza mientras se conserven estructuras vitales, porque las metástasis microscópicas de los ganglios linfáticos son comúnmente más extensas de lo que parecería solo en los estudios de imágenes. Esta disección proporciona un control local a largo plazo de la enfermedad en la mayoría de los pacientes.³⁹⁵ Por el contrario, las disecciones quirúrgicas compartimentales pueden no ser factibles en el contexto de los compartimentos que se han explorado previamente debido a la cicatrización extensa, y solo será posible hacer disecciones más limitadas o dirigidas de ganglios linfáticos.

La escisión total de los ganglios puede ser facilitada después del RCT realizado 3-5 días después de la administración de 100 mCi (3.700 MBq) de ¹³¹I, porque se puede identificar el tejido adicional que se debe extirpar. En algunos casos raros, la cirugía se realiza 1 día después del RCT, generalmente usando una sonda intraoperatoria. La integridad de la resección se verifica de 1 a 2 días después de la cirugía mediante otra exploración de todo el cuerpo, y en una serie se logró la escisión total en el 92% de los casos.³⁹⁴ Se pueden usar otros métodos para facilitar la escisión de pequeños focos neoplásicos ubicados en el tejido cicatricial o en sitios que son difíciles de localizar, principalmente mediante ecografía intraoperatoria o tatuajes preoperatorios con carbón guiados por ecografía.¹⁵ Teniendo en cuenta tanto la ecografía normal del cuello como los niveles de Tg indetectables (< 1 ng/ml después de la estimulación de la TSH o < 0,2 ng/ml en tratamiento con hormonas tiroideas) para definir una respuesta excelente después de una reintervención por enfermedad persistente/recurrente según lo definido por las pautas de la ATA, la tasa de respuesta óptima alcanza el 63%.³⁹⁶ En general, la radioterapia externa está indicada en pacientes

con CFT con recurrencias de tejidos blandos que no pueden extirparse por completo y que no captan ¹³¹I.

En casos raros, los pacientes con CDT que no son elegibles para cirugía adicional o terapia con ¹³¹I han sido tratados por recurrencia ganglionar regional con ablación por radiofrecuencia guiada por ecografía o inyección percutánea de etanol.³⁹⁷⁻⁴⁰³ Ningún estudio prospectivo comparó las dos técnicas. Además, ambos deben ser evitados para el tratamiento de lesiones centrales cercanas a la tráquea y/o el nervio laríngeo y/o el esófago, así como los lugares donde la cirugía también es un desafío. Estos procedimientos son especialmente seguros para los ganglios no adyacentes a estructuras críticas, como las recurrencias laterales del cuello. Para los tumores que invaden el tracto aerodigestivo superior, el resultado del paciente está relacionado con la resección completa de todas las enfermedades macroscópicas, con técnicas que van desde rasurar el tumor de la tráquea o el esófago para la invasión superficial con la preservación de la función, hasta técnicas más agresivas en caso de invasión intraluminal directa, incluida la resección traqueal y la anastomosis o laringofaringoesofagectomía.^{404,405} En estos casos, la cirugía generalmente se combina con ¹³¹I y radiación de haz externo.

Manejo de la enfermedad metastásica a distancia

Entre los pacientes con cáncer diferenciado (CPT, CFT y CCH), solo el 9% desarrollan metástasis a distancia.⁴⁰⁶ Las tasas de mortalidad a los 5 y 10 años después del diagnóstico de metástasis fueron del 65 y el 75% para todos los pacientes con metástasis a distancia, y casi el 80% de las muertes se debieron al cáncer de tiroides.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸ Cabe destacar que hasta el 20% de las muertes se debieron a enfermedad locorregional.⁴⁰⁹ Por tanto, el desarrollo de metástasis a distancia en el CFT ha previsto tradicionalmente un pronóstico ominoso. Las metástasis pulmonares son más frecuentes en pacientes jóvenes con CPT, y el pulmón es casi siempre el único sitio de diseminación a distancia en los niños. Las metástasis óseas son más comunes en pacientes mayores y en los que tienen CFT. Otros sitios menos comunes son el cerebro, el hígado y la piel.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸

Los síntomas clínicos de la afectación pulmonar son poco frecuentes. Por el contrario, el dolor, la hinchazón o la fractura ocurren en más del 80% de los pacientes con metástasis óseas. Son un indicador de mal pronóstico.⁴¹⁰ El patrón de afectación pulmonar puede variar de infiltrados macronodulares a difusos. Estos últimos generalmente se diagnostican con un RCT con ¹³¹I y pueden confirmarse mediante TC espiral; los ganglios linfáticos mediastínicos agrandados a menudo están presentes en pacientes con CPT, especialmente niños. Las metástasis óseas son osteolíticas y se visualizan mejor mediante TC, RM o ¹⁸FDG-PET. La exploración con ¹⁸FDG-PET es útil en estos pacientes para determinar el alcance de la enfermedad y para la evaluación del pronóstico.^{23,34,38,39} Casi todos los pacientes con metástasis a distancia tienen altas concentraciones de Tg en el suero, salvo que las metástasis pulmonares no sean visibles en la TC, y dos tercios de estos pacientes tienen una captación de ¹³¹I en sus localizaciones de metástasis.⁴⁰⁷

El tratamiento focal de las metástasis óseas incluye cirugía, radioterapia de haz externo o ablación térmica (ablación por radiofrecuencia o crioblación) e inyección de cemento.⁴¹¹ El tratamiento focal está indicado cuando hay complicaciones neurológicas u ortopédicas o un alto riesgo de tales complicaciones, y cuando las metástasis óseas son visibles en TC o RM, incluso en presencia de captación de ¹³¹I, porque el yodo radiactivo solo no controlará la enfermedad. En pacientes con una o pocas metástasis óseas, el tratamiento focal también se puede realizar con intención curativa.⁴¹² La cirugía y la radioterapia estereotáctica pueden estar indicadas en pacientes con metástasis cerebrales. La ablación térmica o la radioterapia estereotáctica se pueden usar en caso de algunas metástasis pulmonares. La integridad de la ablación térmica y el resultado de las lesiones tratadas se pueden evaluar con la exploración con ¹⁸FDG-PET.⁴⁰

Los pacientes con metástasis a distancia que captan ¹³¹I son tratados con 100-200 mCi (3.700-7.400 MBq) cada 4-6 meses durante los primeros 2 años y luego a intervalos más largos. Entre los tratamientos

con ^{131}I se administran dosis supresoras de levotiroxina para mantener el nivel de TSH en el suero por debajo de 0,1 mUI/l. En un estudio, la dosis de radiación al tejido tumoral y el resultado del tratamiento con ^{131}I están correlacionados.³⁴⁴ Se debe administrar una dosis de radiación superior a 80 Gy (8.000 rads) para obtener la curación; con dosis de radiación de menos de 35 Gy (3.500 rads), hay pocas posibilidades de éxito. Esta es la razón para utilizar actividades más altas de yodo radiactivo, ya sea como actividad estándar o basadas en dosimetría individual. Sin embargo, la comparación entre las administraciones repetidas de una actividad estándar de 100 mCi (3,7 GBq) con la administración de actividades más altas después del estudio dosimétrico no mostró un beneficio de la dosimetría sobre las actividades estándar en términos de supervivencia general.⁴¹³ En pacientes con metástasis funcionantes, la exploración con PET con ^{124}I mostró que, en un paciente determinado, la captación puede variar entre las metástasis y también dentro de una metástasis dada.^{414,415} Finalmente, la captación puede ser heterogénea a nivel celular.^{93,414} Esta heterogeneidad en la distribución de dosis en focos neoplásicos puede explicar la ineficacia del tratamiento ^{131}I , a pesar de la captación media significativa en la exploración de todo el cuerpo. Para que el tratamiento sea efectivo en este entorno clínico, son esenciales los niveles apropiados de estimulación de TSH y la ausencia de contaminación por yodo. El exceso de yodo se elimina 1 mes después de la administración de una TC con contrastes yodados.³⁰ La excreción urinaria de yodo se puede obtener para confirmar la eliminación. Se observaron tasas de supervivencia similares a corto plazo en pacientes con metástasis a distancia después del tratamiento con ^{131}I preparados con suspensión de levotiroxina o con rhTSH.⁴¹⁶ Sin embargo, la mayoría de los pacientes con captación de ^{131}I en sus metástasis están vivos a los 5 años, y no hay datos disponibles de resultados a largo plazo después de la preparación con rhTSH. La retirada prolongada de la levotiroxina generalmente induce una mayor captación de focos neoplásicos que la rhTSH y debería ser el método preferido de estimulación de TSH en pacientes con enfermedad metastásica.⁴¹⁷ La terapia con rhTSH puede estar indicada en pacientes seleccionados con comorbilidades subyacentes, lo que hace que el hipotiroidismo yatrógeno sea potencialmente peligroso, y en pacientes con enfermedad hipofisaria que no pueden elevar su TSH en el suero.³⁵⁸ A estos pacientes se les debe dar la misma o mayor dosis de la que se les hubiera dado si hubieran estado preparados con hipotiroidismo o una actividad determinada dosimétricamente. Las dosis más bajas (1-2 mCi [37-74 MBq]/kg de peso corporal) se administran a los niños. No existe un límite absoluto para la actividad acumulativa de ^{131}I que se puede administrar a pacientes con metástasis a distancia, siempre que el tratamiento sea eficaz. Sin embargo, existe un mayor riesgo de leucemia y de tumores sólidos, especialmente cuando la dosis acumulativa se eleva por encima de 600 mCi (22.000 MBq).⁴¹⁸⁻⁴²⁰ Además, por encima de esta dosis, la terapia adicional con ^{131}I rara vez puede proporcionar una curación.⁴⁰⁷

La desaparición de las anomalías de las imágenes se obtiene aproximadamente en el 45% de los pacientes con metástasis a distancia que muestran avidéz por el ^{131}I , y las respuestas son más frecuentes en pacientes más jóvenes, en los que tienen metástasis pulmonares pequeñas, los que tienen un cáncer bien diferenciado y los que no tienen captación de ^{18}F FDG en la exploración con PET. Se pueden obtener respuestas completas varios años después del inicio de la terapia.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸ Cuando se considera que la respuesta fue completa después de la terapia con ^{131}I , rara vez se produce una recaída posterior (< 10%) a pesar de que los niveles de Tg en suero sean detectables de forma persistente en algunos pacientes.⁴⁰⁷

Complicaciones del tratamiento con ^{131}I

Los efectos secundarios agudos (náuseas, sialoadenitis, pérdida del gusto) después del tratamiento con ^{131}I son comunes, pero generalmente son leves y se resuelven rápidamente.⁴²¹ La tiroiditis por radiación suele ser trivial, pero, si el remanente tiroideo es grande, el paciente puede tener suficiente dolor como para justificar la terapia con corticoides

durante unos días. El tumor en ciertos lugares, como el cerebro, la médula espinal y la región paratraqueal, puede sufrir inflamación en respuesta a la estimulación con TSH o después de la terapia con ^{131}I , causando síntomas de compresión, y este problema debe prevenirse con la terapia con corticoides. La xerostomía y la obstrucción de los conductos lagrimales pueden ocurrir entre el 5 y el 10% de los pacientes tratados con ^{131}I .^{422,423} La fibrosis por radiación rara vez se puede desarrollar en pacientes con metástasis pulmonares difusas, y eventualmente puede resultar fatal si se administran dosis altas (> 150 mCi [5.550 MBq]) en intervalos cortos (< 3 meses).²⁴⁸

Se debe prestar especial atención para evitar la administración de ^{131}I a mujeres embarazadas. Después del tratamiento con ^{131}I , la espermatogénesis puede deprimirse transitoriamente,⁴²⁴ y las mujeres pueden tener insuficiencia ovárica transitoria. El daño genético inducido por la exposición al ^{131}I antes de la gestación ha sido un tema importante de preocupación. Sin embargo, no se ha informado ninguna anomalía hasta la fecha. Por tanto, se recomienda posponer la gestación durante al menos 6 meses después del tratamiento con ^{131}I .⁴²⁵ No hay evidencia clara de que el embarazo afecte el crecimiento tumoral en mujeres que reciben terapia adecuada con levotiroxina. En caso de embarazo en una paciente tratada con una dosis sustitutiva de levotiroxina, la dosis de levotiroxina se incrementa en un 30% tan pronto como se confirma el embarazo, y los niveles séricos de TSH, T_3 y T_4 se medirán todos los meses durante la primera mitad del embarazo.⁴²⁶ En una paciente tratada con dosis supresora de levotiroxina, los niveles séricos de TSH, T_3 y T_4 se controlarán cada mes, y la dosis diaria de levotiroxina se aumentará cuando la TSH sérica aumente o cuando disminuyan la T_3 y la T_4 .

Puede producirse pancitopenia leve después del tratamiento con ^{131}I en dosis altas o repetidas, especialmente en pacientes con metástasis óseas que también reciben tratamiento con radioterapia externa. Se encontró que el riesgo relativo general de leucemia y tumores sólidos aumentaba en pacientes tratados con yodo radiactivo, especialmente en el caso de una alta dosis acumulativa de ^{131}I (> 600 mCi [22.000 MBq]) o en asociación con radioterapia externa.⁴¹⁸⁻⁴²⁰

Refractariedad al yodo radiactivo

Dos tercios de las metástasis a distancia se volverán refractarias al yodo radiactivo, y el tratamiento con ^{131}I no proporcionará ningún beneficio. Este grupo incluye a pacientes con enfermedad metastásica que no captan ^{131}I en el momento del tratamiento inicial o que pierden la capacidad de captar ^{131}I después de una evidencia previa de captación, pacientes con captación de ^{131}I selectiva en algunas lesiones, pero no en otras, y pacientes con enfermedad metastásica que progresan a pesar de la captación significativa de ^{131}I en las metástasis.⁴²⁷ Menos clara es la situación para los pacientes con captación persistente de ^{131}I en todas las lesiones que no están curadas a pesar de varios ciclos de tratamiento (particularmente después de recibir > 22.000 MBq [600 mCi] de ^{131}I) y cuya enfermedad no progresa de acuerdo con los criterios de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).⁴⁰⁷ La decisión de continuar el tratamiento con ^{131}I en tales pacientes generalmente se basa en su respuesta a cursos de tratamiento anteriores, persistencia de un nivel significativo de captación de ^{131}I en el RCT previo a la terapia, baja captación de FDG en focos tumorales y ausencia de efectos secundarios.⁴²⁷ Las metástasis a distancias grandes con una alta captación de FDG en la exploración con PET casi nunca responden al tratamiento con ^{131}I y generalmente progresan rápidamente, lo que confirma la clasificación del pronóstico clínico.^{38,39}

En pacientes con enfermedad refractaria, el tratamiento con ^{131}I debe abandonarse, y el seguimiento se realiza con pruebas de imagen cada 4-6 meses con tratamiento con levotiroxina que debe mantener la TSH sérica por debajo de 0,1 mUI/l.⁴²⁷⁻⁴²⁹ Las metas óptimas de TSH para pacientes individuales deben, sin embargo, equilibrar el beneficio potencial de la supresión de TSH con el posible daño de la tirotoxicosis subclínica, especialmente en pacientes con afecciones médicas que pueden exacerbarse con la supresión agresiva de TSH.

TABLA 14.14 Fármacos utilizados en el cáncer diferenciado de tiroides refractario

Fármacos	N	Diana(s)	Respuesta parcial (RECIST) (%)	Mediana de supervivencia libre de progresión (meses)
Axitinib	45	VEGF, RET, PDGFR, KIT	31	18,1
Cohen ⁴³²	45		38	16,1
Locati ⁴³³	47		28	8
Capdevilla ⁴³⁴				
Cabozantinib	15	VEGFR, RET, CMET	53	> 12,2, no alcanzada
Cabanillas ⁴³⁶	25		40	12,7
Cabanillas ⁴³⁵				
Lenvatinib	392	VEGFR, RET, FGFR, PDGFR, C-KIT	65	18,3 frente a 3,6
Schlumberger ⁴³⁷ (ensayo en fase III)				
Pazopanib	37	VEGFR, PDGFR, KIT	49	11,7
Bible ⁴³⁹				
Motesanib	93	VEGFR, PDGFR, KIT, RET	14	10
Sherman ⁴³⁸				
Sorafenib	417	VEGFR, RET, BRAF, PDGFR	12	10,8 frente a 5,8
Brose ⁴⁴⁰ (fase III frente a placebo)				
Sunitinib	28	VEGFR, RET, PDGFR, KIT	11	NA
Carr ⁴⁴¹				
Vandetanib	145	VEGFR, RET, EGFR	0	11,1 frente a 5,9
Leboulleux ⁴⁴³ (fase II frente a placebo)				
Vemurafenib	51	BRAF	31	18 ITK vírgenes, 9 ITK previos
Brose ⁴⁴²				
Dabrafenib	13	BRAF	29	11,3
Falchook ⁴⁴⁴				

ITK, inhibidor de la tirosina cinasa; NA, no aplicable; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Las modalidades de tratamiento focal se usan como se describió previamente. En pacientes con múltiples lesiones de más de 1 a 2 cm de diámetro con progresión documentada en imágenes dentro de los siguientes 12 meses, puede estar indicado un tratamiento sistémico.⁴²⁷ Cabe destacar que, dentro de un paciente determinado, la intensidad de la captación de FDG no puede usarse para determinar las lesiones con mayor riesgo de progresión.⁴³⁰ Las terapias moleculares dirigidas con efectos antiangiogénicos se utilizan como tratamiento de primera línea.¹

Terapias moleculares sistémicas dirigidas

Se puede encontrar un evento carcinógeno iniciador en la mayoría de las CDT y, por tanto, la terapia dirigida molecular se basa en una sólida justificación científica.¹¹⁸ La vía MAPK se activa en la mayoría de los cánceres papilares de tiroides, principalmente por reordenamientos genéticos (RET-CPT y NTRK) o mutaciones puntuales de los genes *RAS* y *BRAF*. Las mutaciones puntuales de *RAS* se encuentran con frecuencia en cánceres foliculares y poco diferenciados. Se pueden encontrar anomalías genéticas adicionales en cánceres poco diferenciados de tiroides. La angiogenia también se activa en los cánceres de tiroides,⁴³¹ por la activación de la vía VEGFR. También se pueden activar otras vías, incluidas las vías FGFR y PDGFR.

Hasta ahora, la mayoría de los fármacos utilizados en el CDT refractario tenían una acción antiangiogénica, y algunos también se dirigen a la vía MAPK. Con estos agentes, la tasa de respuesta parcial observada varía del 0 al 65% (tabla 14.14), y con tres fármacos que muestran tasas de respuesta cercanas o superiores al 50% (lenvatinib, cabozantinib y pazopanib).⁴³²⁻⁴⁴⁴ La mejoría de la supervivencia libre de progresión (SLP) también se ha demostrado en dos ensayos en

fase III: sorafenib en el ensayo DECISION y lenvatinib en el ensayo SELECT.^{437,440,443}

Vandetanib

El ensayo aleatorizado en fase II de ZACTHYF con vandetanib dio lugar a una prolongación significativa de la SLP en comparación con el placebo (HR, 0,63, $p = 0,008$; mediana, 11,1 frente a 5,9 meses, respectivamente) y una tasa de respuesta parcial objetiva del 8%.⁴⁴³ Posteriormente se inició el ensayo en fase III VERIFY con vandetanib frente a placebo, cuyos resultados están pendientes (NCT01876784).

Sorafenib

El ensayo en fase III DECISION con sorafenib mostró una prolongación de la SLP en comparación con el placebo (HR, 0,587; IC del 95%, 0,454-0,758; $p < 0,0001$; mediana de SLP, 10,8 frente a 5,8 meses, respectivamente). La mejoría en la SLP se observó en todos los subgrupos clínicos. La tasa de respuesta parcial fue del 12%, y la enfermedad estable durante 6 meses o más se logró en el 41,8% de los pacientes. La SLP mejoró en todos los subgrupos de biomarcadores, independientemente del estado mutacional de *BRAF* y *RAS*.

Lenvatinib

El ensayo SELECT en fase III con lenvatinib mejoró significativamente la SLP en comparación con el placebo (HR, 0,21; IC del 99%, 0,14-0,31, $p < 0,001$; mediana de la SLP, 18,3 frente a 3,6 meses, respectivamente) y la tasa de respuesta objetiva fue del 65%, con respuestas completas en el 2%. La mejoría en la SLP se observó en todos los subgrupos clínicos, incluso en el 20% de los pacientes que habían recibido terapia dirigida previamente por el factor de crecimiento endotelial

vascular (VEGF) e independientemente del estado de mutacional de *BRAF* y *RAS*.

Ninguno de los estudios demostró una mejora en la supervivencia global, lo que podría haber estado relacionado con el diseño cruzado de los estudios con tratamiento en una fase abierta en caso de progresión en el brazo de placebo y la larga supervivencia de algunos pacientes después de su participación en el ensayo durante el cual se utilizaron otras modalidades de tratamiento. Sin embargo, en un análisis de subgrupos del estudio SELECT, se observó un beneficio significativo en la supervivencia global en los pacientes mayores de 65 años, relacionado con los efectos beneficiosos del lenvatinib en pacientes con enfermedad más agresiva.⁴⁴⁵ En un análisis posterior, se informó de una disminución rápida en el tamaño del tumor de un 25% en la evaluación a las 8 semanas; la duración de la SLP se relacionó con la magnitud de la disminución inicial del tamaño tumoral, y en un análisis multivariable se identificaron dos indicadores pronósticos: una puntuación funcional de 0 a 1 en el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y un tamaño pequeño en las metástasis.⁴⁴⁶

El perfil de seguridad del sorafenib fue el esperado, pero con una mayor incidencia de efectos adversos que en pacientes con otros tipos de cáncer. La mayoría de los efectos adversos fueron de grado 1 y 2, y los más comunes fueron el síndrome cutáneo mano-pie (76%), la diarrea (69%), la alopecia (67%) y la erupción cutánea/descamación (50%). Las toxicidades condujeron a la reducción de la dosis en el 64% de los pacientes y a la retirada del fármaco en el 19%.

El perfil de seguridad del grupo de lenvatinib incluye hipertensión (68%), astenia (64%), diarrea (59%) y disminución del apetito (50%). La proteinuria ocurrió en el 32%, y los eventos tromboembólicos, en el 11%. El 68% de los pacientes requirieron reducción de dosis, el 82% requirieron interrupción de la dosis y al 14% de los pacientes se les retiró el medicamento.

La prevención y el diagnóstico precoz de la toxicidad son las mejores formas de disminuir la frecuencia y la gravedad de los efectos secundarios. Antes de comenzar el tratamiento, los pacientes deben tener presión arterial normal y deben ser formados para las mediciones de la presión arterial. Deben ser formados para usar lociones humectantes y para protegerse del sol. Deben verificarse la función cardíaca normal, la normalidad de los electrolitos y de la función renal, y la ausencia de proteinuria. Las interacciones con medicamentos concomitantes deben verificarse para evitar que los medicamentos interactúen con el citocromo P450 y otros fármacos que prolongan el QTc.

Es muy recomendable que después del inicio del tratamiento los médicos hagan un seguimiento de los pacientes a intervalos de 2 semanas durante los primeros 2-3 meses y luego una vez al mes, para controlar proactivamente los eventos adversos de acuerdo con la tolerancia de cada paciente.

Los inhibidores de la tirosina cinasa que interactúan en la vía MAPK se han utilizado para la rediferenciación de las células tumorales y reinducir la captación del RAI. Se han estudiado un inhibidor de *MEK* (selumetinib) y un inhibidor de *BRAF* (dabrafenib) antes de la administración de yodo radiactivo con respuesta parcial del 20 al 25% de los casos.^{447,448} El concepto es atractivo, pero estos resultados deben confirmarse en estudios prospectivos más amplios.

En conclusión, los resultados de DECISION y SELECT llevaron a la aprobación del sorafenib y el lenvatinib para el CDT avanzado, refractario y progresivo por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En el ensayo SELECT y en la vida real, se lograron los máximos beneficios en pacientes con un estado funcional de ECOG de 0 a 1 que no fueron pretreatados en exceso y que tenían una carga tumoral limitada. No hubo toxicidad inesperada, pero las toxicidades fueron significativas y condujeron a la reducción de la dosis y a la retirada del fármaco en una proporción significativa de pacientes. Esto sugiere que estos tratamientos deben iniciarse solo en pacientes con una carga tumoral significativa y con una progresión documentada de la enfermedad, y deben ser manejados por equipos experimentados.

Terapia para la recurrencia del cáncer medular de tiroides

Los pacientes con recurrencia locorregional de CMT tienen un alto riesgo de metástasis a distancia, particularmente cuando los niveles de calcitonina exceden los 150 pg/ml.¹⁴ Las metástasis a distancia con frecuencia involucran múltiples órganos y generalmente son multifocales en cada órgano involucrado. Los órganos afectados con mayor frecuencia son el hígado, los pulmones y los huesos. Para un estudio completo, la mejor combinación de pruebas de imágenes incluye una ecografía del cuello, una RM del hígado y una TC del tórax y el cuello, junto con una RM de la columna vertebral o una gammagrafía ósea.³³ La ¹⁸FDG-PET/TC es útil para el estudio inicial, especialmente cuando las imágenes morfológicas son normales o dudosas.

Los pacientes con metástasis a distancia pueden progresar lentamente y pueden ser compatibles con décadas de supervivencia. El tiempo de duplicación de la calcitonina y el CEA es pronóstico de supervivencia, con un tiempo de duplicación corto a favor de una supervivencia más corta que correlaciona con la progresión por criterios RECIST.^{449,450} Pueden ser necesarios tratamientos sintomáticos, en particular contra el dolor y la diarrea. La quimioterapia citotóxica es poco eficaz y puede estar indicada solo en casos de progresión tumoral rápida.⁴⁵¹ La quimioembolización con doxorubicina de las metástasis hepáticas proporciona una alta tasa de respuesta tanto para los síntomas como para las masas tumorales.⁴⁵² Inhibidores de cinasas dirigidos contra las células tumorales (RET y otras cinasas) y las células endoteliales (receptores de VEGF) proporcionan una alta tasa de respuesta y deben usarse como tratamiento de primera línea.

Vandetanib y cabozantinib (XL184)

El vandetanib inhibe las cinasas de VEGFR1, VEGFR2, RET y EGFR. En un ensayo en fase II, que incluyó a 30 pacientes con CMT hereditario, el vandetanib administrado en dosis de 300 mg/día mostró una respuesta parcial con criterios RECIST en 10 pacientes y una estabilización de la enfermedad que duró más de 24 semanas en otros 16 pacientes.⁴⁵⁶ En otro ensayo en fase II, en el que se incluyó a 19 pacientes con CMT hereditario, el vandetanib administrado en una dosis de 100 mg/día mostró una respuesta parcial en 3 pacientes y una estabilización prolongada en 10 casos. Sin embargo, no hubo diferencias en la tasa de toxicidad.⁴⁶⁷ El vandetanib también demostró su eficacia en niños con CMT avanzado en el contexto de un síndrome de neoplasias endocrinas múltiples de tipo 2B.⁴⁶⁸

El ensayo en fase III con vandetanib aleatorizó el fármaco en la dosis de 300 mg contra placebo en pacientes con CMT metastásico y agresivo.⁴⁶⁶ Se incluyó a pacientes con síntomas relacionados con CMT incluso en ausencia de progresión de RECIST. La SLP con vandetanib fue más larga (> 30,5 meses) que con placebo (19,3 meses; HR, 0,46; $p < 0,001$). Se observaron respuestas parciales en el 45% de los casos, con una mediana de duración de 22 meses. Los análisis de subgrupos mostraron un beneficio del vandetanib en pacientes independientemente de su estado de la OMS y RET. El estudio no mostró una mejora en la supervivencia general, pero se permitió el cruzamiento en el estudio, y los pacientes con placebo fueron tratados con vandetanib después de desenmascarar el estudio. El uso de vandetanib en la vida real ha demostrado una tasa de respuesta en el 22% de los pacientes.⁴⁶⁹

El cabozantinib inhibe las cinasas de RET, VEGFR2 y c-MET. En un ensayo en fase I de 34 pacientes con CMT, se observaron respuestas parciales en 17 pacientes y enfermedad estable en otros 15 pacientes.⁴⁶⁰ El ensayo en fase III con cabozantinib aleatorizó el fármaco en dosis de 140 mg contra placebo en pacientes con metástasis y con criterios RECIST de CMT progresivo. El estudio no permitió el cruzamiento de pacientes.⁴⁶⁵ La mediana de SLP fue de 11,2 meses para cabozantinib frente a 4 meses para placebo (HR, 0,28; $p < 0,001$). Los beneficios de cabozantinib en la SLP se observaron en todos los grupos de pacientes, independientemente de su edad, sexo, estado funcional de la OMS, localización del tumor y tratamiento previo con ITK. Los beneficios del cabozantinib en la SLP se observaron en todos los pacientes, excepto en los que no tenían mutación *RET*.⁴⁷⁰ La tasa de respuesta fue del 28%,

TABLA 14.15 Ensayos prospectivos en fase II en el cáncer medular de tiroides

Fármacos	N	Diana(s)	Respuesta parcial (RECIST) (%)	Supervivencia libre de progresión (meses)
Vandetanib Wells ⁴⁵⁶	30	VEGFR, RET, EGFR	30	27,9
Sorafenib Lam ⁴⁵⁷	19	VEGFR, BRAF	11	17,9
Motesanib Schlumberger ⁴⁵⁸	83	VEGFR, PDGFR, C-KIT	2	12
Axitinib Cohen ⁴³²	12	VEGFR1, 2, 3	22	NA
Capdevilla ⁴³⁴	3		23	9,4
Sunitinib Carr ⁴⁴¹	6	VEGFR, RET	50	NA
Lenvatinib Schlumberger ⁴⁵⁹	59	RET, VEGFR, FGFR, PDGFR, C-KIT	36	9
Cabozantinib Kurzrock ⁴⁶⁰	35	VEGFR, RET, C-MET	49	NA
Pazopanib Bible ⁴⁶¹	35	VEGFR, PDGFR, RET, C-KIT	14	9,4
Gefitinib Pennell ⁴⁶²	4	EGFR	0	NA
Imatinib De Groot ⁴⁶³	15	C-KIT, PDGFR	0	NA
Frank-Raue ⁴⁶⁴	9		0	NA

NA, no aplicable; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

con una mediana de duración de la respuesta de 14,7 meses. Las tasas de respuesta oscilaron entre el 20 y el 34% según el estado de *RET* y *RAS*.⁴⁷⁰ La mediana de supervivencia global fue de 26,6 meses en pacientes tratados con cabozantinib frente a 21,1 meses para placebo (HR, 0,85, $p = 0,24$). Sin embargo, en el grupo de 126 pacientes con la mutación *RET M918T*, la supervivencia global del paciente fue de 44,3 meses en los pacientes tratados con cabozantinib en comparación con 18,9 meses en los tratados con placebo (HR, 0,6, $p = 0,3$) a favor de que *RET M918T* sea un factor predictivo de eficacia del tratamiento de cabozantinib.⁴⁷¹

Los efectos secundarios más frecuentes del vandetanib son la diarrea, la fatiga, las manifestaciones cutáneas (foliculitis, fotosensibilidad, erupción cutánea), la hipertensión y la prolongación del segmento QTc en el electrocardiograma (ECG). En el ensayo en fase III, el 12% de los pacientes suspendieron el medicamento debido a la toxicidad y el 35% disminuyeron las dosis.⁴⁶⁶ Los efectos secundarios más frecuentes del cabozantinib son la diarrea, el dolor abdominal, la hipertensión, el síndrome de pies y manos, la mucositis, la pérdida de peso, las náuseas y la fatiga. En el ensayo en fase III, el 16% de los pacientes suspendieron el fármaco debido a la toxicidad y el 79% disminuyeron las dosis.⁴⁶⁵ En general, la prevención y el diagnóstico temprano son las mejores formas de disminuir la frecuencia y la gravedad de los efectos secundarios. Antes de comenzar el tratamiento, los pacientes deben tener presión arterial normal y deben ser educados sobre la monitorización de la presión arterial domiciliar. Deben ser educados para usar lociones humectantes y para protegerse del sol. Deben verificarse la función cardíaca normal, la normalidad de los electrolitos y de la función renal, y la ausencia de proteinuria. La diarrea debe controlarse si es posible. Las interacciones con medicamentos concomitantes deben verificarse para evitar que los medicamentos interactúen con

el citocromo P450 y los medicamentos que prolongan el segmento QTc. Después de empezar con el medicamento, los pacientes deben ser monitorizados frecuentemente para detectar la prolongación del QTc y para monitorizar los niveles de calcio, vitamina D y hormona tiroidea.⁴⁷² Es muy recomendable después del inicio del tratamiento que los médicos hagan un seguimiento con los pacientes a intervalos de 2 semanas durante los 2-3 primeros meses y luego una vez al mes para controlar proactivamente los eventos adversos de acuerdo con la tolerancia de cada paciente individual.

El vandetanib y el cabozantinib están aprobados por la FDA y la EMA. El vandetanib está aprobado para el tratamiento del CMT sintomático o progresivo con enfermedad localmente avanzada o metastásica no resecable. El uso de vandetanib en pacientes con enfermedad indolente asintomática o de progresión lenta debe considerarse cuidadosamente debido a los riesgos relacionados con dicho tratamiento. El cabozantinib está aprobado para el tratamiento del CMT progresivo, irreseccable, localmente avanzado o metastásico. Estos medicamentos no deben usarse en pacientes con niveles elevados de calcitonina aislados con imágenes morfológicas normales o en pacientes con una pequeña carga tumoral y enfermedad estable. Deben proponerse solo a pacientes con CMT con focos tumorales grandes y enfermedad progresiva en las pruebas de imagen.

Terapia molecular dirigida

Las mutaciones activadoras del protooncogén *RET* están involucradas en la oncogenia del CMT. Se encuentran en todos los CMT hereditarios y en el 50-60% de los CMT esporádicos.^{297-299,453} En pacientes seleccionados con metástasis a distancia y progresivas, se encuentran en el 91% de los casos.^{297-299,453} La mutación en *RET* más frecuentemente encontrada es la mutación M918T. En ausencia

TABLA 14.16 Ensayos en fase III en el CMT metastásico o localmente avanzado

	Vandetanib: estudio ZETA Wells ⁴⁶⁶	Cabozantinib: estudio EXAM Elisei ⁴⁶⁵
Características de los pacientes		
Número de pacientes incluidos	331	330
Frecuencia de CMT hereditarios	10%	6%
Mutación <i>RET</i> :		
presente	38%	45%
desconocida	41%	39%
Mutación <i>RET</i> M918T	31%	35%
Metástasis a distancia	94%	95%
Tratamiento previo con ITK	Desconocido	20%
Progresión por RECIST antes de la inclusión	No obligatoria	Sí, dentro de 14 meses
Resultados		
Mediana de seguimiento	24 meses	14 meses
Mediana de SLP	> 30,5 meses (vandetanib) frente a 19,3 meses (placebo)	11,2 (cabozantinib) frente a 4 meses (placebo)
Respuesta completa	0%	0%
Respuesta RECIST parcial	45%	28%
Supervivencia global	No disponible	26,6 meses (cabozantinib) frente a 21,1 meses (placebo)
Toxicidad		
Toxicidad de cualquier grado (\geq grado 3)	55% (24%)	69% (33%)
Disminución de la dosis debido a la toxicidad	35%	65%
Suspendido por toxicidad	12%	16%
Fallecidos	2% (vandetanib) frente a 2% (placebo)	5,6% (cabozantinib) frente a 2,8% (placebo)

CMT, cáncer medular de tiroides; *EXAM*, Efficacy of XL184 in Advanced Medullary Thyroid Cancer; *ITK*, inhibidor de la tirosina cinasa; *RECIST*, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; *SLP*, supervivencia libre de progresión.

de la mutación en *RET*, se encuentran mutaciones en *RAS* entre el 10 y el 45% de los casos, y la mutación en *HRAS* es más frecuente que en *KRAS*, que es más frecuente que en *NRAS*.^{297-299,453} Los reordenamientos *ALK* y la mutación en *MET* también se han encontrado, pero en menos del 5% de las muestras.⁴⁵⁴ Los receptores 1 y 2 de VEGF también a menudo se sobreexpresan en el CMT, que, junto con el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), juegan un papel en la angiogenia tumoral.⁴⁵⁵ En general, los inhibidores de la tirosina cinasa (ITK) han mostrado resultados significativos en pacientes con CMT avanzados.

Muchos ITK dirigidos a *RET* y *VEGFR2*, entre otros objetivos, se han utilizado en ensayos en fase II, con tasas de respuesta tumoral significativas que varían de ninguno al 50%^{432,434,441,456-464} (tabla 14.15). Dos fármacos descritos a continuación se evaluaron en ensayos en fase III: el vandetanib y el cabozantinib en estudios prospectivos aleatorizados doble ciego.^{465,466} Su objetivo principal era mostrar un beneficio en la SLP (tabla 14.16).

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

SECCIÓN IV

Corteza suprarrenal e hipertensión endocrina

- 15. Corteza suprarrenal
- 16. Hipertensión endocrina

15

Corteza suprarrenal

JOHN D. C. NEWELL-PRICE Y RICHARD J. AUCHUS

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Hitos históricos de la corteza suprarrenal, 480

Anatomía y desarrollo, 480

Esteroides suprarrenales y esteroidogénesis, 482

Acción de las hormonas corticoides, 490

Clasificación y fisiopatología del síndrome de Cushing, 502

Deficiencia de glucocorticoides, 517

Hiperplasia suprarrenal congénita, 527

Adenomas, incidentalomas y carcinomas suprarrenales, 539

PUNTOS CLAVE

- En este capítulo se comentan los mecanismos y la regulación de la producción de los esteroides suprarrenales, la función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y la regulación negativa.
- El capítulo continúa describiendo las acciones transactivadoras y transrepresivas de los glucocorticoides.
- También se exponen el exceso de glucocorticoides y el síndrome de Cushing, la insuficiencia suprarrenal en la enfermedad de Addison, así como los trastornos hereditarios de la glándula suprarrenal.
- Se comenta cómo optimizar los tratamientos de sustitución con corticoides.
- El capítulo concluye con una exposición de los incidentalomas, los adenomas y los carcinomas suprarrenales.

Hitos históricos de la corteza suprarrenal

Hace casi 450 años, Bartolomeo Eustaquio¹ describió la anatomía de la glándula suprarrenal, y poco más tarde se aclaró su división por zonas y su independencia de la médula. Sin embargo, hasta que Thomas Addison, en su monografía clásica de 1855,² no realizó su investigación pionera y describió los hallazgos clínicos y necroscópicos de 11 casos de enfermedad de Addison, no se definieron con exactitud las funciones de las glándulas suprarrenales. Tan solo 1 año después, Brown-Séquard, tras realizar suprarrenalectomías de perros, gatos y cobayas, demostró que las glándulas suprarrenales eran «órganos esenciales para la vida».³ En 1896, William Osler administró por vez primera un extracto suprarrenal a un paciente con enfermedad de Addison, hazaña repetida por otros investigadores en diversos estudios con animales y seres humanos a lo largo de los 40 años siguientes. Entre 1937 y 1955 se aislaron las hormonas de la corteza suprarrenal, y se definieron y sintetizaron sus estructuras.⁴ Algunos de los hitos más destacables fueron el descubrimiento de la cortisona y la evaluación clínica de su efecto antiinflamatorio para los pacientes con artritis reumatoide,⁵ así como el aislamiento de la aldosterona.⁶

En la década de los veinte se descubrió el control de la función corticosuprarrenal por un factor hipofisario, lo que llevó al aislamiento de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) ovina por Li, Evans y Simpson en 1943.⁷ Los estudios clínicos, en particular de Harvey Cushing en 1932, quien asoció sus observaciones clínicas originales de 1912 (síndrome «poliglandular» causado por la basofilia hipofisaria) con la hiperactividad suprarrenal, confirmaron este concepto.⁸ El control neural de la secreción hipofisaria de ACTH por el factor liberador de corticotropina (cuyo nombre pasó después a hormona liberadora de

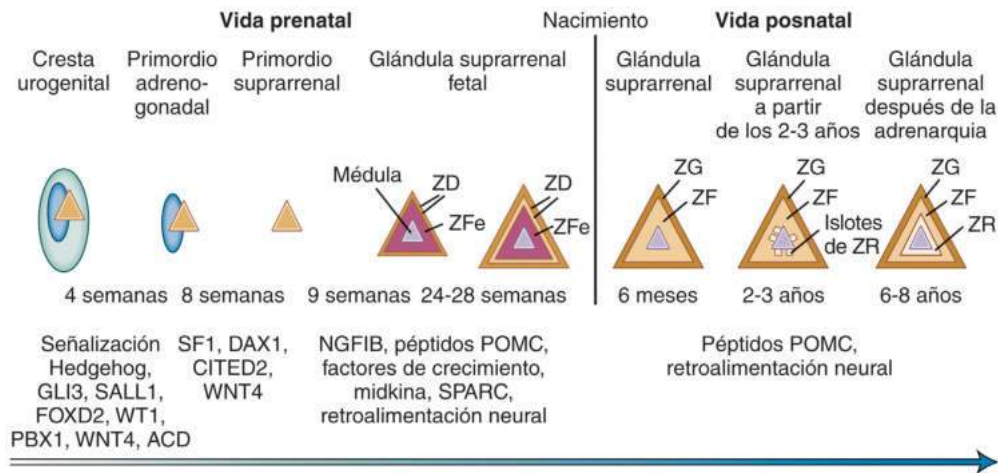
corticotropina o CRH) lo definieron Harris y otros investigadores en la década de los cuarenta, pero hasta 1981 no se caracterizó y sintetizó la CRH en el laboratorio de Wylie Vale.⁹ Jerome Conn describió el aldosteronismo primario en 1955,¹⁰ y poco más tarde se confirmó el control que la angiotensina II ejerce sobre la secreción suprarrenal de aldosterona. Los avances en el radioinmunoanálisis y, en particular, en la biología molecular han facilitado y aumentando de manera exponencial el conocimiento de la fisiología y fisiopatología suprarrenales (tabla 15.1).

Anatomía y desarrollo

Las células que forman la corteza suprarrenal se originan en el mesodermo intermedio y derivan de la cresta urogenital; comparten el origen embrionario con las gónadas y los riñones. La diferenciación temprana del primordio adrenogonadal respecto de la cresta urogenital requiere cascadas de señalización y los factores de transcripción GLI3, SALL1, FOXD2, WT1, PBX1 y WNT4, así como el regulador de la actividad de la telomerasa ACD (fig. 15.1). El primordio adrenogonadal se puede considerar como la porción medial de la cresta urogenital a las 4 semanas. La separación del primordio adrenogonadal y la formación del primordio suprarrenal dependen, al parecer, de las acciones de los factores de transcripción SF1 (factor esteroideogénico 1), DAX1, WNT4 y CITED2. El primordio corticosuprarrenal aparece hacia las 8 semanas de gestación y se diferencia en dos capas, la zona fetal (ZFe) interna y la zona definitiva (ZD) externa. Hacia las 9 semanas, el blastema suprarrenal se encapsula y se desarrolla la médula suprarrenal, una vez que las células de la cresta neural migran hacia las glándulas suprarrenales.¹¹ Durante el segundo trimestre aumenta de tamaño la ZFe, superando

TABLA 15.1 Historia de la corteza suprarrenal: hitos importantes

Año	Acontecimiento
1563	Eustaquio describe las glándulas suprarrenales (publicado por la Lancisi en 1714)
1849	Thomas Addison, en su búsqueda de la causa de la anemia perniciosa, se topa con el aspecto bronceado del <i>melasma suprarrenal</i> asociado a las glándulas homónimas
1855	Thomas Addison describe las características clínicas y los signos necroscópicos de 11 casos de enfermedad de las cápsulas suprarrenales, de los que al menos 6 tenían un origen tuberculoso
1856	En sus experimentos de suprarrenalectomía, Brown-Séquard demuestra que las glándulas suprarrenales resultan esenciales para la vida
1896	William Osler prepara un extracto glicérico derivado de suprarrenales porcinas para administración oral y demuestra que surte un efecto clínico beneficioso sobre los pacientes con enfermedad de Addison
1905	Bulloch y Sequeira describen a pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita
1929	Se usan extractos líquidos de tejido cortical para mantener vivos de forma indefinida a gatos suprarrenalectomizados (Swingle y Pfiffner); luego, este extracto se empleó para tratar satisfactoriamente a un paciente con enfermedad de Addison (Rowntree y Greene)
1932	Harvey Cushing asocia el síndrome poliglandular de basofilia hipofisaria, descrito por él mismo en 1912, a la hiperactividad de las glándulas hipofisarias y suprarrenales
1936	Selye describe el concepto de estrés y su efecto sobre la función hipofisario-suprarrenal
1937-1952	Kendall y Reichstein comunican el aislamiento y la caracterización estructural de las hormonas corticosuprarrenales
1943	Li et al. aíslan la hormona adrenocorticotropa pura de la hipófisis ovina
1950	Hench, Kendall y Reichstein comparten el Premio Nobel de Medicina por su descripción de los efectos antiinflamatorios de la cortisona para los pacientes con artritis reumatoide
1953	Simpson y Tait describen el aislamiento y el análisis de la estructura de la aldosterona
1956	Conn describe el aldosteronismo primario
1981	Vale notifica la caracterización y síntesis de la hormona liberadora de corticotropina
1980-hasta la actualidad	<i>Era molecular</i> : se comunican la clonación y caracterización funcional de los receptores de esteroides, enzimas esteroidógenas y factores de transcripción suprarrenal, y se define la base molecular de las enfermedades suprarrenales humanas



• **Figura 15.1** Diagrama esquemático del desarrollo de la corteza suprarrenal humana durante la vida prenatal y posnatal; se ilustran los factores de transcripción activos en cada estadio (v. detalles en el texto). *POMC*, proopiomelanocortina; *SPARC*, proteína ácida secretada rica en cisteína (osteonectina); *ZD*, zona definitiva; *ZF*, zona fasciculada; *ZFe*, zona fetal; *ZG*, zona glomerular; *ZR*, zona reticular.

el del riñón fetal, y esta zona secreta cantidades abundantes de deshidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS). Las concentraciones de estas hormonas descienden de manera brusca tras el nacimiento, paralelamente a la involución posnatal de la ZFe. La neocorteza se desarrolla durante los años siguientes hasta convertirse en la glándula suprarrenal del adulto.

Durante la vida fetal, y hasta los 12 meses de edad, se ven dos zonas claramente diferenciadas, una ZFe prominente interna y una ZD externa que se diferencia hacia la glándula suprarrenal del adulto. Después de nacer involuciona la ZFe, y la ZD, que contiene una zona fasciculada (ZF) interna y otra glomerular (ZG) externa, prolifera.^{12,13} La zona más interna, la zona reticular (ZR), es evidente después de los

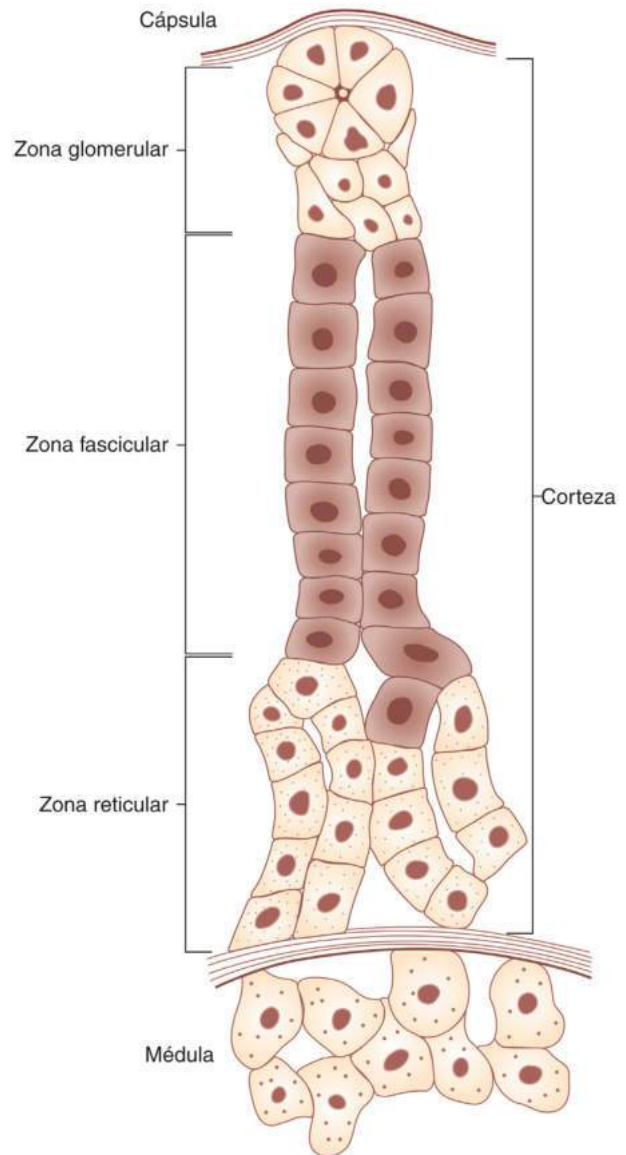
2 años de vida. La diferenciación de la corteza suprarrenal en estas zonas tan nítidas reviste consecuencias funcionales importantes y depende, según se piensa, de la expresión temporal de factores de transcripción, como Pref-1/ZOG, antígeno de la zona interna y SF1.^{14,15} Los niños muestran islotes focales de la zona reticular antes de la adrenarquia, pero la ZG y la ZF se distinguen claramente.¹⁶ La aparición de estos islotes de ZR se corresponde con el aumento gradual incipiente en la síntesis de DHEA y DHEAS a partir de los 3 años aproximadamente.¹⁷ En la adrenarquia, la zona interna (ZR) aumenta de grosor, en consonancia con la mayor producción de DHEA y DHEAS. Al mismo tiempo, los cambios en los patrones de expresión enzimática específicos de cada zona, como la disminución de la 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (3β HSD2) y el incremento del citocromo b_5 y de la sulfotransferasa (SULT2A1) en la ZR, determinan un mayor flujo hacia la DHEA. En clínica, la adrenarquia se manifiesta hacia los 6-8 años de edad. La producción suprarrenal de andrógenos alcanza el máximo en la tercera década y luego disminuye con un ritmo variable. Los mineralocorticoides y los glucocorticoides experimentan menos variación etaria específica.

La glándula suprarrenal del adulto es una estructura piramidal, con un peso aproximado de 4 g, una anchura de 2 cm, una longitud de 5 cm y un espesor de 1 cm, situada inmediatamente encima del riñón, sobre su cara posteromedial. Por debajo de la cápsula, la ZG representa casi el 15% de la corteza (dependiendo del aporte de sodio) (fig. 15.2). Las células, pequeñas, se agrupan en nidos esféricos; sus núcleos son menores que los de las células de otras zonas. La ZF compone el 75% de la corteza; sus células, grandes, están cargadas de lípidos y forman cordones radiales dentro de la red fibrovascular radial. La capa más interna, la ZR, se delimita claramente de la ZF y de la médula suprarrenal. Sus células son irregulares, con poco contenido lipídico. El mantenimiento del tamaño normal de la glándula suprarrenal se debe, al parecer, a una población de células progenitoras situada entre la ZG y la ZF; dentro de la ZF ocurre una migración y diferenciación celulares, y dentro de la ZR se produce la senescencia, pero se ignoran los factores que regulan este importante aspecto de la regeneración suprarrenal. Las células fetales dan lugar a una célula madre subcapsular, una población que se diferencia en dirección centripeta.¹⁸ La administración de ACTH hace que las células glomerulares adopten un fenotipo fascicular y, a su vez, las células fasciculares más internas muestran un fenotipo reticular que revierte al retirar la ACTH.

La vasculatura de la corteza suprarrenal es compleja. La irrigación corre a cargo de hasta 12 pequeñas arterias provenientes de la aorta y de las arterias frénica inferior, renal e intercostal. Estas arterias se ramifican para crear un plexo arterial subcapsular desde el cual penetran capilares radiales en la profundidad de la corteza. En la ZR se configura un denso plexo sinusoidal que desemboca en una vena central. La vena suprarrenal derecha es corta y drena directamente en la vena cava inferior, mientras que la izquierda es más larga y suele desembocar en la vena renal izquierda.

Esteroides suprarrenales y esteroidogénesis

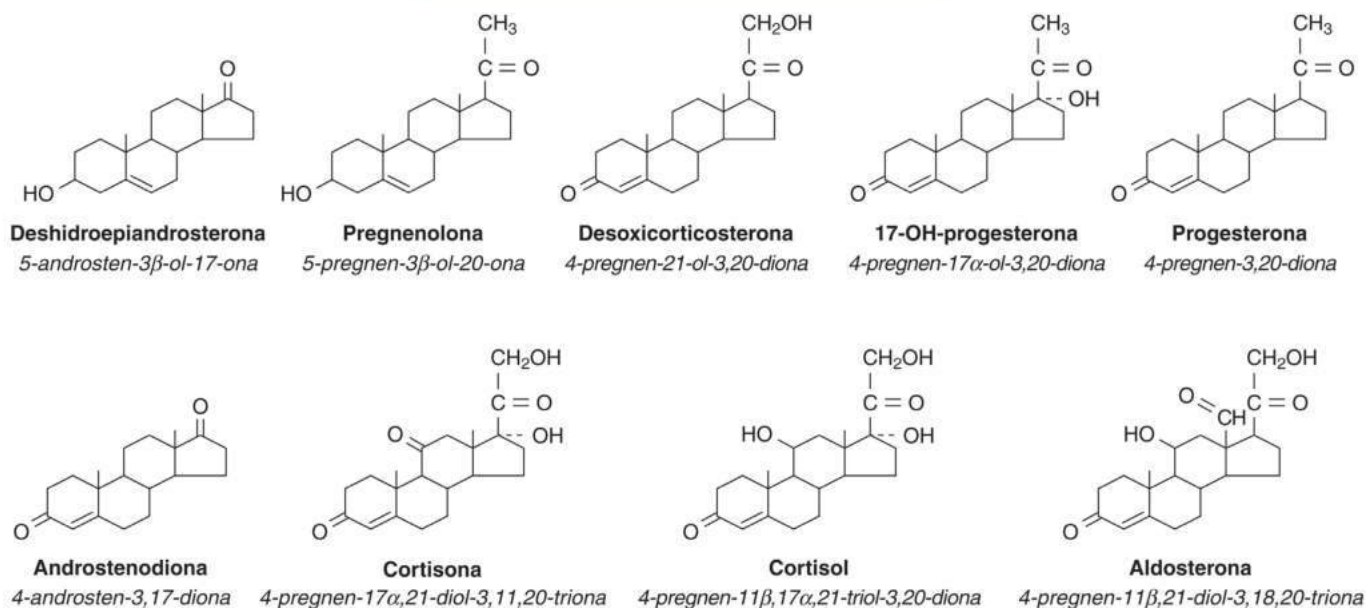
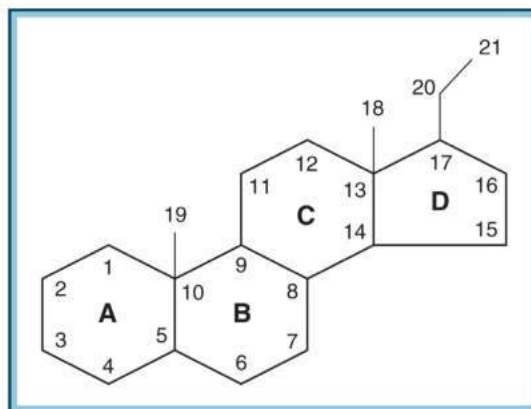
La corteza suprarrenal produce tres grandes tipos de hormonas: glucocorticoides (cortisol, corticosterona), mineralocorticoides (aldosterona, desoxicorticosterona [DOC]), precursores de andrógenos (DHEA, DHEAS, androstenodiona) y una pequeña cantidad de andrógenos (testosterona y precursores de andrógenos de 19 carbonos 11 oxigenados). Todas las hormonas esteroideas derivan de la estructura ciclopentanoperhidrofenantreno, es decir, de tres anillos de ciclohexano y un único anillo de ciclopentano (fig. 15.3). La nomenclatura de los esteroides se define de dos maneras, por sus nombres comunes (p. ej., cortisol, aldosterona) o por la estructura química definida según la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC).¹⁹ La clasificación de la IUPAC no resulta adecuada para el uso clínico, pero arroja una valiosa luz acerca de la estructura esteroidea. La estructura básica, el nombre común y la denominación



• **Figura 15.2** Diagrama esquemático de la estructura de la corteza suprarrenal humana, donde se representan la zona glomerular externa, y la zona fascicular y la zona reticular internas.

IUPAC de algunos esteroides frecuentes se ofrecen en la figura 15.3 y en la tabla 15.2. Los estrógenos cuentan con 18 átomos de carbono (esteroides C18), y los andrógenos, con 19 (C19), mientras que los glucocorticoides, los mineralocorticoides y los gestágenos son esteroides C21.

El colesterol es el precursor de la esteroidogénesis suprarrenal y procede, sobre todo, de la circulación, en forma de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL).²⁰ Los receptores de LDL específicos de la superficie celular presentes en el tejido suprarrenal²¹ lo captan; luego, las LDL se internan mediante endocitosis mediada por receptores,²² las vesículas resultantes se fusionan con lisosomas y tras la hidrólisis se produce colesterol libre. De cualquier modo, es evidente que esta no constituye la única fuente del colesterol suprarrenal, puesto que los pacientes con abetalipoproteinemia, que carecen de LDL circulante detectable, y los enfermos con receptores defectuosos de LDL, en el seno de una hipercolesterolemia familiar, siguen mostrando una esteroidogénesis suprarrenal basal normal. El colesterol se puede sintetizar *de novo* dentro de la corteza suprarrenal a partir de la acetil-coenzima A (CoA). Además, hay indicios de que



• **Figura 15.3** Estructura ciclopentanoperhidrofenantrénica de las hormonas corticoides. Se subraya la estructura de algunas hormonas esteroideas endógenas, junto con su nomenclatura.

TABLA 15.2 Denominación de la IUPAC y nombres comunes de los esteroides naturales y sintéticos

Nombre común	Denominación de la IUPAC
Aldosterona	4-pregnen-11 β ,21-diol-3,18,20-triona
Androstenediona	4-androsten-3,17-diona
Cortisol	4-pregnen-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona
Cortisona	4-pregnen-17 α ,21-diol-3,11,20-triona
Deshidroepiandrosterona	5-androsten-3 β -ol-17-ona
Desoxicorticosterona	4-pregnen-21-ol-3,20-diona
Dexametasona	1,4-pregnadien-9 α -fluoro-16 α -metil-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona
Dihidrotestosterona	5 α -androstan-17 β -ol-3-ona
Estradiol	1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol
Fludrocortisona	4-pregnen-9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona
17-hidroxiprogesterona	4-pregnen-17 α -ol-3,20-diona
Metilprednisolona	1,4-pregnadien-6 α -metil-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona
Prednisolona	1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona

(Continúa)

TABLA 15.2 Denominación de la IUPAC y nombres comunes de los esteroides naturales y sintéticos (cont.)

Nombre común	Denominación de la IUPAC
Prednisona	1,4-pregnadien-17 α ,21-diol-3,11,20-triona
Pregnenolona	5-pregnen-3 β -ol-20-ona
Progesterona	4-pregnen-3,20-diona
Testosterona	4-androsten-17 β -ol-3-ona
Triamcinolona	1,4-pregnadien-9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona

IUPAC, Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.

la glándula suprarrenal utiliza el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) tras su captación a través de un supuesto receptor de HDL, SR-B1.²³

Las vías bioquímicas que intervienen en la esteroidogénesis suprarrenal se ilustran en la figura 15.4. El paso inicial que limita la síntesis y depende de las hormonas es el transporte del colesterol intracelular desde el exterior hacia el interior de la membrana mitocondrial para su conversión en pregnenolona a través de la enzima del citocromo P450 que escinde la cadena lateral (P450 11A1). Las mutaciones humanas naturales han confirmado la importancia de una proteína de 30 kDa, la proteína reguladora aguda esteroidógena (StAR), en la mediación de este efecto. La proteína StAR es inducida por el incremento del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular tras la unión de la ACTH a su receptor análogo; este constituye el primer paso importante que limita la velocidad de la esteroidogénesis suprarrenal.²⁴ Podrían participar otros transportadores, incluido el receptor benzodiazepínico periférico.²⁵

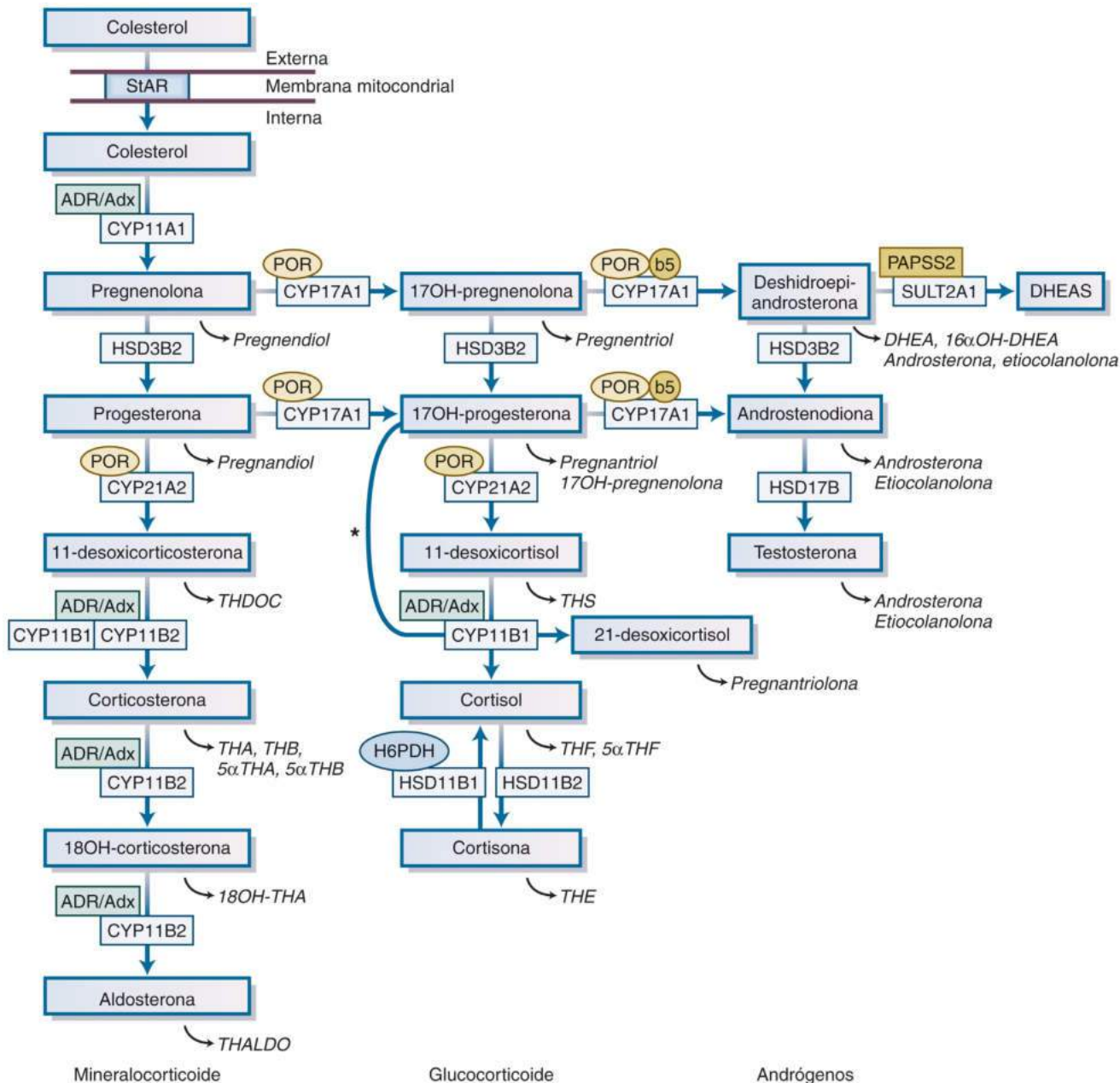
La esteroidogénesis pasa por la acción concertada de diversas enzimas, entre otras una serie de enzimas del citocromo P450, todas ellas clonadas y caracterizadas (tabla 15.3). Estas enzimas del citocromo P450 se clasifican en dos tipos, según su localización subcelular y el sistema específico de la lanzadera de electrones. Las enzimas mitocondriales (tipo I) del citocromo P450, como CYP11A1 (P450 11A1), 11 α -hidroxilasa (CYP11B1 o P45011B1) y aldosterona sintasa (CYP11B2 o P450 11B2), dependen de la transferencia de electrones facilitada por la adrenodoxina y adrenodoxina reductasa.^{26,27} Las enzimas microsómicas (tipo II) del citocromo P450, localizadas en el retículo endoplásmico, abarcan las enzimas esteroidógenas 17 α -hidroxilasa (CYP17A1 o P450 17A1), 21-hidroxilasa (CYP21A2 o P450 21A2) y aromatasa P450 (CYP19A1 o P450 19A1). Las funciones de las enzimas de tipo II del citocromo P450 dependen crucialmente de la P450 oxidorreductasa (POR), que proporciona los electrones necesarios para las reacciones de la monooxigenasa catalizada por la enzima P450.^{27,28} Esta categoría también incluye las enzimas P450 hepáticas que intervienen en el metabolismo de los fármacos y las enzimas que participan en la síntesis del esteroide y de los ácidos biliares.^{27,28} Además, la actividad de la 17,20-liasa del citocromo P450 17A1 depende de una hemoproteína citocromo *b*₅, que funciona como un facilitador alostérico $\alpha\beta$ del citocromo P450 17A1 con POR (fig. 15.5; v. fig. 15.4).²⁹

Las mutaciones de los genes que codifican estas enzimas producen enfermedad humana, por lo que se precisa cierto conocimiento de las vías subyacentes y de los precursores esteroideos.³⁰ Después de que la mitocondria capta el colesterol, la enzima P450 11A1 lo escinde para dar pregnenolona.³¹ Dentro del citoplasma, la pregnenolona se transforma en progesterona por la isozima 3 β HSD de tipo II a través de una reacción, en la que ocurre la deshidrogenación del grupo 3-hidroxilo y la isomerización del enlace doble de C5.³² La progesterona se hidroxila hacia 17-hidroxiprogesterona (17OHP) a través de la actividad 17 α -hidroxilasa de P450 17A1. La 17 α -hidroxilación

es un requisito previo esencial para la síntesis de cortisol, y la ZG no expresa 17 α -hidroxilasa. La P450 17A1 también posee actividad 17,20-liasa, que explica la producción de los andrógenos C19 DHEA y androstenediona.³³ Sin embargo, en la especie humana, la 17OHP no constituye un sustrato eficiente de P450 17A1, y la conversión de 17OHP en androstenediona es despreciable. La secreción suprarrenal de androstenediona depende de la conversión de la DHEA en androstenediona por la 3 β HSD. Esta enzima también convierte la 17-hidroxipregnenolona en 17OHP, pero su sustrato preferido es la pregnenolona. La glándula suprarrenal humana puede sintetizar cantidades pequeñas, pero significativas, de testosterona, que aumenta en los estados clínicos asociados a un exceso de andrógenos. Esta conversión se ve facilitada por la enzima 17 β HSD de tipo 5 (17 β HSD5), también denominada aldocetorreductasa 1C3 (AKR1C3).³⁴ La 21-hidroxilación de la progesterona (en la ZG) o de la 17OHP (en la ZF) la lleva a cabo el producto del gen *CYP21A2*, la 21-hidroxilasa, para dar DOC u 11-desoxicortisol, respectivamente.³⁵ El paso final en la biosíntesis de cortisol tiene lugar en las mitocondrias y consiste en la conversión del 11-desoxicortisol en cortisol a través de la enzima P450 11B1 (11 β -hidroxilasa).³⁶ En la ZG, la 11 β -hidroxilasa puede también transformar la DOC en corticosterona. La enzima P450 11B2 (aldosterona sintasa) puede efectuar asimismo esta reacción; además, se necesita para la conversión de la corticosterona en aldosterona a través del producto intermedio 18OH corticosterona; la CYP11B1 carece de estas dos actividades enzimáticas.^{37,38} Por consiguiente, la P450 11B2 puede acometer la 11 β -hidroxilación, la 18-hidroxilación y la 18-metiloxidación para dar la estructura hemiacetífica C11-18 característica de la aldosterona.

Regulación de la esteroidogénesis suprarrenal: división funcional de la corteza en zonas

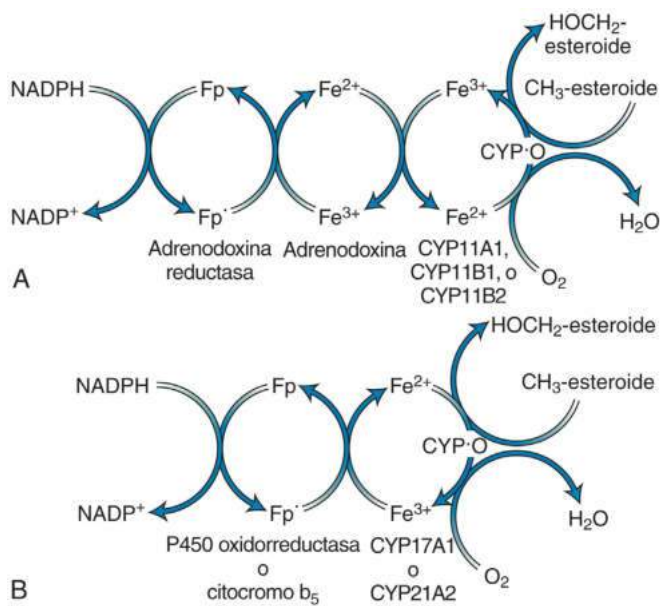
Los glucocorticoides se secretan en cantidades bastante altas (cortisol: 10-20 mg/día) desde la ZF bajo el control de la ACTH; los mineralocorticoides lo hacen en cuantía escasa (aldosterona: 100-150 μ g/día) desde la ZG bajo el control fundamental de la angiotensina II. Como clase, los precursores de andrógenos suprarrenales (DHEA, DHEAS, androstenediona, 11 β -hidroxiandrostenediona) son los esteroides más abundantes secretados por la glándula suprarrenal del adulto (> 20 mg/día). En cada caso, la secreción la facilita la expresión de las enzimas esteroidógenas en cada una de las zonas específicas. La ZG no puede sintetizar cortisol, porque no expresa 17 α -hidroxilasa. En cambio, la secreción de aldosterona queda confinada a la parte externa de la ZG debido a la expresión restrictiva de P450 11B2. Pese a que la P450 11B1 y la P450 11B2 comparten una homología del 95%, sus secuencias promotoras 5' difieren, lo que permite la regulación por la ACTH y la angiotensina II de los pasos finales de la biosíntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides, respectivamente. Los valores altos del citocromo *b*₅ en la ZR confieren una actividad de 17,20-liasa a la P450 17A1 y la producción de precursores de andró-



• **Figura 15.4** Esteroidogénesis suprarrenal. Tras la captación del colesterol por las mitocondrias de las células de la corteza suprarrenal, mediada por la proteína reguladora aguda esteroidogénica (*StAR*), se sintetizan la aldosterona, el cortisol y los andrógenos suprarrenales a través de la acción coordinada de una serie de enzimas esteroidogénicas en una zona concreta de la corteza. Las enzimas mitocondriales de tipo I (*CYP11A1*, *CYP11B1*, *CYP11B2*) del citocromo P450 (*CYP*), que requieren la transferencia de electrones por la vía de la adrenodoxina reductasa (*ADR*) y de la adrenodoxina (*Adx*), están marcadas con una *caja denominada ADR/Adx*. Las enzimas *CYP* microsómicas de tipo II (*CYP17A1*, *CYP21A2*) reciben electrones de la P450 oxidoreductasa (*círculo denominado POR*). La reacción de la 17,20-liasa catalizada por *CYP17A1* requiere, además de *POR*, citocromo *b₅*, indicado con un *círculo denominado b₅*. Los metabolitos urinarios de las hormonas esteroidéicas se muestran en cursiva bajo las hormonas plasmáticas. El asterisco (*) indica la 11-hidroxiación de la 17OH-progesterona a 21-desoxicortisol en los casos de deficiencia de 21-hidroxi-lasa. La conversión suprarrenal de la androstenodiona en testosterona es catalizada por la aldocetorreductasa *AKR1C3* (*HSD17B5*). *CYP11A1*, enzima P450 que escinde la cadena lateral; *CYP11B1*, 11β-hidroxi-lasa; *CYP11B2*, aldosterona sintasa; *CYP17A1*, 17α-hidroxi-lasa; *CYP21A2*, 21-hidroxi-lasa; *DHEA*, deshidroepiandrosterona; *DHEAS*, sulfato de deshidroepiandrosterona; *H6PDH*, hexosa-6-fosfato deshidrogenasa; *HSD11B1*, 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1; *HSD11B2*, 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2; *HSD17B*, 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; *HSD3B2*, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2; *17OH-progesterona*, 17α-hidroxiprogesterona; *PAPSS2*, 3'-fosfoadenosina, 5'-fosfosulfato sintasa 2; *SULT2A1*, sulfotransferasa 2A1; *THA*, tetrahydro-11-desihidrocorticosterona; *THB*, tetrahydrocorticosterona; *THALDO*, tetrahydroaldosterona; *THDOC*, tetrahydro-11-desoxicorticosterona; *THF*, tetrahydrocortisol; *THS*, tetrahydro-11-desoxicortisol.

TABLA 15.3 Nomenclatura de las enzimas esteroidógenas suprarrenales y de sus genes

Nombre de la enzima	Familia enzimática	Gen	Cromosoma
P450 11A1, escinde la cadena lateral de colesterol (SCC) (desmolasa)	Enzimas de tipo I del citocromo P450	<i>CYP11A1</i>	15q23-q24
3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β HSD) (isozima de tipo II)	Superfamilia de la alcohol deshidrogenasa reductasa de cadena corta	<i>HSD3B2</i>	1p13.1
P450 17A1, 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa	Enzimas de tipo II del citocromo P450	<i>CYP17A1</i>	10q24.3
P450 21A2, 21-hidroxilasa	Enzimas de tipo II del citocromo P450	<i>CYP21A2</i>	6p21.3
P450 11B1, 11 β -hidroxilasa	Enzimas de tipo I del citocromo P450	<i>CYP11B1</i>	8q24.3
P450 11B2, aldosterona sintasa	Enzimas de tipo I del citocromo P450	<i>CYP11B2</i>	8q24.3



• **Figura 15.5 A.** Sistema de lanzadera de electrones para las enzimas mitocondriales CYP11A1, CYP11B1 y CYP11B2. La adrenodoxina reductasa recibe electrones del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (*NADPH*), y reduce la adrenodoxina, que transfiere equivalentes reductores a la enzima del citocromo P450 (*CYP*). Luego, la enzima utiliza esos electrones, junto con el oxígeno molecular, para oxigenar al esteroide. **B.** Sistema de lanzadera de electrones para las enzimas microsómicas CYP17A1 y CYP21A2. La P450 oxidoreductasa, una flavoproteína, acepta electrones del *NADPH* y los transfiere a la enzima *NADPH*-P450. A continuación, la enzima utiliza esos electrones, junto con el oxígeno molecular, para oxigenar al esteroide. La *NADPH*-P450 oxidoreductasa o el citocromo *b*₅ podrían aportar un equivalente reductor a CYP17A1. *Fp*, flavoproteína; *Fp**, forma reducida de flavoproteína; *NADP*⁺, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina.

genos. La DHEA se sulfata en la ZR por la DHEA SULT2A1 para dar el DHEAS. Esta reacción de sulfonación facilitada por SULT2A1 depende de que el donador 3'-fosoadenosina 5'-fosfosulfato (PAPS) transfiera un grupo sulfonato a una molécula aceptora. El PAPS se sintetiza por la PAPS sintasa, de la que se conocen dos isoenzimas (PAPSS1 y PAPSS2).³⁹

En la glándula suprarrenal fetal, la esteroidogénesis sucede sobre todo en la ZFe interna. La ZFe es una característica de los primates superiores, pero la misión biológica de la producción fetal de andrógenos sigue sin estar clara. Ante la deficiencia relativa de 3 β HSD y la alta actividad SULT2A1, los principales productos esteroidógenos son DHEA y

DHEAS, que se aromatizan después hacia estrógenos en el trofoblasto placentario. Así pues, la mayoría de los estrógenos maternos durante el embarazo derivan, de manera indirecta, del feto.⁴⁰

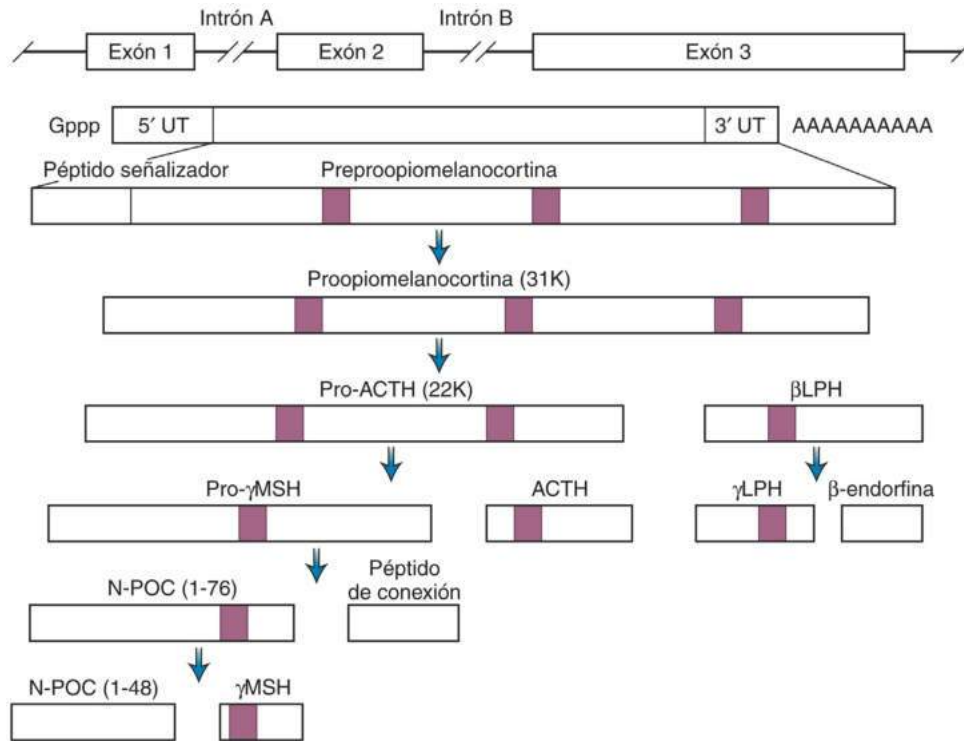
Los clásicos bucles de retroalimentación endocrina controlan la secreción de ambas hormonas. El cortisol inhibe la secreción de CRH por el hipotálamo y de la ACTH por la hipófisis, mientras que la retención de sodio inducida por la aldosterona inhibe la secreción renal de renina.

Secreción de glucocorticoides: eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal

Proopiomelanocortina y ACTH

La ACTH es la principal hormona estimulante de la biosíntesis y secreción de glucocorticoides suprarrenales. La ACTH tiene 39 aminoácidos, pero se sintetiza dentro de la adenohipófisis como parte de un precursor mucho mayor, de 241 aminoácidos, llamado *proopiomelanocortina* (POMC). Al parecer, el factor de transcripción TPIT resulta esencial para la diferenciación de las células adenohipofisarias que expresan POMC.⁴¹ La POMC se escinde de forma específica por convertasas prohormonales para dar hormonas peptídicas más pequeñas. Dentro de la adenohipófisis se secreta la β -lipoproteína (β LPH) y la pro-ACTH, la cual se escinde aún más para dar un péptido aminoterminal, un péptido de conexión y la propia ACTH (fig. 15.6).^{42,43} La escisión posterior a la secreción del precursor hacia la hormona estimulante de los melanocitos γ (pro- γ MSH) por una serina proteasa (AsP), expresada en la parte externa de la corteza suprarrenal, está mediada, al parecer, por la acción trófica de la ACTH sobre la corteza.⁴⁴ Los primeros 24 aminoácidos de la ACTH son comunes a todas las especies, y para el análisis clínico del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) y la valoración de la reserva de glucocorticoides suprarrenales se emplea una ACTH(1-24) sintética, tetracosactida o cosintropina. Las hormonas α MSH, β MSH y γ MSH también son productos escindidos de la POMC, pero la hiperpigmentación característica de la enfermedad de Addison se atribuye directamente a las concentraciones elevadas de ACTH que se unen al receptor de melanocortina 1 (MC1R) más que a la secreción de α MSH.⁴⁵

La POMC también se transcribe en muchos tejidos extrahipofisarios, en particular en el cerebro, el hígado, los riñones, las gónadas y la placenta.^{42,46,47} Dentro de estos tejidos normales, el ARN mensajero (ARNm) de la POMC suele ser más corto (800nt) que el transcrito hipofisario de 1200nt, por la ausencia de los exones 1 y 2 y de la región 5' del exón 3.⁴⁸ Como el péptido afín a la POMC producido por este transcrito más corto carece de la secuencia señalizadora necesaria para cruzar el retículo endoplásmico, es probable que no se secrete ni resulte activo en condiciones normales. Sin embargo, en el síndrome de



• **Figura 15.6** Síntesis y escisión de la proopiomelanocortina (POMC) dentro de la adenohipófisis humana. Las enzimas prohormona convertasas escinden secuencialmente la POMC hacia la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Las áreas sombreadas representan las unidades estructurales de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH). β LPH, β -lipoproteína; γ LPH, γ -lipoproteína; N-POC, proopiomelanocortina aminoterminal.

producción ectópica de la ACTH se han descrito especies adicionales de ARNm de POMC más largas que las especies hipofisarias normales de POMC (en general, 1450nt) como consecuencia del uso de promotores alternativos en la región 5' del gen.^{49,50} Esto podría explicar, en parte, la resistencia de la expresión de POMC por estos tumores a la retroalimentación por los glucocorticoides. La expresión ectópica de ACTH por algunos tejidos malignos podría explicarse por otros factores, como la interacción con los factores de transcripción específicos del tejido⁵¹ y la ausencia de metilación del promotor de *POMC*.⁵² La escisión de la POMC también resulta específica del tejido⁵³ y, quizá, al menos en algunos casos de producción ectópica de ACTH, los precursores circulantes de la ACTH (sobre todo, la pro-ACTH) presenten reacción cruzada en los radioinmunoanálisis actuales de ACTH.^{54,55} Se cree que la actividad biológica de la propia POMC sobre la función suprarrenal es despreciable.

La expresión y el procesamiento de la POMC dentro de las neuronas hipotalámicas, en concreto, la síntesis de α MSH que interacciona con los receptores de melanocortina 4 (MC4R), revisten, al parecer, una importancia crucial en el control del apetito y de la homeostasis energética (v. exposición posterior).⁵⁶

Hormona liberadora de corticotropina y arginina vasopresina

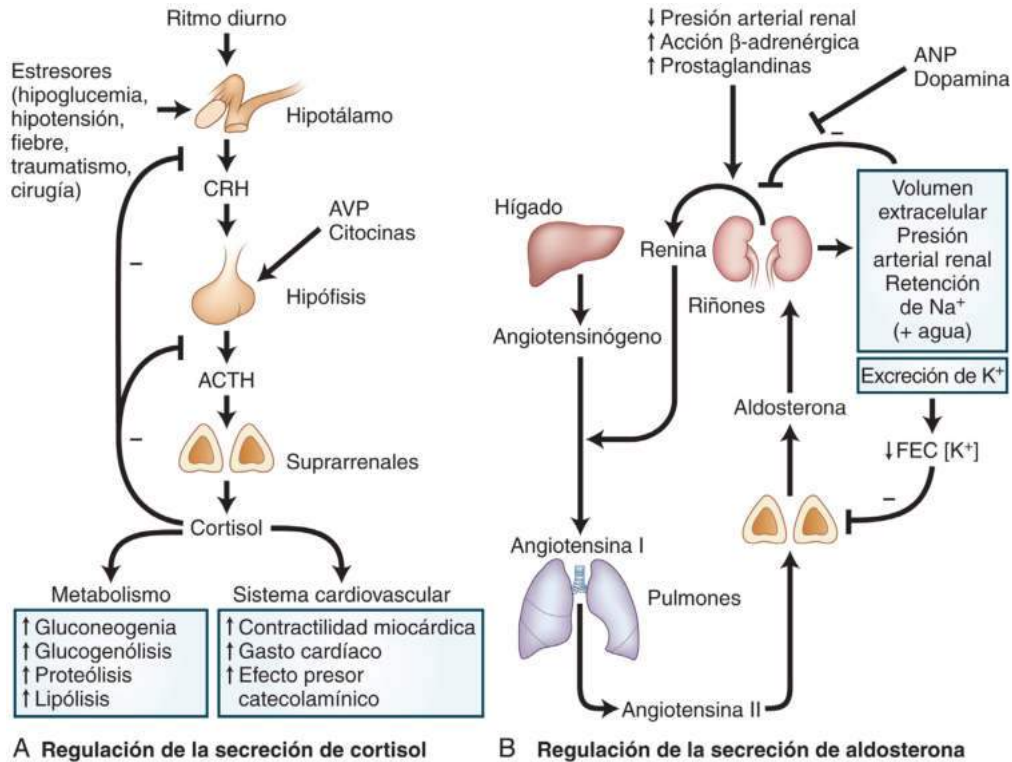
La secreción de la POMC está rigurosamente controlada por numerosos factores, en particular la CRH y la arginina vasopresina (AVP) (fig. 15.7).^{57,58} El ritmo circadiano endógeno, el estrés y la inhibición mediante retroalimentación por el propio cortisol proporcionan un control adicional. La CRH es un péptido de 41 aminoácidos sintetizado en las neuronas del núcleo hipotalámico paraventricular.^{9,59,60} La CRH humana y de rata es idéntica, pero la ovina difiere en siete aminoácidos;^{61,62} la CRH de secuencia ovina estimula la secreción de ACTH con una potencia ligeramente mayor que la CRH de secuencia

humana y posee una semivida más larga, pero las dos se emplean con fines diagnósticos.

La CRH se secreta hacia la sangre venosa porta hipofisaria, donde se une a receptores específicos de CRH de tipo I situados sobre las células corticotropas adenohipofisarias,⁶³ estimulando la transcripción de *POMC* a través de un proceso, que comprende la activación de la adenilato ciclasa. No está claro si la CRH hipotalámica contribuye de algún modo a las concentraciones circulantes; la CRH también se sintetiza en otros tejidos y es probable que la CRH circulante refleje la síntesis a partir del testículo, el tubo digestivo, la médula suprarrenal y, en particular, la placenta,⁶⁴ donde la mayor secreción durante el embarazo hace que se tripliquen los valores circulantes de CRH.⁶⁵ Dentro de la circulación, la CRH está unida a la proteína que liga la CRH (CRH-BP); los valores de la CRH-BP también aumentan durante el embarazo, por lo que no se eleva demasiado la secreción de cortisol.⁶⁶ La CRH constituye el principal estímulo para la secreción de ACTH,⁶⁷ pero la AVP potencia la secreción mediada por la CRH.⁶⁸ En este caso, la AVP actúa a través del receptor V_{1b} , activando la proteína cinasa C. La respuesta máxima de la ACTH a la CRH no difiere durante el día, pero se modifica por la función endógena del eje HHS, puesto que la capacidad de respuesta de los sujetos tratados con corticoides disminuye, mientras que la de los sujetos con enfermedad de Cushing aumenta. Probablemente, otros secretagogos de la ACTH, como la angiotensina II, la colecistocinina, el factor natriurético auricular y los péptidos vasoactivos modulen el control de la secreción de ACTH por la CRH.⁶⁹

Respuesta al estrés y eje inmunoendocrino

Las citocinas proinflamatorias, sobre todo la interleucina 1 (IL-1), la IL-6 y el factor de necrosis tumoral α , también aumentan la secreción de ACTH, sea de manera directa o aumentando el efecto de la CRH.^{70,71} El factor inhibidor de la leucemia (LIF), una citocina



• **Figura 15.7** Regulación normal mediante retroalimentación negativa de la secreción de cortisol y aldosterona. **A.** Eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. La hormona adrenocorticotropa (ACTH) es secretada por la adenohipófisis bajo la influencia de dos secretagogos principales, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la arginina vasopresina; los demás factores, incluidas las citocinas, también intervienen. La secreción de CRH está regulada por un ritmo circadiano intrínseco y por otros estresores que operan a través del hipotálamo. La secreción de CRH y ACTH es inhibida por el cortisol, lo que subraya la importancia del control mediante retroalimentación negativa. **B.** Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Las células yuxtaglomerulares del riñón secretan renina dependiendo de la presión arterial renal. La renina transforma el angiotensinógeno en angiotensina I, que se convierte, dentro de los pulmones, en angiotensina II por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). La angiotensina estimula la síntesis suprarrenal de aldosterona. La fracción extracelular (FEC) de potasio posee un importante efecto inhibitorio directo de la secreción de aldosterona. *AVP*, arginina vasopresina (hormona antidiurética); *ANP*, péptido natriurético auricular.

de la familia IL-6, es otro activador del eje HHS.⁷² Así se explica la respuesta del eje HHS a un estímulo inflamatorio, lo que revela una interacción inmunoendocrina importante (v. capítulo 7). El estrés físico incrementa la secreción de ACTH y de cortisol, de nuevo a través de acciones centrales mediadas por la CRH y la AVP. La secreción de cortisol aumenta en respuesta a la fiebre, la cirugía,⁷³ las quemaduras,⁷⁴ la hipoglucemia,⁷⁵ la hipotensión y el ejercicio.⁷⁶ En todos estos casos, esta hipersecreción se puede considerar una respuesta contrarreguladora normal a la agresión. El estrés psíquico agudo sube la concentración de cortisol,⁷⁷ pero las tasas de secreción de los pacientes con estados de ansiedad crónica y un trastorno psicótico de base parecen normales. No obstante, la depresión se asocia a concentraciones altas del cortisol circulante, hecho relevante para el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing (v. exposición posterior).

Ritmo circadiano

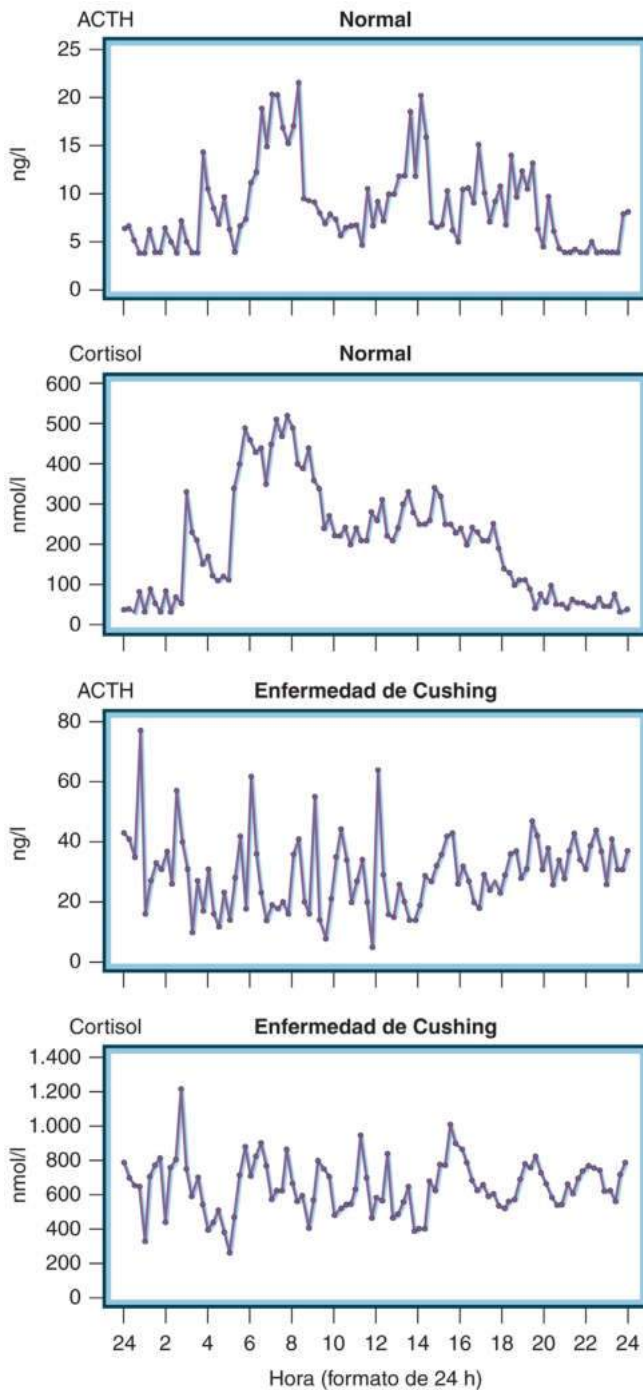
La ACTH y, en consecuencia, el cortisol, se secretan de manera pulsátil con un ritmo circadiano; al despertar, la concentración alcanza el máximo y luego disminuye a lo largo del día, alcanzando los valores mínimos (nadir) por la noche (fig. 15.8).⁷⁸ La frecuencia media de los pulsos de ACTH es mayor entre los varones adultos sanos que entre las mujeres (18 frente a 10 pulsos/24 h, respectivamente). Al parecer, el ritmo circadiano de ACTH está mediado,

sobre todo, por una mayor amplitud de los pulsos de ACTH que suceden entre las 5 de la madrugada y las 9 de la mañana, pero también por una reducción en la frecuencia de los pulsos de ACTH que suceden entre las 6 de la tarde y la medianoche.^{79,80} La ingestión de alimentos constituye otro estímulo para la secreción de ACTH. Sobre el ritmo circadiano se superpone otro ultradiano, al parecer estimulado por un oscilador generado por la secreción de ACTH, la breve demora en la respuesta suprarrenal y la retroalimentación negativa subsiguiente del cortisol sobre el hipotálamo y la hipófisis.⁸¹

El ritmo circadiano depende tanto del ciclo día-noche⁸² como de los patrones de sueño-vigilia,⁸³ y se interrumpe con los turnos alternantes de trabajo diurno y nocturno y con viajes de larga distancia a través de los husos horarios.⁸⁴ El ritmo circadiano puede tardar hasta 2 semanas en reajustarse cuando se altera el ciclo día-noche.

Retroalimentación negativa

El control mediante retroalimentación negativa que ejercen los propios glucocorticoides constituye un aspecto fundamental para la secreción de CRH y ACTH. Los glucocorticoides inhiben la transcripción de *POMC* por la adenohipófisis,⁵⁷ así como la síntesis de la ARNm de CRH y AVP, y su secreción en el hipotálamo.^{85,86} La anexina 1 (anteriormente denominada *lipocortina 1*) también desempeña una misión



• **Figura 15.8** Secreción circadiana y pulsátil de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y del cortisol de un sujeto sano (*dos paneles superiores*) y de un paciente con enfermedad de Cushing. La secreción de ACTH y cortisol de un sujeto sano alcanza el máximo a primeras horas de la mañana y cae hasta su nadir a medianoche. La frecuencia y la amplitud de los pulsos de ACTH aumentan en la enfermedad de Cushing, en la que desaparece la secreción rítmica circadiana.

crítica en la retroalimentación negativa de los glucocorticoides sobre la liberación de ACTH y CRH.⁸⁷ Este efecto retroalimentador negativo depende de la dosis, potencia, semivida y duración del glucocorticoide administrado, y reviste importantes consecuencias fisiológicas y diagnósticas. La supresión del eje HHS por los fármacos corticoides puede persistir muchos meses después de la retirada del tratamiento,

por lo que debe anticiparse una insuficiencia corticosuprarrenal. Desde la óptica diagnóstica, el mecanismo de retroalimentación explica la hipersecreción de ACTH en la enfermedad de Addison, así como los valores indetectables de esta hormona entre los pacientes con un adenoma suprarrenal secretor de cortisol. La inhibición por retroalimentación está mediada principalmente por el receptor de glucocorticoides (GR); los pacientes con una resistencia a los glucocorticoides motivada por mutaciones del GR⁸⁸ y los ratones con deficiencia del gen GR (*Nr3c1*)⁸⁹ muestran hipersecreción de ACTH y cortisol debido a la falta de retroalimentación negativa.

Receptor de ACTH y efectos de la ACTH sobre la glándula suprarrenal

La ACTH se une a un receptor de melanocortina 2 (MC2R) acoplado a la proteína G,⁹⁰ de los que cada célula de la corteza suprarrenal dispone de unos 3.500. La proteína accesoria del receptor de la melanocortina 2 (MRAP) se precisa para la localización y señalización correctas del MC2R.⁹¹ Los datos actuales hacen pensar que la MRAP podría fomentar tres actividades diferentes: como chaperona ayuda al plegamiento correcto del MC2R en el retículo endoplásmico; como proteína accesoria resulta esencial para el tráfico de MC2R hasta la membrana citoplásmica, y como correceptor facilita la unión a MC2R o la señalización de la respuesta a la ACTH.⁹² La traducción posterior de la señal está mediada, sobre todo, por la estimulación de la adenilato ciclasa y del AMPc intracelular,⁹³ por más que los Ca²⁺ extracelular e intracelular también intervengan.⁹⁴ Otros factores que establecen sinergia o que inhiben los efectos de la ACTH sobre la corteza suprarrenal son la angiotensina II, la activina, la inhibina y las citocinas (factor de necrosis tumoral α y leptina).⁹⁵ En la mediación de los efectos de la ACTH destacan también las comunicaciones intercelulares a través de uniones comunicantes.⁹⁶

La ACTH produce efectos inmediatos y crónicos sobre la glándula suprarrenal, cuyo resultado final es una estimulación de la esteroidogénesis y el crecimiento glandulares. En la fase aguda, la esteroidogénesis se estimula por el incremento en el aporte de colesterol a la enzima P450 11A1 de la porción interna de la membrana mitocondrial, aumento mediado por StAR.²⁴ En estado crónico (pasadas 24 a 26 h de la exposición), la ACTH incrementa la síntesis de todas las enzimas CYP esteroidogénicas (P450 11A1, P450 17A1, P450 21A2, P450 11B1), además de la adrenodoxina,^{97,98} cuyos efectos están mediados a nivel transcripcional. La ACTH incrementa la síntesis de los receptores de LDL y de HDL, y posiblemente también la síntesis de la 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-CoA reductasa, la etapa que limita la biosíntesis del colesterol. La ACTH aumenta el peso de la glándula al inducir hiperplasia e hipertrofia suprarrenales. La atrofia suprarrenal es una característica de la deficiencia de ACTH.

Secreción de mineralocorticoides: eje renina-angiotensina-aldosterona

La aldosterona se secreta en la ZG bajo el control de tres secretagogos principales: angiotensina II, potasio y, en menor medida, ACTH (v. fig. 15.7). Los demás factores, en particular la somatostatina, la heparina, el factor natriurético auricular y la dopamina, pueden inhibir directamente la síntesis de aldosterona. La secreción de aldosterona y de los metabolitos 18-hidroxilados intermedios queda restringida a la ZG, dada la expresión zonal específica de P450 11B2 (aldosterona sintasa).⁹⁹ La corticosterona y DOC, sintetizadas tanto en la ZF como en la ZG, pueden actuar como mineralocorticoides, hecho que reviste importancia clínica en algunas enfermedades, sobre todo en ciertas formas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y tumores suprarrenales. De manera análoga, hoy se sabe que el cortisol puede actuar como mineralocorticoide en el seno de las alteraciones del metabolismo del cortisol hacia cortisona por la enzima 11 β -hidroxiesteroide

deshidrogenasa de tipo 2 (11 β HSD2); este es un hecho relevante para pacientes con hipertensión, síndrome de producción ectópica de ACTH o nefropatía. El sistema renina-angiotensina se describe con detalle en el capítulo 16.

La angiotensina II y el potasio estimulan la secreción de aldosterona, sobre todo aumentando la transcripción de *CYP11B2* a través de las vías comunes de señalización intracelular. Los elementos de respuesta al AMPc de la región 5' del gen *CYP11B2* se activan después del aumento del Ca²⁺ intracelular y de la activación de las cinasas de calmodulina. El efecto del potasio está mediado por la despolarización de la membrana y la apertura de los canales de calcio y el efecto de la angiotensina II, tras la unión de esta al receptor AT1 de superficie y la activación de la fosfolipasa C.⁹⁹

El efecto de la ACTH sobre la secreción de aldosterona es discreto y difiere en los estados agudos y crónicos (v. capítulo 16). La administración aguda de ACTH en bolo aumenta la secreción de aldosterona, principalmente porque estimula las vías iniciales de la esteroidogénesis suprarrenal (v. exposición anterior), pero los valores circulantes no aumentan más de un 10-20% sobre los basales. La ACTH carece de efecto sobre la transcripción del gen *CYP11B2* o su actividad enzimática. La estimulación crónica continua con ACTH no posee ningún efecto o inhibe la producción de aldosterona, posiblemente por una infrarregulación de los receptores o la disminución de la secreción estimulada por la angiotensina II, dado el efecto mineralocorticoide del cortisol, la DOC o la corticosterona. La dopamina y el péptido natriurético auricular inhiben la secreción de aldosterona, como lo hace la heparina.

Estas líneas diferentes de control —el eje HHS para la biosíntesis de glucocorticoides y el sistema renina-angiotensina para la síntesis de mineralocorticoides— poseen consecuencias clínicas importantes. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria muestran siempre una deficiencia de cortisol y aldosterona, mientras que los que tienen una deficiencia de ACTH debida a una enfermedad de la hipófisis presentan una deficiencia de glucocorticoides y concentraciones normales de aldosterona, porque el sistema renina-angiotensina se encuentra intacto.

Secreción suprarrenal de andrógenos

Los andrógenos derivados de la suprarrenal representan un componente fundamental (> 50%) de los andrógenos circulantes de las mujeres premenopáusicas.¹⁰⁰ La contribución, en el sexo masculino, es mucho menor debido a la producción testicular de andrógenos; no obstante, el exceso de andrógenos suprarrenales puede revestir significado clínico, incluso entre los varones, sobre todo si existe una HSC con supresión del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. La glándula suprarrenal del adulto secreta unos 4 mg/día de DHEA, 7-15 mg/día de DHEAS, 1,5 mg de androstenediona (AD) y 0,05 mg/día de testosterona. Más recientemente se ha reconocido que los andrógenos de 19 carbonos 11-oxigenados son andrógenos suprarrenales importantes, y la 11 β -hidroxiandrostenediona (11OHAD) es el más secretado, derivada de los AD a través de las acciones de P450 11B1.¹⁰¹ La 11-cetotestosterona (11KT) deriva de la 11OHAD después de su oxidación y reducción, y tiene afinidad equimolar en el receptor de andrógeno con la testosterona. Estos andrógenos, y la 11-cetoandrostenediona y la 11 β -hidroxitestosterona, aumentan significativamente en pacientes con HSC debido a deficiencia de 21-hidroxilasa y son biomarcadores suprarrenales específicos de exceso androgénico.¹⁰²

La DHEA es un precursor crucial para la biosíntesis de los esteroides sexuales humanos y ejerce una actividad androgénica o estrogénica tras su conversión por las actividades de 3 β HSD, 17 β HSD y aromatasas; estas enzimas son expresadas en los tejidos efectores periféricos, hecho de relevancia clínica para muchas enfermedades.¹⁰³ En algunos estudios se ha propuesto un efecto directo de la DHEA que actuaría como una hormona clásica sobre los tejidos periféricos. Se han identificado receptores específicos en la membrana citoplásmica que aún no se han

TABLA 15.4 Disociación entre la secreción suprarrenal de andrógenos y glucocorticoides: pruebas de la existencia de una hormona suprarrenal estimulante

Estudios con dexametasona: supresión completa de cortisol con dosis altas de dexametasona; la DHEA solo desciende un 20% (menor sensibilidad de la DHEA a la administración aguda de dosis bajas de dexametasona que causa supresión de ACTH)

Adrenarquia: incremento clínico relevante de la DHEA circulante entre los 6 y los 8 años de edad; producción inalterada de cortisol

Envejecimiento: descenso en la producción de DHEA; ningún cambio en la de cortisol

Anorexia nerviosa y enfermedad: descenso de la DHEA, ningún cambio (o incremento) del cortisol

DHEA, deshidroepiandrosterona.

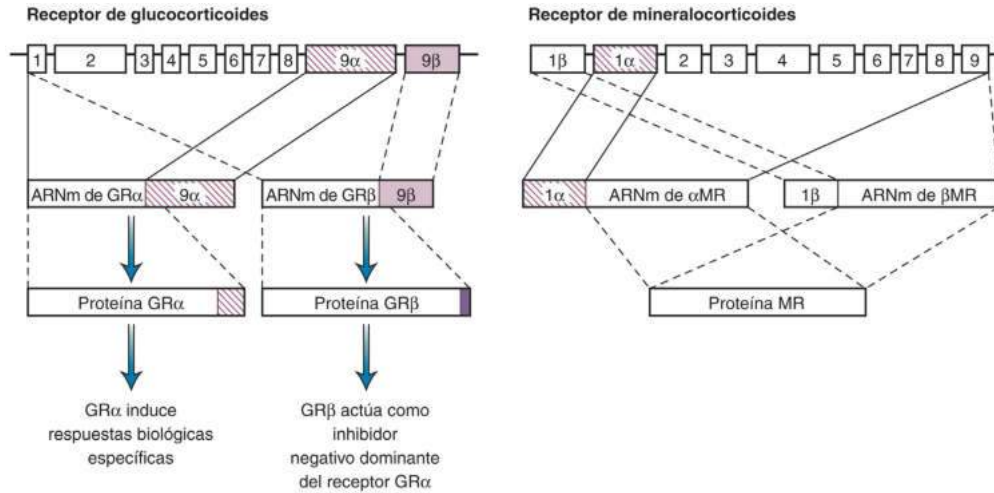
caracterizado por completo.¹⁰⁴ Por convención, la DHEA desulfatada se convierte, según se cree, en una hormona con actividad biológica. Antes se pensaba que el DHEAS del suero constituía una reserva circulante para la regeneración de la DHEA, pero más tarde se ha señalado que la conversión de DHEAS en DHEA por la sulfatasa de esteroides contribuye de forma mínima a la fisiología del adulto, y que el equilibrio entre la DHEA y el DHEAS del suero está regulado sobre todo por la actividad de SULT2A1. Esto significa que el DHEAS sérico no siempre refleja adecuadamente la reserva activa de DHEA, sobre todo si se altera la actividad de SULT2A1, como sucede en la respuesta inflamatoria al estrés.¹⁰⁵

La ACTH estimula la secreción de andrógenos; la DHEA (pero no el DHEAS, debido a su prolongada semivida plasmática) y la androstenediona poseen un ritmo circadiano parecido al del cortisol.¹⁰⁶ No obstante, hay muchas discrepancias entre la secreción suprarrenal de andrógenos y de glucocorticoides, lo que hace pensar en una hormona cortical adicional estimulante de los andrógenos (CASH). Se han propuesto muchas posibles CASH, entre ellas derivados de la POMC, como el péptido de conexión, la prolactina o el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1), por más que no exista ninguna prueba concluyente. La esteroidogénesis suprarrenal eficiente para la síntesis de andrógenos depende críticamente de las actividades relativas de 3 β HSD y 17 α -hidroxilasa, y, en concreto, de la actividad 17,20-liasa de la 17 α -hidroxilasa. Los factores que determinan si los sustratos 17-hidroxilados sufren una 21-hidroxilación para dar glucocorticoides o una escisión de su cadena lateral por la 17 α -hidroxilasa para formar DHEA y androstenediona no se han dilucidado, y parece que revisiten importancia para definir la actividad de cualquier posible CASH (tabla 15.4).

Acción de las hormonas corticoides

Receptores y transcripción génica

El cortisol y la aldosterona ejercen sus efectos tras la captación de la hormona libre de la circulación y su unión a los receptores intracelulares; estos se denominan, respectivamente, *receptor de glucocorticoides* (GR, codificado por *NR3C1*) y *receptor de mineralocorticoides* (MR, codificado por *NR3C2*).¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Son miembros de la superfamilia de factores de transcripción de los receptores de las hormonas tiroideas/esteroideas y constan de un dominio carboxiterminal de unión al ligando, un dominio central de unión al ADN que interacciona con secuencias específicas del ADN de los genes diana y una región aminoterminal hipervariable. Aunque solo existe un gen que codifica GR y otro MR, se han descrito variantes por corte (es decir, GR α y GR β) y empalme de los dos tipos de receptores; ello, junto con la modificación



• **Figura 15.9** Estructura esquemática de los genes humanos que codifican el receptor de glucocorticoides (GR) y el receptor de mineralocorticoides (MR). Se han descrito variantes por corte y empalme en ambos casos. En el caso de los GR, hay pruebas de que la isoforma GR β puede actuar como inhibidor negativo dominante de la acción de GR α . *ARNm*, ácido ribonucleico mensajero.

postranslacional específica del tejido (fosforilación, sumoilación y ubiquitinación), explica, según se cree, muchas de las diversas acciones de los corticoides (fig. 15.9).^{110,111}

Las acciones de las hormonas glucocorticoides se han investigado más a fondo que las de los mineralocorticoides. La unión de los esteroides al GR α del citosol activa el complejo esteroide-receptor a través de un proceso que supone la disociación de las proteínas del choque térmico (HSP90 y HSP70).¹¹² Tras su translocación al núcleo, se estimula o se reprime la transcripción génica después de que el complejo dimerizado GR-ligando se una a una secuencia específica del ADN en las regiones promotoras de los genes diana.¹¹³ Esta secuencia, conocida como *elemento de respuesta a los glucocorticoides* (GRE), es una secuencia palindrómica invariable CGTACAnnnTGACT que se une con gran afinidad a dos bucles de ADN dentro del dominio del GR de unión al ADN (dedos de cinc). Se estabiliza así el complejo de la ARN polimerasa II y se facilita la transcripción génica. La variante GR β puede actuar como regulador negativo dominante de la transactivación de GR α .¹¹⁰

Las mutaciones naturales del GR (p. ej., entre pacientes con resistencia a los glucocorticoides) y los mutantes de GR generados *in vitro* han subrayado regiones críticas del receptor responsables de la unión y de la transactivación,¹¹⁴ aunque se precisan muchos otros factores (p. ej., coactivadores, correpresores¹¹⁵), lo cual explicaría la especificidad tisular de la respuesta. Este es un campo que no cesa de evolucionar y que trasciende el ámbito de este capítulo. Con todo, la interacción entre GR y dos factores de transcripción concretos median de forma decisiva en los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides y justifican su efecto sobre los genes que no contienen GRE evidentes en sus regiones promotoras.¹¹⁶ La proteína activadora 1 (AP1) abarca las subunidades Fos y Jun, y es un factor de transcripción proinflamatorio inducido por una serie de citocinas y por el éster de forbol. El complejo GR-ligando se puede unir a c-Jun y evitar la interacción con el sitio AP1, mediando así en los denominados efectos transrepresivos de los glucocorticoides.¹¹⁷ De manera análoga, existe un antagonismo funcional entre los GR y el factor nuclear κ B (NF- κ B), un factor de transcripción de expresión ubicua que activa una serie de genes que intervienen en el desarrollo linfocítico, la respuesta inflamatoria, la defensa del anfitrión y la apoptosis (fig. 15.10).¹¹⁸ En consonancia con la variedad de acciones del cortisol, se han detectado muchos centenares de genes con capacidad de respuesta a los glucocorticoides. En la tabla 15.5 se enumeran algunos genes inducidos por los glucocorticoides y otros reprimidos por ellos.

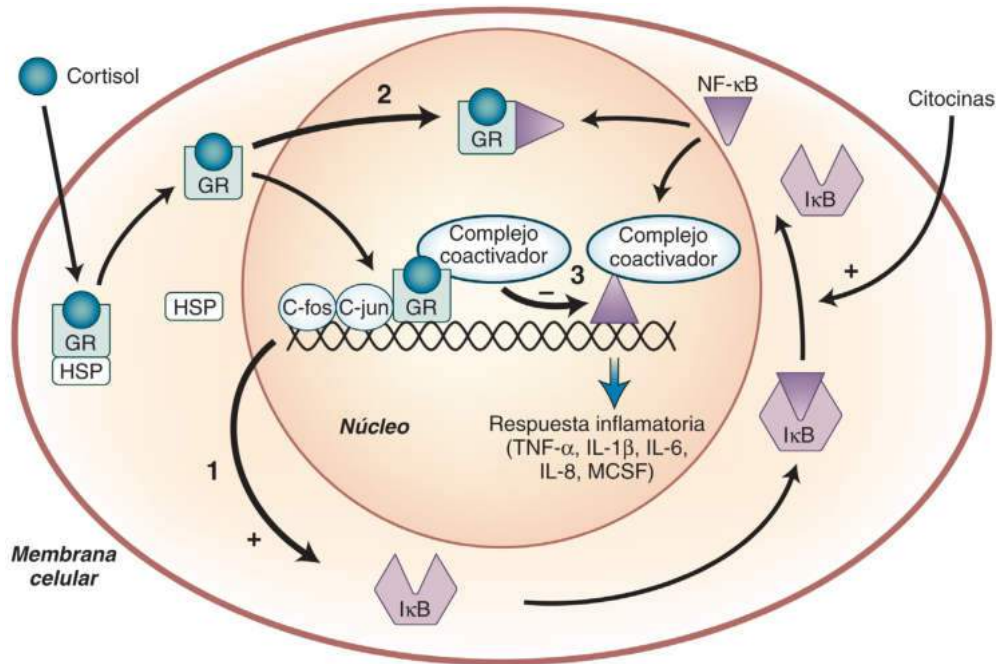
En contraste con las acciones variadas de los glucocorticoides, los mineralocorticoides tienen un papel más restringido, que se limita, sobre todo, a la estimulación del transporte epitelial de sodio en la porción distal de la nefrona, la porción distal del colon y las glándulas salivales.¹¹⁹ Esta acción está mediada por la inducción del canal apical de sodio (formado por tres subunidades: α , β y γ)¹²⁰ y las subunidades α_1 y β_1 de la bomba basolateral de sodio y potasio adenosina trifosfatasa (Na⁺/K⁺-ATPasa)¹²¹ por medio de la regulación transcripcional de la cinasa inducida por el suero y los glucocorticoides (SGK).¹²² La aldosterona se une a los MR, principalmente en el citosol (aunque hay también evidencia de la expresión nuclear del MR no ligado), y luego el complejo hormona-receptor se transloca al núcleo (fig. 15.11).

El MR y el GR comparten una homología considerable: el 57% del dominio de unión a los esteroides y el 94% del dominio de la unión al ADN. Quizá no resulte, por eso, tan sorprendente la promiscuidad de unión al ligando; la aldosterona (el mineralocorticoide sintético fludrocortisona) se une al GR y el cortisol al MR. Para el MR, esta unión es muy llamativa: el MR posee una afinidad *in vitro* intrínseca para la aldosterona, la corticosterona o el cortisol.¹⁰⁸ La especificidad del MR la confiere el metabolismo «previo al receptor» del cortisol a través de la enzima 11 β HSD2, que transforma el cortisol y la corticosterona en 11-cetometabolitos inactivos, facilitando la unión de la aldosterona al MR.^{123,124} La acción de las hormonas mineralocorticoides va más allá de su efecto clásico sobre los epitelios de transporte de sodio, pues la aldosterona puede inducir fibrosis cardíaca y alteraciones inflamatorias de los vasos renales. Las vías señalizadoras subyacentes aún no se han descubierto, pero sus efectos revierten con los antagonistas de MR.¹²⁵

Por último, existen cada vez más pruebas de los denominados efectos no genómicos de glucocorticoides y mineralocorticoides, que consisten en una respuesta hormonal que obvia el GR o el MR genómico. Se han descrito una serie de respuestas segundos a minutos después de la exposición a los corticoides supuestamente mediadas por receptores acoplados a una membrana, pero aún no están caracterizadas de todo.¹²⁶⁻¹²⁸

Globulina de unión a corticoides y metabolismo de las hormonas corticoides

Más del 90% del cortisol circulante se une fundamentalmente a la α_2 -globulina, la globulina fijadora de corticoides (CBG).¹²⁹ Esta proteína de 383 aminoácidos es sintetizada en el hígado y liga el cortisol con



• **Figura 15.10** Acción antiinflamatoria de los glucocorticoides. El cortisol se une al receptor citoplásmico de glucocorticoides (GR). Los cambios en la conformación del complejo receptor-ligando determinan una disociación de las proteínas del choque térmico (HSP70 y HSP90) y su migración al núcleo. La unión ocurre a motivos específicos del ADN –elementos de respuesta a los glucocorticoides– junto con la proteína activadora 1 (AP1) compuesta por C-fos y C-jun. Los glucocorticoides median en los efectos antiinflamatorios por varios mecanismos: 1) se induce la proteína inhibidora IκB, que se une e inactiva el factor nuclear κB (NF-κB); 2) el complejo GR-cortisol puede ligar NF-κB y, de este modo, impedir el comienzo del proceso inflamatorio; y 3) GR y NF-κB compiten por la disponibilidad limitada de coactivadores, como la proteína de unión al elemento de respuesta al monofosfato de adenosina cíclico (CREB) y el coactivador 1 de los receptores esteroideos. *IL*, interleucina; *MCSF*, factor estimulante de las colonias de macrófagos; *TNF-α*, factor de necrosis tumoral α.

TABLA 15.5 Algunos de los genes regulados por glucocorticoides o receptores de glucocorticoides

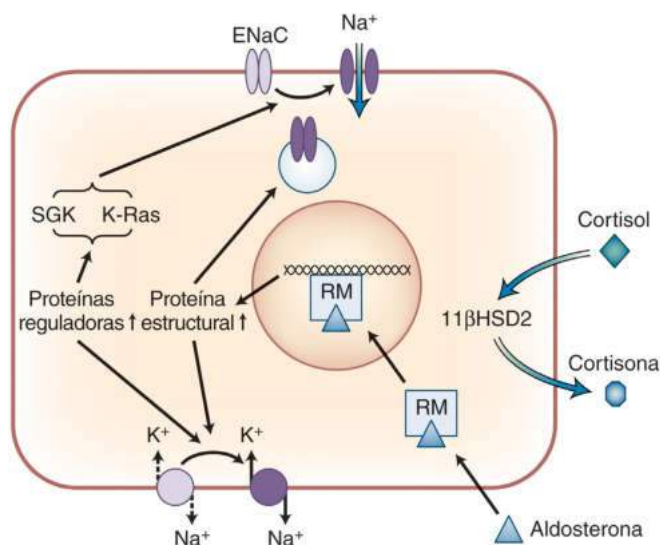
Lugar de acción	Genes inducidos	Genes reprimidos
Sistema inmunitario	IκB (factor nuclear κB inhibitor) Haptoglobina Receptor de linfocitos T (TCR) ζ p21, p27 y p57 Lipocortina	Interleucinas Factor de necrosis tumoral α (TNF-α) Interferón γ Selectina E Molécula de adhesión intercelular 1 Ciclooxigenasa 2 Sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS)
Metabólico	PPARγ Tirosina aminotransferasa Glutamina sintasa Glucógeno sintasa Glucosa-6-fosfatasa PEPCK Leptina Fibrinógeno γ Colesterol 7α-hidroxisasa C/EBP/β	Triptófano hidroxilasa Metaloproteasa
Hueso	Receptor de andrógenos Receptor de calcitonina Fosfatasa alcalina IGFBP6	Osteocalcina Colagenasa
Canales y transportadores	ENaC-α, -β y -γ SGK Acuaporina 1	

TABLA 15.5 Algunos de los genes regulados por glucocorticoides o receptores de glucocorticoides (cont.)

Lugar de acción	Genes inducidos	Genes reprimidos
Endocrino	Factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) Péptido intestinal vasoactivo Endotelina Receptor de retinoide X Receptor de GHRH Receptores de los péptidos natriuréticos	Receptor de glucocorticoides Prolactina POMC/CRH PTHrP Vasopresina
Crecimiento y desarrollo	Proteínas tensoactivas A, B y C	Fibronectina α -fetoproteína Factor de crecimiento nervioso Eritropoyetina Ciclinas G1 Cinasas dependientes de las ciclinas

C/EBP β , proteína β de unión al potenciador CAAT; CRH, hormona liberadora de corticotropina; ENaC, canal epitelial de sodio; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; IGFBP6, proteína 6 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina; PEPCCK, fosfoenolpiruvato carboxicinasa; POMC, proopiomelanocortina; PPAR, receptor activado por el proliferador peroxisómico; PTHrP, proteína relacionada con la hormona paratiroidea; SGK, cinasa inducida por suero y glucocorticoides.

Modificado de McKay LI, Cidlowski JA. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor- κ B and steroid receptor-signalling pathways. *Endocr Rev*. 1999;20:435-459.



• **Figura 15.11** Acción de las hormonas mineralocorticoides. Se representa una célula epitelial de la porción distal de la nefrona o del colon. Las concentraciones mucho más altas de cortisol son inactivadas por la isozima de tipo 2 de la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β HSD2) hacia cortisona, lo que permite al ligando endógeno, la aldosterona, unirse al receptor de mineralocorticoides (RM). Se han identificado relativamente pocos genes diana de los mineralocorticoides, entre los que se encuentran la cinasa inducida por el suero y los glucocorticoides (SGK), las subunidades del canal epitelial de sodio (ENaC) y la Na⁺/K⁺-adenosina trifosfatasa basolateral.

mucha afinidad. La afinidad por los corticoides sintéticos es despreciable, salvo por la prednisolona, cuya afinidad por la CBG se aproxima a la mitad de la del cortisol. La concentración circulante de CBG roza 700 nmol/l. Esta concentración aumenta con los estrógenos y en algunas hepatitis crónicas activas, y disminuye con los glucocorticoides y en la cirrosis, el síndrome nefrótico y el hipertiroidismo. El efecto de los estrógenos puede ser acusado; durante el embarazo, los valores se duplican o triplican, hecho que conviene conocer al determinar el cortisol plasmático total durante el embarazo o entre mujeres tratadas con estrógenos.

La CBG juega un papel clave en la determinación de los niveles circulantes de cortisol.¹³⁰ Las anomalías hereditarias de la síntesis de

CBG son mucho más raras que las descritas para la globulina fijadora de tiroxina, pero se conocen casos de elevación de CBG, deficiencia parcial o completa de CBG, y variantes de CBG con menor afinidad por el cortisol.^{131,132} En cada una de estas situaciones, las modificaciones de la concentración de CBG cambian, como es natural, las concentraciones circulantes del cortisol, por más que el cortisol libre sea normal. Solo la fracción circulante libre se transporta a los tejidos y posee actividad biológica. La excreción de cortisol libre por los riñones determina la *cortisoluria libre*, que representa menos del 1% de la secreción total de cortisol.

La semivida circulante varía entre 70 y 120 min. Los pasos principales del metabolismo del cortisol se muestran en la [figura 15.12](#)¹³³ y se pueden resumir así:

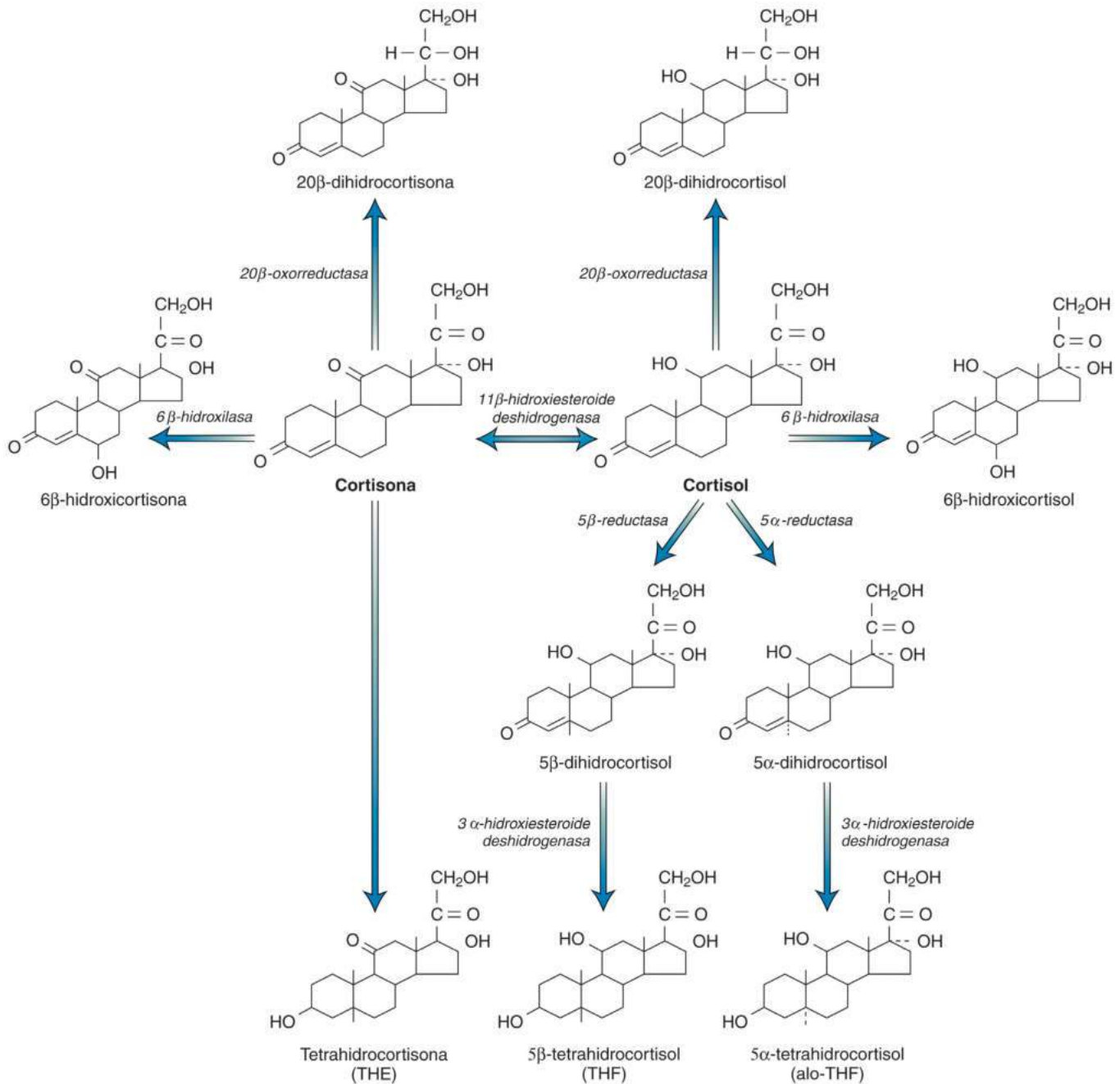
- Interconversión del grupo 11-hidroxilo (cortisol, compuesto F de Kendall) en el grupo 11-oxo (cortisona, compuesto E) a través de la actividad del sistema 11 β HSD (EC 1.1.1.146).^{134,135} El metabolismo del cortisol y el de la cortisona siguen, por consiguiente, vías similares.
- Reducción del doble enlace C4-5 para formar dihidrocortisol o dihidrocortisona, seguida de la reducción del grupo 3-oxo para dar tetrahydrocortisol (THF) o tetrahydrocortisona (THE). La reducción del doble enlace C4-5 corre a cargo de la 5 β -reductasa o la 5 α -reductasa, que producen 5 β -THF (THF) y 5 α -THF (alo-THF), respectivamente. La relación entre THF y alo-THF es de 2:1 en las personas sanas. El THF, el alo-THF y la THE se conjugan en seguida con el ácido glucurónico y se excretan en la orina.
- Reducción adicional del grupo 20-oxo por la 20 α HSD o 20 β HSD para dar los α - y β -cortoles y las cortolonas a partir del cortisol y de la cortisona, respectivamente. La reducción de la posición C20 también puede suceder sin la reducción del anillo A, lo que origina el 20 α - y el 20 β -hidroxicortisol.
- Hidroxilación de C6 principalmente por la P450 3A4 para formar 6 β -hidroxicortisol.
- Escisión del THF y de la THE hacia esteroides C19, 11-hidroxi- u 11-oxo-androsterona o etiolanolona.
- Oxidación de la posición C21 o de los cortoles y cortolonas para formar metabolitos muy polares, los ácidos cortólico y cortolónico.

Cerca de la mitad del cortisol secretado aparece en la orina como THF, alo-THF y THE; el 25%, como cortoles/cortolonas; el 10%, como esteroides C19, y el 10%, como ácidos cortólico/cortolónico. Los metabolitos restantes son esteroides libres no conjugados (cortisol, cortisona y sus metabolitos 6 β y 20 α /20 β).

El lugar principal donde se metaboliza el cortisol, según la consideración habitual, es el hígado, pero muchas de las enzimas enumeradas están descritas en riñones de mamíferos, sobre todo las que intervienen en la interconversión de cortisol a cortisona por 11β HSD2. Esta es la vía cuantitativa más importante. Además, la bioactividad de los glucocorticoides se relaciona, en parte, con el grupo hidroxilo de C11; la cortisona, con un grupo C11-oxo, es un esteroide inactivo y, por eso, la expresión de 11β HSD en los tejidos periféricos desempeña una misión fundamental para regular la acción de las hormonas corticoides. Se han descrito dos isoenzimas distintas de 11β HSD: el tipo 1, la oxo-reductasa dependiente del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) reducido, que se expresa sobre todo en el hígado y

confiere actividad a la cortisona administrada por vía oral, al convertirla en cortisol,¹³⁵ y el tipo 2, una deshidrogenasa dependiente del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD). La 11β HSD2, coexpresada con los MR por los riñones, el colon y las glándulas salivales, inactiva el cortisol hacia cortisona y permite que la aldosterona se una *in vivo* al MR. Si se altera este mecanismo protector de la enzima, el cortisol puede actuar como mineralocorticoide, lo que explica algunas formas de hipertensión endocrina (exceso aparente de mineralocorticoides, ingestión de regaliz) y el estado de exceso de mineralocorticoides que caracteriza el síndrome de producción ectópica de ACTH.^{132,136}

El hipertiroidismo incrementa el metabolismo y la depuración del cortisol, mientras que el hipotiroidismo produce lo contrario, sobre



• **Figura 15.12** Vías principales de metabolismo del cortisol. La interconversión del cortisol hormonal activo hacia cortisona inactiva es catabolizada por dosis o enzimas de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β HSD), y 11β HSD1 es la enzima principal que transforma la cortisona en cortisol, mientras que 11β HSD2 se ocupa de lo contrario. El cortisol se puede hidroxilar en las posiciones C6 y C20. La 5α -reductasa o la 5β -reductasa y la 3α HSD determinan una reducción anular.

todo por el efecto de las hormonas tiroideas sobre la 11β HSD1 y las $5\alpha/5\beta$ -reductasas del hígado.¹³⁵ El IGF-1 aumenta la depuración del cortisol al inhibir la 11β HSD1 hepática (conversión de cortisona en cortisol).¹³⁷ En condiciones normales, la 6β -hidroxilación constituye una vía menor, pero el propio cortisol induce la actividad de la 6β -hidroxilasa, de manera que la excreción de 6β -hidroxicortisol aumenta de manera llamativa entre los pacientes con síndrome de Cushing.¹³⁸ Ciertos fármacos, en particular la rifampicina y la fenitoína, inducen la expresión de P450 3A4 y aumentan el aclaramiento del cortisol a través de esta vía.¹³⁹ El aclaramiento de cortisol se altera en los nefrópatas por la menor conversión del cortisol renal hacia cortisona.¹⁴⁰ Estas observaciones revisten implicaciones clínicas para los enfermos con trastornos tiroideos, acromegalia o nefropatía, y para los que siguen un tratamiento sustitutivo del cortisol. Se han descrito crisis suprarrenales de pacientes adisonianos que recibieron rifampicina durante el tratamiento sustitutivo con esteroides,¹⁴¹ y el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona quizá deba aumentarse si el paciente tratado experimenta hipertiroidismo o reducirse si sufre una deficiencia de hormona del crecimiento (GH) no tratada.

La aldosterona también se metaboliza en el hígado y en los riñones. En el primero, experimenta una tetrahidrorreducción y se excreta en la orina como derivado 3-glucurónico de la tetrahidroaldosterona. Sin embargo, la conjugación con el ácido glucurónico en la posición

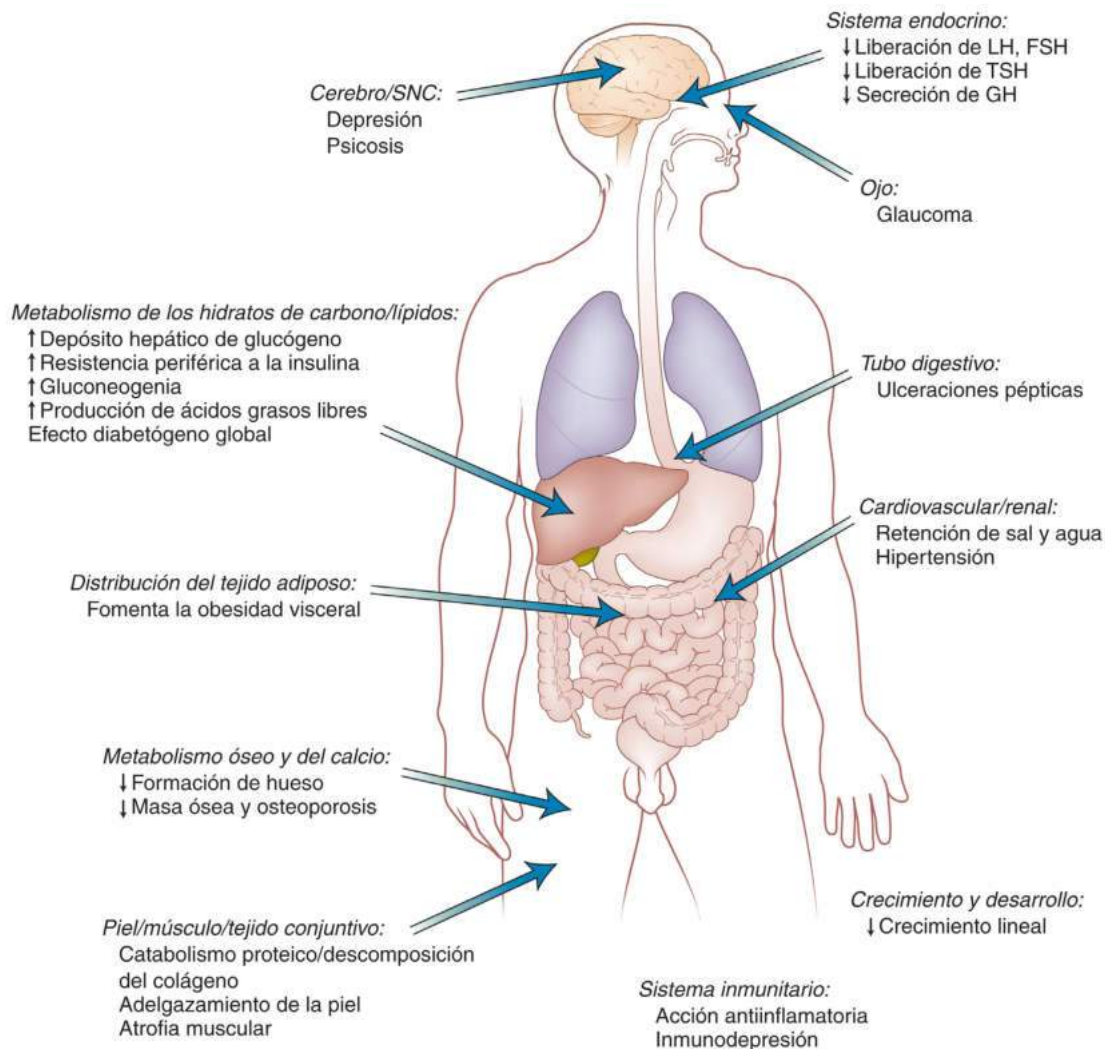
18 ocurre directamente en el riñón, al igual que el metabolismo 3α y $5\alpha/5\beta$ del esteroide libre.¹⁴² Debido a la presencia del grupo aldehído en la posición C18, la aldosterona no es metabolizada por la 11β HSD2.¹⁴³ El aclaramiento hepático de la aldosterona disminuye entre los pacientes con cirrosis, ascitis o insuficiencia cardíaca congestiva grave.

Efectos de los glucocorticoides

Los lugares principales de acción de los glucocorticoides y algunas de las consecuencias de su exceso se ilustran en la [figura 15.13](#).

Metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y lípidos

Los glucocorticoides elevan las concentraciones sanguíneas de glucosa a través de su acción sobre el metabolismo del glucógeno, las proteínas y los lípidos. Dentro del hígado, el cortisol estimula el depósito de glucógeno al aumentar la glucógeno sintasa e inhibir la enzima movilizadora del glucógeno, la glucógeno fosforilasa.¹⁴⁴ La producción hepática de glucosa aumenta a través de la activación de enzimas clave para la gluconeogénesis, en particular la glucosa-6-fosfatasa y la fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPCK).^{145,146} Dentro de los tejidos periféricos (p. ej., músculo, grasa), el cortisol inhibe la captación y utilización de glucosa.¹⁴⁷ En los tejidos adiposos activa la lipólisis,



• **Figura 15.13** Lugares principales de acción de los glucocorticoides en la especie humana; se destacan algunas de las consecuencias del exceso de glucocorticoides. *FSH*, hormona estimulante del foliculo; *GH*, hormona del crecimiento; *LH*, hormona luteinizante; *SNC*, sistema nervioso central; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides.

haciendo que se liberen ácidos grasos libres a la circulación. Se observa un aumento del colesterol total y de los triglicéridos circulantes, pero descienden los valores de colesterol HDL. Los glucocorticoides también ejercen un efecto permisivo sobre otras hormonas, como las catecolaminas y el glucagón. El resultado es una resistencia a la insulina y un aumento de la glucemia, a expensas del catabolismo proteico y lipídico.

Los glucocorticoides estimulan la diferenciación de los adipocitos, fomentando la adipogénesis a través de la actividad transcripcional de genes clave para la diferenciación, como los de la lipoproteína lipasa, la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa y la leptina.¹⁴⁸ Los efectos del exceso de glucocorticoides sobre el tejido adiposo a largo plazo resultan más complejos, al menos en la especie humana, en los que estimula el depósito de tejido adiposo visceral o central,¹⁴⁹ aportando un valioso signo discriminatorio para el diagnóstico del síndrome de Cushing. La predilección por la obesidad central quizá se relacione con la mayor expresión de GR¹⁵⁰ y de 11 β HSD1 por el tejido adiposo epiploico, en comparación con el subcutáneo.¹⁵¹

Piel, músculo y tejido conjuntivo

Además de inducir una resistencia a la insulina en el tejido muscular, los glucocorticoides también causan cambios catabólicos en el músculo, la piel y el tejido conjuntivo. Los glucocorticoides inhiben la división y la síntesis de ADN por las células epidérmicas, así como la síntesis y producción de colágeno en la piel y el tejido conjuntivo.¹⁵² En el músculo provocan atrofia (no necrosis), que, al parecer, resulta específica para las fibras musculares de tipo II (fásicas). La síntesis de proteínas musculares disminuye.

Metabolismo óseo y del calcio

Los glucocorticoides inhiben la función osteoblástica que, se supone, explica la osteogénesis y la osteoporosis que afectan especialmente al esqueleto axial y caracterizan el exceso de glucocorticoides.¹⁵³ Hasta el 1% de la población occidental recibe tratamiento glucocorticoide de larga duración,¹⁵⁴ y la osteoporosis inducida por los glucocorticoides se está convirtiendo en un problema prevalente de salud, que afecta a la mitad de los enfermos tratados con corticosteroides durante más de 12 meses. Sin embargo, la complicación posiblemente más temida por los médicos sea la osteonecrosis. La osteonecrosis (también denominada *necrosis avascular*) ocasiona un deterioro rápido y localizado de la calidad ósea y daña sobre todo la cabeza del fémur, lo que determina dolor y, en última instancia, colapso óseo, con la necesidad frecuente de prótesis de cadera. Puede afectar a personas de cualquier edad y aparecer con dosis bastante bajas de glucocorticoides (p. ej., durante el tratamiento sustitutivo de la insuficiencia suprarrenal con corticosteroides).¹⁵⁵ Un aspecto importante es que las radiografías convencionales no siempre detectan el problema, que se visualiza fácilmente con la resonancia magnética (RM). La apoptosis de los osteocitos inducida por los glucocorticoides parece contribuir a la patogenia de este trastorno,¹⁵⁶ y el hecho de que no exista una interrupción del aporte sanguíneo hace pensar que el término *osteonecrosis* es preferible al de *necrosis avascular del fémur*. No obstante, todavía no se dispone de ninguna explicación de la susceptibilidad individual.

Los glucocorticoides también inducen un balance negativo de calcio al inhibir la absorción intestinal de calcio y aumentar su excreción renal. En consecuencia, la secreción paratiroidea aumenta de forma habitual. Los glucocorticoides reducen el crecimiento de los niños, pero los incrementos en el índice de masa corporal (IMC) compensan, al parecer, cualquier efecto deletéreo sobre la densidad mineral del hueso.¹⁵⁷

Homeostasis de sal y agua, y control de la presión arterial

Los glucocorticoides elevan la presión arterial a través de una serie de mecanismos renales y vasculares.¹⁵⁸ En el músculo liso vascular,

incrementan la sensibilidad a las sustancias presoras, del tipo de catecolaminas y angiotensina II, mientras reducen la dilatación endotelial mediada por el óxido nítrico. Los glucocorticoides estimulan la síntesis de angiotensinógeno.¹⁵⁹ En el riñón, y dependiendo de la actividad de 11 β HSD2, el cortisol puede actuar sobre la porción distal de la nefrona, causando retención de sodio y pérdida de potasio (mediada por el MR).¹³⁶ En las otras porciones de la nefrona, los glucocorticoides aumentan la filtración glomerular, el transporte de sodio por el epitelio de los túbulos proximales y el aclaramiento de agua libre.¹⁶⁰ Este último efecto depende del antagonismo de la acción de la vasopresina y explica la hiponatremia dilucional advertida en las deficiencias de glucocorticoides.¹⁶¹

Acciones antiinflamatorias y sistema inmunitario

Los glucocorticoides disminuyen la respuesta inmunitaria, y esta acción ha alentado el desarrollo de una serie de glucocorticoides con una elevada potencia farmacológica para combatir diversos trastornos autoinmunitarios e inflamatorios. Los efectos antiinflamatorios están mediados en muchos lugares. En la sangre periférica, los glucocorticoides reducen de inmediato el número de linfocitos (linfocitos T > linfocitos B) al redistribuirlos desde el compartimento intravascular hacia el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea. Por el contrario, el número de neutrófilos aumenta tras la administración de glucocorticoides. El recuento de eosinófilos desciende en seguida, efecto que se ha utilizado tradicionalmente para el bioensayo de los glucocorticoides. Las acciones inmunitarias de los glucocorticoides comprenden efectos directos sobre los linfocitos T y B, como inhibición de la síntesis de inmunoglobulinas y estimulación de la apoptosis linfocítica. La inhibición de la producción de citocinas por los linfocitos se debe a la inhibición del efecto de NF- κ B. El NF- κ B desempeña una misión crucial y generalizada para estimular la transcripción de los genes citocínicos; los glucocorticoides pueden unirse directamente al NF- κ B impidiendo la translocación nuclear, e inducen un inhibidor del NF- κ B, que secuestra el NF- κ B dentro del citoplasma, inactivándolo.¹¹⁸

Además, los efectos antiinflamatorios comprenden una inhibición de la diferenciación de los monocitos hacia macrófagos, de la fagocitosis por los macrófagos y de la actividad citotóxica. Los glucocorticoides reducen la respuesta inflamatoria local al impedir las acciones de la histamina y del activador del plasminógeno. La síntesis de prostaglandinas se altera por la inducción de las lipocortinas, que inhiben la actividad de la fosfolipasa A2.¹⁶²

Sistema nervioso central y estado de ánimo

Las observaciones clínicas sobre pacientes con exceso o deficiencia de glucocorticoides revelan que el encéfalo es un tejido diana importante para los glucocorticoides; la depresión, la euforia, la psicosis, la apatía y el letargo constituyen manifestaciones importantes. Los GR y los MR se expresan, ambos, en regiones concretas del encéfalo de los roedores, como el hipocampo, el hipotálamo, el cerebelo y la corteza.¹⁶³ Los glucocorticoides ocasionan una muerte neuronal, sobre todo en el hipocampo;¹⁶⁴ este efecto podría explicar el interés de los glucocorticoides para la función cognitiva, la memoria y las enfermedades neurodegenerativas, como la de Alzheimer.¹⁶⁵ El bloqueo local de la síntesis de cortisol por 11 β HSD1 mejora, según se ha comprobado, la función cognitiva.¹⁶⁶ Se sabe que la DHEA surte efectos neuroprotectores para la región hipocámpica.¹⁶⁷ La P450 7B1, una enzima que metaboliza la DHEA hacia su metabolito 7 α -hidroxilado, se expresa mucho en el encéfalo, pero su expresión se halla reducida en las neuronas dentadas del hipocampo.¹⁶⁸

Ojo

Los glucocorticoides elevan la presión intraocular, aumentando la producción de humor acuoso y el depósito de matriz dentro de la malla trabecular, que inhibe el drenaje de este humor. El glaucoma inducido

por esteroides muestra una predisposición genética aparente, pero se ignoran sus mecanismos.¹⁶⁹

Tubo digestivo

La administración prolongada, no la aguda, de glucocorticoides incrementa el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica.¹⁷⁰ Está descrita una pancreatitis con necrosis grasa entre pacientes con exceso de glucocorticoides. Los GR se expresan a lo largo del tubo digestivo, y los MR, en la porción distal del colon; median en el control del transporte iónico epitelial por los corticoides.

Crecimiento y desarrollo

Los glucocorticoides estimulan la transcripción del gen que codifica la GH *in vitro*, pero su exceso inhibe el crecimiento lineal del esqueleto,^{157,171} probablemente por los efectos catabólicos para el tejido conjuntivo, el músculo y el hueso, y por una inhibición de los efectos del IGF-1. Los resultados de experimentos con ratones carentes del gen de GR⁸⁹ han enfatizado la importancia de los glucocorticoides para el desarrollo normal de los fetos. En concreto, los glucocorticoides estimulan la maduración pulmonar a través de la síntesis de las proteínas tensioactivas (SP-A, SP-B y SP-C),¹⁷² y los ratones que carecen de GR mueren poco después de nacer por hipoxia secundaria a atelectasia pulmonar. Los glucocorticoides también estimulan la enzima feniletanolamina *N*-metiltransferasa (PNMT), que convierte la noradrenalina en adrenalina en la médula suprarrenal y el tejido cromafín. Los ratones carentes de GR no desarrollan ninguna médula suprarrenal.⁸⁹ También hay displasia adrenomedular e hipofunción en pacientes con deficiencia clásica de 21-hidroxilasa.^{173,174}

Efectos endocrinos

Los glucocorticoides reducen el eje tiroideo, probablemente a través de una acción directa sobre la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH, tirotropina). Además, inhiben la actividad 5' desyodasa que media en la conversión de la tiroxina hacia triyodotironina activa.

Los glucocorticoides también actúan sobre el SNC inhibiendo la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), y la liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH).

Uso terapéutico de los corticoesteroides

Dado el efecto antiinflamatorio llamativo de la cortisona, descrito por vez primera en la década de los cincuenta, se han desarrollado una serie de corticoides sintéticos para uso terapéutico. Estos medicamentos se emplean para tratar distintas enfermedades humanas, sobre todo por sus efectos antiinflamatorios e inmunitarios (tabla 15.6). Los corticoides principales utilizados en la práctica clínica, junto con sus potencias glucocorticoide y mineralocorticoide relativas, se enumeran en la tabla 15.7.

Las estructuras de los esteroides sintéticos habituales se ilustran en la figura 15.14. La actividad biológica de un corticoide depende de la configuración δ -4, 3-ceto, 11 β ,17 α ,21-trihidroxilo.¹⁷⁵ La conversión del grupo hidroxilo C11 en un grupo cetónico C11 (es decir, de cortisol a cortisona) inactiva el esteroide. La adición de un enlace no saturado 1,2 al cortisol origina la prednisolona, que es cuatro veces más potente que el cortisol en los bioensayos clásicos de glucocorticoides, como el depósito hepático de glucógeno, la disminución de los eosinófilos y las acciones antiinflamatorias. La prednisona, ampliamente prescrita en EE. UU., es el equivalente cortisona de la prednisolona, y su actividad biológica depende de su conversión por la 11 β HSD1 en el hígado.¹⁷⁶ Su potencia se acrecienta agregando un grupo 6 α -metilo a la prednisolona (metilprednisolona).

La fludrocortisona es un mineralocorticoide sintético con una potencia estimuladora de la reabsorción de sodio 125 veces mayor

TABLA 15.6 Uso terapéutico de los corticoesteroides

<i>Endocrinología:</i> tratamiento sustitutivo (enfermedad de Addison, enfermedades hipofisarias, hiperplasia suprarrenal congénita), oftalmopatía de Graves
<i>Dermatología:</i> dermatitis, pénfigo
<i>Hematología:</i> leucemia, linfoma, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática
<i>Gastroenterología:</i> enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn)
<i>Hepatología:</i> hepatitis crónica activa, trasplante, rechazo de órganos
<i>Nefrología:</i> síndrome nefrótico, vasculitis, trasplante, rechazo
<i>Sistema nervioso central:</i> edema cerebral, hipertensión intracraneal
<i>Neumología:</i> angioedema, anafilaxia, asma, sarcoidosis, tuberculosis, enfermedad obstructiva de la vía respiratoria
<i>Reumatología:</i> lupus eritematoso diseminado, panartritis, arteritis de la temporal, artritis reumatoide
<i>Miología:</i> polimialgia reumática, miastenia grave

TABLA 15.7 Potencias biológicas relativas de los esteroides sintéticos en los sistemas de bioensayo

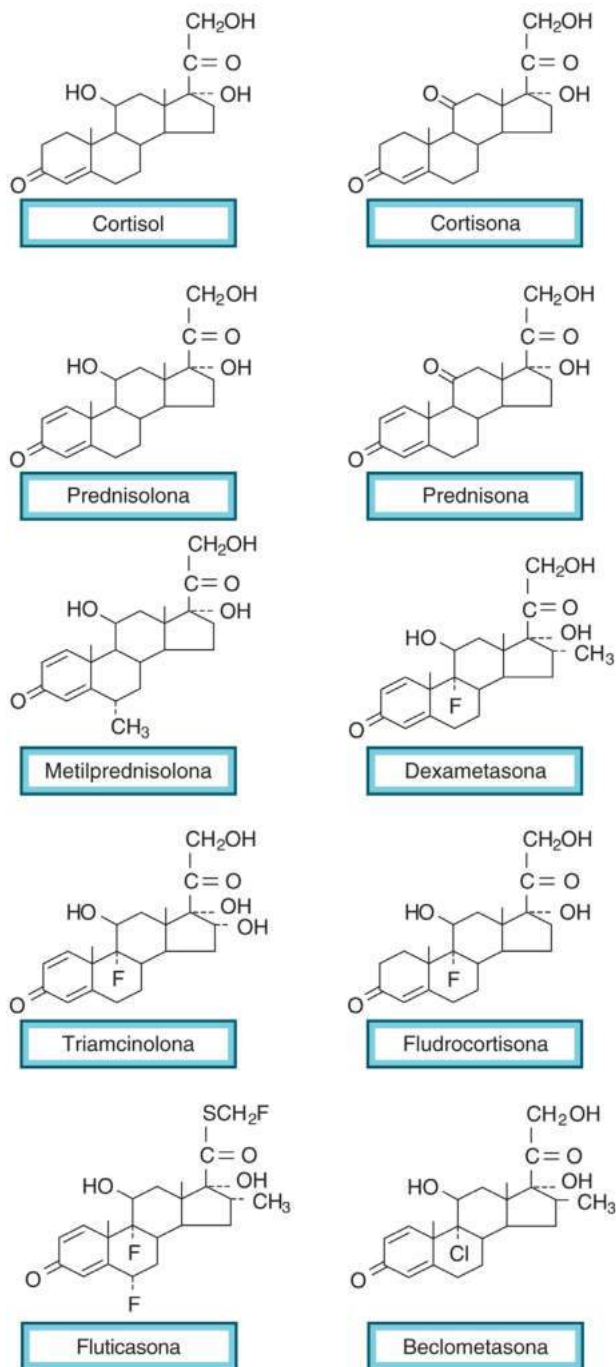
Esteroides	Acción antiinflamatoria	Supresión hipotalámico-hipofisario-suprarrenal	Retención salina
Cortisol	1	1	1
Prednisona	3	4	0,75
Prednisolona	3	4	0,75
Metilprednisolona	6,2	4	0,5
Fludrocortisona	12	12	125
Triamcinolona	5	4	0
Dexametasona	26	17	0

que la del cortisol. Este efecto se alcanza mediante la adición de un grupo 9 α -fluoro al cortisol. La fludrocortisona posee además potencia glucocorticoide (12 veces mayor que la del cortisol). La adición de un grupo 16 α -metilo y de un enlace saturado 1,2 a la fludrocortisona da lugar a la dexametasona, un glucocorticoide de potencia alta (25 veces mayor que la del cortisol) con una actividad mineralocorticoide despreciable.^{175,177}

Administración

Los glucocorticoides sintéticos más utilizados en aerosoles para la vía respiratoria y nasal son la β -metasona, la beclometasona y la fluticasona. La β -metasona tiene la misma estructura que la dexametasona, pero con un grupo 16 α -metilo. La beclometasona posee la misma estructura que la β -metasona, pero el grupo 9 α -fluoro es sustituido por un grupo 9 α -cloro. La fluticasona muestra idéntica estructura a la dexametasona, con un grupo 6 α -fluoro adicional y la sustitución del grupo hidroximetilo por un grupo 5-fluorometilo.

Los corticoesteroides se administran por vía oral, por vía parenteral y por numerosas vías tópicas (p. ej., en los ojos, la piel, la nariz, en inhalación, en supositorios rectales).¹⁷⁷ A diferencia de la hidrocortisona, que posee una gran afinidad por la CBG, casi todos los esteroides sintéticos manifiestan una baja afinidad por esta proteína fijadora y circulan como esteroides libres (~30%) o unidos a la



• **Figura 15.14** Estructuras del glucocorticoide natural cortisol, de algunos de los glucocorticoides sintéticos más prescritos y del mineralocorticoide fludrocortisona. La triamcinolona es idéntica a la dexametasona, salvo que el grupo 16 α -metilo es sustituido por un grupo 16 α -hidroxilo. La β -metasona, otro glucocorticoide muy utilizado, posee un grupo 16 β -metilo. La beclometasona deriva de la β -metasona por sustitución del grupo 9 α -fluro por un grupo clorado. La fluticasona es idéntica a la dexametasona, salvo por la adición de un grupo 6 α -fluro y por el cambio del grupo hidroximetilo de la posición 21 por un grupo tioflurometilo.

albúmina (~70%). Las semividas circulantes varían en función de la variabilidad individual y de la enfermedad de base, sobre todo si se altera la función renal o hepática. No se debe usar acetato de cortisona por vía parenteral, porque ha de metabolizarse en el hígado hacia el cortisol activo.

Trasciende el ámbito de este capítulo exponer qué esteroide debe administrarse y por qué vía para tratar los trastornos no endocrinos enumerados en la [tabla 15.6](#). En los próximos apartados se comentará el tratamiento corticoide agudo y de larga duración de los pacientes con hipofunción suprarrenal o HSC.

Tratamiento de larga duración

Aparte del beneficio indudable que proporcionan los corticoesteroides, se advierte una incidencia creciente de exceso de uso, sobre todo por pacientes broncopatas o reumáticos; la magnitud es tal que hasta el 1% de la población recibe en este momento tratamiento corticoide de larga duración.¹⁵⁴ En virtud de su efecto eufórico conocido, los corticoesteroides suelen hacer que el enfermo se encuentre mejor, pero sin que se detecte una mejoría objetiva de los parámetros de la enfermedad de base. Ante el daño prolongado del exceso crónico de glucocorticoides,¹⁷⁸ toda decisión terapéutica debe basarse en la evidencia y someterse a revisiones periódicas a la luz de la eficacia y de los efectos secundarios. Las consecuencias endocrinas del exceso crónico de glucocorticoides, en especial la disminución del eje HHS, constituyen un aspecto importante de la práctica clínica moderna y se describen más adelante (v. «Hipofunción suprarrenal primaria y central»). Los endocrinólogos han de conocer los efectos del tratamiento prolongado y de la retirada de los esteroides. Se están desarrollando agonistas selectivos de los receptores de glucocorticoides (SEGRA) con el fin de disociar las acciones transrepresivas y antiinflamatorias de los glucocorticoides respecto de los efectos transactivadores que median, en gran parte, los efectos secundarios nocivos.¹⁷⁹

Enfermedades de la corteza suprarrenal

Con la excepción de los incidentalomas de la corteza suprarrenal frecuentes (v. más adelante), las enfermedades de la corteza suprarrenal con un claro fenotipo clínico son relativamente raras. Su importancia radica en la alta tasa de morbimortalidad si no se trata el trastorno, unida a la facilidad relativa para el diagnóstico y a la disponibilidad de un tratamiento eficaz. Estas enfermedades se clasifican de una manera muy sencilla según exista un exceso o una deficiencia de la hormona ([tabla 15.8](#)).

Exceso de glucocorticoides

Síndrome de Cushing

En 1912, Harvey Cushing describió por primera vez el caso de una mujer de 23 años con obesidad, hirsutismo y amenorrea, y 20 años después propuso que este «síndrome poliglandular» obedecía a una anomalía primaria de la hipófisis que ocasionaba hiperplasia suprarrenal.⁸ Se demostró que en algunos casos el síndrome se debía a tumores suprarrenales,¹⁸⁰ pero la producción ectópica de ACTH no se caracterizó hasta bastante después, en 1962.¹⁸¹ El término *síndrome de Cushing* se utiliza para describir todas las causas, mientras que *enfermedad de Cushing* se reserva para el síndrome dependiente de la hipófisis.

El síndrome de Cushing abarca los síntomas y signos asociados a la exposición prolongada a concentraciones inapropiadamente altas de glucocorticoides plasmáticos libres. El empleo del término *glucocorticoide* en la definición cubre el exceso de las fuentes endógena (cortisol) y exógena (p. ej., prednisolona, dexametasona). El síndrome de Cushing iatrogénico es frecuente,^{172,182} y se da, hasta cierto punto, en la mayoría de los pacientes que reciben tratamiento prolongado con corticoesteroides. Las causas endógenas del síndrome de Cushing son raras y determinan una pérdida del mecanismo normal de retroalimentación del eje HHS y del ritmo circadiano normal de secreción del cortisol.

TABLA 15.8 Enfermedades de la corteza suprarrenal**Exceso de glucocorticoides**

Síndrome de Cushing (hipercortisolismo patológico/neoplásico)
Síndromes pseudo-Cushing (hipercortisolismo fisiológico/no neoplásico)

Resistencia a los glucocorticoides**Deficiencia de glucocorticoides**

Hipofunción suprarrenal primaria
Hipofunción suprarrenal secundaria
Estado después del tratamiento sustitutivo crónico con corticoides

Hiperplasia suprarrenal congénita

Deficiencias de 21-hidroxilasa, 3 β HSD, 17 α -hidroxilasa,
11 β -hidroxilasa, P450 oxidoreductasa, enzima P450 que escinde
la cadena lateral y StAR

Exceso de mineralocorticoides**Deficiencia de mineralocorticoides**

Defectos en la síntesis de aldosterona
Defectos en la acción de la aldosterona
Hipoaldosteronismo hiporreninémico

Incidentalomas, adenomas y carcinomas suprarrenales

HSD, hidroxisteroide deshidrogenasa; StAR, (proteína) reguladora aguda esteroidogena.

Se estima que la incidencia de la enfermedad de Cushing alcanza de 2 a 3 casos por millón de habitantes y año. La incidencia del síndrome de producción ectópica de ACTH corre paralela a la del carcinoma broncogénico y, si bien el 0,5% de los enfermos con cáncer de pulmón sufren un síndrome de producción ectópica de ACTH, la progresión rápida de la enfermedad de base suele impedir el diagnóstico precoz. La enfermedad de Cushing y los adenomas suprarrenales ocurren cuatro veces más en las mujeres, mientras que el síndrome de producción ectópica de ACTH afecta más al sexo masculino. Los tumores neuroendocrinos tienen una incidencia de 7 a 8 por 100.000 habitantes, y pueden ser una causa rara del síndrome de ACTH ectópico.

Características clínicas del síndrome de Cushing

Las características clásicas del síndrome de Cushing –obesidad centrípeta, cara de luna llena, hirsutismo y plétora– se conocen sobradamente desde las primeras descripciones de Cushing en 1912 y 1932 (figs. 15.15 a 15.17). Sin embargo, este cuadro clínico tan llamativo no siempre se halla presente, y para diagnosticar muchos casos hay que sospechar claramente el trastorno. En cuanto se conocen los efectos fisiológicos normales de los glucocorticoides (v. fig. 15.13), resulta más sencilla la definición de las características clínicas de su exceso. Estos rasgos se resumen en la tabla 15.9, junto con las características discriminatorias que mejor ayudan a separar el síndrome de Cushing de la obesidad simple.^{183,184}

Obesidad y aumento de peso

El aumento de peso y la obesidad son los signos más habituales del síndrome de Cushing. Este incremento de peso resulta siempre centrípeta, al menos, entre los adultos.^{149,185} De hecho, la obesidad generalizada se da más en la población general que en los pacientes con síndrome de Cushing. Los niños constituyen una excepción, pues el exceso de corticoides puede ocasionar una obesidad generalizada. Aparte de la obesidad centrípeta, los enfermos muestran depósitos de grasa sobre la columna toracocervical (joroba de búfalo), la región supraclavicular y los pómulos y regiones temporales, lo que justifica la cara redonda de luna llena. El espacio epidural, otro lugar para el depósito anómalo de la grasa, puede ocasionar deficiencias neurológicas.



• **Figura 15.15** Minnie G., el caso índice de Cushing, a los 23 años de edad. (Tomado de Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations [pituitary basophilism]. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1932;50:137–195.)

Órganos de la reproducción

La disfunción gonadal es frecuente: irregularidad menstrual en el sexo femenino y pérdida de la libido en los dos. El hirsutismo es habitual en las pacientes del sexo femenino, al igual que el acné. La forma más común de hirsutismo es la hipertrichosis facial, que debe diferenciarse del hirsutismo terminal más oscuro, que ocurre por un exceso de andrógenos suprarrenales mediado por la ACTH. El hipogonadismo hipogonadotrópico se debe al efecto inhibitorio directo del cortisol sobre la pulsatilidad de la GnRH y la secreción de LH/FSH, y revierte al corregir el hipercortisolismo.^{186,187}

Características psiquiátricas

La mitad de los pacientes con síndrome de Cushing, sea cual sea la causa, presentan alteraciones psiquiátricas.^{188,189} Algunos de los problemas más asiduos son la depresión con agitación y el letargo, pero también están descritas paranoia y psicosis manifiesta. La memoria y la función cognitiva pueden, asimismo, dañarse, y una de las características precoces en algunos casos es la irritabilidad. El insomnio ocurre a menudo y disminuyen los patrones de sueño con movimientos oculares rápidos y con ondas δ .¹⁹⁰ La disminución del cortisol plasmático mediante tratamiento farmacológico o quirúrgico suele seguirse de una rápida mejoría del estado psiquiátrico. La calidad de vida global merma mucho entre los pacientes con síndrome de Cushing, ya que afecta sobre todo a la salud física y a la función. Las escalas de calidad de vida mejoran con el tratamiento, pero no se llegan a normalizar.¹⁹¹

Huesos

La presentación más habitual en la infancia consiste en un crecimiento lineal y ganancia de peso escasas;¹⁵⁵ como se ha comentado antes, los glucocorticoides surten efectos profundos sobre el crecimiento



• **Figura 15.16** Características clínicas del síndrome de Cushing. **A.** Obesidad centrípeta y ligeramente generalizada más cifosis dorsal de una mujer de 30 años con enfermedad de Cushing. **B.** Misma paciente de **A.**, con cara de luna llena, plétora, hirsutismo y cojinetes adiposos supraclaviculares de tamaño considerable. **C.** Cara redonda, hirsutismo y acné de una muchacha de 14 años con enfermedad de Cushing. **D.** Obesidad central y generalizada y cara de luna llena de un muchacho de 14 años con enfermedad de Cushing. **E** y **F.** Obesidad centrípeta característica con estrías abdominales lívidas de una mujer de 41 años (**E**) y de un hombre de 40 años (**F**) con síndrome de Cushing. **G.** Estrías de una paciente de 24 años con hiperplasia suprarrenal congénita tratada con dosis excesivas de dexametasona con fines sustitutivos. **H.** Equimosis características y piel fina de un paciente con síndrome de Cushing. En este caso, las equimosis sucedieron sin ningún traumatismo evidente.

y el desarrollo.¹⁷¹ Muchos pacientes con un síndrome de Cushing de larga duración pierden altura por el colapso osteoporótico vertebral. Este se examina determinando la altura del paciente sentado o comparando la altura con la envergadura; la altura debe igualar a la envergadura si la persona está sana. Las fracturas patológicas, que suceden de forma espontánea o con microtraumatismos, no son raras. Las fracturas costales, a diferencia de las vertebrales, suelen cursar sin dolor. El aspecto radiológico es característico: se forma un callo exostótico en el lugar de la fractura en fase de curación. Además, la osteonecrosis de las cabezas femoral y humeral supone una característica conocida del síndrome de Cushing endógeno (aunque menos frecuentemente visto que en el exógeno; v. fig. 15.17). La hipercalciuria puede motivar cálculos renales, pero no se detecta hipercalcemia.

Piel

El hipercortisolismo adelgaza y separa la piel, y expone el tejido vascular subcutáneo. Durante la exploración pueden observarse arrugas en la piel del dorso de la mano, que adopta un aspecto de «papel de fumar» (signo de Liddle). Los microtraumatismos ocasionan equimosis que, a menudo, remedan la púrpura senil. El aspecto plétórico de los pacientes con síndrome de Cushing se debe al adelgazamiento de la piel,¹⁹² sumado a la desaparición de la grasa subcutánea facial, y no

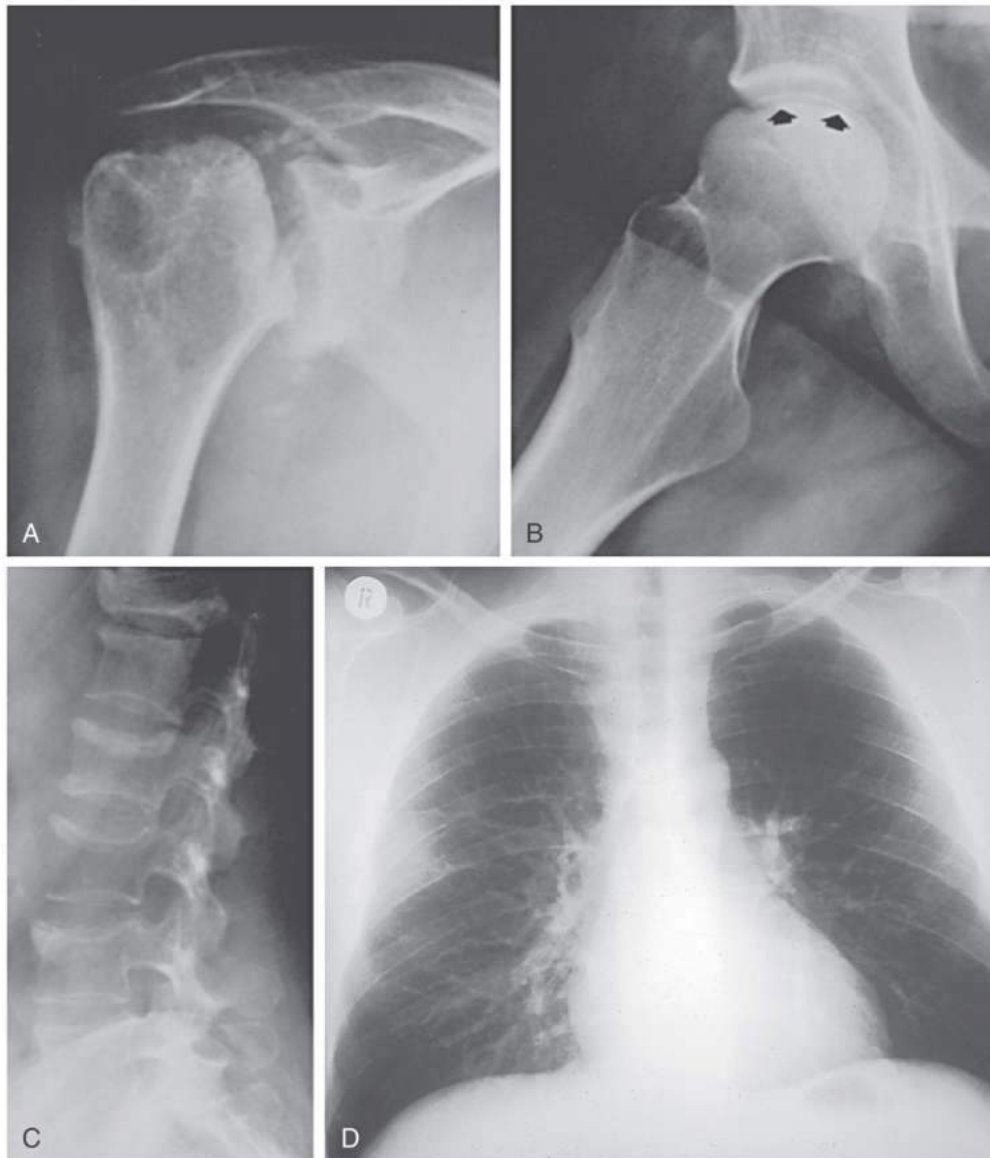
obedece a una policitemia verdadera. Sobre la cara, el pecho y la espalda pueden aparecer acné y lesiones papulares.

Las estrías lívidas de color rojo, no blanqueantes, púrpura características y casi patognomónicas, con una anchura superior a 1 cm, suelen localizarse en el abdomen, pero pueden verse también en la parte alta de los muslos, las mamas y los brazos. Se ven en los pacientes más jóvenes y menos en los mayores de 50 años. Deben separarse de las estrías más pálidas y menos pigmentadas del embarazo (estrías gravídicas) o asociadas a un adelgazamiento rápido.

La pigmentación cutánea es rara en la enfermedad de Cushing, pero frecuente en el síndrome de producción ectópica de ACTH. Se debe a una sobreestimulación de los receptores melanocíticos por la ACTH y posiblemente por péptidos derivados de la POMC.

Músculo

La miopatía y las equimosis son dos de las características más selectivas del síndrome.¹⁸³ La miopatía del síndrome de Cushing afecta a la musculatura proximal de las extremidades inferiores y de la cintura escapular.¹⁹³ Los síntomas de debilidad, por ejemplo, imposibilidad para subir escaleras o levantarse de una silla profunda, son relativamente raros pero la miopatía proximal se explora pidiendo al paciente que se levante desde una posición en cuclillas; a menudo, se descubre el problema.



• **Figura 15.17** Anomalías óseas en la enfermedad de Cushing. **A.** Necrosis aséptica de la cabeza humeral derecha de una mujer de 43 años con enfermedad de Cushing de unos 8 meses de evolución. **B.** Necrosis aséptica de la cabeza femoral derecha de una mujer de 24 años con enfermedad de Cushing de unos 4,5 años de evolución. Las flechas indican la semiluna subcondral de radiotransparencia, que se ve mejor en esta proyección lateral. **C.** Osteoporosis difusa, colapso vertebral y esclerosis subcondral del mismo paciente de **A.** **D.** Fractura costal de un hombre de 38 años con enfermedad de Cushing. (A a C, tomado de Phillips KA, Nance Jr EP, Rodriguez RM, et al. Avascular necrosis of bone: a manifestation of Cushing's disease. *South Med J.* 1986;79:825-829.)

Características cardiovasculares

La hipertensión es otra característica destacada y se da hasta en el 75% de los casos. Los datos epidemiológicos revelan una fuerte asociación entre la hipertensión y la obesidad; sin embargo, la hipertensión sucede más veces en el síndrome de Cushing que en la obesidad simple.¹⁵⁸ Ello, sumado a las consecuencias metabólicas conocidas de la enfermedad (diabetes, hiperlipidemia), explica probablemente la tasa más alta de mortalidad cardiovascular de los enfermos no tratados.^{194,196} Los episodios cardiovasculares también suceden más a menudo en el síndrome de Cushing iatrógeno por prescripción de corticoides.¹⁷⁶ Además, los episodios tromboembólicos podrían resultar más habi-

tuales en los enfermos de Cushing, pero, al parecer, solo si sufren una enfermedad dependiente de la ACTH.¹⁹⁷

Infecciones

Las infecciones suceden más en el síndrome de Cushing.^{198,199} Muchas veces, la infección es asintomática y surge por la disminución de la respuesta inflamatoria normal. Se ha descrito una reactivación de la tuberculosis²⁰⁰ que, en ocasiones, constituye la primera manifestación. Las micosis cutáneas (en particular, la tiña versicolor) y ungueales también se observan, así como las de carácter oportunista. La perforación intestinal se da más en el hipercortisolismo extremo, y el hipercortisolismo

TABLA 15.9 Síntomas y signos para el diagnóstico de síndrome de Cushing

Discriminatorios	Menos discriminatorios
Signos <ul style="list-style-type: none"> • Plétora facial • Miopatía proximal • Estrías cutáneas (rojo púrpura, < 1 cm de ancho) • Hematomas en niños: ganancia de peso con retraso en el percentil de crecimiento 	Signos <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad central • Joroba de búfalo, aumento de grasa supraclavicular • Plenitud facial • Acné e hirsutismo • Adelgazamiento de la piel • Mala cicatrización de las heridas • Edema periférico
Síntomas y complicaciones (especialmente en una edad joven) <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión • Diabetes mellitus • Osteoporosis y fracturas vertebrales 	Síntomas y complicaciones Fatiga <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de peso • Depresión, alteraciones de estado de ánimo y cambios de apetito, deterioro de concentración y memoria • Dolor de espalda • Oligomenorrea, síndrome de ovario poliquístico • Infecciones recurrentes • Cálculos renales

Datos tomados de Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Diagnosis of Cushing's syndrome, an Endocrine Society Clinical Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526–1540.

enmascara a veces los síntomas y signos habituales de este trastorno. Las infecciones de la herida son más frecuentes y contribuyen a su mala cicatrización.

Características metabólicas y endocrinas

Existe intolerancia a la glucosa y hasta un tercio de los pacientes de algunas series presentan una diabetes mellitus manifiesta. Se estimula la síntesis hepática de lipoproteínas, y puede haber un aumento del colesterol y de los triglicéridos circulantes.²⁰¹ Del 10 al 15% de los pacientes con enfermedad de Cushing presentan alcalosis hipopotasémica, frente a más del 95% de los que tienen síndrome de producción ectópica de la ACTH. Algunos factores contribuyen a este estado de exceso de mineralocorticoides, como el exceso de corticosterona y DOC, pero el responsable principal parece el propio cortisol. En función de la tasa prevalente de producción de cortisol, el cortisol inunda la 11 β HSD2 del riñón y actúa como mineralocorticoide. La alcalosis hipopotasémica se detecta más en los síndromes de producción ectópica de ACTH, porque las tasas de producción de cortisol exceden las de la enfermedad de Cushing.¹³⁶ Esto se puede diagnosticar documentando el incremento en el cociente entre el cortisol y los metabolitos de la cortisona en orina. Además, se inhibe la actividad de la 5 α -reductasa hepática, con lo que se produce una excreción desproporcionalmente mayor de metabolitos 5 β -cortisol.²⁰²

Las funciones del eje hipofisario-tiroideo y del eje hipofisario-gonadal se reducen en el síndrome de Cushing por el efecto directo del cortisol sobre la secreción de TSH y de gonadotropinas.^{203,204} El cortisol produce un hipogonadismo hipogonadotrofo reversible, pero también inhibe directamente la función de las células de Leydig. La secreción de GH disminuye, probablemente por el incremento del tono somatostatínico.

Ojo

Los efectos oculares comprenden hipertensión intraocular²⁰⁵ y exoftalmía²⁰⁶ (hasta en un tercio de los pacientes de la serie original de

TABLA 15.10 Clasificación de las causas del síndrome de Cushing

Causas dependientes de ACTH <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad de Cushing (dependiente de la hipófisis) Síndrome de producción ectópica de ACTH Síndrome de producción ectópica de CRH Hiperplasia suprarrenal macronodular Yatrógena (tratamiento con [1-24] ACTH)
Causas independientes de ACTH <ul style="list-style-type: none"> Adenoma y carcinoma suprarrenales Hiperplasia suprarrenal nodular pigmentada primaria y síndrome de Carney Síndrome de McCune-Albright Expresión aberrante de receptores (polipéptido gástrico inhibidor, interleucina 1β) Yatrógena (p. ej., dosis farmacológica de prednisona, dexametasona)
Otras causas de hipercortisolismo (no neoplásico) <ul style="list-style-type: none"> Alcoholismo Depresión Obesidad Embarazo

ACTH, hormona adrenocorticotropa; CRH, hormona liberadora de corticotropina.

Cushing), que se debe a un mayor depósito retroorbitario de grasa. Las cataratas, complicación conocida del tratamiento corticoide, parecen raras,²⁰⁷ salvo como complicación de la diabetes. En nuestra experiencia, la quemosis es una característica sensible e infranotificada del síndrome de Cushing.

Clasificación y fisiopatología del síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing se clasifica de una manera muy simple como dependiente de la ACTH o independiente de la ACTH (tabla 15.10).

Causas dependientes de la ACTH

Enfermedad de Cushing

Si se descartan las yatrógenas, la causa más habitual del síndrome de Cushing es la enfermedad de Cushing, que da cuenta de un 70% de los casos. Las glándulas suprarrenales de estos enfermos muestran una hiperplasia bilateral de la corteza con ensanchamiento de la ZF y la ZR.¹⁸⁴

El propio Cushing se preguntó si esta enfermedad era un trastorno hipofisario primario o secundario a una anomalía hipotalámica. El hipotálamo podría iniciar el trastorno, pero existe una evidencia abrumadora de que este trastorno depende de la hipófisis en el momento de su presentación (tabla 15.11). La enfermedad del 85 al 90% de los pacientes se debe a un adenoma hipofisario de origen monoclonal;^{208,209} la hiperplasia de células basófilas solo se detecta del 9 al 33% de las series anatomopatológicas.²¹⁰ La mayoría de los tumores son pequeños microadenomas (< 1 cm); los macroadenomas de mayor tamaño ocurren hasta en un 10% de los casos y suelen denotar un tumor más invasivo.²¹¹ La extirpación quirúrgica selectiva del adenoma corticotrofo causal produce la remisión, si bien, cuando el seguimiento se extiende mucho en el tiempo, de un 20 a un 30% de los pacientes con micro- y macroadenoma recidivan.²¹² Además, datos recientes demuestran que alrededor del 40% de los pacientes con enfermedad de Cushing tienen mutaciones de sentido erróneo somáticas en la proteasa 8 específica de ubicuitina (USP8).^{213,214} Estas

TABLA 15.11 Etiología de la enfermedad de Cushing: teoría hipotalámica frente a hipofisaria

Teoría hipotalámica	Teoría hipofisaria
Anomalías neuroendocrinas ^{290,291}	Después de seccionar el tallo hipofisario no ocurre la curación
Desaparición del ritmo circadiano, trastornos del sueño, otros defectos hipotalámicos (secreción de TSH, LH/FSH)	Las concentraciones de CRH disminuyen en la sangre y en el LCR ²⁹² Los defectos hipotalámicos revierten al corregir el hipercortisolismo
Eficacia de los fármacos de acción central ^{293,294} (bromocriptina, ciproheptadina, valproato sódico)	Tasa alta de curación quirúrgica (las recidivas se deben al nuevo crecimiento de un tumor no reseado de forma completa más que a una verdadera recidiva) ^{295,300}
Recidiva tras la cirugía hipofisaria	Hipofunción suprarrenal secundaria tras la cirugía hipofisaria adecuada (puede prolongarse y acompañarse de una expresión reducida de ACTH en las células corticotropas normales adyacentes vecinas) ⁵¹⁴
Los tumores con secreción ectópica de CRH producen enfermedad de Cushing, ²⁸⁹ pero el estudio anatomopatológico revela una hiperplasia de células basófilas, no adenomas	El adenoma hipofisario y secretor de ACTH tiene un origen monoclonal en casi el 90% de las ocasiones ^{301,515}

Nota: las cifras en superíndice indican las referencias bibliográficas correspondientes.

ACTH, hormona adrenocorticotropa; CRH, hormona liberadora de corticotropina; FSH, hormona estimulante del folículo; LCR, líquido cefalorraquídeo; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

mutaciones se agrupan en una región «caliente» del exón 14 y no se encuentran en otros tumores hipofisarios. Códigos *USP8* para una enzima desubcunitante y las mutaciones afectan la unión de una proteína inhibidora 14-3-3, que mantiene bajo control la actividad desubcunitante. La ubicuitinación de los receptores de la superficie celular generalmente los marca para su degradación por el sistema endosoma-lisosoma, regulando negativamente su expresión. Como resultado de las mutaciones de *USP8*, se potencia la desubcunitación, y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se recicla y mejora la señalización. El EGF^{213,214} aumenta el ARNm de transcripción de la *POMC*, la proliferación celular y la secreción de ACTH. Los adenomas corticotropos²¹⁵ con *USP8* mutado expresan, por tanto, mayores niveles de EGFR y producen mayores cantidades de ARNm de *POMC* y ACTH en comparación con tumores con *USP8* de tipo salvaje.^{213,214} Es posible que la focalización en EGFR tenga potencial terapéutico en la enfermedad de Cushing.

Un rasgo bioquímico esencial de la enfermedad es la resistencia relativa de la secreción de ACTH a su inhibición normal por retroalimentación de los glucocorticoides.²¹⁶ Los adenomas hipofisarios secretores de ACTH muestran un punto de ajuste para la retroalimentación del cortisol superior al normal. El hallazgo predominante en la enfermedad de Cushing es un incremento en la amplitud de los pulsos de ACTH, con pérdida del ritmo circadiano normal, pero en algunas ocasiones aumenta la frecuencia de los pulsos de ACTH (v. fig. 15.8).²¹⁷

Síndrome de producción ectópica de ACTH

El síndrome de Cushing se asocia, en un 15% de las ocasiones, a tumores no hipofisarios que secretan ACTH: síndrome de producción ectópica de ACTH.²¹⁸ Sobre una base clínica, estos tumores se dividen en dos entidades: tumores extraordinariamente malignos, como el carcinoma microcítico bronquial (tabla 15.12) y el carcinoma neuroendocrino muy proliferativo (p. ej., páncreas), y tumores

TABLA 15.12 Tumores asociados con el síndrome de producción ectópica de hormona adrenocorticotropa

Tipo de tumor	Incidencia aproximada (%)
Carcinoma pulmonar microcítico	50
Carcinoma pulmonar no microcítico	5
Tumores neuroendocrinos pancreáticos	10
Tumores neuroendocrinos tímicos	5
Tumores neuroendocrinos pulmonares	10
Otros tumores neuroendocrinos	2
Carcinoma medular de la tiroides	5
Feocromocitoma y tumores relacionados	3
Carcinomas raros de próstata, mamas, ovario, vesícula biliar, colon	10

neuroendocrinos menos agresivos, como los tumores neuroendocrinos bronquiales (carcinoides) con una baja tasa de proliferación. La presentación clínica del primer grupo suele consistir en un síndrome de caquexia con debilidad y pigmentación. Las concentraciones de ACTH circulante y las tasas de secreción del cortisol resultan a veces extraordinariamente altas. El resultado es un período sintomático breve desde el comienzo hasta la presentación (< 3 meses); los pacientes tienen habitualmente pigmentación y las manifestaciones metabólicas del exceso de glucocorticoides suelen ocurrir de forma rápida y progresiva. Los síntomas y signos más llamativos son la pérdida de peso, la miopatía y la intolerancia a la glucosa. La asociación de estas características con alcalosis hipopotasémica y edema periférico debería alertar al clínico acerca del diagnóstico.

Dependiendo de las pautas locales de derivación, alrededor del 20% de los síndromes de producción ectópica de ACTH obedecen a tumores poco agresivos, como los tumores neuroendocrinos bronquiales benignos.^{218,219} En estos casos, los síntomas y signos suelen manifestarse durante 18 meses antes de la presentación clínica. Estos enfermos exhiben las características del síndrome de Cushing y datos bioquímicos parecidos a los de la enfermedad de Cushing. Por eso, en cuanto se establece el diagnóstico de síndrome de Cushing, el dilema mayor consiste en separar la enfermedad de Cushing dependiente de la hipófisis de las causas menos agresivas del síndrome de producción ectópica de ACTH.

Los tumores que se asocian más veces a producción ectópica de ACTH provienen de los tejidos neuroendocrinos, cuyas células pueden captar y descarboxilar los precursores amínicos (células APUD). Es verdad que el cáncer microcítico pulmonar muestra con frecuencia transcritos de *POMC* de 1200-1450nt, pero solo del 0,5 al 1% de estos tumores se acompañan de producción ectópica de ACTH, y sigue sin aclararse cómo aparece esta secreción ectópica. En cambio, en los tumores no asociados con una producción ectópica de ACTH se encuentran a veces transcritos del ARNm de *POMC* de longitud corta, 800nt. Aparte de la regulación transcripcional aberrante de la *POMC*, podría ocurrir una interacción con factores de transcripción específicos de los tejidos o con el estado de metilación de los promotores de la *POMC*. Después de su traducción, la *POMC* se escinde en la hipófisis hacia precursores de la ACTH por medio de endoproteasas de serina específicas; el procesamiento periférico aberrante de la *POMC* en los síndromes de producción ectópica de ACTH podría incrementar las concentraciones de los precursores circulantes de la ACTH (pro-ACTH, N-POC) (v. fig. 15.6). A diferencia de la secreción de ACTH por los adenomas hipofisarios, la producción

ectópica de POMC/ACTH no responde a la retroalimentación normal de los glucocorticoides²²⁰ debido a un mecanismo defectuoso de los GR o de la señalización de los GR.²²¹ No obstante, esta sensibilidad a la retroalimentación de los corticoides está lejos de ser absoluta, lo que explica, entre otros motivos, las dificultades para el diagnóstico del síndrome de Cushing dependiente de la ACTH.²¹⁸

Síndrome de producción ectópica de hormona liberadora de corticotropina

La producción ectópica de CRH es una causa muy rara de enfermedad de Cushing dependiente de la hipófisis. En los últimos tiempos se han descrito algunos casos en los que un tumor (de ordinario, carcinóide bronquial, carcinoma medular de la tiroides o carcinoma de próstata) secreta CRH sola o combinada con ACTH.²²²⁻²²⁴ El examen histológico de la hipófisis, cuando se ha practicado, ha revelado una hiperplasia de las células corticotropas, pero ningún adenoma. Desde el punto de vista bioquímico, estos casos, como los del síndrome de producción ectópica de ACTH, carecen del mecanismo normal de retroalimentación negativa de los glucocorticoides: la mitad muestran resistencia al tratamiento con dosis altas de dexametasona. La producción ectópica de CRH podría explicar el descenso de la secreción de cortisol con las dosis altas de dexametasona que se advierte en algunos pacientes con producción ectópica de ACTH.

Hiperplasia suprarrenal macronodular

Del 10 al 40% de los pacientes con enfermedad de Cushing tienen una hiperplasia bilateral de la corteza suprarrenal acompañada de uno o más nódulos, cuyo diámetro puede llegar a varios centímetros.²²⁵⁻²²⁸ Suele tratarse de pacientes de mayor edad, con síntomas de larga evolución, pero, por lo demás, presentan las características clínicas clásicas del síndrome de Cushing. El examen anatomopatológico revela nódulos lobulados y muy aumentados de tamaño, pero siempre existe hiperplasia internodular. Se cree que la hiperplasia suprarrenal macronodular (HSM) obedece a la estimulación suprarrenal prolongada de la ACTH, que determina la formación de un adenoma suprarrenal autónomo. Así pues, a medida que las suprarrenales del paciente con enfermedad de Cushing se tornan cada vez más hiperplásicas, secretan más cortisol para una determinada concentración de ACTH, lo que, en última instancia, determina una autosupresión. Algunos casos clínicos aislados respaldan esta hipótesis, y la HSM debería considerarse como una forma de síndrome de Cushing dependiente de la ACTH, aun cuando las cifras de ACTH sean relativamente bajas, y la supresibilidad con dexametasona, menos llamativa que en otros casos de enfermedad de Cushing.²²⁹ Estas características pueden constituir una trampa para los incautos, que las confunden con un tumor suprarrenal primario, sobre todo porque hasta el 30% de los pacientes con enfermedad de Cushing presentan una hiperplasia suprarrenal asimétrica.

Causas independientes de la ACTH

Adenoma y carcinoma suprarrenales secretores de cortisol

Una vez descartados los yatrógenos, los adenomas suprarrenales dan cuenta del 10 al 15% de los casos de síndrome de Cushing, y los carcinomas, de menos del 5%. En cambio, el 65% de los síndromes de Cushing infantiles poseen una causa suprarrenal (adenomas en el 15% y carcinomas en el 50%).²²⁷⁻²²⁹ Las características clínicas comienzan de forma gradual en el adenoma y, por lo general, rápida en el carcinoma. Las mutaciones de *PRKACA*, que codifica la subunidad catalítica de la proteína cinasa A (PKA) dependiente del AMPc en el punto caliente L205R, constituye la causa de casi la mitad de los adenomas suprarrenales que producen síndrome de Cushing franco, según han demostrado varios grupos independientes.²³⁰⁻²³³

Además de las características del hipercortisolismo, los pacientes pueden referir dolor en la fosa lumbar o en el abdomen, y algunos tumores se palpan. El carcinoma suprarrenal secreta, en ocasiones, otros esteroides,

TABLA 15.13 Características clínicas del complejo de Carney

Característica	Prevalencia (%)
Lesiones de la piel	80
Lesiones pigmentadas	
Nevos azules	
Mixomas cutáneos	
Mixomas cardíacos	72
Hiperplasia suprarrenal nodular pigmentada	45
Lesiones mamarias	
Fibroadenomas bilaterales	45 (solo mujeres)
Tumores testiculares	56 (solo hombres)
Lesiones hipofisarias, en general con secreción de hormona del crecimiento	10
Lesiones neurales (schwannomas gástricos)	< 5
Miscelánea	
Cánceres tiroideos	Raros
Neurinomas del acústico	Raros
Hepatomas	Raros

del tipo de andrógenos y mineralocorticoides, pero los adenomas lo hacen muy pocas veces. Por eso, las mujeres pueden mostrar características virilizantes, con hirsutismo, clitoromegalia, atrofia mamaria, voz grave, recesión de la región temporal y acné intenso. El hirsutismo no es habitual en los adenomas puros secretores de cortisol. Se ha descrito un síndrome de Cushing subclínico hasta en el 10% de los pacientes con incidentalomas suprarrenales (v. exposición más adelante).

Hiperplasia suprarrenal nodular primaria pigmentada y síndrome de Carney

Menos del 2% de los síndromes de Cushing son causados por nódulos suprarrenales bilaterales independientes de la ACTH, pequeños, a menudo pigmentados. El examen anatomopatológico revela que el diámetro de estos nódulos, con un color negro o pardo al corte, suele ser de 2 a 4 mm (pero a veces más). El tejido suprarrenal adyacente presenta atrofia, lo que distingue esta enfermedad corticosuprarrenal nodular primaria pigmentada de la HSM. La presentación cursa con los rasgos característicos del síndrome de Cushing en las personas menores de 30 años y en la mitad de las menores de 15.²³⁴ Se conocen casos de este tipo de hiperplasia sin síndrome de Cushing. La supra-renallectomía bilateral cura el trastorno.

Una variante familiar autosómica dominante, llamada *complejo de Carney* (tabla 15.13), se caracteriza por tumores mesenquimatosos (en especial, mixomas auriculares), pigmentación dispersa de la piel, tumores de los nervios periféricos y otros tumores, como lesiones mamarias, tumores testiculares y tumores hipofisarios secretores de GH.²³⁵ Las mutaciones del gen que cifra la subunidad reguladora de tipo IA de la PKA (*PRKARIA*) determina una señalización anómala de la PKA y explica el fenotipo de algunos casos.²³⁶ Otros casos se han localizado en el cromosoma 2p16, pero se ignora la mutación genética subyacente.

Síndrome de McCune-Albright

En este síndrome, la displasia fibrosa y la pigmentación cutánea se acompañan, a veces, de hiperfunción hipofisaria, tiroidea, suprarrenal y gonadal. La manifestación más frecuente es la pubertad precoz y

el exceso de GH, pero se ha descrito el síndrome de Cushing.²³⁷ La anomalía de base es una mutación somática de la subunidad α de la proteína G estimuladora, que se une a la adenilato ciclasa, con una distribución en los tejidos tipo mosaico. Esta mutación determina una activación constitutiva de la proteína G, que remeda la estimulación constante de la glándula suprarrenal por la ACTH. La concentración de ACTH disminuye y puede haber un adenoma suprarrenal.

Hiperplasia macronodular

Aunque la HSM suele darse en pacientes con síndrome de Cushing dependientes de la ACTH, se conoce también una entidad diferente, la hiperplasia suprarrenal macronodular independiente de la ACTH (HSMIA).²³⁸ Los nódulos no están pigmentados y el diámetro excede de 5 mm; algunas veces, las glándulas experimentan un aumento llamativo de tamaño. Casi todos estos casos se explican por la expresión aberrante de los receptores dentro de la corteza suprarrenal.²³⁹ La primera causa de HSMIA descrita consistió en hipercortisolismo inducido por los alimentos y obedecía a una respuesta suprarrenal exagerada al polipéptido gástrico inhibidor (GIP) como consecuencia de la expresión de receptores de GIP dentro de la corteza suprarrenal; no obstante, la expresión aberrante de receptores de vasopresina V_1 , β -adrenérgicos, de LH, de serotonina y de angiotensina (AT_1) se ha vinculado también con la HSMIA. Se han propuesto protocolos para continuar la investigación de la HSMIA.²³⁹

Los casos familiares apuntan a una causa genética del trastorno en algunas ocasiones y se han detectado mutaciones inactivadoras de la repetición Armadillo 5 (*ARMC5*) como causa.²⁴⁰

Síndrome de Cushing yatrógeno

Se precisa una anamnesis farmacológica cuidadosa para descartar un síndrome de Cushing yatrógeno. La aparición de las características del síndrome de Cushing depende de la dosis, la duración y la potencia de los corticoides usados en la práctica clínica. La ACTH se prescribe poco, pero su administración prolongada también produce rasgos cushingoides. Ciertas características, como el aumento de la presión intraocular, las cataratas, la hipertensión intracraneal benigna, la necrosis aséptica de la cabeza femoral, la osteoporosis y la pancreatitis, se ven más en el síndrome de Cushing yatrógeno que en el endógeno, mientras que otras, en particular la hipertensión, el hirsutismo y la oligomenorrea/amenorrea, resultan menos prevalentes.

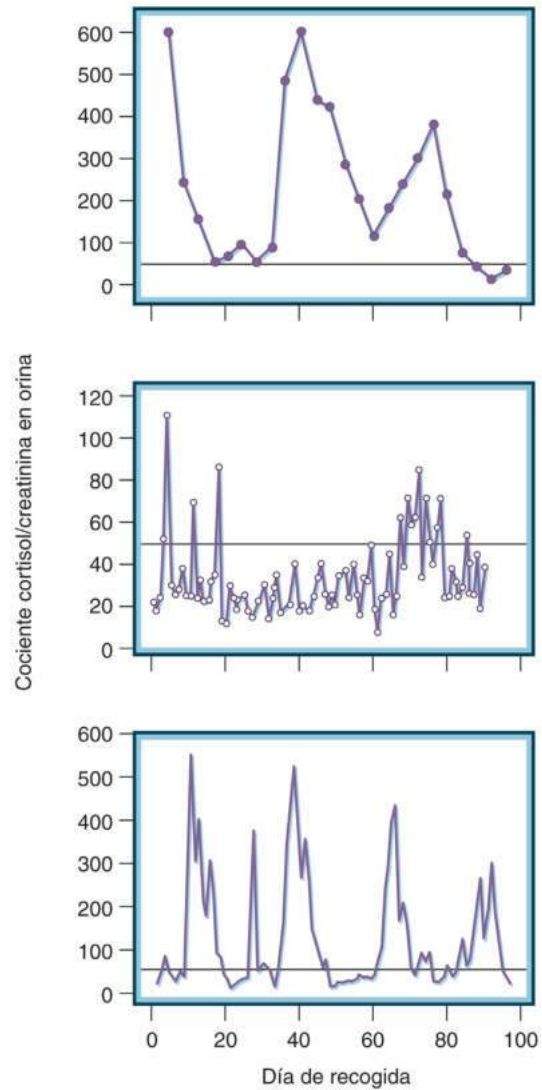
Características especiales del síndrome de Cushing

Síndrome de Cushing cíclico

Especial interés clínico reviste un grupo de pacientes con síndrome de Cushing cíclico caracterizado por períodos de producción excesiva de cortisol, intercalados con otros de producción normal (fig. 15.18). Algunos de esos enfermos tienen un incremento paradójico de la ACTH y de cortisol en el plasma cuando se les trata con dexametasona, y algún enfermo se ha beneficiado del tratamiento con agonistas de la dopamina (bromocriptina o cabergolina). La mayoría de los pacientes probablemente sufran una enfermedad dependiente de la hipófisis y a muchos de ellos se les han extirpado adenomas basófilos, obteniéndose, en algunos casos, una curación duradera. Sin embargo, la secreción de cortisol podría mostrar cierto ritmo cíclico entre pacientes con una fuente ectópica de ACTH, así como en la hiperplasia suprarrenal nodular primaria pigmentada.^{241,242}

Síndrome de Cushing infantil

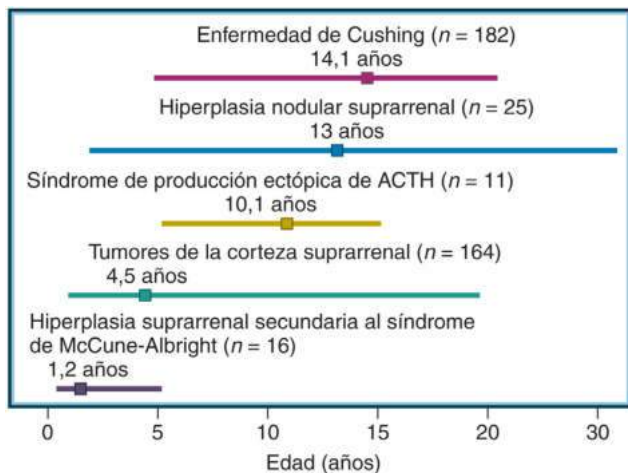
El síndrome de Cushing puede ocurrir a cualquier edad, aunque las causas difieran según el grupo etario (fig. 15.19). En pediatría, las causas suprarrenales explican el 65% de todos los casos y, además de las características ya mencionadas, casi siempre se observa una detención del crecimiento.²⁴³ La disociación entre la talla y la altura parece clara;



• **Figura 15.18** Patrones de secreción del cortisol de tres pacientes con síndrome de Cushing cíclico. En cada caso se representa la relación entre el cortisol urinario de primera hora de la mañana (en nanomoles por litro) y la creatinina (en milimoles por litro) frente al tiempo. Se indica la periodicidad variable en la hipersecreción de cortisol. (Tomado de Atkinson AB, McCance DR, Kennedy L, et al. Cyclical Cushing's syndrome first diagnosed after pituitary surgery: a trap for the unwary. *Clin Endocrinol.* 1992;36:297-299.)

la talla suele estar por debajo de la media y, en cambio, el IMC suele exceder de la media. Si la talla y el peso aumentan a lo largo de la misma línea del percentil, resulta muy poco probable el diagnóstico de síndrome de Cushing. La obesidad de los niños con síndrome de Cushing tiende a ser generalizada. La mayoría presentan una edad ósea retrasada, que se correlaciona de forma negativa con la puntuación de desviación estándar de la talla (DET), la duración de los síntomas y la edad de diagnóstico. El retraso observado en el crecimiento precede, de ordinario, a otras manifestaciones, como el aumento de peso, el freno puberal, la fatiga, la depresión, la hipertensión y el acné. Los pacientes con tumores virilizantes que causan una pseudopubertad precoz muestran, a veces, desarrollo puberal. Sin embargo, los que tienen una pubertad verdadera evidencian una disminución de las gonadotropinas mediada por los glucocorticoides.²⁴⁴

El exceso de glucocorticoides influye no solo en el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, sino también en el eje GH/IGF-1, lo que determina un descenso de la secreción espontánea de GH y de la respuesta farmacológica a la GH. Es más, los efectos directos de los glucocorticoides



• **Figura 15.19** Etiología y dependencia etaria del síndrome de Cushing pediátrico. Obsérvese que las causas difieren según el grupo etario. (Tomado de Storr HL, Chan LF, Grossman AB, et al. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18:167-174.)

sobre los condrocitos epifisarios, probablemente sumados a la alteración en la microvascularización de la placa epifisaria, explican el efecto negativo para el crecimiento. Se ha descrito que, tras la curación de la enfermedad de Cushing, el estirón de los niños es escaso y hay pruebas de que la hipercortisolemia inhibe la GH durante 1-2 años después de la curación. La secreción de GH debe determinarse a los 3 meses del tratamiento. Si se aprecia una deficiencia de GH, se administrará GH en una dosis sustitutiva de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y día. La mayoría de los pacientes dan el estirón y alcanzan la talla deseada del adulto. Sin embargo, muchos continúan con obesidad.

Embarazo

El embarazo de las mujeres con síndrome de Cushing ocurre pocas veces debido a la amenorrea asociada secundaria al exceso de andrógenos o al hipercortisolismo, pero, cuando está presente, se debe a un adenoma suprarrenal en el 50% de los casos.²⁴⁵ También se conocen algunos casos de síndrome de Cushing verdadero inducido por el embarazo, que remitió después del parto.²⁴⁶ En tales circunstancias se ignora la causa de estos casos. Cuesta efectuar el diagnóstico y determinar la causa. Las estrías, la hipertensión y la diabetes gestacional son manifestaciones clínicas frecuentes del embarazo normal, pero la hipertensión y la diabetes también representan los signos más habituales del síndrome de Cushing de una mujer embarazada (el 70 y el 30% de todos los casos, respectivamente). Además, el embarazo normal, desde el punto de vista bioquímico, conlleva una triplicación del cortisol plasmático por la mayor producción de cortisol de CBG. La cortisoluria libre se eleva y la dexametasona no reduce el cortisol plasmático con la misma intensidad que fuera del embarazo. Si no se trata, el trastorno conlleva tasas elevadas de morbilidad y mortalidad materna y fetal. Hay que extirpar cualquier adenoma suprarrenal o hipofisario. La metirapona, que no resulta teratogena, ha controlado de manera eficaz muchos casos de hipercortisolismo.

Otros síntomas de hipercortisolemia

Se conocen otros estados que cursan con las características clínicas y bioquímicas del síndrome de Cushing, pero, cuando la hipercortisolemia es secundaria a otros factores, suele denominarse *síndrome pseudo-Cushing*. La resolución de la causa subyacente hace que desaparezca el estado cushingoides. Se han descrito varias causas.

Alcohol

En la descripción original del síndrome pseudo-Cushing asociado al alcohol, las cifras urinarias y plasmáticas de cortisol estaban elevadas

y no se reducían con la dexametasona. Se ha observado que la ACTH plasmática se encuentra normal o disminuida. Se trata de un trastorno raro que debe sospecharse ante un paciente con un consumo continuado e intensivo de alcohol y signos bioquímicos o clínicos de hepatopatía crónica.²⁴⁷ La patogenia de este trastorno sigue desconociéndose, pero se ha propuesto la hipótesis del doble impacto. La hepatopatía crónica de cualquier causa se asocia a una alteración en el metabolismo del cortisol, pero los alcohólicos muestran una mayor tasa de secreción del cortisol, más que una disminución simultánea a pesar de la alteración metabólica.²⁴⁸ En algunos estudios, el alcohol ha estimulado directamente la secreción de cortisol; otra explicación es la elevación de la concentración de AVP de los pacientes con una hepatopatía descompensada, que podría estimular el eje HHS. Con la abstinencia del alcohol, las anomalías bioquímicas revierten a la normalidad en cuestión de días.

Depresión

Es verdad que se desconoce la causa, pero se sabe que los pacientes deprimidos pueden manifestar las anomalías hormonales del síndrome de Cushing.²⁴⁹ Estas revierten al corregir el trastorno psiquiátrico. A la inversa, muchos pacientes con síndrome de Cushing se encuentran deprimidos, por lo que se requiere una cuidadosa evaluación clínica y endocrinológica.

Obesidad

Descartar un trastorno endocrino constituye uno de los motivos más habituales para derivar a un paciente obeso al endocrinólogo, pero el diagnóstico del síndrome de Cushing no debería plantear dificultades en estos casos. Los enfermos obesos tienen tasas ligeramente elevadas de secreción del cortisol y, según los datos, ello se debe a la activación del eje HHS.^{250,251} Sin embargo, las concentraciones del cortisol circulante son invariablemente normales, y las tasas de excreción del cortisol libre en la orina son normales o solo ligeramente elevadas. El estímulo para la mayor secreción de cortisol parece ser el hipermetabolismo periférico y el mayor aclaramiento del cortisol, sobre todo, la disminución de la conversión hepática de cortisona en cortisol por 11 β HSD1 y la mayor conversión del cortisol hacia sus derivados 5 α -reducidos.²⁵¹

Estudio de los pacientes con sospecha de síndrome de Cushing

El estudio de la sospecha de síndrome de Cushing abarca dos etapas: 1) ¿sufrir el enfermo un síndrome de Cushing?, y 2) si es así, ¿cuál es la causa? Lamentablemente, muchos médicos no establecen esta distinción y solicitan, por error, pruebas de interés para responder a la segunda pregunta en un intento de contestar la primera. En particular, no se debe efectuar ningún estudio radiológico hasta que se haya confirmado el síndrome de Cushing mediante el análisis bioquímico. El punto de partida para estudiar a un paciente con una sospecha clínica sería de síndrome de Cushing son las características que mejor discriminan este trastorno (v. [tabla 15.9](#)). Se desaconseja el cribado bioquímico indiscriminado y extenso de las poblaciones obesa, hipertensa y diabética. Muy pocos laboratorios disponen de métodos para determinar el cortisol sérico libre.²⁵² Más del 90% del cortisol sérico se une a las proteínas, de modo que los resultados del análisis convencional se ven alterados por la medicación y los estados que modifican los valores de CBG. La estrogenoterapia oral o el embarazo pueden elevar la CBG y el cortisol sérico total, y hay que suspenderla 6 semanas antes de los análisis del cortisol sérico. Las pruebas más importantes se enumeran en la [tabla 15.14](#).^{184,249,253,254}

Pregunta 1: ¿sufrir el paciente un síndrome de Cushing?

Ritmo circadiano del cortisol plasmático

Las cifras de cortisol plasmático de las personas sanas alcanzan el máximo en las primeras horas de la mañana y el nadir (< 50 nmol/l

TABLA 15.14 Pruebas utilizadas para el diagnóstico y el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing

Diagnóstico: ¿sufre el paciente un síndrome de Cushing?

Cortisol salival nocturno/ritmo circadiano del cortisol plasmático
Excreción urinaria de cortisol libre^a
Prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona^a

Diagnóstico diferencial: ¿cuál es la causa del síndrome de Cushing?

ACTH plasmática
Potasio y bicarbonato plasmáticos
Prueba de supresión con dosis altas de dexametasona
Hormona liberadora de corticotropina
Muestreo del seno petroso inferior
TC, RM de la hipófisis y las glándulas suprarrenales
Gammagrafía
Marcadores tumorales

^aPruebas ambulatorias valiosas de cribado (v. exposición en el texto).

ACTH, hormona adrenocorticotropa; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

[< 2 µg/dl] de la persona sin estrés) hacia la medianoche.²⁵⁵ Este ritmo circadiano desaparece en el síndrome de Cushing; en la mayoría de los enfermos, el cortisol plasmático de las 9 de la mañana es normal, pero se elevan los valores nocturnos. Así pues, la concentración matutina aleatoria del cortisol plasmático reviste poca utilidad diagnóstica, mientras que una cifra de cortisol vespertino mayor de 200 nmol/l (> 7,5 µg/dl) indica un síndrome de Cushing. No obstante, ciertos factores, como el estrés de la punción venosa, las enfermedades intercurrentes y el ingreso hospitalario, pueden determinar resultados positivos falsos. A la inversa, si un valor del cortisol sérico a medianoche es inferior a 50 nmol/l, se excluye el síndrome de Cushing en ese momento. Lo ideal sería ingresar al paciente 24-48 h antes del análisis del cortisol a medianoche; sin embargo, algunos centros han notificado resultados discriminatorios de los valores de medianoche de pacientes ambulatorios. De cualquier manera, se trata de una prueba laboriosa mejorada, en gran medida, por el análisis del cortisol salival (v. a continuación).

Cortisol salival

La CBG no se encuentra en la saliva, y la determinación del cortisol salival proporciona una alternativa sensible, porque no requiere el ingreso. La exactitud diagnóstica de una sola determinación del cortisol salival a medianoche se ha establecido en varios estudios. Los puntos de corte definitivos de la enfermedad dependen del análisis empleado. En un estudio, un valor de cortisol superior a 2 ng/ml (> 5,5 nmol/l) mostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96% para el diagnóstico del síndrome del Cushing.^{253,256,257} Conviene señalar, no obstante, la tendencia al alza del cortisol salival nocturno con la edad y la comorbilidad cardiovascular, del tipo de hipertensión y diabetes, y que, por eso, el poder discriminatorio disminuye en las personas mayores.²⁵⁸

Excreción urinaria y cortisol libre

Durante muchos años, el diagnóstico del síndrome de Cushing se basó en el análisis de los metabolitos urinarios del cortisol (excreción de 17-hidroxicorticoesteroides o esteroides 17-oxógenos en la orina de 24 h, dependiendo del método empleado). Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de estos métodos son escasas, y estas pruebas se han sustituido, en la mayoría de los centros, por la determinación más sensible del cortisol urinario libre. Esta es una medida integrada del cortisol plasmático libre: conforme aumenta la secreción de cortisol, se sobrepasa la capacidad de unión de la CBG, lo que determina una elevación desproporcionada del cortisol libre en orina. Las cifras nor-

males dependen de la técnica empleada y tienden a reducirse cuando se analizan por cromatografía de líquidos y espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Pese a su difusión, la cortisoluria libre es una prueba menos sensible que el cortisol salival y la prueba de supresión con dexametasona. Los pacientes deben recoger dos o tres muestras consecutivas completas para compensar el error en la recogida de las muestras y la secreción episódica de cortisol, sobre todo por parte de los adenomas suprarrenales. Se puede medir la excreción simultánea de creatinina (que no difiere en más de un 10% de un día para otro) para garantizar la idoneidad de la recogida. El cortisol urinario libre constituye una prueba útil de cribado; no obstante, se admite que este valor resulta normal hasta en un número del 8 al 15% de los enfermos con síndrome de Cushing.^{253,254,259} A la inversa, un resultado moderadamente alto obliga siempre a su verificación con otro análisis antes de establecer el diagnóstico de síndrome de Cushing. Por último, se han observado variaciones de hasta un 50% en casos confirmados de enfermedad de Cushing, lo que subraya la necesidad de varias recogidas.²⁶⁰

La determinación del cociente entre el cortisol y la creatinina en la primera orina de la mañana evita la necesidad de una recogida pautada y se ha utilizado como prueba de cribado, sobre todo si se sospecha un síndrome de Cushing cíclico.²⁶¹ Las porciones alícuotas de la orina se pueden remitir al laboratorio local de endocrinología, y un cociente/creatinina superior a 25 nmol/mmol, tras una medición repetida, indica hipercortisolismo.

Pruebas nocturnas de supresión con dosis bajas de dexametasona

La administración a una persona sana de una dosis suprafiológica de un glucocorticoide reduce la supresión de ACTH y cortisol. Esta supresión desaparece en el síndrome de Cushing, sea cual sea su causa, cuando se administran dosis bajas del glucocorticoide sintético dexametasona.²¹⁶

La prueba nocturna constituye un cribado ambulatorio útil;^{249,253,262} se administra 1 mg de dexametasona a las 11 de la mañana. La respuesta normal consiste en un cortisol plasmático inferior a 50 nmol/l (< 1,8 µg/dl) entre las 8 y las 9 de la mañana siguiente. La prueba ambulatoria nocturna posee una gran sensibilidad (95%), pero una especificidad menor, y a menudo exige un estudio adicional.^{263,264}

En la prueba con dosis bajas de dexametasona de 48 h se mide el cortisol plasmático a las 9 de la mañana del día 0 y, de nuevo, 48 h después, tras administrar 0,5 mg de dexametasona cada 6 h durante 48 h. Tomando como punto de corte una concentración plasmática de cortisol menor que 50 nmol/l (< 1,8 µg/dl) tras la administración de dexametasona, el número de positivos verdaderos de la prueba varía entre el 97 y el 100%, y el de positivos falsos es menor que el 1%.^{249,263}

Ciertos fármacos (p. ej., fenitoína, rifampicina) aumentan la tasa de aclaramiento metabólico de la dexametasona e inducen falsos positivos. La medición simultánea de dexametasona en el plasma puede ser útil en tales casos, y también detectará si los pacientes no han tomado el medicamento. Un valor de más de 3,3 nmo/l medida por LC-MS/MS parece mejorar la precisión de la prueba.²⁶⁵

Otras causas de hipercortisolemia: ¿síndrome pseudo-Cushing o de Cushing verdadero?

La excreción urinaria de cortisol libre de los enfermos con depresión puede elevarse y solaparse con la de los enfermos con un síndrome de Cushing verdadero. Si se compara con los pacientes con enfermedad de Cushing, los enfermos deprimidos muestran una supresibilidad mayor con la dexametasona y una menor respuesta a la CRH, pero ninguna de estas pruebas resulta diagnóstica.^{249,266} La prueba de CRH y dexametasona se ha propuesto para discriminar entre el síndrome de Cushing verdadero y otros estados, pero no ha proporcionado ventaja alguna sobre la prueba convencional de supresión con dosis bajas de dexametasona. La hipoglucemia inducida con insulina aumenta las cifras de ACTH y cortisol de las personas sanas y de los pacientes con

depresión endógena, respuesta que no suele advertirse en el síndrome de Cushing; no obstante, esta prueba ha quedado prácticamente obsoleta para este fin.²⁴⁹

Guías diagnósticas

La Endocrine Society ha emitido, en colaboración con la European Society for Endocrinology, guías basadas en la evidencia para el diagnóstico del síndrome de Cushing.²⁶⁷ Se recomienda empezar con una de las cuatro pruebas de cribado de sensibilidad alta: cortisol libre en la orina, cortisol salival nocturno, prueba de dexametasona nocturna o prueba de supresión de dexametasona de 2 mg/48 h. Cualquier anomalía detectada con una de estas pruebas en un enfermo con sospecha clínica de síndrome de Cushing se confirmará con otra de las pruebas; si los resultados de las dos pruebas son anómalos, entonces se solicitarán pruebas para averiguar la causa del síndrome de Cushing (fig. 15.20).

Pregunta 2: ¿cuál es la causa del síndrome de Cushing de este paciente?

Una vez confirmado el síndrome de Cushing con criterios clínicos y bioquímicos, el paso siguiente que debe dar el clínico consiste en averiguar la causa (fig. 15.21).

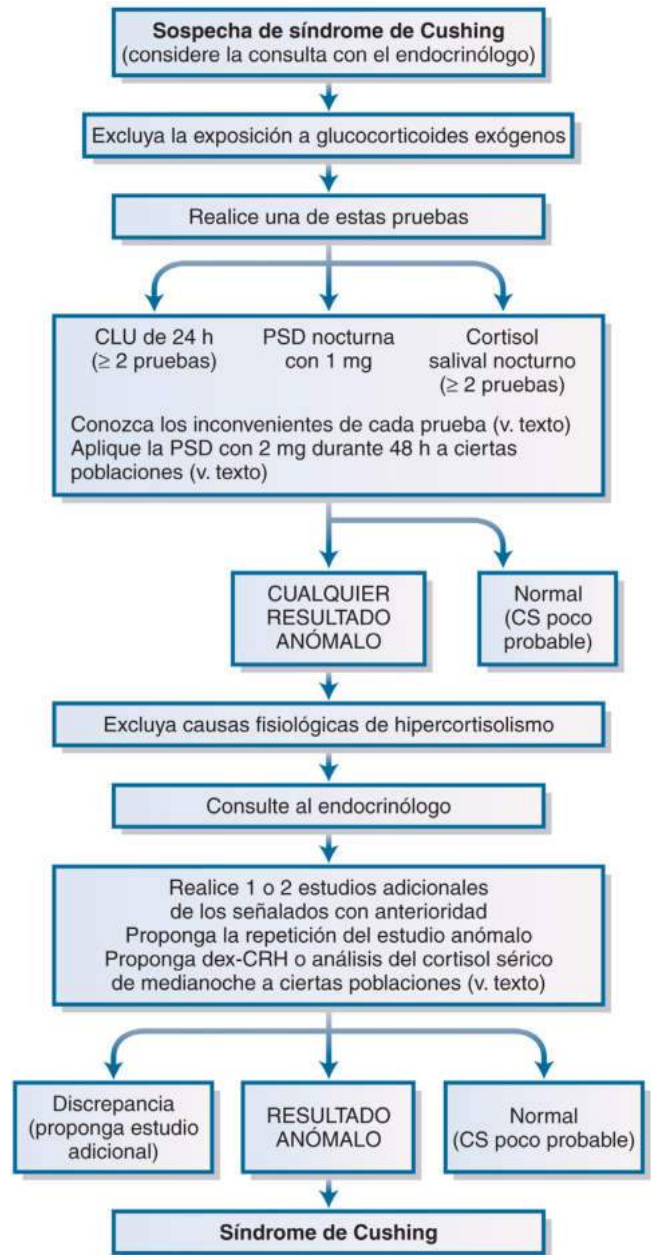
ACTH plasmática matutina

En condiciones ideales, la ACTH debería determinarse con un análisis inmunoradiométrico moderno con dos anticuerpos monoclonales. Esta prueba diferencia las causas dependientes de la ACTH de las independientes. Hay que tomar las muestras en tubos helados y separarla de inmediato antes de su conservación a -40°C para evitar una degradación inadvertida. La mitad de los pacientes con enfermedad de Cushing tienen una cifra de ACTH a las 9 de la mañana situada dentro del intervalo normal de referencia (2-11 pmol/l [9-52 pg/ml]); el resto presenta una discreta elevación. A veces, en virtud de la secreción episódica, las cifras resultan muy bajas y, por este motivo, se aconseja el análisis de dos valores, como mínimo, para evitar la clasificación errónea de una enfermedad de Cushing leve como independiente de la ACTH. Los valores de ACTH del síndrome de producción ectópica de ACTH son altos (en general, > 20 pmol/l [> 90 pg/ml]); sin embargo, en el 30% de los casos se solapan con los de la enfermedad de Cushing.²⁵⁷ Así pues, esta prueba no permite separar los dos trastornos (fig. 15.22). Se ha propuesto el análisis de los precursores de la ACTH (pro-ACTH, POMC), que no se dispone por sistema y que no detecta, según se ha probado, la fuente ectópica de ACTH.

En pacientes con tumores suprarrenales y características clínicas claras, la ACTH plasmática es invariablemente indetectable (< 1 pmol/l) a menos que exista una interferencia en el ensayo. La presencia de cifras plasmáticas de ACTH en el límite bajo de la normalidad o detectable de manera intermitente, como puede ocurrir en la HSM, resulta problemática. Cabe el peligro de que la asimetría de la hiperplasia nodular de algunos pacientes lleve al diagnóstico de un adenoma suprarrenal, se desprecie la ACTH plasmática y se proceda a una suprarrenalectomía inapropiada. Por el contrario, algunos pacientes con este síndrome experimentan un tumor suprarrenal autónomo que precisa una suprarrenalectomía unilateral a pesar de la cifra detectable de ACTH.

Potasio plasmático

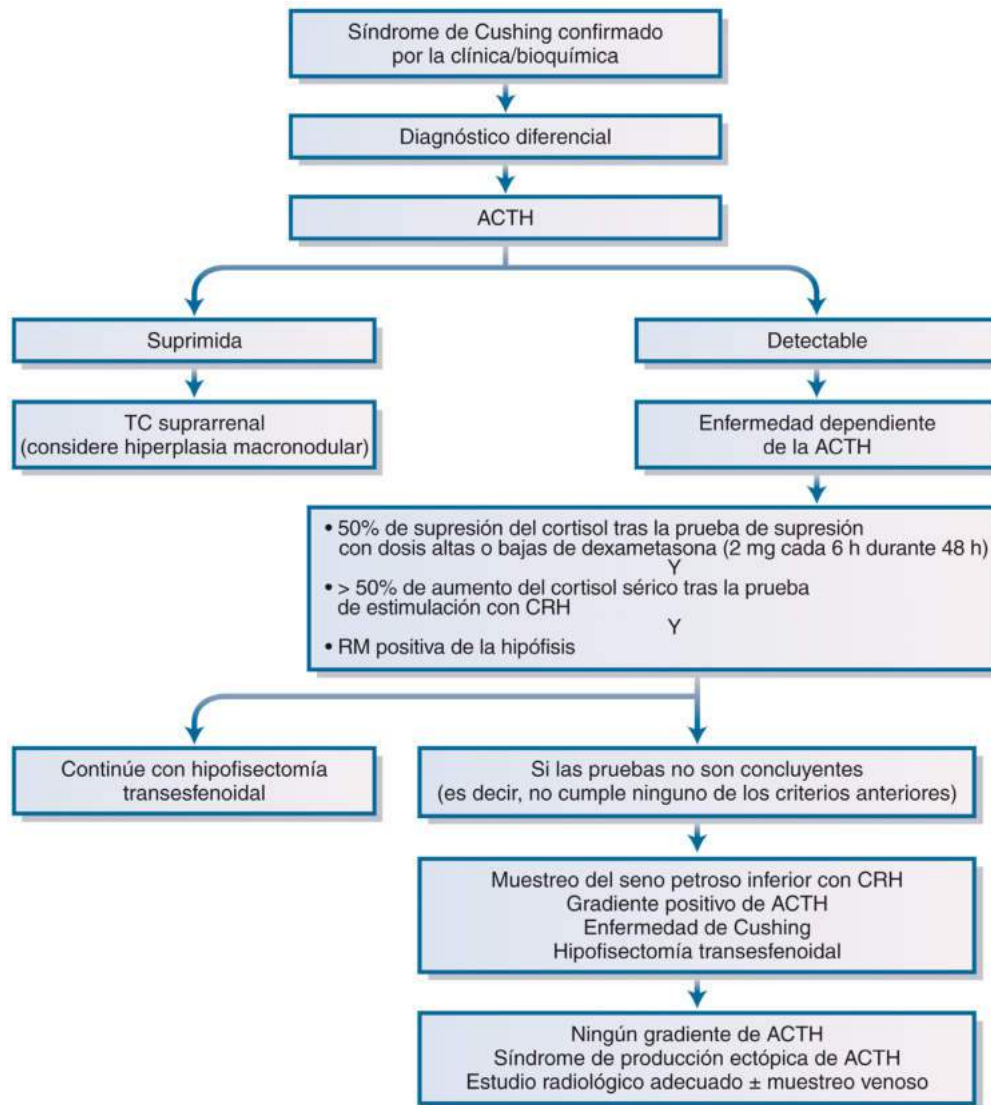
La alcalosis hipopotasémica está presente en más del 95% de los casos de síndrome de producción ectópica de ACTH y en menos del 10% de los de enfermedad de Cushing. Hoy se conoce la causa de este estado de exceso de mineralocorticoides. En general, los pacientes con el síndrome de producción ectópica tienen tasas más altas de secreción de cortisol. El cortisol satura la enzima nefroprotectora $11\beta\text{HSD2}$, que determina una hipertensión de carácter mineralocorticoide inducida por el cortisol (v. capítulo 16).¹³⁶ Además, estos enfermos presentan concentraciones más altas del mineralocorticoide DOC dependiente de la ACTH.



• **Figura 15.20** Algoritmo para el estudio de pacientes con sospecha de síndrome de Cushing (CS) según la guía de práctica clínica de la Endocrine Society de 2008. Todas las declaraciones constituyen recomendaciones, salvo las precedidas por el término *Proponga*. Los criterios diagnósticos que apuntan al síndrome de Cushing son un valor del cortisol libre en orina (CLU) mayor que el intervalo normal para ese análisis, un cortisol sérico superior a $1,8 \mu\text{g/dl}$ (> 50 nmol/l) tras la administración de 1 mg de dexametasona (PSD con 1 mg) y una concentración nocturna de cortisol salival mayor que 145 ng/dl (> 4 nmol/l). CRH, hormona liberadora de corticotropina; dex, dexametasona; PSD, prueba de supresión con dexametasona. (Tomado de Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526–1540.)

Prueba de supresión con dosis altas de dexametasona

La justificación de la prueba de supresión con dosis altas de dexametasona es que, en la enfermedad de Cushing, se reajusta la retroalimentación negativa de la ACTH a un valor más alto de lo habitual. Por eso, las cifras de cortisol no se reducen con las dosis bajas de dexametasona y sí lo hacen con las altas. La prueba original, introducida por Liddle,



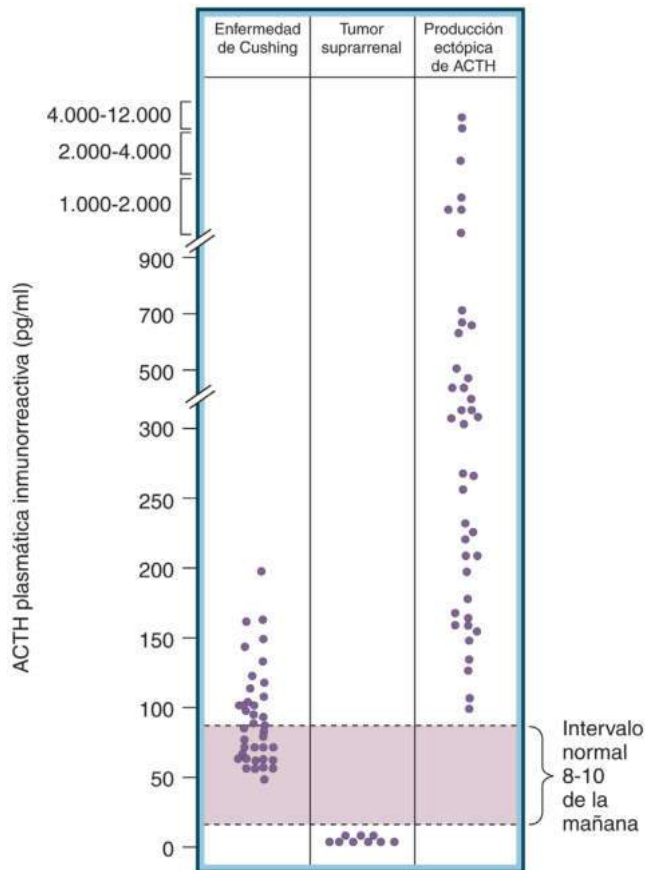
• **Figura 15.21** Las pruebas para descubrir las causas del síndrome de Cushing suscitan debate y se diferencian de un centro a otro en función de múltiples factores, como la familiaridad y el tiempo que tarda en conocerse los resultados de los análisis hormonales, así como la experiencia local en técnicas como el muestreo del seno petroso inferior. Se representa aquí un algoritmo aplicado en muchos servicios de endocrinología y basado en la sensibilidad y especificidad notificadas de cada prueba endocrina. *ACTH*, hormona adrenocorticotropa; *CRH*, hormona liberadora de corticotropina; *RM*, resonancia magnética; *TC*, tomografía computarizada.

se basaba en administrar 2 mg de dexametasona cada 6 h durante 48 h y demostrar el descenso, mayor del 50%, de los 17-hidroxicorticosteroides urinarios.²¹⁶ En la prueba actual se mide el cortisol libre en plasma o en orina (o en ambas muestras) a las 0 y +48 h; para definir la respuesta como positiva, el cortisol plasmático debe reducirse más de un 50% respecto al basal. En todos los casos, la respuesta se gradúa y depende de la tasa original de secreción de cortisol: a menudo, los enfermos con las cifras basales más bajas de cortisol presentan una supresión mayor. Entre las mujeres con un síndrome de Cushing dependiente de la ACTH, cuya probabilidad *a priori* de enfermedad de Cushing alcanza el 90%, la sensibilidad de esta prueba para la detección de la enfermedad de Cushing es del 80%, menor que la probabilidad anterior a la prueba. Por este motivo, parece poco razonable seguir aplicando esta prueba cuando se dispone del muestreo del seno petroso inferior (MSPI) (v. más adelante). Más aún, si se ha aplicado la prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona para diagnosticar el síndrome de Cushing y se aprecia una caída del cortisol superior al 50%, la prueba de supresión con dosis altas no aporta ningún valor añadido.²⁶³

Prueba de la hormona liberadora de corticotropina

La CRH es un péptido de 41 aminoácidos identificado por Vale en 1981 a partir de hipotálamos ovinos. La secuencia ovina difiere en siete aminoácidos de la humana, pero estimula la liberación de ACTH humana con una eficacia algo mayor.²⁶⁸ La prueba consiste en la inyección intravenosa de la CRH con secuencia ovina o humana en una dosis de 1 µg/kg de peso corporal o en una sola dosis de 100 µg (fig. 15.23). Esta prueba se puede realizar por la mañana o por la tarde. Tras el muestreo basal se administra CRH y luego se extraen muestras de sangre para la determinación de ACTH y cortisol cada 15 min durante 1-2 h.^{261,264,269,270}

La CRH aumenta la ACTH y el cortisol de las personas sanas en un 15-20%. Esa respuesta se exagera en la enfermedad de Cushing, donde el incremento de la ACTH excede, en general, del 50% del valor basal y el cortisol sobrepasa el 20%. No suele descubrirse respuesta en el síndrome de producción ectópica de ACTH, pero se han notificado algunos resultados positivos falsos. A la hora de separar la enfermedad de Cushing dependiente de la hipófisis del síndrome



• **Figura 15.22** Concentraciones plasmáticas de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de pacientes con enfermedad de Cushing, síndrome de Cushing asociado a tumores de la corteza suprarrenal o síndrome de producción ectópica de ACTH. Para transformar los valores en picomoles por litro, multiplicar por 0,2202. (Tomado de Besser GM, Edwards CRW. Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab.* 1972;1:451-490.)

de producción ectópica de ACTH, la respuesta de la ACTH y del cortisol a la CRH posee una especificidad y sensibilidad cercanas al 90%. Sin embargo, si se define la respuesta positiva como un incremento de la ACTH del 100% o del cortisol del 50% sobre las cifras basales, se excluye de manera eficaz el diagnóstico de síndrome de producción ectópica de ACTH, la verdadera ventaja de esta prueba. Hasta un 10% de los pacientes con enfermedad de Cushing no responden a la CRH.

Muestreo del seno petroso inferior y cateterismo venoso selectivo

La prueba más robusta para separar la enfermedad de Cushing del síndrome de producción ectópica de ACTH es el MSPI.¹⁸⁴ La sangre de cada mitad de la hipófisis drena el seno petroso inferior ipsilateral, de modo que el cateterismo y el muestreo venoso simultáneos de los dos senos permiten separar una causa hipofisaria de la fuente ectópica de ACTH (fig. 15.24).^{271,272} Casi todos los pacientes con un síndrome de producción ectópica de la ACTH presentan una relación entre la concentración de ACTH del seno petroso inferior y la determinada simultáneamente en la sangre venosa periférica inferior a 1,4:1. En cambio, esta relación aumenta hasta más de 2 en la enfermedad de Cushing. De cualquier manera, dado el problema de la secreción intermitente de ACTH, conviene efectuar mediciones antes y a intervalos (p. ej., 2, 5 y 15 min) después de la inyección intravenosa de 100 µg de CRH sintética ovina o humana.^{273,274} Con esta estrategia, una relación entre la ACTH del seno petroso y la venosa periférica superior a 3 tras la administración de CRH proporciona una sensibilidad del 95% y una

especificidad próxima al 100% para el diagnóstico de la enfermedad de Cushing.²⁷⁴ Algunos centros que no disponen de la CRH emplean la desmopresina como secretagogo, pero, cuando se utiliza este péptido, se han descrito gradientes del compartimento central al periférico entre algunos enfermos con producción ectópica de ACTH. Si no se halla un gradiente y los flebogranas confirman la colocación correcta del catéter, el análisis de la prolactina en las muestras y la corrección de los valores de ACTH reducen la tasa de negativos falsos en la enfermedad de Cushing.²⁷⁵

El MSPI también resulta de utilidad para lateralizar un tumor hipofisario de un paciente si las técnicas de imagen no revelan un microadenoma; de todas formas, algunos centros consideran que esta técnica resulta poco útil para predecir la localización del tumor. Muchos tumores son centrales y drenan en ambos senos, así que la evidencia actual hace pensar que no resulta prudente basar la técnica quirúrgica solo en los resultados de los estudios de MSPI.

El MSPI parece técnicamente difícil, se ha asociado con complicaciones (otalgia referida, trombosis) y solo debe efectuarse en un centro terciario experimentado. Algunos centros aplican un algoritmo diagnóstico clínico (v. fig. 15.21), y el MSPI se realiza cuando queda alguna duda en el diagnóstico diferencial (es decir, falta de supresión adecuada con dosis altas de dexametasona o respuesta de CRH o ausencia de macroadenoma en la RM hipofisaria).

Pruebas de imagen

TC/RM de la hipófisis y las glándulas suprarrenales

La tomografía computarizada (TC) realizada con contraste, con cortes finos y alta resolución, o la RM han revolucionado el estudio del síndrome de Cushing.^{271,272} De cualquier manera, es imprescindible interpretar los resultados de cualquier técnica de imagen junto con los bioquímicos para evitar errores. Cuando se toman imágenes de las glándulas suprarrenales, la hiperplasia nodular asimétrica puede llevar a un diagnóstico equivocado de adenoma. Dentro de la población general, la RM hipofisaria muestra pequeñas anomalías, denominadas incidentalomas hipofisarios, en un 10%, lo cual lleva a los incautos a sospechar un adenoma corticotropo y subraya la necesidad de una cuidadosa evaluación bioquímica.²⁷⁶

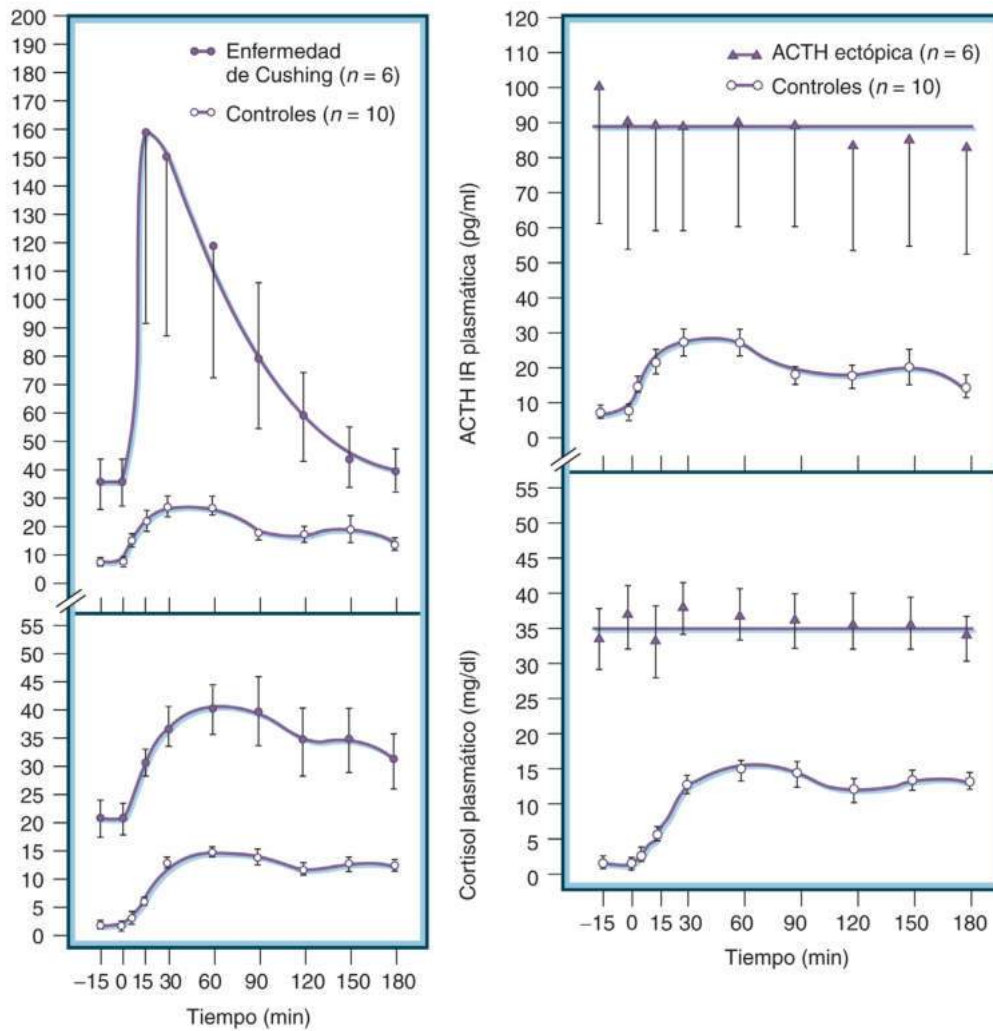
La RM hipofisaria es el estudio preferido si las pruebas bioquímicas apuntan a una enfermedad de Cushing; su sensibilidad alcanza el 60%, y su especificidad, el 87%. Cerca del 90% de los tumores hipofisarios secretores de ACTH son microadenomas (es decir, diámetro < 10 mm). Las características clásicas del microadenoma hipofisario son una lesión hipointensa en imágenes ponderadas en T1 después del realce con contraste de gadolinio, que puede acompañarse de una desviación del tallo hipofisario, y una superficie superior convexa de la hipófisis (fig. 15.25).

La TC proporciona una mayor resolución espacial de las glándulas suprarrenales²⁷⁷ (fig. 15.26) y es la técnica preferida, pero la RM aporta información diagnóstica cuando se sospecha un carcinoma suprarrenal. Una vez más, hasta un 5% de las personas sanas presentan incidentalomas suprarrenales, por lo que no debe realizarse una prueba de imagen de esta glándula a menos que el estudio bioquímico revele una causa suprarrenal primaria (es decir, concentraciones indetectables de ACTH). Los carcinomas suprarrenales suelen ser voluminosos y se asocian, a menudo, con una diseminación metastásica en el momento de su presentación (fig. 15.27).

La TC de alta definición/RM de tórax, abdomen y pelvis, con obtención de imágenes cada 0,1-0,5 cm, pueden estar indicadas para detectar pequeños tumores neuroendocrinos secretores de ACTH en casos de síndrome de producción ectópica oculta de ACTH (fig. 15.28).

Estudios de medicina nuclear y de imagen molecular

La gammagrafía se usa en ciertos centros en pacientes con enfermedad suprarrenal primaria. El fármaco más utilizado es el 6β-yodometil-19-norcolesterol marcado con ¹³⁶I,²⁷⁸ un marcador de la captación de



• **Figura 15.23** Comparación de las respuestas del cortisol y de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) a la inyección intravenosa de la hormona ovina liberadora de corticotropina (1 µg/kg) de personas normales, pacientes con enfermedad de Cushing y pacientes con el síndrome de producción ectópica de ACTH. IR, inmunorreactivo. (Tomado de Chrousos GP, Schulte HM, Oldfield EH, et al. The corticotropin-releasing factor stimulation test: an aid in the evaluation of patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1984;310:622–626.)

colesterol por la corteza suprarrenal. El adenoma suprarrenal capta este isótopo, no así la glándula suprarrenal contralateral suprimida. La gammagrafía suprarrenal puede ser útil cuando se sospecha una hiperplasia macronodular de la corteza suprarrenal, pero no es una prueba muy extendida; la TC puede revelar, por error, una enfermedad unilateral, mientras que la gammagrafía detecta la afectación de ambas glándulas.

Muchos tumores neuroendocrinos que dan lugar al síndrome de ACTH ectópica expresan receptores de somatostatina (sst) y pueden ser detectados por la administración de análogos radiomarcados de somatostatina, habitualmente octreotida marcada con $[^{114}\text{In}]$, o con $[^{69}\text{Ga}]\text{-DOTATATE-PET/TC}$, que es más sensible. Esta última técnica detecta tumores muy pequeños, con un diámetro de escasos milímetros; cabe plantearla ante un paciente con síndrome de Cushing dependiente de la ACTH si se ha descartado una enfermedad hipofisaria, aunque rara vez se detecta una lesión que no se haya observado en una imagen axial.²⁷⁹ Porque el receptor sst2 en el tumor es al que se unen estos análogos, puede estar regulado negativamente en el síndrome de Cushing, por la terapia médica para reducir o compensar las acciones de cortisol, lo que puede causar inicialmente una exploración negativa, por lo que debe repetirse después de algunos meses y detectar una fuente oculta.²⁸⁰

Tratamiento del síndrome de Cushing

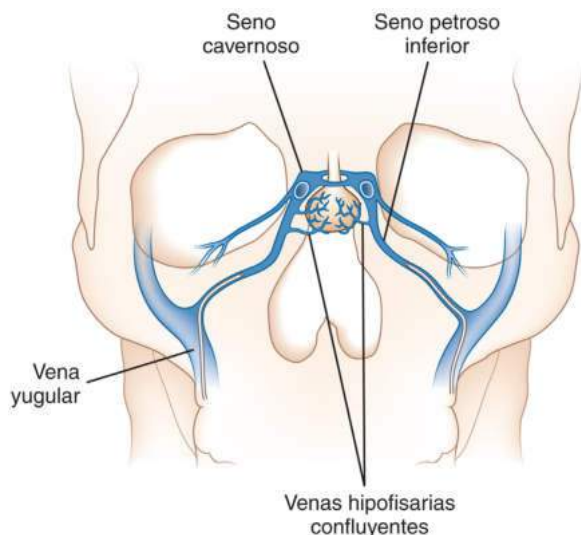
La Endocrine Society ha publicado una guía clínica basada en la evidencia con pautas para el tratamiento del síndrome de Cushing.²⁸¹

Causas suprarrenales

Los adenomas suprarrenales unilaterales deben extirparse mediante suprarrenalectomía; la tasa de curación se acerca al 100%, reflejado por valores de cortisol sérico postoperatorio que son inferiores a 50 nmol/l a las 9 de la mañana, o incluso más bajo en muchos ensayos modernos.^{281,282} La suprarrenalectomía laparoscópica realizada por un cirujano experto es el estándar de tratamiento de los tumores unilaterales, que ofrece una reducción de la morbilidad quirúrgica y de la hospitalización postoperatoria en comparación con la aproximación de la suprarrenalectomía tradicional abierta.^{281,283} Tras la operación, la glándula contralateral suprimida puede tardar muchos meses o incluso años en recuperarse. Los regímenes de sustitución de los glucocorticoides varían y muchos centros emplean dosis bajas (15-20 mg) de hidrocortisona; los regímenes de retirada también difieren. Un enfoque práctico consiste en medir el cortisol plasmático matutino tras omitir la dosis de hidrocortisona de la mañana en intervalos trimestrales. Los pacientes cuyos valores séricos de cortisol sean inferiores a 200 nmol/l

(< 7,5 µg/dl) deben seguir con el tratamiento sustitutivo, mientras que los que tienen valores superiores a 500 nmol/l (> 18,3 µg/dl) pueden suspender la sustitución. Si el valor oscila entre 200 y 500 nmol/l, se aplica una prueba de ACTH(1-24) para comprobar si la respuesta al estrés es suficiente, aunque algunos centros emplean la prueba insulínica. Entre tanto, todos los pacientes deberán llevar una tarjeta de alerta sobre el uso de esteroides e incrementar la dosis del tratamiento sustitutivo en caso de enfermedad intercurrente.

Los carcinomas suprarrenales poseen un pronóstico sombrío y la mayoría de los pacientes mueren en los primeros 2 años desde el diagnóstico.²⁸⁴ Habitualmente se intenta extirpar el tumor primario,



• **Figura 15.24** Anatomía del drenaje venoso de la glándula hipofisaria a través de los senos venosos petrosos inferiores. (Tomado de Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, et al. Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal sinus sampling. *N Engl J Med.* 1985;312:100–103.)

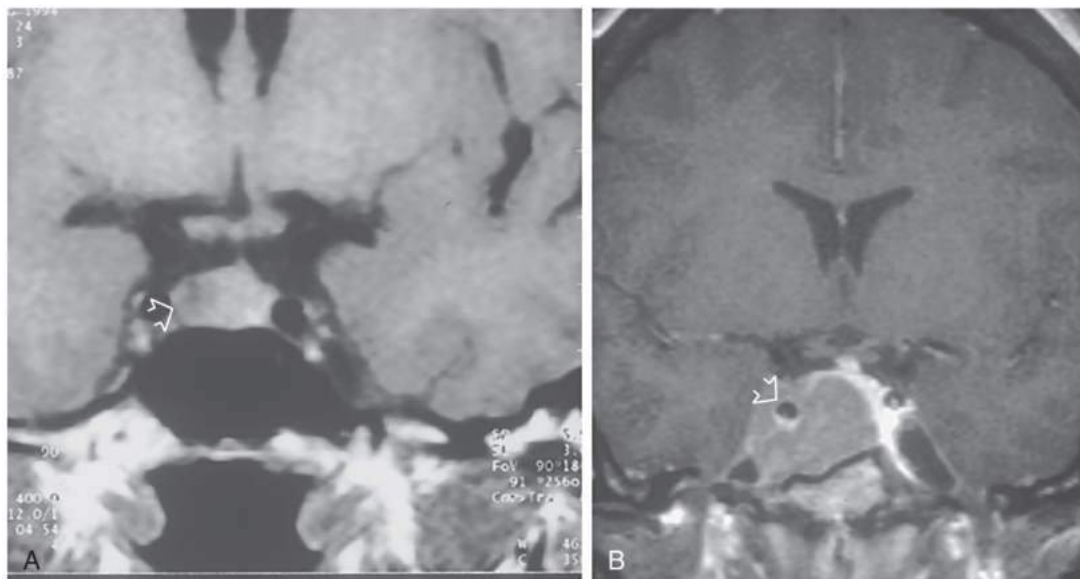
aun cuando existan metástasis, a fin de mejorar la respuesta al preparado adrenolítico *o,p*-DDD²⁸⁵ (mitotano). La radioterapia del lecho tumoral y de algunas metástasis, como las de la columna, posee un valor limitado. Sin embargo, en los últimos años se han producido avances significativos tras implementar estudios multicéntricos. Los estudios de fase III del tratamiento con mitotano, hasta obtener niveles plasmáticos terapéuticos, han mostrado un efecto beneficioso significativo;²⁸⁶ las combinaciones farmacológicas comprenden etopósido, doxorubicina y cisplatino más mitotano o estreptozotocina más mitotano. Varias terapias dirigidas, que incluyen inhibidores de IGF-1, sunitinib y sorafenib, se han probado en casos de falta de respuesta al mitotano, pero no hay respuestas consistentes. La tasa de supervivencia a los 10 años de pacientes con una enfermedad T1 N0 M0 roza el 80% y disminuye de manera significativa cuando aumenta la masa tumoral, existen adenopatías tumorales y metástasis a distancia, hasta bajar del 20% para los pacientes con un tumor T1-4 N0-1 M1.²⁸⁷

Síndrome de Cushing dependiente de la hipofisis

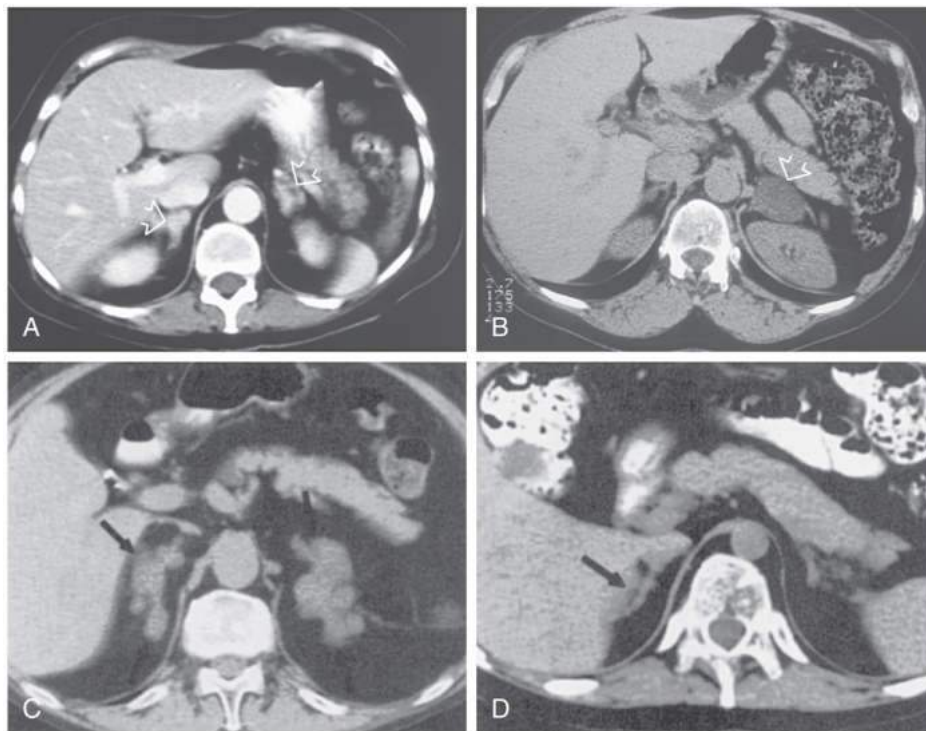
El tratamiento de la enfermedad de Cushing ha mejorado de manera considerable con la cirugía transesfenoidal efectuada por un cirujano experto.^{281,288}

El resultado quirúrgico de la hipofisectomía transesfenoidal varía de un centro a otro y con la experiencia técnica.²⁸⁹ Dados los peligros de la enfermedad de Cushing no tratada y las complicaciones potenciales de la cirugía, el endocrinólogo debería derivar los pacientes solo a un cirujano especialista reconocido de un centro con resultados publicados. En los centros óptimos, las tasas de remisión de los microadenomas oscilan entre el 70 y el 90%, y las de los macroadenomas llegan al 50%.²⁹⁰ Las tasas de hipopituitarismo postoperatorio y de diabetes insípida permanente dependen de la radicalidad con que el cirujano extirpe el tejido hipofisario. El resultado ideal es la cura del paciente con preservación de la función hipofisaria, pero no siempre parece posible para los casos de enfermedad de Cushing en los que no se identifica el adenoma hipofisario antes de o durante la operación.

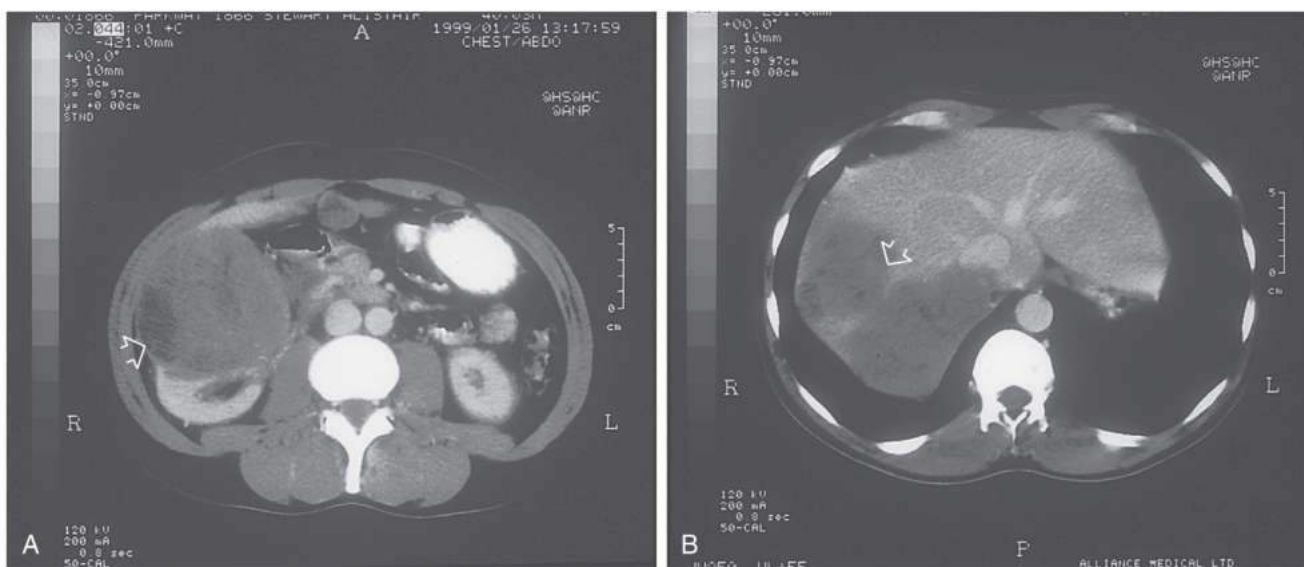
En los centros sin medios para la vigilancia frecuente del cortisol se aconseja la cobertura perioperatoria y postoperatoria con hidrocortisona, que puede reducirse, de ordinario, hasta las dosis sustitutivas



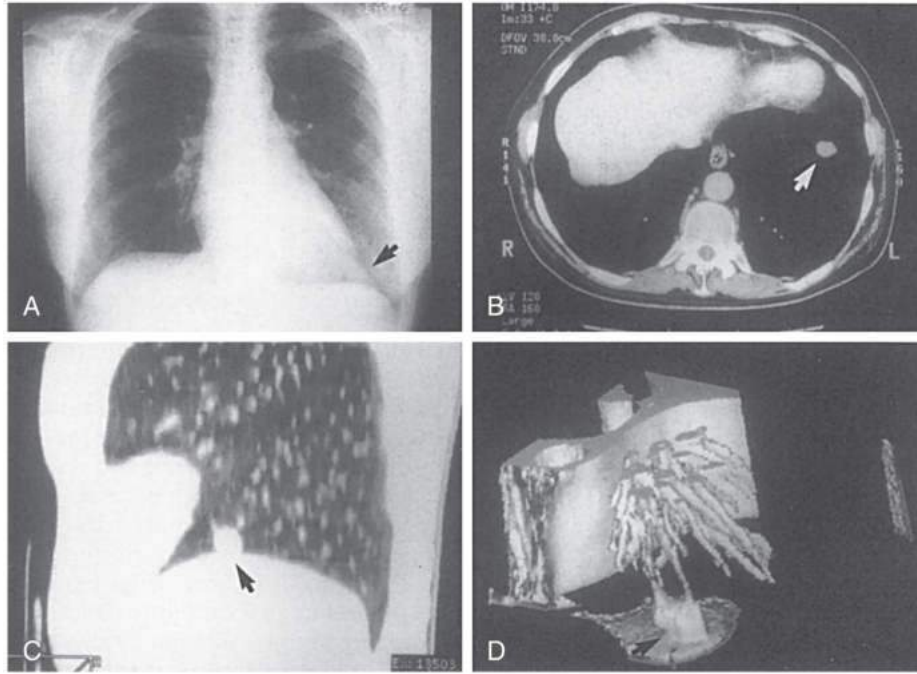
• **Figura 15.25 A.** Estudio de la hipófisis por resonancia magnética (RM). Se observa el aspecto característico del microadenoma hipofisario. Se ve una lesión hipodensa en el lado derecho de la glándula (flecha), con desviación del tallo hipofisario, que se aleja. Tras el diagnóstico bioquímico de enfermedad de Cushing, se curó a este paciente mediante hipofisectomía transesfenoidal. **B.** Esta RM de la hipófisis revela un macroadenoma grande (flecha) de un paciente con enfermedad de Cushing. A diferencia de los tumores más pequeños, los macroadenomas voluminosos suelen ser invasivos y recidivan después de la operación quirúrgica.



• **Figura 15.26** **A.** En la tomografía computarizada (TC) de las glándulas suprarrenales se advierte hiperplasia bilateral (*flechas*) de un paciente con enfermedad de Cushing. **B.** TC de un adenoma solitario característico de la glándula suprarrenal izquierda (*flecha*) causante de síndrome de Cushing. **C.** Síndrome de Cushing causado por hiperplasia macronodular masiva. Las glándulas suprarrenales son sustituidas por múltiples nódulos (*flechas*). El peso combinado de las glándulas suprarrenales excedía de 100 g. **D.** Síndrome de Cushing de un paciente de 21 años causado por una enfermedad suprarrenal nodular primaria pigmentada, confirmada en el quirófano. Se aprecian varios nódulos pequeños y un tejido corticosuprarrenal internodular bastante atrófico en la rama medial de la glándula suprarrenal derecha (*flecha*). (**C** y **D**, tomado de Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23:511–537.)



• **Figura 15.27** Tomografía computarizada de un paciente con síndrome de Cushing rápidamente progresivo causado por un carcinoma suprarrenal. En **A** se aprecia una masa suprarrenal derecha irregular, y en **B**, una metástasis hepática voluminosa.

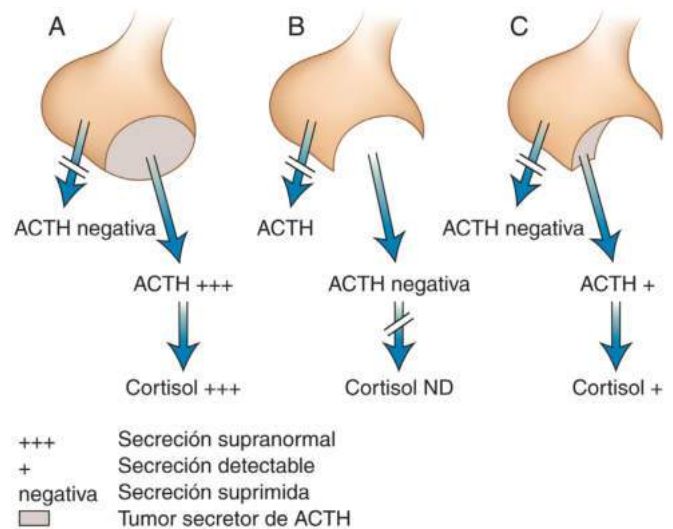


• **Figura 15.28** Estudio por imagen del tórax de un paciente con síndrome de producción ectópica de hormona adrenocorticotropa (ACTH). **A.** La radiografía simple de tórax revela una lesión sospechosa detrás del borde cardíaco izquierdo (*flecha*). **B y C.** Las imágenes axial y sagital de la tomografía computarizada revelan un tumor carcinóide bronquial (*flecha*) adosado al diafragma. **D.** La reconstrucción tridimensional ilustra la adherencia del tumor al diafragma (*flecha*), que se confirmó en el quirófano. (Tomado de Newell-Prince J, Trainer P, Besser M, et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev.* 1998;19:647-672.)

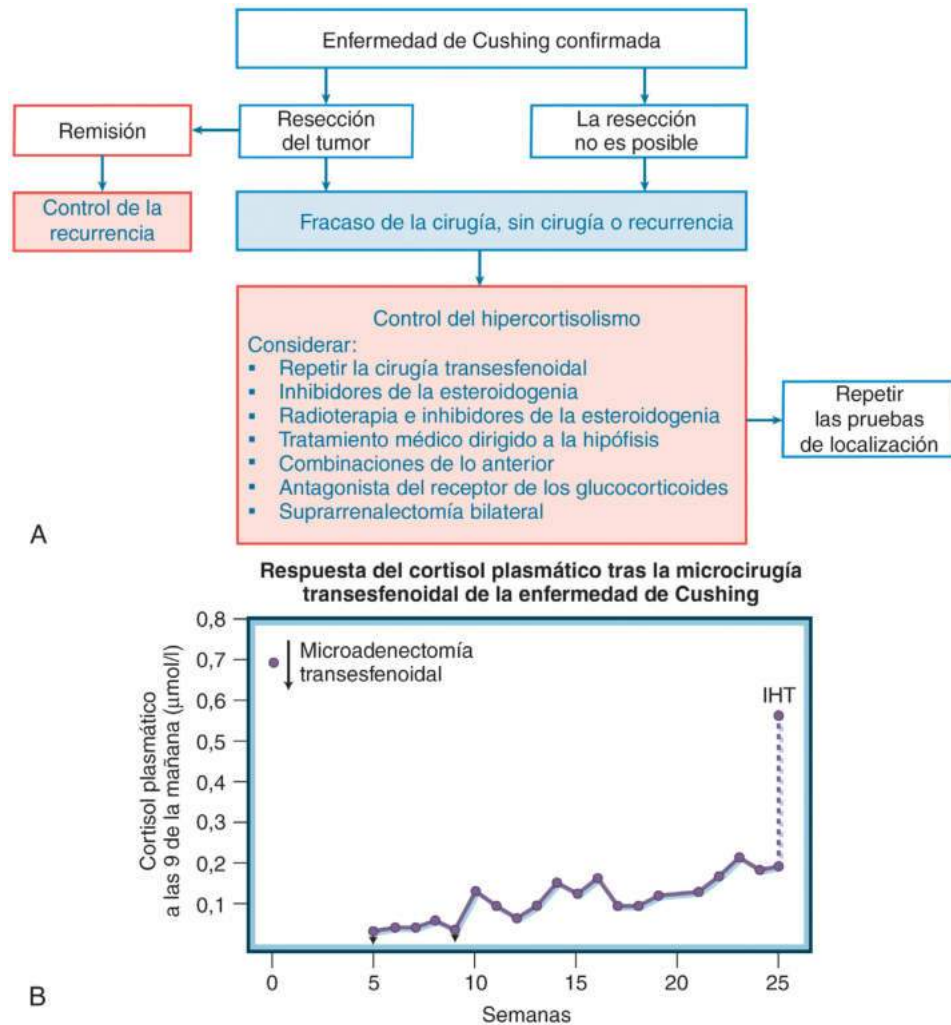
de mantenimiento al cabo de 3-7 días. Durante los días 2 a 5 del postoperatorio se determina el cortisol plasmático a las 9 de la mañana después de que el paciente haya omitido la hidrocortisona durante 24 h. Tras la extirpación selectiva de un microadenoma, las células corticotropas vecinas suelen reducirse (*fig. 15.29*). El resultado es que los valores plasmáticos postoperatorios de cortisol son inferiores a 30 nmol/l (< 1 µg/dl) y se precisa tratamiento sustitutivo continuado con glucocorticoides. El eje HHS se recupera de ordinario (aunque no siempre) de forma gradual y el tratamiento glucocorticoide se precisa hasta la remisión completa (*fig. 15.30*). Un cortisol plasmático postoperatorio que no se suprime hace pensar que el paciente no ha alcanzado la remisión, a pesar de que la secreción de cortisol descienda hasta cifras normales o inferiores a las normales.^{291,292} La tasa de recurrencia global en el seguimiento a largo plazo incluso para pacientes en remisión después de cirugía hipofisaria es hasta del 30%, pero este valor es mayor en niños (hasta 40%)^{281,293,294} Esto enfatiza la necesidad de supervisión a largo plazo. Cada paciente precisa una evaluación pormenorizada de la función hipofisaria residual, y está indicado el seguimiento cuidadoso de estos casos.

En el pasado se radiaba a menudo la hipófisis para tratar la enfermedad de Cushing. Sin embargo, gracias a los avances en la cirugía hipofisaria, son muchos menos los pacientes así tratados. La radiación hipofisaria parece más eficaz en la infancia.²⁹⁵ Se desaconseja la radioterapia como tratamiento primario, si bien se reserva cuando el paciente no responde a la microcirugía hipofisaria, es sometido a suprarrenalectomía bilateral o presenta un síndrome de Nelson confirmado (v. más adelante).

El manejo de la enfermedad de Cushing recurrente implica una consideración de nueva cirugía hipofisaria, radiocirugía con Gamma Knife, terapias médicas y cirugía suprarrenal.^{281,288,296} La suprarrena-



• **Figura 15.29** Extirpación selectiva de un microadenoma y efecto sobre el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. **A.** Antes del tratamiento. **B.** Después de la extirpación total del adenoma. **C.** Después de la extirpación incompleta. Como las células corticotropas vecinas de la hipófisis normal se reducen entre los pacientes con adenoma hipofisario secretor de hormona adrenocorticotropa (ACTH), la extirpación satisfactoria del tumor da lugar a una deficiencia de ACTH y, en consecuencia, corticosuprarrenal, con valores plasmáticos indetectables (< 50 nmol/l [2 µg/dl]) de cortisol. Un cortisol plasmático postoperatorio superior a 50 nmol/l (2 µg/dl) indica que el paciente no está curado. (Por cortesía del profesor Peter Trainer.)



• **Figura 15.30 A.** Protocolo sugerido para el manejo de la enfermedad de Cushing. **B.** Recuperación gradual de la función del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal de un paciente después de la extirpación de un microadenoma hipofisario secretor de hormona adrenocorticotrófica. Se determinaron los valores plasmáticos matutinos (9 de la mañana) de cortisol. La prueba de hipoglucemia con insulina (PHI) acabó revelando el retorno de la respuesta normal al estrés. (A, reproducido de Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2807–2831.)

lectomía bilateral tiene una tasa de curación cercana al 100%. El riesgo mayor era la aparición de un síndrome de Nelson (hiperpigmentación postsuprarrenalectomía con un tumor hipofisario localmente agresivo) (fig. 15.31), que se atribuía a la desaparición de la retroalimentación negativa tras la suprarrenalectomía y que, con toda probabilidad, se debía desde el principio al tumor hipofisario agresivo.²⁹⁷ En un intento por evitar esta complicación se procedía, a menudo, a la radioterapia hipofisaria al mismo tiempo que la suprarrenalectomía bilateral, pero esto no se practica ampliamente en la actualidad.²⁹⁸ Si un tumor corticótrofo hipofisario no es visible en el momento de la cirugía, se reduce el riesgo de síndrome de Nelson; la monitorización se realiza mediante ACTH plasmática y resonancia magnética hipofisaria.²⁹⁷ Además, estos pacientes precisaban tratamiento sustitutivo indefinido con hidrocortisona y fludrocortisona. En la actualidad, la suprarrenalectomía bilateral está indicada para los pacientes con enfermedad de Cushing si fracasa la cirugía hipofisaria o recidiva el trastorno.

Síndrome de producción ectópica de ACTH

El tratamiento del síndrome de producción ectópica de ACTH depende de la causa. Si se descubre el tumor y no está extendido, su extracción puede curarlo (p. ej., tumor neuroendocrino del bronquio o

del timo). Sin embargo, el pronóstico del cáncer pulmonar microcítico asociado con producción ectópica de ACTH es desfavorable. El exceso de cortisol y la alcalosis hipopotasémica asociada, más la diabetes mellitus, mejoran con el tratamiento farmacológico. El tratamiento del propio tumor microcítico también produce una mejora, como mínimo inicial. A veces, cuando no se encuentra el foco ectópico de ACTH, se recurre a la suprarrenalectomía bilateral y luego se vigila cuidadosamente al paciente (incluso durante varios años) hasta que se manifiesta el tumor primario.

Tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing

Para tratar el síndrome de Cushing se han usado diversos medicamentos.²⁸⁸ La metirapona inhibe la 11β-hidroxilasa con objeto de reducir las concentraciones de cortisol, a menudo antes del tratamiento definitivo mientras se espera el beneficio de la radioterapia hipofisaria. La dosis diaria se determina analizando el cortisol libre en plasma o en orina. El objetivo es alcanzar una concentración plasmática media de cortisol de unos 300 nmol/l (11 µg/dl) o una cortisoluria libre normal. Ya que se incrementan los niveles de 11-desoxicortisol, se recomienda el uso de ensayos LC-MS/MS para su monitorización, debido a la potencial reactividad cruzada con el cortisol en los inmunoanálisis.²⁸¹



• **Figura 15.31** Mujer joven con enfermedad de Cushing, fotografiada inicialmente junto a su gemela idéntica (**A**). En este caso se procedió al tratamiento mediante suprarrenalectomía bilateral. Unos años después, la enferma acudió a consulta con un síndrome de Nelson y parálisis del III par craneal (**B** y **C**) relacionada con una infiltración del seno cavernoso por un corticotropinoma con invasión local (**D**). Se procedió a hipofisectomía y radioterapia, y la parálisis del III par craneal desapareció (**E**). Obsérvese la pigmentación cutánea avanzada del síndrome de Nelson.

El medicamento suele administrarse en dosis de 250 mg, dos veces al día, a 1,5 g, cada 6 h; se usan dosis menores en el adenoma suprarrenal y mayores en los casos de producción ectópica de ACTH y en general es efectivo en alrededor del 50% de todos los pacientes.²⁹⁹ La náusea es un efecto secundario que puede mitigarse (si no obedece a una insuficiencia suprarrenal) administrando el medicamento con leche.³⁰⁰

El ketoconazol es un imidazol muy utilizado como antimicótico, pero que altera las pruebas de función hepática del 15% de los pacientes. El ketoconazol bloquea una serie de enzimas esteroidógenas dependientes del citocromo P450 y disminuye de este modo la concentración plasmática de cortisol. Para un control efectivo del síndrome de Cushing, se requieren de 400 a 1.600 mg diarios, y se necesita ácido en

el estómago para la absorción; el fármaco es efectivo en alrededor del 50% de los pacientes.^{301,302} El ketoconazol suele aumentar los valores de las enzimas hepáticas y, cuando la concentración es inferior al triple del límite superior de la normalidad, se puede continuar con la medicación, pero se ha descrito insuficiencia hepática, y este medicamento se ha retirado del mercado para el tratamiento antimicótico.

El mitotano (*o,p'*-DDD) es un fármaco adrenolítico captado por el tejido suprarrenal normal y maligno que produce atrofia y necrosis suprarrenales.²⁸⁵ Dada su toxicidad, se ha usado sobre todo para combatir el carcinoma corticosuprarrenal (CCS). Se precisan dosis de hasta 5 g/día para controlar el exceso de glucocorticoides, por más que no existan pruebas de que este fármaco reduzca el volumen tumoral o mejore la supervivencia a largo plazo. Este agente también produce deficiencia de mineralocorticoides, y se requiere tratamiento concomitante con altas dosis de glucocorticoides, a menudo con reemplazo de mineralocorticoides si no hay exceso de glucocorticoides previo debido al CCS. El tratamiento con altas dosis de hidrocortisona es necesario en pacientes con CCS que causa síndrome de Cushing cuando se usa mitotano en un régimen «bloqueo-reemplazo» debido al aumento de CBG y la inducción de CYP3A4 debido al mitotano, que luego causa menos biodisponibilidad y aumento del metabolismo de la hidrocortisona.³⁰³ Los efectos secundarios son frecuentes e incluyen fatiga, erupciones cutáneas, neurotoxicidad y trastornos gastrointestinales, y la monitorización terapéutica es esencial durante el uso. También se ha utilizado en dosis más bajas frente a la enfermedad de Cushing.³⁰⁴

En general, los análogos de la somatostatina, como la octreotida y la lanreotida, no surten efecto en la enfermedad de Cushing. No obstante, el análogo de varios receptores de la somatostatina, pasireotida, que posee una unión de alta afinidad a los subtipos 1, 2, 3 y 5 del receptor de somatostatina, normaliza la cortisoluria libre del 17-40% de los pacientes con enfermedad de Cushing dependiendo de la gravedad de la enfermedad; la hiperglucemia supone un efecto secundario frecuente.^{305,306} El antagonista de GR mifepristona mejora, como se ha comprobado, la diabetes de los enfermos con síndrome de Cushing, pero no resulta posible la monitorización bioquímica cuando se usa este medicamento.³⁰⁷

Pronóstico del síndrome de Cushing

Los estudios realizados antes de que se introdujera un tratamiento eficaz revelaron que la mitad de los pacientes con un síndrome de Cushing no tratado fallecían en los primeros 5 años, principalmente por enfermedad vascular.¹⁹⁴ Aun con el tratamiento moderno, la mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular persiste muchos años después de una aparente remisión.^{195,196} Si se logra la remisión en la primera cirugía hipofisaria, la tasa de mortalidad estandarizada se acerca a la de la población normal, haciendo hincapié en la necesidad de cirujanos expertos.³⁰⁸ Paradójicamente, cuando se corrige el hipercortisolismo, el enfermo suele encontrarse peor. A veces aparece descamación de la piel, artropatía por retirada de esteroides, letargo profundo y alteraciones del estado de ánimo que tardan varias semanas o meses en desaparecer.³⁰⁹ Casi siempre mejoran cuando se incrementa de manera pasajera el tratamiento sustitutivo de los glucocorticoides. Todos los pacientes muestran siempre deficiencia de GH, y la sustitución de GH puede surtir un efecto clínico beneficioso.

Las características del síndrome de Cushing desaparecen durante 2-12 meses después del tratamiento. La hipertensión y la diabetes mejoran, pero, como sucede con otras causas secundarias, no siempre remiten de forma completa. La osteopenia del síndrome de Cushing mejora con rapidez en los primeros 2 años después del tratamiento, pero luego lo hace más despacio.³¹⁰ Las fracturas vertebrales y la osteonecrosis son irreversibles y determinan deformidades permanentes. La obesidad visceral y la miopatía constituyen rasgos reversibles. La

función reproductora y sexual generalmente se normaliza en 6 meses, siempre que no disminuya la función adenohipofisaria. La calidad de vida a largo plazo de los adultos, relacionada con la salud, mejora significativamente con el tratamiento, pero los índices de calidad de vida no llegan a normalizarse.¹⁹¹ Se han efectuado observaciones parecidas en los niños enfermos, que experimentan una mejora significativa antes y después del tratamiento, por más que la calidad de vida relacionada con la salud siga mostrando una alteración residual 1 año después de la curación.³¹¹

Resistencia a los glucocorticoides

Se ha descrito que un reducido número de pacientes muestra una secreción aumentada de cortisol sin los estigmas del síndrome de Cushing.^{88,312} Se trata de enfermos con resistencia a la supresión del cortisol con las dosis bajas de dexametasona; no obstante, responden a las dosis altas. Los valores de ACTH están elevados y determinan una mayor producción suprarrenal de andrógenos y DOC. Por eso, algunos enfermos manifiestan las características del exceso de andrógenos o de mineralocorticoides, o ambas. El tratamiento con una dosis de dexametasona (en general > 3 mg/día), que reduzca la ACTH, hace que disminuyan los andrógenos suprarrenales y retornen, de ordinario, a la normalidad el potasio plasmático y la presión arterial. Se ha observado que muchos de estos pacientes tienen mutaciones puntiformes del dominio del GR que se une a los esteroides, con el consiguiente descenso de la afinidad de unión de los glucocorticoides; este no es un hallazgo constante. Una prueba clínica discriminadora que diferencia de manera útil este trastorno del síndrome de Cushing consiste en medir la densidad mineral del hueso: se encuentra preservada en los pacientes con resistencia a los glucocorticoides o incluso aumentada en las mujeres, debido al exceso de andrógenos. Por último, el ritmo circadiano de la ACTH y del cortisol queda preservado en los pacientes con resistencia a los glucocorticoides.

Deficiencia de glucocorticoides

Hipofunción suprarrenal primaria y central

La hipofunción suprarrenal primaria designa la deficiencia de glucocorticoides en el seno de una enfermedad suprarrenal, mientras que el hiposuprarrenalismo central surge por una deficiencia de ACTH (tabla 15.15). Una de las diferencias principales entre estas formas de hipofunción suprarrenal es que la deficiencia de mineralocorticoides se acompaña siempre de hipofunción primaria, algo que no sucede en la hipofunción central: aquí solo existe deficiencia de ACTH, y el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) se encuentra intacto. Otra causa importante y adicional de insuficiencia suprarrenal, en la que puede haber una disociación entre la secreción de glucocorticoides y mineralocorticoides, es la HSC.

Hipofunción suprarrenal primaria

Enfermedad de Addison

Thomas Addison describió el trastorno hoy conocido como *hipofunción suprarrenal primaria* en su monografía clásica publicada en 1855.² La enfermedad de Addison es un trastorno raro, cuya incidencia en el mundo desarrollado se estima en 0,8 casos por 100.000, con una prevalencia de 4 a 11 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, está asociado con morbilidad significativa y con el doble de la tasa de mortalidad,³¹³ pero, una vez que se hace el diagnóstico, se puede tratar fácilmente.^{314,315} A pesar del tratamiento, sin embargo, los pacientes padecen una carga significativa de comorbilidades metabólicas y psicológicas.³¹⁶ La tabla 15.15 expone las causas de la enfermedad de Addison.

TABLA 15.15 Etiología de la insuficiencia corticosuprarrenal (excluida la hiperplasia suprarrenal congénita)

Causas primarias: enfermedad de Addison

Autoinmunitaria

Esporádica

Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo I (enfermedad de Addison, candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo, hipoplasia del esmalte dentario, alopecia, insuficiencia gonadal primaria; v. capítulo 43)

Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo II (síndrome de Schmidt) (enfermedad de Addison, hipotiroidismo primario, hipogonadismo primario, diabetes insulino dependiente, anemia perniciosa, vitíligo; v. capítulo 43)

Infecciones

Tuberculosis

Micosis

Infección por citomegalovirus

Infección por VIH

Metástasis tumorales

Infiltraciones

Amiloidosis

Hemocromatosis

Hemorragia intrasuprarrenal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) posterior a septicemia meningocócica

Adrenoleucodistrofias

Hipoplasia suprarrenal congénita

Mutaciones de *DAX1 (NROB1)*

Mutaciones de *SF1*

Síndromes de resistencia a la ACTH

Mutaciones del gen *MC2R*

Mutaciones del gen *MRAP*

Mutaciones del gen *AAAS (ALADIN)* (síndrome de la triple A)

Suprarenalectomía bilateral

Causas secundarias: hipofunción suprarrenal central

Tratamiento con glucocorticoides exógenos

Hipopituitarismo

Extirpación selectiva de adenoma hipofisario secretor de ACTH

Tumores hipofisarios y cirugía hipofisaria, craneofaringiomas

Apoplejía hipofisaria

Enfermedad granulomatosa (tuberculosis, sarcoides, granuloma eosinófilo)

Depósitos tumorales secundarios (mama, bronquio)

Infarto hipofisario después del parto (síndrome de Sheehan)

Radiación hipofisaria (el efecto suele demorarse varios años)

Deficiencia aislada de ACTH

Idiopática

Hipofisitis linfocítica

Mutaciones del gen *TPIT (TBX19)*

Mutaciones del gen *PCSK1* (defecto de procesamiento de la POMC)

Mutaciones del gen *POMC*

Deficiencias de varias hormonas hipofisarias

Mutaciones del gen *HESX1*

Mutaciones del gen *LHX4*

Mutaciones del gen *SOX3*

Mutaciones del gen *PROP1*

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *POMC*, proopiomelanocortina; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana.

Suprarrenalitis autoinmunitaria

En el mundo occidental, la suprarrenalitis autoinmunitaria da cuenta de más del 70% de todas las hipofunciones suprarrenales primarias.³¹⁷ El examen anatomopatológico revela atrofia de las glándulas supra-

TABLA 15.16 Incidencia de otras enfermedades endocrinas y autoinmunitarias entre pacientes con insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria

Enfermedad	Incidencia (%)
Enfermedad tiroidea	
Hipotiroidismo	8
Bocio atóxico	7
Tirotoxicosis	7
Insuficiencia gonadal	
Ovárica	20
Testicular	2
Diabetes mellitus insulino dependiente	11
Hipoparatiroidismo	10
Anemia perniciosa	5
Ninguna	53

renales con desaparición de la mayoría de las células de la corteza, aunque la médula suele hallarse intacta. El 75% de los enfermos presentan autoanticuerpos suprarrenales (específicamente anticuerpos anti-21-hidroxilasa).³¹⁸ El 50% de los pacientes con esta variante de enfermedad de Addison presentan una enfermedad autoinmunitaria asociada (tabla 15.16), y las enfermedades tiroideas son las más habituales. Por el contrario, solo del 1 al 2% de los pacientes con las enfermedades autoinmunitarias más habituales, como la diabetes mellitus insulino dependiente o la tirotoxicosis, tienen autoanticuerpos antisuprarrenales y sufren una enfermedad suprarrenal, si bien la cifra se eleva más entre los pacientes con hipoparatiroidismo autoinmunitario (16%). Estos síndromes poliglandulares autoinmunitarios (SPA) se han clasificado en dos variantes diferentes.³¹⁸ El SPA de tipo I, o poliendocrinopatía-candidiasis-displasia ectodérmica autoinmunitaria (APECED), es un trastorno raro autosómico recesivo que abarca la enfermedad de Addison, la candidiasis mucocutánea crónica y el hipoparatiroidismo. El SPA de tipo II, más frecuente, se compone de enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, diabetes mellitus e hipogonadismo. En este último caso suelen detectarse autoanticuerpos contra la 21-hidroxilasa que predicen la aparición de una destrucción suprarrenal, en particular SPA de tipo I.³¹⁸ Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios se comentan más a fondo en el capítulo 43.

Infecciones

Las enfermedades infecciosas constituyen la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria en el mundo. Estas enfermedades comprenden tuberculosis, micosis (histoplasmosis, criptococosis) e infecciones por citomegalovirus. La insuficiencia suprarrenal también puede ocurrir en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).³¹⁹

La enfermedad de Addison tuberculosa obedece a la propagación hematológica de la infección desde otro foco; la enfermedad extrasuprarrenal suele estar clara. Al principio, las glándulas suprarrenales aumentan de tamaño y aparecen granulomas epitelioides extensos casi como caseificación; se dañan la corteza y la médula. A continuación sigue una fibrosis y las glándulas adoptan un tamaño normal o más pequeño. En la mitad de las ocasiones se aprecia calcificación.

Las glándulas suprarrenales suelen afectarse en el sida;^{319,320} la suprarrenalitis puede suceder tras una infección por citomegalovirus

o micobacterias atípicas; el sarcoma de Kaposi infiltra a veces la glándula suprarrenal. El inicio suele ser insidioso, pero, si se realiza la prueba, más del 10% de los enfermos con sida muestran una respuesta inferior del cortisol a la prueba corta con Synacthen (PCS). La administración concomitante de antimicrobianos adecuados, como ketoconazol (que inhibe la síntesis de cortisol) o rifampicina (que aumenta el metabolismo del cortisol), puede precipitar una insuficiencia suprarrenal. Rara vez, los pacientes con sida y rasgos de insuficiencia suprarrenal presentan concentraciones circulantes elevadas de ACTH y cortisol que no disminuyen de forma normal tras la administración de dosis bajas de dexametasona. Se cree que esta es una forma adquirida de resistencia a los glucocorticoides secundaria a una menor afinidad a los GR, pero la causa subyacente sigue desconociéndose.³²¹

Insuficiencia suprarrenal primaria adquirida

Si se exceptúan la tuberculosis y la insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria, las demás causas de enfermedad de Addison ocurren rara vez (v. tabla 15.15). Excepto el linfoma, las metástasis suprarrenales (generalmente de un tumor primario pulmonar o mamario) no producen casi nunca insuficiencia suprarrenal,³²² quizá porque debe dañarse más del 90% de la corteza suprarrenal para que aparezcan los síntomas y signos. La necrosis suprarrenal secundaria a hemorragia intraglandular deberá sospecharse ante todo paciente postrado, sobre todo si existe una infección, traumatismo o coagulopatía de base.³²³ El sangrado intraglandular está descrito en casos de septicemia grave de cualquier causa, sobre todo infantil; una causa frecuente es la infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Cuando la causa son los meningococos, la asociación con insuficiencia renal se designa síndrome de Waterhouse-Friderichsen. La amiloidosis y la hemocromatosis también pueden infiltrar la glándula.

Insuficiencia suprarrenal primaria hereditaria

La hipoplasia suprarrenal congénita (HipoSC) es un trastorno ligado al cromosoma X que consiste en insuficiencia suprarrenal congénita e hipogonadismo hipogonadotrópico hipofisario y central combinado. Este trastorno se debe a mutaciones del gen *DAX1* (*NROB1*), un gen de la familia de receptores nucleares expresado en la corteza suprarrenal, gónadas e hipotálamo.^{324,325} Dependiendo del defecto molecular, la presentación clínica varía mucho. Los casos graves se manifiestan, a menudo, por una deficiencia de mineralocorticoides y gradual de glucocorticoides. El hipogonadismo se asocia a los carcinomas testiculares primarios y a valores bajos de gonadotropinas. No obstante, la denominada minipubertad de la lactancia puede resultar normal.^{326,327} Se han descrito también enfermos con insuficiencia suprarrenal de inicio tardío.³²⁸

Las mutaciones de otro factor de transcripción, SF1, pueden ocasionar igualmente insuficiencia suprarrenal, porque no se desarrolla una corteza funcional. La regulación transcripcional de muchas enzimas esteroideas del citocromo P450 depende de SF1.¹⁵ Cuando se describió por primera vez, la mutación SF1 se asoció a una inversión sexual completa que ocasionaba un trastorno del desarrollo sexual (TDS) 46,XY.³²⁹ Sin embargo, están surgiendo nuevos fenotipos clínicos entre pacientes con deficiencia de SF1; varían desde la insuficiencia suprarrenal aislada³³⁰ hasta la insuficiencia subgonadal³³¹ y la insuficiencia ovárica aislada.³³² La hipoplasia suprarrenal congénita también se asocia a deficiencia de glicerol cinasa y distrofia muscular de Duchenne producida por delección génica contigua, entre otros del gen *DAX1*.³³³

La adrenoleucodistrofia tiene una prevalencia de 1:20.000 y es causa de insuficiencia suprarrenal asociada a desmielinización del sistema nervioso; esta desmielinización se debe a la falta de β -oxidación de los ácidos grasos dentro de los peroxisomas. En muchos tejidos se ve una acumulación creciente de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML); para el diagnóstico se utilizan pruebas serológicas. Solo los varones manifiestan el trastorno florido

y las mujeres portadoras suelen llevar una vida normal. Se conocen diversas formas: una forma cerebral infantil (el 30-40% de los casos), la adrenomieloneuropatía del adulto (40%) y la enfermedad de Addison (7%). La forma infantil se manifiesta a los 5-10 años de edad y progresa hasta ocasionar un estado de tetraplejía espástica grave con ceguera y mutismo. Suele haber insuficiencia suprarrenal, pero no parece correlacionarse con la deficiencia neurológica. De cualquier modo, esta es la forma más habitual de insuficiencia suprarrenal entre los niños menores de 7 años.³³⁴ La adrenomieloneuropatía, en cambio, se manifiesta más tarde por la aparición gradual de paresia espástica y neuropatía periférica. Tanto el trastorno infantil como el del adulto se deben a mutaciones del gen *ABCD1* del cromosoma Xq28, que cifra una proteína de la membrana peroxisómica ABC que interviene en la importación de los AGCML hacia el peroxisoma.³³⁵ Hasta la fecha se han notificado más de 400 mutaciones del gen *ABCD1* sin ninguna relación entre genotipo y fenotipo.^{336,337} Las opciones de tratamiento escasean. Se han utilizado ácidos grasos monoinsaturados, que bloquean la síntesis de los AGCML saturados; la combinación de ácido erúico oleico (aceite de Lorenzo) ha normalizado las cifras de AGCML. El tratamiento no altera la velocidad de deterioro neurológico, pero puede evitar el daño neurológico nuevo en los casos asintomáticos.³³⁷ Otra posibilidad es el trasplante de médula ósea.

La deficiencia familiar de glucocorticoides (DFG) o ausencia hereditaria de respuesta a la ACTH es una causa rara, autosómica recesiva, de hipofunción suprarrenal que suele manifestarse en la infancia. La mayoría de los pacientes presentan hipoglucemia al nacer o en épocas posteriores de la vida con hiperpigmentación y suelen crecer a mayor velocidad. La insuficiencia suprarrenal primaria de un niño con una actividad normal del sistema RAA resulta bastante compatible con DFG. El diagnóstico se confirma demostrando la combinación de cortisol bajo y ACTH elevada junto con valores plasmáticos normales de renina y aldosterona.⁹² La variante de tipo 1 justifica el 25% de los casos y se explica por mutaciones inactivadoras del receptor de unión a la ACTH, MC2R.³³⁸⁻³⁴⁰ Las mutaciones del receptor de unión a la DFG, la variante de tipo 2, están causadas por mutaciones del gen *MRA1*, que, al parecer, media en el tráfico intracelular de *MC2R*; esta variante se ha descrito en algunas familias.⁹¹ Sin embargo, el 50% de los pacientes con DFG no tienen mutaciones ni en *MC2R* ni en *MRA1*. Otros locus que se han estudiado incluyen *MCM4*, *TXNRD2*, *NNT* y mutaciones parciales en *STAR* y *CYP11A1*.^{341,342}

La variante denominada *síndrome de la triple A* o *síndrome de Allgrove* alude a la tríada de insuficiencia renal debida a resistencia de la ACTH, acalasia y alacrimia. Se debe a mutaciones del gen *AAAS*, que cifra ALADIN, una proteína del complejo del poro nuclear que contiene repeticiones triptófano/aspartato (WD).^{343,344} La función exacta de ALADIN se desconoce, pero su interacción con otras proteínas del complejo del poro nuclear indica que forma parte del armazón estructural.

Algunos trastornos sindrómicos se acompañan de insuficiencia renal, y el defecto genético molecular de base sigue sin aclararse.¹¹

Hipofunción suprarrenal secundaria

Hipofunción suprarrenal central hereditaria

La hipofunción suprarrenal central puede definirse como una hipocortisolemia secundaria a deficiencia de ACTH. Su prevalencia es de 125 a 280 por millón de habitantes,^{1,345} lo que probablemente suponga una infraestimación, habida cuenta del uso terapéutico de corticoides por la población general. Se observa hasta en un tercio de los pacientes con enfermedad hipofisaria.^{3,346} La deficiencia de ACTH es un diagnóstico importante; la hipofunción suprarrenal central de los sujetos con hipopituitarismo tumoral y postraumático comporta tasas más altas de mortalidad.^{4-6,347-349} En la tabla 15.15 se esbozan las causas de la hipofunción suprarrenal central; la más

habitual es el descenso de ACTH durante el tratamiento con glucocorticoides exógenos.^{7,185}

Si la causa es una enfermedad hipofisaria, suele haber deficiencia de otras hormonas hipofisarias, de manera que el enfermo sufre un hipopituitarismo parcial o completo. Las características clínicas del hipopituitarismo facilitan bastante su diagnóstico. En cambio, la deficiencia aislada de ACTH ocurre pocas veces y su diagnóstico resulta difícil.³⁵⁰ Puede darse entre pacientes con hipofisitis linfocítica. Las mutaciones del gen *TBX19*, cuyo producto (Tpit) regula la expresión de *POMC*, están descritas en algunos casos de deficiencia aislada de ACTH que ocurren en la vida neonatal.³⁵¹ Una causa rara, pero fascinante, obedece a un defecto en el procesamiento postranslacional normal de la *POMC* hacia la ACTH por las enzimas convertidas prohormonales (PC1/3 y PC2).³⁵² Es posible que estos pacientes presenten defectos más generalizados del procesamiento peptídico (p. ej., escisión de proinsulina hacia insulina) que den lugar a una diabetes mellitus.

Algunos pacientes tienen mutaciones del gen *POMC* que interrumpen la síntesis de la ACTH y producen una deficiencia hormonal. La aclaración del fenotipo de estos pacientes ha descubierto una nueva función de los péptidos POMC en la regulación del apetito y el color del pelo: aparte de la insuficiencia suprarrenal, las mutaciones de *POMC* producen obesidad intensa y a menudo pigmentación roja del pelo.³⁵³ Se ha establecido una función capital de la α MSH en la regulación de la ingesta alimentaria a través del MC4R hipotalámico;⁵⁶ el fenotipo obeso de los ratones recombinantes que carecen del gen *POMC* se puede invertir administrando un agonista de α MSH en la periferia.³⁵⁴

Otras causas congénitas raras de insuficiencia suprarrenal constituyen el resultado de mutaciones de genes que intervienen en el desarrollo hipofisario, por ejemplo, *HESX1*,³⁵⁵ *LHX4*,³⁵⁶ *SOX3*³⁵⁷ y *PROPI*.³⁵⁸ Estos defectos producen un hipopituitarismo congénito con múltiples deficiencias de hormonas hipofisarias: la deficiencia de ACTH quizá no se detecte en el momento del diagnóstico, sino que se establece paulatinamente.

La hipofunción suprarrenal secundaria también se da en la enfermedad de Cushing tras la extirpación satisfactoria y selectiva del adenoma hipofisario secretor de ACTH. La función de las células corticotropas y vecinas de la hipófisis normal se reduce y puede mantenerse así durante muchos meses después de la cirugía curativa.²⁹¹⁻²⁹³

Supresión de la ACTH por glucocorticoides exógenos

La capacidad de los corticoides, administrados por vía exógena, para producir atrofia suprarrenal se ha reconocido desde que se descubrieron en la década de los cuarenta. La supresión del eje HHS por los glucocorticoides exógenos es un problema médico grave y está descrita con el tratamiento por vía intraarticular, tópica, ocular, rectal e inhalatoria, así como sistémica.³⁵⁹⁻³⁶¹

La respuesta a los glucocorticoides varía mucho de una persona a otra y no existe un valor absoluto de corte que prediga la supresión suprarrenal en función del tipo de esteroides, la dosis, la vía de administración, la duración del tratamiento o el tiempo transcurrido desde la retirada del esteroide. De todas formas, algunas cuestiones genéricas orientan el diagnóstico y el tratamiento. Las potencias relativas de los esteroides en su afinidad/transactivación de los GR se han descrito a partir de la disminución de la producción de corticosterona, la unión *in vitro* al receptor de los glucocorticoides (GR) y los cambios funcionales de los tejidos diana que inducen cada uno de los glucocorticoides;³⁶² según esto, las dosis de 20 mg de hidrocortisona, 5 mg de prednisolona y 0,75 mg de dexametasona resultan bioequivalentes por vía oral. La dexametasona posee una semivida más larga y una mayor afinidad por los GR que la hidrocortisona, y ejerce un efecto supresor más sostenido del eje HHS. De manera análoga, no está clara la equivalencia entre la potencia de la hidrocortisona

por vía oral y la de los glucocorticoides administrados por otras vías. La budesonida ejerce una acción más potente sobre el GR que la dexametasona o la prednisolona,³⁶³ pero su efecto supresor de la glándula depende de la absorción sistémica de la sustancia inhalada. Al comparar la fluticasona inhalada con otros esteroides inhalados, del tipo de la budesonida o la beclometasona, se comprobó que la fluticasona se asociaba más veces a supresión del eje HHS y que los adultos que inhalaban más de 1.000 μ g de fluticasona durante 1 año corrían riesgo de supresión suprarrenal.³⁶⁴

Los tratamientos concomitantes pueden incrementar la potencia y la supresión glandular. La coadministración de fluticasona inhalada con uno de los numerosos medicamentos que suprimen su aclaramiento al inhibir la CYP3A4 se asocian a supresión suprarrenal (p. ej., ritonavir).³⁶⁵ La coprescripción de medicamentos que no influyen en el aclaramiento de los glucocorticoides, pero poseen afinidad por los GR, también conlleva supresión suprarrenal; un ejemplo es el de los derivados de la progesterona, como el acetato de medroxiprogesterona, administrados en dosis altas a los enfermos oncológicos.¹⁷⁹

En cuanto a la dosis y la duración, debe preverse la atrofia suprarrenal con la deficiencia subsiguiente de todo sujeto que tome más del equivalente de 30 mg de hidrocortisona al día por vía oral (> 7,5 mg/día de prednisolona o > 0,75 mg/día de dexametasona) a lo largo de más de 3 semanas. Aparte de la magnitud de la dosis del glucocorticoide, el horario de administración puede influir en el grado de supresión. Si se administran 5 mg de prednisolona por la noche y 2,5 mg por la mañana, el eje HHS experimentará un descenso más intenso que si se aplican 2,5 mg por la noche y 5 mg por la mañana, puesto que la dosis nocturna más alta bloquea el pico matutino temprano de la ACTH. LaRoche et al. comunicaron que la función suprarrenal se recuperaba si las dosis del esteroide podían reducirse hasta 5 mg de prednisolona al día.³⁶⁶ Esta publicación ha constituido el fundamento para la práctica de la función del eje HHS entre los pacientes que han tomado más de 5 mg de prednisolona o su equivalente durante más de 3 meses. Se ha comprobado que dosis más bajas de glucocorticoides reducen la producción de cortisol; en un estudio, más del 60% de los sujetos que habían recibido una dosis de glucocorticoides equivalente a menos de 5 mg de prednisolona al día mostraron una respuesta inferior de ACTH o cortisol a la CRH.³⁶⁷ Entre los pacientes con un descenso prolongado de la dosis de prednisolona que podían aspirar a la retirada del esteroide, una vez alcanzada una dosis de 7 mg/día, el 48% presentaban insuficiencia suprarrenal, definida por el cortisol basal (< 100 nmol/l) o por la respuesta a 250 μ g de ACTH sintética (< 550 nmol/l); se detectó una duración mayor del tratamiento con prednisolona (13,7 años) en el grupo con hipofunción suprarrenal, definida por un cortisol basal bajo, pero no en el grupo definido por la respuesta del cortisol a 250 μ g de ACTH sintética (6,1 años).³⁶⁸ Las pruebas dinámicas de la función suprarrenal, como la PCS y las pruebas de CRH, indican que la producción de cortisol se recupera tras la retirada del tratamiento prolongado con glucocorticoides; en un metaanálisis sobre pacientes que recibieron tratamiento glucocorticoide, del 46 al 100% mostraban una respuesta insuficiente de cortisol 1 día después de la retirada, y la cifra mejoró hasta un 26-49% cuando se repitió el estudio 1 semana más tarde.³⁷ Hasta el 10% de los enfermos siguen con signos bioquímicos de hipofunción suprarrenal entre 6 y 20 meses después de la retirada de los glucocorticoides.³⁶⁹

Todos los pacientes que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides deberían seguir la misma estrategia que los que tienen una deficiencia crónica de ACTH; han de portar tarjetas de la medicación y se les ofrecerán brazaletes o collares de alerta. En el caso de que sufran un estrés intercurrente (p. ej., infección, cirugía), se aplicará una cobertura suplementaria de esteroides. Si el

TABLA 15.17 Plan propuesto para la sustitución de esteroides en los pacientes durante la retirada del tratamiento crónico

Dosis de pred. (mg/día)		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO GLUCOCORTICOIDE	
		≤ 3 semanas ^a	> 3 semanas
≥ 7,5	Se puede parar	↓ rápidamente (p. ej., 2,5 mg cada 3-4 días)	
		LUEGO	
5-7,5	Se puede parar	↓ 1 mg cada 2-4 semanas	0 Convertir 5 mg de pred en 20 mg de HC, y luego ↓ 2,5 mg/semana hasta 10 mg/día
		LUEGO	LUEGO
< 5	Se puede parar	↓ 1 mg cada 2-4 semanas	Después de 2-3 meses de HC, 10 mg/día, realizar PCS/PTI: Conforme → retirada Disconforme → continuación del tratamiento

^aEsté atento a los ciclos frecuentes de esteroides (p. ej., en el asma).
 HC, hidrocortisona; PCS, prueba corta con Synacthen; pred., prednisolona; PTI, prueba de tolerancia a la insulina. La ACTH basal a las 9 de la mañana se puede utilizar para controlar la recuperación del eje HPA, y, si los niveles pueden estar por encima de lo normal, podemos no necesitar una prueba con Synacthen.

paciente no puede tomar la medicación por vía oral, se le administrará tratamiento parenteral.

En la fase de recuperación de la supresión, si no se aplica tratamiento sustitutivo, el enfermo puede experimentar síntomas de deficiencia de glucocorticoides, del tipo de anorexia, náuseas, pérdida de peso, artralgias, letargo, descamación de la piel y mareos posturales (v. comentarios posteriores sobre insuficiencia suprarrenal).³⁷⁰ Para evitar estos síntomas, hay que retirar cuidadosamente los esteroides a lo largo de varios meses.¹⁸² Suponiendo que la enfermedad de base permita reducir los esteroides, la dosis se bajará desde los niveles farmacológicos hacia los fisiológicos (equivalente a 7,5 mg/día de prednisolona) durante unas semanas. Luego, las dosis se reducirán en 1 mg/día de prednisolona cada 2-4 semanas, dependiendo del estado del paciente. Otra alternativa consiste en cambiar a hidrocortisona (20 mg/día) y reducir la dosis diaria en 2,5 mg/día cada semana hasta llegar a 10 mg/día. Después de 2 a 3 meses de reducciones de dosis, la función endógena del eje HPA se puede evaluar con cortisol sérico basal a las 9 de la mañana y una prueba con Synacthen o una prueba de hipoglucemia insulínica, según sea necesario. Una respuesta «adecuada» a estas pruebas indica que la función del eje HHS está íntegra, y la terapia con corticoesteroides puede retirarse de forma segura. El nivel de cortisol sérico basal a las 9 de la mañana que predice los resultados de una PCS varían según el ensayo utilizado desde 336 a 506 nmol/l, lo que indica la importancia del conocimiento de las características del ensayo.³⁷¹ Si el paciente está tomando dosis fisiológicas de prednisolona (< 5-7,5 mg/día) o un corticoide equivalente, la respuesta a la PCS aplicada 12-24 h después del tratamiento esteroideo omitido revelará de inmediato si está indicada la retirada súbita o gradual del tratamiento esteroideo (tabla 15.17).³⁶¹

El síndrome de Cushing yatrógeno se da entre pacientes que toman dosis supresoras de corticoides durante más de 3 semanas.¹⁸² La rapidez en el inicio de las manifestaciones clínicas depende de la dosis administrada, pero aquellas pueden aparecer en el primer mes de tratamiento.

Hipofunción suprarrenal durante las enfermedades críticas

La hipofunción suprarrenal también complica las enfermedades críticas, incluso si el eje HHS estaba previamente íntegro.³⁷² Se denomina *insuficiencia suprarrenal funcional* para reflejar la idea de una hipofunción pasajera no motivada por una lesión estructural. La insuficiencia

suprarrenal funcional ha resultado difícil de definir con criterios bioquímicos, y su causa parece incierta. Además, en pacientes con hipoproteinemia, con albúmina sérica inferior a 2,5 g/dl, el cortisol sérico total puede ser bajo, pero el cortisol libre es normal.²⁵² Sin embargo, en las unidades de cuidados intensivos es frecuente observar la incapacidad para elaborar una respuesta adecuada y apropiada de cortisol al estrés desbordante o a la sepsis, lo que incrementa sustancialmente el riesgo de muerte durante la enfermedad aguda.³⁷³ Este hecho ha alentado medidas para definir cuantitativamente la insuficiencia suprarrenal funcional y tratarla con suplementos de corticoides. Pese a que este diagnóstico se encuentra muy debatido, si se sospecha una respuesta de cortisol poco óptima, las recomendaciones actuales proponen: 1) el tratamiento con hidrocortisona, 200 mg/día (repartidos en cuatro dosis), o, preferiblemente, 10 mg/h en infusión continua, si el paciente sufre un shock séptico, y 2) el tratamiento con metilprednisolona, 1 mg/kg/día, si el paciente presenta síndrome de dificultad respiratoria aguda precoz y grave. El tratamiento con glucocorticoides se reducirá lentamente y no de forma brusca. Se desaconseja el tratamiento con dexametasona de la insuficiencia suprarrenal asociada a enfermedades críticas.³⁷⁴

Características clínicas de la insuficiencia suprarrenal

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria suelen mostrar una deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides. En cambio, los que tienen insuficiencia suprarrenal secundaria presentan el sistema RAA íntegro. Se explican así las diferencias en el balance hidrosalino de estos dos grupos de pacientes, que, a su vez, determinan presentaciones clínicas distintas. La característica más evidente que separa la hipofunción primaria de la secundaria es la pigmentación de la piel (tabla 15.18), presente en casi todos los casos de insuficiencia suprarrenal primaria (salvo que sea de corta duración) y ausente en la secundaria. La pigmentación ocurre en las zonas expuestas al sol, en las cicatrices recientes más que en las antiguas, en las axilas, en los pezones, en los surcos palmares, en los puntos de apoyo y en las mucosas (vestibular, vaginal, vulvar, anal). Se ha debatido largo tiempo la causa de la pigmentación y se cree que refleja una hiperestimulación de los MC1R por la propia ACTH. La enfermedad de Addison autoinmunitaria puede acompañarse de vitiligo (fig. 15.32).

TABLA 15.18 Características clínicas de la insuficiencia suprarrenal primaria

Características	Frecuencia (%)
Síntomas	
Debilidad, cansancio, fatiga	100
Anorexia	100
Síntomas gastrointestinales	92
Náuseas	86
Vómitos	75
Estreñimiento	33
Dolor abdominal	31
Diarrea	16
Ansia de sal	16
Mareos posturales	12
Dolores musculares o articulares	13
Signos	
Pérdida de peso	100
Hiperpigmentación	94
Hipotensión (< 110 mmHg sistólica)	88-94
Vitíligo	10-20
Calcificación auricular	5
Datos de laboratorio	
Alteraciones electrolíticas	92
Hiponatremia	88
Hiperpotasemia	64
Hipercalcemia	6
Azoemia	55
Anemia	40
Eosinofilia	17

Las características clínicas se relacionan con la velocidad de comienzo y la intensidad de la deficiencia suprarrenal.³¹⁴ En muchos casos, la enfermedad empieza de manera insidiosa y el diagnóstico solo se establece cuando el paciente sufre una crisis aguda durante una enfermedad intercurrente. La insuficiencia suprarrenal aguda, denominada *crisis suprarrenal* o *crisis addisoniana*, constituye una urgencia médica y se manifiesta como hipotensión e insuficiencia circulatoria aguda (tabla 15.19). Una manifestación precoz es la anorexia, que progresa hacia náuseas, vómitos, diarrea y, en ocasiones, dolor abdominal. Puede haber fiebre y también hipoglucemia. Los enfermos con una hemorragia suprarrenal aguda acuden con hipotensión, dolor en el abdomen, flanco o parte baja del tórax, anorexia y vómitos. Se trata de un estado de difícil diagnóstico, pero los signos de hemorragia oculta (descenso rápido de la hemoglobina), la hiperpotasemia progresiva y el shock deben alertar al clínico sobre este diagnóstico.

En otras ocasiones, el enfermo refiere manifestaciones vagas de insuficiencia suprarrenal crónica: debilidad, cansancio, pérdida de peso, anorexia o náuseas, vómitos intermitentes, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, malestar general, calambres musculares, artralgias y síntomas compatibles con hipotensión postural (v. tabla 15.18). Una

de las características es el ansia de sal. Se observa febrícula ocasional. La presión arterial en decúbito es, de ordinario, normal, pero disminuye casi siempre con la bipedestación. Desaparece la secreción suprarrenal de andrógenos, hecho que se refleja en clínica, sobre todo en el sexo femenino, por pérdida del vello axilar y púbico y, con frecuencia, sequedad y picor de la piel. En los casos de larga duración aparecen síntomas psiquiátricos, como alteraciones de memoria, depresión y psicosis. Las medidas formales de calidad de vida revelan una merma importante en la insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria.³⁷⁵ El cansancio suele ser profundo y a algunos pacientes se les diagnostica equivocadamente un síndrome de fatiga crónica o una anorexia nerviosa.³⁷⁶

La presentación de la insuficiencia suprarrenal secundaria a hipopituitarismo depende de la deficiencia de las hormonas distintas de la ACTH, en particular de la LH/FSH (esterilidad, oligomenorrea/amenorrea, libido baja) y de la TSH (aumento de peso, intolerancia al frío). La hipoglucemia del ayuno se debe a la desaparición de los efectos gluconeógenos del cortisol. Es rara entre adultos, salvo que concurra un abuso simultáneo de alcohol o se añada una deficiencia de GH. De cualquier manera, la hipoglucemia es una manifestación inicial frecuente de la insuficiencia de ACTH/suprarrenal en la infancia.³⁷⁷ Además, los pacientes con deficiencia de ACTH acuden con malestar general, pérdida de peso y otras características de la insuficiencia suprarrenal crónica. Rara vez, la presentación sigue un curso más agudo en la apoplejía hipofisaria.

Estudio de la hipofunción suprarrenal

Perfil bioquímico sistemático

Los pacientes con una insuficiencia suprarrenal primaria establecida presentan hiponatremia en un 90% de los casos e hiperpotasemia en un 65%. La concentración sanguínea de urea suele elevarse. La hiperpotasemia se debe a la deficiencia de aldosterona, por lo que no suele detectarse en la insuficiencia suprarrenal secundaria. La hiponatremia puede obedecer a un descenso del sodio en las crisis addisonianas, aunque la concentración de vasopresina se eleva y determina una mayor retención de agua libre.³⁷⁸ Por eso, en la insuficiencia suprarrenal secundaria puede existir una hiponatremia dilucional con una urea sanguínea normal o baja.

Son frecuentes las alteraciones reversibles de las transaminasas hepáticas. En el 6% de los casos se detecta hipercalcemia,³⁷⁹ sobre todo si el paciente presenta una tirotoxicosis asociada. Las concentraciones de tiroxina libre suelen estar bajas o normales, y las de TSH se elevan a menudo de forma discreta.³⁸⁰ Este es un efecto directo de la deficiencia de glucocorticoides y revierte con la sustitución. La elevación persistente de TSH, asociada a la presencia de autoanticuerpos antitiroideos, obliga a sospechar una enfermedad tiroidea autoinmunitaria concomitante.

Estado mineralocorticoide

En la hipofunción suprarrenal primaria suele existir una deficiencia de mineralocorticoides, que se manifiesta por elevación de la actividad plasmática de la renina y una aldosterona plasmática baja o en el límite bajo de la normalidad. El estudio de la actividad de la ZG se despreja, con frecuencia, en la enfermedad de Addison, si se compara con el análisis de la función de la ZF. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, el sistema RAA permanece intacto.

Evaluación de la idoneidad de la función del eje HHS

La sospecha clínica del diagnóstico se confirmará con pruebas definitivas. Muchas veces, el cortisol plasmático y la cortisoluria libre basales se sitúan en el intervalo bajo de la normalidad y no descartan el diagnóstico. Con todo, un valor basal de cortisol superior a 400 nmol/l (> 14,5 µg/dl) indica que el eje HHS se encuentra intacto. En pacientes con sospecha de crisis addisoniana, sin embargo, el tratamiento debe instaurarse inmediatamente y antes del resultado de las pruebas



• **Figura 15.32** Pigmentación de la enfermedad de Addison. **A.** Manos de una mujer de 18 años con un síndrome poliendocrino autoinmunitario y enfermedad de Addison. Pigmentación de una paciente con enfermedad de Addison antes (**B**) y después (**C**) del tratamiento con hidrocortisona y fludrocortisona. Obsérvese la presencia adicional de vitiligo. **D.** Cambios similares de un hombre de 60 años con enfermedad de Addison de origen tuberculoso antes (*izquierda*) y después (*derecha*) del tratamiento corticoide. **E.** Pigmentación vestibular del mismo paciente de **D.** (**B** y **C**, por cortesía del profesor C. R. W. Edwards.)

bioquímicas disponibles. La PCS implica la administración intravenosa o intramuscular de 250 μg de tetracosactina, ACTH sintética (1-24).³⁸¹ Se miden los niveles de cortisol en plasma a los 0 y 30 a 60 min después de la administración de ACTH, y una respuesta normal se define por un pico de cortisol plasmático mayor que 550 nmol/l ($> 20 \mu\text{g}/\text{dl}$).³⁸² Este valor equivale a la respuesta del quinto percentil en sujetos normales, pero es muy dependiente del ensayo, con diferentes resultados según el radioinmunoanálisis de cortisol utilizado. Con inmunoanálisis más recientes y ensayos de LC-MS/MS que leen niveles inferiores, por encima de 430 a 450 nmol/l generalmente son consistentes con una función suprarrenal normal.³⁸³ Las respuestas incrementales (es decir, la diferencia entre los valores máximo y basal) carecen de utilidad para definir una respuesta «conforme», con la posible excepción del

diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal funcional de los pacientes con una enfermedad crítica. La respuesta no se altera por la hora del día, y la prueba se puede aplicar a los pacientes que hayan iniciado el tratamiento sustitutivo con corticoides, siempre y cuando sea de corta duración y no se administre hidrocortisona (que podría ser detectada en el análisis del cortisol). Las pruebas de estimulación prolongadas con ACTH depot para discriminar entre la insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria ya no están indicadas si la ACTH plasmática se ha medido adecuadamente al inicio del estudio.

Para la investigación de insuficiencia suprarrenal secundaria, el test de hipoglucemia insulínica (PTI) sigue siendo la prueba de oro para evaluar la integridad del eje HPA.³⁸⁴ No está indicada si el paciente sufre cardiopatía isquémica (se efectuará siempre un electrocardiograma

TABLA 15.19 Características clínicas y analíticas de la crisis suprarrenal

Deshidratación, hipotensión o shock desproporcionados a la gravedad de la enfermedad actual
Náuseas y vómitos, con historia de pérdida de peso y anorexia en la anamnesis
Dolor abdominal (denominado abdomen agudo)
Hipoglucemia no filiada
Fiebre no filiada
Hiponatremia, hiperpotasemia, azoemia, hipercalcemia o eosinofilia
Hiperpigmentación o vitiligo
Otras deficiencias endocrinas autoinmunitarias, como hipotiroidismo o insuficiencia gonadal

antes de la prueba), epilepsia o hipopituitarismo grave (es decir, cortisol plasmático de las 9 de la mañana < 180 nmol/l [$< 6,5$ µg/dl]). La prueba consiste en la administración intravenosa de insulina soluble, en dosis de 0,1 a 0,15 U/kg de peso corporal, seguida de la medición del cortisol plasmático a los 0, 30, 45, 60, 90 y 120 min. Es necesario inducir una hipoglucemia adecuada (glucosa en sangre $< 2,2$ mmol/l con signos de neuroglucopenia: sudor y taquicardia) para un resultado fallido. Las concentraciones plasmáticas máximas del cortisol plasmático de las personas sanas exceden de 500 nmol/l (18 µg/dl). Sin embargo, la respuesta del cortisol a la hipoglucemia se puede predecir de manera fiable por la PCS, una prueba más segura, económica y rápida.^{381,385}

La PCS se basa en el principio de que la respuesta del cortisol a un bolo exógeno de ACTH depende del estímulo trófico de la ACTH endógena sobre la corteza suprarrenal; la secreción anómala de ACTH desde la adenohipófisis motiva una respuesta anómala del cortisol a la administración de Synacthen. Sin embargo, la prueba de ACTH no debe aplicarse para el diagnóstico de la hipofunción central de los pacientes con una lesión hipofisaria reciente (p. ej., cirugía, apoplejía). La hipofsectomía total anula la respuesta del cortisol a la PTI en la fase inmediata y la corteza suprarrenal tarda 6 semanas en reajustarse a la menor secreción de ACTH; en el intervalo, se aprecia una respuesta positiva falsa (normal) de cortisol. Además, la PCS tampoco está indicada para el diagnóstico primario de la enfermedad de Cushing, donde puede persistir una respuesta exagerada de cortisol a la ACTH después de la extirpación quirúrgica del adenoma.

En la práctica clínica, si la PCS resulta normal, no se precisa la prueba de hipoglucemia insulínica en la mayoría de los casos, salvo que deba documentarse, además, la reserva endógena de GH de un paciente con una enfermedad hipofisaria. Algunos enfermos muestran una respuesta inadecuada a la PCS, pero luego una respuesta normal a la hipoglucemia;³⁸⁵ no precisan tratamiento sustitutivo con corticoides. Por el contrario, se han notificado resultados positivos falsos con la PCS.³⁸⁶ Pese a su rareza ($< 2\%$), hay que recordar esta posibilidad, sobre todo entre los pacientes con síntomas y signos continuados, indicativos de hipofunción suprarrenal.

La PCS con dosis bajas, tan solo 1 µg de ACTH(1-24), se ha propuesto para cribar la idoneidad de la función del eje HHS, con la idea de que resultaría más sensible que la prueba convencional de 250 µg.³⁸⁷⁻³⁸⁹ Otros investigadores debaten esta sugerencia,^{390,391} y, aunque es popular entre los endocrinólogos pediátricos, existen amplias variaciones en la dosis administrada usando diferentes métodos por dilución para preparar la dosis de 1 µg que limitan la dependencia de esta prueba.³⁹²

Se han defendido otras dos pruebas para examinar la idoneidad de la función del eje HHS, por más que su uso en la práctica clínica moderna se restrinja a los casos de difícil diagnóstico. Durante la prueba nocturna con metirapona se administran 30 mg/kg (máximo, 3 g) de metirapona a medianoche y se determinan el cortisol y el

11-desoxicortisol en el plasma a las 8 de la mañana siguiente. Si el eje HHS se encuentra intacto, la concentración de ACTH del paciente aumenta tras el bloqueo de la síntesis de cortisol por la metirapona (documentado con cortisol sérico < 5 µg/dl); el resultado normal corresponde a un valor máximo de 11-desoxicortisol superior a 7 µg/dl.³⁹³ La prueba de estimulación con CRH se ha utilizado para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal; a diferencia de la prueba de metirapona, separa las causas primarias de las secundarias. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria pueden mostrar valores altos de ACTH, que se elevan todavía más tras la estimulación con CRH. Los que tienen insuficiencia suprarrenal secundaria tienen valores bajos de ACTH que no responden a la CRH. Los pacientes con enfermedad hipotalámica experimentan un incremento constante de las cifras de ACTH tras la administración de CRH.³⁹⁴

Estudio del eje HHS durante la enfermedad crítica

El estudio del eje HHS durante una enfermedad crítica se complica por múltiples factores. Las cifras de cortisol varían mucho con la gravedad del trastorno y dificultan la definición de una respuesta apropiada. Por otro lado, los valores de la CBG disminuyen de modo sustancial, con lo que aumenta la relación entre el cortisol sérico libre y el ligado; por todo ello, las pruebas que evalúan el eje íntegro (p. ej., PTI) no resultan adecuadas en el entorno de la medicina intensiva. Por lo tanto, las investigaciones están limitadas principalmente a los niveles basales de cortisol, con la advertencia de que el cortisol total estará bajo, pero el cortisol sérico libre conservado.²⁵² Se recomienda metilprednisolona frente al síndrome de dificultad respiratoria aguda precoz y grave, sobre todo con una respuesta inadecuada a la reposición de líquidos y a los vasopresores.³⁹⁵ Hay que continuar investigando la utilidad de los glucocorticoides para el tratamiento de pacientes con otros trastornos críticos.

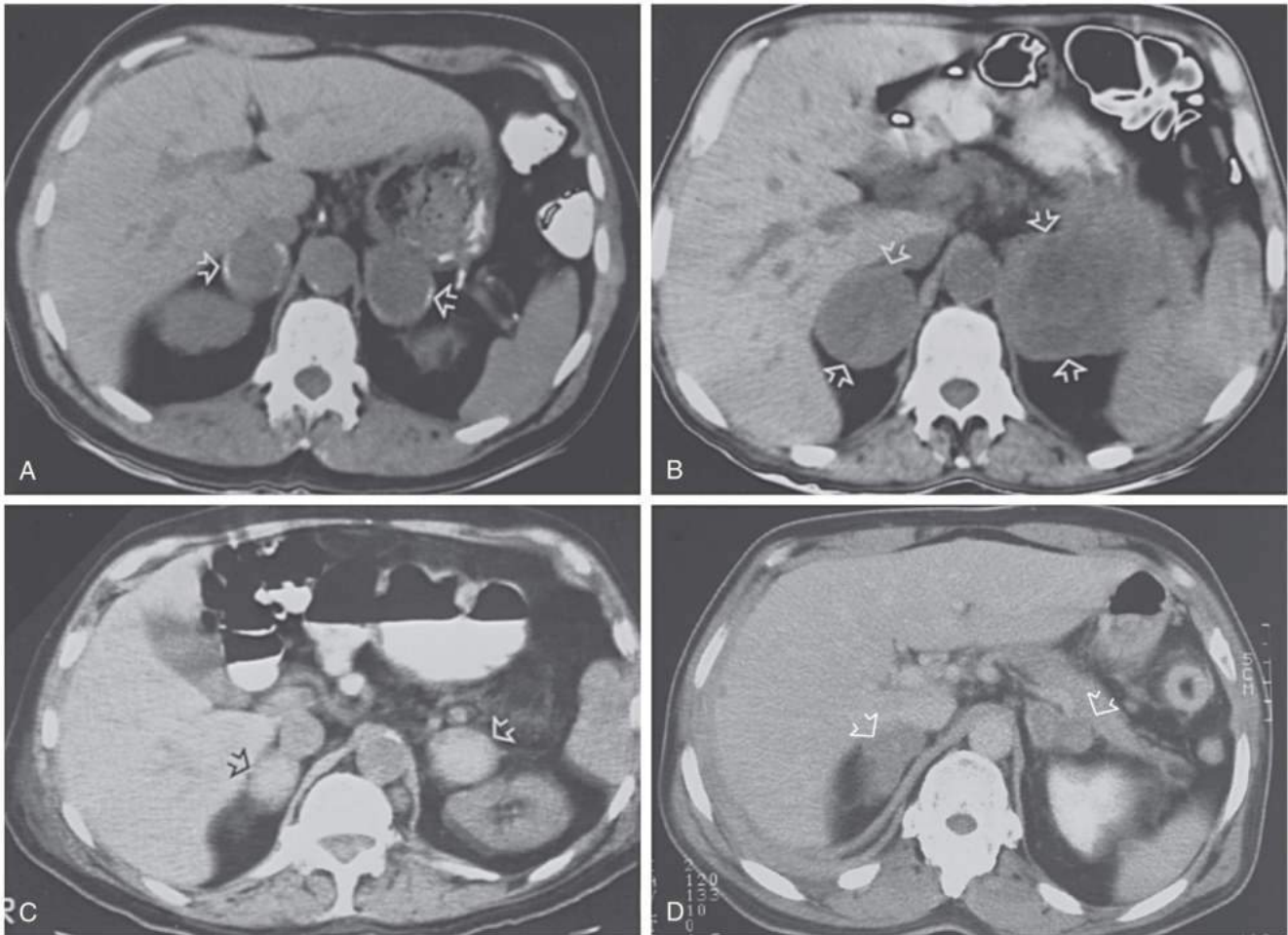
Otras pruebas

Los autoanticuerpos contra la 21-hidroxilasa deben analizarse en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria. En una enfermedad de Addison autoinmunitaria hay que buscar, asimismo, signos de otros trastornos autoinmunitarios organoespecíficos. La TC puede revelar el aumento de tamaño o la calcificación de las glándulas suprarrenales, lo que lleva a sospechar una causa infecciosa, hemorrágica o maligna (fig. 15.33). La radiografía de tórax, la prueba de tuberculina y el cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* en las muestras de la primera orina de la mañana están indicados cuando se sospecha una tuberculosis. La biopsia de la glándula, guiada por TC, desvela, en ocasiones, el diagnóstico si se sospechan depósitos malignos. La adrenoleucodistrofia puede diagnosticarse midiendo los niveles circulantes de AGCML, que debe obtenerse en hombres con insuficiencia suprarrenal primaria y anticuerpos anti-21-hidroxilasa negativos. Por último, las pruebas pertinentes, por ejemplo la RM hipofisaria y la evaluación de la función adenohipofisaria, están indicadas cuando se sospecha una hipofunción secundaria y el paciente no recibe tratamiento corticoide.

Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal aguda

La insuficiencia suprarrenal aguda es una urgencia potencialmente mortal cuyo tratamiento no debe diferirse en espera de su confirmación definitiva (tabla 15.20). No obstante, además de analizar los electrolitos plasmáticos y la glucemia, antes de iniciar el tratamiento corticoide se tomarán las muestras correspondientes para determinar la ACTH y el cortisol. Si el enfermo no se encuentra en un estado crítico, se puede efectuar una PCS.

A los adultos se les administra hidrocortisona por vía intravenosa en dosis de 100 mg cada 6-8 h. Si el acceso venoso no fuera posible, entonces se empleará la vía intramuscular. Si el paciente presenta shock,



• **Figura 15.33** Tomografías computarizadas (TC) de pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria. Las flechas indican las glándulas suprarrenales afectadas. **A.** TC de un hombre de 59 años con histoplasmosis. Obsérvese el calcio subcapsular en ambas glándulas. **B.** TC de un hombre de 59 años con melanoma metastásico. **C.** TC de un hombre de 80 años con una hemorragia suprarrenal bilateral debida a la anticoagulación por embolia pulmonar. **D.** Tuberculomas suprarrenales bilaterales de un hombre de 79 años con una tuberculosis que afectaba las vías urogenitales. (**A** y **B**, por cortesía del Dr. William D. Salmon, Jr.; **C**, por cortesía del Dr. Craig R. Sussman.)

se aplicará 1 l de solución salina fisiológica por vía intravenosa durante la primera hora. Dada la posibilidad de hipoglucemia, es costumbre administrar una solución glucosada al 5%. El tratamiento ulterior con las soluciones salina y glucosada dependerá de la vigilancia bioquímica y del estado del enfermo. En las 4-6 primeras horas ha de observarse una mejoría clínica, sobre todo de la presión arterial, si el diagnóstico es correcto. Es fundamental detectar y tratar cualquier trastorno asociado (p. ej., infección) que pudiera haber precipitado la crisis suprarrenal aguda.

Después de las primeras 24 h se puede reducir la dosis de hidrocortisona, de ordinario hasta 50 mg por vía intramuscular cada 6 h, y luego pasar a la vía oral con 40 mg de hidrocortisona por la mañana y 20 mg a las 3-6 de la tarde. Después, esta dosis se reducirá rápidamente a la dosis más habitual de sustitución de 10-20 mg al despertar y 5-10 mg a las 3-6 de la tarde.

Tratamiento sustitutivo a largo plazo

El objetivo del tratamiento a largo plazo es dar dosis sustitutivas de hidrocortisona que simulen la tasa de secreción normal de cortisol (tabla 15.21). En el pasado se creía que esta tasa se aproximaba a 25-30 mg/día, pero los estudios con isótopos estables han revelado

una tasa de producción normal de cortisol más baja: 8-15 mg/día.³⁹⁶ La mayoría de los pacientes se tratan de forma adecuada con menos de 30 mg/día (de ordinario, 15-25 mg/día, en dosis divididas). Las dosis suelen administrarse al despertar y a las 3-6 de la tarde (dosis menor); no obstante, algunos pacientes prefieren tres dosis diarias. En la insuficiencia suprarrenal primaria algunos médicos aconsejan medir las curvas diarias del cortisol, junto con la ACTH, para conocer la idoneidad de la sustitución.³⁹⁷ Una pauta sencilla ajustada por el peso reduce significativamente la variación intraindividual en los niveles circulantes.³⁹⁸ No existe ningún biomarcador bueno de la idoneidad de la sustitución glucocorticoide en la hipofunción suprarrenal central. Las decisiones sobre las dosis del tratamiento sustitutivo se basan, en gran parte, en criterios orientativos, pero importantes, como el peso, el estado general y la presión arterial.³⁹⁹ La densidad mineral ósea disminuye de forma discreta y relacionada con la dosis, si el paciente recibe más de 25 mg/día de hidrocortisona,⁴⁰⁰ lo que subraya la necesidad de administrar la dosis mínima eficaz, pero segura.^{401,402} Los requerimientos de glucocorticoides de las personas con deficiencia de GH por hipopituitarismo son ligeramente menores que los de quienes tienen insuficiencia suprarrenal primaria, probablemente por los efectos conocidos del IGF-1, que aumenta el aclaramiento del cortisol.¹³⁷

TABLA 15.20 Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal aguda (crisis suprarrenal) del adulto**Medidas urgentes**

1. Establezca una vía intravenosa con una aguja de gran calibre
2. Extraiga sangre para el análisis inmediato de los electrolitos y de la glucosa en el suero y para la determinación sistemática del cortisol y de la ACTH en el plasma. No aguarde a los resultados del laboratorio
3. Infunda 2-3 l de una solución con 154 mmol/l de NaCl (solución salina al 0,9%) o con 50 g/l de glucosa (al 5%) en 154 mmol/l de NaCl (solución salina al 0,9%), con la mayor rapidez posible. Vigile los signos de sobrecarga hídrica midiendo la presión venosa central o periférica y auscultando si aparecen crepitantes pulmonares. Reduzca la velocidad de infusión cuando sea necesario
4. Inyecte hidrocortisona por vía intravenosa (100 mg de inmediato y luego cada 6 h)
5. Aplique las medidas de soporte indicadas

Medidas subagudas tras estabilizar al paciente

1. Continúe con una solución con 154 mmol/l de NaCl (solución salina al 0,9%) por vía intravenosa, con una velocidad más lenta, durante las 24-48 h siguientes
2. Busque y trate posibles causas infecciosas precipitantes de la crisis suprarrenal
3. Efectúe una prueba de estimulación corta con ACTH para confirmar el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal (si el paciente no sufre insuficiencia renal conocida)
4. Determine el tipo de insuficiencia renal y su causa, si no se conoce ya
5. Reduzca paulatinamente los glucocorticoides hasta la dosis de mantenimiento a lo largo de 1-3 días, si lo permite la enfermedad precipitante o las complicaciones
6. Inicie la sustitución de los mineralocorticoides con fludrocortisona (0,1 mg/día por vía oral) una vez suspendida la infusión de la solución salina

ACTH, hormona adrenocorticotropa.

La sustitución de los mineralocorticoides, casi siempre en forma de fludrocortisona (o de hidrocortisona 9 α -fluorada), en dosis de 0,05 a 0,2 mg/día, suele precisarse también en la insuficiencia suprarrenal primaria. La actividad mineralocorticoide de este fármaco es unas 125 veces mayor que la de la hidrocortisona. Una vez superada la fase aguda, la idoneidad de la sustitución del mineralocorticoide se evalúa midiendo los electrolitos, las presiones arteriales en decúbito y posición erecta, y la actividad o masa plasmática de la renina.⁴⁰³ Si se administra muy poca fludrocortisona, puede aparecer hipotensión postural con una actividad plasmática de renina elevada, pero, si se administra demasiada, ocurre lo contrario. El tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides se desprecia demasiadas veces en la insuficiencia suprarrenal.⁴⁰⁴

A los pacientes que reciban sustitución con glucocorticoides se les aconsejará que dupliquen la dosis diaria en caso de enfermedad febril intercurrente o accidentes. Si el paciente vomita y no puede tomar la medicación por vía oral, se administrará con urgencia hidrocortisona por vía parenteral. Antes de la cirugía menor se premedicará al paciente con hemisuccinato de hidrocortisona (50-100 mg). Para la cirugía mayor, esta premedicación se continúa con el mismo régimen que para la insuficiencia suprarrenal aguda (v. tabla 15.21). El embarazo de las pacientes que toman tratamiento sustitutivo sigue una evolución normal, pero, por lo común, las dosis diarias de hidrocortisona aumentan de forma discreta (5-10 mg/día) en el último trimestre. La progesterona es un antagonista de los mineralocorticoides y su ascenso durante la gestación obliga a veces a incrementar la dosis de fludrocortisona. Durante el parto hay que hidratar bien a las pacientes con un goteo salino y administrar

TABLA 15.21 Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal primaria crónica del adulto**Tratamiento de mantenimiento****Sustitución de glucocorticoides**

- Hidrocortisona: 15-20 mg al despertar y 5-10 mg por la tarde
- Vigile los síntomas clínicos y la ACTH plasmática matutina

Sustitución de mineralocorticoides

- Fludrocortisona: 0,1 (0,05-0,4) mg por vía oral
- Ingestión libre de sal
- Vigile la presión arterial y el pulso en decúbito y bipedestación, los edemas, el potasio sérico y la actividad plasmática de la renina
- Eduque al paciente acerca de la enfermedad, cómo actuar frente a una enfermedad leve o un estrés importante y cómo inyectar los esteroides por vía intramuscular
- Obtenga el brazalete/collar de alerta médica y la tarjeta con información para los servicios de emergencia

Tratamiento de la enfermedad febril leve o del estrés

- Duplique o triplique la dosis del glucocorticoide durante los días de enfermedad y no modifique la dosis del mineralocorticoide
- Contacte con el médico si la enfermedad empeora o persiste durante más de 3 días o si aparecen vómitos
- No se precisan suplementos extra para la mayoría de las intervenciones dentales ambulatorias, no complicadas, con anestesia general. La anestesia general o la sedación intravenosa no deben aplicarse en la consulta

Tratamiento urgente del estrés grave o del traumatismo

- Inyecte el contenido de una jeringa precargada de dexametasona (4 mg) o el contenido de un vial de reconstitución rápida de hemisuccinato de hidrocortisona (100 mg) por vía intramuscular
- Acuda al médico lo antes posible

Cobertura de esteroides por enfermedad o cirugía en el hospital

- Ante una enfermedad moderada, administre 50 mg de hidrocortisona dos veces al día p.o. o i.v. Reduzca la posología en seguida a la dosis de mantenimiento conforme se recupere el paciente
- Ante una enfermedad grave, administre 100 mg de hidrocortisona i.v. cada 8 h. Reduzca paulatinamente la posología (cada día a la mitad) hasta alcanzar la de mantenimiento. Ajuste la dosis según la evolución
- Ante intervenciones menores con anestesia local y para la mayoría de los estudios radiológicos no se precisa ningún suplemento adicional
- Para intervenciones que inducen un estrés moderado, como el enema opaco, la endoscopia o la arteriografía, aplique una sola dosis de 100 mg de hidrocortisona i.v. justo antes de la intervención
- Para la cirugía mayor administre 100 mg de hidrocortisona i.v. inmediatamente antes de la inducción de la anestesia y continúe así cada 8 h durante las primeras 24 h. Reduzca rápidamente la dosis (cada día a la mitad) hasta alcanzar la de mantenimiento

ACTH, hormona adrenocorticotropa; i.v., por vía intravenosa; p.o., por vía oral.

50 mg de hidrocortisona por vía intramuscular cada 6 h hasta el alumbramiento. Luego, se reducirá rápidamente la dosis hasta los valores previos al embarazo.

A todo paciente que reciba tratamiento glucocorticoide se le aconsejará que se registre para obtener el brazalete o collar de alerta médica y llevar información que describa su condición, tratamiento y médicos. Los enfermos deben recibir periódicamente educación sobre cómo ajustar la dosis de glucocorticoides en función del estrés, a lo cual colaborarán la pareja y la familia del paciente. Los pacientes que viven lejos de los hospitales y quienes viajen llevarán consigo preparaciones de hidrocortisona para su autoadministración por vía parenteral.

En mujeres con insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria se ha descrito un efecto beneficioso de la sustitución de andrógenos suprarrenales (25-50 mg/día de DHEA). Hasta la fecha, el beneficio notificado se ha restringido sobre todo a las mujeres y consiste en una mejora de la función sexual y del estado general.⁴⁰⁵ No obstante, los pacientes con insuficiencia renal que reciben los regímenes contemporáneos de sustitución muestran una merma significativa del estado subjetivo de salud, sea cual sea el origen de la enfermedad o la comorbilidad.³⁷⁵ Hace poco han recibido licencia y autorización preparaciones de hidrocortisona de liberación diferida que reproducen más de cerca las concentraciones circadianas normales de cortisol; los primeros estudios clínicos señalan una mejoría de la calidad de vida de los enfermos con hipofunción suprarrenal primaria y central, si se compara con la administración convencional de hidrocortisona de dos a tres veces al día.⁴⁰⁶

Hiperplasia suprarrenal congénita

La HSC abarca un grupo de trastornos autosómicos recesivos causados por una biosíntesis deficitaria de corticoides suprarrenales.^{407,408} Se debe a defectos de una de las enzimas esteroidogénicas de la biosíntesis de cortisol o del factor donador de electrones POR. La hiperplasia suprarrenal congénita lipoide, causada por una deficiencia de StAR, que afecta a la captación mitocondrial de colesterol, es un subtipo de ese complejo con una característica singular: la acumulación de lípidos, que causa la destrucción celular. En todos estos casos disminuye la inhibición por retroalimentación negativa del cortisol y, según la vía esteroidogénica dañada, se altera la secreción suprarrenal de mineralocorticoides y de andrógenos (tabla 15.22).

La deficiencia de la aldosterona sintasa no modifica la biosíntesis de glucocorticoides ni induce una hiperplasia suprarrenal, pero se ha agrupado tradicionalmente dentro de este complejo. Todas las formas de HSC representan un espectro continuo, que va desde variantes graves causadas por defectos con una pérdida completa de la función hasta otras más leves, en las que las proteínas defectuosas poseen una actividad residual parcial.

Deficiencia de 21-hidroxilasa

Del 90 al 95% de las HSC se deben a una deficiencia de 21-hidroxilasa.^{407,408} La incidencia de la deficiencia de 21-hidroxilasa clásica (definida por la deficiencia de cortisol) en las sociedades occidentales varía entre 1 por 10.000 y 1 por 15.000 partos vivos, pero en algunas comunidades puede resultar mucho más alta (p. ej., 1 por 300 en las poblaciones yupik de Alaska). La deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica es más frecuente y su incidencia varía entre 1 por 500-1.000 partos vivos. El trastorno se debe a la conversión defectuosa de la 17OHP en 11-desoxicortisol. La menor biosíntesis de cortisol origina una menor retroalimentación negativa y una mayor secreción de ACTH; en consecuencia, se produce un exceso de andrógenos suprarrenales (fig. 15.34). El 75% de los enfermos con deficiencia clásica de 21-hidroxilasa manifiestan una deficiencia clínica franca de mineralocorticoides por la incapacidad para transformar suficiente progesterona en DOC en la ZG. En clínica se conocen algunas variantes de la deficiencia de 21-hidroxilasa (tabla 15.23).

Forma virilizante simple

En la forma virilizante simple de la deficiencia de 21-hidroxilasa, la mayor estimulación de la secreción suprarrenal de andrógenos por la ACTH dentro del útero determina una virilización del feto femenino afectado. Dependiendo de la gravedad, puede observarse un aumento de tamaño del clítoris, la fusión de los labios genitales y la aparición de un seno urogenital que explican la ambigüedad sexual al nacer e incluso la asignación equivocada del sexo. El fenotipo de los varones es normal al nacer y cabe el riesgo de que no se diagnostique el trastorno;

esto explica la razón sesgada de femineidad de la HSC con virilización simple durante el cribado preneonatal. Estos pacientes pueden manifestar signos de pseudopubertad precoz en la primera infancia, del tipo de precocidad sexual, aparición de vello púbico o aceleración del crecimiento por el exceso prematuro de andrógenos. Si no se trata, esta producción de esteroides sexuales estimula el cierre prematuro de las epífisis, y la talla final del adulto acaba siempre baja.^{409,410}

Forma con pérdida de sales

El 75% de los pacientes de ambos sexos con deficiencia de 21-hidroxilasa clásica tienen la forma con pérdida de sales muestran y una deficiencia concomitante de aldosterona con repercusión clínica. Aparte de los rasgos descritos, los recién nacidos suelen presentar, pasadas las primeras 2 semanas de vida, una crisis con pérdida de sales e hipotensión si no se diagnostica con el cribado. Los signos y síntomas clínicos de la pérdida de sales comprenden mala alimentación, vómitos, fallo de crecimiento, letargo y síntomas de tipo séptico. Estas características deben alertar al clínico sobre el diagnóstico si el bebé pertenece al sexo masculino; no obstante, el diagnóstico sigue demorándose en muchos casos y este trastorno acarrea una tasa de mortalidad neonatal significativa.

Deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica o de inicio tardío

Las pacientes con la deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica (HSNC) presentan una pubarquía prematura o un fenotipo que puede enmascararse como un síndrome de poliquistosis ovárica (SPQO) en la infancia o a comienzos de la vida adulta.^{407,411,412} De hecho, la deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica es una causa secundaria conocida de SPQO, y es mucho más habitual que la variante clásica. Algunas evidencias revelan que al menos el 30% de los pacientes adultos tienen una respuesta anómala del cortisol a la ACTH(1-24)⁴¹³ y propenden a la insuficiencia suprarrenal inducida por el estrés, pero la incidencia de crisis suprarrenales en pacientes no tratados parece ser muy baja. Hay una superposición en los efectos de las mutaciones que causan HSNC y la deficiencia clásica de 21-hidroxilasa, y, si los pacientes no responden a una PCS, se caracterizan mejor como formas clásicas ocultas de deficiencia de 21-hidroxilasa. Según algunas series de centros terciarios, esta deficiencia no clásica de 21-hidroxilasa justifica hasta el 12% de todos los SPQO, si bien las cifras más realistas de prevalencia probablemente varíen entre el 1 y el 3%.⁴¹⁴ Las mujeres presentan hirsutismo, amenorrea primaria o secundaria o esterilidad anovulatoria.⁴¹¹ La alopecia androgénica y el acné pueden constituir otros rasgos de presentación.

Deficiencia heterocigótica de 21-hidroxilasa

La deficiencia de 21-hidroxilasa con pérdida de sales, la forma virilizante simple y la de inicio tardío se deben, en todos los casos, a mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas del gen humano de la 21-hidroxilasa (*CYP21A2*). En los estados de portador o heterocigóticos solo muta un alelo. El significado clínico del estado heterocigótico es incierto y no parece que merme la capacidad reproductiva, pero puede causar signos de hiperandrogenismo entre las mujeres adultas.⁴⁰⁷

Genética molecular

La deficiencia de 21-hidroxilasa se hereda como un rasgo autosómico recesivo; la incidencia más alta del trastorno en ciertas comunidades étnicas se relaciona, casi con toda certeza, con la consanguinidad. El gen *CYP21A2* y su seudogén extraordinariamente homólogo (*CYP21A1P*) se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). Debido a su localización genómica dentro del locus del antígeno leucocítico humano (HLA), región con una alta frecuencia de recombinaciones genómicas, la mayoría de las mutaciones causantes de la deficiencia de 21-hidroxilasa obedecen a episodios de conversión génica del seudogén *CYP21A1P*. Las deleciones completas del gen o las conversiones del gen *CYP21A2*, las ocho mutaciones de un aminoácido del seudogén y una deleción de ocho pares de

TABLA 15.22 Hiperplasia suprarrenal congénita: características de cada defecto enzimático

Deficiencia	21-hidroxilasa	11β-hidroxilasa	17α-hidroxilasa	3βHSD de tipo 2	P450 oxidoreductasa	Hiperplasia suprarrenal lipóide	Enzima P450 que escinde la cadena lateral	Aldosterona sintasa	Cortisona reductasa (deficiencia aparente)
N.º OMIM	+201910	#202010	#202110	+201810	#201750	600617	+118485	124080	138090
Gen/proteína	CYP21A2	CYP11B1	CYP17A1	HSD3B2	POR	STAR	CYP11A1	CYP11B2	H6PDH
Alias	P450 21A2	P450 11B1	P450 17A1	3βHSD	CPR, CYPOR		P450 11A1	P450 11B2	
Incidencia	Clásica: 1:10.000 a 1:15.000 No clásica: 1:500 a 1:1.000	1:100.000 a 1:200.000	Rara	Rara	Desconocida	Rara	Rara	Rara	Rara
TDS	Clásica: 46,XX No clásica: no	46,XX	46,XY	46,XY ^a	46,XX + 46,XY ^b	46,XY	46,XY	No	No
Órgano primario afectado	Glándula suprarrenal	Glándula suprarrenal	Glándula suprarrenal, gónadas	Glándula suprarrenal, gónadas	Glándula suprarrenal, gónadas, hígado, todos los tejidos que expresen CYP de tipo 2	Glándula suprarrenal, gónadas	Glándula suprarrenal, gónadas	Glándula suprarrenal	Hígado, glándula suprarrenal, todos los tejidos que expresen H6PDH/11βHSD1
Glucocorticoides	Clásica: reducida No clásica: normal	Reducida	Reducida	Reducida	Reducida o normal, respuesta anómala al estrés	Reducida	Reducida	Normal	Normal, pero niveles tisulares reducidos por un mayor aclaramiento del cortisol
Mineralocorticoides	Clásica: reducida en PS No clásica: normal	Elevada, sobre todo precursores	Elevada	A menudo, reducida	Reducida o aumentada	Reducida	Reducida	Reducida	Normal
Hormonas sexuales	Elevadas	Elevadas	Reducidas	Reducidas en los hombres, elevadas en las mujeres ^c	Reducidas	Reducidas	Reducidas	Normales	Elevadas
Metabolitos marcadores elevados en el plasma	170HP, 21-DOF	DOC, S	Pregnenolona, progesterona, DOC, S	Pregnenolona, 170H-pregnenolona, DHEA	Pregnenolona, progesterona, 170HP			DOC, B, 180HB	
Metabolitos marcadores elevados en la orina	Pregnanetriol, 170H-pregnenolona, pregnanetriolona	THDOC, THS	THDOC, THB, pregnandioli, pregnandioli	Pregnanetriol	Pregnanetriol, pregnandioli, 170H-pregnenolona				

APR	Clásica: elevada No clásica: normal o elevación leve	Reducida	Reducida	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada
Hipertensión	No	Sí	Sí	No	No o leve	No	No	No
Sodio plasmático	Clásica: reducido en PS No clásica: normal	Elevado	Elevado	Reducido en PS	Normal	Reducido	Reducido	Normal
Potasio plasmático	Clásica: elevado en PS No clásica: normal	Reducido	Reducido	Elevado en PS	Normal	Elevado	Elevado	Normal
Pérdida salina urinaria	Clásica: sí No clásica: no	No	No	Sí	No	Sí	Sí	No
Malformaciones esqueléticas	No	No	No	No	Sí ^d	No	No	No

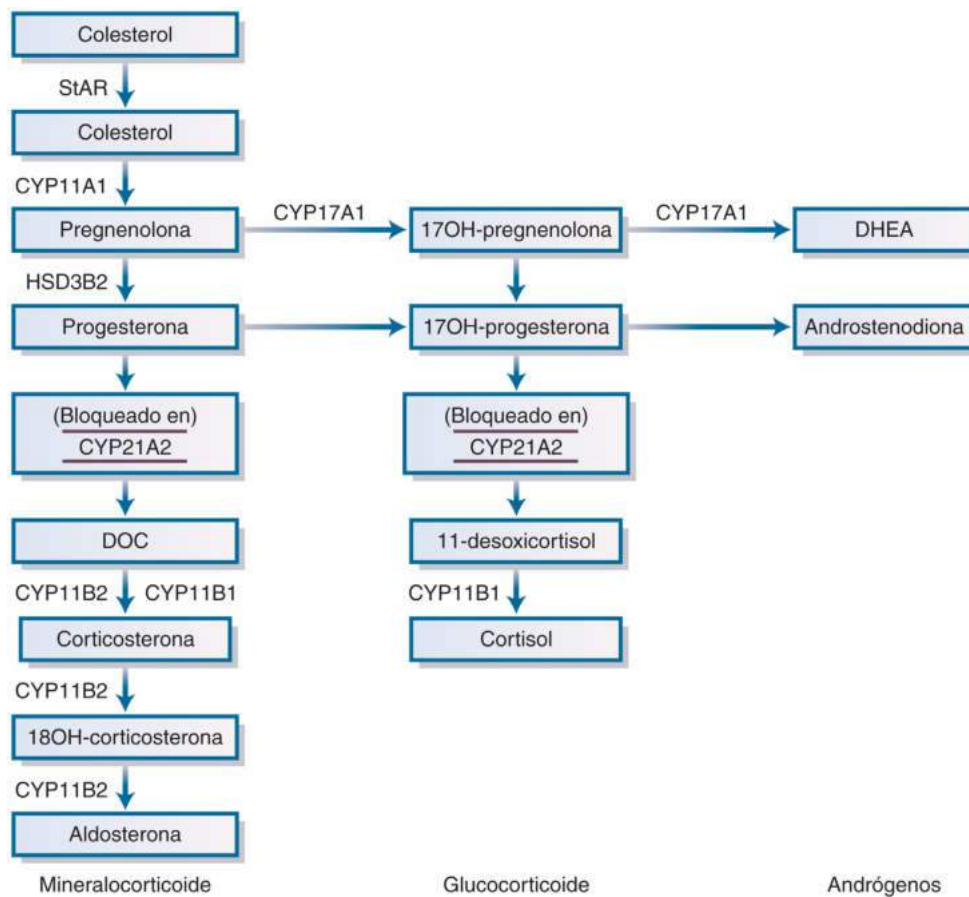
^aLa masculinización de los genitales externos de las mujeres es rara y habitualmente leve al nacer; los signos del exceso de andrógenos suelen manifestarse más adelante.

^bLos trastornos del desarrollo sexual se observan en ambos sexos y se ha descrito un desarrollo sexual normal específico de cada sexo.

^cConversión de las hormonas esteroideas por 3 β HSD1 en los tejidos periféricos.

^dEn la mayoría de los casos publicados hasta la fecha; no obstante, la ausencia de malformaciones óseas no descarta una deficiencia de POR.

APR, actividad plasmática de la renina; B, corticosterona; CYP, citocromo P450; DHEA, dehidroepiandrosterona; DOC, 11-desoxicorticosterona; 21-DOF, 21-desoxicortisol; H6PDH, hexosa-6-fosfato deshidrogenasa; HSD, hidroxisteroide deshidrogenasa; 18OHB, 18-hidrocorticosterona; 17OHP, 17-hidroxiprogesterona; OMM, Online Mendelian Inheritance in Man (herencia mendeliana humana online); POR, P450 oxidoreductasa; PS, pérdida salina; S, 11-desoxicortisol; SVA, proteína reguladora aguda esteroidogénica; TDS, trastorno del desarrollo sexual; THB, tetrahidrocorticosterona; THDOCA, tetrahidro-11-desoxicorticosterona; THS, tetrahidro-11-desoxicortisol.

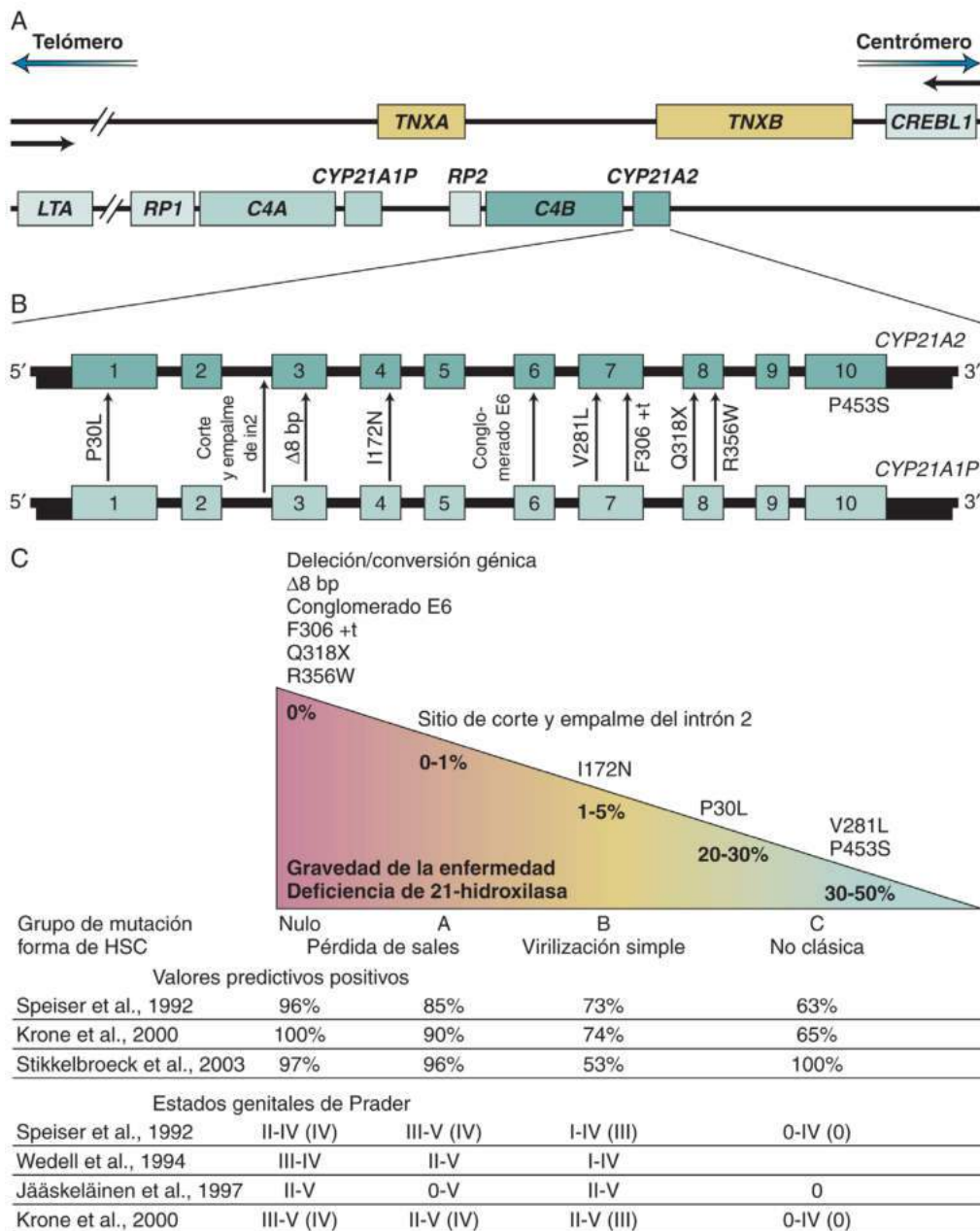


• **Figura 15.34** Hiperplasia suprarrenal congénita asociada a deficiencia de 21-hidroxilasa. La síntesis normal de cortisol se altera y aumenta la concentración de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) debido a la pérdida de la inhibición normal por retroalimentación negativa; el resultado es una elevación de los precursores de esteroides suprarrenales situados antes del bloqueo: deficiencia de cortisol, deficiencia variable de mineralocorticoides y secreción excesiva de andrógenos suprarrenales. *CYP*, citocromo P450; *DHEA*, deshidroepiandrosterona; *DOC*, desoxicorticosterona; *HSD*, hidroxisteroide deshidrogenasa; *StAR*, proteína reguladora aguda esteroidógena.

TABLA 15.23 Formas de deficiencia de 21-hidroxilasa

Fenotipo	Pérdida de sales clásica	Virilización simple	No clásica
Edad de diagnóstico	Desde el nacimiento hasta los 6 meses	<i>Sexo femenino</i> : desde el nacimiento hasta los 2 años <i>Sexo masculino</i> : 2-4 años	De niños a adultos
Genitales	<i>Sexo femenino</i> : ambiguos <i>Sexo masculino</i> : normales	<i>Sexo femenino</i> : ambiguos <i>Sexo masculino</i> : normales	<i>Sexo femenino</i> : virilización <i>Sexo masculino</i> : normales
Incidencia	1:20.000	1:60.000	1:1.000
Hormonas			
Aldosterona	Reducida	Normal	Normal
Renina	Elevada	Normal o elevada	Normal
Cortisol	Reducido	Reducido	Normal
17OHP	> 50.000 ng/dl	10.000-50.000 ng/dl	1.000-10.000 ng/dl (estimulación con ACTH)
Testosterona	Elevada	Elevada	Variable, elevada
Crecimiento	-2 a -3 DE	-1 a -2 DE	Probablemente normal
Actividad 21-hidroxilasa (% de la enzima nativa)	0	1-5	5-20
Mutaciones <i>CYP21A2</i> características	Deleciones, conversiones, nt656g G110Δ8nt, R356W I236N, V237E, M239K, Q318X	I172N Sitio de escisión y empalme del intrón 2 (nt656g)	V281L P30L

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *DE*, desviación estándar; *17OHP*, 17-hidroxiprogesterona.



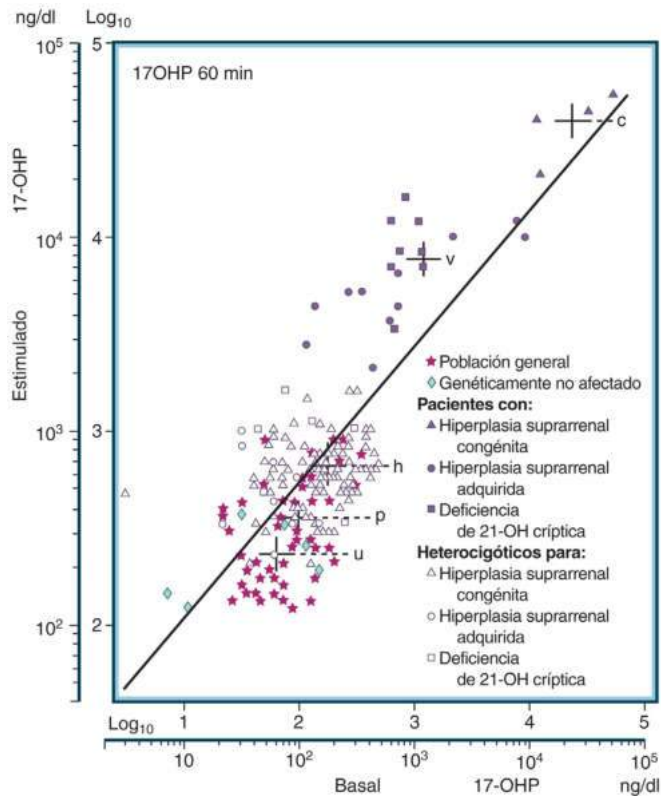
• **Figura 15.35** Genética de la deficiencia de 21-hidroxilasa. **A.** Organización genómica del gen funcional *CYP21A2* y de su pseudogén no funcional *CYP21A1P*. **B.** Nueve de las diez mutaciones habituales se transfieren mediante microconversiones desde el pseudogén *CYP21A1P* hasta el gen *CYP21A2*. **C.** La correlación entre genotipo y fenotipo en la deficiencia de 21-hidroxilasa es bien conocida. A partir de la actividad enzimática *in vitro*, las mutaciones inactivadoras del gen *CYP21A2* se pueden clasificar dentro de cuatro grandes grupos. Aunque se ha descrito una variación para las mutaciones más leves, la correlación global es alta por lo que respecta a la expresión del genotipo suprarrenal. Existe mucha variabilidad en la correlación con la virilización genital. *HSC*, hiperplasia suprarrenal congénita.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

bases dan cuenta de más del 95% de los casos. Se han descrito otras mutaciones inactivadoras de *CYP21A2* raras, independientes del pseudogén, en familias aisladas o pequeñas poblaciones. Cerca del 65 al 75% de los pacientes con HSC son heterocigóticos compuestos para las mutaciones patógenas.⁴¹⁵

La correlación entre genotipo y fenotipo en la HSC por deficiencia de 21-hidroxilasa es bien conocida. El fenotipo clínico se correlaciona con el alelo con mutación menos grave y, en consecuencia, con cierta actividad residual de 21-hidroxilasa (fig. 15.35).^{416,417} Esta correlación parece sólida entre poblaciones, aunque se haya descrito una diver-

gencia entre genotipo y fenotipo en individuos.⁴¹⁸ La actividad de la 21-hidroxilasa, medida con un análisis *in vitro*, permite estimar la gravedad de la enfermedad, aunque parte de la variabilidad fenotípica (p. ej., pérdida de sales, edad de comienzo) depende, al parecer, de otros genes que interaccionan y de los procesos de maduración, más que de la propia *CYP21A2*. Uno de estos factores podría ser la longitud de las repeticiones de CAG en la acción androgénica moduladora de los receptores de andrógenos.⁴¹⁹ Las variaciones potenciales en el grado de recuperación de la deficiencia glucocorticoide y mineralocorticoide en las fases posteriores de la vida se podrían explicar por la actividad



• **Figura 15.36** Concentraciones basal y estimulada de la 17 α -hidroxiprogesterona (17-OHP) en el plasma de pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OH, CYP21A2). Para transformar los valores en nmol/l, hay que multiplicar por 0,0303. La media de cada grupo se indica con una cruz grande y una letra adyacente: c, pacientes con deficiencia de CYP21A2 clásica; h, pacientes heterocigóticos para todas las formas de deficiencia de CYP21A2; p, población general; u, personas sin afectación conocida (p. ej., hermanos de pacientes con deficiencia de CYP21A2 que no portan el haplotipo parental afectado, de acuerdo con la tipificación de los antígenos leucocíticos humanos); v, pacientes con deficiencia de CYP21A2 no clásica (adquirida y críptica). (Tomado de White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia: part 1. *N Engl J Med.* 1987;316:1519–1524.)

21-hidroxilasa significativa de las enzimas del citocromo P450 2C19 y P450 3A4.⁴²⁰

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la deficiencia de 21-hidroxilasa se sospechará ante cualquier recién nacido con genitales ambiguos y pérdida de sales, hipotensión o hipoglucemia. En caso de pérdida salina se observan, además, hiponatremia e hiperpotasemia con una actividad plasmática de renina elevada. En las etapas posteriores de la vida, los pacientes que presentan pubertad precoz o un fenotipo de tipo SPQO tienen un exceso de andrógenos suprarrenales (DHEAS, androstenodiona). Las determinaciones de la concentración plasmática de 17OHP, efectuadas al azar, revelan un incremento significativo en la deficiencia clásica de 21-hidroxilasa. Habitualmente, las concentraciones de 17OHP de los pacientes con HSC con pérdida de sales sobrepasan las de los pacientes sin pérdida salina.

En la deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica se precisa una PCS para establecer la reserva normal de glucocorticoides suprarrenales. Se han elaborado nomogramas de utilidad clínica para comparar las concentraciones circulantes 17OHP antes y a los 60 min de la estimulación a fin de investigar los casos limítrofes y diferenciar la HSC no clásica del estado de portador heterocigótico (fig. 15.36).⁴²¹ Se separa así a los pacientes con la deficiencia clásica y no clásica de 21-hidroxilasa respecto de los portadores heterocigóticos y las personas sanas, por más

que exista cierto solapamiento entre los valores de los heterocigóticos y los de las personas sanas. La 17OHP y el cortisol se determinan en condiciones basales y a los 60 min de la administración de 250 μ g de Synacthen. Los valores tras la estimulación aumentan siempre de forma clara (> 35 nmol/l [> 1.100 ng/dl]) en las formas clásica y no clásica del trastorno. Tras la estimulación, los heterocigóticos muestran cifras de 10 a 30 nmol/l (330 y 1.000 ng/dl) (v. fig. 15.36). No siempre se precisan las pruebas de estimulación para el diagnóstico. Así, una concentración basal de 17OHP inferior a 5 nmol/l (< 150 ng/dl) en la fase folicular del ciclo menstrual descarta de manera efectiva una deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica.⁴¹¹ La genotipificación de CYP21A2 para confirmar el diagnóstico clínico y bioquímico es un complemento valioso de las determinaciones hormonales.^{422,423} El exceso de andrógenos de la deficiencia de 21-hidroxilasa se reduce fácilmente con la administración de glucocorticoides.

Se ha abogado por el diagnóstico prenatal de la deficiencia de 21-hidroxilasa, porque el tratamiento de los fetos femeninos afectados podría evitar la masculinización intrauterina.⁴²⁴ Se puede analizar la 17OHP en el líquido amniótico, pero la técnica más robusta es la genotipificación rápida de las células fetales obtenidas mediante muestreo de las vellosidades coriónicas en las etapas iniciales de la gestación. Si un paciente con una deficiencia conocida de 21-hidroxilasa (hombre o mujer) desea la fertilidad, la genotipificación de la pareja antes de la concepción descubrirá casos de deficiencia no clásica o heterocigóticos y facilitará al endocrinólogo/genetista la asignación del riesgo previo al embarazo.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la deficiencia de 21-hidroxilasa difieren según la edad; no obstante, el tratamiento y la estrategia global resultan complicados a cualquier edad. En la infancia, el objetivo global es sustituir los glucocorticoides y mineralocorticoides para evitar nuevas crisis con pérdida de sales y para, además, normalizar el crecimiento y la maduración ósea. La sustitución exacta es esencial; el exceso de glucocorticoides detendrá el crecimiento, mientras que la sustitución insuficiente determinará, al principio, un crecimiento lineal acelerado y, al final, una talla corta debido al cierre prematuro de las epífisis.⁴⁰⁷ La respuesta se vigila sobre todo por la velocidad de crecimiento y la edad ósea; los marcadores bioquímicos de la sangre (17OHP, androstenodiona, testosterona), orina y saliva (17OHP, androstenodiona, testosterona) representan complementos valiosos. En los casos más difíciles, el estudio de una curva diaria, como la descrita para los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, pero analizando la respuesta de ACTH y 17OHP antes y después de la sustitución con corticoides, permite confirmar el exceso o el defecto en la sustitución. La dosis óptima de glucocorticoides no reduce la 17OHP ni sus metabolitos y mantiene las concentraciones de hormonas sexuales en el centro del intervalo normal específico para la edad y el sexo. En condiciones ideales, los estudios bioquímicos desvelarán la necesidad de ajuste posológico antes de que los cambios somáticos, el crecimiento y la maduración ósea indiquen un tratamiento insuficiente o exagerado con glucocorticoides.⁴²⁴

Durante la infancia suele precisarse una cirugía plástica (p. ej., reducción del clítoris, vaginoplastia). El método elegido ha de consistir en una reparación completa, en un tiempo, aplicando la técnica más reciente de vaginoplastia o corrección del clítoris y los labios genitales.⁴²⁵

El tratamiento adecuado de sustitución reviste asimismo importancia en las fases finales de la infancia y en la adolescencia. El sobretreatmento causa obesidad y retrasa la menarquía/pubertad (infantilismo sexual), mientras que la sustitución insuficiente determina una pubertad precoz. A menudo, en la adolescencia hay dificultades para cumplir con la medicación regular.

A pesar de todo lo que se ha escrito sobre el control adecuado en la infancia, los adultos con deficiencia de 21-hidroxilasa suelen plantear un dilema continuo al endocrinólogo. El seguimiento de estos pacientes

ha de ser multidisciplinar: al principio, en una consulta de transición para la adolescencia que facilite el paso de los cuidados pediátricos a los del adulto. Los problemas en la vida adulta tienen que ver con la esterilidad, el hirsutismo y la irregularidad menstrual en las mujeres; la obesidad, las secuelas metabólicas y el impacto de la talla corta; el probable aumento del riesgo cardiovascular; la disfunción sexual, y los problemas psicológicos.^{407,426,427} Además del apoyo endocrinológico, muchas veces se requiere asesoramiento. Los hombres pueden experimentar un aumento de tamaño de los testículos debido a los llamados tumores testiculares de restos suprarrenales (TTRS), es decir, tejido suprarrenal ectópico que involuciona tras la supresión glucocorticoide, y, si no se trata, puede provocar infertilidad y afectar a alrededor de uno de cada tres pacientes varones. Estos pacientes precisan un tratamiento endocrino adecuado, más que la consulta con un urólogo, pues cabe el riesgo de que se extirpe el testículo al confundirse con un tumor.⁴²⁸

Al no existir datos basados en la evidencia, no se conoce ningún régimen prescriptivo de esteroides para combatir la deficiencia de 21-hidroxilasa a cualquier edad; por eso, en la práctica clínica se utilizan múltiples regímenes individualizados. Se recomienda la hidrocortisona como tratamiento sustitutivo desde el período neonatal hasta la adolescencia.⁴²⁵ En pediatría suele empezarse con una dosis de hidrocortisona de 10 a 15 mg/m² por día, repartida en tres tomas; rara vez, en la lactancia hay que subirla hasta 25 mg/m². Estas dosis sobrepasan las que se emplean como sustitución en la insuficiencia suprarrenal, porque el objetivo del tratamiento es, además, normalizar el exceso de andrógenos suprarrenales inducido por la ACTH. Se debate el momento óptimo para administrar la dosis más alta de hidrocortisona; no hay datos que respalden una sustitución circadiana (con administración de la dosis más alta por la mañana) o con inversión de este ritmo (administrando la dosis más alta de hidrocortisona por la noche). En este sentido, los esteroides de larga acción, como la prednisona, la prednisolona y la dexametasona, resultan más eficaces, pero no deben administrarse antes de que termine la pubertad, para evitar una supresión excesiva con disminución del crecimiento lineal.

Los lactantes con deficiencia de 21-hidroxilasa clásica precisan fludrocortisona, aunque esta necesidad puede cambiar de forma espontánea con la edad. Las dosis de fludrocortisona para el primer año de vida suelen ser de 150 µg/m² y día. Hay que administrar suplementos de sodio, porque las tomas de leche solo aportan cantidades mínimas de sodio. La sustitución adecuada de mineralocorticoides suele permitir un descenso de la dosis de hidrocortisona. La dosis relativa, en relación con la superficie corporal, disminuye a lo largo de la vida. En general, pasados los primeros 2 años, basta con dosis de fludrocortisona de 100 µg/m² y día. Este requerimiento desciende aún más durante la adolescencia y la vida adulta, hasta llegar a una dosis de 100 a 200 µg (50-100 µg/m² y día). La sustitución de mineralocorticoides se vigila determinando la actividad plasmática de la renina (las cifras bajas o suprimidas indican sobretratamiento), el potasio sérico y la presión arterial.⁴²⁹

Se ha descrito una disfunción medular en la glándula suprarrenal con deficiencia de 21-hidroxilasa, probablemente por la deficiencia relativa de glucocorticoides, que determina una deficiencia de adrenalina.^{173,430} En la práctica clínica deberá asegurarse una suplementación adecuada de glucosa durante el ejercicio y la enfermedad para evitar los episodios de hipoglucemia. La suprarrenalectomía bilateral podría parecer efectiva a corto plazo, pero debe considerarse como un último recurso;¹⁷⁴ pero restos de tumor suprarrenal aparecen después de la suprarrenalectomía incluso en mujeres.⁴³¹ Además, dada la necesidad de tratamiento sustitutivo e indefinido con corticoides, los pacientes podrían experimentar, además, tumores hipofisarios secretores de ACTH.⁴³² La suprarrenalectomía entraña, además, otros riesgos, como complicaciones quirúrgicas y anestésicas, aparte de que el paciente experimenta una insuficiencia suprarrenal completa.

Se ha propuesto el tratamiento prenatal con dexametasona para evitar con eficacia la virilización de los genitales externos de los fetos femeninos.⁴⁰⁷ A diferencia de la hidrocortisona, inactivada por la

11βHSD2 placentaria, la dexametasona administrada a la madre atraviesa la placenta y suprime el eje HHS fetal. Sin embargo, debido a las preocupaciones sobre los efectos a largo plazo de la dexametasona en la madre y el feto, la terapia prenatal no se recomienda fuera de estudios de investigación.^{433,434} El sexo fetal y el genotipo *CYP21A2* se pueden determinar precozmente en la semana 6 de gestación con el uso de los nuevos diagnósticos moleculares con métodos que analizan el ADN fetal libre de células de la sangre materna, que utilizan la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.⁴³⁵ De este modo, el número de tratamientos innecesarios podría reducirse de forma sustancial. La dexametasona puede inducir efectos cushingoides maternos durante la gestación^{434,436} y, a su vez, ejerce efectos deletéreos a largo plazo para el feto, como secuelas metabólicas psíquicas e intelectuales. El tratamiento prenatal suscita controversia y debe considerarse experimental; las pacientes tratadas han de ingresar en los estudios multicéntricos que se realicen en ese momento.⁴³⁷

No hay indicios de que se modifique la talla final de las mujeres adultas con hiperandrogenismo y deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica no tratada. En este caso, el tratamiento glucocorticoide por sí solo rara vez controla el hirsutismo y se precisa, a menudo, tratamiento antiandrógeno (p. ej., acetato de ciproterona, espironolactona, flutamida, junto con una píldora anticonceptiva oral que contenga estrógenos) adicional. La mayoría de los estudios han encontrado un mayor riesgo de aborto involuntario en mujeres con deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica, y algunas series retrospectivas sugieren que el riesgo es menor en las mujeres tratadas con terapia de glucocorticoides durante el embarazo.^{438,439} El hipogonadismo hipogonadotrópico de los pacientes varones se debe a la mayor aromatización de los andrógenos suprarrenales, en particular, de la androsterona hacia estrona, lo que reduce la secreción hipofisaria de LH y FSH.⁴⁴⁰ Este es un estado reversible si se optimiza el tratamiento glucocorticoide. No obstante, la sobresustitución de los hombres y de las mujeres también puede ocasionar un hipogonadismo hipogonadotrópico debido a la reducción de la secreción de GnRH mediada por los glucocorticoides.

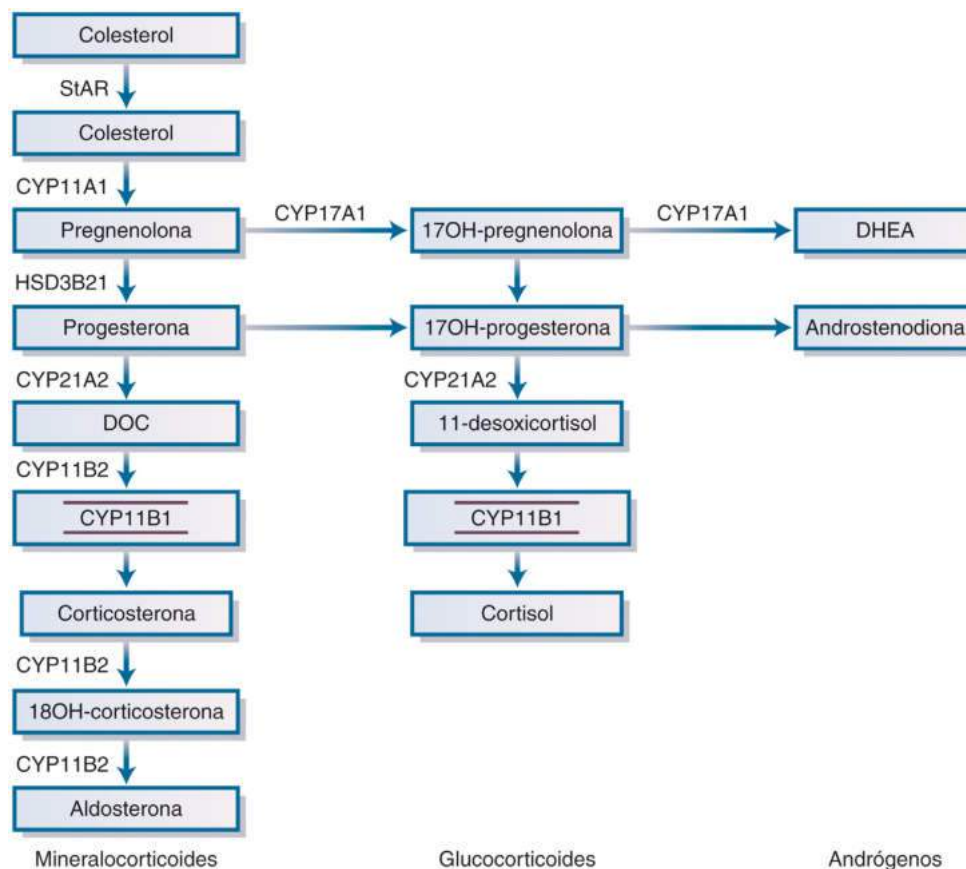
Complicaciones a largo plazo y comorbilidad

Medir la talla final para evaluar el resultado no resulta óptimo en muchos casos de deficiencia de 21-hidroxilasa tratada. En un gran estudio de cohortes del Reino Unido, la talla media adulta de los pacientes con deficiencia clásica de 21-hidroxilasa fue de 14 y 8 cm por debajo de la media de la población para hombres y mujeres, respectivamente.⁴⁴¹ Datos similares de EE. UU. muestran que la altura final es -1,1 DET en comparación con la población control.⁴⁴² El estirón puberal de crecimiento se adelanta y es menos acusado que el habitual. Otro problema, que pasa a menudo desapercibido, es el sobretratamiento con glucocorticoides en los primeros 2 años de vida, que reduce el estirón de crecimiento de la lactancia, período donde se alcanza la máxima velocidad de crecimiento después de nacer. Por eso, debe establecerse, cuanto antes, la dosis óptima mínima de sustitución con los glucocorticoides.

Los niños y adolescentes con deficiencia de 21-hidroxilasa suelen tener una masa adiposa elevada y obesidad.⁴⁴³⁻⁴⁴⁵ La dosis del glucocorticoide, la edad cronológica, la maduración precoz de la edad ósea y la obesidad parental contribuyen a la elevación del IMC.⁴⁴⁴

Se han descrito un incremento de la masa adiposa y concentraciones más altas de insulina entre mujeres mayores de 30 años con deficiencia de 21-hidroxilasa. No obstante, no se ha demostrado que los factores de riesgo cardiovascular aumenten de forma clara. Las mujeres con deficiencia de 21-hidroxilasa clásica muestran una tasa significativamente más alta de diabetes gestacional, posible precursora de la diabetes de tipo 2,⁴⁴⁶ y las mujeres con deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica⁴⁴⁷ y los pacientes adultos jóvenes con deficiencia de 21-hidroxilasa clásica⁴⁴⁸ poseen una sensibilidad reducida a la insulina. Se ha detectado un incremento del espesor de la íntima y media, marcador de la aterosclerosis.⁴⁴⁸

La presión arterial sistólica diurna de los niños y adolescentes con deficiencia de 21-hidroxilasa se eleva y desaparece el descenso



• **Figura 15.37** Hiperplasia suprarrenal congénita asociada a deficiencia de 11 β -hidroxilasa. Se altera la síntesis normal de cortisol, y la concentración de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) aumenta por la desaparición de la inhibición normal por retroalimentación negativa, con lo que los precursores esteroideos suprarrenales proximales al bloqueo se elevan. El resultado es una deficiencia de cortisol, con exceso de mineralocorticoides por la secreción excesiva de desoxicorticosterona (DOC) y una secreción excesiva de andrógenos suprarrenales. CYP, citocromo P450; DHEA, deshidroepiandrosterona; HSD, hidroxisteroide deshidrogenasa; StAR, proteína reguladora aguda esteroidógena.

nocturno fisiológico de la presión arterial.⁴⁴⁹ La elevación de la presión sistólica se correlaciona con el grado de sobrepeso y obesidad.⁴⁵⁰ En adultos, se descubrió que la hipertensión es más común en hombres y en pacientes con la 17OHP elevada,⁴⁴² en datos de EE. UU., pero en la amplia cohorte del Reino Unido, Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE), los hombres con HSC tenían la presión arterial significativamente más baja que los controles. Las razones para estas discrepancias no están establecidas.

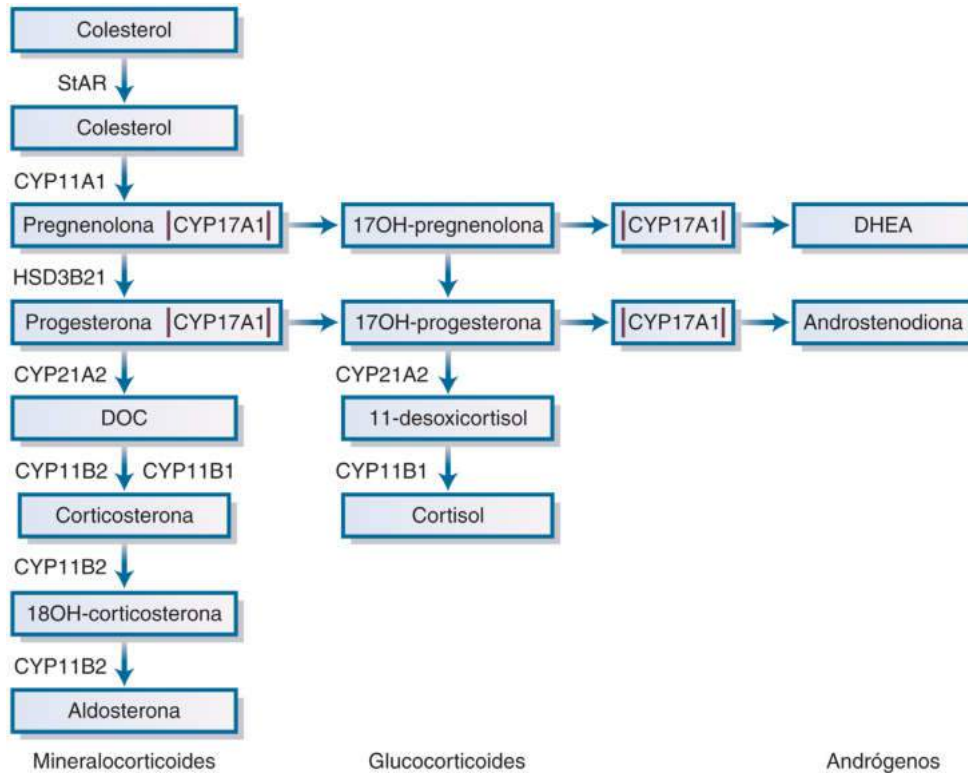
Deficiencia de 11 β -hidroxilasa

La deficiencia de 11 β -hidroxilasa justifica hasta el 7% de todos los casos de HSC y su incidencia es de 1 por 100.000 partos vivos.⁴⁵¹ Este trastorno se debe a mutaciones del gen de la 11 β -hidroxilasa (*CYP11B1*) que determinan la pérdida de actividad enzimática y el bloqueo en la conversión del 11-desoxicortisol hacia cortisol. El gen *CYP11B1* se ubica en el cromosoma 8q24.3, a unas 40 kilobases del gen altamente homólogo de la aldosterona sintasa (*CYP11B2*).⁴⁵¹ Se ha demostrado que las mutaciones inactivadoras de *CYP11B1* se reparten por toda la región codificadora, formada por nueve exones. Se han descrito conglomerados de mutación en los exones 2, 6, 7 y 8,^{415,451} pero no existen verdaderos puntos calientes, como en la deficiencia de 21-hidroxilasa. Casi todas las mutaciones notificadas se siguen de una actividad nula o casi nula de la enzima 11 β -hidroxilasa

y solo se han notificado algunos casos de deficiencia de 11 β -hidroxilasa leve o no clásica.⁴⁵²⁻⁴⁵⁴

La desaparición de la retroalimentación negativa del cortisol y el exceso de andrógenos suprarrenales mediado por la ACTH son característicos de la deficiencia de 11 β -hidroxilasa (fig. 15.37). Por eso, los rasgos clínicos se parecen mucho a los de las formas virilizantes simples de la deficiencia de 21-hidroxilasa (TDS 46,XX con virilización de los genitales externos y ambigüedad sexual); de nuevo, los casos más leves se manifiestan en las fases tardías de la infancia o incluso primeras de la vida adulta. La principal diferencia con la deficiencia de 21-hidroxilasa es la hipertensión, supuestamente secundaria al efecto mineralocorticoide del exceso de DOC. No obstante, no existe una buena correlación entre la secreción de DOC y la presencia de hipertensión, y se ha descrito una pérdida inexplicable de sales de algunos pacientes durante las primeras etapas de la vida. En este contexto clínico, el diagnóstico se puede hacer midiendo los valores de 11-desoxicortisol estimulados tras Synacthen, que deben ser mayores de 52 nmol/l (> 1.800 ng/dl) y, a menudo, mucho más altos.⁴⁵⁵ Las concentraciones basales de 17OHP suelen aumentar, pero a veces se mantienen dentro de la normalidad en las primeras semanas de vida.⁴⁵⁵

El tratamiento consiste en la sustitución de glucocorticoides; al reducirse la secreción de DOC, aumenta la actividad plasmática de la renina, que se encuentra disminuida en condiciones basales, hasta el intervalo normal. En general, para suprimir el hiperandrogenismo se necesitan dosis mayores de glucocorticoides que en la deficiencia de



• **Figura 15.38** Hiperplasia suprarrenal congénita asociada a deficiencia de 17α -hidroxilasa. Se altera la síntesis normal de cortisol y la concentración de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) aumenta por la desaparición de la inhibición normal por retroalimentación negativa, con lo que los precursores esteroideos suprarrenales proximales al bloqueo se elevan. El exceso de mineralocorticoides suele relacionarse con un exceso de desoxicorticosterona (DOC). Como también falta la actividad 17α -hidroxilasa gonadal, se altera de manera grave la secreción de esteroides sexuales aparte de la secreción suprarrenal de andrógenos, con lo que aparece hipogonadismo. CYP, citocromo P450; DHEA, deshidroepiandrosterona; HSD, hidroxisteroide deshidrogenasa; StAR, proteína reguladora aguda esteroideogénica.

21-hidroxilasa; en ocasiones, hay que añadir un antihipertensivo. El tratamiento antihipertensivo debe comenzarse en una etapa temprana para evitar la exposición excesiva a los glucocorticoides.

Deficiencia de 17α -hidroxilasa

La deficiencia de 17α -hidroxilasa es menos frecuente que la 11β -hidroxilasa, excepto en Brasil.⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁹ Las mutaciones dentro del gen *CYP17A1* impiden la síntesis de cortisol (actividad 17α -hidroxilasa), andrógenos suprarrenales (actividad $17,20$ -liasa) y esteroides gonadales (fig. 15.38). Por eso, a diferencia de la deficiencia de 21 -y 11β -hidroxilasa, la deficiencia de 17α -hidroxilasa produce una insuficiencia suprarrenal y gonadal y causa un TDS $46,XY$. La misma enzima es expresada en las glándulas suprarrenales y las gónadas, y posee actividades de 17α -hidroxilación y $17,20$ -liasa, pero se conocen muy pocos casos de deficiencia aislada de $17,20$ -liasa.^{457,460,461} La desaparición de la retroalimentación negativa hace que aumente la secreción de los esteroides proximales al bloqueo y se potencie la síntesis de mineralocorticoides. La corticosterona tiene una actividad glucocorticoide más débil que el cortisol, pero el exceso de corticosterona suele prevenir las crisis suprarrenales. La acumulación de corticosterona y DOC causa una hipertensión hipopotasémica grave. La deficiencia de esteroides sexuales por la falta de actividad $17,20$ -liasa explica el TDS $46,XY$ que se manifiesta por la infravirilización de los recién nacidos del sexo masculino y por la amenorrea primaria de los pacientes $46,XX$. La pubertad no aparece debido al hipogonadismo hipergonadótropo en ambos sexos.⁴⁵⁸

La enzima 17α -hidroxilasa es una enzima microsómica de tipo II del citocromo P450 que requiere la transferencia de electrones desde el NADPH por vía de POR para su actividad catalítica.²⁷ Para la catálisis eficiente de la reacción de la $17,20$ -liasa, el complejo P450 $17A1$ -POR precisa la interacción alostérica adicional con el citocromo b_5 .^{460,462} El gen *CYP17A1* se compone de ocho exones y está ubicado en el cromosoma $10q24.3$. Se han descrito varias mutaciones diferentes y no hay indicios de ningún punto caliente.^{415,463} Las actividades hidroxilasa/liasa relativas de las mutantes de P450 $17A1$ varían en los análisis funcionales *in vitro*, pero no existe ninguna correlación con el fenotipo clínico. Los pacientes con una deficiencia clínica pura de $17,20$ -liasa presentan mutaciones P450 $17A1$, que merman de manera selectiva la actividad $17,20$ -liasa.^{460,461,464} Las mutaciones que producen una deficiencia aislada de $17,20$ -liasa se localizan dentro de la región de la molécula P450 $17A1$ que supuestamente interacciona con el cofactor citocromo b_5 , alterando de este modo la transferencia de electrones desde POR hasta P450 $17A1$, en concreto, para la conversión de la 17 -hidroxipregnenolona en DHEA.^{460,464}

El diagnóstico suele establecerse en el momento de la pubertad después de que el paciente acuda con hipertensión, hipopotasemia e hipogonadismo hipergonadótropo, este último debido a la falta de actividad de P450 $17A1$ dentro de las gónadas y a una esteroidogénesis gonadal anómala. El resultado es una elevación de los niveles de LH y FSH. Las mujeres (XX) sufren amenorrea primaria con ausencia de caracteres sexuales, mientras que los sujetos $46,XY$ presentan un TDS con genitales externos femeninos, pero ausencia de útero y trompas

de Falopio. Hay que extraer los testículos intraabdominales debido al riesgo de neoplasias malignas y educar, en general, a estos pacientes como mujeres.

La sustitución de glucocorticoides revierte la supresión del sistema renina-angiotensina inducida por la DOC y baja la presión arterial. A partir de la pubertad se precisa sustitución adicional con esteroides sexuales.

Deficiencia de P450 oxidoreductasa: deficiencias aparentes combinadas de 17 α -hidroxilasa y 21-hidroxilasa

Se han descrito muy pocos casos con manifestaciones bioquímicas de una aparente deficiencia combinada de 17 α -hidroxilasa y 21-hidroxilasa.⁴⁶⁵ El análisis por cromatografía de gases/espectrometría de masas de la orina revela un patrón característico: elevación de los metabolitos de la pregnenolona y la progesterona, leve aumento de los metabolitos de la corticosterona, aumento en la excreción de pregnanetriolona y disminución de los andrógenos (v. fig. 15.4). Las madres embarazadas de un bebé afectado presentan un estriol sérico bajo y un perfil característico de esteroides en orina que facilita el diagnóstico bioquímico prenatal.^{466,467} El análisis limitado de los esteroides en el suero solo puede llevar a errores diagnósticos.⁴⁶⁸ La secreción basal de cortisol parece normal, pero la mayoría de los pacientes, si no todos, tienen una respuesta insuficiente del cortisol a la estimulación con Synacthen y precisan, por esta razón, sustitución con glucocorticoides. La alteración de la actividad 17,20-liasa determina una síntesis defectuosa de andrógenos y los bebés afectados suelen nacer con infravirilización. Casi todas las niñas con deficiencia nacen con genitales virilizados. Así pues, los pacientes pueden presentar un TDS 46,XY o 46,XX, o un desarrollo adecuado de los genitales externos. Después del nacimiento, la virilización no avanza y las concentraciones circulantes de andrógenos suelen bajar. Algunas madres experimentan signos de virilización en la mitad del embarazo si el bebé está afectado; esta manifestación remite casi siempre después del parto, lo que denota un exceso intrauterino de andrógenos.⁴⁶⁶ Aparte de estas características de la HSC, los niños enfermos pueden también presentar malformaciones óseas, como hipoplasia del esqueleto medio de la cara, craneosinostosis y sinostosis radiohumeral, que en ocasiones cumplen con los criterios de síndrome de malformación congénita de Antley-Bixler.^{469,470} El fenotipo óseo de los pacientes afectados con deficiencia de POR se suele explicar por la alteración en la biosíntesis del colesterol, en concreto, de la 14 α -lanosterol desmetilasa dependiente de POR (P450 51A1).

La paradoja de la virilización fetal con una deficiencia hormonal en la vida posnatal podría estar mediada por una vía recién descubierta de la «puerta trasera», usada para la síntesis de andrógenos en la vida fetal, que no depende de la androstenodiona ni de la testosterona como producto intermedio.⁴⁷⁰⁻⁴⁷² Al parecer, el desarrollo puberal en la deficiencia de POR está dominado por las secuelas de la deficiencia de esteroides sexuales,⁴⁷² y la mayoría de los pacientes precisan sustitución de las hormonas sexuales. No se ha establecido la incidencia global de la deficiencia de POR. Sin embargo, se ha comunicado un número bastante alto de casos de deficiencia de POR poco después de que se describiera, por primera vez, la causa molecular de la enfermedad.^{472,473}

El gen *POR* se localiza en el cromosoma 7q11.2 y está formado por 15 exones traducidos que abarcan 32,9 kilobytes y cifran una proteína de 680 aminoácidos. Se han notificado diversas mutaciones inactivadoras de *POR*, incluidas mutaciones de sentido erróneo, del marco de lectura, y por corte y empalme. La mutación más habitual en los caucásicos es A287P, mientras que la mutación fundadora más frecuente en la población japonesa es R457H. Todos los pacientes portadores de mutaciones *POR* que resultan parcialmente inactivadores o que producen una pérdida importante de la función solo se manifiestan

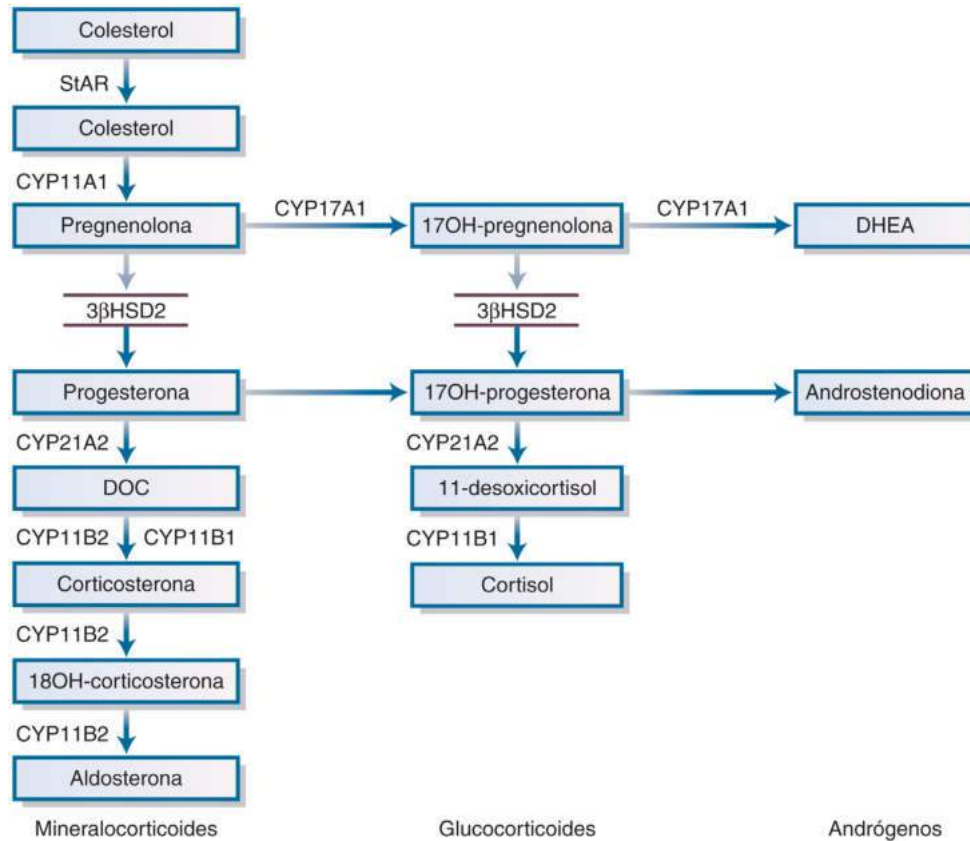
en un estado heterocigótico compuesto. Las mutaciones homocigóticas con pérdida completa de la función probablemente no resultan viables, tesis que apoya la falta de viabilidad de la delección completa del gen *POR* en el modelo murino.⁴⁷⁴

Deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

En esta forma rara de HSC se altera la secreción de todas las categorías de esteroides suprarrenales y ováricos por mutaciones del gen *HSD3B2*, que cifra la 3 β HSD2.^{475,476} Se conocen dos isoformas de 3 β HSD, codificadas por *HSD3B1* y *HSD3B2*, respectivamente. El gen *HSD3B2* se ubica en el cromosoma 1p13.1 y está formado por cuatro exones. 3 β HSD2 se expresa sobre todo en las glándulas suprarrenales y en las gónadas, mientras que 3 β HSD1 lo hace en la placenta y de manera casi ubicua en los tejidos periféricos diana.^{28,476} La enzima 3 β HSD2 cataliza tres reacciones clave para la esteroidogénesis suprarrenal: la conversión de los esteroides Δ^5 pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona y DHEA en los esteroides Δ^4 progesterona, 17OHP y androstenodiona, respectivamente. La deficiencia de 3 β HSD2 afecta a las tres vías de las hormonas esteroideas (es decir, mineralocorticoides, glucocorticoides y esteroides sexuales).

El espectro clínico ofrece una gran variedad de expresión de la enfermedad. En general, el trastorno debuta en las fases iniciales de la lactancia por insuficiencia suprarrenal. La falta de secreción de mineralocorticoides origina una pérdida de sales que, no obstante, se halla ausente del 30 al 40% de las ocasiones (fig. 15.39). Como sucede con la deficiencia de 21-hidroxilasa, la falta de pérdida salina puede demorar la presentación hasta la infancia o la pubertad y determina formas que oscilan desde una variante grave con pérdida de sales, acompañada, o no, de ambigüedad genital de los varones recién nacidos afectados, hasta la pubarquía prematura aislada de lactantes y niños de ambos sexos y una variante rara no clásica que se manifiesta por hirsutismo e irregularidades menstruales. En general, los datos funcionales y bioquímicos coinciden estrechamente con el fenotipo expresado por los pacientes con la forma de deficiencia de 3 β HSD2 sin pérdida de sales. Sin embargo, hay cierta variabilidad y se han detectado mutaciones idénticas del gen *HSD3B2* entre pacientes que pierden sales y que no lo hacen.^{475,476} La correlación entre la alteración de la diferenciación sexual y la pérdida de sales es pobre. El espectro de desarrollo genital varía en ambos sexos. Como la enzima 3 β HSD2 también se expresa dentro de las gónadas, los varones pueden presentar un TDS 46,XY que explica el aspecto femenino de los genitales externos. Sin embargo, la mayoría de los enfermos presentan hipospadias, y algunos, incluso genitales masculinos normales. El desarrollo genital de las mujeres puede resultar normal, aunque suele haber signos de virilización leve, quizá por la mayor secreción suprarrenal de DHEA, que se transforma en testosterona en la periferia. Se ha descrito una forma no clásica entre pacientes con pubarquía prematura y un fenotipo de tipo SPQO (es decir, hirsutismo, oligomenorrea/amenorrea).⁴⁷⁷

Como la actividad de la enzima 3 β HSD1, presente en los tejidos periféricos, se encuentra intacta, los niveles circulantes de los esteroides Δ^4 (progesterona, 17OHP, androstenodiona) pueden hallarse normales (o incluso elevados). Sin embargo, el diagnóstico se establece por el cociente elevado entre los esteroides Δ^5 (pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, DHEA) y los esteroides Δ^4 en el plasma o en la orina. Se han mejorado los criterios hormonales para el diagnóstico de la deficiencia 3 β HSD2 basados en la genotipificación del gen *HSD3B2*. Las concentraciones de 17-hidroxipregnenolona y los cocientes entre 17-hidroxipregnenolona y cortisol en condiciones basales y la estimulación con ACTH poseen el valor discriminatorio máximo para separar a los pacientes con deficiencia de 3 β HSD2 de los que tienen anomalías bioquímicas más leves que, de ordinario, no muestran mutaciones *HSD3B2*.^{478,479}



• **Figura 15.39** Hiperplasia suprarrenal congénita asociada a deficiencia de 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (3β HSD2), que determina una deficiencia de cortisol y una deficiencia variable de mineralocorticoides. También desaparece la actividad gonadal de 3β HSD2, lo cual da lugar a un trastorno del desarrollo sexual 46,XY y a hipogonadismo o amenorrea primaria en las mujeres. La virilización femenina puede deberse a la actividad 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1. *DOC*, desoxicorticosterona; *DHEA*, deshidroepiandrosterona; *StAR*, proteína reguladora aguda esteroidogénica.

Deficiencia de StAR: hiperplasia suprarrenal congénita lipóide

Las mutaciones del gen que cifra *StAR* impiden el transporte del colesterol desde la membrana mitocondrial externa a la interna de los tejidos esteroidogénicos. El transporte de colesterol independiente de *StAR* solo sucede a una velocidad reducida. El resultado es deficiencia de todas las hormonas esteroideas suprarrenales y gonadales.^{24,480} Las glándulas suprarrenales suelen aumentar llamativamente de tamaño y se cargan de lípidos; antes de que se caracterizara el *StAR*, este trastorno se denominaba *hiperplasia suprarrenal congénita lipóide*.⁴⁸⁰ La deficiencia de *StAR* suprime de manera intensa, pero incompleta, la síntesis de pregnenolona. Se acumulan ésteres de colesterol bajo el tono acentuado de la estimulación con ACTH. Por eso, la acumulación de lípidos empeora la disfunción y determina una destrucción de las células suprarrenales. La presentación se caracteriza por insuficiencia suprarrenal aguda en el período natal, y los varones muestran un TDS 46,XY por la ausencia de esteroides gonadales.

La forma más grave de este trastorno se manifiesta por TDS 46,XY e insuficiencia suprarrenal combinada. En el período neonatal o a las pocas semanas de vida suele aparecer una pérdida de sales, pero también puede hacerlo más tarde. Las mujeres a veces presentan un desarrollo espontáneo de la pubertad. Se ha descrito una forma más leve de deficiencia de *StAR* en sujetos 46,XY con virilización normal que experimentan insuficiencia suprarrenal en la primera infancia.⁴⁸¹ El tratamiento se basa en la sustitución de glucocorticoides y mineralocorticoides y, en las etapas posteriores de la vida, de hormonas sexuales.

Deficiencia de la enzima P450 que escinde la cadena lateral

La deficiencia de la enzima $P450_{sc}$ ($P450_{11A1}$) es un defecto congénito raro de la esteroidogénesis. Anteriormente se creía que estas mutaciones no resultarían viables, porque el mantenimiento del embarazo humano depende de la progesterona producida por la porción fetal de la placenta desde el segundo trimestre. La deficiencia de $P450_{11A1}$ se manifiesta en clínica y bioquímica por signos y síntomas similares a los de la deficiencia de *StAR*, si bien en los pacientes el tamaño de las glándulas suprarrenales no aumenta.⁴⁸²⁻⁴⁸⁴ Dependiendo de la alteración funcional de $P450_{11A1}$, el espectro de la presentación clínica varía desde un TDS 46,XY con insuficiencia suprarrenal grave en el período neonatal hasta hipospadias y criptorquidia y manifestaciones posteriores de insuficiencia suprarrenal durante la infancia.⁴⁸⁵ Las concentraciones de todas las hormonas esteroideas descienden, en consonancia con la menor conversión de colesterol en pregnenolona. Se precisa tratamiento sustitutivo con glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas sexuales.

Deficiencia de cortisona reductasa

Las glándulas suprarrenales se hiperplasian en la deficiencia de cortisona reductasa por una estimulación de la ACTH secundaria al defecto en el metabolismo del cortisol más que a un defecto intrínseco de la propia glándula.^{135,486,487} Los pacientes con este trastorno sufren un defecto en la conversión de la cortisona hacia cortisol,

TABLA 15.24 Causas de la deficiencia de mineralocorticoides

Enfermedad de Addison
Hipoplasia suprarrenal
Hiperplasia suprarrenal congénita (deficiencias de 21-hidroxilasa y 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa)
Seudohipoaldosteronismo de tipos I y II
Hipoaldosteronismo hiporreninémico
Defectos en la biosíntesis de aldosterona
Inducida por medicamentos

lo que apunta a una inhibición de la actividad 11-oxorreductasa y, en consecuencia, una inhibición de 11 β HSD1 (v. fig. 15.12). El aclaramiento del cortisol se eleva y, por este motivo, la secreción de ACTH aumenta para mantener las concentraciones del cortisol circulante dentro de la normalidad, aunque a expensas de un exceso de andrógenos suprarrenales. Las pacientes femeninas acuden con hirsutismo, irregularidades menstruales, alopecia androgénica o una combinación de estos rasgos, y los varones, con pubarquia prematura. Se ha utilizado, con cierto éxito, el tratamiento con dexametasona para reducir la ACTH y controlar el hiperandrogenismo de estos enfermos. Los tetrahidrometabolitos del cortisol y la cortisona en orina consisten casi exclusivamente en THE, con muy poco o ningún THF o alo-THF detectables; el cociente entre THF + alo-THF y THE es inferior a 0,05 (intervalo de referencia: 0,8-1,3). Las bases moleculares de la deficiencia de cortisona reductasa son mutaciones inactivadoras de la hexosa-6-fosfato deshidrogenasa (H6PDH)⁴⁸⁷ y mutaciones negativas dominantes de 11 β HSD1.⁴⁸⁸ La H6PDH, ubicada en el retículo endoplásmico, cataliza la conversión de la glucosa-6-fosfato en glucosa-6-fosfogluconato, con lo que se genera NADPH, crucial para conferir actividad oxorreductasa a 11 β HSD1.

Los pacientes con SPQO comparten muchas de las características clínicas de la deficiencia de cortisona reductasa. Los indicios apuntan a una tasa de secreción más alta de cortisol en el SPQO, probablemente por un defecto en la conversión de cortisona hacia cortisol, pero no hay consenso sobre los cocientes THF + alo-THF a THE.⁴⁸⁹ Los estudios de asociación con marcadores polimórficos de un solo nucleótido en los genes *HSD11B1* y *H6PDH* han resultado, en gran parte, negativos.

Deficiencia de mineralocorticoides

Los síndromes de deficiencia de mineralocorticoides se enumeran en la tabla 15.24 y se pueden dividir en congénitos y adquiridos. La deficiencia de mineralocorticoides ocurre en algunas variantes de HSC y con otras causas de insuficiencia suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison, HSC).

Defectos primarios en la biosíntesis de aldosterona: deficiencia de aldosterona sintasa

Antes de que se caracterizara el gen *CYP11B2* se conocían dos enfermedades: la deficiencia de corticosterona metiloxidasa de tipo I (CMO I) y la deficiencia de corticosterona metiloxidasa de tipo II (CMO II).⁴⁹⁰ Posteriormente se comprobó que estas dos variantes obedecían a mutaciones de la aldosterona sintasa (P450 11B2), y hoy se denominan deficiencia de aldosterona sintasa de tipos I y II, respectivamente.⁴⁹¹ La aldosterona sintasa cataliza los tres pasos terminales de la biosíntesis de aldosterona: 11 β -hidroxilación de DOC hacia corticosterona, 18-hidroxilación hacia 18-hidroxicorticosterona y 18-oxidación hacia aldosterona. Los pacientes con una deficiencia de aldosterona sintasa de tipo I muestran cifras bajas o normales de 18-hidroxicorticosterona, pero indetectables de aldosterona (o de la tetrahidroaldosterona en orina), mientras que los que tienen la variante de tipo II tienen concentraciones altas de

18-hidroxicorticosterona y solo algo bajas o incluso normales de aldosterona. Esto hace pensar en un bloqueo exclusivo del paso terminal de 18-oxidación y en una cierta actividad residual de la aldosterona sintasa. No se conoce bien la justificación del fenotipo bioquímico variable, sobre todo ahora que se ha descubierto la misma mutación de aldosterona sintasa en ambas variantes. Es posible que la variación fenotípica refleje variantes polimórficas del producto residual y normal del gen *CYP11B1*, la 11 β -hidroxilasa.

Las dos variantes son raras y se heredan como un rasgo autosómico recesivo.⁴⁹¹ En general, el trastorno se presenta en vida neonatal por una crisis de pérdida salina con deshidratación intensa, vómitos, y falta de crecimiento y medro. Se observan hiperpotasemia, acidosis metabólica, deshidratación e hiponatremia. La actividad plasmática de la renina se eleva y las cifras plasmáticas de aldosterona están reducidas. La concentración plasmática de 18-hidroxicorticosterona, el cociente entre 18-hidroxicorticosterona y aldosterona en el plasma y la concentración de sus metabolitos en orina permiten diferenciar el tipo I del tipo II. Conforme crece el niño, el trastorno va disminuyendo, por lo común, de intensidad; de hecho, entre los niños mayores, adolescentes y adultos puede hallarse el patrón de anomalías esteroideas descritas y persistir a lo largo de la vida sin ninguna manifestación clínica.

Los enfermos con deficiencia de P450 11B2 suelen responder perfectamente a la 9 α -fludrocortisona (dosis inicial de 150 μ g/m² y día para recién nacidos y lactantes) y también a los suplementos salinos. Los pacientes con fallo de crecimiento y pubertad responden de ordinario con un estirón satisfactorio. Los electrolitos, a menudo, se normalizan de forma espontánea a la edad de 3 a 4 años. Sin embargo, sin tratamiento, los pacientes corren un riesgo significativo de retraso del crecimiento, aunque también puede haber una normalización espontánea de este. Los adultos suelen encontrarse asintomáticos, pero son más vulnerables a la pérdida de sales. Rara vez, el trastorno debuta en la vida adulta.⁴⁹² El tratamiento con mineralocorticoides en las etapas posteriores de la vida se debe individualizar.

Hipoaldosteronismo postsuprarrenalectomía

La zona glomerular contralateral de un paciente con un aldosteronoma unilateral (síndrome de Conn) suele estar atrofiada. Si no se revierte la expansión crónica de volumen en el preoperatorio, el paciente acaba con una hiperpotasemia e hipotensión graves, que se extienden varios días o semanas después de la suprarrenalectomía. Este efecto se exacerba con el uso preoperatorio de espironolactona y es más probable con edad avanzada, insuficiencia renal y proteinuria.⁴⁹³ La espironolactona posee una larga semivida y se debe suspender de 2 a 3 días antes de la operación para minimizar el riesgo de la deficiencia postoperatoria de mineralocorticoides.

Defectos en la acción de la aldosterona:seudohipoaldosteronismo

El seudohipoaldosteronismo (SHA) es un trastorno hereditario raro, con pérdida de sales, descrito inicialmente por Cheek y Perry en 1958 como una respuesta defectuosa de los túbulos renales a los mineralocorticoides durante la lactancia. Los pacientes sufren deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica y fallo de medro en el período neonatal, a pesar de una filtración glomerular normal y de unas funciones renal y suprarrenal conservadas.⁴⁹⁴ Las concentraciones de renina y de aldosterona en el plasma se elevan de forma llamativa. Si el paciente no responde al tratamiento mineralocorticoide, ha de sospecharse un seudohipoaldosteronismo.

El SHA de tipo I se puede dividir en dos trastornos diferentes según sus características fisiológicas y genéticas: la forma renal de SHA se hereda como un rasgo autosómico dominante; existe una forma generalizada y autosómica recesiva de SHA. La forma autosómica dominante es, en general, menos grave; el estado clínico mejora casi siempre de manera espontánea en los primeros años

de vida, lo cual permite la retirada de la medicación. En cambio, la forma autosómica recesiva produce un trastorno multiorgánico con resistencia de los riñones, glándulas sudoríparas y salivales, y mucosa cólica a los mineralocorticoides. El trastorno no mejora de manera espontánea con la edad y suele resultar más grave que la forma autosómica dominante.

La base de la forma autosómica dominante del SHA se explica por las mutaciones dominantes negativas, inactivadoras del receptor de mineralocorticoides (hMR, NR3C2).^{494,495} En cambio, las mutaciones inactivadoras de la subunidad α y, en menor medida, de las subunidades β y γ del canal epitelial de sodio (ENaC) justifican la forma generalizada y autosómica recesiva de resistencia a los mineralocorticoides.^{496,497} (En efecto, este es el estado opuesto al síndrome de Liddle; v. capítulo 16.) La pérdida generalizada de la actividad ENaC da lugar a una pérdida renal de sales (como se ve en la forma renal), además de a infecciones respiratorias recidivantes y dificultad respiratoria neonatal, colelitiasis y polihidramnios.

El SHA de tipo I (SHA-I) ofrece resistencia al tratamiento mineralocorticoide, por lo que el tratamiento convencional se basa en suplementos de sal (2-8 g/día), en forma de cloruro sódico y bicarbonato sódico, y también en resinas de intercambio catiónico. Esta suplementación corrige, de ordinario, el desequilibrio bioquímico. No obstante, si el enfermo manifiesta signos de hiperpotasemia grave, puede estar indicada la diálisis peritoneal. Se ha descrito hipercalcemia en algunos casos de SHA-I. El ciclo recomendado de tratamiento para estos pacientes suele consistir en indometacina o hidroclorotiacida. Se cree que la indometacina actúa reduciendo la velocidad de filtración glomerular o inhibiendo el efecto de la prostaglandina E_2 sobre los túbulos renales. Se ha comprobado que la indometacina induce la poliuria, la pérdida de sodio y la hipercalcemia. La hidroclorotiacida se ha utilizado para disminuir la hiperpotasemia y reducir la hipercalcemia en los pacientes con un SHA-I.

En la forma autosómica dominante o renal de SHA-I, los signos y síntomas disminuyen con la edad, pero estos pacientes suelen precisar suplementos de sal durante los 2-3 primeros años de vida. En el tipo autosómico recesivo multiorgánico suele aparecer resistencia al tratamiento con cloruro sódico o fármacos que reducen las concentraciones séricas de potasio, e incluso puede producirse la muerte por hiperpotasemia en la lactancia. Los enfermos con SHA-I y afectación multiorgánica requieren, a menudo, cantidades muy altas de sal en la dieta (hasta 45 g de NaCl al día). La carbenoxolona, un derivado del ácido glicirretínico contenido en el regaliz, se ha utilizado con resultados discretos para reducir la cuantía elevada de sal dietética que precisan los pacientes con SHA-I renal. La carbenoxolona actúa inhibiendo la actividad 11β HSD2 y permite que el cortisol no metabolizado se una y active los receptores mineralocorticoides de forma similar a la aldosterona.⁴⁹⁸ La carbenoxolona no ha surtido efecto entre los pacientes con SHA-I multiorgánico.

Se han descrito otras dos variantes de SHA, los tipos II y III. El tipo II o síndrome de Gordon constituye un término desafortunado. Los pacientes con el síndrome de Gordon comparten ciertos rasgos del SHA-I, en particular hiperpotasemia y acidosis metabólica, pero presentan retención de sal con hipertensión leve y una actividad plasmática de renina reducida más que pérdidas salinas. Este estado se explica por mutaciones de la familia de las serina/treonina cinasas (WNK1 y WNK4) que aumentan la expresión de estas proteínas, con activación del cotransportador de cloruro de sodio sensible a las tiacidas en los tubos colectores corticales y medulares.⁴⁹⁹ Este estado representa exactamente el polo antagónico del síndrome de Gitelman y no constituye una verdadera forma de SHA.

El SHA de tipo III es una forma adquirida y, de ordinario, pasajera de resistencia a los mineralocorticoides que se da entre pacientes con nefropatías, incluidas las de origen obstructivo e infeccioso, y entre los que tienen pérdidas excesivas de sal a través del tubo digestivo o de la piel. El rasgo patognomónico de este estado es el descenso de la

velocidad de filtración glomerular. Se desconoce la causa, pero se ha propuesto un aumento de la resistencia a la aldosterona mediado por el factor de crecimiento transformante β (TGF- β).

Hipoaldosteronismo hiporreninémico

La angiotensina II es el estímulo clave para la secreción de aldosterona y el daño o el bloqueo del sistema renina-angiotensina pueden ocasionar una deficiencia de mineralocorticoides. Diversas enfermedades renales se han asociado con un daño del aparato yuxtglomerular y la deficiencia subsiguiente de renina. Estas son el lupus eritematoso diseminado, el mieloma, la amiloidosis, el sida y el daño asociado al uso de antiinflamatorios no esteroideos, pero la causa más frecuente (> 75% de los casos) es la nefropatía diabética.^{500,501}

El cuadro habitual es el de un paciente mayor con hiperpotasemia, acidosis y alteración leve o moderada de la función renal. La actividad plasmática de la renina y la concentración de aldosterona disminuyen y dejan de responder al descenso del sodio, la postura erecta o la administración de furosemida. Contrariamente a la insuficiencia suprarrenal, la presión arterial del paciente se encuentra normal o elevada y no hay hipotensión postural. También aparecen debilidad muscular y arritmias cardíacas. Otros factores contribuyen a la hiperpotasemia, como el uso de diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio, la deficiencia de insulina y el uso de β -bloqueantes o inhibidores de la prostaglandina sintetas, que inhiben la liberación de renina.

El tratamiento de la deficiencia primaria de renina se realiza con fludrocortisona en primera instancia y restricción dietética de potasio. Sin embargo, estos pacientes no tienen una disminución salina y pueden experimentar hipertensión con la fludrocortisona. Por esta razón, parece razonable añadir un diurético del asa, como la furosemida. Se aumenta así la excreción de ácido y mejora la acidosis metabólica.

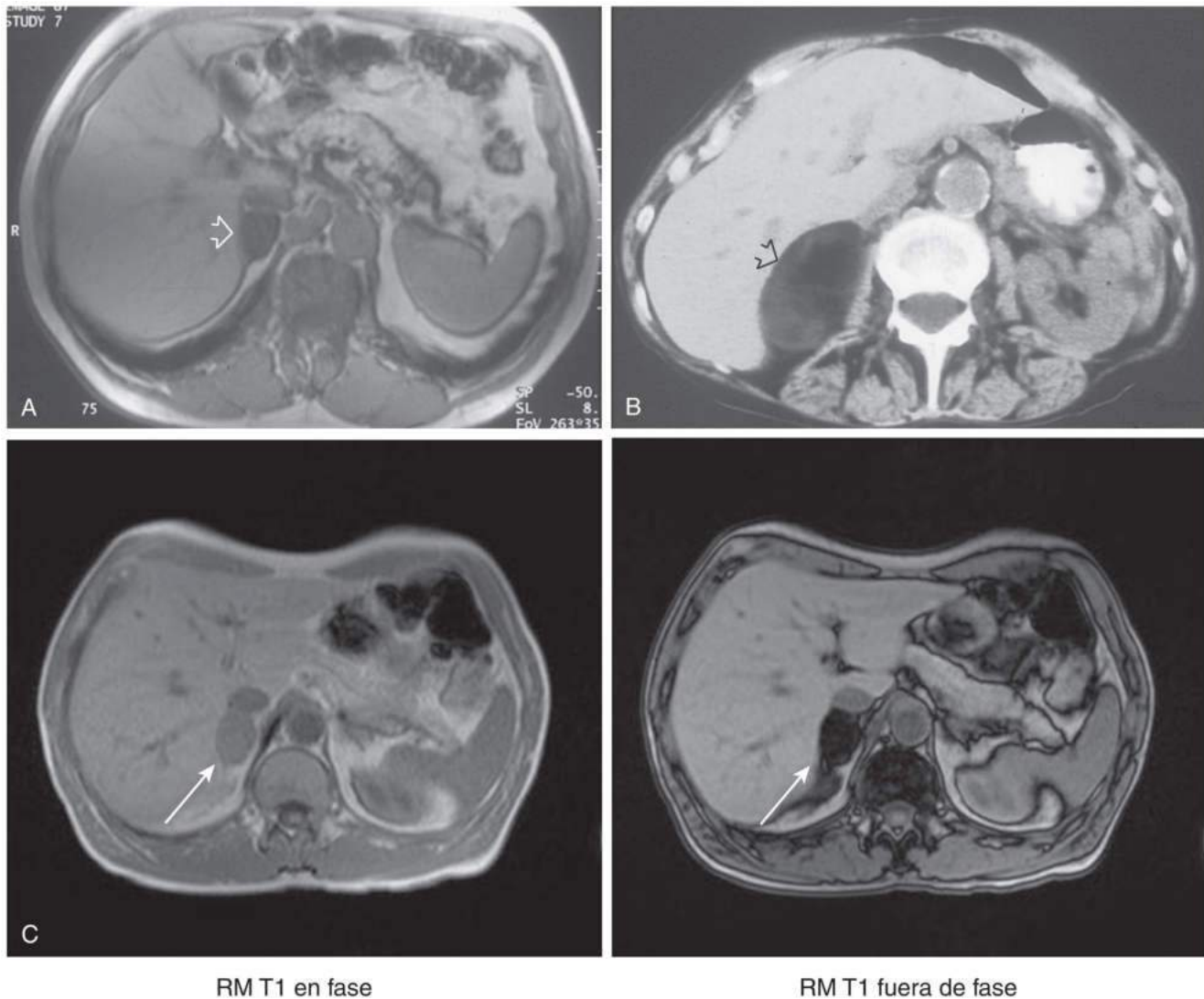
Adenomas, incidentalomas y carcinomas suprarrenales

Adenomas

Los adenomas suprarrenales que secretan cortisol se comentaron con anterioridad, y los adenomas que secretan aldosterona (síndrome de Conn) se exponen en el capítulo 16. Los adenomas suprarrenales benignos virilizantes puros son muy raros. Casi todos los casos se producen en el sexo femenino; el trastorno masculino generalmente se reconoce en la infancia, en la que se presenta como pubertad precoz y una edad ósea acelerada. Estos tumores deben incluirse dentro del diagnóstico diferencial de la HSC de pacientes si aparecen durante la infancia. La mayoría de las mujeres muestran manifestaciones antes de la menopausia: hirsutismo intenso, voz grave y amenorrea. El 80% tiene clitoromegalia. La testosterona se eleva, de ordinario, de forma llamativa, y los niveles de gonadotropinas no siempre disminuyen. La cortisoluria libre es, por definición, normal. Los tumores tienen un tamaño variable y el tratamiento es quirúrgico. En el postoperatorio mejoran siempre las características clínicas y retorna la menstruación normal.⁵⁰²

Incidentalomas

Las masas suprarrenales descubiertas de forma casual se han convertido en un problema clínico asiduo. Se descubre una masa suprarrenal hasta en el 4% de los pacientes estudiados por una enfermedad no suprarrenal.⁵⁰³ Los incidentalomas no resultan frecuentes en las personas menores de 30 años, pero su frecuencia aumenta con la edad; afectan con más frecuencia a mujeres, generalmente en la sexta y séptima décadas de la vida. Hay dos cuestiones clínicas importantes: ¿se trata de una lesión funcionante (es decir, secretora de hormonas)? y ¿es maligna la lesión? La mayoría de los incidentalomas son adenomas de la corteza suprarrenal, pero, a veces, representan mielolipomas, hamartomas o



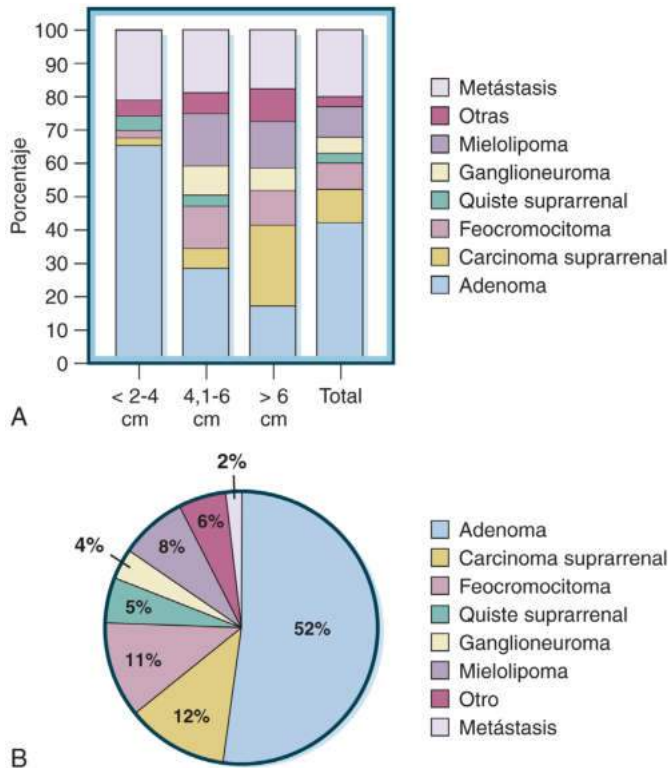
• **Figura 15.40** A. Incidentaloma suprarrenal (*flecha*) descubierto en una mujer estudiada por dolor abdominal. B. Mielolipoma suprarrenal derecho descubierto de manera casual (*flecha*). C. Desplazamiento químico en la RM de los incidentalomas suprarrenales que muestra pérdida de señal (*flecha*) para imagen en fuera de fase, datos compatibles con benignidad.

infiltraciones granulomatosas de la glándula que producen un aspecto característico en la TC/RM (fig. 15.40). Los tumores funcionantes con un fenotipo clínico claro (los feocromocitomas y los secretores de cortisol, aldosterona o esteroides sexuales) y los carcinomas dan cuenta de un 4% de todos los incidentalomas. Además, se sabe que algunos incidentalomas producen una secreción hormonal anómala sin manifestaciones clínicas evidentes de exceso hormonal. El ejemplo mejor conocido es el denominado síndrome de Cushing subclínico, que ocurre hasta en un número del 20 al 30% de los pacientes con incidentalomas corticoadrenales.⁵⁰³⁻⁵⁰⁵ Se debate cuál es la mejor modalidad bioquímica de caracterizar este fenómeno; la medida más aceptada es la determinación del cortisol sérico tras la prueba con dexametasona. Los valores de corte varían. La Sociedad Europea de Endocrinología y la Red Europea para el Estudio de los Tumores Suprarrenales (ENSAT) han publicado guías para el diagnóstico y el manejo.⁵⁰⁶ Cuando se prueba un hipercortisolismo bioquímico excesivo, de bajo grado, se observa un mayor aumento en la prevalencia de diabetes, obesidad, hipertensión, nuevos episodios cardiovasculares, osteoporosis y mortalidad. Sin embargo, en ningún estudio prospectivo se ha demostrado que el adenoma suprarrenal sea la causa de las complicaciones halladas, pues estas prevalecen mucho en la población

coetánea. La intervención mediante suprarrenalectomía ha surtido cierto efecto, en particular, una presión arterial más baja, pero las investigaciones efectuadas tenían en gran medida un carácter retrospectivo y altamente selectivo, por lo que el abordaje deberá siempre individualizarse y atenerse a la práctica clínica actual.

El resultado es que todos los pacientes a los que se descubre de forma casual una masa suprarrenal han de someterse a las pruebas pertinentes de cribado endocrino. Los estudios deben incluir la recolección de metanefrinas en la orina de 24 h o la medición de metanefrinas plasmáticas, un test de supresión nocturna de dexametasona y, para quienes tienen hipertensión, medición de la renina y la aldosterona plasmáticas. Hay que medir el DHEAS como marcador de la secreción de andrógenos suprarrenales. Pueden detectarse cifras bajas entre pacientes cuyas concentraciones de ACTH se reducen por la secreción autónoma de cortisol desde el adenoma.⁵⁰⁸ En algunos estudios se han documentado, además, valores altos de 17OHP tras la prueba de estimulación con ACTH, lo cual lleva a pensar en un defecto parcial de la 21-hidroxilasa en algunos tumores.

En cada caso se barajará la posibilidad de un tumor maligno. Si el paciente tiene un tumor primario extrasuprarrenal conocido, la incidencia de neoplasia maligna es, sin duda, mucho mayor.



• **Figura 15.41** Distribución por diagnóstico del incidentaloma suprarrenal. **A.** Datos de ocho estudios con diagnósticos confirmados mediante examen histológico en función del tamaño tumoral ($n = 103$). **B.** Distribución de 380 masas suprarrenales incidentales según el diagnóstico histológico. (Tomado de Mansmann G, Lau L, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25:309–340.)

Así, hasta un 20% de los enfermos con cáncer pulmonar muestran metástasis suprarrenales en la TC. Cuando no hay indicios de malignidad, el carcinoma suprarrenal resulta raro.⁵⁰⁹ El tamaño de los incidentalomas verdaderos predice, al parecer, la malignidad: menos del 2% de los incidentalomas con un diámetro menor de 4 cm resultan malignos, frente al 25% de los que sobrepasan los 6 cm (fig. 15.41).⁵¹⁰ Los adenomas homogéneos lisos en una tomografía realzada de la glándula con una escala de unidades Hounsfield (UH; marcador de radiodensidad) inferior a 10 UH o señal de lavado en secuencias de resonancia magnética de fuera de fase (v. fig. 15.40) son siempre benignos; la malignidad se sospecha cuando aparece un adenoma irregular, poco homogéneo, con una escala superior a 20 UH. En este contexto, la suprarrenalectomía se considera para tumores funcionantes y para tumores más grandes de 4 cm de diámetro, aunque, si las características de imagen son inequívocamente benignas, tumores mayores de este tamaño pueden vigilarse.⁵⁰⁶ Como estrategia de actuación se repite la TC de los pacientes con tumores de menor tamaño; la aparición de autonomía funcionante es un suceso rarísimo y, si el tumor permanece estable, se podría dar el alta al paciente. Si la cirugía está indicada, la suprarrenalectomía laparoscópica representa el tratamiento preferido, pues acorta la estancia

hospitalaria y reduce las complicaciones operatorias (p. ej., pérdidas hemáticas, morbilidad), en comparación con la suprarrenalectomía abierta. Una excepción es la sospecha fehaciente de carcinoma suprarrenal invasivo, porque la rotura de la cápsula tumoral comporta un pronóstico menos favorable. Se precisa una preparación adecuada y una supervisión estrecha del endocrinólogo en las fases peri- y postoperatoria cuando el tumor es funcionante.

Carcinomas

El carcinoma suprarrenal primario es muy raro y su incidencia anual alcanza 1 por millón de habitantes. Las mujeres lo sufren más veces y la razón de femineidad es de 2,5:1. La edad media de comienzo varía entre los 40 y los 50 años; los hombres suelen tener más edad en el momento de la presentación. El 85% de los tumores son funcionantes y, de ordinario, secretan solo glucocorticoides (45%), glucocorticoides y andrógenos (45%), o solo andrógenos (10%). Menos del 1% de todos los tumores secretan aldosterona y es frecuente la producción de precursores hormonales.⁵¹¹ Los pacientes presentan los rasgos en un estado de exceso hormonal (glucocorticoides, andrógenos, o ambos), pero una cuarta parte de ellos refiere dolor abdominal, pérdida de peso, anorexia y fiebre. A veces se palpa una masa abdominal. Las modalidades actuales de tratamiento de estos tumores, a menudo agresivos, son escasas. La cirugía es la única que ofrece la curación a los pacientes con una enfermedad local, pero en el 75% se descubren metástasis desde el principio. La radioterapia, al igual que la mayoría de los regímenes de quimioterapia, no surte efecto. El mitotano en dosis altas, junto con la monitorización terapéutica de fármacos, reduce el crecimiento tumoral²⁸⁶ y controla la hipersecreción hormonal en el 75% de los casos.²⁸⁵ En conjunto, el pronóstico es sombrío y las tasas de supervivencia a los 5 años resultan inferiores al 20%. Se están evaluando quimioterapias nuevas.²⁸⁷

Etiología de los tumores suprarrenales

Aparte de los factores expuestos bajo el síndrome de Cushing suprarrenal, se desconoce la base patógena de los tumores suprarrenales. Según el análisis clonal, ocurre una progresión desde un estado normal hacia la lesión adenomatosa y luego carcinomatosa, pero las vías moleculares todavía permanecen oscuras. Ciertos factores, como los genes que cifran la proteína p53, la p57 inhibidora de la cinasa dependiente de ciclina, la menina, el IGF-2, el MC2R y la inhibina α , se han asociado a la transformación maligna.⁵¹² Los ratones que carecen del gen de la inhibina α sufren tumores suprarrenales a través de un proceso que también depende de las gonadotropinas.⁵¹³

Agradecimientos

Agradecimientos al profesor Paul Stewart, el anterior coautor de este capítulo, y a los demás que han ayudado en ediciones anteriores: profesores W. Arlt, M. S. Cooper, J. W. Tomlinson y W. Young.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

16

Hipertensión endocrina

WILLIAM F. YOUNG JR.

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Médula suprarrenal y catecolaminas, 543

Feocromocitoma y paraganglioma, 545

Sistema renina-angiotensina-aldosterona, 559

Aldosteronismo primario, 560

Otras formas de exceso o efecto de los mineralocorticoides, 570

Otros trastornos endocrinos asociados a la hipertensión, 571

PUNTOS CLAVE

- Hay al menos 14 trastornos endocrinos en los que la hipertensión puede ser la presentación clínica inicial. Un diagnóstico preciso de hipertensión endocrina ofrece al profesional clínico la singular oportunidad terapéutica de obtener la curación por medios quirúrgicos, o de lograr una significativa respuesta a la farmacoterapia.
- Las catecolaminas afectan a numerosos procesos cardiovasculares y metabólicos, y aumentan la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la contractilidad miocárdica y la velocidad de conducción cardíaca. La identificación de tres tipos de receptores adrenérgicos (receptores α , β y dopaminérgicos) y sus correspondientes subtipos (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 , D_1 y D_2) ha facilitado el conocimiento de las respuestas fisiológicas a la administración de catecolaminas endógenas y exógenas.
- Los tumores secretores de catecolaminas son infrecuentes, con una incidencia anual de 2-8 casos por millón de personas. Sin embargo, es importante prever, confirmar, localizar y reseca estos tumores, porque: 1) la hipertensión asociada se puede curar por extirpación quirúrgica del tumor; 2) existe riesgo de crisis paroxística mortal; 3) al menos el 10% de los tumores son malignos, y 4) el 40% de ellos presentan carácter familiar y su detección en el probando inicial favorece el diagnóstico precoz en otros miembros de la familia.
- Las mutaciones de línea germinal son responsables de alrededor del 40% del total de los tumores secretores de catecolaminas. Las mutaciones que contribuyen al feocromocitoma y al paraganglioma tienen dos firmas de transcripción general; el grupo 1, con genes que codifican proteínas que actúan en la respuesta celular a la hipoxia, y el grupo 2, con genes que codifican proteínas que activan la señalización de cinasas.
- El feocromocitoma/paraganglioma debe confirmarse biológicamente detectando concentraciones aumentadas de metanefrinas y catecolaminas fraccionadas en orina o sangre. A continuación, el tumor se localiza mediante tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis. En torno al 85% de estos tumores se encuentran en las glándulas suprarrenales, y un 95% se localiza en el abdomen y la pelvis.
- La preparación farmacológica preoperatoria está indicada para todos los pacientes con neoplasias secretoras de catecolaminas, incluidos los asintomáticos y normotensos. La resección de estos tumores es una intervención quirúrgica de alto riesgo, por lo que se requieren cirujanos y anestesiólogos experimentados.
- La hipertensión, la actividad de renina plasmática inhibida y la excreción de aldosterona aumentada caracterizan el síndrome de aldosteronismo primario, descrito por vez primera en 1955.
- El adenoma productor de aldosterona y el hiperaldosteronismo idiopático bilateral son los dos subtipos más comunes de aldosteronismo primario. Las mutaciones somáticas causan la mayoría de los adenomas productores de aldosterona y comprenden mutaciones en los genes que codifican los componentes del canal de potasio (*KCNJ5*), las adenosina trifosforasas (ATPasas) de sodio/potasio y calcio (*ATP1A1* y *ATP2B3*), un canal del calcio tipo C dependiente del voltaje (*CACNA1D*) y β -catenina, que activa las mutaciones *CTNNB1*.
- El uso del cociente de actividad de aldosterona plasmática a renina plasmática como prueba de detección de casos, seguido de inhibición de la aldosterona como prueba confirmatoria, ha originado estimaciones de prevalencia para el aldosteronismo primario del 5-10% del total de los pacientes hipertensos.
- Los objetivos terapéuticos en los pacientes con aldosteronismo primario se centran en prevenir la morbilidad y la letalidad asociadas a la hipertensión, la hipopotasemia y el daño cardiovascular. El conocimiento de la causa del aldosteronismo primario ayuda a determinar el tratamiento apropiado. La normalización de la presión arterial no debe ser el único fin; el plan terapéutico de todos los pacientes con aldosteronismo primario también ha de considerar la normalización de la aldosterona circulante o el bloqueo del receptor de mineralocorticoides.

Se estima que en EE. UU. hay unos 68 millones de hipertensos.^{1,2} En la mayoría de ellos, la hipertensión es *primaria* (es decir, *esencial* o *idiopática*), aunque un subgrupo de alrededor del 15% presentan hipertensión *secundaria*. Las causas secundarias de hipertensión se diferencian en renales, como en las enfermedades parenquimatosas renal o renovascular, y endocrinas. Hay al menos 14 trastornos endocrinos en los que la hipertensión es la posible presentación clínica inicial (tabla 16.1). Un diagnóstico preciso de hipertensión endocrina ofrece al profesional clínico singulares oportunidades terapéuticas: la de obtener una curación por medios quirúrgicos o la de lograr una significativa respuesta a la farmacoterapia. En el presente capítulo se tratan los abordajes diagnósticos y terapéuticos de la hipertensión endocrina, entre los que se cuentan las causas suprarrenales clásicas de hipertensión (p. ej., feocromocitoma, aldosteronismo primario) y la hipertensión hipofisaria (p. ej., en el síndrome de Cushing o la acromegalia).

Médula suprarrenal y catecolaminas

La médula suprarrenal se halla en la parte central de la glándula suprarrenal y ocupa el 10% de su volumen. No hay delimitación clara entre la corteza y la médula suprarrenales. El riego sanguíneo de las glándulas suprarrenales deriva de las ramas superior, media e inferior de la arteria diafragmática, que proviene de las arterias renales y, directamente, de la aorta. Las arterias suprarrenales se ramifican y forman un plexo bajo la cápsula. Este plexo irriga la corteza. Algunas de las arterias del plexo penetran en la corteza e irrigan la médula, al igual que los capilares que drenan las células corticales, formando el sistema porta corticomedular. La vena suprarrenal derecha es corta y drena directamente en la vena cava inferior (VCI). La vena suprarrenal izquierda se fusiona con la vena diafragmática inferior, formando una mayor (la vena diafragmática común), que drena en la vena renal izquierda.

Las células medulosuprarrenales se denominan *células cromafines* (se tiñen de marrón con sales de cromo) o *feocromocitos*. Los gránulos citoplásmicos se tornan oscuros al teñirse con ácido crómico, por oxidación de la adrenalina y la noradrenalina a melanina. Las células cromafines se diferencian en el centro de la glándula suprarrenal en respuesta al cortisol. Algunas de ellas también migran para formar paraganglios, grupos de células cromafines localizados a ambos lados de la aorta. El mayor agregado de células cromafines fuera de la médula suprarrenal se localiza en proximidad al nivel inferior de la arteria mesentérica y se designa como *órgano de Zuckerkindl*. Dicho órgano es bastante prominente en el feto y es una importante fuente de catecolaminas durante el primer año de vida. Las neuronas simpáticas preganglionares reciben estímulos sinápticos de las neuronas de la protuberancia, el bulbo raquídeo y el hipotálamo, y regulan la actividad simpática por parte del encéfalo. Los axones procedentes de las neuronas preganglionares torácicas inferiores y lumbares inervan directamente, a través de los nervios espláncnicos, las células de la médula suprarrenal.

El término *catecolamina* hace referencia a sustancias que contienen catecol (orto-dihidroxibenceno) y una cadena lateral con un grupo amino, que conforma el núcleo de catecol (fig. 16.1).³ La adrenalina es sintetizada y almacenada en la médula suprarrenal y liberada a la circulación sistémica. Por su parte, la noradrenalina se sintetiza y se conserva no solo en la médula suprarrenal, sino también en los nervios simpáticos periféricos. La dopamina, el precursor de la noradrenalina, se encuentra tanto en la médula como en los nervios simpáticos periféricos y actúa esencialmente como transmisor en el sistema nervioso central.

Las catecolaminas afectan a numerosos procesos cardiovasculares y metabólicos, y aumentan la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la contractilidad miocárdica y la velocidad de conducción cardíaca. La activación de receptores acoplados a la proteína G media sus acciones biológicas. La identificación de tres tipos de receptores adrenérgicos (receptores α , β y dopaminérgicos) y sus correspondientes subtipos (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 , D_1 y D_2) ha facilitado el conocimiento de las respuestas fisiológicas a la administración de catecolaminas endógenas y exógenas.⁴ El Premio Nobel de Química de 2012 les fue otorgado a Brian K. Kobilka y Robert J. Lefkowitz por sus estudios sobre los receptores acoplados a la proteína G. El subtipo α_1 es un receptor postsináptico que media la contracción del músculo vascular y liso. La estimulación causa vasoconstricción y aumenta la presión arterial. Los receptores α_2 se localizan en las terminaciones nerviosas simpáticas presinápticas. Cuando se activan, inhiben la liberación de noradrenalina. La estimulación provoca reducción del flujo de salida simpático central y disminución de la presión arterial.

Hay tres subtipos principales de receptores β . El receptor β_1 actúa como mediador de los efectos cardíacos y responde mejor al isoproterenol que a la adrenalina o la noradrenalina. La estimulación causa efectos inótrópicos y cronótrópicos sobre el corazón y aumenta la secreción de renina en el riñón y la lipólisis en los adipocitos. El receptor β_2 interviene en la relajación del músculo liso bronquial, vascular y uterino. Su estimulación provoca broncodilatación, vasodilatación en el músculo esquelético, glucogenólisis e incremento de la liberación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas simpáticas. El receptor β_3 regula el gasto de energía y la lipólisis.

Los receptores D_1 se localizan en las vasculaturas cerebral, renal, mesentérica y coronaria. Su estimulación induce vasodilatación en estos lechos vasculares. Los receptores D_2 son presinápticos y se hallan en las terminaciones nerviosas simpáticas, los ganglios simpáticos y el encéfalo. Su estimulación inhibe, respectivamente, la liberación de noradrenalina, la transmisión ganglionar y la liberación de prolactina.

La mayoría de las células del cuerpo presentan receptores adrenérgicos. El desarrollo farmacológico de agonistas y antagonistas selectivos α - y β -adrenérgicos ha mejorado la farmacoterapia destinada al abordaje de varios trastornos clínicos. Por ejemplo, los antagonistas β_1 (p. ej., atenolol, metoprolol) se consideran actualmente el

TABLA 16.1 Causas endocrinas de hipertensión

Causas dependientes de las glándulas suprarrenales

Feocromocitoma
Aldosteronismo primario
Hiperdesoxicorticosteronismo
 Hiperplasia suprarrenal congénita
 Deficiencia de 11 β -hidroxilasa
 Deficiencia de 17 α -hidroxilasa
 Tumor productor de desoxicorticosterona
Resistencia primaria al cortisol
Síndrome de Cushing

Deficiencia de EAM/11 β HSD

Genética
 EAM de tipo 1
 EAM de tipo 2
Adquirida
 Ingesta de regaliz o carbenoxolona (EAM de tipo 1)
 Síndrome de Cushing (EAM de tipo 2)

Causas dependientes de la tiroides

Hipotiroidismo
Hipertiroidismo

Tumor secretor de renina

Causas dependientes de la hipófisis

Acromegalia
Síndrome de Cushing

EAM, exceso aparente de mineralocorticoides; HSD, hidroxisteroide deshidrogenasa.

tratamiento estándar de la angina de pecho, la hipertensión y las arritmias cardíacas.⁵ La administración de antagonistas β_2 (p. ej., terbutalina, salbutamol) induce relajación del músculo liso bronquial. Estos fármacos se recetan normalmente en formulaciones inhaladas para el asma.⁶

Síntesis de catecolaminas

Las catecolaminas son sintetizadas a partir de la tirosina, por un proceso de hidroxilación y descarboxilación (v. fig. 16.1). La tirosina procede de los alimentos ingeridos o se sintetiza a partir de la fenilalanina en el hígado, y pasa a las neuronas y las células cromafines por transporte activo. La tirosina es convertida en 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) por acción de la tirosina hidroxilasa, que es el paso limitante de la velocidad en la síntesis de catecolaminas. Las concentraciones intracelulares aumentadas de cateoles regulan a la baja la actividad de la tirosina hidroxilasa. Mientras las catecolaminas son liberadas por gránulos secretores en respuesta a un estímulo, las catecolaminas citoplásmicas disminuyen y se activa la inhibición por retroalimentación de la tirosina hidroxilasa. Su transcripción es estimulada por glucocorticoides, proteínas cinasas dependientes del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), la proteína cinasa dependiente de calcio/fosfolípido y la proteína cinasa dependiente de calcio/calmodulina. La α -metilparatirostina (metirosina) es un inhibidor de la tirosina hidroxilasa de potencial uso terapéutico en pacientes con neoplasias secretoras de catecolaminas, con objeto de aminorar la síntesis tumoral de estas.⁷

La L-aminoácido aromático descarboxilasa cataliza la descarboxilación de la DOPA para formar dopamina (v. fig. 16.1). Esta pasa por transporte activo a vesículas granulares, para ser hidroxilada a noradrenalina por acción de la enzima con contenido de cobre dopamina β -hidroxilasa. El ácido ascórbico es cofactor y el electrón donante. La enzima es estructuralmente similar a la tirosina y puede compartir elementos reguladores de la transcripción semejantes, y ambas son estimuladas por los glucocorticoides y las cinasas dependientes de AMPc. Estas reacciones tienen lugar en vesículas sinápticas de las neuronas adrenérgicas en el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y las células cromafines de la médula suprarrenal. Los principales componentes de las vesículas granulares son dopamina β -hidroxilasa, ácido ascórbico, cromogranina A y trifosfato de adenosina (ATP).

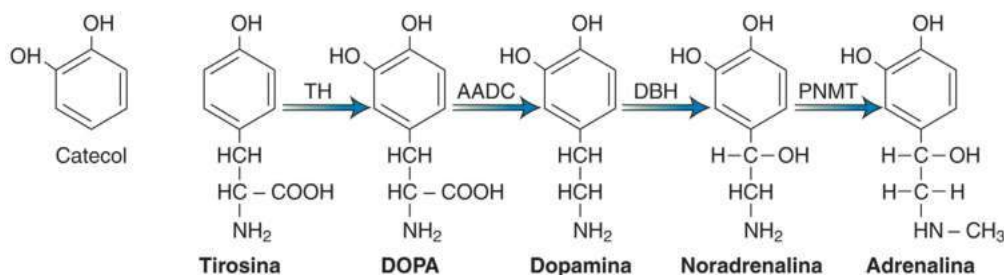
En la médula suprarrenal, la noradrenalina es liberada al citoplasma desde los gránulos, y se convierte en él en adrenalina por acción de la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT) (v. fig. 16.1). A continuación, la adrenalina pasa a otra vesícula de almacenamiento. La

reacción de N-metilación mediada por PNMT implica la intervención de la S-adenosilmetionina como donante de metilo, así como de oxígeno y magnesio. La expresión de PNMT es regulada por la presencia de glucocorticoides, cuya concentración en la médula suprarrenal se eleva por mediación del sistema porta corticomedular. En consecuencia, los tumores secretores de catecolaminas que secretan predominantemente adrenalina se localizan en la médula suprarrenal. En el tejido medular normal, aproximadamente el 80% de las catecolaminas liberadas corresponden a adrenalina.

Almacenamiento y secreción de catecolaminas

Las catecolaminas se encuentran en la médula suprarrenal y en órganos inervados por el sistema simpático. Se almacenan en gránulos electrodenso, que contienen también ATP, neuropéptidos (p. ej., adrenomedulina, corticotropina [es decir, hormona adrenocorticotropa, ACTH], polipéptido intestinal vasoactivo), calcio, magnesio y cromograninas. La captación por parte de las vesículas de almacenamiento es facilitada por el transporte activo mediado por transportadores vesiculares de monoaminas (VMAT).⁸ El bombeo de VMAT impulsado por ATP mantiene un pronunciado gradiente eléctrico. Para cada monoamina transportada, el ATP es hidrolizado y dos hidrógenos son transportados de la vesícula al citosol. El yodo 123 (¹²³I) y la metayodobencilguanidina (MIBG) marcada con ¹³¹I son importados por los VMAT a las vesículas de almacenamiento en la médula suprarrenal, lo que hace que la ¹²³I-MIBG resulte útil para localizar por imagen tumores secretores de catecolaminas, y que la ¹³¹I-MIBG pueda aplicarse al tratamiento de formas malignas de este tipo de tumores.⁹⁻¹¹ La captación de catecolaminas, como la de MIBG, es inhibida por la reserpina. Las reservas de catecolaminas son dinámicas, con liberación y recaptación constantes.⁸

Los estímulos estresantes (p. ej., infarto de miocardio, anestesia, hipoglucemia) inducen secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal. La acetilcolina de las fibras simpáticas preganglionares estimula los receptores colinérgicos nicotínicos y provoca despolarización de las células cromafines medulosuprarrenales. Dicha despolarización activa los canales del calcio dependientes del voltaje, lo que determina exocitosis del contenido de las vesículas secretoras. Un receptor sensor de calcio parece participar en el proceso de exocitosis. Durante este, todo el contenido granular es liberado al espacio extracelular. La noradrenalina modula su propia liberación activando los receptores α_2 en la membrana presináptica. La estimulación de los receptores α_2 presinápticos inhibe la liberación de noradrenalina (este es el mecanismo de acción de ciertos fármacos antihipertensivos, como la clonidina y la guanfacina). Las catecolaminas se cuentan



• **Figura 16.1** Vía biosintética de las catecolaminas. El término *catecolamina* procede de la estructura del catecol (orto-dihidroxibenceno) y de una cadena lateral con un grupo amino, el núcleo del catecol (mostrado a la izquierda). La tirosina es transformada en 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) por la tirosina hidroxilasa (TH); este paso limitante de la velocidad proporciona al médico la opción de tratar el feocromocitoma con un inhibidor de la TH, la α -metilparatirostina (metirosina). La L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) convierte la DOPA en dopamina, y esta es hidroxilada a noradrenalina por la dopamina β -hidroxilasa (DBH). A su vez, la noradrenalina es transformada en adrenalina por la feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT). El cortisol induce la expresión de la PNMT, lo que explica por qué las neoplasias secretoras de adrenalina se localizan casi exclusivamente en la médula suprarrenal.

entre las moléculas de señalización de vida plasmática más breve, y la semivida biológica inicial de las catecolaminas circulantes es de entre 10 y 100 s. Aproximadamente la mitad de las catecolaminas circulan en el plasma manteniendo una moderada asociación con la albúmina. En consecuencia, sus concentraciones plasmáticas fluctúan sustancialmente.

Metabolismo e inactivación de las catecolaminas

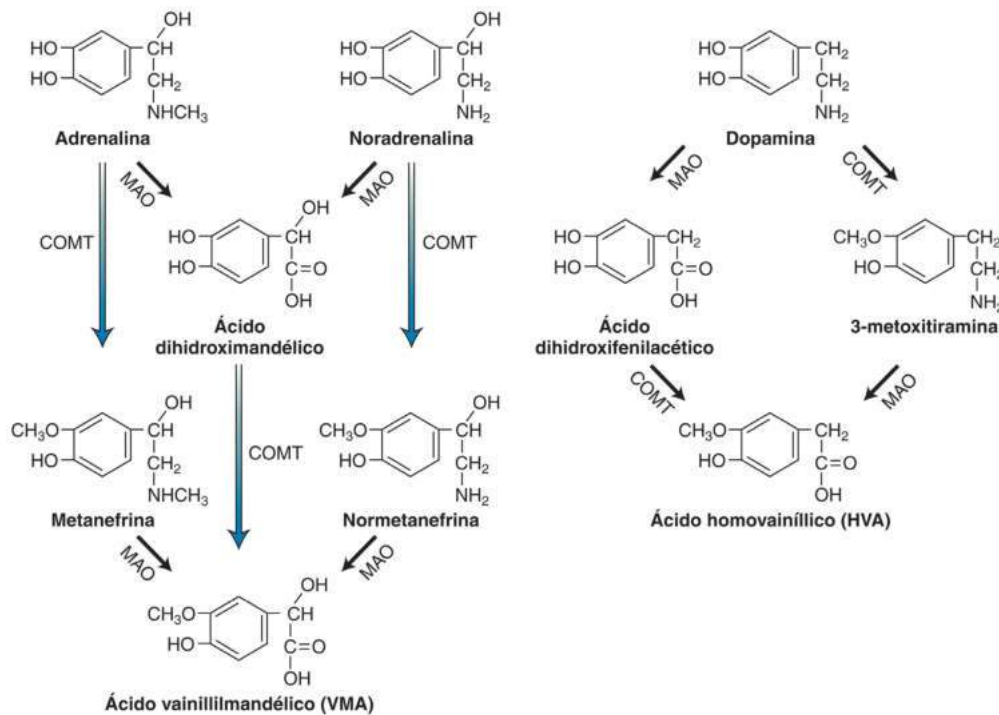
Las catecolaminas son eliminadas del torrente circulatorio bien por recaptación en las terminaciones nerviosas simpáticas o metabólicamente, mediante dos vías enzimáticas (fig. 16.2) seguidas de conjugación de sulfato y excreción renal. La mayor parte del metabolismo de las catecolaminas se desarrolla en la misma célula en la que son sintetizadas.⁸ Casi el 90% de las liberadas en las sinapsis simpáticas son captadas localmente por las terminaciones nerviosas, en lo que se conoce como *captación 1*. La captación 1 es bloqueada por la cocaína, los antidepresivos tricíclicos y las fenotiacinas. Los tejidos extraneuronales también captan catecolaminas, en la denominada *captación 2*. La mayoría de ellas son metabolizadas por la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT).

Aunque la COMT se encuentra principalmente fuera del tejido neural, la *O*-metilación en la médula suprarrenal es el origen predominante de la metanefrina (la COMT convierte la adrenalina en metanefrina) y una fuente destacada de normetanefrina (la COMT transforma la noradrenalina en normetanefrina), por medio de la metilación del grupo 3-hidroxi.⁸ La *S*-adenosilmetionina actúa como donante de metilo y el calcio es necesario para este paso enzimático. La metanefrina y la normetanefrina son oxidadas por la monoamino-

oxidasa (MAO) a ácido vainillilmandélico (VMA) por desaminación oxidativa. La MAO también oxida la adrenalina y la noradrenalina a ácido 3,4-dihidroxiimandélico, que a continuación es transformado por la COMT en VMA. La MAO se localiza en la membrana externa de las mitocondrias. En la vesícula de almacenamiento, la noradrenalina es protegida del metabolismo por la MAO. Esta y la COMT metabolizan la dopamina a ácido homovainílico (v. fig. 16.2).

Feocromocitoma y paraganglioma

Los tumores secretores de catecolaminas desarrollados a partir de células cromafines de la médula suprarrenal y los ganglios simpáticos se designan, respectivamente, como *feocromocitomas* y *paragangliomas secretores de catecolaminas*.¹² Dado que ambos tienen presentaciones clínicas similares y se tratan mediante abordajes semejantes, numerosos médicos emplean el término *feocromocitoma* para aludir tanto a los feocromocitomas suprarrenales como a los paragangliomas secretores de catecolaminas extrasuprarrenales. Sin embargo, la distinción es importante, debido a las implicaciones para las neoplasias asociadas, el riesgo de cáncer y las pruebas genéticas. Los tumores secretores de catecolaminas son infrecuentes, con incidencia anual de 2-8 casos por millón de personas.¹³ Basándose en estudios de cribado de causas secundarias de hipertensión en pacientes ambulatorios, la prevalencia del feocromocitoma se ha estimado en el 0,1-0,6%.^{14,15} Sin embargo, es importante prever, confirmar, localizar y reseca estos tumores, porque: 1) la hipertensión asociada se cura por extirpación quirúrgica del tumor; 2) existe riesgo de paroxismo mortal; 3) al menos el 10% de los tumores son malignos, y 4) el 40% de ellos presentan carácter familiar y su detección en el probando inicial favorece el diagnóstico precoz en otros miembros de la familia.



• **Figura 16.2** Metabolismo de las catecolaminas. El metabolismo de las catecolaminas se desarrolla a través de dos vías enzimáticas. La catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) convierte la adrenalina en metanefrina y la noradrenalina en normetanefrina mediante meta-*O*-metilación. La metanefrina y la normetanefrina son oxidadas por la monoaminoxidasa (MAO) a ácido vainillilmandélico (VMA) por desaminación oxidativa. La MAO también oxida la adrenalina y la noradrenalina a ácido dihidroximandélico, que a continuación es convertido en VMA por la COMT. La dopamina es asimismo metabolizada por la MAO y la COMT, y se forma, como metabolito final, ácido homovainílico (HVA).

Antecedentes históricos

La asociación entre tumores y síntomas de médula suprarrenal fue identificada por vez primera en 1886 por Fränkel,¹⁶ quien describió el caso de *Fräulein* Minna Roll, de 18 años de edad, que experimentaba ataques intermitentes de palpitaciones, ansiedad, vértigo, cefaleas, dolor torácico, sudores fríos y vómitos. La paciente presentaba pulso no compresible fuerte y retinitis. Tras recibir tratamiento con champán e inyecciones de éter, la joven falleció. En la autopsia, sendos tumores suprarrenales bilaterales fueron inicialmente considerados como angiosarcomas, aunque, posteriormente, una reacción positiva al cromafín confirmó el feocromocitoma. Pasados los años, un estudio publicado en 2007 documentó la presencia de una mutación de línea germinal en el protooncogén *RET* en cuatro descendientes vivos de la familia de *Fräulein* Roll, y se constató que la paciente original y su familia presentaban neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2).¹⁷

El término *feocromocitoma*, propuesto por Pick en 1912,¹⁸ procede de los términos griegos *phaios* (oscuro), *chroma* (color) y *cytoma* (tumor), que describen la reacción de tinción oscura causada por la oxidación de las catecolaminas intracelulares cuando son expuestas a sales de dicromato. En 1926, César Roux en Lausana, Suiza, y Charles Mayo en Rochester, Minnesota, EE. UU., extirparon quirúrgicamente con éxito tumores secretores de catecolaminas abdominales.^{19,20} En 1929 se descubrió que un feocromocitoma contenía una abundante cantidad de factor hipertensivo. Posteriormente, la adrenalina (en 1936) y la noradrenalina (en 1949) fueron aisladas de tejidos de feocromocitomas. En 1950 se constató que los pacientes con feocromocitomas excretaban cantidades excesivas de adrenalina, noradrenalina y dopamina en la orina.²¹

Presentación clínica

Los tumores secretores de catecolaminas afectan con igual frecuencia a los hombres y las mujeres, particularmente en las décadas de vida tercera, cuarta y quinta. Son inusuales en los niños y, cuando se detectan en ellos, pueden ser multifocales y asociados a síndrome hereditario. Los síntomas, enumerados en la [tabla 16.2](#) son inducidos por los efectos farmacológicos de las concentraciones excesivas de catecolaminas circulantes. La hipertensión asociada es sostenida o paroxística y, en pacientes en los que el feocromocitoma se diagnóstica en la fase presintomática, es posible que la presión arterial sea normal. La inestabilidad de la presión arterial es atribuible a liberación episódica de catecolaminas, hipovolemia crónica y alteración de los reflejos simpáticos. Además de la hipovolemia, es posible que la regulación vascular simpática alterada, observada en pacientes con feocromocitoma, desempeñe alguna función en el ortostatismo. Los síntomas de hipotensión ortostática (p. ej., mareo, presíncope, desmayo) pueden dominar la presentación, especialmente en los pacientes con tumores en los que predominan la adrenalina o la dopamina.

Los síntomas episódicos se producen en crisis, o paroxismos, de presentación muy variable, pero que suelen incluir palpitaciones, palidez, temblores, cefalea y diaforesis.²² Una crisis comienza con sensación de «opresión» torácica y percepción de disnea, seguida de palpitaciones y cefalea pulsátil. La vasoconstricción periférica asociada a una crisis induce manos y pies fríos, y palidez en los pies y la cara. El aumento de la percepción del calor corporal y la sudoración son síntomas habituales hacia el final de las crisis. Estas pueden ser espontáneas o verse precipitadas por cambios posturales, ansiedad, fármacos (p. ej., antagonistas β -adrenérgicos, metoclopramida, anestésicos), ejercicio o maniobras que aumentan la presión intraabdominal (p. ej., cambios de posición, levantamiento de cargas pesadas, defecación, esfuerzo, colonoscopia, embarazo, traumatismo). Aunque los tipos de crisis en los diferentes pacientes son muy variables, estas tienden a ser características de cada persona. Pueden producirse varias veces en un día o muy

periódicamente, hasta una vez al mes. La duración habitual de una crisis es de entre 15 y 20 min, aunque también las hay más breves o que se prolongan durante horas. En cualquier caso, el médico debe constatar que la mayor parte de los pacientes con este tipo de crisis no presentan feocromocitoma ([tabla 16.3](#)).²³

Entre los signos clínicos adicionales de feocromocitoma se cuentan retinopatía hipertensiva, hipotensión ortostática, angina, náuseas, estreñimiento (a veces el megacolon es el síntoma de presentación), hiperglucemia, diabetes mellitus, hipercalcemia, fenómeno de Raynaud, livedo reticular, eritrocitosis y efectos de masa tumoral. Aunque la hipercalcemia es a veces indicación de hiperparatiroidismo primario en pacientes con MEN2A, en la mayoría de los feocromocitomas es un signo aislado que remite al extirpar el tumor secretor de catecolaminas. Además, la secreción de calcitonina es en parte un proceso dependiente de dichas catecolaminas. Las concentraciones séricas de calcitonina están a menudo ligeramente elevadas en los pacientes con feocromocitoma, en general sin relación con MEN2.

TABLA 16.2 Signos y síntomas asociados a tumores secretores de catecolaminas

Signos y síntomas relacionados con crisis

Cefalea
Ansiedad y temor de muerte inminente
Diaforesis
Disnea
Dolor epigástrico y torácico
Hipertensión
Náuseas y vómitos
Palidez
Palpitaciones (latidos cardíacos intensos)
Temblor

Signos y síntomas crónicos

Aumento general de la sudoración
Cefalea
Diaforesis
Disnea
Dolor epigástrico y torácico
Estreñimiento
Fatiga
Fiebre
Hematuria indolora (asociada a paraganglioma de la vejiga urinaria)
Hiperglucemia
Hipertensión
Hipotensión ortostática
Insuficiencia cardíaca congestiva; miocardiopatía dilatada o hipertrófica
Manos y pies fríos
Náuseas y vómitos
Palidez
Palpitaciones (latidos cardíacos intensos)
Pérdida de peso
Retinopatía hipertensiva de grados II a IV
Síntomas dependientes de secreción de hormonas ectópicas (p. ej., CRH/ACTH, GHRH, PTHrP, VIP)
Temblor

No típico del feocromocitoma

Rubor

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *CRH*, hormona liberadora de corticotropina; *GHRH*, hormona liberadora de la hormona del crecimiento; *PTHrP*, péptido relacionado con la hormona paratiroidea; *VIP*, polipéptido intestinal vasoactivo.

Adaptado de Young WF Jr. Pheochromocytoma, 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab.* 1993;4:122-127.

La hiperglucemia en ayunas y la diabetes mellitus son causadas en parte por la inhibición α -adrenérgica de la liberación de insulina. La hematuria indolora y los ataques paroxísticos inducidos por la micción y la defecación se asocian a paragangliomas de la vejiga urinaria.

Algunas de las hormonas cosecretadas que en ocasiones predominan en la presentación clínica incluyen ACTH (síndrome de Cushing), péptido relacionado con la hormona paratiroidea (hipercalcemia), vasopresina (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética), péptido intestinal vasoactivo (diarrea líquida) y hormona liberadora de la hormona del crecimiento (acromegalia). La miocardiopatía y la insuficiencia cardíaca congestiva son las presentaciones sintomáticas que con mayor frecuencia son pasadas por alto por los médicos.²⁴ La miocardiopatía, dilatada o hipertrofica, es completamente reversible

TABLA 16.3 Diagnóstico diferencial de las crisis asociadas a feocromocitoma

Causas endocrinas

Crisis hiperadrenérgicas
Feocromocitoma
Hipoglucemia
Hipogonadismo primario (síndrome menopáusico)
Intolerancia a los hidratos de carbono
Tirotoxicosis
Tumores pancreáticos (p. ej., insulinoma)

Causas cardiovasculares

Angina
Arritmia cardíaca paroxística
Desacondicionamiento vascular
Edema pulmonar
Enfermedad renovascular
Hipertensión esencial lábil
Hipotensión ortostática
Síncope (p. ej., reacción vasovagal)

Causas psicológicas

Ansiedad intensa y trastornos de pánico
Crisis provocadas (p. ej., fármacos, maniobra de Valsalva)
Hiperventilación
Trastorno de somatización

Causas farmacológicas

Abstinencia de inhibidores adrenérgicos
Combinación de inhibidor de la monoaminoxidasa y descongestivo
Consumo de drogas ilegales (cocaína, fenciclidina, dietilamida del ácido lisérgico)
Fármacos simpaticomiméticos
Sofoco por clorpropamida-alcohol
Vancomicina (síndrome del hombre rojo)

Causas neurológicas

Accidente cerebrovascular
Cefalea migrañosa
Epilepsia diencefálica (crisis autónomas)
Insuficiencia cerebrovascular
Neuropatía autónoma
Síndrome de taquicardia ortostática postural

Otras causas

Anafilaxia idiopática recurrente
Crisis de rubefacción sin explicación
Enfermedad de mastocitos
Síndrome carcinoide

al extirpar el tumor.^{24,25} Además, la miocardiopatía de *tako-tsubo* con abombamiento ventricular apical también puede ser una presentación de feocromocitoma.²⁶ La miocarditis y el infarto de miocardio con arterias coronarias normales en la angiografía también son presentaciones de base cardíaca del feocromocitoma.²⁴ La miocarditis se caracteriza por infiltración de células inflamatorias y necrosis con bandas de contracción focal.^{24,27} Numerosos hallazgos de la exploración física se asocian a síndromes genéticos que predisponen al feocromocitoma; entre ellos se cuentan angiomas retinianos, hamartomas del iris, hábito marfanoide, manchas café con leche, pecas axilares, neurofibromas subcutáneos y neuromas mucosos en párpados y lengua. Algunos pacientes con feocromocitoma son asintomáticos a pesar de las elevadas concentraciones de catecolaminas circulantes. Ello se debe probablemente a la desensibilización de los receptores adrenérgicos relacionada con la estimulación crónica.

Debido a la generalización del uso de la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) en los pacientes con síntomas abdominales, el feocromocitoma y el paraganglioma abdominal se detectan cada vez con mayor frecuencia accidentalmente como masas suprarrenales, antes de que se desarrolle sintoma alguno.²⁸ En la era del uso generalizado de imágenes transversales, en alrededor del 60% de los pacientes con feocromocitoma suprarrenal, los tumores suprarrenales son identificados de manera accidental en pruebas de imagen realizadas por otros motivos.²⁹⁻³¹ Aunque lo normal es que estos tumores de detección accidental en pacientes asintomáticos sean pequeños (< 3 cm), en ocasiones llegan a tener un diámetro mayor de 10 cm.

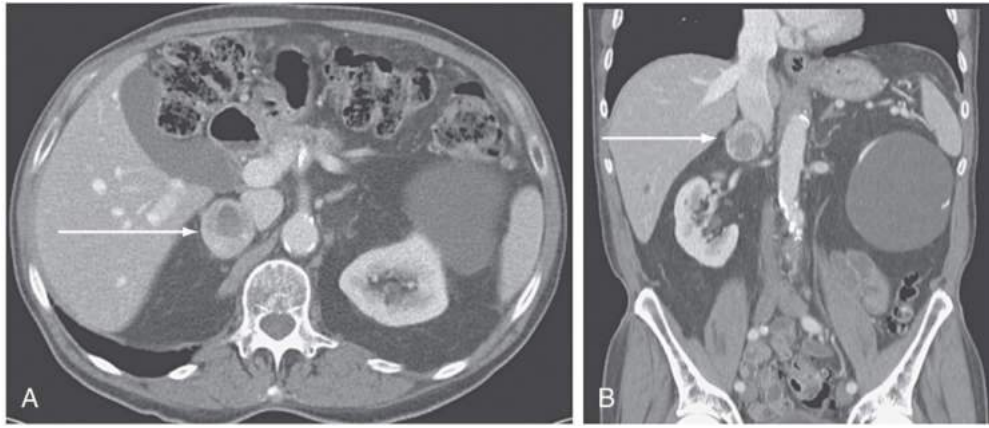
En el momento de la detección basada en los síntomas, los feocromocitomas presentan un diámetro medio de 4,5 cm (fig. 16.3).³² Los paragangliomas se localizan allí donde hay tejido cromafín: a lo largo de la cadena simpática paraaórtica, en el órgano de Zuckerkandl (en el origen de la arteria mesentérica inferior), en la pared de la vejiga urinaria y a lo largo de la cadena simpática en el cuello o el mediastino.³³ En la primera etapa de la vida posnatal, los tejidos paraganglionares simpáticos extrasuprarrenales son prominentes y, posteriormente, degeneran, dejando focos residuales asociados a nervios vagos, vasos carotídeos, cayado aórtico, vasos pulmonares y arterias mesentéricas. Las localizaciones impares de los paragangliomas incluyen cuello, tabique cardíaco interauricular, cordón espermático, vagina, escroto y región sacrococcígea. Los paragangliomas en la región de la cabeza y el cuello (p. ej., tumores del cuerpo carotídeo, tumores glómicos, quimiodectomas) suelen desarrollarse a partir de tejido parasimpático y es característica en ellos la ausencia de hipersecreción de catecolaminas y metanefrinas. Los paragangliomas en el mediastino, el abdomen y la pelvis habitualmente se forman a partir de tejido cromafín simpático y suelen secretar catecolaminas y metanefrinas.

Formas sindrómicas de feocromocitomas y paragangliomas

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A

La MEN2A (antes conocida como síndrome de Sipple) es un trastorno autosómico dominante con penetrancia relacionada con la edad.³⁴ Se caracteriza por cáncer medular tiroideo (CMT) en todos los pacientes, feocromocitoma adrenérgico (con predominio de adrenalina y metanefrinas) en el 50% de ellos (habitualmente bilateral y a menudo asincrónico), hiperparatiroidismo primario en el 20%, amiloidosis cutánea liquenoide en el 5% y, muy rara vez, enfermedad de Hirschsprung. La amiloidosis cutánea liquenoide es una lesión pruriginosa, papular, escamosa y pigmentada, típicamente localizada en la región interescapular o las superficies extensoras de las extremidades.

El CMT suele detectarse antes de diagnosticar el feocromocitoma. La prevalencia de MEN2A es aproximadamente de 1 de cada 200.000



• **Figura 16.3** Tomografía computarizada (TC) abdominal con contraste intravenoso de un hombre de 71 años con una masa suprarrenal derecha descubierta accidentalmente. Las concentraciones plasmáticas de metanefrinas libres fraccionadas eran anómalas: metanefrina, 0,34 nmol/l (normal, < 0,5 nmol/l) y normetanefrina, 8,59 nmol/l (normal, < 0,9 nmol/l). Los análisis de orina de 24 h también registraban anomalías: noradrenalina, 455 µg (normal, < 170 µg); adrenalina, 7,2 µg (normal, < 35 µg); dopamina, 160 µg (normal, < 700 µg); metanefrina, 173 µg (normal, < 400 µg), y normetanefrina, 3.147 µg (normal, < 900 µg). **A.** La TC axial muestra una masa suprarrenal típica de 3,8 cm con realce heterogéneo, inmediatamente lateral a la vena cava inferior, que indica feocromocitoma (*flecha*). **B.** La imagen frontal muestra la localización (*flecha*) de la masa superior al riñón derecho e inferior y medial al hígado. Tras bloqueo α - y β -adrenérgico, se extirpó por laparoscopia un feocromocitoma de 20 g (2,5 × 1,5 × 1,5 cm).

nacidos vivos. En personas con MEN2A se han documentado numerosas mutaciones activadoras en el protooncogén *RET* (reordenado durante la transfección). *RET*, localizado en el cromosoma 10q11.2, codifica un receptor transmembrana de la tirosina cinasa, implicado en la regulación de la proliferación y la apoptosis celulares, por activación de las vías de señalización de la PI3K/AKT (fosfatidilinositol 3-cinasa) y la MAPK/ERK (proteína cinasa activada por mitógenos/cinasa regulada por señales extracelulares). *RET* es activado constitutivamente por mutaciones de ganancia de función presentes en siete exones específicos del gen *RET* (exones 8, 10, 11, 13, 14, 15 o 16). La mayoría de las mutaciones en familias con MEN2A (> 90%) afectan a los exones 10 (codones 609, 611, 618 y 620) u 11 (codones 630 o 634) de *RET*. El 85% de las personas con MEN2A presentan una mutación en el codón 634, particularmente la p.Cys634Arg (c.1.900C > T).

La enfermedad de Hirschsprung se caracteriza por ausencia de células ganglionares autónomas en el plexo parasimpático del colon distal, lo que induce estreñimiento, episódico o crónico o megacolon. La enfermedad afecta en ocasiones a pacientes con MEN2A que presenta una mutación Janus, inductora simultáneamente de ganancia y pérdida de función, en el protooncogén *RET* (exón 10: codones 609, 611, 618, 620).³⁵ Es importante diferenciar el estreñimiento, agudo o crónico, producido por la enfermedad de Hirschsprung en pacientes con MEN2A, del causado por ganglioneuromatosis de la MEN2B, o de los efectos de parálisis de colon registrados en caso de elevación masiva de catecolaminas (mayoritariamente en pacientes con paraganglioma o feocromocitoma metastásicos generalizados).

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B

La MEN2B (antes conocida como síndrome de Gorlin) es también un trastorno autosómico dominante con penetrancia relacionada con la edad y representa aproximadamente el 5% del total de casos de MEN2.³⁴ La MEN2B se caracteriza por CMT en todos los afectados, feocromocitoma adrenérgico (con predominio de adrenalina y metanefrina) en el 50% de ellos, neuromas mucocutáneos (que suelen aparecer en la lengua, los labios y los párpados) en la mayoría de los casos, y deformidades esqueléticas (p. ej., cifoescoliosis, lordosis), laxitud articular, nervios corneales mielinados y ganglioneuromas intestinales.

Los tumores asociados a MEN2B se deben a mutaciones en el dominio intracelular de las proteínas de *RET*. Una mutación de sentido erróneo, con sustitución de metionina por treonina, en el exón 16 (p.Met918Thr; c.2.753T > C) es responsable de más del 95% de las MEN2B. Otra mutación, con sustitución de alanina por fenilalanina, en el codón 883 del exón 15, se ha detectado en el 4% de las familias con MEN2B.

Más del 95% de los pacientes con MEN2A y más del 98% de los afectados por MEN2B presentan una mutación identificable en el protooncogén *RET*. El feocromocitoma en la MEN2 manifiesta un fenotipo bioquímico adrenérgico (con predominio de adrenalina y metanefrina), que rige las pruebas genéticas.³⁶ Las pruebas de detección de mutaciones en el protooncogén *RET* deben considerarse en pacientes con trastornos cofenotípicos (p. ej., CMT) o con feocromocitoma de fenotipo bioquímico adrenérgico (unilateral o bilateral). En una familia con MEN2, un miembro con diagnóstico clínico de la patología debe someterse a pruebas genéticas en primer lugar. Si se halla una mutación en *RET*, a todos los integrantes de la familia sin estado conocido se les han de ofrecer las pertinentes pruebas. Antes de realizarlas es conveniente abordar la correspondiente consulta genética. En familias con MEN2 conocida, las pruebas genéticas poco después del nacimiento facilitan el abordaje quirúrgico inmediato de la glándula tiroidea (en el capítulo 42 se trata la MEN2 más en profundidad).

Enfermedad de von Hippel-Lindau

El síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) es un trastorno autosómico dominante, manifestado con diversas neoplasias benignas y malignas: feocromocitoma o paraganglioma adrenérgico (con predominio de noradrenalina y normetanefrina), paraganglioma (mediastínico, abdominal o pélvico), hemangioblastoma (que afecta al cerebelo, la médula espinal o el tronco del encéfalo), angioma retiniano, carcinoma de células renales claras, tumores neuroendocrinos pancreáticos, tumores del saco endolinfático del oído medio, adenomas quísticos serosos del páncreas, y adenomas quísticos papilares del epidídimo y el ligamento ancho.³⁷ La aparición de estas neoplasias relacionadas con VHL en personas con mutaciones se aproxima al 100% a los 65 años. La edad promedio de detección del feocromocitoma se sitúa entre 20 y 29 años.³⁷

La prevalencia del síndrome de VHL oscila entre 1 de cada 35.000 personas y 1 de cada 91.000.^{38,39} El gen supresor tumoral *VHL*, localizado en el cromosoma 3p25-26, codifica una proteína que regula la ubiquitinación y la degradación proteosómica de los factores inducibles por hipoxia (HIF). Las mutaciones de pérdida de función en el síndrome de VHL inducen activación inapropiada de la respuesta hipóxica, que favorece la glucólisis, la angiogenia y la proliferación. Las correlaciones genotipo-fenotipo permiten diferenciar a los afectados en dos grupos, los tipos 1 y 2. Los pacientes de familias con síndrome de tipo 1 presentan mutaciones que provocan la pérdida total de la actividad biológica de la proteína VHL y están expuestos a muy bajo riesgo de desarrollar feocromocitoma; las familias con síndrome de tipo 2 tienen mutaciones de sentido erróneo que favorecen la actividad residual de la proteína y elevan el riesgo de feocromocitoma.

Las pruebas genéticas para el síndrome de VHL han de considerarse en pacientes con feocromocitoma noradrenérgico bilateral (con predominio de noradrenalina y normetanefrina), con diagnóstico a edad joven (≤ 45 años) de feocromocitoma noradrenérgico unilateral o con feocromocitoma/paraganglioma y trastornos cofenotípicos (p. ej., angioma retiniano).

Los feocromocitomas que afectan a personas con MEN2 producen sobre todo adrenalina y su principal metabolito, metanefrina, mientras que los de pacientes con síndrome de VHL generan predominantemente noradrenalina y su metabolito, normetanefrina.³⁶ Estos fenotipos bioquímicos son consecuencia de la expresión de genes diferenciales específicos de las mutaciones. La PNMT está sobreexpresada en tumores asociados a MEN2 (perfil de adrenalina y metanefrina) e infraexpresada en los asociados a VHL (perfil de noradrenalina y normetanefrina).⁴⁰ Por otra parte, los feocromocitomas en pacientes con MEN2 registran aumento de la actividad de tirosina hidroxilasa, en comparación con los casos de síndrome de VHL. Esta diferencia provoca mayores concentraciones de catecolaminas y metabolitos en los primeros.

Neurofibromatosis de tipo 1

La neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), antes designada como enfermedad de von Recklinghausen, es uno de los síndromes genéticos más comunes, con una prevalencia entre 1 de cada 2.000 y 1 de cada 5.000 personas.⁴¹ Es un trastorno autosómico dominante con penetrancia del 100%, caracterizado por neurofibromas, múltiples manchas café con leche, pecas axilares e inguinales, hamartomas del iris (nódulos de Lisch), anomalías óseas, gliomas del sistema nervioso central, feocromocitoma y paraganglioma, macrocefalia o deficiencias cognitivas. Aunque su penetrancia es del 100%, la expresión de rasgos de la NF1 es variable. Alrededor del 3% de los casos de NF1 desarrollan tumores secretores de catecolaminas.⁴² El tumor suele ser un feocromocitoma suprarrenal benigno solitario, ocasionalmente un feocromocitoma suprarrenal bilateral y, contadas veces, un paraganglioma perisuprarrenal abdominal.⁴² Con frecuencia, el feocromocitoma suprarrenal se detecta accidentalmente como masa suprarrenal en estudios de imagen realizados por otros motivos.⁴²

El gen supresor tumoral *NF1*, localizado en el cromosoma 17q11.2, codifica la neurofibromina, que regula a la baja las proteínas RAS y la cascada de señalización descendente RAS-RAF-MAPK. La inactivación de mutaciones *NF1* produce el trastorno. Salvo que un feocromocitoma presente características adicionales compatibles con diagnóstico de NF1, las pruebas para detectar el gen *NF1* no se recomiendan.

Policitemia congénita

Las mutaciones somáticas asociadas a policitemia congénita más frecuentes que también predisponen al feocromocitoma y al paraganglioma ocurren en *HIF2 α* , lo que conduce a la estabilización de *HIF2 α* , lo que da como resultado la regulación positiva de genes relacionados con *HIF2 α* (p. ej., gen de la eritropoyetina). Los pacientes con mutaciones de *HIF2 α* se encuentran en riesgo de padecer policitemia congénita,

paragangliomas múltiples y somatostatinomas.^{43,44} Estas mutaciones somáticas de *HIF2 α* ocurren exclusivamente en mujeres en el precursor de las células de la cresta neural poscigótica.⁴⁵ Otras dos mutaciones congénitas asociadas a policitemia con posibles vínculos con el feocromocitoma y el paraganglioma incluyen *VHL* (policitemia de Chuvash; sin embargo, estos pacientes no se ha descrito que desarrollen feocromocitoma o paraganglioma) y dominio 2 de la prolilhidroxilasa (*PHD2*) que contiene proteína (con un solo paciente publicado hasta la fecha).⁴⁶

Tríada de Carney

La tríada de Carney (tumor del estroma gastrointestinal, condroma pulmonar y paraganglioma secretor de catecolaminas, y de forma menos habitual de leiomioma esofágico o adenoma suprarrenal) es otro de los síndromes asociados a tumores secretores de catecolaminas.⁴⁷ Se trata de un trastorno infrecuente (se ha comunicado en ~ 150 pacientes), de causa desconocida y que afecta sobre todo a mujeres jóvenes.⁴⁸ Los tumores estromales gástricos son a menudo multicéntricos y asociados a metástasis hepática temprana, aunque la mayoría de los casos son de evolución lenta.⁴⁹ Los condromas pulmonares son benignos y, si se mantienen asintomáticos, no requieren tratamiento específico. Los paragangliomas secretan catecolaminas y han de ser resecados cuando se detectan. Otras características de la tríada de Carney son los leiomiomas esofágicos y los adenomas corticosuprarrenales. Los leiomiomas son benignos y generalmente asintomáticos. Los adenomas pueden ser no funcionantes o secretar cortisol de forma autónoma.⁵⁰ La patogenia molecular de la tríada de Carney está relacionada con la regulación a la baja del complejo enzimático succinato deshidrogenasa (*SDH*) a través de la hipermetilación específica del sitio del gen *SDHC*.^{51,52}

Cardiopatía congénita

La asociación entre cardiopatía congénita cianótica y el feocromocitoma/paraganglioma ha sido reconocida durante más de 50 años.⁵³⁻⁵⁶ La patogenia subyacente parecen ser mutaciones somáticas de ganancia de función de *EPAS1*, que codifica *HIF2 α* .⁵⁷ Las mutaciones en los residuos 530 y 531 de *EPAS1* dan como resultado una activación constitutiva de *HIF2 α* , que conduce al desarrollo de los feocromocitomas y los paragangliomas en pacientes con cardiopatía congénita cianótica. Las mutaciones de *EPAS1* en el contexto de hipoxia crónica amplifican las propiedades oncogénicas de *HIF2 α* .⁵⁷

Otras formas genéticas de feocromocitomas y paragangliomas

Las mutaciones que contribuyen al feocromocitoma y al paraganglioma tienen dos firmas de transcripción general: el grupo 1, con genes que codifican proteínas que actúan en la respuesta celular a la hipoxia, y el grupo 2, con genes que codifican proteínas que activan la señalización de cinasas (tabla 16.4). Los tumores del grupo 1 son mayoritariamente paragangliomas extrasuprarrenales (excepto en el síndrome de VHL, en el que la mayor parte de ellos se localizan en la glándula suprarrenal) y casi todos corresponden al fenotipo bioquímico no adrenérgico. Los tumores del grupo 2 suelen ser feocromocitomas suprarrenales de fenotipo adrenérgico (v. tabla 16.4). Desde 1990 se han notificado 18 genes de sensibilidad al feocromocitoma/paraganglioma: *NF1*, *RET*, *VHL*, *SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, *EGLN1* (*PHD2*), *EGLN2* (*PHD1*), *KIF1B*, *SDHAF2*, *IDH1*, *TMEM127*, *SDHA*, *MAX*, *HIF2A*, *MDH2*, *FH* y *DNMT3A*.^{58,59}

Mutaciones en genes de la succinato deshidrogenasa

La mayoría de los casos de paraganglioma familiar son causados por mutaciones en los genes de la *SDH* (succinato:ubiquinona oxidoreductasa), *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SHDA* y *SDHAF2*, que forman

parte del complejo II mitocondrial.⁶⁰ Los genes SDHx se consideran supresores tumorales y codifican las proteínas que conforman dicho complejo, que es un vínculo esencial entre el ciclo de Krebs y la cadena de transporte electrónico mitocondrial. La SDH es un complejo proteico heterotetramero consistente en cuatro subunidades codificadas por genes nucleares. Los genes *SDHA* y *SDHB* forman el dominio catalítico, y el *SDHC* y el *SDHD* fijan el complejo a la membrana mitocondrial interna. Los factores de ensamblaje, *SDHAF1* y *SDHAF2*, son necesarios para mantener la integridad funcional y estructural del complejo. Los defectos en los genes *SDH* provocan acumulación de succinato, que es un inhibidor competitivo de las dioxigenasas dependientes de 2-oxoglutarato (p. ej., las HIF prolihidroxilasas y las histona o ADN desmetilasas), inductoras de estabilización de las isoformas HIF y activación de la señalización hipóxica y de modificaciones epigenéticas.

En pacientes con mutaciones en *SDHD* o *SDHAF2*, la penetrancia depende del progenitor del que procede la mutación. Con raras excepciones,^{61,62} la enfermedad no se manifiesta cuando la enfermedad es heredada de la madre, pero es altamente penetrante cuando lo es del padre.⁶³ El fenómeno es conocido como *sellado materno* o *impronta materna*.⁶⁴

Mutaciones en TMEM127

El gen *TMEM127* es un regulador negativo de las proteínas efectoras de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR). En un estudio desarrollado en 990 personas con feocromocitoma o paraganglioma, se identificaron mutaciones de línea germinal en *TMEM127* de 20 personas con tumores suprarrenales (7 bilaterales), cinco de ellas con antecedentes familiares de feocromocitoma.⁶⁵ De 547 pacientes que presentaban feocromocitoma esporádico (tumor suprarrenal uni-

TABLA 16.4 Mutaciones de línea germinal asociadas a feocromocitoma y paraganglioma

Síndrome/nombre	Gen	Localización típica del tumor y otras asociaciones
Vía hipóxica: grupo 1^a		
Mutación SDHD (paraganglioma familiar de tipo 1) ^b	<i>SDHD</i>	Principalmente, la base del cráneo y el cuello; en ocasiones, la médula suprarrenal, el mediastino, el abdomen y la pelvis; TEGI; posible adenoma hipofisario
Mutación SDHAF2 (paraganglioma familiar de tipo 2) ^b	<i>SDHAF2</i>	Principalmente, la base del cráneo y el cuello; en ocasiones, el abdomen y la pelvis
Mutación SDHC (paraganglioma familiar de tipo 3)	<i>SDHC</i>	Principalmente la base del cráneo y el cuello; en ocasiones, el abdomen, la pelvis y el tórax; TEGI; posible adenoma hipofisario
Mutación SDHB (paraganglioma familiar de tipo 4)	<i>SDHB</i>	Abdomen, pelvis y mediastino; raras veces, la médula suprarrenal, la base del cráneo y el cuello; TEGI; carcinoma de célula renal; posible adenoma hipofisario
Mutación SDHA	<i>SDHA</i>	Principalmente, la base del cráneo y el cuello; en ocasiones, el abdomen y la pelvis; TEGI; posible adenoma hipofisario
Enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL)	<i>VHL</i>	Médula suprarrenal, a menudo bilateral; ocasionalmente, paraganglioma que puede localizarse de la base del cráneo a la pelvis; véase el texto para consultar los hallazgos asociados a VHL
Leiomiomatosis hereditaria y carcinoma de células renales (síndrome de Reed); mutación de la fumarato hidratasa	<i>FH</i>	Multifocal y metastásico; asociado a leiomiomatosis hereditaria, fibroides uterinos y cáncer de células renales
Factor inducible por hipoxia (HIF) 2 α	<i>HIF2A</i>	Paraganglioma, policitemia y, rara vez, somatostatina
Eritrocitosis familiar asociada a mutación en la isoforma 1 de la prolihidroxilasa (PHD1)	<i>EGLN2</i>	Policitemia asociada a feocromocitoma y paraganglioma
Eritrocitosis familiar asociada a mutación en la isoforma 2 de la prolihidroxilasa (PHD2)	<i>EGLN1</i>	Policitemia asociada a feocromocitoma y paraganglioma
KIF1B	<i>KIF1B</i>	Neuroblastoma
Vía de señalización de cinasas: grupo 2^c		
MEN2A y MEN2B	<i>RET</i>	Médula suprarrenal, a menudo bilateral; véase el texto para consultar hallazgos asociados a MEN2A y MEN2B
Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1)	<i>NF1</i>	Suprarrenal o perisuprarrenal; véase el texto para consultar hallazgos asociados a NF1
MAX ^b	<i>MAX</i>	Médula suprarrenal
Feocromocitoma familiar	<i>TMEM127</i>	Médula suprarrenal; posible carcinoma de células renales

^aLos tumores del grupo 1 son mayoritariamente paragangliomas extrasuprarrenales (excepto en la enfermedad de VHL, en la que la mayoría de los tumores son de localización suprarrenal) y casi todos tienen fenotipo bioquímico noradrenérgico.

^bAsociada a sellado materno (v. texto).

^cLos tumores del grupo 2 suelen ser feocromocitomas suprarrenales con fenotipo bioquímico adrenérgico.

TEGI, tumor del estroma gastrointestinal; MEN, neoplasia endocrina múltiple; SDH, succinato deshidrogenasa.

lateral con antecedentes familiares negativos), 11 (el 2%) registraban mutaciones en *TMEM127*.

Mutaciones en MAX

Las mutaciones de pérdida de función en el factor X asociado a MYC (*MAX*) se asocian con feocromocitoma familiar.⁶⁶ En un estudio inicial con tres personas con esta forma de feocromocitoma (sin mutaciones en ninguno de los nueve genes de sensibilidad anteriormente citados), se hallaron mutaciones de línea germinal en el gen *MAX*. *MAX* es un componente de los factores de transcripción MYC-MAX-MXD1 que regulan la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular. En una extensión de este estudio, las mutaciones en *MAX* se detectaron en cinco de 59 pacientes (8,5%) con sospecha de feocromocitoma familiar (basándose en una edad de inicio < 30 años y presencia de feocromocitoma bilateral o antecedentes familiares positivos).⁶⁶

Mutaciones en HF

Se identificaron mutaciones de línea germinal en el gen *FH*, que codifica la fumarato hidratasa en 5 de 598 pacientes (1%) con feocromocitomas/paragangliomas sin mutaciones conocidas en genes de susceptibilidad.⁶⁷ Clínicamente, un fenotipo metastásico con múltiples tumores fue significativamente más frecuente en pacientes con mutaciones en *HF* que en los que no presentaban tales mutaciones.

Pruebas genéticas

Las pruebas genéticas han de evaluarse cuando el paciente presenta alguno de los cuadros clínicos siguientes: 1) paraganglioma; 2) feocromocitoma suprarrenal bilateral; 3) feocromocitoma suprarrenal unilateral y antecedentes familiares de feocromocitoma/paraganglioma, 4) feocromocitoma suprarrenal unilateral manifestado a edad joven (< 45 años), o 5) otros hallazgos clínicos indicativos de uno de los trastornos sindrómicos citados anteriormente. Una persona asintomática expuesta a riesgo de enfermedad tomando como base los antecedentes familiares de feocromocitoma/paraganglioma debe someterse a pruebas genéticas solo en caso de que un miembro de su familia presente una mutación conocida. Tales pruebas resultan a menudo complejas, y su realización en uno de los integrantes de la familia tiene consecuencias para las personas con él relacionadas. El consejo genético se recomienda para ayudar a las familias a conocer las implicaciones de los resultados de las pruebas, a coordinar su realización en personas expuestas a riesgo y a facilitar el abordaje de los problemas psicosociales que surjan antes, durante y después de los estudios.

En tal contexto, se ha planteado un protocolo de pruebas genéticas secuenciales, basado en el fenotipo bioquímico, la edad y el tipo de tumor.²² No obstante, las pruebas genéticas están evolucionando con rapidez y, en numerosos laboratorios, las pruebas secuenciales ya no se utilizan, dado que resulta menos costosa la tecnología de secuenciación de próxima generación para todas las mutaciones clínicamente detectables en conjunto.⁶⁸

Evaluación y control de portadores de mutaciones de la succinato deshidrogenasa

Cuando se identifica una mutación SDHx en un familiar de un probando inicial, está indicada en él la valoración clínica anual, con medición de la presión arterial y pruebas bioquímicas, para la eventual detección precoz de un feocromocitoma/paraganglioma. Se carece de estudios prospectivos orientativos sobre la frecuencia, la edad de inicio y el tipo de pruebas que se deben realizar. En todos los portadores de una mutación SDHx es preciso efectuar, comenzando en torno a los 10 años, pruebas bioquímicas para detección de metanefrinas y catecolaminas fraccionadas en plasma. Dado que es posible que los paragangliomas sean no funcionantes o se detecten antes de que la autonomía secretora

de catecolaminas sea evidente, se aconseja efectuar estudios de imagen periódicos. Por ejemplo, los portadores de mutaciones SDHx expuestos a riesgo (p. ej., de mutaciones heredadas por vía paterna en *SDHD* y *SDHAF2*) han de someterse a una RM de abdomen, pelvis, tórax y cuello cada 2-3 años; las imágenes corporales totales con gammagrafía con ¹²³I-MIBG o tomografía por emisión de positrones (PET) con galio 68 (68-Ga)-ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA)-octreotato (DOTATATE) con TC deben realizarse cada 5 años. Los pacientes con las mutaciones SDHx están en riesgo (aunque bajo) de desarrollar carcinoma de células renales, y se debe solicitar en las pruebas de imágenes periódicas de corte transversal abdominal para poder visualizar esta posibilidad.⁶⁹ A medida que se identifican nuevas asociaciones tumorales, están indicadas pruebas de vigilancia adicionales. Por ejemplo, diversos informes han identificado una asociación entre mutaciones SDHx y riesgo de tumor hipofisario.^{70,71} Si este riesgo se demuestra cierto, la RM dirigida a la hipófisis puede incorporarse al programa de vigilancia.

Investigación diagnóstica

Diagnóstico diferencial

Numerosos trastornos originan signos y síntomas que llevan a la realización de pruebas de detección de feocromocitoma (v. tabla 16.3). Tales alteraciones cubren diversos ámbitos y comprenden trastornos endocrinos (p. ej., hipogonadismo primario), cardiovasculares (p. ej., hipotensión ortostática idiopática) y psicológicos (p. ej., trastorno de pánico), causas farmacológicas (p. ej., retirada de un inhibidor adrenérgico), alteraciones neurológicas (p. ej., síndrome de taquicardia ortostática postural) y otras disfunciones (p. ej., mastocitosis). Realmente la mayoría de los pacientes sometidos a pruebas de detección de feocromocitoma no lo padecen. Por otro lado, las catecolaminas y metanefrinas fraccionadas están elevadas en diferentes contextos clínicos, como la abstinencia de fármacos o drogas (p. ej., clonidina, alcohol), cualquier enfermedad aguda (p. ej., hemorragia subaracnoidea, cefalea migrañosa, preeclampsia) o administración de fármacos o consumo de drogas (p. ej., antidepresivos tricíclicos, levodopa, buspirona, antipsicóticos, cocaína, fenciclidina, anfetaminas, efedrina, seudoefedrina, fenilpropanolamina, isoproterenol) (tabla 16.5).²²

Detección de casos

El diagnóstico de feocromocitoma debe sospecharse en pacientes que presenten algunos de los siguientes cuadros:

- Crisis hiperadrenérgicas (p. ej., episodios de remisión espontánea de palpitaciones intensas sin ejercicio, diaforesis, cefalea, temblor o palidez).
- Hipertensión resistente.

TABLA 16.5 Fármacos que elevan las concentraciones medidas de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas

Antidepresivos tricíclicos (incluida la ciclobenzaprina)
Levodopa
Fármacos que contienen agonistas del receptor adrenérgico (p. ej., descongestivos)
Anfetaminas
Buspirona y antipsicóticos
Proclorperacina
Reserpina
Abstinencia de clonidina y otros fármacos y drogas ilegales
Drogas ilegales (p. ej., cocaína, heroína)
Etolol

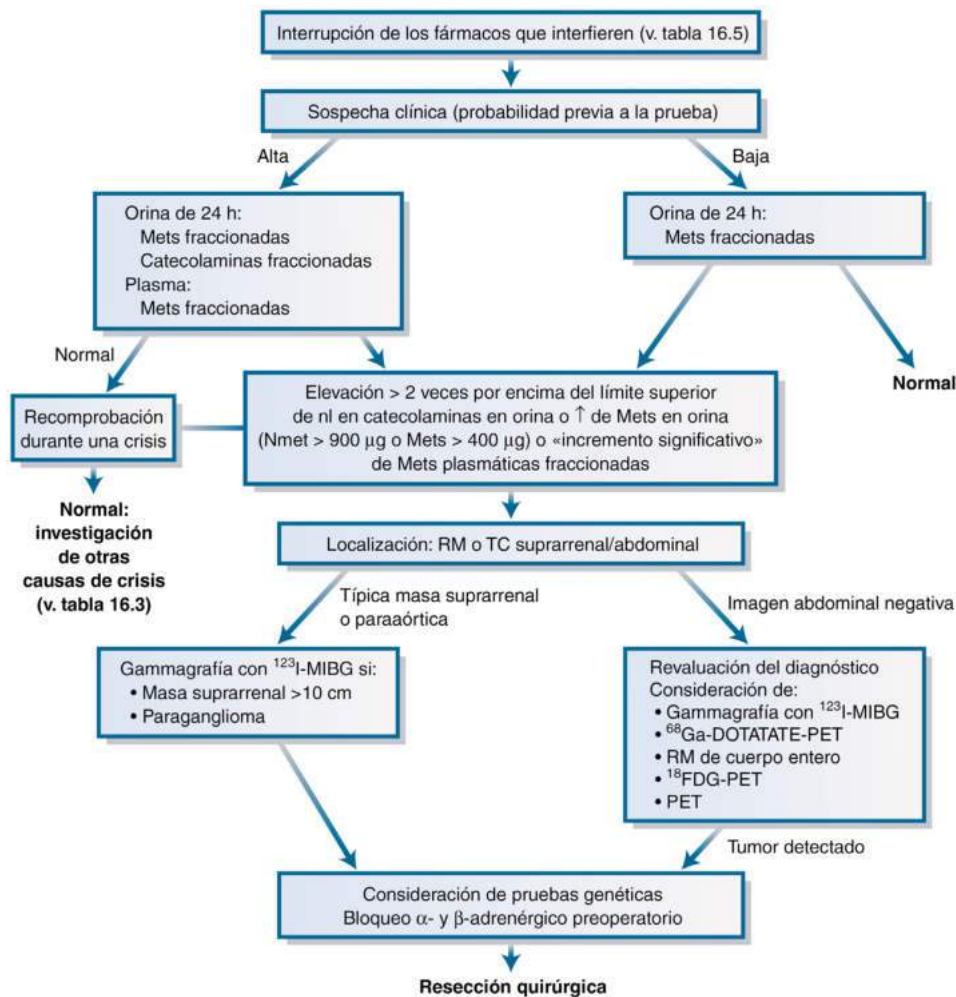
- Síndrome familiar que predisponga a tumores secretores de catecolaminas (p. ej., MEN2, NF1, VHL).
- Antecedentes familiares de feocromocitoma.
- Masa suprarrenal descubierta accidentalmente con características de imagen compatibles con feocromocitoma.
- Respuesta presora durante la anestesia, la cirugía o la angiografía.
- Inicio de hipertensión a edad joven (< 20 años).
- Miocardiopatía dilatada idiopática.
- Cardiopatía congénita cianótica.

Medición de metanefrinas y catecolaminas fraccionadas en orina y plasma

El diagnóstico debe confirmarse por medios bioquímicos por presencia de concentraciones aumentadas de metanefrinas y catecolaminas fraccionadas en orina o plasma (fig. 16.4).^{22,72,73} El metabolismo de las catecolaminas es principalmente intratumoral, con formación de metanefrina a partir de la adrenalina y de normetanefrina a partir de la noradrenalina.⁸ En la actualidad, la mayoría de los laboratorios evalúan las catecolaminas fraccionadas (dopamina, noradrenalina y adrenalina) y las metanefrinas fraccionadas (metanefrina y normetanefrina) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con

detección electroquímica o espectrometría de masas en tándem. Estas técnicas han superado los problemas propios del análisis fluorimétrico, que incluyen falsos positivos producidos por α -metildopa, labetalol, sotalol y medios de contraste de imagen.

En la Mayo Clinic, la estrategia de detección de casos más fiable es la medición de metanefrinas y catecolaminas fraccionadas en una muestra de orina de 24 h (sensibilidad, 98%; especificidad, 98%).^{72,74} Dada la notable tasa de falsos positivos de las metanefrinas fraccionadas, estas deben reservarse para casos con alto grado de sospecha clínica. El índice de sospecha de feocromocitoma ha de ser elevado en los siguientes casos: hipertensión resistente, crisis con palidez asociada, antecedentes familiares de feocromocitoma; síndrome genético que predisponga al feocromocitoma (p. ej., MEN2); antecedentes de feocromocitoma extirpado y presencia actual de hipertensión recurrente o crisis, y masa suprarrenal descubierta accidentalmente compatible con feocromocitoma (tabla 16.6).²⁸ Además, la medición de las metanefrinas fraccionadas plasmáticas es una prueba de primera línea apropiada para niños, ya que la obtención de una muestra completa de orina de 24 h es difícil en pacientes pediátricos. La medición de la dopamina urinaria o la metoxitiramina plasmática es muy útil para detectar los infrecuentes tumores con hipersecreción selectiva de dopamina,



• **Figura 16.4** Evaluación y tratamiento de tumores secretores de catecolaminas. La sospecha clínica se basa en síntomas paroxísticos (especialmente, hipertensión); hipertensión intermitente inusualmente inestable o resistente al tratamiento; antecedentes familiares de feocromocitoma o cuadros asociados, o una masa suprarrenal descubierta accidentalmente (v. texto para más detalles). ¹²³I-MIBG, metayodobencilguanidina marcada con yodo 123; ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa; ⁶⁸Ga-DOTATATE, galio 68-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-ácido tetraacético (DOTA)-octrotato; *Mets*, metanefrinas; *nl*, normalidad; *Nmet*, normetanefrina; *PET*, tomografía por emisión de positrones; *RM*, resonancia magnética; *TC*, tomografía computarizada. (Modificado de Young Jr WF. Pheochromocytoma, 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab.* 1993;4:122-127, con autorización.)

ya que las fracciones de metanefrina plasmática no son metabolitos directos de la dopamina y pueden ser normales en tumores secretores de dopamina.⁷⁴⁻⁷⁶

El análisis de orina de 24 h para medir las metanefrinas y catecolaminas fraccionadas debe incluir la concentración de creatinina en orina, para verificar la idoneidad de la obtención de la muestra. Los límites diagnósticos de la mayoría de los análisis de metanefrina fraccionada en orina de 24 h se basan en los intervalos normales deducidos de los valores de grupos de referencia de voluntarios normotensos, por lo que es posible que se registren excesivos fasos positivos. Por ejemplo, en voluntarios de laboratorio normotensos, los percentiles 95 son 428 µg para normetanefrina y 200 µg para metanefrina, mientras que los correspondientes valores en personas sometidas a pruebas de feocromocitoma como parte de la práctica clínica de rutina, pero que no presentan la neoplasia, son, respectivamente, un 71 y un 51% superiores a los de los voluntarios sanos (< 900 µg para la normetanefrina y < 400 µg para las metanefrinas).⁷³

Aunque es preferible que los pacientes no reciban medicación alguna durante la evaluación diagnóstica, los tratamientos con la mayor parte de los fármacos pueden mantenerse. Los antidepresivos tricíclicos son los fármacos que más habitualmente interfieren en la interpretación de los valores de catecolaminas y metabolitos en orina de 24 h. A fin de detectar de manera eficaz los tumores secretores de catecolaminas, los tratamientos con antidepresivos tricíclicos y otros medicamentos psicoactivos, enumerados en la [tabla 16.5](#), han de reducirse gradualmente y retirarse al menos 2 semanas antes de cualquier evaluación hormonal. En determinadas situaciones está contraindicada la suspensión de la administración de ciertos fármacos (p. ej., los antipsicóticos); en ellas, si la detección de casos es positiva, a veces debe recurrirse a la TC o la RM del abdomen y de la pelvis para descartar la presencia de tumor secretor de catecolaminas. Además, es posible que la secreción de catecolaminas esté aumentada en situaciones de esfuerzo físico o enfermedad (p. ej., accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, apnea obstructiva del sueño). No hay intervalos de referencia fiables para las metanefrinas o las catecolaminas fraccionadas en pacientes que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Así pues, las circunstancias clínicas

bajo las cuales se miden las catecolaminas y las metanefrinas han de evaluarse en cada caso.

Otras pruebas que se han empleado en la detección del feocromocitoma

Debido a su escasa precisión global en la identificación del feocromocitoma, la medición de las catecolaminas plasmáticas ya no se utiliza, excepto para detectar paragangliomas secretores de dopamina. La cromogranina A es almacenada y liberada por gránulos secretores de núcleo denso de las células neuroendocrinas y está aumentada en el 80% de los casos de feocromocitoma. La cromogranina A no es específica de esta neoplasia y su elevación se registra también en otros tumores neuroendocrinos. La excreción de VMA en orina de 24 h tiene bajos niveles de sensibilidad y especificidad en comparación con la de metanefrinas en la misma muestra.

La elevada tasa de falsos positivos de las catecolaminas y las metanefrinas fraccionadas plasmáticas condujo al desarrollo de una prueba confirmatoria, la de supresión de clonidina.⁷⁷ Su objetivo es distinguir los casos de feocromocitoma de los incrementos de falsos positivos en los valores plasmáticos de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas. La clonidina es un agonista del receptor α_2 -adrenérgico, de acción central, que normalmente inhibe la liberación de catecolaminas de las neuronas, pero que no afecta a la secreción de estas por los feocromocitomas.⁷⁸

Ante los avances metodológicos en la medición de catecolaminas y metanefrinas, las pruebas de fentolamina, glucagón, histamina, metoclopramida y tiramina rara vez son necesarias. Entre 1975 y 1994, en la Mayo Clinic realizamos pruebas de estimulación de histamina y glucagón en 542 pacientes con elevada sospecha de feocromocitoma, a pesar de los valores normales de metanefrinas o catecolaminas totales en orina de 24 h; ningún paciente registró estimulación positiva en este contexto.⁷⁹

Insuficiencia renal

Las mediciones urinarias de catecolaminas y metabolitos pueden no ser válidas en la insuficiencia renal avanzada.⁸⁰ Las concentraciones séricas de cromogranina A tienen baja especificidad diagnóstica en este ámbi-

TABLA 16.6 Fenotipos de imagen característicos de las masas suprarrenales

Tipo de tumor	Tamaño (cm)	Forma	Textura	Lateralidad	Realce con contraste	TC ^a	RM ^b	Necrosis, hemorragia o calcificaciones	Crecimiento
Adenoma cortical	≤ 3	Redondeada u oval con bordes lisos	Homogénea	Habitualmente unilateral	Limitado	< 10 UH; lavado > 50%	Isointenso	Infrecuentes	Lento
Carcinoma cortical	> 4	Irregular con bordes poco definidos	No homogénea	Habitualmente unilateral	Pronunciado	> 10 UH; lavado < 50%	Hiperintenso	Frecuentes	Rápido
Feocromocitoma	> 3	Redondeada u oval con bordes lisos	No homogénea con áreas de degeneración quística	Habitualmente solitario y unilateral	Pronunciado	> 10 UH; lavado < 50%	Hiperintenso	Frecuentes	0,5-1 cm/año
Metástasis	Variable	Oval o irregular con bordes poco definidos	No homogénea	A menudo bilateral	Pronunciado	> 10 UH; lavado < 50%	Hiperintensos	Frecuentes	Variable

^aAtenuación precontraste en la TC (medida en UH) y porcentaje de lavado del medio de contraste a 10 min.

^bIntensidad relativa comparada con imágenes del hígado ponderadas en T2.

RM, resonancia magnética; TC, tomografía computerizada; UH, unidades Hounsfield.

to.⁸¹ En pacientes sin feocromocitoma bajo hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y dopamina están aumentadas tres y dos veces por encima del límite superior de normalidad.⁸² Sin embargo, los intervalos de normalidad estándar pueden emplearse para interpretar las concentraciones plasmáticas de adrenalina.⁸³ Por consiguiente, cuando los pacientes con insuficiencia renal presentan una noradrenalina plasmática más de tres veces mayor que el límite superior de normalidad o la adrenalina es superior a dicho límite, cabe sospechar un posible feocromocitoma. Los resultados de un estudio indicaron que las concentraciones plasmáticas de metanefrinas fraccionadas están duplicadas en pacientes con insuficiencia renal y que ello resulta útil para la evaluación bioquímica de pacientes con disfunción del riñón o insuficiencia renal avanzada.⁸⁴ Sin embargo, los resultados de otros estudios sugirieron que las concentraciones plasmáticas de metanefrinas fraccionadas no pueden distinguir entre pacientes con feocromocitoma y pacientes en etapa terminal de enfermedad renal.^{85,86}

Feocromocitoma simulado (facticio)

Como sucede en otros trastornos similares, el feocromocitoma simulado resulta muy difícil de detectar.⁸⁷ El paciente suele tener ciertos conocimientos médicos y puede «adulterar» la muestra de orina de 24 h, o bien administrarse sistémicamente las catecolaminas.⁸⁸ Otros pacientes toman medicamentos que imitan los síntomas del feocromocitoma y pueden causar falsos positivos en las pruebas bioquímicas.

Localización

Los estudios de localización no deben comenzar hasta que la bioquímica haya confirmado el diagnóstico de tumor secretor de catecolaminas (v. fig. 16.4). Las primeras pruebas de localización que se deben efectuar son la TC o la RM abdominal o pélvica (sensibilidad > 95%, especificidad > 65%).²² Alrededor del 85% de estos tumores se encuentran en las glándulas suprarrenales y el 95% en el abdomen o la pelvis. Las localizaciones más comunes de los paragangliomas secretores de catecolaminas son la región paraaórtica abdominal superior, 46%; su homóloga inferior, 29%; la vejiga urinaria, 10%; el mediastino, 10%; la cabeza y el cuello, 3%, y la pelvis, 2%.³³

Fenotipo de imagen

El término *fenotipo de imagen* hace referencia a las características de la masa en la TC o la RM (v. tabla 16.6).²⁸ La abundancia lipídica de los adenomas corticales ayuda a distinguir estas neoplasias benignas del feocromocitoma. En la TC, la densidad de la imagen (siendo los tejidos más oscuros los menos densos) se atribuye a la atenuación de rayos X. En los extremos del espectro de densidad de la TC están el aire (negro) y el hueso (blanco). La escala de Hounsfield es un método semicuantitativo de medir la atenuación de rayos X. Los valores típicos de la unidad Hounsfield (UH) son de -20 a -150 UH para el tejido adiposo y de 20 a 50 UH para el riñón. Si una masa suprarrenal es menor de 10 UH en la TC sin contraste, no puede ser un feocromocitoma.⁸⁹ Los adenomas corticales suprarrenales muestran un lavado del contraste mucho más rápido que las masas no adenomatosas.⁹⁰ Por ejemplo, Korobkin et al.⁹⁰ observaron que el lavado porcentual medio de los adenomas era del 51% a 5 min y del 70% a 15 min, mientras que los de las masas no adenomatosas eran del 8 y el 20%, respectivamente.

Aunque la TC continúa siendo la principal modalidad de imagen suprarrenal, en determinadas situaciones clínicas, la RM presenta ventajas sobre ella.⁹¹ Para tipificar las masas suprarrenales se han empleado diferentes técnicas de RM. La RM de eco de espín convencional fue la primera de ellas y aún es la más utilizada. Desde los inicios de la RM abdominal quedó claro que, con imanes de bajo o medio campo, la imagen ponderada en T1 y T2 es útil para distinguir el feocromocitoma y las neoplasias malignas de los adenomas benignos. En la RM realizada con gadolinio-ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), los

feocromocitomas y las lesiones malignas muestran un realce rápido y pronunciado y un lavado más lento, mientras que los adenomas registran un realce escaso y un rápido lavado del contraste.⁹⁰ Datos similares son aplicables a la TC.

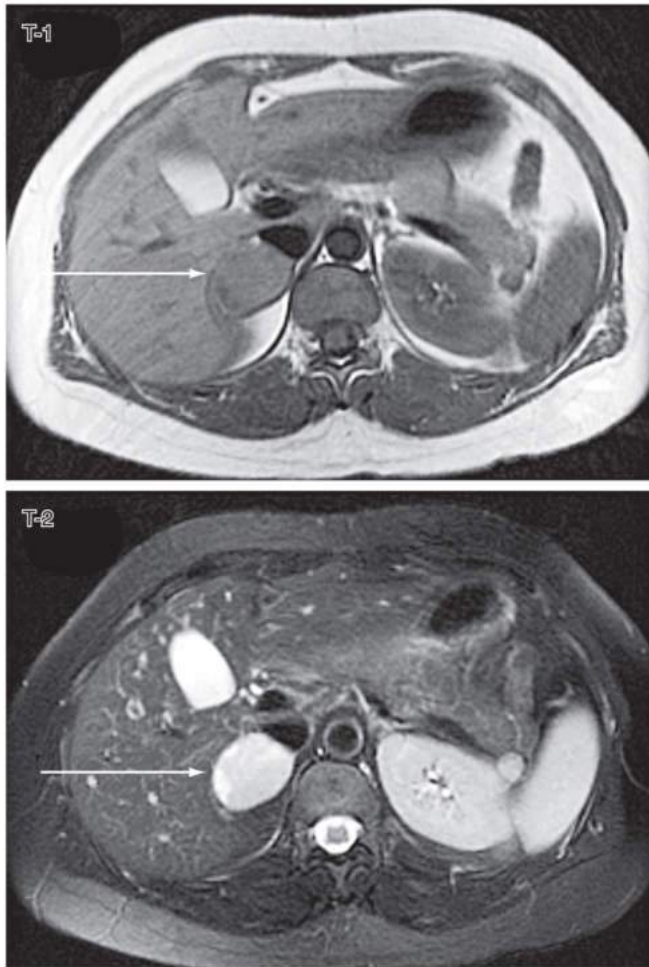
La RM con desplazamiento químico es una modalidad de imagen sensible a lípidos. Se basa en el principio de que los protones del hidrógeno en agua y en moléculas lipídicas resuenan a frecuencias diferentes. Los adenomas corticales benignos contienen aproximadamente la misma cantidad de lípidos que de agua, mientras que el contenido lipídico de los feocromocitomas suele ser escaso. Cuando los protones del agua y los lípidos se alinean, se dice que están en fase y, cuando se oponen entre sí, se dice que están fuera de fase. Cuando la grasa y el agua están en fase en la RM, la intensidad de señal es máxima, mientras que fuera de fase esa intensidad disminuye. Este proceso secuencial, en fase y fuera de fase, es lo que se conoce como desplazamiento químico. Los adenomas corticales suprarrenales benignos pierden intensidad de señal en las secuencias fuera de fase debido al alto contenido de lípidos, mientras que aparecen con cierta intensidad en las imágenes en fase. Una modificación de la RM con desplazamiento químico utiliza secuencias de pulso eco de gradiente, y genera un efecto similar.

Las características de imagen indicativas de adenoma cortical benigno incluyen densidad redondeada y homogénea, contorno definido con bordes netos, diámetro generalmente inferior a 3 cm, localización unilateral, valores de atenuación bajos en la TC sin realce (p. ej., < 10 UH), con lavado rápido del medio de contraste a los 10 min de su administración,^{90,92} isointensidad con el hígado en las secuencias de RM ponderadas en T1 y T2 y evidencia de desplazamiento químico de lípidos en la RM (v. tabla 16.6). El fenotipo de imagen compatible con feocromocitoma incluye una atenuación por TC sin contraste superior a 20 UH, un marcado realce con medio de contraste intravenoso en la TC (v. fig. 16.3), una alta intensidad de señal en la RM ponderada en T2 y sin pérdida de señal en las imágenes fuera de fase (fig. 16.5), cambios quísticos y hemorrágicos, y un tamaño variable con potencial para ser bilateral. Aunque se ha afirmado que los pacientes con quistes suprarrenales que parecen simples no requieren evaluación hormonal, el feocromocitoma se asemeja a veces a uno de tales quistes.⁹³

⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/TC y gammagrafía con ¹²³I-MIBG

En pacientes con un tumor secretor de catecolaminas confirmado bioquímicamente donde los resultados de las imágenes abdominales y pélvicas son negativos, los estudios de localización adicionales están indicados con ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/TC o con gammagrafía con ¹²³I-MIBG (fig. 16.6). Estos agentes se acumulan preferentemente en los tumores productores de catecolaminas. La gammagrafía con ¹²³I-MIBG no es tan sensible como se esperaba inicialmente (sensibilidad, 80%; especificidad, 99%).¹⁰ En un estudio de 282 pacientes con tumores secretores de catecolaminas confirmados quirúrgicamente, la sensibilidad global fue del 89% para la TC, del 98% para la RM y del 81% para la ¹³¹I-MIBG.¹⁰ Cuando en la TC o la RM se detecta un feocromocitoma suprarrenal unilateral típico (< 10 cm), la gammagrafía con ¹²³I-MIBG es superflua y puede incluso confundir al médico.^{94,95} Si el feocromocitoma suprarrenal mide más de 10 cm de diámetro, o si en la TC o la RM se detecta un paraganglioma, luego está indicado la ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/TC o la gammagrafía con ¹²³I-MIBG ya que el paciente está expuesto a mayor riesgo de afectación metastásica y paragangliomas. Es importante que el médico identifique los fármacos que potencialmente interfieren con la captación de ¹²³I-MIBG e indique al paciente que suspenda su uso antes de efectuar la prueba (tabla 16.7).⁹⁶

La ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/TC está demostrando ser más sensible en algunos pacientes que la ¹²³I-MIBG, la TC/RM o la ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG)-PET/TC para la detección de la enfermedad metastásica (v. fig. 16.6).⁹⁷ Además, ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/TC ofrece mayor resolución espacial que la gammagrafía con ¹¹¹In-



• **Figura 16.5** Imágenes de resonancia magnética del abdomen de una mujer de 34 años con desarrollo reciente de palpitaciones e hipertensión. La paciente presentaba insuficiencia ventricular izquierda aguda tras una única dosis de bloqueante β -adrenérgico. La prueba de metanefrinas y catecolaminas totales en orina de 24 h mostró los siguientes valores: metanefrinas totales, 3.800 μg (normal, < 1.000 μg); noradrenalina, 37 μg (normal, < 170 μg); adrenalina, 7,7 μg (normal, < 35 μg), y dopamina, 147 μg (normal, < 700 μg). Las imágenes muestran una masa suprarrenal derecha levemente heterogénea (3,3 \times 3,5 \times 4,5 cm) compatible con feocromocitoma (flechas), con intensidad de señal aumentada en T2 (imagen inferior). Tras bloqueo α -adrenérgico y restablecimiento de la función ventricular izquierda normal, la paciente fue sometida a suprarrenalectomía laparoscópica para extirpar un feocromocitoma de 5 \times 4 \times 3 cm y 33 g. Postoperatoriamente, la excreción de metanefrinas totales en orina de 24 h se normalizó.

pentetreotida convencional. La inyección de ^{68}Ga -DOTATATE como agente de diagnóstico radiactivo para imágenes de PET fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. en junio de 2016.

Otros procedimientos de localización

Otros procedimientos de localización que se pueden usar incluyen imágenes transversales asistidas por ordenador del tórax, el cuello y la base del cráneo. Por la activación de la glucólisis aeróbica en pacientes con feocromocitoma o paraganglioma asociado a mutaciones SDHx, la ^{18}F FDG-PET/TC es, no obstante, una prueba de imagen ideal para localizar tumores primarios y metastásicos.⁹⁸ El muestreo venoso suprarrenal (MVS) selectivo de catecolaminas suele arrojar resultados confusos, por lo que debe evitarse.⁹⁹



• **Figura 16.6** Tomografía por emisión de positrones (PET) con galio 68 (^{68}Ga)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-ácido tetraacético (DOTA)-octreotato (DOTATATE) y gammagrafía ^{123}I -metayodobencilguanidina (^{123}I -MIBG) de una mujer de 57 años que tenía un feocromocitoma suprarrenal derecho de 8,7 cm resecado 7 años antes. Los resultados de la orina de 24 h para metanefrinas fraccionadas y catecolaminas sugirieron enfermedad recurrente. Las exploraciones actuales con gammagrafía con ^{123}I -MIBG y PET ^{68}Ga -DOTATATE demuestran la superioridad de la PET con ^{68}Ga -DOTATATE. **A.** La PET con ^{68}Ga -DOTATATE muestra lesiones metastásicas generalizadas que se observaron en todo el esqueleto apendicular y axial y afectación de los ganglios linfáticos retroperitoneales. **B.** La gammagrafía con ^{123}I -MIBG muestra un aumento muy leve de la captación del radiomarcador en tres cuerpos vertebrales (T3, T8 y T10) y en el hueso iliaco derecho medial.

Tratamiento

El tratamiento de elección del feocromocitoma es la resección quirúrgica completa. Las tasas de supervivencia a la cirugía son del 98-100% y dependen en buena medida de la destreza y la experiencia del endocrinólogo, el cirujano endocrino y el equipo de anestesiólogos.^{22,32} Las complicaciones más frecuentes son la labilidad de la presión arterial intraoperatoria y la hipotensión postoperatoria. La cuidadosa preparación farmacológica preoperatoria es esencial para el éxito terapéutico.^{22,100} La mayoría de los tumores secretores de catecolaminas son benignos y susceptibles de resección completa, que suele curar la hipertensión.

Abordaje preoperatorio

Cierta forma de preparación farmacológica preoperatoria está siempre indicada para los pacientes con neoplasias secretoras de catecolaminas, incluidos los asintomáticos y normotensos.^{22,100} Sin embargo, no hay ensayos controlados aleatorizados que hayan comparado los diversos abordajes.¹⁰¹ El bloqueo combinado α - y β -adrenérgico es uno de los métodos de control de la presión arterial y de prevenir crisis hipertensivas intraoperatorias.¹⁰⁰ El bloqueo α -adrenérgico ha de iniciarse de 7 a 10 días antes de la cirugía, para normalizar la presión arterial y expandir la volemia contraída. Un bloqueo α -adrenérgico preoperatorio de mayor duración está indicado en pacientes con infarto de miocardio reciente o miocardiopatía o vasculitis por catecolaminas. La presión arterial ha de medirse con el paciente sentado y en pie dos veces al día. El objetivo de presión arterial es un valor bajo para la edad

TABLA 16.7 Fármacos que interfieren en la captación de metayodobencilguanidina (MIBG)**Inhibición de captación 1^a**

Antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, amoxapina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina)
 Antieméticos (p. ej., proclorperacina)
 Antipsicóticos (p. ej., clorpromacina, haloperidol)
 Cocaína
 Fenilpropranolamina
 Labetalol

Pérdida de contenido de vesículas de almacenamiento^b

Anfetaminas (p. ej., dextroanfetamina, fenfluramina, fentermina)
 Dopamina
 Labetalol
 Reserpina
 Simpaticomiméticos (p. ej., efedrina, fenilefrina, pseudoefedrina, salbutamol, terbutalina)

Inhibición de transportadores vesiculares de monoaminas^b

Reserpina

Mecanismo desconocido^a

Antagonistas del calcio (p. ej., diltiacem, nicardipino, nifedipino, nimodipino, verapamilo)

^aDebe suspenderse al menos 48 h antes de la administración de MIBG.

^bDebe suspenderse al menos 72 h antes de la administración de MIBG.

(p. ej., < 120/80 mmHg en sedestación), con presión arterial sistólica mayor de 90 mmHg (en pie); ambos objetivos deben modificarse en virtud de la edad y las enfermedades concomitantes del paciente. El ortostatismo no es tanto un objetivo del tratamiento como un efecto secundario. Así pues, en el segundo o tercer día de bloqueo α -adrenérgico, se indica a los pacientes que sigan una dieta con alto contenido en sodio (≥ 5.000 mg/día), por la contracción de la volemia inducida por las catecolaminas y el ortostatismo asociado al bloqueo α -adrenérgico. Este grado de expansión de la volemia está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal. Tras conseguir un bloqueo α -adrenérgico adecuado, se inicia el bloqueo β -adrenérgico, habitualmente 2 o 3 días antes de la cirugía.

Bloqueo α -adrenérgico

La fenoxibenzamina es el fármaco preferido en la preparación preoperatoria para controlar la presión arterial y la arritmia. Se trata de un bloqueante α -adrenérgico inespecífico irreversible de acción prolongada. La dosis inicial es de 10 mg una o dos veces/día, aumentándola en 10-20 mg en dosis divididas cada 2 o 3 días, según las necesidades, a fin de controlar la presión arterial y las crisis (tabla 16.8). La dosis final de fenoxibenzamina suele situarse entre 20 y 100 mg/día. Es necesario advertir al paciente de la posibilidad de ortostatismo, congestión nasal, eyaculación retrógrada en hombres y fatiga intensa, presente en casi todos los casos. Dado su mejor perfil de efectos secundarios, los bloqueantes α_1 -adrenérgicos selectivos (p. ej., prazosina, terazosina, doxazosina) son preferibles a la fenoxibenzamina en tratamientos a largo plazo (p. ej., para el feocromocitoma metastásico). Sin embargo, debido al alto coste de la fenoxibenzamina, los agentes bloqueantes selectivos α_1 -adrenérgicos se utilizan con mayor frecuencia para la preparación preoperatoria.

Bloqueo β -adrenérgico

Un antagonista β -adrenérgico solo se administra después de que el bloqueo α -adrenérgico sea eficaz, ya que con bloqueo β -adrenérgico solo es posible que se desarrollen hipertensión grave o descompensación

TABLA 16.8 Fármacos orales utilizados para tratar el feocromocitoma

Fármaco	Dosis inicial, mg/día ^a (máximo)	Efectos secundarios
Bloqueantes α-adrenérgicos		
Fenoxibenzamina	10 ^b (100) ^b	Hipotensión postural, taquicardia, miosis, congestión nasal, diarrea, eyaculación retrógrada, fatiga
Prazosina	1 (20) ^c	Efecto de primera dosis, mareo, somnolencia, cefalea, fatiga, palpitaciones, náuseas
Terazosina	1 (20) ^b	Efecto de primera dosis, astenia, visión borrosa, mareo, congestión nasal, náuseas, edema periférico, palpitaciones, somnolencia
Doxazosina	1 (20)	Efecto de primera dosis, ortostatismo, edema periférico, fatiga, somnolencia
Bloqueante α- y β-adrenérgico combinado		
Labetalol	200 ^b (1.200) ^b	Mareo, fatiga, náuseas, congestión nasal, impotencia
Antagonista del calcio		
Nicardipino de liberación prolongada	30 ^b (120) ^b	Edema, mareo, cefalea, rubor, náuseas, dispepsia
Inhibidor de la síntesis de catecolaminas		
α -metil-p-l-tirosina (metirosina)	1.000 ^c (4.000) ^c	Sedación, diarrea, ansiedad, pesadillas, cristaluria, galactorrea, síntomas extrapiramidales

^aEn una dosis diaria salvo que se indique lo contrario.

^bEn dos dosis diarias.

^cEn tres o cuatro dosis diarias.

cardiopulmonar, como consecuencia de la estimulación α -adrenérgica sin oposición. El bloqueo β -adrenérgico preoperatorio está indicado para controlar la taquicardia asociada a concentraciones elevadas de catecolaminas circulantes y a bloqueo α -adrenérgico. Se ha de actuar con precaución si el paciente padece asma o insuficiencia cardíaca congestiva. El exceso crónico de catecolaminas causa en ocasiones miocardiopatía, que puede hacerse patente al iniciar el bloqueo β -adrenérgico, y provocar edema pulmonar agudo. Por consiguiente, el bloqueante β -adrenérgico debe administrarse con precaución y en dosis bajas. Por ejemplo, puede utilizarse una dosis de 10 mg de propranolol cada 6 h al comienzo. El segundo día de tratamiento (si el paciente tolera bien el fármaco) es posible pasar a una única dosis de acción prolongada. Posteriormente, la dosis se incrementa según las necesidades para controlar la taquicardia (con un objetivo de frecuencia cardíaca de 60-80 latidos/min).

Inhibidor de la síntesis de catecolaminas

La metirosina ha de emplearse con precaución y solo después de que otros fármacos se hayan mostrado ineficaces, o en pacientes en los que se prevé que la manipulación o la destrucción tumoral (p. ej., por

ablación por radiofrecuencia de localizaciones metastásicas) sean significativas.¹⁰² La mayoría de los centros reservan la metirosina para los pacientes que no pueden ser tratados con el típico protocolo de bloqueo α - y β -adrenérgico combinado por motivos cardiopulmonares.⁷ La metirosina inhibe la síntesis de catecolaminas bloqueando la enzima tirosina hidroxilasa.¹⁰³ Los efectos secundarios de la metirosina son a veces incapacitantes. En tratamientos prolongados comprenden sedación, depresión, diarrea, ansiedad, pesadillas, cristaluria y urolitiasis, galactorrea y signos extrapiramidales. El fármaco se añade en ocasiones al bloqueo α - y β -adrenérgico, cuando la resección resulta compleja (p. ej., en el paraganglioma maligno) o si se ha planificado un tratamiento destructivo (p. ej., ablación por radiofrecuencia de metástasis hepáticas).⁷ Nuestro protocolo estándar de preparación preoperatoria a corto plazo consiste en comenzar con dosis de metirosina de 250 mg cada 6 h el día 1, 500 mg cada 6 h el día 2, 750 mg cada 6 h el día 3 y 1.000 mg cada 6 h el día anterior a la intervención, administrando la última dosis (1.000 mg) en la mañana del día de la cirugía.⁷ Con este ciclo corto, el principal efecto secundario es la hipersomnolencia.

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio, que bloquean el transporte de calcio mediado por noradrenalina al músculo liso vascular, se dan satisfactoriamente en numerosos centros médicos en la preparación preoperatoria de pacientes con feocromocitoma.¹⁰⁴ En tal contexto, el nifedipino es el antagonista del calcio más utilizado, con dosis iniciales de 30 mg dos veces/día de preparación de liberación prolongada (v. tabla 16.8).^{105,106} El nifedipino se administra por vía oral, para controlar la presión arterial preoperatoria y, si es preciso, en infusión intravenosa intraoperatoria (tabla 16.9). Aunque la experiencia colectiva acumulada con antagonistas del calcio es menor que la referida a bloqueantes α - y β -adrenérgicos, cuando los primeros se emplean como tratamiento antihipertensivo principal, pueden tener la misma eficacia.^{106,107} Está claro que el uso exclusivo de antagonistas del calcio en el abordaje perioperatorio de pacientes con tumores secretores de catecolaminas no previene todas las alteraciones hemodinámicas. Sin embargo, su empleo se asocia a bajas tasas de morbilidad y mortalidad.¹⁰⁷ La principal función de este tipo de fármacos es complementar el protocolo de bloqueo combinado α - y β -adrenérgico cuando el control de la presión arterial es inadecuado, o bien reemplazarlo, en pacientes con efectos secundarios no tolerables.

Crisis hipertensivas agudas

Las crisis hipertensivas agudas sobrevienen antes de o durante una operación, y han de abordarse por vía intravenosa con nitroprusiato sódico, fentolamina o nifedipino (v. tabla 16.9). El nitroprusiato sódico es un vasodilatador ideal para el abordaje intraoperatorio de los episodios hipertensivos, por su rápido inicio de acción y su efecto breve. Se administra en infusión intravenosa en dosis de 0,5 a 5 μ g/kg de peso corporal/min, ajustando cada pocos minutos para alcanzar el objetivo de presión arterial. Con objeto de mantener la concentración en equilibrio de tiocianato por debajo de 1 mmol/l, la velocidad de la infusión prolongada no debe superar los 3 μ g/kg/min. La fentolamina es un bloqueante α -adrenérgico no selectivo de acción corta, disponible en formulación liofilizada en viales de 5 mg. Se administra una dosis inicial de prueba de 1 mg seguida, si es necesario, de dosis repetidas de 5 mg, en bolo o en infusión continua. La respuesta a la fentolamina es máxima 2-3 min después de la inyección de un bolo y dura 10-15 min. La administración de nifedipino puede comenzarse a una velocidad de infusión de 5 mg/h, ajustando para controlar la presión arterial (es posible aumentar la velocidad en 2,5 mg/h cada 15 min, hasta un máximo de 15 mg/h) (v. tabla 16.9).

Anestesia y cirugía

La resección quirúrgica de un tumor secretor de catecolaminas es una intervención de alto riesgo, por lo que se requiere un equipo de cirujanos y anestesiólogos experimentados. Las últimas dosis de bloqueantes

TABLA 16.9 Fármacos intravenosos utilizados para tratar el feocromocitoma

Fármaco	Intervalo de dosis
Para la hipertensión	
Fentolamina	Administración de 1 mg i.v. como dosis de prueba, seguido de bolos i.v. de 2-5 mg o infusión continua, según necesidades
Nitroprusiato	Se consideran seguras velocidades de infusión i.v. de 2 μ g/kg de peso corporal/min. Velocidades > 4 μ g/kg/min pueden inducir toxicidad por cianuro en 3 h. Las dosis > 10 μ g/kg/min rara vez son necesarias y la dosis máxima no debe superar los 800 μ g/min
Nifedipino	Tratamiento inicial a 5 mg/h; la velocidad de infusión i.v. puede aumentarse en 2,5 mg/h cada 15 min hasta un máximo de 15 mg/h
Para la arritmia cardíaca	
Lidocaína	Inicio del tratamiento con un bolo i.v. de 1-1,5 mg/kg (75-100 mg); bolos adicionales de 0,5-0,75 mg/kg (25-50 mg) pueden administrarse cada 5-10 min si es necesario, hasta un máximo de 3 mg/kg. La carga va seguida de infusión i.v. de mantenimiento con 2-4 mg/min (30-50 μ g/kg/min), ajustando según el efecto y las alteraciones del metabolismo (p. ej., insuficiencia cardíaca, congestión hepática) y orientando el proceso a partir del control de la concentración sanguínea
Esmolol	Una dosis de carga i.v. de 0,5 mg/kg se infunde durante 1 min, continuando con infusión de mantenimiento de 0,05 mg/kg/min durante los 4 min siguientes. Dependiendo de la respuesta ventricular deseada, la infusión de mantenimiento puede mantenerse a 0,05 mg/kg/min o aumentarse escalonadamente (p. ej., en incrementos de 0,1 mg/kg/min hasta un máximo de 0,2 mg/kg/min), manteniendo cada paso del incremento durante \geq 4 min

i.v., intravenoso.

α - y β -adrenérgicos se administran a primera hora de la mañana del día de la operación. Deben evitarse el fentanilo, la ketamina y la morfina, que potencian la estimulación de liberación de catecolaminas por el feocromocitoma.¹⁰⁸ Además, es preciso evitar el bloqueo del sistema nervioso parasimpático con atropina, por su asociación a taquicardia. La anestesia se induce mediante inyección intravenosa de propofol, etomidato o barbitúricos, en combinación con opioides sintéticos.¹⁰⁸ Pueden usarse la mayoría de los gases anestésicos, salvo el halotano y el desflurano, que han de evitarse. Es importante controlar estrechamente las variables cardiovasculares y hemodinámicas. Se requiere medición continua de la presión intraarterial y el ritmo cardíaco. Si el paciente presenta insuficiencia cardíaca congestiva o disminución de la reserva cardíaca, está indicado el control de la presión de enclavamiento capilar pulmonar. El tratamiento preoperatorio y perioperatorio aquí expuesto es el mismo para adultos que para niños.^{109,110}

Actualmente la técnica de elección, para feocromocitomas suprarrenales solitarios de menos de 8 cm de diámetro, es la laparoscopia de la glándula suprarrenal.¹¹¹⁻¹¹³ Si el tumor se localiza en la glándula suprarrenal, toda ella debe ser extirpada. La suprarrenalectomía laparoscópica

del feocromocitoma debe convertirse en abierta en casos de disección difícil, invasión, adherencias o inexperiencia del cirujano. Se debe tener un gran cuidado para evitar la rotura de la cápsula tumoral; esto puede crear implantes y enfermedad peritoneal difusa incurable a partir de un feocromocitoma benigno aparente.¹¹⁴ Si el tumor es maligno, debe researse la mayor porción posible. Cuando en el preoperatorio se ha planificado una suprarrenalectomía bilateral, el paciente ha de recibir cobertura con corticosteroides mientras espera el traslado a quirófano. Dicha cobertura se inicia en el propio quirófano cuando se hace necesaria de modo inesperado una suprarrenalectomía bilateral. Las suprarrenalectomías bilaterales con preservación cortical se han empleado para tratar la enfermedad de VHL.^{115,116}

El abordaje quirúrgico abdominal en la línea media anterior está indicado para gangliomas abdominales, inspeccionando cuidadosamente la línea media abdominal. Los paragangliomas del cuello, el tórax y la vejiga urinaria requieren abordajes especializados.¹¹⁷ En ocasiones, los feocromocitomas cardíacos no operables hacen necesario un trasplante cardíaco.¹¹⁸

La hipotensión, que se registra durante la resección del feocromocitoma y después de ella, se trata con líquidos y coloides, y con fármacos hipertensivos si son necesarios. La hipotensión postoperatoria es menos frecuente en pacientes sometidos a un adecuado bloqueo α -adrenérgico preoperatorio con la pertinente expansión de la volemia. Si las dos glándulas suprarrenales son manipuladas durante la cirugía, la insuficiencia corticosuprarrenal se considera como potencial causa de la hipotensión postoperatoria. Dado que la hipoglucemia se registra en ocasiones en el postoperatorio inmediato, es importante controlar la glucemia; los líquidos administrados por vía intravenosa deben contener solución glucosada al 5%. En el momento del alta hospitalaria, la presión arterial suele ser normal. La hipertensión persistente a largo plazo, cuando se produce, puede deberse a una lesión renal relacionada con la resección, reajuste de barorreceptores, alteraciones hemodinámicas, cambios estructurales en los vasos sanguíneos, sensibilidad alterada de los vasos a los hipertensivos, alteraciones renales funcionales o estructurales, o hipertensión primaria coincidente.

Seguimiento postoperatorio a largo plazo

De 1 a 2 semanas después de la cirugía deben medirse las catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en orina de 24 h. Si sus concentraciones son normales, la resección del feocromocitoma se considera completa. La tasa de supervivencia tras la resección de un feocromocitoma benigno es casi igual que la registrada en controles normales equiparados por edad y sexo. Las concentraciones elevadas de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas detectadas postoperatoriamente son indicativas de tumor residual (de una segunda lesión primaria o de metástasis ocultas). Si se efectúa una suprarrenalectomía bilateral, se prescribe tratamiento de reposición con glucocorticoides y mineralocorticoides de por vida.

El riesgo de recidiva (generalmente metastásica) en pacientes con feocromocitoma o paraganglioma en apariencia benigno es del orden del 15% en el seguimiento a largo plazo.¹¹⁹ La excreción urinaria en 24 h de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas o la concentración plasmática de metanefrinas fraccionadas han de comprobarse anualmente durante toda la vida del paciente.²² Las pruebas bioquímicas anuales evalúan la eventual afectación metastásica (que puede ocurrir incluso 50 años después),¹²⁰ la recidiva tumoral en el lecho suprarrenal y la aparición retardada de tumores primarios múltiples. Las tasas de recidiva son mayores en pacientes con enfermedad familiar, tumor grande (> 5 cm) o paraganglioma.¹²¹ La TC o la RM de seguimiento no son necesarias, salvo que las concentraciones de metanefrinas o catecolaminas se eleven o que el tumor original se asociara a un mínimo exceso de catecolaminas.

Las pruebas genéticas han de considerarse para pacientes de menos de 45 años o que cumplen uno o más de los siguientes requisitos: antecedentes familiares de feocromocitoma, paraganglioma o cual-

quier indicio de posible causa genética, como angiomas retinianos, pecas axilares, manchas café con leche, tumor cerebeloso, CMT o hiperparatiroidismo. Además, todos los familiares de primer grado de un paciente con feocromocitoma o paraganglioma han de someterse a pruebas bioquímicas (p. ej., de metanefrinas y catecolaminas fraccionadas en orina de 24 h). Si en un paciente una mutación es positiva, la prueba ha de proponerse también para sus familiares de primer grado.

Feocromocitoma y paraganglioma metastásicos

La distinción entre tumores secretores de catecolaminas benignos y malignos es compleja, cuando se basa en características clínicas, bioquímicas o histopatológicas.¹² La condición maligna es infrecuente en pacientes con MEN2 o síndrome de VHL, mientras que es común en los que presentan paraganglioma familiar causado por mutaciones en el gen *SDHB*.^{122,123} En una serie de 272 pacientes con feocromocitoma o paraganglioma metastásicos, la mediana de edad en el momento del diagnóstico inicial del tumor fue de 39 años (rango, 7-83 años), y, en el 65% de los pacientes, las metástasis se desarrollaron en una mediana de 5,5 años (rango, 0,3-53,4 años) desde el diagnóstico inicial.¹²⁰ Las medianas de supervivencia general y específica de la enfermedad fueron 24,6 y 33,7 años, respectivamente.¹²⁰ El médico debe evaluar en primer lugar el ritmo de la evolución de la enfermedad maligna y, a continuación, adecuar el tratamiento a la agresividad del tumor. Un enfoque multimodal, multidisciplinar e individualizado está indicado para controlar los síntomas dependientes de las catecolaminas, los asociados al efecto de masa propio del tumor y la carga tumoral global. La farmacoterapia a largo plazo del feocromocitoma metastásico es similar a la apuntada para la preparación preoperatoria en pacientes con tumor secretor de catecolaminas.

Entre las localizaciones metastásicas se cuentan invasión de tejido local, hueso, hígado, pulmón, epiplón y ganglios linfáticos. Si es posible, las lesiones metastásicas deben extirparse para reducir la carga tumoral.¹²⁴ Las metástasis óseas dolorosas o que amenazan la función estructural son tratables mediante radioterapia externa o termoablación o con abordaje quirúrgico.^{102,125} Otras opciones son la embolización o quimioembolización, para metástasis hepáticas grandes no resecables, y la ablación por radiofrecuencia, para metástasis de hígado pequeñas (< 3 cm).¹⁰² En ciertos casos ha resultado beneficiosa la administración de octreotida de acción prolongada.¹²⁶ Ante el riesgo de liberación masiva de catecolaminas, el tratamiento ablativo ha de aplicarse con las máximas precauciones y solo en centros experimentados en el uso de estas técnicas. Además de bloqueo α - y β -adrenérgico, estos pacientes suelen recibir metirosina antes de la cirugía.¹⁰² La radioterapia externa es asimismo aplicable a lesiones de tejidos blandos no resecables.¹²⁵

La radiación tumoral local con dosis de ¹³¹I-MIBG terapéuticas ha generado respuestas temporales y transitorias en aproximadamente un tercio de los casos.^{9,11,127} Si el tumor se considera agresivo y la calidad de vida del paciente se ve afectada, la quimioterapia combinada es una opción para estabilizar la enfermedad.^{128,129} En un ensayo de un solo grupo, no aleatorizado, la eficacia de la quimioterapia con un protocolo combinado CVD (ciclofosfamida, 750 mg/m² de superficie corporal el día 1; vincristina, 1,4 mg/m² el día 1, y dacarbacina, 600 mg/m² los días 1 y 2, repitiendo el ciclo cada 21 días) fue estudiada en 14 pacientes con feocromocitoma maligno.^{130,131} Este protocolo indujo respuesta completa o parcial en el 57% de los pacientes (mediana de duración, 21 meses; intervalo de 7 a > 34 meses). Las respuestas bioquímicas, completas o parciales, se observaron en un 79% de los casos (mediana de duración, > 22 meses; intervalo de 6 a > 35 meses). Todos los pacientes que respondieron experimentaron mejora objetiva del estado funcional y la presión arterial.^{130,131} La quimioterapia con CVD puede mantenerse hasta que el paciente desarrolle nuevas lesiones o haya un incremento significativo (p. ej., > 25%) en el tamaño

de localizaciones tumorales conocidas. Dado que la quimioterapia con CVD provoca liberación masiva de catecolaminas, es importante utilizar un bloqueo α y β en condiciones óptimas, aplicables también a la cirugía. El primer ciclo de CVD debe administrarse con el paciente hospitalizado y bajo estrecha observación. El manejo del feocromocitoma metastásico puede ser frustrante, porque no hay opciones curativas. Los inhibidores de tirosina cinasa (p. ej., sunitinib) pueden tener un papel en el tratamiento del feocromocitoma metastásico; sin embargo, no son curativos.¹³²

Feocromocitoma en el embarazo

El feocromocitoma en el embarazo puede provocar la muerte tanto del feto como de la madre.^{133,134} El enfoque del diagnóstico bioquímico es el mismo que para las pacientes no gestantes. La RM (sin realce con gadolinio) es la modalidad de imagen preferida, y la gammagrafía con ¹²³I-MIBG y la ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/TC están contraindicadas. El tratamiento de las crisis hipertensivas es el mismo que en ausencia de embarazo, con la salvedad de que debe evitarse el uso de nitroprusiato. Aunque el abordaje más idóneo es objeto de debate, el feocromocitoma suprarrenal debe ser extirpado en el segundo trimestre cuando se diagnostica durante el primer o el segundo trimestre de gestación. La preparación preoperatoria es la misma que para una paciente no embarazada. Si el embarazo ya está en el tercer trimestre, el manejo médico está indicado y el parto se realiza por cesárea. Deben evitarse los trabajos de parto y los partos espontáneos. El feocromocitoma se puede reseca después del parto. Es posible que el abordaje de paragangliomas secretores de catecolaminas en el embarazo requiera modificaciones de estas directrices, en virtud de la localización del tumor.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

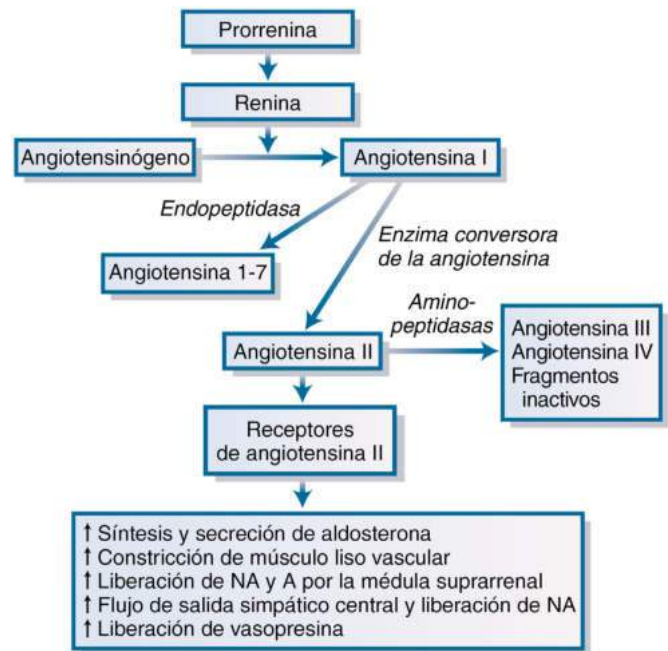
Los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) se muestran en la [figura 16.7](#).¹³⁵ La aldosterona es secretada por la zona glomerular, bajo control de tres factores principales: angiotensina II, potasio y ACTH. La secreción de aldosterona se limita a la zona glomerular, por la expresión, específica de esta, de aldosterona sintasa (P450 11B2) (v. capítulo 15). La dopamina, el péptido natriurético auricular y la heparina inhiben la secreción de aldosterona.

Renina y angiotensina

La renina es una enzima producida principalmente en el aparato yuxtaglomerular del riñón; se almacena en gránulos y es liberada en respuesta a secretagogos específicos. La proteína consta de 340 aminoácidos, de los que los primeros 43 son un presegmento que se escinde para dar lugar a la enzima activa. La liberación de renina a la circulación es el paso limitante de la velocidad en el sistema RAA. La liberación de renina renal es controlada por cuatro factores:

1. La mácula densa, grupo especializado de células del túbulo contorneado distal que actúan como quimiorreceptores para controlar las cargas de sodio y cloruro presentes en el túbulo distal.
2. Células yuxtaglomerulares que actúan como transductores de presión y detectan el estiramiento de la pared arteriolar aferente, condicionando, en consecuencia, la presión de perfusión renal.
3. El sistema nervioso simpático, que modifica la liberación de renina, en particular en respuesta a la posición erguida.
4. Factores humorales, como potasio, angiotensina II y péptidos natriuréticos auriculares.

La liberación de renina es máxima en condiciones de baja presión de perfusión renal o bajo contenido tubular de sodio (p. ej., por estenosis de la arteria renal, hemorragia, depleción de volumen). La liberación de renina es inhibida por la presión de perfusión elevada en el riñón (p. ej., hipertensión) y por la dieta con alto contenido en sodio. Dicha



• **Figura 16.7** Componentes del sistema renina-angiotensina. A, adrenalina; NA, noradrenalina. (Adaptado y reproducido a partir de Williams GH, Chao J, Chao L. Kidney hormones. In: Conn PM, Melmed S, eds. *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*. Totowa, NJ: Humana Press; 1997:393–404.)

liberación es incrementada directamente por la hipopotasemia y reducida por la hiperpotasemia.

El angiotensinógeno, α_2 -globulina sintetizada en el hígado, es el único sustrato conocido de la renina y se descompone en péptidos de angiotensina. La proteína consta de 485 aminoácidos, 33 de los cuales conforman un presegmento, que se escinde tras la secreción. La acción de la renina sobre el angiotensinógeno produce angiotensina I. Esta comprende la secuencia de los 10 primeros aminoácidos después del presegmento y no parece tener actividad biológica. La angiotensina II, la principal forma biológicamente activa de la angiotensina, es creada por escisión de los dos péptidos carboxiterminales de la angiotensina I, por acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (v. [fig. 16.7](#)). La ECA se localiza en las membranas celulares en el pulmón y en los gránulos intercelulares de ciertos tejidos productores de angiotensina II. La amino peptidasa A puede eliminar el ácido aspártico aminoterminal para generar un heptapéptido, la angiotensina III. Las angiotensinas II y III tienen una eficacia equivalente para favorecer la secreción de aldosterona y la modificación del flujo sanguíneo renal. La semivida en la circulación de la angiotensina II es corta (< 60 s). Los elementos del sistema RAA están presentes en las glándulas suprarrenales, los riñones, el corazón y el cerebro. Por ejemplo, las células de la zona glomerular suprarrenal contienen las proteínas necesarias para sintetizar y secretar angiotensina II. Otros tejidos contienen uno o más componentes del sistema, pero también necesitan otras células o componentes circulantes, o ambos, para generar angiotensina II.

Esta actúa a través del receptor de angiotensina para mantener el volumen extracelular y la presión arterial normales: 1) incrementando la secreción de aldosterona por parte de la zona glomerular mediante aumento de la transcripción de *CYP11B2*; 2) por constricción del músculo liso vascular y, en consecuencia, aumentando la presión arterial y reduciendo el flujo sanguíneo renal; 3) liberando noradrenalina y adrenalina de la médula suprarrenal; 4) intensificando la actividad del sistema nervioso simpático por aumento del flujo simpático central, incrementando así la descarga de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas, y 5) favoreciendo la liberación de vasopresina.

Aldosterona

Entre el 50 y el 70% de la aldosterona circula unida a la albúmina o débilmente unida a la globulina fijadora de corticoesteroides; del 30 al 50% de la aldosterona plasmática total es libre. Su semivida es relativamente breve, de 15 a 20 min. En el hígado, la aldosterona es rápidamente inactivada a tetrahydroaldosterona. Sus funciones clásicas son la regulación del volumen extracelular y el control de la homeostasis del potasio. Estos efectos son mediados por la unión de la aldosterona libre al receptor de mineralocorticoides en el citosol de las células epiteliales, sobre todo en el riñón.

Los receptores de mineralocorticoides presentan expresión específica de los tejidos. Por ejemplo, los tejidos con mayores concentraciones de estos receptores son los de la nefrona distal, el colon y el hipocampo. Concentraciones inferiores se hallan en el resto del tubo digestivo y el corazón. El transporte al núcleo y la unión a dominios de fijación específicos en determinados genes inducen incremento de su expresión. Las cinasas reguladas por aldosterona, principalmente cinasa I inducible por suero e inducible por glucocorticoides (SGK1), aparecen para ser intermediarios clave, y una mayor expresión de SGK1 conduce a la modificación del canal de sodio apical, lo que da lugar a un aumento del transporte de iones de sodio a través de la membrana celular (v. capítulo 15). El incremento de la negatividad luminal intensifica la secreción tubular de potasio por parte de las células tubulares, y la de ion hidrógeno, por parte de las intersticiales.

Los glucocorticoides y los mineralocorticoides endógenos se unen de igual manera al receptor de mineralocorticoides. La especificidad de acción es proporcionada en muchos tejidos por la presencia de una enzima inactivadora de los glucocorticoides, la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2, que impide que el cortisol y la corticosterona interactúen con el receptor (v. capítulo 15). El llamado escape de mineralocorticoides hace referencia al conjunto de mecanismos contrarreguladores que se manifiestan después de 3-5 días de una administración excesiva de dichos mineralocorticoides. Son varios los mecanismos que contribuyen a este escape, entre ellos factores hemodinámicos renales y mayores concentraciones de péptido natriurético auricular.

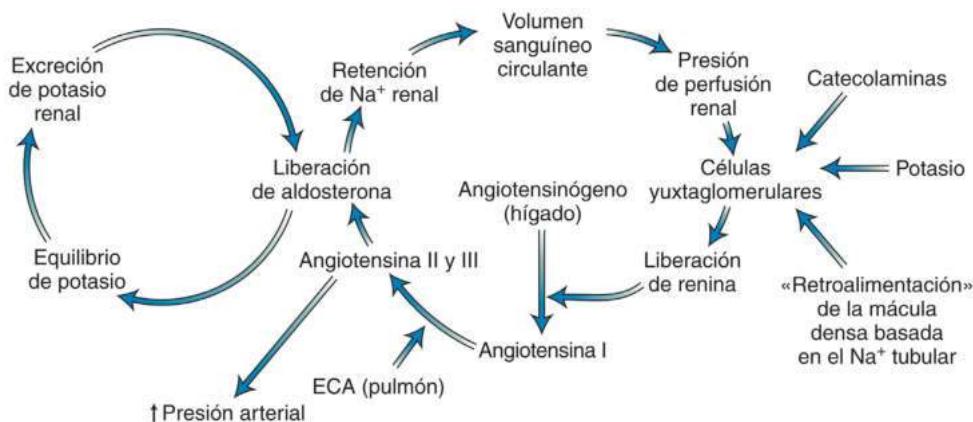
Además de los efectos genómicos clásicos mediados por la unión de la aldosterona a los receptores citosólicos, los mineralocorticoides ejercen acciones no genómicas agudas, resultantes de la activación de un receptor de la superficie celular no identificado. Tales acciones se asocian a una vía de señalización de la proteína G y, probablemente, a la modificación de la actividad de intercambio sodio-hidrógeno. Este efecto se ha constatado en células tanto epiteliales como no epiteliales.¹³⁶

La aldosterona ejerce otros efectos no clásicos, sobre todo sobre células no epiteliales.¹³⁷ Estas acciones, aunque probablemente genómicas y, por consiguiente, mediadas por activación del receptor de mineralocorticoides citosólico, no comprenden la modificación del equilibrio sodio-potasio. Entre las acciones mediadas por la aldosterona se cuenta la expresión de varios genes del colágeno, de genes que controlan factores de crecimiento tisular (p. ej., factor de crecimiento transformante β , inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1) y de genes que actúan como mediadores de la inflamación.¹³⁸ Las acciones consiguientes provocan microangiopatía, necrosis (aguda) y fibrosis en diversos tejidos, como los de corazón, vasculatura y riñón.¹³⁷ Las concentraciones elevadas de aldosterona no necesariamente son las causantes de estos efectos perjudiciales. El factor esencial parece ser una descompensación entre el volumen o el estado de equilibrio de sodio y la concentración de aldosterona.¹³⁷

El efecto de la angiotensina II sobre la aldosterona genera un asa de retroalimentación negativa que también comprende el volumen de líquido extracelular (fig. 16.8).¹³⁹ La principal función de esta asa de retroalimentación es modificar la homeostasis del sodio y, en segunda instancia, regular la presión arterial. La restricción de sodio activa el eje RAA. Los efectos de la angiotensina II sobre la corteza suprarrenal y la vasculatura renal favorecen la conservación del sodio renal. Por otra parte, con la inhibición de la liberación de renina y la reducción de la concentración de angiotensina circulante, la secreción de aldosterona disminuye y el flujo sanguíneo renal aumenta, lo que facilita la pérdida de sodio. El asa RAA es muy sensible al sodio ingerido en la dieta. El exceso de sodio aumenta el grado de respuesta de la vasculatura renal y periférica, y reduce la sensibilidad suprarrenal a la angiotensina II, mientras que la limitación de sodio ejerce el efecto contrario. En consecuencia, la ingesta de sodio modifica el objetivo de respuesta a la angiotensina II, en lo que constituye un mecanismo de ajuste fino que parece crucial en el mantenimiento de la homeostasis normal del sodio, sin efecto crónico sobre la presión arterial. La secreción de aldosterona excesiva provoca hipertensión a través de dos mecanismos principales: la expansión del plasma y el volumen de líquido extracelular inducida por mineralocorticoides, y el aumento de la resistencia vascular periférica total.

Aldosteronismo primario

La hipertensión, la actividad de renina plasmática (ARP) inhibida y la excreción de aldosterona aumentada caracterizan el síndrome de aldosteronismo primario, descrito completamente por primera



• **Figura 16.8** Asas de retroalimentación negativa renina-angiotensina-aldosterona y potasio-aldosterona. La producción de aldosterona depende del aporte de cada asa. ECA, enzima convertidora de la angiotensina; Na⁺, sodio. (Adaptado y reproducido a partir de Williams GH, Dluhy RG. Diseases of the adrenal cortex. In: Braunwald E, Fauci AD, Kasper D, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:2087.)

TABLA 16.10 Causas suprarrenales de hipertensión

Renina baja y aldosterona alta**Aldosteronismo primario**

Adenoma productor de aldosterona (APA), el 30% de los casos
 Hiperplasia idiopática bilateral (HAI), el 60% de los casos
 Hiperplasia suprarrenal primaria (unilateral), el 2% de los casos
 Carcinoma corticosuprarrenal productor de aldosterona, < 1% de los casos

Hiperaldosteronismo familiar (HF)
 HF de tipo I (*CYP11B1/CYP11B2* gen quimérico de línea germinal): < 1% de los casos
 HF de tipo II (APA o HAI; mutaciones de línea germinal en *CLCN2*): < 6% de los casos
 HF de tipo III (mutaciones de línea germinal en *KCNJ5*): < 1% de los casos
 HF de tipo IV (mutaciones de línea germinal en *CACNA1H*): < 0,1% de los casos

Adenoma o carcinoma productor de aldosterona ectópica, < 0,1% de los casos

Renina y aldosterona bajas

Hiperplasia suprarrenal congénita
 Deficiencia de 11β-hidroxilasa
 Deficiencia de 17α-hidroxilasa
 Tumor productor de desoxicorticosterona
 Resistencia primaria al cortisol
 Exceso aparente de mineralocorticoides (EAM)/deficiencia de 11βHSD2

Genéticos
 EAM de tipo 1
 EAM de tipo 2

Adquiridos
 Ingesta de regaliz o carbenoxolona (EAM de tipo 1)
 Síndrome de Cushing (EAM de tipo 2)

Síndrome de Cushing

Administración de glucocorticoides exógenos, causa más frecuente

Endógeno
 Dependiente de ACTH, el 85% de los casos
 Hipofisario
 Ectópico

Independiente de ACTH, el 15% de los casos
 Enfermedad suprarrenal unilateral (adenoma o carcinoma)
 Enfermedad suprarrenal bilateral
 Adenoma bilateral
 Hiperplasia macronodular
 Enfermedad suprarrenal nodular pigmentada (infrecuente)

ACTH, hormona adrenocorticotropa; 11βHSD2; 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2.

Antecedentes históricos

En su discurso presidencial en la reunión anual de la Central Society for Clinical Research, en Chicago, Illinois, pronunciado el 29 de octubre de 1954, el doctor Jerome W. Conn afirmaba:¹⁴⁰ «No he preparado ninguna revisión general de mi filosofía personal relativa a la investigación clínica. En su lugar, deseo exponer un informe científico sobre un síndrome clínico, cuya investigación ha resultado para mí apasionante desde que la inicié en abril de este año». Conn, profesor de medicina en la University of Michigan, se había mostrado muy activo en los estudios financiados por la administración sobre los mecanismos de la aclimatación humana al calor húmedo. Estableció que la respuesta de aclimatación del cuerpo consistía en disminuir rápidamente la sal renal y la pérdida de agua, y en restringir de forma brusca el contenido salino del sudor y la saliva. Propuso la hipótesis de que estas respuestas eran consecuencia de la intensificación de la función corticosuprarrenal con elaboración de esteroides que retienen sal. Asimismo, demostró que la administración de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) inducía cambios similares en la composición electrolítica de la orina, el sudor y la saliva.

En abril de 1954 se le solicitó al profesor Conn que examinara el caso de M. W., una mujer de 34 años con historial de 7 años de espasmos musculares, parálisis temporal, tetania y debilidad, y de 4 años de hipertensión. Se determinó que la paciente tenía una presión arterial de 176/104 mmHg, hipopotasemia pronunciada (1,6-2,5 mEq/l), hipernatremia leve (146-151 mEq/l) y alcalosis (pH sérico de 7,62). Dado que no había signos o síntomas de exceso de glucocorticoides o andrógenos, basándose en sus investigaciones previas, Conn sospechó que la presentación clínica de M. W. podía deberse a secreción suprarrenal excesiva de corticoesteroides retenedores de sal. El profesor Conn estudió el caso de M. W. en una unidad de investigación del metabolismo a lo largo de 227 días. En sus trabajos utilizó la técnica de bioanálisis de Streeten, desarrollada para medir la retención de sodio en ratas suprarrenalectomizadas tras inyección intraperitoneal de orina humana y, en esta prueba, la paciente promedió 1.333 μg/día de equivalentes de DOCA, valor elevado en comparación con los 61,4 μg/día registrados en controles normotensos. En su discurso y en alusión al caso, Conn continuaba: «Creemos que estos estudios definen un nuevo síndrome clínico que, temporalmente, se ha designado como aldosteronismo primario».¹⁴⁰ (Nota: El término *temporalmente* se utilizó porque la aldosterona aún no se había medido en ningún fluido corporal humano.)

Conn planificó una suprarrenalectomía bilateral para su paciente, que se debía realizar el 10 de diciembre de 1954. En 1995, Gittler y Fajans describieron la escena quirúrgica: «Para gran satisfacción de Conn y de quienes se hallaban en el quirófano, el doctor William Baum halló un tumor de 13 g en la glándula suprarrenal derecha, que fue extirpado, y la glándula contralateral se mantuvo intacta. Los estudios postoperatorios de la paciente revelaron una remisión casi total de las anomalías metabólicas y clínicas. Conn había obtenido una prueba irrefutable de la validez de las conclusiones de su investigación y había establecido por primera vez la relación entre un tumor suprarrenal productor de aldosterona, hipertensión e hipopotasemia. Habíamos entrado en una nueva era en el estudio de la hipertensión y los mineralocorticoides suprarrenales».¹⁴³

En 1964, Conn ya había recopilado 145 casos¹⁴⁴ y planteó la hipótesis de que hasta un 20% de los pacientes con hipertensión esencial podían presentar aldosteronismo primario.¹⁴⁵ Esta aseveración fue considerada exagerada por la mayoría.^{146,147} Más tarde disminuiría esa estimación a un 10% de los hipertensos,¹⁴⁸ predicción que se confirmaría 40 años más tarde.

Prevalencia

En el pasado, los médicos no consideraban el diagnóstico de aldosteronismo primario salvo que el paciente presentara hipopotasemia espontánea, por lo que la evaluación diagnóstica requería la suspensión

vez en 1955.¹⁴⁰ El adenoma productor de aldosterona (APA) y el hiperaldosteronismo idiopático (HAI) bilateral son los subtipos más comunes de aldosteronismo primario (tabla 16.10). Las mutaciones somáticas son responsables de casi todos los APA y comprenden mutaciones en genes que codifican componentes del canal de potasio Kir 3.4 (*GIRK4*)-*KCNJ5*-, las ATPasas de sodio/potasio y calcio (*ATP1A1* y *ATP2B3*), un canal del calcio de tipo C dependiente del voltaje (*CACNA1D*) y mutaciones activadoras de β-catenina (*CTNNB1*).^{141,142} Una forma mucho menos frecuente, la hiperplasia unilateral o hiperplasia suprarrenal primaria (HSP), es provocada por hiperplasia micro- o macronodular de la zona glomerular, generalmente de una sola glándula suprarrenal. El hiperaldosteronismo familiar (HF) es también infrecuente y de él se han descrito cuatro tipos (v. más adelante).¹⁴¹

de los fármacos antihipertensivos durante al menos 2 semanas. Este enfoque diagnóstico daba lugar a tasas de prevalencia de menos del 0,5% de los hipertensos.^{14,146,147,149-152} Sin embargo, en la actualidad se acepta que la mayoría de los pacientes con aldosteronismo primario no son hipopotasémicos^{153,154} y que los estudios de detección pueden completarse mientras el paciente toma la medicación antihipertensiva.¹⁵³ La medida de concentración plasmática de la aldosterona (CAP) y la actividad o la concentración de renina (ARP o CRP, respectivamente) como prueba de detección de casos, seguidas de la supresión de aldosterona para pruebas de confirmación, han dado como resultado unas estimaciones de prevalencia para el aldosteronismo primario mucho más altas, del 5 al 10% de todos los pacientes con hipertensión.¹⁵³⁻¹⁵⁸

Presentación clínica

El diagnóstico de aldosteronismo primario suele establecerse entre la tercera y la sexta décadas de vida, y los síntomas específicos del síndrome son escasos. Los pacientes con hipopotasemia pronunciada padecen debilidad y calambres musculares, cefaleas, palpitaciones, polidipsia, poliuria, nicturia o una combinación de ellos.¹⁵⁹ La parálisis periódica es muy inhabitual en personas de raza blanca, pero no tanto en las de origen asiático.¹⁶⁰ La poliuria y la nicturia son consecuencia de una alteración de la concentración renal inducida por hipopotasemia, y a menudo esta presentación se confunde con prostatismo en los hombres. No hay signos físicos específicos. El edema no es común, debido al fenómeno del escape de mineralocorticoides antes descrito. La hipertensión suele ser moderada o grave, con ocasional resistencia a la farmacoterapia habitual.^{159,161} En los 262 primeros casos de aldosteronismo primario diagnosticados en la Mayo Clinic (1957-1986), la presión arterial más elevada fue de 260/155 mmHg, y la media (\pm DE [desviación estándar]) fue de 184/112 \pm 28/16 mmHg.¹⁶¹ Los casos de APA tienden a registrar valores más altos que los de HAI.

Con frecuencia no hay hipopotasemia, por lo que todos los pacientes con hipertensión son candidatos a padecer este trastorno. En otros casos, la hipopotasemia se hace evidente solo tras administrar un diurético inductor de gasto de potasio (p. ej., hidroclorotiacida, furosemida). Quistes renales profundamente asentados se observan en el 60% de los pacientes con hipopotasemia crónica.¹⁶² Debido a una alteración del osmorreceptor, la concentración sérica de sodio tiende a ser elevada-normal o a estar ligeramente por encima del límite superior de la normalidad. Este referente clínico resulta muy útil en la valoración inicial del potencial aldosteronismo primario.

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con aldosteronismo están expuestos a mayor riesgo que otros hipertensos de lesión de órganos como el corazón y el riñón.^{163,164} La nefropatía crónica es común en casos de aldosteronismo primario de duración prolongada.¹⁶⁵ Equiparados por edad, presión arterial y duración de la hipertensión, los afectados presentan mayores registros de masa ventricular izquierda que otros tipos de hipertensos (p. ej., por feocromocitoma, síndrome de Cushing e hipertensión esencial).¹⁶⁶ En pacientes con APA, el grosor de la pared y la masa ventriculares izquierdas se demostró significativamente reducido 1 año después de la suprarrenalectomía.¹⁶⁷ Un estudio de casos y controles de 124 pacientes con aldosteronismo primario y 465 pacientes con hipertensión esencial (equiparados por edad, sexo, y presión arterial sistólica y diastólica) concluyó que los que presentaban APA o HAI experimentaron una tasa significativamente superior de episodios cardiovasculares (p. ej., accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, infarto de miocardio) que sus equivalentes con hipertensión esencial.¹⁶³ En jóvenes no hipertensos con aldosteronismo remediable con glucocorticoides (ARG), con aumento del grosor de la pared ventricular y función diastólica reducida, se observó un efecto negativo de la aldosterona circulante sobre la función cardíaca, en comparación con los controles equiparados por edad y sexo.¹⁶⁸

El riesgo de desarrollar diabetes mellitus de nueva aparición se documentó en un estudio de 2.367 pacientes con aldosteronismo primario que no tenían un diagnóstico previo de diabetes mellitus, donde 754 pacientes tratados quirúrgicamente con APA fueron apareados con 3.016 controles esenciales de hipertensión.¹⁶⁹ Los pacientes con aldosteronismo primario que se sometieron a suprarrenalectomía tuvieron resultados estadísticamente significativos de riesgo reducido de diabetes incidente y de todas las causas de mortalidad, en comparación con los controles hipertensos apareados.¹⁶⁹

Varios estudios han documentado el impacto negativo del aldosteronismo primario en la calidad de vida.¹⁷⁰ Pacientes no tratados con el aldosteronismo primario tiene un deterioro físico y mental en la calidad de vida en comparación con la población general. Síntomas de ansiedad, desmoralización, estrés, depresión y nerviosismo fueron notificados con más frecuencia en pacientes con aldosteronismo primario no tratados que en la población general y en pacientes con hipertensión.¹⁷⁰ Un estudio prospectivo de calidad de vida comparó pacientes con aldosteronismo primario que fueron tratados quirúrgicamente con los tratados médicamente.¹⁷¹ Después de 1 año, casi todas las medidas de calidad de vida se habían normalizado para los pacientes tratados quirúrgicamente; mientras que para los pacientes en tratamiento médico, la mayoría de las medidas habían mejorado, pero no al nivel de la población en general.¹⁷¹

Diagnóstico

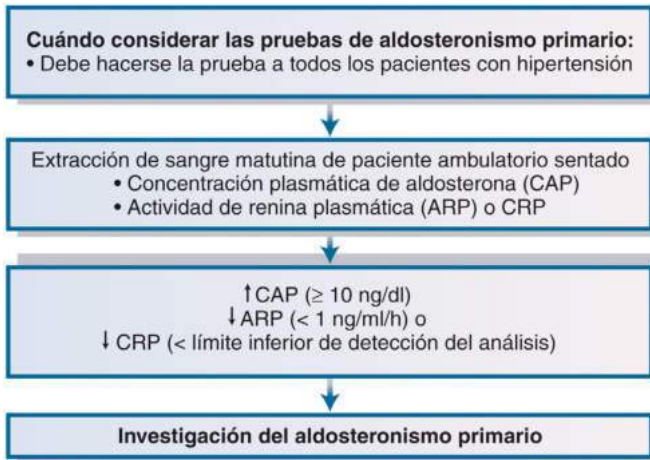
No existe un fenotipo clínico típico que oriente al médico para saber cuándo sospechar aldosteronismo primario. El 72% de los pacientes con aldosteronismo primario son normopotasémicos.^{155,157} La mayoría de las guías de prácticas clínicas recomiendan las pruebas de detección de casos en grupos de alto riesgo de aldosteronismo primario (p. ej., presión arterial sostenida > 150/100 mmHg, hipertensión resistente a tres medicamentos antihipertensivos convencionales, presión arterial controlada con cuatro o más antihipertensivos, hipertensión e hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos, hipertensión e incidentaloma suprarrenal, hipertensión y apnea del sueño, hipertensión y antecedentes familiares de hipertensión de inicio temprano o accidente cerebrovascular en una edad temprana).¹⁵³ Sin embargo, la mayoría de los médicos de atención primaria no pueden evaluar a los pacientes para detectar aldosteronismo primario; la mayoría de los pacientes no se diagnostican ni se tratan.¹⁷²⁻¹⁷⁴ Debido al exceso de morbilidad cardiovascular y nefrotoxicidad asociadas con el aldosteronismo primario, se puede argumentar que a todos los pacientes con hipertensión se les debe realizar la prueba para este trastorno al menos una vez (fig. 16.9).

El abordaje diagnóstico del aldosteronismo primario se plantea en tres fases: pruebas de detección de casos, pruebas de confirmación y evaluación de subtipos.

Pruebas de detección de casos

Las pruebas de detección de casos han de consistir en mediciones emparejadas de CAP y ARP en una muestra de sangre ambulatoria obtenida por la mañana (preferiblemente entre las 8 y las 10; v. fig. 16.9). Esta prueba se realiza mientras el paciente continúa tomando la medicación antihipertensiva (con ciertas excepciones, comentadas más adelante) y sin estimulación postural.¹⁵⁹ La hipopotasemia reduce la secreción de aldosterona y favorece la normalización de la concentración sérica de potasio antes de realizar estudios diagnósticos.

En ocasiones es difícil interpretar los datos referidos a pacientes tratados con un antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM, espironolactona y eplerenona). Estos fármacos previenen que la aldosterona active el receptor, y dan lugar secuencialmente a una pérdida de sodio, una disminución del volumen plasmático y una elevación de la renina, que puede conducir a falsos negativos en



• **Figura 16.9** Este algoritmo proporciona orientación sobre cuándo considerar las pruebas de aldosteronismo primario y utilizar la concentración plasmática de aldosterona (CAP) y la actividad de renina plasmática (ARP) como medio de detección de casos. *CRP*, concentración de renina plasmática.

las pruebas de detección. Por tal razón, la administración de espironolactona y eplerenona no debe iniciarse hasta que se complete la evaluación y se adopten las decisiones finales relativas al tratamiento, aunque hay ocasionales excepciones a esta pauta. Por ejemplo, si el paciente se mantiene hipopotasémico a pesar del tratamiento con espironolactona o eplerenona, el receptor de mineralocorticoides no está completamente bloqueado y la ARP o la CRP deben inhibirse en caso de aldosteronismo primario. Por tanto, si se suprime la renina, la evaluación del aldosteronismo primario (pruebas de detección de casos, pruebas de confirmación y MVS) puede continuar a pesar del tratamiento con ARM. Si no se suprime la renina en un paciente tratado con un antagonista de mineralocorticoides, se debe interrumpir el tratamiento durante al menos 6 semanas antes de volver a realizar la prueba. Otros diuréticos ahorradores de potasio, como la amilorida y el triamtereno, no suelen interferir en las pruebas, salvo en dosis elevadas.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina (BRA) tienen el potencial de elevar la renina en pacientes con aldosteronismo primario. Por lo tanto, el hallazgo de renina detectable en un paciente que toma uno de estos fármacos no excluye el diagnóstico de aldosteronismo primario. Sin embargo, un nivel de ARP inferior a 1 ng/ml por hora o la CRP por debajo del rango de referencia en un paciente que toma un inhibidor de la ECA o BRA hace probable el aldosteronismo primario.

La relación CAP/ARP, propuesta por primera vez como prueba de detección de casos de aldosteronismo primario en 1981,¹⁷⁵ se basa en pares de mediciones hormonales. La CAP se mide en nanogramos por decilitro, y la ARP, en nanogramos por mililitro por hora. En pacientes hipertensos hipopotasémicos, debe considerarse el hiperaldosteronismo secundario si tanto la ARP como la CAP están elevadas y la relación CAP/ARP es inferior a 10 (p. ej., en la enfermedad renovascular). Una fuente alternativa de agonismo del receptor de mineralocorticoides se considera cuando tanto la ARP como la CAP están disminuidas (p. ej., en el hipercortisolismo). El aldosteronismo primario se sospecha si la ARP es reducida (p. ej., < 1 ng/ml/h) y la CAP elevada (p. ej., > 10 ng/dl; v. fig. 16.9). Es fundamental que el médico sea consciente de que la medición de la CAP y la renina es solo un medio de detección de casos, y la mayoría de los resultados positivos han de ir seguidos de una prueba confirmatoria de inhibición de la aldosterona, a fin de verificar la producción autónoma de aldosterona antes de comenzar el tratamiento.¹⁵³ La excepción a la necesidad de pruebas confirmatorias son los pacientes con hipertensión, hipopotasemia

espontánea y aldosteronismo primario marcado (p. ej., CAP > 20 ng/dl y ARP < 1 ng/ml por hora) (v. fig. 16.9).¹⁵³

Pruebas confirmatorias

Una prueba de detección de casos positiva con CAP superior a 10 ng/dl y con ARP por debajo de 1 ng/ml por hora no es diagnóstica por sí misma, y (en la ausencia de la hipopotasemia espontánea; v. anteriormente) el aldosteronismo primario debe confirmarse mediante la demostración de la secreción inadecuada de aldosterona.¹⁵⁴ La lista de fármacos y hormonas que afectan al eje RAA es extensa, y la evaluación contaminada por fármacos es a menudo inevitable en pacientes con hipertensión mal controlada, aun con un protocolo de tres medicamentos. Los antagonistas del calcio y los bloqueantes del receptor α_1 -adrenérgico no modifican la precisión diagnóstica en la mayoría de los casos.¹⁵³ Sin embargo, siempre que se suprima la renina y la CAP sea superior a 10 ng/dl, el médico puede proceder con las pruebas de confirmación independientemente de los medicamentos. Ningún medicamento causa falsos positivos de aldosteronismo primario cuando la CAP es superior a 10 ng/dl.

La prueba de inhibición de la aldosterona se efectúa con cloruro sódico oral y medición de la aldosterona urinaria, o con carga de cloruro sódico intravenoso y medición de la CAP.^{153,159}

Prueba de carga de sodio oral

Una vez controladas la hipertensión y la hipopotasemia, los pacientes deben recibir una dieta con alto contenido en sodio (complementada por comprimidos de sódico si es preciso) durante 3 días, planteando como objetivo una ingesta de sodio de 5.000 mg (equivalente a 218 mEq de sodio o 12,8 g de cloruro sódico).¹⁶¹ El riesgo inherente al aumento de la ingesta de sodio de pacientes con hipertensión grave debe valorarse en cada caso.¹⁷⁶ Dado que la dieta alta en sodio incrementa la potasuria y la hipopotasemia, en ocasiones es necesaria una reposición agresiva de cloruro potásico, con control diario de la concentración sérica de potasio. El tercer día de la dieta alta en sodio se obtiene una muestra de orina de 24 h para medir la aldosterona, el sodio y la creatinina. Para confirmar la adecuada reposición de sodio, la excreción de este en orina de 24 h ha de superar los 200 mEq. Una excreción urinaria de aldosterona superior a 12 μ g/24 h en este contexto es compatible con una secreción autónoma de aldosterona.¹⁶¹ La sensibilidad y la especificidad de la prueba de carga de sodio oral son del 96 y el 93%, respectivamente.¹⁷⁷

Prueba de infusión salina intravenosa

La prueba de infusión salina intravenosa también se ha usado con profusión para diagnosticar el aldosteronismo primario.^{153,154} Las personas sanas muestran reducción de la CAP tras la expansión de la volemia con solución salina isotónica, no registrada en los afectados por aldosteronismo primario. La prueba se efectúa en posición sentada y tras ayuno nocturno.¹⁷⁸ Se infunden por vía intravenosa 2 l de solución de cloruro sódico al 0,9% con bomba de infusión, a lo largo de 4 h. Durante la infusión se controlan la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Cuando concluye la infusión, se extrae sangre para medir la CAP. En personas sanas, esta disminuye por debajo de 5 ng/dl, mientras que en la mayoría de los casos de aldosteronismo no es menor de 10 ng/dl. Los valores de CAP postinfusión entre 5 y 10 ng/dl son indeterminados y pueden registrarse en pacientes con HAI.

Prueba de supresión con fludrocortisona

En la prueba de supresión con fludrocortisona se administra acetato de fludrocortisona durante 4 días (0,1 mg cada 6 h) en combinación con comprimidos de cloruro sódicos (2 g tres veces/día con alimento). La presión arterial y las concentraciones séricas de potasio han de controlarse a diario. Con ARP baja, la falta de disminución de la CAP en posición erguida a las 10 de la mañana hasta valores menores de 6 ng/dl el día 4 es diagnóstica de aldosteronismo primario.¹⁷⁹ Se han

notificado incremento de la dispersión del intervalo QT y deterioro de la función ventricular izquierda durante las pruebas de supresión con fludrocortisona.¹⁷⁶ La mayoría de los centros ya no la practican.

Estudios de subtipos

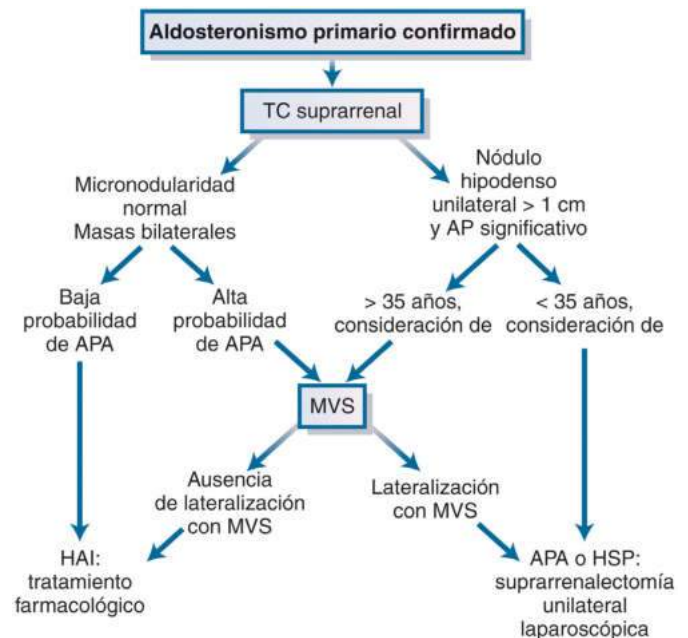
Tras las pruebas de detección de casos y confirmación, este tercer elemento del abordaje de la enfermedad orienta el enfoque terapéutico, diferenciando el APA y la HSP del HAI y el ARG. En todos los casos, la suprarrenalectomía en pacientes con APA o HSP normaliza la hipopotasemia y mejora la hipertensión, que se cura en un 30-60% de los casos.^{88,180-182} En cambio, en el HAI, la suprarrenalectomía, uni- o bilateral rara vez corrige la hipertensión.¹⁶¹ El HAI y el ARG deben tratarse médicamente. El APA se registra en alrededor del 35% de los casos, y el HAI bilateral se da en torno al 60% (v. tabla 16.10). Los APA suelen aparecer en la TC como pequeños nódulos suprarrenales hipodensos (< 2 cm de diámetro); cuando se extirpan, son de color amarillo dorado. Las glándulas suprarrenales con HAI aparecen en la TC como normales o con alteraciones nodulares. Los carcinomas suprarrenales productores de aldosterona son casi siempre de diámetro mayor de 4 cm y, en la TC, presentan un fenotipo no homogéneo (v. tabla 16.6).

Tomografía computarizada de las glándulas suprarrenales

La evaluación de los subtipos de aldosteronismo primario requiere a menudo una o más pruebas, la primera de las cuales es la TC de glándulas suprarrenales (fig. 16.10). Si en la TC en un paciente joven (< 35 años) con aldosteronismo primario grave se observan un macroadenoma (> 1 cm) único unilateral con bajo contraste de atenuación (< 10 UH) en la TC y un aspecto morfológico normal de la glándula contralateral, la suprarrenalectomía unilateral es una opción terapéutica razonable (v. fig. 16.10).^{153,183,184} No obstante, la mayoría de los pacientes con aldosteronismo primario tienen más de 35 años y, en muchos casos, la TC muestra glándulas suprarrenales de aspecto normal, mínimo engrosamiento unilateral de las ramas suprarrenales, microadenomas (≤ 1 cm) unilaterales o macroadenomas bilaterales (fig. 16.11). En tales casos son necesarias pruebas adicionales para determinar el origen del exceso de secreción de aldosterona.

Los APA pequeños pueden ser incorrectamente diagnosticados como HAI, basándose en hallazgos en la TC de suprarrenales con nodularidad bilateral o aspecto normal. Asimismo, microadenomas suprarrenales aparentes en ocasiones corresponden en realidad a áreas de hiperplasia, y en este caso es inapropiada la suprarrenalectomía unilateral. Los macroadenomas suprarrenales unilaterales no funcionantes no son infrecuentes, sobre todo en pacientes > 40 años.¹⁸⁵ La HSP unilateral es en ocasiones visible en la TC, aunque a veces da lugar a un aspecto normal en ella. En general, los pacientes con APA presentan más hipertensión grave, hipopotasemia más frecuente, mayores concentraciones plasmática (> 30 ng/dl) y urinaria (> 30 μ g/24 h) de aldosterona y son más jóvenes (< 50 años) que los afectados por HAI.¹⁶¹ Se considera que los pacientes que cumplen estas condiciones presentan alta elevada probabilidad de APA, con independencia de los hallazgos de la TC (v. fig. 16.10); el 41% de los pacientes con elevada probabilidad de APA y TC suprarrenal normal presentan hipersecreción de aldosterona unilateral.¹⁸⁶

La TC suprarrenal no distingue con precisión el APA del HAI.^{183,186-188} En un estudio desarrollado en 203 pacientes con aldosteronismo primario evaluado con TC y MVS, la TC resultó precisa solo en un 53% de los casos. Basándose en los hallazgos de la TC, 42 pacientes (22%) hubieran sido incorrectamente descartados como candidatos a suprarrenalectomía y 48 (25%) podrían haber sido sometidos a cirugía innecesaria o inapropiada.¹⁸⁶ En otro estudio de 208 pacientes con aldosteronismo primario, según los hallazgos de la TC, 19 pacientes (12%) habrían sido dirigidos para cirugía curativa y 48 pacientes (30%) habrían tenido cirugía no curativa.¹⁸⁸ En una revisión sistemática de 38 estudios que comprendían 950 pacientes con aldosteronismo primario,

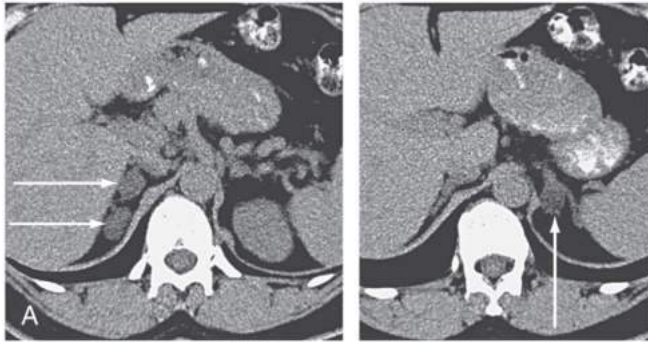


• **Figura 16.10** Evaluación de los subtipos del aldosteronismo primario. Para pacientes que desean someterse a tratamiento quirúrgico de la hipertensión, el muestreo venoso suprarrenal es a menudo un paso diagnóstico esencial (v. texto para más detalles). AP, aldosteronismo primario; APA, adenoma productor de aldosterona; HAI, hiperaldosteronismo idiopático; HSP, hiperplasia suprarrenal primaria; MVS, muestreo venoso suprarrenal; TC, tomografía computarizada. (Modificado de Young Jr WF, Hogan MJ. Renin-independent hypermineralocorticoidism. *Trends Endocrinol Metab.* 1994;5:97-106.)

los resultados de la TC/RM suprarrenal no se correspondieron con los hallazgos del MVS en 359 casos (38%). Basándose en la TC/RM, el 19% de los 950 pacientes serían sometidos a cirugía no curativa y al 19% se les ofrecería tratamiento médico en vez de suprarrenalectomía curativa.¹⁸⁷

Un estudio publicado en 2016 provocó cierta confusión sobre la superioridad bien documentada de MVS en comparación con la TC.¹⁸⁹ La tasa de éxito informada de la TC y la tasa de fracaso de MVS fueron mucho más altas que cualquier otra serie. Además, la interpretación de los datos se complicó por el uso de ARM postoperatoriamente, lo que llevó al control de la presión arterial en los pacientes con aldosteronismo primario no curado de ambos grupos. Los autores utilizaron un punto de corte inapropiadamente bajo para el gradiente de cortisol suprarrenal a VCI superior a 3:1.¹⁸⁹ Cuando se usa ACTH sintética durante el MVS, el mínimo corte del gradiente de cortisol para determinar cateterismos exitosos es mayor que 5:1 (v. discusión sobre MVS más adelante). El aldosteronismo primario persistente en el postoperatorio en el 11% de los casos del grupo de tratamiento dirigido por MVS reflejó la falta de datos de MVS confiables, lo que probablemente esté relacionado con múltiples factores.¹⁸⁹ El mensaje clave de este estudio no fue que la TC y el MVS fueran equivalentes en las pruebas de subtipo; más bien, que los centros que tienen un programa de MVS subóptimo tendrán malos resultados dirigidos por MVS. Por lo tanto, los centros que tienen bajo volumen de programas de MVS o reclutan a varios radiólogos intervencionistas (y diluyen la experiencia), o simplemente no hacen el esfuerzo para garantizar la precisión en el MVS,¹⁹⁰ deben derivar a sus pacientes con aldosteronismo primario a centros que defienden la experiencia con el MVS.

Así pues, el MVS es esencial para la selección del tratamiento adecuado en casos de aldosteronismo primario con elevada probabilidad de APA y que requieren potencial curación quirúrgica.



Resultados del muestreo venoso suprarrenal bilateral

Vena	Aldosterona (A), ng/dl	Cortisol (C), µg/dl	Relación A/C	Relación de aldosterona*
Vena suprarrenal D	29.338	668	43,9	62,7
Vena suprarrenal I	363	540	0,7	
Vena cava inferior	259	31	8,4	

*Relación A/C en la vena suprarrenal derecha dividida por relación A/C en la vena suprarrenal izquierda

B

• **Figura 16.11** Una mujer de 43 años presentaba antecedentes de 2 años de hipertensión e hipopotasemia. La prueba de detección del aldosteronismo primario fue positiva, con una concentración plasmática de aldosterona (CAP) de 37 ng/dl y baja actividad de renina plasmática (ARP), menor de 0,6 ng/ml/h (relación CAP/ARP > 61). La prueba confirmatoria de aldosteronismo primario también fue positiva, con excreción de aldosterona en orina de 24 h de 53 µg con dieta alta en sodio (sodio urinario, 196 mEq/24 h). **A.** La tomografía computarizada suprarrenal muestra una masa hipodensa de 12 mm (flecha, imagen derecha) en la rama medial suprarrenal izquierda, y dos nódulos hipodensos de 10 mm (flechas, imagen izquierda) en la glándula suprarrenal derecha. **B.** Secreción de aldosterona lateralizada a la derecha en muestreo venoso suprarrenal, y dos adenomas corticales (1,8 × 1,2 × 0,8 cm y 2,5 × 1,5 × 1,2 cm) hallados en la suprarrenalectomía derecha laparoscópica. La concentración plasmática de aldosterona postoperatoria fue inferior a 1 ng/dl. La hipopotasemia remitió y la presión arterial se normalizó sin medicación antihipertensiva.

Muestreo venoso suprarrenal

El MVS es la prueba de criterio estándar para diferenciar las afecciones unilaterales y bilaterales en pacientes con aldosteronismo primario.^{153,183,187,188} Se trata de una técnica compleja, ya que la vena suprarrenal derecha es pequeña y en ocasiones difícil de localizar y canular. El éxito depende de la destreza del encargado de la angiografía.¹⁹¹ En una revisión de 47 informes se determinó que la tasa de éxito en la cateterización de la vena suprarrenal derecha en 384 pacientes fue del 74%.¹⁶¹ Con la debida experiencia y centrándose en la pericia de uno o dos radiólogos en un centro de referencia, la tasa de éxito del MVS alcanza el 96%.^{186,192-194}

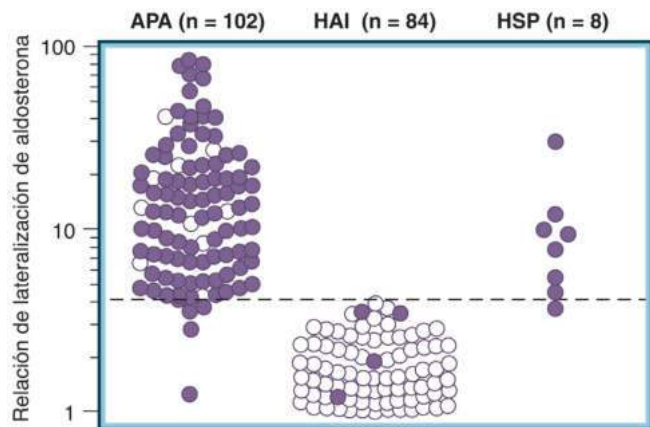
Las cinco claves de un programa de MVS satisfactorio son: 1) selección apropiada de pacientes; 2) cuidadosa preparación de los pacientes; 3) capacidad técnica contrastada; 4) protocolo bien definido, y 5) interpretación de datos precisa.¹⁹¹ Es obligado disponer de un protocolo por escrito específico del centro en el que se opera, desarrollado por los profesionales implicados, como endocrinólogos, especialistas en hipertensión, internistas, radiólogos y personal de laboratorio. Se debe extremar la seguridad para evitar el etiquetado erróneo de los

tubos en la unidad de radiología y la mezcla de muestras de sangre en el laboratorio.¹⁹¹

En la Mayo Clinic utilizamos infusión continua de cosintropina durante el MVS (50 µg/h, comenzando 30 min antes de la toma de la muestra y continuando durante toda la intervención), por los motivos siguientes: 1) para minimizar las fluctuaciones inducidas por el estrés durante el MVS no simultáneo; 2) para optimizar el gradiente de cortisol de la vena suprarrenal a la VCI y confirmar así el éxito del muestreo venoso suprarrenal,^{188,195} y 3) para optimizar la secreción de aldosterona a partir de un APA.^{186,191,195} Las venas suprarrenales son cateterizadas con un abordaje percutáneo a través de la vena femoral, y se comprueba la posición de la punta del catéter mediante inyección cuidadosa de una pequeña cantidad de medio de contraste no iónico y documentación radiográfica. La sangre se obtiene de ambas venas suprarrenales y de la VCI por debajo de las venas renales, y se analiza para determinar las concentraciones de aldosterona y cortisol. A fin de verificar que no hay contaminación cruzada, la muestra de la VCI debe obtenerse a partir de la vena ilíaca externa. La muestra venosa del lado izquierdo habitualmente se obtiene de la vena diafragmática común, inmediatamente adyacente a la entrada de la vena suprarrenal. Considerando que la muestra de sangre de la vena suprarrenal derecha se obtiene justo en el orificio de la vena, para estabilizar el catéter en la posición adecuada y evitar el error de hacer avanzar la punta del catéter demasiado profundamente en la vena suprarrenal, se puede utilizar un cable guía.¹⁹⁶ Las concentraciones de cortisol de las venas suprarrenales y la VCI se utilizan para confirmar un cateterismo exitoso. Un gradiente mínimo de cortisol de la vena a la VCI es de 5:1 o más. En la Mayo Clinic, el gradiente medio de cortisol suprarrenal a la VCI fue de 33,9:1 en el lado derecho y de 23,8:1 en el izquierdo.¹⁸⁶

La división de los valores de CAP en sangre de las venas suprarrenales derecha e izquierda por las respectivas concentraciones de cortisol corrige el efecto dilucional del flujo de la vena diafragmática inferior a la vena suprarrenal izquierda. Estos valores se designan como *relaciones o índices corregidos para cortisol* (fig. 16.12). En el APA, el promedio de la relación aldosterona corregida con respecto al cortisol (es decir, la relación CAP/cortisol del lado afectado por APA en comparación con la del lado sano) es 18:1.¹⁸⁶ Un valor de corte de más de 4:1 para esta relación es utilizado para indicar exceso unilateral de aldosterona (v. fig. 16.12). En pacientes con HAI, el promedio de la relación aldosterona corregida con respecto al cortisol es de 1,8:1 (lado mayor frente a lado menor), y una relación inferior a 3:1 es indicativa de hipersecreción bilateral de aldosterona (v. fig. 16.12).¹⁸⁶ Así pues, la mayoría de los pacientes con producción unilateral de aldosterona presentan relaciones de lateralización de aldosterona corregida con respecto a cortisol superiores a 4, y las relaciones comprendidas entre 3 y 4 representan una zona de solapamiento. Las relaciones no mayores de 3 son indicativas de secreción de aldosterona bilateral.

Además del índice de lateralización de aldosterona del MVS, se puede calcular un índice de supresión contralateral: la relación aldosterona/cortisol (A/C) contralateral (suprarrenal no dominante) se divide por la relación VCI-A/C. En las primeras series de la Mayo Clinic, el índice de supresión contralateral fue menor de 1 en el 93,4% de los pacientes con un APA confirmado quirúrgicamente.¹⁸⁶ Aunque es un hallazgo de apoyo, si el índice de lateralización de la aldosterona es 4 o superior, un índice de supresión contralateral menor de 1 no se asocia con mejores resultados postoperatorios de presión arterial y no debería ser un requisito para enviar a los pacientes a cirugía.^{197,198} Sin embargo, hay varias situaciones en las que el índice de supresión contralateral puede ser muy útil. Por ejemplo, cuando la tasa de lateralización de aldosterona está en el zona gris (3- < 4), un índice de supresión contralateral menor que 1 es predictivo de buenos resultados quirúrgicos.¹⁹⁹ Además, si el MVS no tiene éxito bilateral, un índice de supresión contralateral de menos de 0,5 es altamente predictivo de enfermedad contralateral.²⁰⁰



• **Figura 16.12** Relaciones de lateralización de aldosterona en la vena suprarrenal para pacientes con adenomas productores de aldosterona (APA) unilaterales, hiperplasia bilateral idiopática (HAI) e hiperplasia suprarrenal primaria (HSP) unilateral. Los símbolos oscuros indican que el diagnóstico fue confirmado quirúrgicamente. La sensibilidad y la especificidad de una relación de lateralización de la concentración plasmática de aldosterona corregida con respecto al cortisol superior a 4, para la enfermedad unilateral, son 95,2 y 100%, respectivamente. (Tomado de Young Jr WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*. 2004;136:1227–1235. Con autorización.)

Además, pacientes con un índice de supresión contralateral inferior a 0,47 tienen un mayor riesgo de hiperpotasemia postoperatoria (v. apartado sobre tratamiento).²⁰¹

Las características de la prueba de MVS usando un índice de lateralización de aldosterona de 4 o superior para la detección de hipersecreción de aldosterona unilateral (APA o HSP) son un 95% de sensibilidad y un 98,6% de especificidad.^{186,202} La realización de MVS debe basarse en las preferencias y la edad del paciente, las alteraciones clínicas concomitantes y la probabilidad clínica de APA. El enfoque más práctico parece ser el uso selectivo del MVS, según se ilustra en la figura 16.10.²⁰³

En los centros con experiencia con MVS, la tasa de complicaciones es del 2,5% o menor.^{186,192} Las complicaciones pueden incluir hematoma sintomático en la ingle, hemorragia suprarrenal y disección de una vena suprarrenal.

Alternativas no invasivas al muestreo venoso suprarrenal

Se están explorando alternativas no invasivas a los MVS. Por ejemplo, el ¹¹C-metomidato se puede utilizar como un radiomarcador para la PET. En un estudio inicial de 25 pacientes con aldosteronismo primario, la PET/TC con ¹¹C-metomidato con supresión de dexametasona tuvo una especificidad del 87% y una sensibilidad del 76% para la enfermedad suprarrenal unilateral.²⁰⁴ Recientemente, se informó de que existe una alta expresión del tipo de receptor de quimiocina CXCR4 (CXCR4) en las glándulas suprarrenales y APA, que se correlaciona con la expresión de P450 11B2 (aldosterona sintasa).²⁰⁵ El ligando específico de CXCR4 ⁶⁸Ga-pentixafor se utilizó como molécula de imagen de PET en la localización de los APA en nueve pacientes con aldosteronismo primario.²⁰⁵ Finalmente, estudios *in vitro* y en animales han demostrado alta selectividad de una molécula de imagen de ¹⁸F-PET (CDP2230) para P450 11B2 sobre P450 11B1, con una biodistribución favorable para la obtención de imágenes P450 11B2.²⁰⁶ Se necesitarán estudios clínicos para ver si esta molécula de imagen de ¹⁸F-PET o similares resultan clínicamente útiles.

Hiperaldosteronismo familiar

Se debe considerar el hiperaldosteronismo familiar cuando el aldosteronismo primario se diagnostica antes de los 20 años o cuando se diagnostica en más de un miembro de la familia. Hasta la fecha, se han descrito cuatro formas de HF.¹⁴¹ Sin embargo, es muy probable que muchas más mutaciones de línea germinal que causan enfermedades se describan en los próximos años y se etiquete cada mutación con HF de tipo V, VI, VII, VIII, IX, etc., lo que se volverá poco práctico. Un enfoque más práctico puede ser simplemente indicar el HF debido a la mutación específica.

Aldosteronismo sensible a los glucocorticoides: hiperaldosteronismo familiar de tipo I: gen quimérico de línea germinal CYP11B1/CYP11B2

El ARG (HF de tipo I; Herencia Mendeliana Online en el Hombre [OMIM] 103900) se describió por primera vez en una sola familia en 1966.²⁰⁷ Transcurridos 26 años, se descubrió el gen quimérico *CYP11B1/CYP11B2*, causante del proceso.²⁰⁸ El ARG es una forma de hiperaldosteronismo en la que la hipersecreción de aldosterona puede revertirse con dosis fisiológicas de glucocorticoides.²⁰⁹ Es infrecuente, como indica un estudio de 300 pacientes consecutivos con aldosteronismo primario; solo a dos pacientes se les diagnosticó ARG (prevalencia = 0,66%) (v. tabla 16.10).²¹⁰ El ARG se caracteriza por hipertensión de inicio temprano, generalmente grave y resistente a tratamientos antihipertensivos convencionales, con exceso de aldosterona, ARP reducida y producción excesiva de 18-hidrocortisol y 18-oxocortisol. La producción de mineralocorticoides es regulada por la ACTH en vez de por el secretagogo normal, la angiotensina II. En consecuencia, la secreción de aldosterona puede reducirse mediante tratamiento con glucocorticoides. En ausencia de este, se registra sobreproducción de aldosterona y de los esteroides híbridos 18-hidrocortisol y 18-oxocortisol, que pueden medirse en orina o plasma para establecer el diagnóstico.

Las pruebas genéticas son sensibles y específicas en el diagnóstico del ARG, y evitan la necesidad de efectuar mediciones de concentraciones urinarias de 18-oxocortisol y 18-hidrocortisol o de realizar pruebas de inhibición de dexametasona. Las pruebas genéticas del ARG han de considerarse en pacientes con aldosteronismo primario con antecedentes familiares de la enfermedad, desarrollo de esta en la juventud (< 20 años) o casos en la familia de accidente cerebrovascular a edad joven.

Hiperaldosteronismo familiar de tipo II: mutaciones de línea germinal del canal de cloruro de CLCN2

El HF de tipo II es de herencia autosómica dominante.²¹¹⁻²¹³ El hiperaldosteronismo en el HF de tipo II no se suprime con dexametasona, y la prueba de mutación del ARG es negativa. El HF de tipo II es más común que el HF de tipo I, pero aún representa menos del 6% de todos los pacientes con aldosteronismo primario.²¹⁰ En un reciente informe de una familia con HF de tipo II y 80 probandos adicionales con aldosteronismo primario de inicio temprano no resuelto, se encontró una mutación de línea germinal del canal de cloruro de *CLCN2* en 8 de los probandos.²¹⁴ Todos los familiares con aldosteronismo primario de inicio temprano portaban la variante *CLCN2* encontrada en el probando. *CLCN2* codifica un canal de cloruro dependiente de voltaje expresado en las células de la zona glomerular suprarrenales. Las mutaciones en el canal de cloruro *CLCN2* pueden ser responsables de todos o algunos de los individuos que han sido clasificados en HF de tipo II.²¹⁵ Con el tiempo, podemos conocer una serie de mutaciones que contribuyen a lo que se ha clasificado como HF de tipo II.

Hiperaldosteronismo familiar de tipo III: mutaciones de línea germinal en KCNJ5

El HF de tipo III (OMIM 613677) se describió por primera vez en un niño de 5 años en 1959.²¹⁶ Sin embargo, la naturaleza familiar del

trastorno no se hizo evidente hasta la detección de aldosteronismo primario en las dos hijas del paciente índice en 2008; todos presentaron hipertensión refractaria antes de los 7 años y fueron tratados con suprarrenalectomía bilateral.²¹⁷ Las glándulas suprarrenales de los afectados mostraban hiperplasia masiva. Pasados 3 años se descubrió la mutación de línea germinal causante de la dolencia en esta familia: se trataba de una mutación en el filtro de selectividad del canal de potasio *KCNJ5* o en proximidad de este.²¹⁸ Esta mutación en *KCNJ5* induce incremento de la conductancia del sodio y despolarización celular, lo que provoca entrada del sodio en las células de la zona glomerular, lo que a su vez induce producción de aldosterona y proliferación celular. Hasta ahora, se han identificado 12 familias que llevan seis mutaciones diferentes de *KCNJ5*: p. Thr158Ala, p. Gly151Glu, p. Gly151Arg, p. Ile157Ser, p. Tyr152Cys y p. Glu145Gln.²¹⁸⁻²²³ La prevalencia estimada de mutaciones de línea germinal en *KCNJ5* es del 0,3% en pacientes con aldosteronismo primario y del 8% entre los pacientes con aldosteronismo primario familiar.²²⁰ La mayoría de los pacientes con mutaciones de línea germinal en *KCNJ5* presentan poliuria, polidipsia e hipertensión refractaria en la infancia; las investigaciones muestran una marcada hipopotasemia y un marcado aldosteronismo primario. En la mayoría de los casos, el grado de hipersecreción de aldosterona es tan marcado que la suprarrenalectomía bilateral es necesaria. Sin embargo, existe cierta heterogeneidad entre la edad de presentación (hasta 48 años),²²¹ y la hipertensión y la hipopotasemia en algunos pacientes se pueden controlar con ARM.

Hiperaldosteronismo familiar de tipo IV: mutaciones de línea germinal en *CACNA1H*

El HF de tipo IV (OMIM 617027) se hereda de forma autosómica dominante y con penetrancia incompleta, y está causado por mutaciones en el gen *CACNA1H*, que codifica la subunidad α de un canal de calcio dependiente de voltaje de tipo L (Cav3.2).^{224,225} Se identificó una nueva mutación de línea germinal en *CACNA1H* (p. Met1549Val) en 5 de 40 pacientes no relacionados afectados por hipertensión y aldosteronismo primario en la infancia.²²⁴ Cuatro mutaciones de línea germinal en *CACNA1H* adicionales se han notificado en pacientes con aldosteronismo primario.²²⁵

Aldosteronismo primario con convulsiones y anomalías neurológicas (PASNA): mutaciones de línea germinal en *CACNA1D*

El PASNA está causado por mutaciones *de novo* de línea germinal en *CACNA1D* (OMIM 615474). *CACNA1D* codifica la subunidad $\alpha 1D$ de un canal de calcio dependiente de voltaje de tipo L (Cav 1.3). El PASNA se ha informado en dos niños con aldosteronismo primario, convulsiones y anomalías neurológicas.²²⁶ Las anomalías neurológicas graves no permiten que estos individuos se reproduzcan; por lo tanto, aunque se debe a una mutación de línea germinal, técnicamente no es una forma familiar de aldosteronismo primario. Además, se informó de una mutación de línea germinal en *CACNA1D* sin sentido en un paciente afectado por autismo y epilepsia.²²⁷

Aldosteronismo primario y mutaciones en *ARMC5*

Las mutaciones heterocigóticas de línea germinal de la repetición del armadillo que contiene el gen 5 (*ARMC5*) se relacionan con mayor frecuencia con la autonomía secretora subclínica de glucocorticoides o síndrome de Cushing en pacientes con hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral (HSMB).²²⁸ Sin embargo, hay informes de mutaciones *ARMC5* en pacientes con aldosteronismo primario y síndrome de Cushing debido a HSMB, una doble presentación que se observa con mayor frecuencia en pacientes afroamericanos.²²⁹

Mutaciones somáticas en los genes *KCNJ5*, *ATP1A1*, *ATP2B3*, *CACNA1D* y *CTNNB1*

Las mutaciones somáticas representan la mayoría de los APA e incluyen mutaciones en genes que codifican componentes del canal de

potasio Kir 3.4 (GIRK4) (*KCNJ5*), sodio/potasio y calcio ATPasas (*ATP1A1* y *ATP2B3*), y un canal de calcio dependiente de voltaje de tipo C (*CACNA1D*). En un estudio multicéntrico de 351 APA de pacientes con aldosteronismo primario y otras 130 lesiones corticosuprarrenales, dos mutaciones somáticas en *KCNJ5* (G151R o L168R) se identificaron en el 47% de los APA.²³⁰ Las mutaciones somáticas *KCNJ5* estaban ausentes en el tejido suprarrenal de pacientes con aldosteronismo primario debido a hiperplasia unilateral, y en 130 no había lesiones suprarrenales secretoras de aldosterona. Las mutaciones de *KCNJ5* fueron sobrerrepresentadas en APA de mujeres en comparación con hombres (63 frente a 24%), y los APA con mutaciones *KCNJ5* tenían lesiones de mayor diámetro que los que no tenían la mutación (2,7 frente a 1,7 cm, respectivamente).²³⁰ El mayor tamaño de los APA en *KCNJ5* se explica en parte por las células similares a la zona fasciculada y niveles más bajos de la expresión de sintasa de aldosterona en comparación con los APA causados por mutaciones somáticas en *ATP1A1*, *ATP2B3* o *CACNA1D*.²³¹ En un metaanálisis que incluía 13 estudios con 1.636 pacientes, la prevalencia general de mutaciones somáticas en *KCNJ5* en pacientes con APA fue del 43%.²³²

Se han identificado mutaciones somáticas de APA en otros tres genes: *ATP1A1*, que codifica Na^+/K^+ -ATPasa 1; *ATP2B3*, que codifica Ca^{2+} -ATPasa 3, y *CACNA1D*, que codifica un canal de calcio dependiente de voltaje. En un estudio de 112 APA, las mutaciones somáticas de APA en *KCNJ5*, *ATP1A1* y *ATP2B3* estaban presentes en el 39,2, el 6,3 y el 0,9%, respectivamente.²³³ Hasta la fecha se han comunicado 13 mutaciones somáticas *ATP1A1* diferentes y 9 *ATP2B3*.²³⁴ Además, se han descrito 31 mutaciones diferentes de *CACNA1D*, que representan aproximadamente el 9% de los APA esporádicos.²³⁴ Los APA en *CACNA1D* están compuestos por células similares de la zona glomerular y son más pequeños en comparación con los que no tienen mutación somática o los APA en *KCNJ5*.²³¹ Las mutaciones somáticas *CACNA1D* son las más frecuentes mutaciones somáticas en pacientes con APA, con resultados negativos o mínima nodularidad (< 1 cm) en las imágenes transversales preoperatorias.²³⁵

El gen *CTNNB1* codifica la β -catenina, y se han encontrado mutaciones activas de *CTNNB1* en el 3% de los APA esporádicos.²³⁶ Similar a los APA en *KCNJ5*, los APA en *CTNNB1* están asociados con el sexo femenino y adenomas más grandes. Es probable que casi el 100% de los APA eventualmente se asocien con mutaciones impulsoras somáticas.

Grupos de células productoras de aldosterona

Estudios de tinción inmunohistoquímica para P450 11B2 y P450 11B1 han detectado nidos subcapsulares focales de células corticosuprarrenal que se extienden hacia la zona fasciculada y se tiñen fuertemente para P450 11B2, y se denominan agrupaciones de células productoras de aldosterona (APCC).²³⁷ Se han identificado APCC en glándulas suprarrenales normales y en muestras de anatomía patológica de pacientes con aldosteronismo primario, donde las APCC pueden ocurrir adyacentes a los APA.²³⁷ Se ha demostrado que las APCC albergan mutaciones somáticas en *CACNA1D* y *ATP1A1*, y se plantea la posibilidad de que las APCC puedan secretar aldosterona de forma autónoma y puedan ser precursores de los APA.²³⁸ Curiosamente, las APCC aumentan con la edad y puede, en parte, simplemente reflejar el envejecimiento de la glándula suprarrenal.^{239,240} La relevancia clínica de las APCC aún no se ha determinado.

Cosecreción de cortisol

Se ha demostrado que los pacientes con aldosteronismo primario tienen mayor riesgo de resistencia a la insulina y síndrome metabólico,²⁴¹⁻²⁴³ depresión²⁴⁴ y fracturas osteoporóticas.²⁴⁵ Estas asociaciones están más acorde con la autonomía o exceso de secreción de glucocorticoides. Un estudio del metaboloma de esteroides encontró que: a) los pacientes con aldosteronismo primario (APA e HAI) tenían cortisol y

excreción total de metabolitos de glucocorticoides significativamente aumentados en comparación con los controles y pacientes con síndrome de Cushing subclínico ($p < 0,001$); b) parámetros sustitutos de riesgo metabólico correlacionados con la excreción de glucocorticoides, pero no de mineralocorticoides, y c) la suprarrenalectomía unilateral en pacientes con APA resolvió el exceso de mineralocorticoides y de glucocorticoides.²⁴⁶ Estos hallazgos sugieren que es común algún grado de cosecreción de cortisol en pacientes con aldosteronismo primario, lo que está relacionado con el riesgo metabólico, un hallazgo que puede indicar que el tratamiento con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides en pacientes con HAI y APA puede no prevenir los riesgos metabólicos dependientes de glucocorticoides.²⁴⁶ Sin embargo, estos datos deben ser interpretados con cautela, porque este estudio no identificó simplemente cosecreción de cortisol de los APA, sino más bien un aumento del metaboloma de los corticoesteroides en pacientes con APA e HAI. El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal no se suprime en estos pacientes, y no hay crisis suprarrenal o abstinencia de esteroides en pacientes con APA que son tratados quirúrgicamente. Así, la etiología del aumento de metabolitos de glucocorticoides en pacientes con aldosteronismo primario no está clara y puede deberse a un mecanismo aún por determinar.

Un problema aparte y menos habitual son los APA que cosecretan cortisol, que pueden ser clínicamente importantes para el manejo perioperatorio (p. ej., cobertura perioperatoria de corticoesteroides y postoperatoria de reemplazo y reducción).²⁴⁷ ¿Cuándo deben los médicos realizar determinaciones de cortisol en pacientes con APA? En general, la secreción de cortisol clínicamente importante de un adenoma suprarrenal se correlaciona con tamaño del tumor. A diferencia de la secreción de aldosterona de un adenoma, la secreción de cortisol clínicamente importante requiere una «gran fábrica», típicamente con diámetros de adenoma cortical mayores de 2 cm.²⁴⁷ Es razonable evaluar la cosecreción de cortisol en pacientes con aldosteronismo primario cuando el adenoma suprarrenal es mayor de 1,5 cm de diámetro; las pruebas deben incluir sulfato de deshidroepiandrosterona de referencia y una supresión nocturna de 1 mg de dexametasona.²⁴⁸ Cuando se documenta la autonomía secretora de glucocorticoides en un paciente con aldosteronismo primario que tiene un solo adenoma cortical de más de 1,5 cm de diámetro, no se necesita MVS, y se asume que la suprarrenal contralateral parece normal en la TC.

Principios terapéuticos

El objetivo terapéutico es evitar la morbilidad y la letalidad asociadas a la hipertensión, la hipopotasemia, las lesiones cardiovasculares y la nefrotoxicidad. Conocer la causa del aldosteronismo primario ayuda a determinar el tratamiento más idóneo. La normalización de la presión arterial no debe ser la única finalidad. Además de en el riñón y el colon, los receptores de mineralocorticoides están presentes en el corazón, el cerebro y los vasos sanguíneos. La excesiva secreción de aldosterona se asocia a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y morbilidad. Por tanto, la normalización de la aldosterona circulante o el bloqueo del receptor de mineralocorticoides deben formar parte del plan terapéutico para todos los casos de aldosteronismo primario. Sin embargo, los médicos han de ser conscientes de que la mayoría de los pacientes con aldosteronismo de larga duración padecen cierto grado de insuficiencia renal, enmascarada por la hiperfiltración glomerular asociada al exceso de aldosterona.^{249,250} El auténtico grado de la nefropatía crónica subyacente se identifica solo tras un tratamiento farmacológico o quirúrgico eficaz.^{249,250}

Tratamiento quirúrgico del adenoma productor de aldosterona y la hiperplasia unilateral

La suprarrenalectomía laparoscópica unilateral es una excelente opción para pacientes con APA o hiperplasia unilateral.¹¹¹ Como se ha esbo-

zado anteriormente, en términos de parámetros de calidad de vida, el beneficio de los efectos de la cirugía fueron superiores al tratamiento médico crónico con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.¹⁷¹ La suprarrenalectomía unilateral es el tratamiento óptimo para pacientes con enfermedad suprarrenal unilateral. El tratamiento quirúrgico con suprarrenalectomía bilateral no es una buena opción de tratamiento para pacientes con HAI; en su lugar, un tratamiento de por vida con antagonistas de mineralocorticoides es el tratamiento de elección.

La suprarrenalectomía laparoscópica con un cirujano experto en suprarrenales es el abordaje quirúrgico preferido. Debido a que los APA son pequeños y pueden ser múltiples, se debe extirpar toda la glándula suprarrenal.^{188,251} Para disminuir el riesgo quirúrgico, se debe corregir la hipopotasemia con suplementos de potasio o un antagonista del receptor de mineralocorticoides, o ambos, en el preoperatorio (pero descontinuado inmediatamente a continuación en el postoperatorio). La CAP debe medirse de 1 a 2 días después de la cirugía para confirmar la curación bioquímica.¹⁸³ En general, el número y las dosis de medicamentos antihipertensivos se pueden reducir un 50% después de la operación, y se debe discontinuar cualquiera que pueda predisponer a hiperpotasemia (p. ej., IECA, BRA). El impacto total de la cirugía en la hipertensión puede tardar hasta 3 meses. Debido al riesgo de hipoaldosteronismo temporal debido a la supresión crónica del eje RAA, los niveles de potasio sérico deben controlarse semanalmente durante 4 semanas después de la cirugía, y se debe administrar a continuación una dieta rica en sodio.^{201,252,253} En un estudio multicéntrico de 142 pacientes tratados quirúrgicamente, la prevalencia de hiperpotasemia postoperatoria fue del 9,9%; los pacientes con hiperpotasemia eran mayores y tenían peor función renal que el grupo de pacientes no hiperpotasémicos.²⁵⁴ En un estudio de 192 pacientes con aldosteronismo primario que fueron tratados quirúrgicamente, 12 (6,3%) desarrollaron hiperpotasemia postoperatoria (mediana de potasio 5,5 mmol/l, rango de 5,2 a 6,2 mmol/l); la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 13,5 días (rango, 7-55 días).²⁰¹

Aunque el control de la presión arterial mejora en casi el 100% de los pacientes en el postoperatorio, las tasas promedio de curación a largo plazo de hipertensión después de la suprarrenalectomía unilateral para APA varían del 30 al 60%.^{88,182,183} La hipertensión persistente después de la suprarrenalectomía está directamente correlacionada con tener más de un familiar de primer grado con hipertensión, el uso de más de dos agentes antihipertensivos antes de la operación, mayor edad, aumento del nivel de creatinina sérica y duración de la hipertensión, y es más probable que esté causada por una hipertensión primaria coexistente.⁸⁸

Tratamiento farmacológico

El HAI y el ARG se tratan médicamente. Además, aunque no es lo ideal, este es también el abordaje del APA si el tratamiento incluye bloqueo del receptor de mineralocorticoides. La dieta restringida en sodio (< 100 mEq de sodio al día), el mantenimiento del peso corporal ideal, la evitación del consumo de tabaco y el ejercicio aeróbico regular contribuyen al éxito del tratamiento farmacológico. Ningún ensayo aleatorizado controlado con placebo ha valorado la eficacia relativa de los fármacos en el tratamiento del aldosteronismo primario.²⁵⁵

En un estudio longitudinal que evaluó a 602 pacientes con aldosteronismo primario tratados con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, la incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en los pacientes con aldosteronismo primario en comparación con los pacientes con hipertensión esencial.²⁵⁶ El exceso de riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad se limitó a los pacientes con aldosteronismo primario que habían suprimido ARP en el tratamiento médico, lo que sugiere una inadecuada dosis de antagonistas de receptores de mineralocorticoides.²⁵⁶ Debido a la hipertensión esencial

concomitante con niveles bajos de renina en algunos pacientes con aldosteronismo primario, la medición de ARP puede no ser óptima para orientar la gestión; más bien, un objetivo de tratamiento más práctico para documentar el bloqueo eficaz de mineralocorticoides es un nivel de normal a alto de potasio sérico sin la ayuda de suplementos orales de potasio.

La espironolactona, fármaco de elección en el aldosteronismo primario durante más de 50 años, está disponible en comprimidos de 25, 50 y 100 mg. Su dosis inicial es de 12,5-25 mg/día, que se aumenta hasta 400 mg/día, si es necesario, para conseguir una concentración sérica de potasio alta-normal sin suplementos de cloruro potásico. La hipopotasemia responde de inmediato, mientras que la hipertensión tarda de 4 a 8 semanas en corregirse. Tras varios meses de tratamiento, la dosis de espironolactona a menudo se reduce hasta 25-50 mg/día. El ajuste de la dosis se basa en un objetivo de concentración sérica de potasio dentro de un intervalo normal-alto. El potasio y la creatinina séricos han de controlarse con frecuencia durante las primeras 4-6 semanas de tratamiento (sobre todo con insuficiencia renal o diabetes mellitus). La espironolactona aumenta la semivida de la digoxina y, en ocasiones, la dosis de esta debe ajustarse cuando se inicia el tratamiento con espironolactona. El tratamiento concomitante con salicilatos ha de evitarse, ya que interfiere en la secreción tubular de metabolitos activos y reduce la eficacia de la espironolactona. No obstante, la espironolactona no es selectiva para el receptor de mineralocorticoides. Por ejemplo, el antagonismo en el receptor androgénico provoca en ocasiones ginecomastia dolorosa, disfunción eréctil y disminución de la libido en los hombres, en tanto que la actividad agonista en el receptor de progesterona induce irregularidad menstrual en las mujeres.

La eplerenona, antimineralocorticoide de base esteroidea, que actúa como receptor competitivo y selectivo de los antagonistas del receptor de mineralocorticoides, fue aprobada por la Food and Drug Administration de EE. UU. para tratar la hipertensión esencial no complicada en 2003. El grupo 9,11-epóxido de la eplerenona provoca una pronunciada disminución de los efectos gestágenos y antiandrógenos de la molécula. En comparación con la espironolactona, la eplerenona tiene un 0,1% de afinidad de unión a receptores de andrógenos y menos de un 1% de afinidad de unión a receptores de progesterona. En un ensayo doble ciego aleatorizado, en el que se compararon la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la eplerenona y la espironolactona (100-300 mg frente a 75-225 mg, respectivamente) en pacientes con aldosteronismo primario, los investigadores observaron que la espironolactona era superior en términos de reducción de la presión arterial, aunque se asociaba a mayores tasas de ginecomastia masculina (el 21 frente al 5% de la eplerenona) y mastodinia femenina (el 21 frente al 0%).²⁵⁷ La eplerenona está disponible en comprimidos de 25 y 50 mg. Para el aldosteronismo primario, es adecuado comenzar con dosis de 25 mg dos veces/día (debido a la semivida más corta de la eplerenona en comparación con la de la espironolactona), ajustando al alza. El objetivo es una concentración sérica de potasio dentro de un intervalo normal-alto sin suplementos de potasio. La dosis máxima aprobada por la FDA para la hipertensión es de 100 mg/día. Sin embargo, los estudios sobre la potencia de la eplerenona muestran una potencia miligramo por miligramo inferior en un 25-50% en relación con la de espironolactona. Para alcanzar el objetivo de concentración sérica de potasio, es común tratar a pacientes con aldosteronismo primario con 200-300 mg de eplerenona por día. Al igual que en esta, es importante el estrecho control de la presión arterial y las concentraciones séricas de potasio y creatinina. Los efectos secundarios comprenden mareo, cefalea, fatiga, diarrea, hipertrigliceridemia y enzimas hepáticas elevadas.

Los pacientes con HAI a menudo exigen un segundo fármaco antihipertensivo para conseguir un control idóneo de la presión arterial. La hipervolemia es un importante motivo de resistencia al tratamiento. Dosis bajas de una tiazida (p. ej., 12,5-50 mg/día de

hidroclorotiazida) o un diurético sulfamídico similar son eficaces en combinación con un antagonista del receptor de mineralocorticoides. Considerando que estos fármacos con frecuencia inducen hipopotasemia, es importante controlar las concentraciones séricas de potasio.

Antes de iniciar el abordaje del ARG es necesario confirmar el diagnóstico mediante pruebas genéticas. En el paciente con ARG, el tratamiento crónico con dosis fisiológicas de glucocorticoides normaliza la presión arterial y corrige la hipopotasemia. El médico debe actuar con precaución para evitar un posible síndrome de Cushing yatrógeno por dosis excesivas de glucocorticoides, especialmente cuando se emplea dexametasona en niños. Han de emplearse fármacos de acción más corta, como prednisona o hidrocortisona, utilizando la dosis eficaz mínima en relación con la superficie corporal (p. ej., hidrocortisona en dosis de 10-12 mg/m²/día). En los niños, el objetivo de presión arterial se orienta según los percentiles específicos de la edad. Los niños han de ser sometidos a seguimiento por pediatras experimentados en el tratamiento con glucocorticoides, con especial atención al retraso del crecimiento lineal por sobretratamiento. El uso de antagonistas del receptor de mineralocorticoides en estos pacientes es tan eficaz como el de glucocorticoides, y evita la potencial alteración del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y el riesgo de efectos secundarios yatrógenos. Además, el tratamiento con glucocorticoides o el bloqueo del receptor de mineralocorticoides son aplicables a pacientes con ARG normotensos.¹⁶⁸

Aldosteronismo primario en el embarazo

El aldosteronismo primario es poco común en el embarazo, y en la literatura médica se informa de poco más de 50 pacientes.²⁵⁸⁻²⁶³ El aldosteronismo primario en el embarazo puede provocar un parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta y muerte fetal intrauterina.²⁶³⁻²⁶⁵ En algunas mujeres, las altas concentraciones sanguíneas de progesterona relacionada con el embarazo son antagonistas al receptor de mineralocorticoides y bloquean parcialmente la acción de la aldosterona; estas pacientes realmente tienen una mejora en el grado de hipertensión e hipopotasemia durante el embarazo,^{266,267} mientras que en otras mujeres embarazadas se ha documentado el aumento de la expresión del receptor de la hormona luteinizante/gonadotropina coriónica en los APA que albergan mutaciones de β -catenina, y el grado de hipertensión e hipopotasemia pueden agravarse por el aumento de los niveles sanguíneos de la gonadotropina coriónica humana relacionados con el embarazo.^{268,269}

Las pruebas de detección de casos son idénticas a las de las mujeres no embarazadas; debe obtenerse una muestra de sangre por la mañana para medir la CAP y la renina (ARP o CRP). Si hay hipopotasemia espontánea en la mujer embarazada con renina suprimida y el CAP es superior a 20 ng/dl, no son necesarias pruebas adicionales para la confirmación. Sin embargo, si la paciente es normopotasémica, deben realizarse pruebas de confirmación. Pruebas confirmatorias en el entorno del embarazo puede ser un desafío, porque la prueba de provocación con captopril está contraindicada en el embarazo y la solución salina de la prueba de infusión puede no tolerarse bien debido a los edemas. La prueba de confirmación óptima en el contexto del embarazo es la medición de la excreción de aldosterona en una recolección de orina de 24 h en una dieta normosódica. Para evitar la exposición a la radiación o al material de contraste, las pruebas de imagen en el embarazo deben comenzar con RM abdominal sin gadolinio. El APA unilateral puede ser diagnosticado en el entorno clínico único de una mujer embarazada con aldosteronismo primario marcado (hipopotasemia espontánea y CAP > 30 ng/dl) y un adenoma suprarrenal unilateral bien definido en una RM.²⁰²

La gravedad de la hipertensión y la hipopotasemia dicta el tratamiento óptimo del aldosteronismo primario en el embarazo. Por ejemplo, si la paciente está en el subconjunto de pacientes que tienen una remisión en el grado del aldosteronismo primario, tanto la cirugía como el tratamiento con un antagonista de los receptores de mineralocorticoides pueden evitarse hasta después del parto. Sin embargo, si la hipertensión y la hipopotasemia son marcadas, entonces la intervención quirúrgica y/o médica está indicada. La suprarrenalectomía laparoscópica unilateral durante el segundo trimestre se puede considerar en las mujeres con aldosteronismo primario grave y APA unilateral documentado. La FDA enumera la espironolactona como un medicamento de categoría C para el embarazo, porque se ha documentado la feminización de ratas masculinas macho recién nacidas. Sin embargo, solo se ha informado un caso humano en el que el tratamiento con espironolactona en el embarazo dio lugar a genitales ambiguos en un recién nacido varón debido al tratamiento con espironolactona para el síndrome de ovario poliquístico antes del embarazo y hasta la quinta semana de gestación.²⁷⁰ La eplerenona es un fármaco de categoría B según la FDA para el embarazo. Cuando el aldosteronismo primario se maneja médicamente en mujeres embarazadas, la hipertensión debe tratarse con medicamentos antihipertensivos estándar que estén aprobados para su uso durante el embarazo. La hipopotasemia debe tratarse con suplementos de potasio por vía oral. En los casos de aldosteronismo primario grave en el embarazo, donde la cirugía no es una opción, la eplerenona en dosis bajas se puede tomar con precaución.^{258,271,272}

Otras formas de exceso o efecto de los mineralocorticoides

Los trastornos médicos asociados al efecto del exceso de mineralocorticoides por 11-desoxicorticosterona (DOC) y cortisol se enumeran en la [tabla 16.10](#). Estos diagnósticos deben considerarse con CAP y ARP bajas en un paciente con hipertensión e hipopotasemia.

Hiperdesoxicorticosteronismo

Hiperplasia suprarrenal congénita

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) conforma un grupo de trastornos autosómicos recesivos, causados por defectos enzimáticos en la esteroidogénesis suprarrenal, que inducen secreción deficiente de cortisol (v. capítulo 15).²⁷³ Alrededor del 90% de los casos de HSC obedecen a deficiencia de 21-hidroxilasa, que no produce hipertensión.²⁷⁴ En cambio, las deficiencias de 11 β -hidroxilasa (CYP11B1, P450 11B1) o 17 α -hidroxilasa (CYP17A1, P450 17A1) causan hipertensión e hipopotasemia, por hipersecreción del mineralocorticoide DOC. El efecto mineralocorticoide de las concentraciones circulantes aumentadas de DOC reduce la secreción de renina y aldosterona. Estos trastornos se asocian a mutaciones autosómicas recesivas y suelen diagnosticarse en la infancia. Sin embargo, se ha demostrado que hay defectos enzimáticos parciales que causan hipertensión en adultos.

Deficiencia de 11 β -hidroxilasa

En torno al 5% del total de casos de HSC son provocados por deficiencia de 11 β -hidroxilasa; su prevalencia en personas de raza blanca es de 1 de cada 100.000.²⁷⁵ Se han descrito más de 40 mutaciones en *CYP11B1*, el gen que codifica la 11 β -hidroxilasa.²⁷⁶ La prevalencia está aumentada en judíos sefardíes de Marruecos debido a un efecto fundador. La alteración de la conversión de la DOC en corticosterona aumenta las concentraciones de DOC y 11-desoxicortisol; el efecto de masa del sustrato produce elevación de las concentraciones de andrógenos suprarrenales. Las niñas presentan en la lactancia o la infancia hipertensión, hipopotasemia, acné, hirsutismo y virilización. Por su parte, los niños con HSC por deficiencia de 11 β -hidroxilasa presentan

hipertensión, hipopotasemia y pseudopubertad precoz. Unos dos tercios de los pacientes padecen hipertensión leve o moderada. Las pruebas de detección iniciales comprenden medición de las concentraciones sanguíneas de DOC, 11-desoxicortisol, androstenodiona, testosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS), todas las cuales han de estar aumentadas sobre el límite superior de los correspondientes intervalos de referencia. Las intervenciones confirmatorias incluyen pruebas de mutaciones de línea germinal.

Deficiencia de 17 α -hidroxilasa

La deficiencia de 17 α -hidroxilasa es una causa muy inhabitual de HSC, y no se dispone de datos fiables sobre su prevalencia, aunque es probable que sea inferior a 1 de cada millón de nacidos vivos.²⁷⁷ La 17 α -hidroxilasa es esencial para la síntesis de cortisol y hormonas gonadales, y su deficiencia disminuye la producción de cortisol y esteroides sexuales. Los hombres con dotación genética 46,XY presentan ambigüedad genital o son fenotípicamente femeninos, y las mujeres 46,XX presentan amenorrea primaria. Es posible, pues, que una persona con esta forma de HSC no reciba atención médica hasta la pubertad. Los niños, adolescentes y adultos jóvenes manifiestan hipertensión e hipopotasemia espontánea, con concentraciones bajas de aldosterona y renina. Aunque es muy infrecuente, hay prevalencia elevada en ciertos grupos, como los menonitas de origen holandés. Entre las pruebas de detección iniciales se cuentan las determinaciones de las concentraciones sanguíneas de androstenodiona, testosterona, DHEAS, 17-hidroprogesterona, aldosterona y cortisol, todas las cuales son bajas o comprendidas en el cuartil inferior de los respectivos intervalos de referencia. Las concentraciones plasmáticas de DOC y corticosterona están en cambio por encima del límite superior del correspondiente intervalo de referencia. Las intervenciones confirmatorias incluyen pruebas de mutaciones de línea germinal.

Tumor productor de desoxicorticosterona

Los tumores suprarrenales productores de DOC puros son muy inhabituales y en general grandes y malignos. Se han documentado casos aislados de adenomas corticosuprarrenales productores de DOC benignos. Algunas de estas neoplasias suprarrenales cosecretan andrógenos y estrógenos además de DOC, lo que induce virilización en las mujeres y feminización en los hombres. La presentación clínica característica consta de hipertensión pronunciada de inicio relativamente rápido, asociada a hipopotasemia y bajas concentraciones sanguíneas de aldosterona y renina. Una concentración plasmática de DOC o urinaria de tetrahidrodesoxicorticosterona elevada y un tumor grande detectado en la TC confirman el diagnóstico. La secreción de aldosterona está habitualmente inhibida en estos pacientes.

Resistencia primaria al cortisol

La secreción y la concentración plasmática de cortisol aumentadas, sin evidencia de síndrome de Cushing, se observan en pacientes con resistencia primaria al cortisol (o resistencia a los glucocorticoides), que es un síndrome familiar infrecuente,^{278,279} causado por defectos genéticos en el receptor de glucocorticoides y el complejo receptor de esteroides. El síndrome se caracteriza por alcalosis hipopotasémica, hipertensión, concentraciones plasmáticas aumentadas de DOC e incremento de la secreción de andrógenos suprarrenales. La hipertensión y la hipopotasemia obedecen a los efectos combinados del exceso de DOC y el mayor acceso del cortisol al receptor de mineralocorticoides, que dan lugar a tasas elevadas de producción de cortisol que sobrepasan a la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (11 β HSD2). La mayoría de los afectados presentan en la infancia hipertensión e hipopotasemia espontánea y bajos valores de aldosterona y renina. Las pruebas de detección iniciales comprenden mediciones de las concentraciones sanguíneas de cortisol, DOC, 11-desoxicortisol, andros-

tenodiona, testosterona y DHEAS, todas las cuales son más elevadas que el límite superior de los respectivos intervalos de referencia. La excreción de cortisol en orina de 24 h es mayor también que el límite superior de su intervalo de referencia, y la ACTH no está reducida. Las intervenciones confirmatorias incluyen pruebas de mutaciones de línea germinal.

Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides

El exceso aparente de mineralocorticoides es consecuencia de la disfunción de la actividad de la enzima microsómica 11 β HSD2, que normalmente inactiva el cortisol en el riñón convirtiéndolo en un 11-cetocompuesto inactivo, la cortisona.²⁸⁰ El cortisol es un mineralocorticoide que puede ser potente y, cuando la 11 β HSD2 es genéticamente deficitaria o su actividad de bloquea, se acumula en el riñón. La disminución de la actividad de la 11 β HSD2 es hereditaria o secundaria a inhibición farmacológica de la actividad enzimática por acción de metabolitos del ácido glicirricico, principio activo de la raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra*).²⁸¹ Las formas congénitas son trastornos autosómicos recesivos inhabituales (apenas se han identificado 50 casos en todo el mundo).²⁸² El exceso aparente de mineralocorticoides congénito suele presentarse en la infancia, con hipertensión, hipopotasemia, bajo peso al nacer, retraso del desarrollo, poliuria y polidipsia, y crecimiento escaso.²⁷⁶ Por su parte, el cuadro adquirido, inducido por ingesta de raíz de regaliz, se presenta con hipertensión e hipopotasemia, y la causa se detecta mediante una cuidadosa anamnesis. Además, cuando la 11 β HSD2 se ve superada por la hipersecreción masiva de cortisol, asociada a síndrome de Cushing por síndrome de ACTH ectópico, la hipertensión hipopotasémica puede ser una de las consecuencias. El fenotipo clínico de los pacientes con exceso aparente de mineralocorticoides, por deficiencia congénita o por inhibición de la 11 β HSD2, comprende hipertensión, hipopotasemia, alcalosis metabólica, renina y aldosterona bajas, y concentraciones plasmáticas de cortisol normales. El diagnóstico se confirma por constatación de una relación anómala (alta) de cortisol a cortisona en orina de 24 h. El característico perfil anómalo de metabolitos cortisol-cortisona urinarios refleja la disminución de la actividad de 11 β HSD2. La relación de cortisol a cortisona está habitualmente incrementada 10 veces por encima del valor normal.²⁸⁰ Las concentraciones de DOC también aumentan en el síndrome de Cushing dependiente de ACTH grave, contribuyendo a la hipertensión y la hipopotasemia en este trastorno.

Síndrome de Liddle: transporte iónico tubular renal anómalo

En 1963, Grant Liddle describió un trastorno renal autosómico dominante con presentación similar a la del aldosteronismo primario, con hipertensión, hipopotasemia, y potasiuria inapropiada.²⁸³ No obstante, en él las concentraciones sanguíneas de aldosterona y renina eran muy bajas, por lo que el cuadro se denominó *seudoaldosteronismo*. El síndrome de Liddle es provocado por mutaciones autosómicas dominantes en la unidad β o la subunidad γ del canal del sodio epitelial sensible a amilorida.²⁷⁶ Se trata de una alteración extremadamente infrecuente, con apenas 30 familias portadoras a nivel mundial.²⁸⁴ La mutación potencia la actividad del canal del sodio epitelial y determina una presentación con aumento de la reabsorción de sodio renal, pérdida de potasio, hipertensión e hipopotasemia. Sin embargo, como se ha indicado, las concentraciones sanguíneas de aldosterona y renina son bajas. Los afectados suelen presentar, cuando son niños o adultos jóvenes, hipertensión e hipopotasemia espontáneas, y aldosterona y renina reducidas. Los antecedentes familiares de hipertensión asociados

a hipopotasemia incrementan la posibilidad de síndrome de Liddle, planteada también ante valores bajos de aldosterona y renina en pacientes hipertensos hipopotasémicos. Una vez descartadas otras causas de esta presentación, se considera un ensayo terapéutico con amilorida o triamtereno. El síndrome de Liddle se distingue con facilidad del exceso aparente de mineralocorticoides por una respuesta clínica positiva a amilorida o triamtereno, combinada con dieta restringida en sodio, falta de eficacia de la espironolactona y la dexametasona, y relación cortisona/cortisol en orina de 24 h normal. Se dispone de pruebas genéticas clínicas.

Otros trastornos endocrinos asociados a la hipertensión

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing yatrógeno es relativamente frecuente, aunque la enfermedad de Cushing endógena es poco habitual, con incidencia inferior a 1 caso por millón de personas/año.²⁸⁵ La hipertensión está presente en el 75-80% de los pacientes con síndrome de Cushing (v. capítulo 15). Los mecanismos de la hipertensión comprenden aumento de la producción de DOC (en el síndrome de Cushing dependiente de la ACTH), mayor sensibilidad hipertensiva a los vasoconstrictores endógenos (p. ej., adrenalina, angiotensina II), elevación del gasto cardíaco, activación del sistema RAA por mayor producción hepática de angiotensinógeno y activación por cortisol del receptor de mineralocorticoides.

Disfunción tiroidea

Hipertiroidismo

Cuando cantidades excesivas de hormonas tiroideas circulantes interactúan con los receptores de dichas hormonas tiroideas en tejidos periféricos, aumentan tanto la actividad metabólica de las catecolaminas circulantes como la sensibilidad a estas. Los pacientes tirotóxicos presentan taquicardia, gasto cardíaco alto, volumen sistólico y presión arterial sistólica aumentados, y menor resistencia vascular periférica. El abordaje inicial de pacientes con hipertensión e hipertiroidismo incluye uso de un bloqueante β -adrenérgico para la hipertensión, la taquicardia y el temblor. El tratamiento definitivo del hipertiroidismo es específico de su causa (v. capítulo 12).

Hipotiroidismo

La frecuencia de la hipertensión (normalmente diastólica) está triplicada en pacientes hipotiroideos, que llegan a ser el 1% de los hipertensos en la población general.^{286,287} Los mecanismos de elevación de la presión arterial comprenden aumento de la resistencia vascular sistémica y expansión del volumen extracelular. El tratamiento de la deficiencia de hormona tiroidea disminuye la presión arterial en la mayoría de los hipertensos y la normaliza en un tercio de ellos. La levotiroxina sintética es el tratamiento de elección del hipotiroidismo (v. capítulo 13).

Tumor secretor de renina

Los tumores secretores de renina son raros y generalmente son tumores benignos mesenquimatosos localizados en el riñón. Estos tumores de células yuxtglomerulares típicamente se presentan con hiperaldosteronismo secundario (hipertensión, hipopotasemia, CAP alta y renina elevada) en adultos jóvenes.²⁸⁸ La neoplasia renal generalmente se puede localizar con TC o RM renal con contrastes. Ocasionalmente, las reninas de las venas renales pueden ser necesarias para confirmar la localización. La resección quirúrgica cura el hiperaldosteronismo secundario.

Acromegalia

La hipertensión afecta al 20-40% de los pacientes con acromegalia, en asociación a retención de sodio y expansión del volumen extracelular (v. capítulo 9).^{289,290} El tratamiento más eficaz de la hipertensión propia de la acromegalia es la reducción del exceso de hormona del crecimiento.²⁹⁰ Si no es posible una cura quirúrgica, la hipertensión generalmente responde bien a los medicamentos que

bloquean el efecto de la hormona del crecimiento (p. ej., pegvisomant) o suprime la secreción de la hormona del crecimiento (p. ej., análogos de somatostatina). La hipertensión residual puede tratarse con terapia diurética.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

SECCIÓN V

Desarrollo y función sexuales

17. Fisiología y anatomopatología del eje reproductor femenino
18. Anticoncepción hormonal
19. Patología testicular
20. Disfunción sexual masculina y femenina
21. Endocrinología de la transexualidad

17

Fisiología y anatomopatología del eje reproductor femenino

SERDAR E. BULUN

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Fisiología de la reproducción, 574

Funciones reproductoras del hipotálamo, 576

Funciones reproductoras de la adenohipófisis, 579

Ovario, 580

Endometrio, 595

Abordaje de la mujer con disfunción reproductiva, 599

Trastornos del aparato reproductor femenino, 601

Diagnóstico y tratamiento del sangrado uterino anovulatorio, 623

Trastornos ginecológicos benignos dependientes de las hormonas, 628

Abordaje de la menopausia, 631

Terapia hormonal posmenopáusica, 634

PUNTOS CLAVE

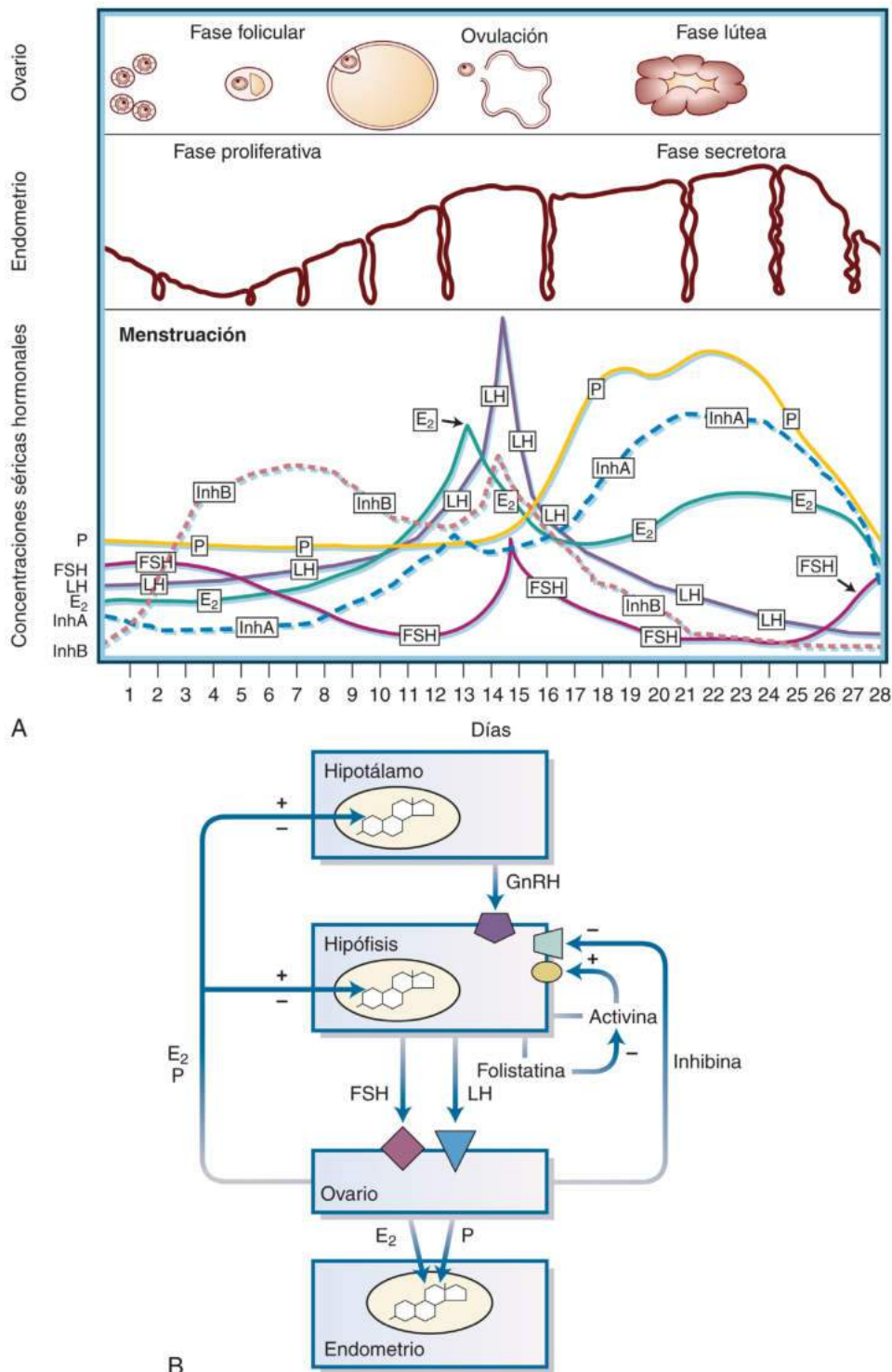
- La ovulación y la preparación del útero para el embarazo son procesos fisiológicos muy delicados y paralelos, estrechamente regulados por diversas hormonas liberadas sobre todo por el hipotálamo, la hipófisis y el ovario.
- En la mujer, los esteroides con actividad biológica –estradiol, testosterona y dihidrotestosterona (DHT)– se forman en el ovario, los tejidos periféricos y, a nivel local, en tejidos de destino andrógenos o estrógenos. Además, la glándula suprarrenal y el ovario secretan precursores de andrógenos y estrógenos que se convierten en esteroides biológicamente activos en los tejidos periféricos.
- Las mujeres premenopáusicas a menudo requieren ayuda médica por trastornos que alteran o complican la ovulación, la menstruación normal o la fertilidad; los trastornos más frecuentes son anovulación hipotalámica, hiperprolactinemia, síndrome del ovario poliquístico, insuficiencia ovárica, endometriosis y fibromiomas uterinos.
- Los anticonceptivos orales combinados se suelen prescribir para inhibir la actividad ovárica al abordar las diversas causas benignas de la hemorragia uterina anovulatoria o el exceso de andrógenos, como en el síndrome del ovario poliquístico o el dolor pélvico asociado a endometriosis.
- La menopausia corresponde al agotamiento de los folículos ováricos y, en ella, cesa la secreción de estradiol y progesterona. El abordaje de la suspensión de la producción de óvulos posmenopáusica, caracterizada por síntomas vasomotores, osteoporosis y atrofia vulvovaginal, es complejo. Se ha suscitado un intenso debate en torno a la eficacia y los efectos secundarios de los tratamientos aplicados en tal contexto.

Fisiología de la reproducción

Las funciones coordinadas de hipotálamo, hipófisis, ovario y endometrio determinan menstruaciones predecibles y cíclicas, indicativas de ovulación regular. Esta requiere funcionamiento normal de otras glándulas endocrinas, como la tiroides y las suprarrenales, por lo que pacientes aquejadas de hipotiroidismo, hipertiroidismo, síndrome de Cushing o resistencia a glucocorticoides pueden presentar anovulación. Para diagnosticar correctamente los trastornos de la reproducción y diseñar las pertinentes estrategias terapéuticas, es necesario conocer bien las funciones del hipotálamo, la hipófisis, los ovarios y el útero, así como sus interacciones con otros sistemas.

Una destacada función reproductora del hipotálamo es la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Los efectos de retroalimentación negativa de diversos factores, como los esteroides ováricos, regulan la secreción hipotalámica de GnRH a los vasos porta.

La dopamina, la noradrenalina, la serotonina y los opioides producidos en el encéfalo median la regulación de la secreción de GnRH por las hormonas ováricas o por otros estímulos. En respuesta a la GnRH, las células de la adenohipófisis secretan la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Los esteroides (p. ej., estradiol, progesterona) y péptidos (p. ej., inhibina), de origen ovárico, y la activina y la folistatina, de origen hipofisario, modifican la secreción de FSH y LH. Esta última estimula la producción de androstenediona en las células de la teca ováricas. La FSH regula la producción de estradiol e inhibina B en las células de la granulosa y el crecimiento folicular. La liberación de un óvulo a partir de un folículo maduro depende de la súbita elevación de las concentraciones de LH en el ciclo medio. Tras la ovulación, el folículo se transforma en un cuerpo lúteo, que secreta estradiol y progesterona bajo control de la FSH y la LH. La LH también estimula las células de la granulosa luteínicas del cuerpo lúteo para secretar inhibina A (fig. 17.1A).



• **Figura 17.1 A.** Cambios en el folículo ovárico, el grosor endometrial y las concentraciones séricas hormonales durante un ciclo menstrual de 28 días. La menstruación se produce en los primeros días del ciclo. **B.** Interacciones endocrinas en el eje reproductor femenino. Se ilustran algunas de las interacciones bien tipificadas entre el hipotálamo, la hipófisis, el ovario y el endometrio, para regular el ciclo menstrual. E_2 , estradiol; FSH, hormona estimulante del folículo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; Inh, inhibina; LH, hormona luteinizante; P, progesterona.

Los efectos endocrinos de FSH, LH, estradiol, progesterona e inhibina A y B se han deducido de los cambios en sus concentraciones séricas a lo largo del ciclo menstrual (v. fig. 17.1A). Los efectos endocrinos postulados se demostraron posteriormente en estudios de base celular e *in vivo* (fig. 17.1B). La activina y la

folistatina se producen en el ovario y la hipófisis. Según parece, regulan la liberación de FSH por la hipófisis mediante vías auto-crinas y paracrinas, pero no endocrinas. La activina estimula la producción de FSH, mientras que la folistatina inhibe esta acción de la activina.

El endometrio, revestimiento mucoso de la cavidad uterina, presenta concentraciones muy altas de receptores nucleares de estrógeno y progesterona y es muy sensible a estas hormonas. El estrógeno biológicamente activo, estradiol, induce crecimiento endometrial y la progesterona limita este efecto, favoreciendo la diferenciación. El desprendimiento de la capa funcional (estrato funcional) del endometrio sucede a la retirada de estrógeno o progesterona. La capa basal remanente (estrato basal) tiene plena capacidad de regeneración en respuesta al estrógeno.

Los ovarios permanecen latentes hasta la pubertad, ya que, en niñas prepúberes, el sistema de liberación de GnRH hipotalámico es inmaduro y asociado a muy bajos valores de FSH y LH circulantes. El conjunto de la función reproductora y la mayor parte de la endocrina de los ovarios cesan tras la menopausia, ya que, después de ella, los ovarios pierden todos los ovocitos y las células esteroideas circundantes. Los estados prepúberal y posmenopáusico, caracterizados por ausencia de función ovárica, comportan ausencia de menstruación.

En resumen, la función reproductora femenina de la pubertad a la menopausia se contempla como un mecanismo de relojería extremadamente delicado. La función normal del aparato reproductor depende de la acción coordinada de hipotálamo, hipófisis, ovarios y endometrio. El resultado son reglas regulares entre cada 24 y 35 días. Cualquier trastorno de estos tejidos, o la eventual disfunción de otros sistemas que afecten de modo secundario a estas unidades funcionales, derivan en posible anovulación y consiguiente sangrado uterino irregular.

Funciones reproductoras del hipotálamo

Hormona liberadora de gonadotropina

La GnRH y sus análogos se utilizan para tratar trastornos dependientes de las hormonas y en técnicas de reproducción asistida, como la fecundación *in vitro* (FIV).^{1,2} En diversos vertebrados, se han identificado tres receptores de GnRH y tres receptores específicos, con distintas distribuciones y funciones. En humanos, la GnRH hipotalámica es codificada principalmente por el gen de la GnRH tipo I (GnRH-I) (*GNRHI*) y regula la secreción de gonadotropina a través del receptor de la GnRH hipofisaria tipo I, que actúa como receptor acoplado a la proteína G. La unión de la GnRH-I a su receptor tipo I da lugar fundamentalmente a la activación de G_q . Una segunda forma de GnRH, llamada *GnRH-II*, se conserva en todos los vertebrados superiores, incluidos los humanos.³ A diferencia de la GnRH-I, la GnRH-II se expresa en sus concentraciones más elevadas en localizaciones no encefálicas. Un receptor específico de GnRH-II se ha clonado en diversas especies de vertebrados, incluidos los primates.³ El gen humano homólogo de este receptor tiene un codón de desplazamiento del marco de lectura y terminación, y parece que la señalización de GnRH-II se produce mediante el receptor de GnRH tipo I. Todo indica que hay una considerable plasticidad en el uso de diferentes GnRH, receptores y vías de señalización para las distintas funciones.³ A efectos prácticos, en el presente capítulo la GnRH se consigna como *GnRH*.

La GnRH es un péptido de 10 aminoácidos que se sintetiza primordialmente en cuerpos neuronales especializados del núcleo arqueado del hipotálamo basal medial.³ Los axones de estas neuronas se proyectan hacia la eminencia media y alcanzan los capilares que drenan en los vasos porta.

La vena porta es un sistema de transporte de flujo bajo, que desciende a lo largo del infundíbulo hipofisario y conecta el hipotálamo a la adenohipófisis. La dirección del flujo sanguíneo en esta circulación porta hipofisaria va del hipotálamo a la hipófisis. La GnRH originada en las neuronas del núcleo arqueado es secretada a nivel de la eminencia

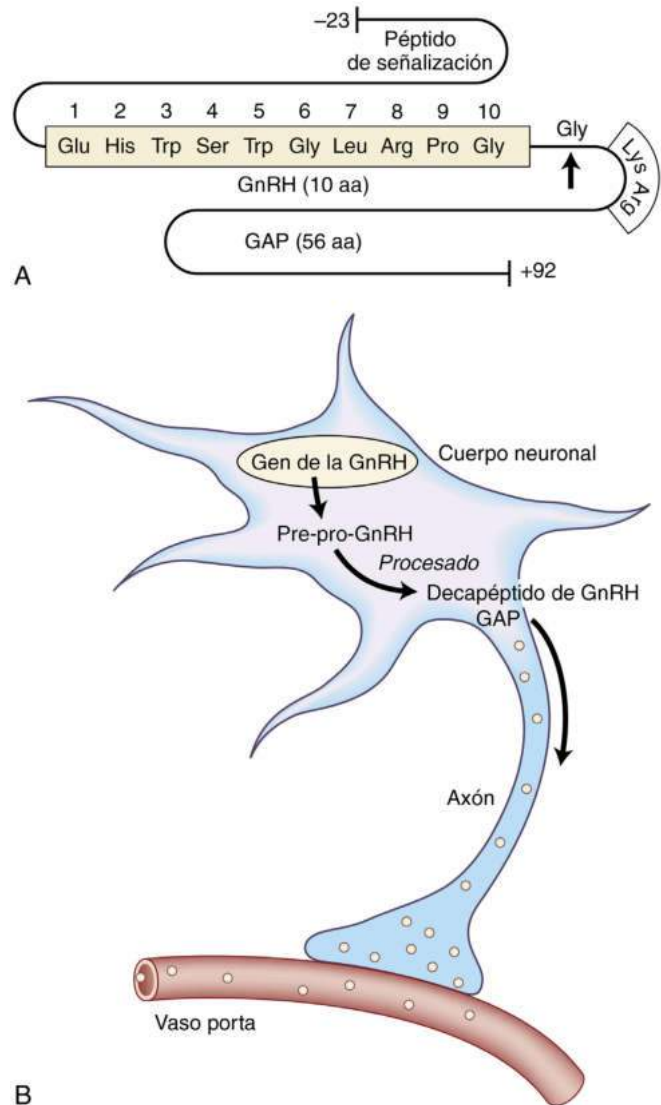
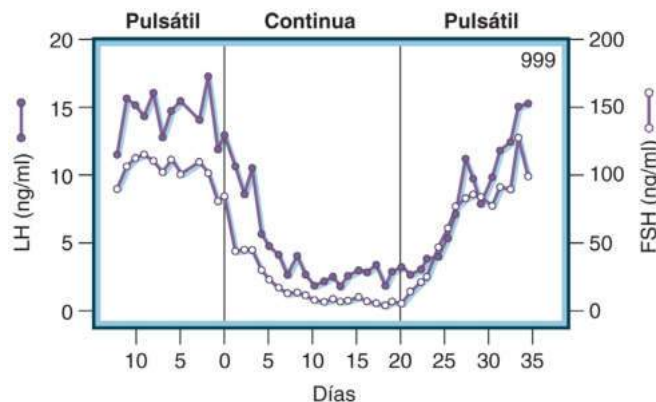


Figura 17.2 Producción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). **A.** El gen de la GnRH codifica una proteína precursora, la pre-pro-GnRH, en el cuerpo neuronal. La GnRH es liberada por esta proteína mediante procesado proteolítico, produciendo GnRH y proteína asociada a la GnRH (GAP) en el cuerpo neuronal. La GnRH y la GAP son transportadas por un axón a la terminación nerviosa y secretadas a la circulación porta. **B.** La pre-pro-GnRH es una proteína de 92 aminoácidos (aa). El decapéptido biológicamente activo (aminoácidos 1 a 10) está atrapado entre el péptido de señalización de 23 aminoácidos y la secuencia Gly-Lys-Arg. La flecha indica la localización del procesado proteolítico. El péptido C-terminal de 56 aminoácidos se escinde para producir GAP. (Tomado de Yen SSC. *Endocrine regulation of the reproductive system*. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999:44.)

media a la circulación porta, que conduce la hormona a la adenohipófisis (fig. 17.2).

El decapéptido maduro GnRH es derivado a partir del procesado postraduccional de una gran molécula precursora, la pre-pro-GnRH (v. fig. 17.2).⁴ Este péptido precursor es producto del gen *GNRH*.³ La pre-pro-GnRH consta de 92 aminoácidos y contiene cuatro partes (de la aminoterminal a la carboxiterninal): un dominio de señal de 23 aminoácidos, el decapéptido GnRH, un sitio de procesado proteolítico de tres aminoácidos y un dominio de 56 aminoácidos llamado *péptido asociado a la GnRH*.⁵ Los productos de descomposición de este

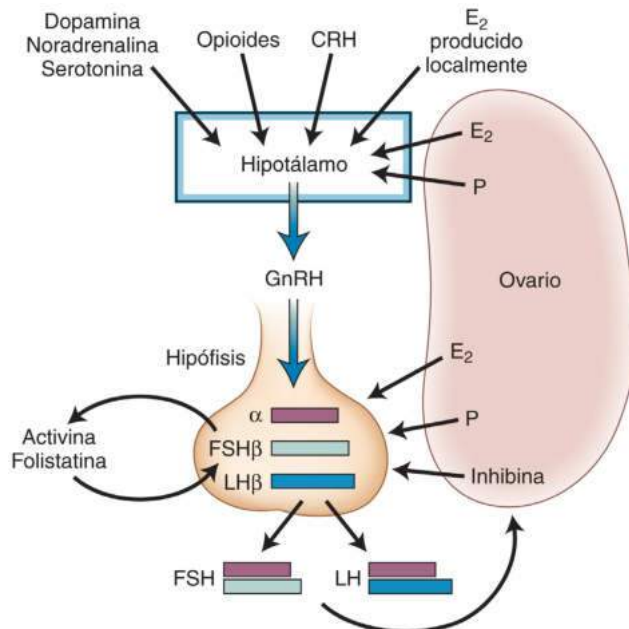


• **Figura 17.3** Efecto de la administración pulsátil o continua de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) a monas ovariectomizadas en las que se indujo carencia de GnRH por implantación de una lesión en el hipotálamo. La liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH) se restableció con infusión durante 1 h de GnRH, se inhibió durante la infusión continua y se reinstauró de nuevo al recuperar la administración pulsátil de GnRH. (Adaptado de Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, et al. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin releasing hormone. *Science*. 1978;202:631–633. Copyright © 1978 de la American Association for the Advancement of Science.)

precursor, la GnRH y el péptido asociado a GnRH (GAP), son transportados a las terminaciones nerviosas y secretados a la circulación porta (v. fig. 17.2).^{4,6} La función fisiológica del GAP no se ha establecido.⁶

En humanos, las neuronas productoras de GnRH se localizan sobre todo en el núcleo arqueado hipotálamo medial basal y en el área preóptica del hipotálamo anterior.⁷ La población de neuronas productoras de GnRH, relativamente limitada, oscila entre 1.000 y 2.000 células, originadas a partir del área olfativa durante la embriogénesis.⁷ Las neuronas productoras de GnRH y olfativas migran juntas a lo largo de los pares craneales, conectando la nariz y el prosencéfalo al hipotálamo durante el desarrollo embrionario; la alteración de este proceso causa hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático con anosmia, o síndrome de Kallmann.⁷ Las personas con este síndrome suelen experimentar falta de desarrollo puberal y ulterior infertilidad por carencias de GnRH y gonadotropinas hipofisarias. Las proteínas neuronales anosmina 1 (codificada por el gen *KALI*) y receptor del crecimiento fibroblástico tipo 1 (codificado por el gen *FGFR1*) afectan a la migración de las neuronas olfativas y productoras de GnRH. Las mutaciones en estos genes provocan síndrome de Kallmann.⁷ Hay datos que indican que las mutaciones en los genes del factor embrionario nasal de la hormona liberadora de LH (*NELF*) y de la proteína 7 de unión al cromodominio de la ADN helicasa (*CHD7*) pueden provocar síndrome de Kallmann, aunque esta correlación no es tan concluyente como la establecida para los genes *KALI* y *FGFR1*.⁷ Hay fenotipos clínicos selectivos en hombres y mujeres que presentan elevado grado de asociación a causas genéticas de síndrome de Kallmann. La sincinesia (*KALI*), la agenesia dental (*FGF8/FGFR1*), las anomalías óseas en los dedos (*FGF8/FGFR1*) y la pérdida de audición (*CHD7*) son referencias útiles para priorizar las pruebas genéticas.^{8,9}

En una innovadora serie de experimentos, Knobil demostró que la secreción normal de gonadotropina requiere una liberación pulsátil de GnRH, con frecuencia y amplitud críticas.¹⁰ La periodicidad de la amplitud del ritmo pulsátil de secreción de GnRH y gonadotropina es esencial para regular la actividad gonadal y, en consecuencia, la de todo el eje reproductor (fig. 17.3). El efecto de autocebado de la GnRH en la regulación al alza de sus receptores en las células productoras de gonadotropina hipofisaria se manifiesta con una periodicidad fisiológica de entre 60-90 min.^{11,12} Una frecuencia inferior induce anovulación y amenorrea, por estimulación inapropiada. La frecuencia superior o



• **Figura 17.4** Regulación de la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH). Las hormonas sintetizadas localmente y las sistémicas regulan la secreción pulsátil de GnRH del hipotálamo a la circulación porta. La GnRH y diversas hormonas esteroides y peptídicas regulan la síntesis de subunidades de la gonadotropina, como la subunidad α común y las subunidades β específicas de LH y FSH, así como la formación y secreción de FSH y LH. CRH, hormona liberadora de corticotropina; E_2 , estradiol; P, progesterona.

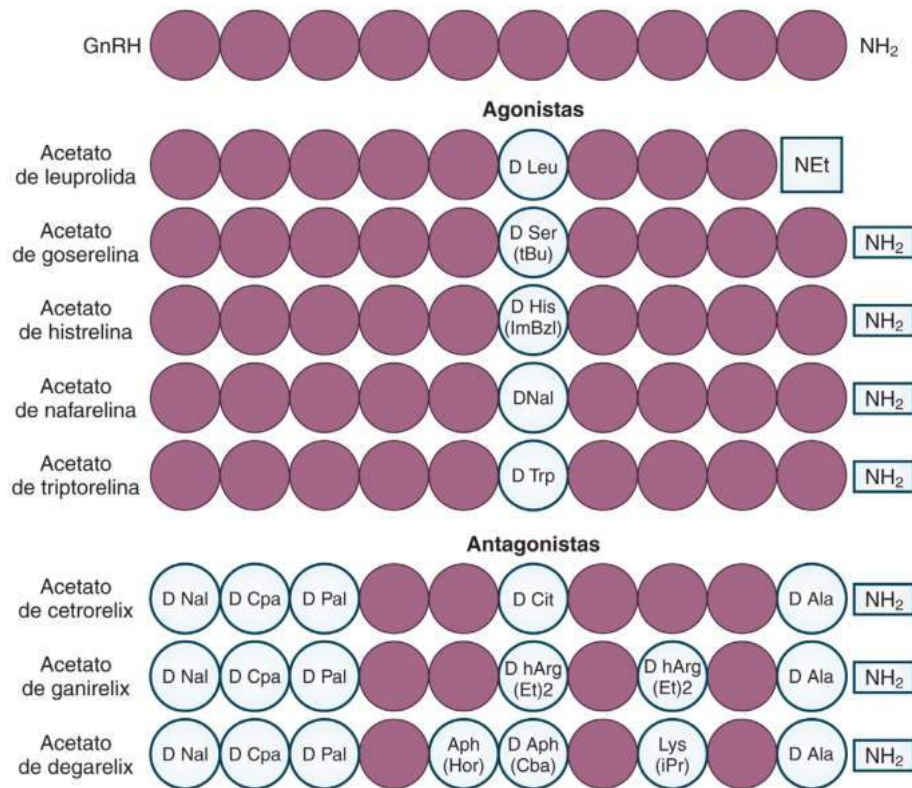
la exposición constante a GnRH también causan anovulación, por regulación a la baja de la expresión de receptores de GnRH, lo que anula las respuestas a la gonadotropina.

La activación de la expresión génica para las subunidades de gonadotropina, incluidas la subunidad α común y las subunidades β específicas para LH y FSH, la dimerización de subunidades $\alpha\beta$ y la glucosilación, parecen regirse por la intermitencia de los aportes de GnRH a los gonadótropos hipofisarios.¹³ En humanos, la medición de los pulsos de LH suele emplearse como indicación de la secreción pulsátil de GnRH.¹⁴ La frecuencia de pulsos de LH es de unos 90 min durante la fase folicular temprana, de entre 60-70 min durante la fase folicular tardía, de 100 min durante la fase lútea temprana y de 200 min durante la lútea tardía.¹⁵ Esta variación va acompañada de cambios previsibles en las concentraciones de FSH y LH y en la liberación de esteroides ováricos en estas fases del ciclo menstrual. Frecuencias de pulsos más rápidas favorecen la secreción de LH, en tanto que las más lentas intensifican la de FSH. Parece que las variaciones en la frecuencia de pulsos de GnRH influyen sustancialmente en las concentraciones absolutas y en la correlación de liberación de LH y FSH.

Regulación de la secreción de hormona liberadora de gonadotropina

Las menstruaciones cíclicas predecibles requieren liberación pulsátil de GnRH dentro de un intervalo crítico de frecuencias. Esta actividad rítmica es una propiedad intrínseca de las neuronas productoras de GnRH, modulada por diversas hormonas y neurotransmisores (fig. 17.4).

Las variaciones en la frecuencia de pulsos de GnRH se consiguen, en parte, por retroalimentación de los esteroides gonadales. El estradiol aumenta la frecuencia de pulsos de GnRH y las concentraciones altas de progesterona la disminuyen.¹³ Cuando dichas concentraciones



• **Figura 17.5** Agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en la práctica clínica. Los círculos morados señalan los aminoácidos del decapéptido de GnRH de tipo natural y los círculos blancos aparecen consignados con los cambios introducidos por los análogos. (Modificado de Millar RP, Lu Z, Pawson AJ, et al. Gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocr Rev.* 2004;25:235–275. Copyright © 2004 de la Endocrine Society.)

crecen es posible que la frecuencia de pulsos de GnRH se aminore, induciendo biosíntesis y secreción preferente de FSH, como se observa en la fase lútea tardía.¹³

La pulsatilidad de la GnRH también es modulada por efectos de neurotransmisores liberados localmente. La noradrenalina estimula la liberación de GnRH, mientras que la dopamina ejerce un efecto inhibitorio (v. fig. 17.4).¹⁶ La β -endorfina y otros opioides inhiben en ocasiones la liberación hipotalámica de GnRH.^{17,18} Se ha planteado la hipótesis de que los esteroides sexuales potencian la actividad de los opioides inhibidores de la secreción de GnRH.¹⁵ El efecto negativo de los opioides sobre esta es clínicamente explicable, ya que la secreción reducida de GnRH asociada a amenorrea hipotalámica es a veces mediada por incremento del tono inhibitorio de los opioides endógenos.¹⁹

La señalización de estrógenos en neuronas productoras de GnRH parece esencial para la inhibición de la FSH y la LH y para la coordinación del pico (u oleada) preovulatorio de liberación de LH. Las funciones precisas de los receptores de estrógenos α y β (ER α y ER β , respectivamente) en las neuronas productoras de GnRH o las neuronas aferentes sensibles al estradiol en relación con los efectos de retroalimentación positiva y negativa de los estrógenos no se conocen bien.²⁰ La estimulación de la liberación de FSH tras tratamiento de mujeres premenopáusicas con inhibidor de la aromatasa y ciertos estudios *in vitro* indican que el estrógeno producido localmente por la actividad de la aromatasa en neuronas hipotalámicas regula la secreción de gonadotropina.^{21,22}

La unión del péptido kisspeptina a su receptor acoplado a la proteína G KISS1R (antes conocido como GPR54), expresado en neuronas productoras de GnRH, estimula la liberación hipotalámica de GnRH.^{23,24} Las neuronas productoras de kisspeptina entran en contacto con las neuronas productoras de GnRH y actúan sobre el

cuerpo celular y las terminaciones nerviosas.²⁵ La kisspeptina actúa directamente sobre las neuronas productoras de GnRH o, de manera indirecta, por activación sináptica procedente de otras neuronas, a fin de inhibir los canales de potasio rectificadores de entrada y activar los canales catiónicos inespecíficos, generando despolarización de larga duración e incremento del nivel de activación del potencial de acción.²⁶ Las mutaciones o la desactivación del KISS1R producen hipogonadismo hipogonadótropo aislado en humanos y ratones, lo que indica que la señalización por medio de este receptor es esencial para el desarrollo y la función sexuales.^{23,24} Además, las neuronas que expresan kisspeptinas y KISS1R son en ocasiones objetivos esenciales de las acciones de retroalimentación negativa y positiva del estrógeno y la progesterona.²⁷

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina

La semivida de la GnRH es breve (2–4 min), ya que es degradada con rapidez por las peptidasas en el hipotálamo y la hipófisis.²⁸ Estas peptidasas rompen los enlaces entre los aminoácidos 5 y 6, 6 y 7 y 9 y 10. Mediante alteración de los aminoácidos que ocupan estas posiciones, se han sintetizado análogos de la GnRH con diferentes propiedades. Un buen número de tales análogos, tanto agonistas como antagonistas, ejercen diversos efectos biológicos.

Péptidos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina

Distintos péptidos agonistas de la GnRH son generados por sustitución de aminoácidos en las posiciones 6 o 10 (fig. 17.5). La mayor actividad biológica de los péptidos agonistas se ha atribuido a su elevada afinidad de

unión a los receptores de GnRH y a su escasa propensión a la degradación enzimática. Una sustitución aminoacídica en la posición 6 genera estabilidad metabólica, mientras que la sustitución del residuo de glicinamida carboxiterminal por un grupo etilamida incrementa notablemente la afinidad por los receptores.^{28,29} Los péptidos agonistas de la GnRH se administran por vía subcutánea, intranasal o intramuscular. Una acción agonista inicial (efecto de exacerbación) se asocia al aumento de las concentraciones circulantes de LH y FSH. La respuesta agonista más pronunciada se observa durante la fase folicular temprana, cuando los efectos combinados del agonista de la GnRH y las concentraciones altas de estradiol originan una abundante reserva de gonadotropinas.³⁰

La administración de una formulación de liberación retardada y acción prolongada de un agonista de la GnRH induce exacerbación inicial, seguida de una fase de regulación a la baja del eje gonadotropina-gonadal, en 1-3 semanas. El efecto de regulación a la baja inicial es inducido por desensibilización, en tanto que la respuesta sostenida obedece a pérdida de receptores y desacoplamiento de estos de sus sistemas efectores.

La Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. aprobó el uso de estos agonistas para tratar la pubertad precoz dependiente de GnRH, la endometriosis y el cáncer de próstata. Otra indicación es la mejora hematológica preoperatoria de las pacientes con anemia causada por leiomiomas uterinos. Entre los usos no recogidos en el prospecto de los agonistas de la GnRH se cuentan la regulación a la baja de la hipófisis durante la inducción de la ovulación, la inducción de atrofia endometrial antes de cirugía de ablación del endometrio y la prevención de la hemorragia menstrual en pacientes con defectos de la coagulación. Los agonistas de la GnRH también se han empleado para inhibir la esteroidogénesis ovárica en pacientes con hirsutismo.³¹

Los efectos secundarios más significativos de los agonistas de la GnRH de liberación prolongada son provocados por carencia de estrógenos. Tales agonistas inducen un estado similar a la menopausia, caracterizado por sofocos, sequedad vaginal, resorción ósea y osteopenia. Esta última es reversible en mujeres jóvenes cuando el tratamiento no dura más de 6 meses.^{32,33} La relación riesgo/beneficio ha de valorarse cuidadosamente antes de prolongar el tratamiento con agonistas de la GnRH durante períodos más largos. Regímenes con dosis bajas de estrógenos, gestágenos o ambos, añadidos a los agonistas, contribuyen a superar estos efectos secundarios y a prolongar el tratamiento.³⁴

Péptidos antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina

La inhibición de una elevación prematura de la LH por efecto de los agonistas de la GnRH requiere al menos 7 días, por ir acompañada de una estimulación inicial de los receptores de GnRH antes de alcanzar la desensibilización de los gonadótropos. En cambio, los antagonistas de la GnRH compiten directamente con la GnRH endógena por la unión a receptores y, en consecuencia, inhiben rápidamente la secreción de gonadotropina y hormonas esteroideas (v. fig. 17.5).³⁵⁻³⁸ Esta propiedad aporta una potencial ventaja sobre los agonistas de la GnRH en el abordaje de la estimulación ovárica. No obstante, ante la constante necesidad de bloquear la GnRH endógena, las dosis precisas de antagonistas son muy superiores. Los antagonistas de la GnRH presentan varias sustituciones aminoacídicas en el dominio aminoterminal (implicado en la activación de receptores), combinadas con una sustitución por D-aminoácido por Gly6, lo que favorece el plegamiento de tipo β II necesario para la unión a receptores.³ Los antagonistas de la GnRH tienen la ventaja de inducir una inmediata disminución de las concentraciones de gonadotropina circulantes, con inversión rápida.³⁵⁻³⁸ Estos antagonistas son una alternativa a los agonistas de la GnRH para la prevención del pico natural de LH durante la inducción de la ovulación con FSH inyectable.³⁹ El uso de antagonistas de la GnRH

se ha generalizado en los protocolos de inducción de la ovulación en la FIV (v. fig. 17.5).³⁹

Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina no peptídicos

Pequeños grupos de compuestos moleculares han sido sometidos a cribado utilizando células de mamífero que expresaban de forma heteróloga receptor de GnRH tipo I humano. Estos estudios identificaron compuestos sintéticos que se unen a dicho receptor y bloquean la transducción de señales. Diversos laboratorios han fabricado antagonistas de la GnRH para su administración por vía oral, destinados a tratar varias afecciones, como la endometriosis, si bien ninguno de ellos se ha comercializado aún.¹ La FDA aprobó el antagonista oral de GnRH llamado elagolix para tratar el dolor pélvico asociado a la endometriosis.²

Funciones reproductoras de la adenohipófisis

Gonadótropos

Los gonadótropos son tipos celulares especializados de la adenohipófisis que sintetizan y secretan LH y FSH. Son entre el 7 y el 15% del total de las células adenohipofisarias y se detectan desde el principio de la vida fetal.⁴⁰ La mayoría de los gonadótropos son capaces de sintetizar tanto LH como FSH.^{40,41} Cada una de estas hormonas está compuesta por dos subunidades proteicas α y β (v. fig. 17.4), asociadas no covalentemente. En el gonadótropo, los genes de las subunidades codifican precursores de estas. Los gonadótropos contienen receptores de GnRH tipo I humanos de superficie celular, que actúan como mediadores de la acción de la GnRH. Tales receptores pertenecen a la familia de los receptores con siete dominios transmembrana y acoplados a la proteína G.

Receptor de la hormona liberadora de gonadotropina

En humanos, la GnRH hipotalámica regula la secreción de gonadotropina mediante el receptor de GnRH hipofisaria tipo I por activación de $G_{q/11}$.⁴² Aunque se cree que el acoplamiento predominante del receptor de GnRH tipo I en el gonadótropo se produce por estimulación de $G_{q/11}$, la transducción de señal puede ser mediada por otras proteínas G y, eventualmente, por medios independientes de dicha proteína.^{3,42} Hay cascadas que incluyen vías dependientes de la proteína cinasa C (PKC), el Ca^{2+} y la tirosina cinasa.³ En gonadótropos hipofisarios de ratón, el receptor de GnRH activa varias cascadas de proteína cinasa activada por mitógenos (MAP cinasa), como la ERK1/2, la cinasa aminoterminal JUN (JNK), la MAP cinasa p38 y la MAP cinasa grande (BMK1/ERK5).³ La interrelación entre estas vías aún está por determinar.

Hormona luteinizante y hormona estimulante del folículo

Las subunidades α de LH, FSH, hormona estimulante de la tiroides (TSH) y gonadotropina coriónica humana (hCG) presentan idéntica estructura polipeptídica. En cambio, la subunidad β de cada hormona tiene una secuencia aminoacídica propia, que confiere actividad específica al heterodímero $\alpha\beta$. Cada subunidad es rica en cisteína y contiene numerosos enlaces disulfuro, además de múltiples regiones glucídicas, que desempeñan importantes funciones en la actividad biológica y el metabolismo de estas hormonas.

El gen de la subunidad α común codifica un polipéptido precursor con una secuencia señal de 24 aminoácidos, que se escinde post-traduccionalmente para producir la subunidad α madura de 92 aminoácidos. Las subunidades β de las FSH, LH y hCG humanas

contienen, respectivamente 117, 121 y 145 aminoácidos.⁴³⁻⁴⁶ Al unirse la GnRH a su receptor, se activa la biosíntesis de gonadotropinas, por transcripción de los genes de las subunidades, traducción de sus ácidos ribonucleicos mensajeros (ARNm), modificaciones postraduccionales de las subunidades precursoras, plegamiento y combinación de las subunidades y empaquetamiento y secreción de las hormonas maduras (v. fig. 17.4).

Los genes de las subunidades β de la LH y la hCG humanas se localizan en el cromosoma 19q13.3, que contiene un grupo de siete genes similares a los de las subunidades β .⁴⁴ Hasta cinco de estas secuencias son pseudogenes no codificantes, ordenados en pares en tándem e invertidos. Solo los genes de las subunidades β de LH y hCG dan lugar a dos especies de ARNm diferenciadas y funcionales. El ARNm de la subunidad β de la LH codifica una proteína precursora de 145 aminoácidos que, posteriormente, se descompone, para generar un péptido señal de 24 aminoácidos y un péptido maduro de 121 aminoácidos, biológicamente activo. El ARNm de la subunidad β de la hCG también codifica una proteína de 145 aminoácidos que, sin embargo, no es procesada tras la traducción y actúa como subunidad β de la hCG biológicamente activa. Las secuencias aminoácidas de las subunidades β de la LH y la hCG humanas son homólogas en un 82%. Estas dos subunidades β inducen actividades biológicas idénticas cuando se asocian a la subunidad α .⁴⁴⁻⁴⁶

Un solo gen codifica la subunidad β de la FSH.⁴⁷ El ADN complementario que codifica las FSH β , LH β o hCG β humanas, en combinación con el ADN complementario de la subunidad α , es expresado en cultivos de células de mamíferos. Tales células pueden sintetizar estas proteínas, modificarlas tras la traducción, glucosilar y combinar las subunidades e inducir secreción de FSH, LH o hCG intactas.⁴⁸ Las gonadotropinas recombinantes se emplean en clínica para estimular la función gonadal.⁴⁹

Regulación de las concentraciones circulantes de la hormona estimulante del folículo y la hormona luteinizante

Los mecanismos moleculares responsables de la formación y combinación de las subunidades α y β de FSH y LH no se conocen bien. La velocidad de producción de las subunidades α y β es regulada en parte mediante retroalimentación negativa por el estrógeno, que rige la liberación pulsátil de GnRH en el hipotálamo.^{48,50} La hipófisis contiene más ARNm de subunidades α que de subunidades β , y, en suero, son detectables con facilidad concentraciones de subunidad α libre. La subunidad β se encuentra en la hipófisis en concentraciones relativamente bajas y rara vez se halla en suero u orina. Es posible que la subunidad β específica sea el factor limitante de la síntesis de estas hormonas glucoproteicas.

La inhibina, la activina y la follistatina se identificaron por primera vez como hormonas gonadales con efectos selectivos sobre la secreción de FSH.⁵¹ Aunque la principal fuente de inhibina es el ovario, la activina y la follistatina se generan en tejidos extragonadales y actúan sobre la FSH mediante un mecanismo autocrino-paracrino. La inhibina B es secretada por las células de la granulosa ovárica durante la fase folicular (bajo control de la FSH) y la inhibina A lo es por el cuerpo lúteo en la fase lútea (bajo control de la LH). Las inhibinas actúan de forma sinérgica con el estradiol para inhibir la secreción de FSH. La activina estimula directamente la biosíntesis y liberación de FSH a partir de células gonadótropas de la glándula hipofisaria.⁵¹ La follistatina puede regular negativamente las funciones biológicas de la activina mediante unión a ella y evitando su interacción con el receptor de activina en la membrana plasmática.⁵²

Las concentraciones séricas de gonadotropinas son proporcionales a la velocidad de secreción y a sus semividas séricas, reguladas en virtud del número de residuos de hidratos de carbono. El contenido en ácido siálico de las hormonas gonadótropas y otras

glucoproteínas ejerce un pronunciado efecto sobre la velocidad de eliminación e influye en su tamaño molecular aparente.⁵³ El mayor contenido de ese ácido en la FSH que en la LH es responsable de la eliminación más lenta de la FSH, que tiene una semivida de 3-4 h. La LH, con semivida de 20 min, experimenta la eliminación más rápida. La hCG está altamente sialilada y registra la semivida más larga (24 h).

Ovario

El ovario es esencial para la liberación periódica de ovocitos y la producción de hormonas esteroideas, estradiol y progesterona. Tales actividades se encuadran en el proceso repetitivo cíclico de maduración folicular, ovulación y formación y regresión del cuerpo lúteo. El ovario cumple dos objetivos fundamentales: generación de un óvulo fecundable y preparación del endometrio para la implantación, mediante secreción secuencial de estradiol y progesterona.⁴⁹ El folículo ovárico, que comprende el óvulo y las células circundantes de la granulosa y la teca, es la unidad funcional básica del ovario.

Los ovarios humanos adultos son cuerpos ovales, de una longitud de 2 a 5 cm, una anchura de 1,5 a 3 cm y un grosor de 0,5 a 1,5 cm. Se sitúan próximos a la pared pélvica posterior y lateral y están unidos a la superficie posterior del ligamento ancho por un pliegue peritoneal denominado *mesoovario*.

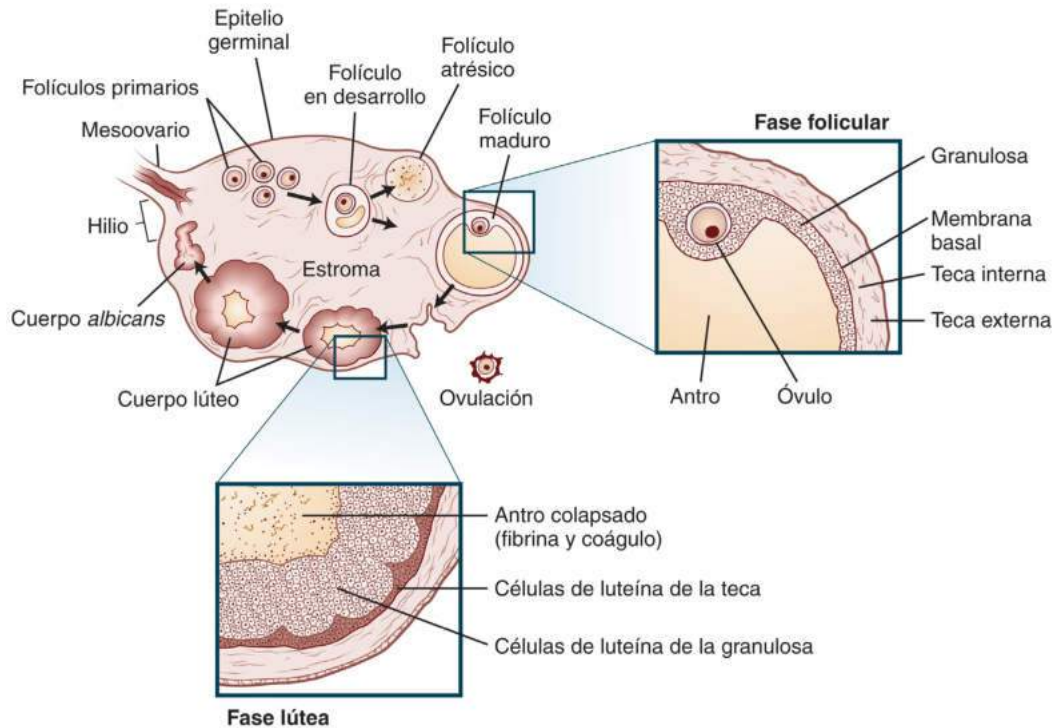
El ovario consta de tres regiones estructuralmente diferenciadas: una corteza externa, que contiene el epitelio germinal superficial y los folículos; una médula central, formada por estroma, y un hilio alrededor del área de unión del ovario al mesoovario (fig. 17.6). Dicho hilio, el punto de fijación de uno a otro, contiene nervios, vasos sanguíneos y células hiliares, con potencial para activarse durante la esteroidogénesis o formar tumores secretores de andrógenos. Estas células son similares a las de Leydig, productoras de testosterona de los testículos.

La porción más externa de la corteza, la *túnica albugínea*, está cubierta por una única capa de epitelio cúbico superficial, denominada *epitelio germinal*. Los ovocitos, incluidos en el interior de complejos llamados *folículos*, están en la parte interna de la corteza, integrados en el tejido estromal. Un folículo dominante es seleccionado para la ovulación en cada ciclo (v. fig. 17.6). El folículo preovulatorio se transforma en un cuerpo lúteo tras la ovulación. En ausencia de embarazo, el cuerpo lúteo experimenta regresión para formar el cuerpo *albicans* (v. fig. 17.6). El tejido estromal está compuesto de tejido conjuntivo y células intersticiales, derivadas de células mesenquimatosas y a las que se les presume capacidad de responder a la LH o la hCG con producción de androstenediona. El área medular central del ovario deriva mayoritariamente de células mesoneféricas.

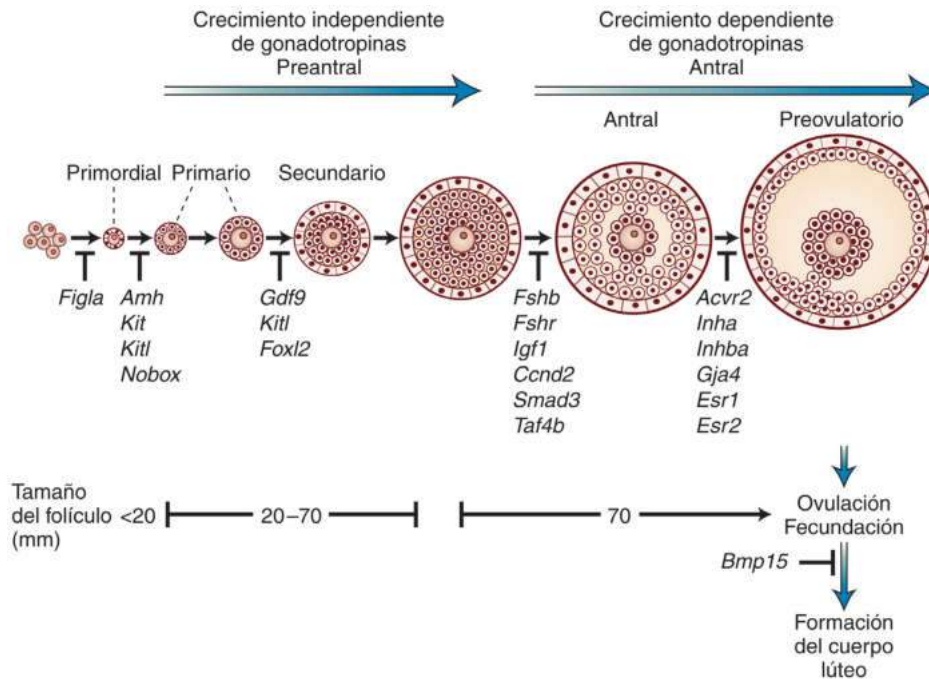
Determinantes genéticos de la diferenciación ovárica y la foliculogénesis

Los componentes activos del ovario humano se desarrollan mucho antes de que se desarrolle un órgano diferenciado similar al ovario. Las células germinales femeninas se configuran durante la embriogénesis, cuando los precursores de las células germinales primordiales se diferencian a partir de líneas somáticas del embrión, recorriendo una trayectoria singular, desde la base del saco vitelino y a lo largo del intestino medio, hasta alcanzar la cresta genital. Así se inicia la diferenciación de las gónadas femeninas (ovarios) en dicha cresta. La gónada, originalmente indiferenciada, se diferencia siguiendo la vía femenina, y los ovocitos de nueva formación proliferan, entrando después en meiosis.⁴⁹

La diferenciación ovárica y la foliculogénesis dependen de la expresión coordinada y la interacción de múltiples genes.⁵⁴ La modificación de genes diana o su inserción en ratones han hecho posible el estudio de la función de genes específicos en la diferenciación ovárica y la foliculogénesis. La figura 17.7 resume las funciones biológicas de algunos de estos genes.⁵⁴ Los ratones genéticamente modificados constituyen una primera etapa del conocimiento *in vivo* de las diversas interacciones



• **Figura 17.6** Anatomía y cambios funcionales en el ovario adulto durante un ciclo ovárico. (Tomado de Carr BR, Wilson JD. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1987:1818–1837.)



• **Figura 17.7** Fases del desarrollo en las que ciertos genes murinos afectan a la ovogénia. Datos de ratones transgénicos con alteración de varios genes han definido los esenciales papeles de numerosos genes durante las distintas fases del desarrollo folicular. Se cree que el crecimiento folicular preantral es independiente de la gonadotropina, mientras que la formación del antro y la maduración folicular requieren la acción de la hormona estimulante del folículo (FSH). *Acvr2*, receptor de activina tipo II; *Amh*, hormona antimülleriana; *Bmp15*, proteína morfógena ósea 15; *Ccnd2*, ciclina d2; *Esr1*, receptor de estrógeno α ; *Esr2*, receptor de estrógeno β ; *Figla*, factor en la línea germinal α ; *Foxl2*, *forkhead box L2*; *Fshb*, subunidad β de la FSH; *Fshr*, receptor de FSH; *Gdf9*, factor de diferenciación del crecimiento 9; *Gja4*, conexina de unión comunicante 37; *Igf1*, factor de crecimiento similar a la insulina 1; *Inha*, subunidad α de la inhibina; *Inhba*, subunidad β A de la inhibina; *Kit*, receptor KIT; *Kitl*, ligando KIT; *Nobox*, gen *homeobox* de ovario de recién nacida; *Smad3*, madres Sma contra el gen decapentapléjico 3; *Taf4b*, factor 4b asociado a la proteína de unión a TATA. (Modificado de Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet*. 1999;89:186–2000; Choi Y, Rajkovic A. Genetics of mammalian folliculogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63:579–590.)

genéticas que hacen que un ovario sea funcional. Las alteraciones patológicas del ovario en ratones transgénicos se asemejan sustancialmente a las de homólogos humanos con mutaciones, como se ha demostrado en casos que afectaban a la subunidad β y al receptor de la FSH. Se dispone de numerosos modelos murinos de trastornos patológicos ováricos.^{49,54} Se distinguen los de hembras de ratón con insuficiencia ovárica prenatal, formación alterada de gónadas y número reducido o ausencia de células germinales, y los de ratones con insuficiencia ovárica posnatal por defectos en las diversas fases de la foliculogénesis (v. fig. 17.7).⁵⁴ Tales modelos facilitan la identificación de mecanismos genéticos y moleculares implicados en el desarrollo y la función del ovario humano.

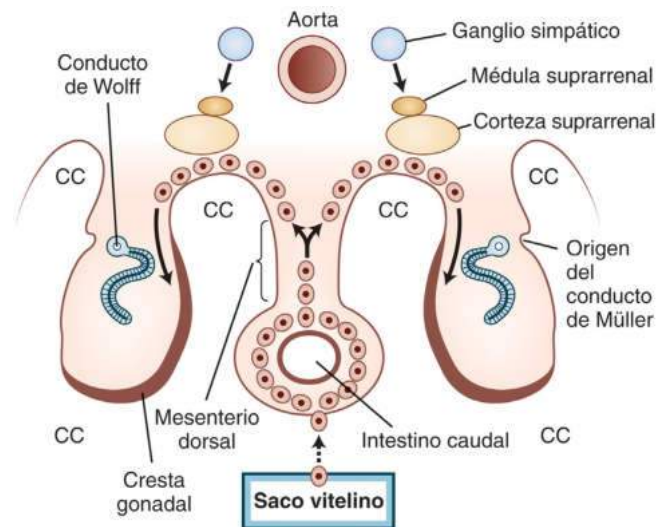
En humanos, ciertos defectos genéticos producen alteraciones específicas de la foliculogénesis. Ello quedó demostrado por el descubrimiento de una mutación heterocigótica en el gen de la proteína morfógena ósea 15 (*BMP15*), causante de disgenesia ovárica. El *BMP15* es un factor de crecimiento y diferenciación expresado principalmente en el ovocito y que estimula la foliculogénesis y el desarrollo de células de la granulosa. *In vitro*, el *BMP15* mutante redujo el crecimiento de dichas células y antagonizó la actividad estimulante de la proteína natural sobre la proliferación de células de la granulosa. *In vivo*, la mutación se asoció a disgenesia ovárica familiar, lo que indica que la acción de *BMP15* es necesaria para la progresión de la foliculogénesis humana.⁵⁵ Un análisis general de los genes responsables del desarrollo ovárico, la foliculogénesis y la ovulación puede consultarse en un excelente artículo de revisión a cargo de Edson et al.⁴⁹

Ovocitos

La fecundación de un ovocito por un espermatozoide genera un cigoto, que comienza a dividirse con rapidez. Habitualmente, el tercer día siguiente a la fecundación se ha formado un embrión de ocho células. En esa fase, todas las células embrionarias son morfológicamente idénticas, totipotentes y capaces de inducir desarrollo de un nuevo individuo o linaje. La constitución de una mórula de 16 células señala el comienzo del proceso de diferenciación, con células que se disponen dentro o fuera del embrión. En la siguiente etapa, el blastocisto, se definen tres linajes: el trofotodermo, precursor de la placenta; el epiblasto, generador de las células somáticas del embrión, y el endodermo primitivo, del que deriva el saco vitelino. Tras la implantación del embrión, un grupo de células del epiblasto forma precursores de células germinales primordiales, las primeras del futuro ovario, aún por definir.⁴⁹ El trofotodermo extraembrionario y el endodermo primitivo, que rodean las células del epiblasto del cilindro del óvulo después de su implantación, son el origen de las señales que hacen que el reducido número de células epiblasticas se conviertan en células germinales primordiales; el resto de las células inician la diferenciación para transformarse en tejidos somáticos. Los primeros precursores de células germinales primordiales expresan una proteína clave, designada como PRDM1 (dominio que contiene 1 PRDI-BF1-RIZ, antes llamada BLIMP1); estas células precursoras son las primeras del embrión de mamífero con destinos celulares establecidos.⁴⁹

Las células germinales primordiales se hacen en primer término reconocibles como un agregado de células que se tiñen intensamente con tinción indicativa de actividad de fosfatasa alcalina. Estas células epiblasticas se observan en la base del saco vitelino antes de la formación de la alantoides.⁴⁹ Ciertos estudios han confirmado que estas son las únicas células germinales primordiales, ya que su ablación da lugar a embriones sin células germinales, mientras que su trasplante provoca su proliferación, seguida de migración a la cresta genital.⁴⁹

Utilizando fosfatasa alcalina como indicador, es posible rastrear la migración de estas células germinales primordiales de la unión saco vitelino-epiblasto a la gónada indiferenciada. En última instancia, el ovario se forma y permite que las células germinales primordiales se diferencien en ovocitos. Los ovocitos entran en meiosis y posteriormente detienen su división. La entrada en meiosis señala la fase de desarrollo

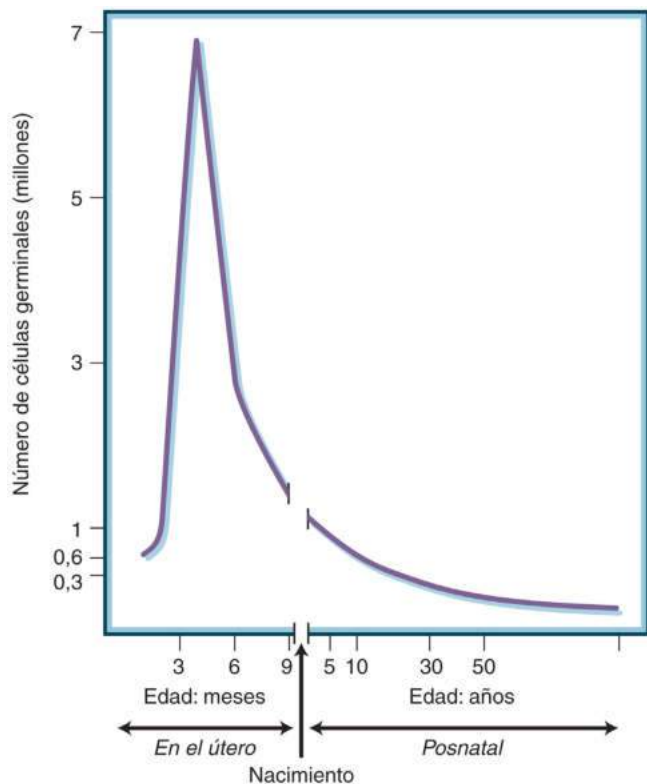


• **Figura 17.8** Corte transversal de la región caudal de un embrión de 5 semanas que muestra la localización de las crestas gonadales, el primordio de las glándulas suprarrenales y la ruta de migración de las células germinales primordiales. De la tercera semana en adelante, las células germinales de origen epiblastico localizadas en la base del mesenterio dorsal del saco vitelino atraviesan el mesenterio dorsal del intestino caudal y migran a las crestas gonadales. Hacia el final de la quinta semana, la división rápida de las células germinales primordiales, el epitelio gonadal y el mesénquima da lugar a una gónada incipiente, que se diferencia más tarde formando el ovario, en un feto 46,XX. CC, cavidad celómica. (Modificado de Moore K. *The Developing Human*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1983.)

en la que desaparece cualquier célula progenitora capaz de diferenciarse en ovocitos. Los ovocitos en los que ha cesado la meiosis se rodean de células pregranulosas y forman folículos primordiales individuales, que conforman la reserva de ovocitos restante que tienen capacidad para ser incorporados a la reserva de folículos en desarrollo durante la fase pospuberal, para ser fecundados y contribuir a la siguiente generación. Tal fenómeno se ha observado sobre todo en ratones y se cree que es asimilable también a humanos.⁴⁹

Las células germinales primordiales de origen epiblastico migran recorriendo una distancia importante, desde la base del saco vitelino hasta la cresta genital en el feto, por medio de movimientos ameboides, con ayuda de pseudópodos.⁵⁶ Esta prolongada trayectoria migratoria a lo largo del mesenterio del intestino medio solo se ve interrumpida por el inevitable cruce lateral del ángulo celómico, a nivel de la cresta genital (fig. 17.8). Los desencadenantes de la migración de las células germinales primordiales y los quimiotácticos necesarios para el movimiento direccional hacia la cresta genital comienzan a conocerse. Entre ellos se cuentan la expresión de un receptor clave en la célula germinal primordial y la expresión de los quimiotácticos secretados por la cresta genital. Por ejemplo, la inhibición de la señalización del factor de crecimiento transformante β (*TGF- β*) activa la migración, por reducción de las concentraciones de colágeno tipo 1 inducido por *TGF- β* en la matriz extracelular.⁵⁷ El gradiente de matriz extracelular a lo largo de la ruta de migración es importante y, en caso de que la reducción de la matriz sea excesiva, las células germinales ven reducida su migración. El ligando KIT (*KITLG*) actúa en ocasiones como quimiotáctico eficaz para las células germinales primordiales. Las vías de la fosfatidilinositol 3-cinasa (*PI3K*)/*AKT* y la *SRC* cinasa están implicadas en la evolución del KIT en la célula germinal primordial.⁵⁸

Las células germinales parecen no poder persistir fuera de la cresta genital, que puede considerarse la única región apropiada para mantener el desarrollo gonadal. En términos análogos, desempeñan un papel indispensable en la inducción del desarrollo gonadal. En ausencia de células germinales no es viable la formación de una gónada.



• **Figura 17.9** Cambios dependientes de la edad en el número de células germinales en el ovario humano. El mayor número de ovocitos se encuentra en los ovarios del feto humano hacia la mitad de la gestación. Esta cifra disminuye de forma abrupta durante el tercer trimestre. Después del nacimiento, la progresiva disminución del número de folículos ováricos que contienen ovocitos continúa hasta llegar a su agotamiento en la menopausia. (Tomado de Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in the human ovaries. *Proc R Soc Biol Sci.* 1963;158:417-433.)

Al alcanzar la cresta genital, en torno a la quinta semana de gestación, las células germinales premeióticas constituyen la denominada *ovogonia*.⁵⁹ Durante las 2 semanas siguientes de vida intrauterina (semanas de la 5 a la 7, de *etapa indiferenciada*), la estructura gonadal primordial no es más que una prominencia en la cara medial de la cresta genitourinaria (v. fig. 17.8). Esta protuberancia es creada por la proliferación de epitelio germinal superficial (celómico), por desarrollo del mesénquima subyacente y por multiplicación ovogónica. La ovogonia alcanza las 10.000 células hacia las 6-7 semanas de vida intrauterina.⁵⁹ Dado que la meiosis y la atresia ovogónica no se producen en esta fase, el número real de células germinales es determinado por la división mitótica.⁵⁹

Durante la fase indiferenciada, la corteza y la médula gonadales son las primeras en perfilarse. Sin embargo, en ausencia de la pertinente evidencia citogenética, la identidad sexual precisa de la cresta gonadal no puede determinarse en esta fase. En cualquier caso, la ausencia de desarrollo testicular más allá de la semana 7 de gestación se considera evidencia de formación de ovarios. Otros indicios de la identidad sexual de la gónada se deducen de la eventual detección de meiosis ovogónica a las 8 semanas de gestación, ya que ningún proceso comparable se observa en el testículo hasta la pubertad. La identidad sexual de la cresta gonadal es histológicamente evidente a las 16 semanas de gestación, cuando los primeros folículos primordiales se visualizan.

Hacia las 8 semanas de vida intrauterina, la mitosis persistente eleva el número total de ovogonias a 600.000 (fig. 17.9). De ahí en adelante, la dotación de ovogonias está sujeta a tres procesos simultáneos: mitosis, meiosis y atresia ovogónica. Establecidos de manera diferente, el inicio de la meiosis y la atresia ovogónicas se superpone al de la mitosis. Por el efecto combinado de estos procesos, el número de células germinales

alcanza un máximo de $6-7 \times 10^6$ a las 20 semanas de gestación (v. fig. 17.9). En esta fase, dos tercios de las células germinales totales son ovocitos primarios intrameióticos; el resto pueden considerarse ovogonias. El máximo hacia la mitad de la gestación y la disminución ulterior son en parte la causa de la progresiva reducción de la velocidad de la mitosis ovogónica, proceso que concluye por completo hacia el séptimo mes de vida intrauterina. Igualmente relevante es el incremento de la velocidad de la atresia ovogónica, que llega a su máximo en el quinto mes de gestación. Durante este período, la regulación del desarrollo ovárico es compleja y probablemente involucra un grupo diverso de genes (v. fig. 17.7).

De la mitad de la gestación en adelante, un desgaste continuo e irreversible disminuye progresivamente la dotación de células germinales de la gónada,⁶⁰ que tarda hasta 50 años en agotarse. En su mayor parte, dicho desgaste tiene lugar por atresia folicular, más que por atresia ovogónica; comienza en torno al mes 6 de gestación y continúa a lo largo de la vida (v. fig. 17.9). En cambio, la atresia ovogónica concluye a los 7 meses de vida intrauterina cuando la folicular se instaura. La atresia folicular ejerce un profundo efecto sobre la dotación de células germinales, ya que solo $1-2 \times 10^6$ células germinales están presentes en el nacimiento (v. fig. 17.9).⁶⁰ Es destacable el hecho de que esta drástica pérdida de masa de células germinales se produce en un período de apenas 20 semanas. Una disminución de ese orden no se registra ni antes ni después. En consecuencia, las recién nacidas inician la vida aún lejos de alcanzar su potencial reproductor, pero habiendo perdido hasta el 80% de su dotación de células germinales. La masa de células germinales se reduce hasta unas 300.000 al inicio de la pubertad. De estos folículos, solo 400 o 500 ($< 1\%$ del total) son asignados a la ovulación a lo largo de la vida reproductiva.

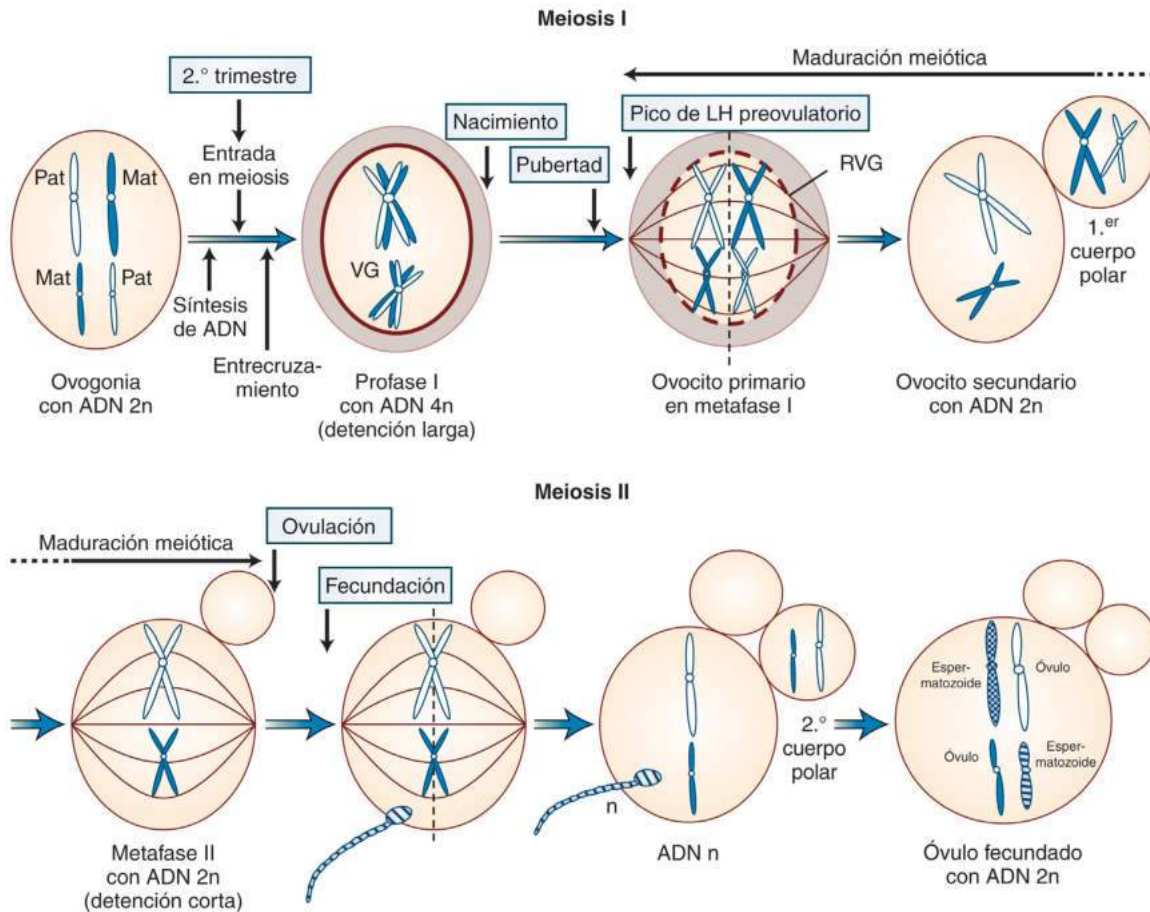
Entre las semanas 8 y 13 de vida fetal, algunas de las ovogonias cesan su ciclo mitótico para pasar a la profase de la primera división meiótica. Este cambio supone la conversión de estas células en ovocitos primarios, antes de la formación real de los folículos. La meiosis (que comienza hacia las 8 semanas de gestación) aporta protección transitoria frente a la atresia de las ovogonias, permitiendo que las células germinales se incorporen a las células de la granulosa y formen folículos primordiales. Las ovogonias que persisten después del séptimo mes de gestación y que no han entrado en meiosis están expuestas a atresia. Por tanto, en el nacimiento no suele haber ovogonias.

Una vez formado, el ovocito primario persiste en la profase de la primera división meiótica hasta el momento de la ovulación, cuando la meiosis se reanuda y el primer cuerpo polar es formado y extruido (fig. 17.10). Aunque los mecanismos celulares responsables de esta detención de la meiosis son inciertos, se cree que el responsable es un inhibidor de la meiosis derivado de la granulosa. La hipótesis se basa en la observación de que los ovocitos desnudos (sin granulosa) son capaces de completar espontáneamente *in vitro* la maduración meiótica.

El ovocito primario se convierte en secundario al completarse la primera metafase meiótica y formarse el primer cuerpo polar, lo que sucede antes de la ovulación, pero después del pico de LH. En la ovulación, el ovocito secundario y las células de la granulosa circundantes (cúmulo oóforo) son extruidas y pasan a la trompa de Falopio. En caso de penetración del espermatozoide, el ovocito secundario experimenta una segunda división meiótica, tras la cual es eliminado un segundo cuerpo polar (v. fig. 17.10).

Capa de células de la granulosa

En los ovarios en desarrollo de un feto femenino humano, los ovocitos están inicialmente presentes como agregados de células germinales, antes de la formación del folículo ovárico. Durante la segunda mitad de la vida intrauterina, estos agregados se escinden y los ovocitos supervivientes se rodean cada uno de ellos de células escamosas de la pregranulosa, para dar lugar a los folículos primordiales. La transición del folículo primordial al primario se caracteriza histológicamente por un cambio morfológico en las células de la granulosa, que pasan de



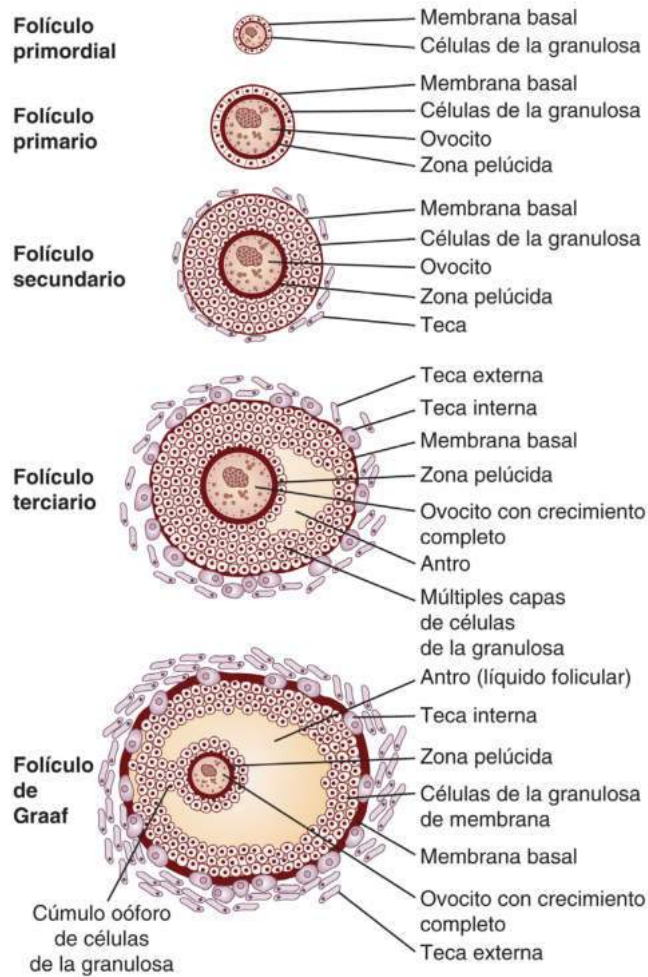
• **Figura 17.10** División celular meiótica. Durante la meiosis, los cromosomas heredados de los progenitores del individuo y almacenados en las gónadas son procesados a fin de preparar su material genético para su transmisión a la descendencia. La meiosis se produce solo en las células germinales y sirve para dos objetivos esenciales: la generación de células germinales genéticamente diferenciadas de las somáticas y la generación de un óvulo (o espermatozoide) maduro, con reducción del número de cromosomas de 46 a 23. La recombinación genética por entrecruzamiento de genes entre cromosomas homólogos y la distribución aleatoria de los cromosomas maternos y paternos (o de los abuelos), en las células hijas durante la primera división meiótica, son responsables de la primera función de la meiosis, es decir, el mantenimiento de la diversidad genética. La segunda función es aportada por la reducción del número de cromosomas, de modo que cada célula hija, u óvulo, recibe de forma aleatoria un cromosoma de cada uno de los 23 pares. Durante la fecundación, la fusión del óvulo y el espermatozoide, cada uno de los cuales contribuye con 23 cromosomas, produce un individuo genéticamente nuevo, con 46 cromosomas. El cromosoma marcado en color blanco en la ovogonia (ángulo superior izquierdo) se origina a partir del padre del feto femenino, mientras que el cromosoma azul procede de la madre del feto. El intercambio aleatorio de genes (alelos) entre cromosomas homólogos (entrecruzamiento) tiene lugar antes de la detención meiótica (entrecruzamiento), en la etapa de profase I, antes del nacimiento. Después de este, los ovocitos de la recién nacida se mantienen en detención meiótica hasta la pubertad. En el ovocito en desarrollo en el folículo de Graaf, la meiosis I se reanuda inmediatamente después del pico de hormona luteinizante (LH) preovulatorio durante cada ciclo de ovulación. La maduración meiótica se define como el período que transcurre desde la división del núcleo del ovocito (vesícula germinal [VG]) hasta que el ovocito alcanza la metafase II (es decir, la transición de ovocito a óvulo). Una segunda y breve detención meiótica se registra en la metafase II, hasta que el ovocito es fecundado por un espermatozoide. ADN, ácido desoxirribonucleico; Mat, materno; n, cantidad de material de ADN en el número haploide (23) de cromosomas; Pat, paterno; RVG, rotura de la vesícula germinal.

ser escamosas a ser cúbicas. En la etapa secundaria hay al menos dos capas de células de la granulosa cúbicas y una capa adicional de células somáticas, la teca, que se forma fuera de la membrana basal del folículo (fig. 17.11).⁴⁹ En la pubertad, la FSH secretada por la hipófisis favorece la proliferación y la supervivencia de las células de la granulosa.

Una lámina basal separa el ovocito y las células de la granulosa de las células estromales circundantes.⁵⁹ Las de la granulosa no tienen acceso directo a la circulación antes de la ovulación (fig. 17.12).

La naturaleza avascular del compartimento de células de la granulosa hace que deba existir contacto con las células próximas. Las

células de la granulosa están interconectadas con una extensa red de uniones intercelulares comunicantes, que facilita el acoplamiento a un sincitio expandido, integrado y funcional (fig. 17.13).⁶¹ Las uniones comunicantes están compuestas por proteínas denominadas *conexinas*. La *conexina 37* y otras se han hallado en las uniones comunicantes en los folículos. Los ratones con carencia de *conexina 37* (*GJA4*) no tienen folículos de Graaf, no ovulan y desarrollan cuerpos lúteos inapropiados.⁶¹ Estas uniones celulares especializadas son importantes para el intercambio metabólico y para el transporte de moléculas pequeñas entre células de la granulosa vecinas. Además, las células de

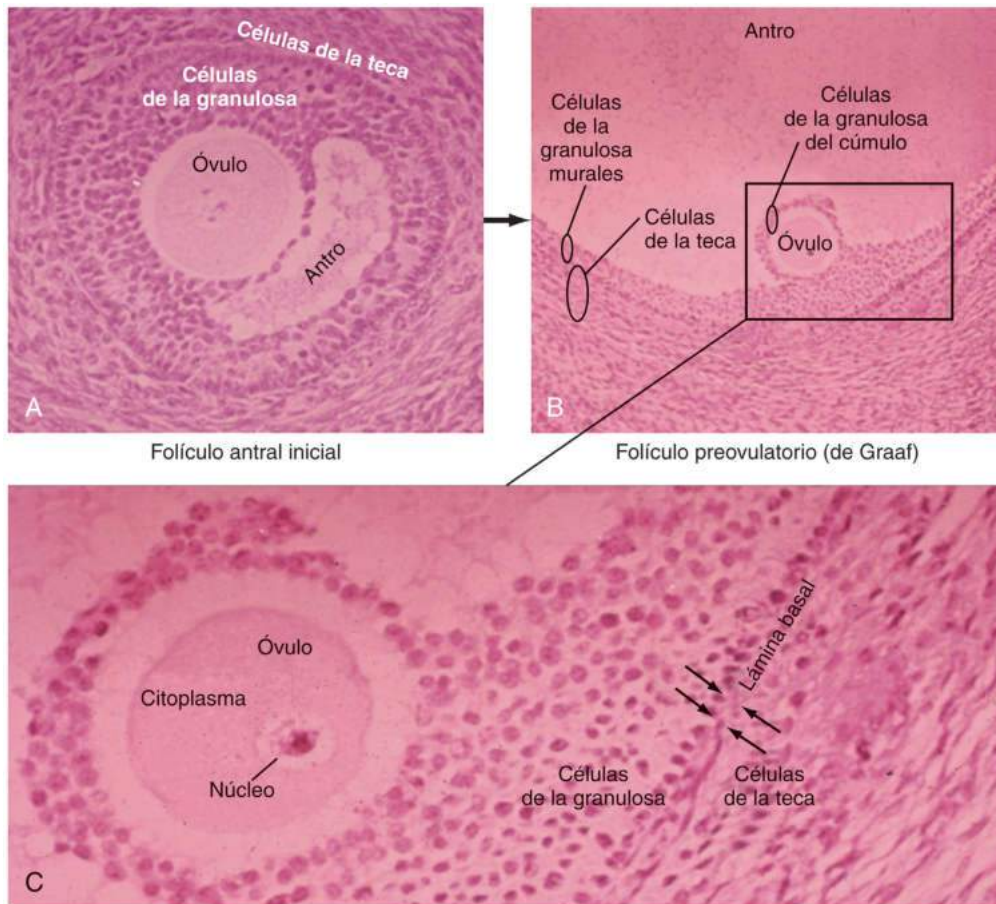


• **Figura 17.11** Fases de desarrollo del folículo ovárico. El folículo primordial está compuesto por una capa de células de la granulosa y un único ovocito inmaduro, detenido en la fase de diploteno de la primera división meiótica. El folículo primordial está separado del estroma circundante por una fina lámina basal (la membrana basal). El ovocito y las células de la granulosa no tienen irrigación sanguínea directa. El primer signo de reclutamiento folicular es la diferenciación cúbica en las células fusiformes de la lámina basal, que posteriormente experimentan sucesivas divisiones mitóticas hasta formar una zona de células de la granulosa de múltiples capas. El ovocito aumenta de tamaño y secreta una sustancia mucoide que contiene glucoproteínas, llamada *zona pelúcida*. Esta rodea el ovocito y separa las células de la granulosa del ovocito. Esta estructura es el folículo primario. El secundario se forma por una nueva proliferación de células de la granulosa y por la fase final del crecimiento del ovocito, en la que alcanza los 120 μm de diámetro y que coincide con la proliferación de capas de células inmediatamente externas a la lámina basal, que da lugar a la teca. La porción de esta adyacente a la lámina basal es la *teca interna*, mientras que las células de la teca que se fusionan con el estroma circundante forman la *teca externa*. El folículo secundario adquiere una irrigación sanguínea independiente, constituida por una o más arteriolas, que concluyen en un lecho capilar en la lámina basal. Los capilares no penetran en la membrana basal, y la granulosa y el ovocito se mantienen avasculares. El folículo terciario se caracteriza por más hipertrofia de la teca y por la formación de un espacio lleno de líquido entre las células de la granulosa, llamado *antro*. El líquido del antro está constituido por trasudado plasmático y productos secretados de las células de la granulosa, algunos de los cuales (p. ej., estrógenos) presentan concentraciones notablemente mayores aquí que en la sangre periférica. El folículo aumenta de tamaño con rapidez por la influencia de las gonadotropinas, para formar el folículo maduro o de Graaf. En este, la granulosa y el ovocito permanecen recubiertos por la lámina basal y desprovistos de vascularización directa. El líquido antral aumenta su volumen y el ovocito, rodeado por una acumulación de células de la granulosa (el cúmulo oóforo), ocupa una posición excéntrica polar en el folículo. El folículo de Graaf maduro está entonces listo para la liberación del óvulo en la ovulación. (Adaptado de Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA. The ovarian androgen producing cells: a review of structure-function relations. *Endocr Rev.* 1985;6:371–379. Copyright © 1985 de la Endocrine Society.)

la granulosa presentan proyecciones citoplásmicas que penetran en la zona pelúcida para formar uniones comunicantes con la membrana plasmática del ovocito (v. fig. 17.13). En ratones deficientes GJA4, el desarrollo del ovocito se detiene antes de la meiosis.⁶² Las uniones comunicantes constituyen un sistema de comunicación esencial, necesario para el estrecho control ejercido por las células de la granulosa del cúmulo al reanudarse la meiosis en el ovocito primario.

Varios productos génicos regulan la transición del folículo primordial al primario, caracterizada por un aspecto morfológico de las células de la granulosa que pasa de escamoso a cúbico, tras lo cual se incrementan las capas de células de la granulosa en el folículo secundario.⁴⁹ Estos genes se expresan en el ovocito o en las células de la

granulosa, lo que pone de relieve el activo papel del ovocito en la diferenciación de tales células. El gen *homeobox* de la ovogonia en el recién nacido (NOBOX), el de espermatogonia y ovogonia específica básica hélice-bucle-hélice 1 (SOHLH1) y el SOHLH2 son factores de transcripción críticos durante la transición de los folículos primordiales a los primarios.⁴⁹ Las interacciones entre el ligando KIT, expresado en células de la granulosa, y el receptor de tirosina cinasa KIT, expresado en ovocitos, también parecen cruciales en la foliculogénesis temprana. La vía KITLG/KIT induce la PI3K/AKT, lo que determina la fosforilación y la inactivación del *forkhead box O3* (FOXO3), un inhibidor de la activación del folículo primordial.⁴⁹ Estos estudios genéticos avalan la función crucial de la vía PI3K/AKT/FOXO3 en el desarrollo inicial



• **Figura 17.12** Histología del desarrollo del folículo ovárico dependiente de gonadotropinas. **A.** El desarrollo del antro define la dependencia de las gonadotropinas. Están presentes múltiples capas de células de la granulosa y tecales. **B.** El folículo destinado a ovular se distingue del resto por acumulación de gran cantidad de líquido antral. Las células de la granulosa, que rodean el ovocito, se designan como *células de la granulosa del cúmulo* y su principal función es dar soporte al desarrollo del óvulo. Las células de la granulosa murales de la periferia actúan como células esteroidógenas. **C.** Una membrana llamada *lámina basal* (flechas), formada en la fase primaria, separa las células de la granulosa de las tecales en el folículo.

del folículo y la diferenciación de las células de la granulosa. Mientras que FOXO3 es el factor crítico del ovocito para inhibir la activación del folículo primordial, otro factor de transcripción del dominio *forkhead*, el *forkhead box L2* (FOXL2), es crucial en la transición de las células de la granulosa escamosas a las cúbicas.⁴⁹

La hormona antimülleriana (AMH), producida por las células de la granulosa de los folículos en desarrollo, parece inhibir el crecimiento de los folículos primordiales y, en su ausencia, se registra una reducción más rápida de dichos folículos en desarrollo, aunque no se sabe si ello es un efecto directo o indirecto de la AMH.⁴⁹ Desde el punto de vista clínico, la AMH sérica es un posible biomarcador de la reserva ovárica. En humanos y ratones, la AMH sérica disminuye con la edad. Aunque es difícil establecer un vínculo directo entre la AMH en suero y la reserva de folículos primordiales en humanos, el número de folículos antrales presenta una correlación positiva con las concentraciones de AMH.⁴⁹ Puede hallarse información más detallada al respecto en la revisión de Edson et al.⁴⁹

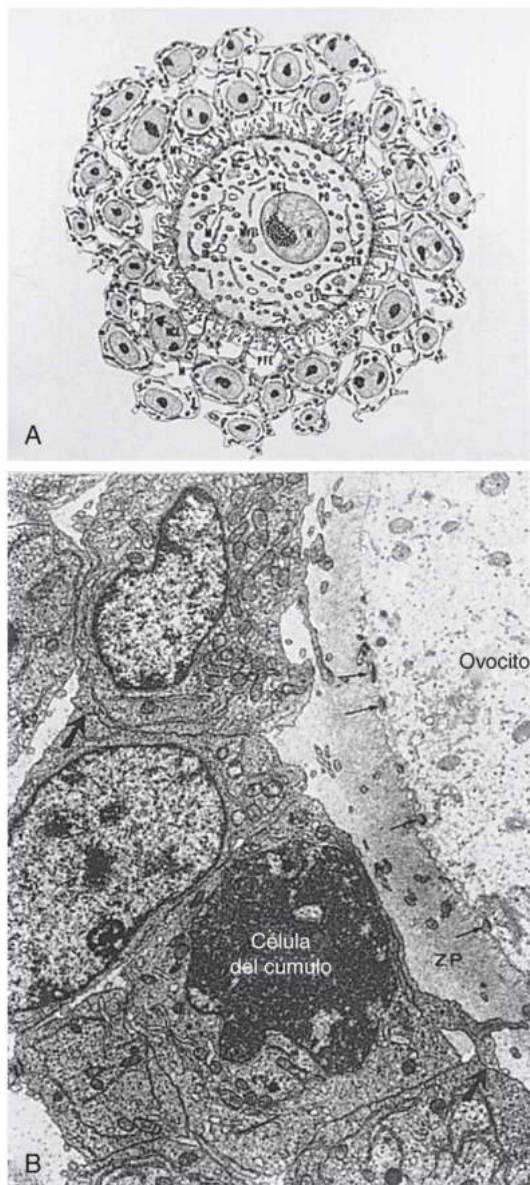
Las células de la granulosa en el folículo de Graaf plenamente desarrollado, poco antes de la ovulación, se estratifican de un modo que permite la diferenciación de numerosas poblaciones celulares.⁶³ Distintas poblaciones de células de la granulosa presentan funciones especializadas específicas.^{63,64} Las células de la granulosa murales de la capa más externa adyacente al estrato basal contienen elevadas concentraciones de receptores hormonales de gonadotropina y enzimas esteroidógenas y son responsables de la mayor parte de la esteroidogénesis en el folículo.^{63,64} El *cúmulo oóforo* contiene el óvulo y una masa circundante

de células de la granulosa, que establecen interacciones célula-célula con el óvulo y parecen esenciales para el desarrollo del ovocito (v. figs. 17.12 y 17.13).^{63,64}

Las células de la granulosa murales y las del cúmulo registran, además, distintos patrones de expresión génica. Por ejemplo, el supresor tumoral BRCA1 está altamente expresado en células de la granulosa ovárica de folículos en desarrollo.⁶⁵ Sin embargo, en folículos grandes antrales o preovulatorios, la expresión de BRCA1 se reduce significativamente en las células de la granulosa murales y se ve limitada en las del cúmulo. Estas, a diferencia de las murales, no contienen aromatasa abundante, por lo que este desarrollo genera una curiosa relación inversa entre el BRCA1 y el ARNm de la aromatasa y las concentraciones proteicas.⁶⁵ La estimulación de una vía de señalización dependiente de la FSH induce una significativa expresión de la aromatasa pero inhibe la de BRCA1 en células de la granulosa. Además, el BRCA1 se une al promotor de la aromatasa, inhibiendo su actividad.⁶⁶ Por consiguiente, el BRCA1 puede ejercer su actividad supresora tumoral, en parte limitando la formación excesiva de estrógeno en el ovario. Un resumen del desarrollo del folículo ovárico se presenta en la figura 17.11.

Capa de células de la teca

Una vez que el folículo presenta dos capas de células de la granulosa, otra capa morfológicamente distinta de células somáticas, la teca, se diferencia del estroma ovárico (v. figs. 17.11 a 17.13).⁴⁹ Las células



• **Figura 17.13** Relación estructural entre las células de la granulosa del cúmulo y el ovocito. **A.** Las microvelosidades del ovocito se interdigitan con las extensiones citoplásmicas de las células de la granulosa, penetrando en la zona pelúcida. **B.** Se aprecia penetración en la zona pelúcida (ZP) de proyecciones citoplásmicas de las células de la granulosa. Se observan pequeñas uniones comunicantes (*flechas delgadas*) entre las proyecciones de las células de la granulosa y la membrana del ovocito. La *flecha gruesa* señala una unión comunicante entre células de la granulosa. (Tomado de Erickson GF. An analysis of follicle development and ovum maturation. *Semin Reprod Endocrinol.* 1986;4:233, usado con autorización de Thieme Medical Publishers, New York.)

del compartimento intersticial de la teca son de naturaleza heterogénea.⁶⁷ Las de la capa tecal interna, formadas inmediatamente fuera de la membrana basal que rodea las células de la granulosa, muestran típicas características esteroideogénicas, como mitocondrias con crestas tubulares, retículo endoplásmico liso y abundantes vesículas lipídicas (v. *figs.* 17.11 y 17.12). Las células de la teca interna son responsables de la producción de esteroides C19 que se difunden a las células de la granulosa próximas y sirven como sustrato para la producción de estrógeno. La teca externa es la capa exterior del folículo y está compuesta de fibroblastos, células similares a las de músculo liso y macrófagos (v. *figs.* 17.11 y 17.12). Se cree que la teca externa

desempeña una importante función durante la ovulación. Las células que contribuyen al desarrollo de la teca se diferencian a partir de células precursoras mesenquimatosas presentes en el estroma ovárico, adyacentes a los folículos en desarrollo. Como la foliculogénesis preantral, la formación de la teca es independiente de la gonadotropina. Las células precursoras tecales carecen de receptores LH y, en hembras de ratón deficitarias en FSH, la capa de la teca continúa formándose en los ovarios.⁴⁹ Tras el desarrollo de una teca interna discernible, la producción de esteroides C19 por parte de las células de la teca es regulada principalmente por la LH.

El estado diferenciado de las células de la teca interna se caracteriza por expresión de numerosos genes esteroideogénicos, como los que codifican en humanos el receptor de LH (*LHCGR*), la proteína reguladora aguda esteroideogénica (*STAR*), la enzima que escinde la cadena lateral (*CYP11A1*), la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa- $\Delta^{5,4}$ isomerasa tipo 2 (*HSD3B2*) y la 17-hidroxilasa/17,20-liasa (*CYP17A1*). Las células de la granulosa de los folículos en desarrollo parecen secretar factores que regulan la diferenciación de las células de la teca. Entre los factores que contribuyen se cuentan el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el *KITLG* y el factor 9 de diferenciación del crecimiento (*GDF9*). En células de la teca de rata, el IGF-1 induce expresión de *Lhegr*, *Cyp11a1* y *Hsd3b1* (equivalente a *HSD3B2* humano), mientras que el *KITLG* estimula la expresión de *Star* y *Cyp17a1*.⁴⁹ En ratones que carecen del gen *Gdf9*, la capa de teca no se forma en el ovario. No se sabe si el *GDF9* regula el reclutamiento de células de la teca directa o indirectamente, mediante el desarrollo de células de la granulosa preantrales.⁴⁹

Folículos

El folículo representa la unidad funcional fundamental en el ovario en lo que respecta al desarrollo de células germinales y producción de esteroides. Los folículos se localizan en tejido conjuntivo laxo de la corteza ovárica y se subdividen en dos grupos funcionales: folículos estacionarios (primordiales) y en crecimiento. Entre el 90 y el 95% de los folículos son estacionarios a lo largo de la vida reproductiva. El reclutamiento de un folículo primordial inicia un drástico cambio en el crecimiento, estructura y función del folículo. Los folículos en crecimiento se dividen en cuatro categorías: primarios, secundarios, terciarios y de Graaf (v. *figs.* 17.7 y 17.11). Los primeros tres estadios ocurren sin influencia de las gonadotropinas y son controlados por mecanismos intraováricos (v. *figs.* 17.7 y 17.11). El folículo destinado a ovular es reclutado durante los primeros días del ciclo en curso.⁶⁸

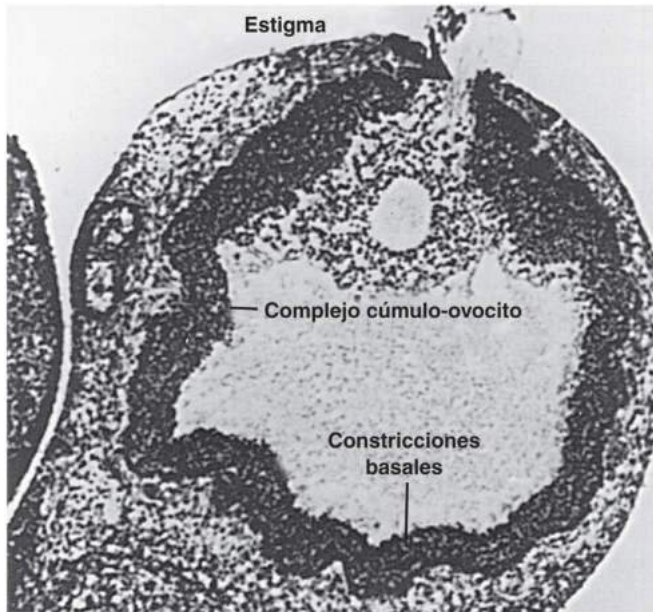
Los folículos en desarrollo iniciales se producen a lo largo de varios ciclos menstruales, aunque el folículo ovulatorio pertenece a una cohorte reclutada en el momento de la transición de la fase lútea del ciclo anterior a la fase folicular del ciclo en curso.⁶⁸ El tiempo total para alcanzar el estado preovulatorio es de unos 85 días.⁶⁸ La mayor parte de este período es independiente de la FSH. En última instancia, esta cohorte de folículos alcanza un estado en el que, salvo en caso de reclutamiento por la FSH, la siguiente fase es la atresia. Un grupo de folículos que miden de 2 a 5 mm de diámetro está permanentemente disponible para generar una respuesta a la FSH. El incremento lúteo tardío de la FSH es el elemento crítico para salvaguardar a estos folículos de la atresia; así se permite que un folículo dominante emerja y aboque la vía de la ovulación. El aumento de la concentración de la FSH debe mantenerse durante un período crítico (v. *fig.* 17.1).⁶⁹

Los folículos primordiales reclutados se desarrollan para transformarse en folículos de Graaf maduros, destinados a la ovulación o a degradarse por atresia.⁷⁰ El tiempo medio de crecimiento de un folículo seleccionado para la ovulación es de entre 10 y 14 días. Si un folículo no es reclutado, experimenta el proceso conocido como *atresia*, durante el cual el ovocito y las células de la granulosa de la lámina basal mueren y son reemplazados por tejido fibroso. Existe acuerdo sobre el hecho de que la atresia de los folículos se produce por apoptosis.⁷¹

Ovulación

Cuando se aproxima la mitad del ciclo menstrual se registra una drástica elevación de la concentración de estradiol circulante. Esta va seguida de un intenso pico de LH y, en menor medida de otro de FSH, que hacen que el folículo dominante ovule. Durante cada ciclo menstrual, habitualmente ovula un folículo, que genera un cuerpo lúteo. La LH, o su sustituto, la hCG, son esenciales para estimular la rotura del folículo maduro en las mujeres. Se ha propuesto la hipótesis de que el incremento de la biosíntesis de prostaglandina a nivel local en el folículo actúe como mediador del efecto ovulatorio de la LH.^{72,73}

La ovulación consiste en un rápido agrandamiento folicular, seguido de protrusión del folículo desde la superficie de la corteza ovárica.



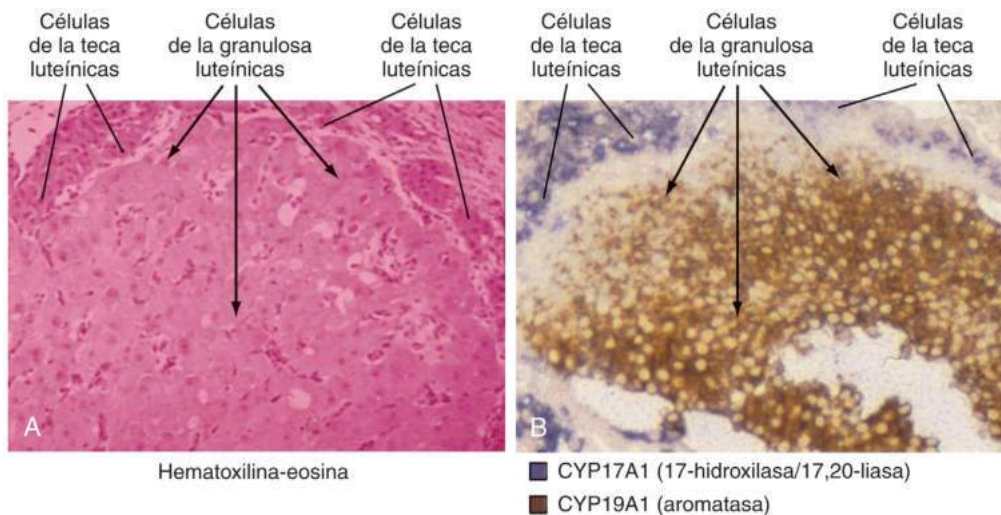
• **Figura 17.14** Ovulación del complejo cúmulo-ovocito a través del estigma. (Tomado de Erickson GF. An analysis of follicle development and ovum maturation. *Semin Reprod Endocrinol.* 1986;4:233, usado con autorización de Thieme Medical Publishers, New York.)

A continuación sobrevienen la rotura del folículo y la extrusión de un complejo óvulo-cúmulo en la cavidad peritoneal (fig. 17.14). La rotura folicular o la ovulación se registran previsiblemente en las 34-36 h siguientes al comienzo del pico de LH. La elevación de un *estigma* cónico en la superficie del folículo en protrusión precede a la rotura (v. fig. 17.14). La rotura de este estigma va acompañada de una expulsión, más suave que explosiva, del óvulo y el líquido antral. Para la ovulación se requieren diversos reguladores transcripcionales del receptor de LH. Tras el pico de LH, las concentraciones de receptor de progesterona (PR) aumentan rápidamente en las células de la granulosa mural del folículo preovulatorio.⁴⁹ La producción, dependiente de LH o PR, de proteasas que actúan localmente sobre los sustratos de proteínas en la lámina basal desempeña, con toda probabilidad, un importante papel en la formación del estigma y la rotura folicular.^{62,74} En particular, las concentraciones de activador del plasminógeno se elevan en el folículo antes de su rotura.⁷⁵ La conversión mediada por activador del plasminógeno de este en plasmina contribuye a la digestión proteolítica de la pared folicular, condición previa para la rotura. Estudios realizados en ratones con genes inactivados indican que otros factores importantes para la ovulación son la endotelina 2, el receptor γ activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ), la proteína β potenciadora de unión a CCAAT, el homólogo de receptor hepático 1 (LRH1), el factor esteroideogénico 1 (SF1) y la proteína 1 de interacción con el receptor nuclear.⁴⁹

Cuerpo lúteo

Tras la ovulación, el folículo dominante se reorganiza, transformándose en el cuerpo lúteo (fig. 17.15). Después de la rotura del folículo, los capilares y fibroblastos del estroma circundante proliferan y penetran en la lámina basal. (v. fig. 17.11). Esta rápida vascularización del cuerpo lúteo es guiada por factores angiogénicos, algunos de los cuales se detectan en el líquido folicular.⁷⁶ El factor de crecimiento endotelial vascular se ha aislado en cuerpos lúteos y se ha propuesto, junto con el factor de crecimiento fibroblástico básico, como potencial agente angiogénico en ellos.⁷⁷ Simultáneamente, las células de la granulosa y la teca experimentan una serie de cambios morfológicos, designados en conjunto como *luteinización*. Las células de la granulosa se transforman en células de la granulosa luteínicas (grandes) y las teca pasan a ser células de la teca luteínicas (pequeñas) (v. fig. 17.15).⁷⁸ Las denominadas células K, dispersas por el cuerpo lúteo, se consideran macrófagos.

El cuerpo lúteo es la principal fuente de hormonas esteroideas sexuales secretadas por el ovario postovulatorio. El cuerpo lúteo humano



• **Figura 17.15** Cuerpo lúteo. **A.** La tinción de hematoxilina-eosina muestra grandes células de la granulosa luteínicas en el centro y pequeñas células de la teca luteínicas en la periferia. **B.** La aromatasa inmunorreactiva, producto del gen *CYP19A1* (tinción marrón) es el rasgo distintivo de las células de la granulosa luteínicas, mientras que la 17-hidroxilasa/17,20-liasa inmunorreactiva, producto del gen *CYP17A1* (tinción morada), se localiza selectivamente en células de la teca luteínicas. (Por cortesía del Dr. Hironobu Sasano, Tohoku University, Sendai, Japón.)

secreta hasta 40 mg de progesterona al día durante la fase media del ciclo ovárico.⁷⁹ A pesar del pequeño tamaño del cuerpo lúteo, su tejido es el esteroide más activo en humanos. Un aspecto importante de su formación es la penetración de la membrana basal del folículo por parte de los vasos sanguíneos. Esta vascularización dota a las células de la granulosa luteínica de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL),⁷⁶ que sirve como sustrato primario para la producción de progesterona en el cuerpo lúteo.

Un regulador esencial de la esteroidogénesis en el cuerpo lúteo es la LH. En humanos, el receptor de LH se mantiene a lo largo del ciclo vital del cuerpo lúteo y no es regulado a la baja durante el reconocimiento materno del embarazo.⁸⁰ El paso limitante de la velocidad en la formación de progesterona mediada por LH en células de la granulosa luteinizadas es la entrada de colesterol en las mitocondrias, regulada por la proteína reguladora aguda esteroideogénica (StAR).⁸ La disponibilidad de colesterol LDL y la entrada de colesterol mitocondrial mediada por StAR parecen ser los dos factores responsables de la producción de grandes cantidades de progesterona en el cuerpo lúteo.

Salvo en caso de embarazo, el ciclo de vida funcional del cuerpo lúteo suele ser de 14 ± 2 días, tras los cuales experimenta regresión espontánea y es reemplazado por una cicatriz avascular llamada *cuerpo albicans*. Son pocas las dudas relativas al destacado papel de la LH o la hCG en el mantenimiento funcional del cuerpo lúteo. La suspensión del aporte de LH, según se ha contrastado en diversas circunstancias experimentales, provoca casi siempre regresión lútea.⁸² Sin embargo, en el embarazo, el sustituto de la LH, la hCG, secretada por el trofoblasto gestacional, mantiene la capacidad del cuerpo lúteo de elaborar progesterona. Este estímulo contribuye a sustentar la gestación temprana hasta la transición luteoplacentaria.⁸² Durante las 6 primeras semanas de gestación, el cuerpo lúteo duplica su tamaño (en relación con el pregestacional), por hipertrofia de las células de la granulosa y tecales luteinizadas (v. fig. 17.15). Esta hipertrofia inicial va seguida de regresión. El cuerpo lúteo a término presenta un tamaño que es la mitad del normal durante el ciclo menstrual.

Se ha planteado la posibilidad de que hormonas como los estrógenos y las prostaglandinas sean importantes para la regresión del cuerpo lúteo.⁸³ Los factores inmunitarios influyen en el ciclo de vida lúteo, ya que la regresión se asocia a la infiltración progresiva de linfocitos y macrófagos. En ausencia de LH o hCG, la apoptosis es un mecanismo terminal esencial para la eliminación de cuerpos lúteos.⁸⁴

Receptores de la hormona estimulante del folículo y de la hormona luteinizante ovárica

El receptor de FSH es expresado exclusivamente por células de la granulosa. El receptor de LH o hCG (LHCGR) se expresa sobre todo en células de la teca-intersticiales de todos los folículos y en células de la granulosa de folículos preovulatorios grandes.

Las células de la granulosa de folículos primarios o secundarios en fases iniciales de desarrollo antes de la formación del antro se unen, principalmente, a la FSH, pero no a la LH. En estos folículos preantrales, la unión de LH o hCG se limita a las células de la teca-intersticiales.⁸⁵ Las células de la granulosa de folículos terciarios más maduros en un antro parecen capaces de unirse tanto a la LH como a la FSH. Los receptores de la FSH se encuentran en células de la granulosa de folículos de todos los tamaños, mientras que los de la LH solo se hallan en células de la granulosa de folículos preovulatorios grandes.^{86,87} Estas observaciones son coherentes con la noción de que la adquisición de receptores de LH en células de la granulosa se ve influida por la FSH.⁸⁸

Los receptores de hormonas glucoproteicas presentan estructuras relacionadas (v. fig. 17.17). Tales receptores pertenecen a la gran familia de los receptores acoplados a la proteína G, cuyos miembros tienen todos ellos un dominio transmembrana, consistente en siete hélices α que atraviesan la membrana, conectadas por tres asas extracelulares y tres intracelulares. Los receptores de hormonas glucoproteicas forman un subgrupo diferenciado dentro de esta gran familia, en función de la presencia de un gran dominio de unión hormonal extracelular en

posición aminoterminal. La FSH se une a su receptor, en tanto que la LH y la hCG se fijan a un mismo receptor de LH. Los genes de los receptores de LH y FSH se localizan en la región p21 del cromosoma 2.⁴⁷ La mitad carboxiterminal del receptor es codificada por un único último exón, que contiene los siete segmentos transmembrana y el dominio de acoplamiento a la proteína G. El dominio extracelular, inusualmente grande, de los receptores de hormonas glucoproteicas es codificado por los primeros nueve o 10 exones.

Papel de la hormona estimulante del folículo en la función ovárica

La FSH es el principal promotor de la maduración folicular. Dado que los receptores de FSH se han localizado solo en células de la granulosa, se supone que la acción de esta hormona en el ovario implica a las células de la granulosa. La capacidad de la FSH para organizar el crecimiento y la diferenciación foliculares depende de su potencial para desarrollar diversas acciones simultáneas.

Los fenotipos de mujeres con mutaciones que alteran la función del gen de la subunidad β de la FSH mantienen un alto grado de correlación y demuestran que la hormona es necesaria para la normalidad del desarrollo folicular, la ovulación y la fertilidad. El desarrollo puberal se ve dificultado en ausencia de un número suficiente de folículos en fase tardía y de las células de la granulosa precisas para una adecuada producción de estrógeno. El tratamiento de las pacientes afectadas con FSH exógena ha dado lugar a maduración folicular, ovulación y embarazo normales.⁴⁷ El fenotipo de presentación de la carencia de subunidad β de FSH es prácticamente idéntico al inducido por mutaciones inactivadoras del receptor de FSH, excepto que estos últimos no responden a la FSH exógena.⁴⁷

Las mujeres con mutaciones en el receptor de FSH son clínicamente semejantes a las que presentan disgenesia gonadal: tienen caracteres sexuales secundarios poco desarrollados o ausentes y elevadas concentraciones séricas de FSH y LH.⁴⁷ Sin embargo, una notable diferencia es que, en mujeres con receptores de FSH mutados, hay presencia de folículos ováricos, lo que corrobora la independencia de la FSH en lo que respecta al reclutamiento de folículos primordiales y al crecimiento y desarrollo folicular inicial. En mujeres en las que no pueden constatar mutaciones del receptor de FSH se registra ausencia total de folículos, incluidos los primordiales.⁴⁷ El fenotipo ovárico de la carencia de receptor de FSH se diferencia del de la forma común de disgenesia gonadal (síndrome de Turner), caracterizada por gónadas estriadas y ausencia de folículos en crecimiento.⁴⁷

Estudios *in vivo* en roedores indican que la FSH es capaz de incrementar el número de sus propios receptores en células de la granulosa. Aunque el estradiol por sí mismo no ejerce en ocasiones efecto sobre la distribución, el número o la afinidad de los receptores de FSH en dichas células, los estrógenos inducen acción sinérgica con la FSH para aumentar el número de receptores en tal localización.⁸⁹ Los cambios en la producción de estradiol por parte de los folículos preantrales intensifican en ocasiones la respuesta a la FSH, mediante regulación de los receptores de FSH superficiales de las células de la granulosa. Esta interacción entre FSH y estradiol en el desarrollo folicular se ha confirmado en roedores. Parece que el ER α y el ER β actúan como mediadores del efecto estrogénico en el desarrollo y maduración foliculares en ovario de ratón.⁹⁰ No obstante, no está claro si existe una relación similar en el ovario humano, en el que el ER α no se detecta en cantidades significativas. En cualquier caso, la detección de ER β en el ovario humano indica una posible interacción entre la FSH y el estrógeno en el desarrollo folicular y la ovulación normales en mujeres.⁹¹

Una de las principales acciones de la FSH es la inducción de actividad de la aromatasas en células de la granulosa.⁹² Las células de la granulosa no cebadas por FSH producen poco o ningún estrógeno si se les aporta precursores de andrógenos aromatizables. El tratamiento con FSH mejora la capacidad de aromatización de las células de la granulosa, efecto relacionado con el incremento del contenido de aromatasas en ellas.⁹²

Asimismo, se ha constatado que este tratamiento induce receptores de LH en las células de la granulosa. La capacidad de la FSH para generar estos receptores aumenta con la presencia concomitante de estrógenos.⁹³ Los gestágenos, los andrógenos y la LH también inducen receptores de esta hormona. Tras la inducción, los receptores de LH de las células de la granulosa requieren presencia continuada de FSH para su mantenimiento.

Evidencias circunstanciales, deducidas de estudios realizados en mujeres con mutaciones modificadoras de los genes que codifican los receptores de FSH y LH y la aromatasas (CYP19A1), indican que la acción de la FSH, no así la del estrógeno o la LH, es esencial para el crecimiento folicular en humanos.^{47,93} El crecimiento y el desarrollo foliculares hasta la fase antral se observó en mujeres con deficiencias en la acción de la LH o la biosíntesis de estrógeno, aunque se trataba de casos anovulatorios.^{47,93} Las mujeres con mutaciones en la subunidad β o el receptor de FSH solo presentan folículos primordiales en sus ovarios.⁴⁷ Estos datos indican que el estrógeno y la LH no son esenciales para el desarrollo folicular, al menos hasta la fase terciaria (v. figs. 17.11 y 17.12). Sin embargo, la FSH por sí misma no basta para conseguir un desarrollo folicular y una ovulación normales.

Papel de la hormona luteinizante en la función ovárica

La LH es fundamental para la ovulación (rotura folicular) y el mantenimiento de la función del cuerpo lúteo, además de desempeñar otros cometidos importantes asociados a la función folicular.⁹³ En primer lugar, es probable que la LH intervenga en el favorecimiento de la producción de andrógenos en células de la teca-intersticiales. Como segundo aspecto a considerar, la LH ejerce un efecto sinérgico con la FSH en las fases más avanzadas del desarrollo folicular. En tercer lugar, incrementos menores y sostenidos en las concentraciones circulantes de LH son necesarios y suficientes para provocar crecimiento y desarrollo de folículos antrales hasta la fase preovulatoria.⁹³

Se supone que la LH actúa sobre las células de la teca-intersticiales de los folículos pequeños, donde facilita la biosíntesis de esteroides C19.⁹³ Se presume que el consiguiente aumento de la producción de estrógeno contribuye al crecimiento y desarrollo de los folículos. El tratamiento con dosis bajas de LH también causa incremento del contenido de receptor de LH e inducción de proteínas esteroideas clave, como StAR, CYP11A1, HSD3B2 y CYP17A1.⁹³

La función de la acción de la LH en la fisiología ovárica humana fue ejemplificada por el fenotipo de una mujer con una mutación que alteraba el gen del receptor de LH.⁴⁷ La paciente presentaba amenorrea, caracteres sexuales secundarios normales, concentraciones circulantes aumentadas de FSH y LH y valores bajos de estradiol y progesterona, que no respondían al tratamiento con hCG.⁴⁷ El ovario contenía folículos que se desarrollaron hasta la fase antral, con una capa de teca bien formada, pero sin folículos preovulatorios o cuerpos lúteos. En conjunto, estas observaciones refrendaban la idea de que la LH es esencial para la ovulación y la producción suficiente de estrógeno, mientras que el desarrollo folicular es inicialmente autónomo, aunque en etapas tardías depende de la acción de la FSH intacta.⁴⁷

Esteroidogénesis ovárica

Se compararon los contenidos de hormona esteroidea en el flujo de salida de la vena ovárica y en sangre venosa periférica, para diferenciar los esteroides secretados por el ovario de los secretados por la glándula suprarrenal o los producidos por conversión periférica de precursores.⁹⁴ Estos estudios revelaron que los ovarios secretan pregnenolona, progesterona, 17α -hidroxiprogesterona, deshidroepiandrosterona (DHEA), androstenodiona, testosterona, estrona y estradiol.^{95,96} Aunque tales valoraciones aportaron información sobre las vías esteroideas en estudio, no identificaron las células ováricas específicas implicadas. Estudios en folículos preovulatorios microdisecionados revelaron que la estrona y el estradiol son los principales productos esteroideos

(fig. 17.16). La progesterona y la 17α -hidroxiprogesterona demostraron ser los principales productos del cuerpo lúteo (v. fig. 17.16).

La vía esteroidea general para la producción de estrógenos y andrógenos se ilustra en la figura 17.16. Los esteroides ováricos biológicamente activos son el estradiol y la progesterona. El producto esteroideo C19 más importante del ovario, la androstenodiona, no presenta actividad biológica. No obstante, actúa como precursor dual e influye en las concentraciones circulantes de estrona y testosterona, por conversión en tejidos extraglandulares, como el adiposo y el cutáneo (tratados más adelante).⁹⁷ Es probable que la estrona, estrogénicamente débil, se convierta en el potente estrógeno estradiol, y que la testosterona se transforme en el más potente andrógeno endógeno dihidrotestosterona (DHT), en tejidos como los del encéfalo, la mama, la próstata y la piel genital, ejerciendo ulteriormente poderosos efectos biológicos. Este planteamiento es apoyado por la presencia en numerosos tejidos humanos de múltiples proteínas con actividades enzimáticas solapadas que catalizan estas conversiones (p. ej., la 17β HSD reductiva y la 5α -reductasa).⁹⁸

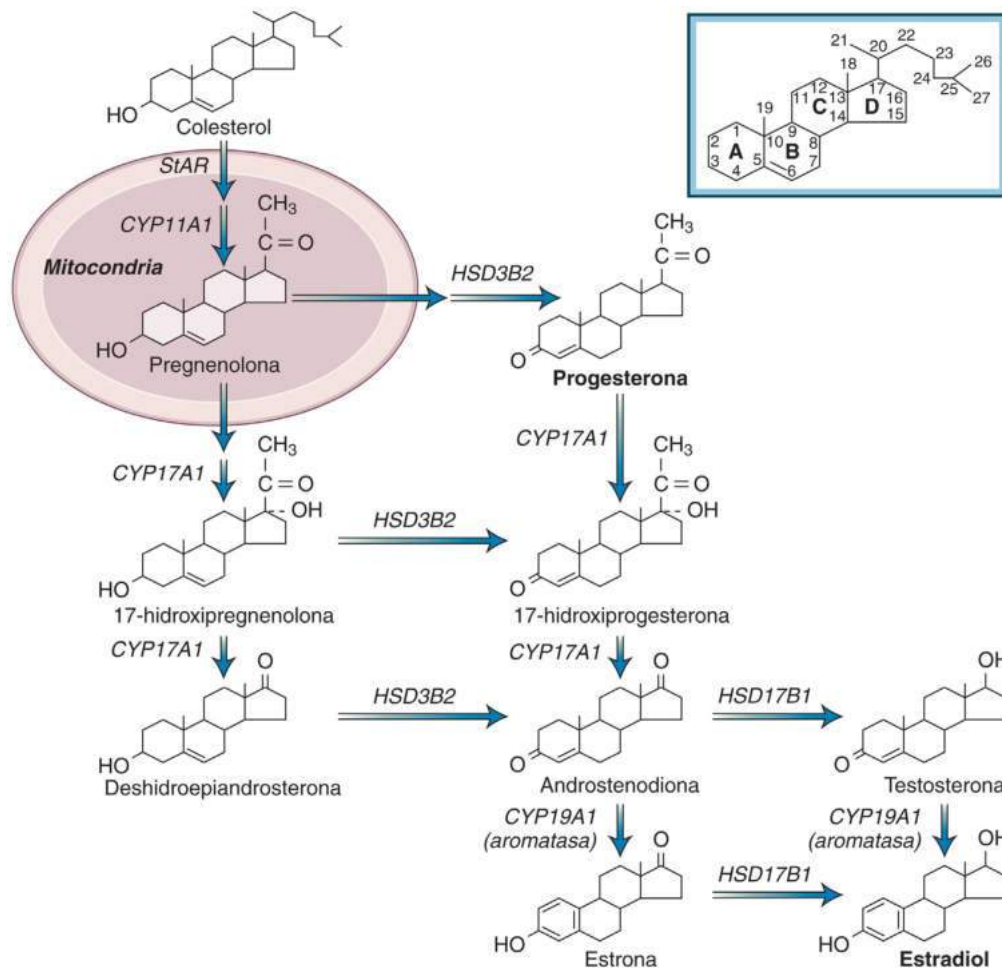
El folículo preovulatorio secreta estradiol durante la primera mitad del ciclo menstrual, en tanto que el cuerpo lúteo secreta estradiol y progesterona durante la segunda. La producción de estos dos esteroides biológicamente activos se regula en el folículo y el cuerpo lúteo, con especificidad celular y bajo control de la LH y la FSH.

Los esteroides formados por el ovario y por otros órganos que los producen derivan del colesterol (v. fig. 17.16). Diferentes fuentes de este proporcionan al ovario los sustratos precisos para la esteroideogénesis, incluyendo el colesterol de lipoproteínas plasmáticas, el sintetizado *de novo* por el ovario y el procedente de las reservas intracelulares de ésteres de colesterol con gotículas lipídicas. En el ovario humano, el colesterol LDL constituye una importante fuente del empleado en la esteroideogénesis.⁷⁹ La LH estimula la actividad de la adenilato ciclasa, incrementando la producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), que sirve como segundo mensajero para aumentar el ARN mensajero (ARNm) del receptor de LDL, la unión y la captación de colesterol LDL y la formación de ésteres de colesterol.^{78,79} El colesterol derivado de LDL es particularmente necesario para la generación de concentraciones normales de progesterona en células de la granulosa luteínicas del cuerpo lúteo.⁷⁹

Genes esteroideas y sus funciones en el ovario

Las células de la granulosa, la teca y el cuerpo lúteo del ovario cuentan con StAR y con otras cinco proteínas distintas para la formación de hormonas esteroideas. Estas enzimas esteroideas son la CYP11A1 (que escinde la cadena lateral del P450), la 3β HSD2 (3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa- $\Delta^{5,4}$ isomerasa tipo 2), la CYP17A1 (17-hidroxi-lasa/17,20-liasa), la CYP19A1 (aromatasa) y la 17β HSD1 (17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1).⁹² Tales enzimas son responsables de la conversión del colesterol en los dos principales productos biológicamente activos: el estradiol y la progesterona.^{92,97}

El primer paso limitante de la velocidad en la síntesis de todas las hormonas esteroideas ováricas es el desplazamiento del colesterol a la mitocondria, regulado por una proteína de membrana mitocondrial codificada por el gen *STAR* (v. fig. 17.16).⁹⁹ Este movimiento va seguido de la conversión del colesterol en pregnenolona, catalizada por el complejo enzimático de escisión de la cadena lateral mitocondrial, consistente en CYP11A1, adrenodoxina y flavoproteína. La LH induce esteroideogénesis, incrementando la conversión de colesterol en pregnenolona de dos formas distintas: regulación aguda, que tiene lugar a lo largo de minutos por fosforilación de la StAR preexistente y síntesis rápida de StAR nueva, y estimulación crónica, que dura horas o días y se produce por inducción de expresión de CYP11A1 y ulterior intensificación de la esteroideogénesis (fig. 17.17). La StAR incrementa el flujo de colesterol a las mitocondrias, regulando la disponibilidad de sustrato para CYP11A1 en la membrana mitocondrial interna.⁹⁹ En ausencia de StAR, solo persiste el 14% del nivel de esteroideogénesis inducido por la StAR máxima.⁹⁹



• **Figura 17.16** Vía esteroidogénica en el ovario humano. Los esteroides biológicamente activos progesterona y estradiol son producidos principalmente en el ovario de la mujer en edad reproductiva. La producción de estradiol requiere actividad de seis proteínas esteroidogénicas, como la StAR, y seis pasos enzimáticos. La 17-hidroxilasa/17,20-liasa, el producto del gen *CYP17A1*, cataliza dos reacciones enzimáticas. Los cuatro anillos de la molécula de colesterol se identifican con las cuatro primeras letras del alfabeto y los carbonos se numeran según la secuencia mostrada en el recuadro, arriba a la derecha. *CYP17A1*, 17-hidroxilasa/17,20-liasa; *CYP19A1*, aromatasa; *HSD17B1*, 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1; *HSD3B2*, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa-Δ^{5,4} isomerasa tipo 2; *StAR*, proteína reguladora aguda esteroidogénica.

La expresión de StAR en el foliculo de Graaf preovulatorio se limita en esencia a las células de la teca (v. fig. 17.17).¹⁰⁰ El producto más importante de la célula tecal durante la fase folicular es el precursor de estrógenos androstenediona, cuya producción es controlada principalmente por la StAR. El producto esteroideo ovárico biológicamente activo en la fase folicular es el estradiol, formado en las células de la granulosa adyacentes a las tecales. El paso limitante de la velocidad para la producción de estradiol por parte de las células de la granulosa es regulado por la actividad dependiente de la FSH de la enzima aromatasa, siguiendo un patrón cíclico.⁹² Durante la fase lútea, las células del cuerpo lúteo, incluidas las granulosa luteínicas, también muestran una intensa inmunorreactividad frente a la StAR, con distribución parcheada.^{81,100} La liberación de colesterol al sistema enzimático de escisión de la cadena lateral mitocondrial en el cuerpo lúteo es el paso limitante de la velocidad para la biosíntesis de progesterona, regulado por la StAR.⁸¹ Así pues, la producción de estradiol parece controlada fundamentalmente por la StAR y la aromatasa, mientras que la biosíntesis de progesterona queda sobre todo bajo control de la StAR.

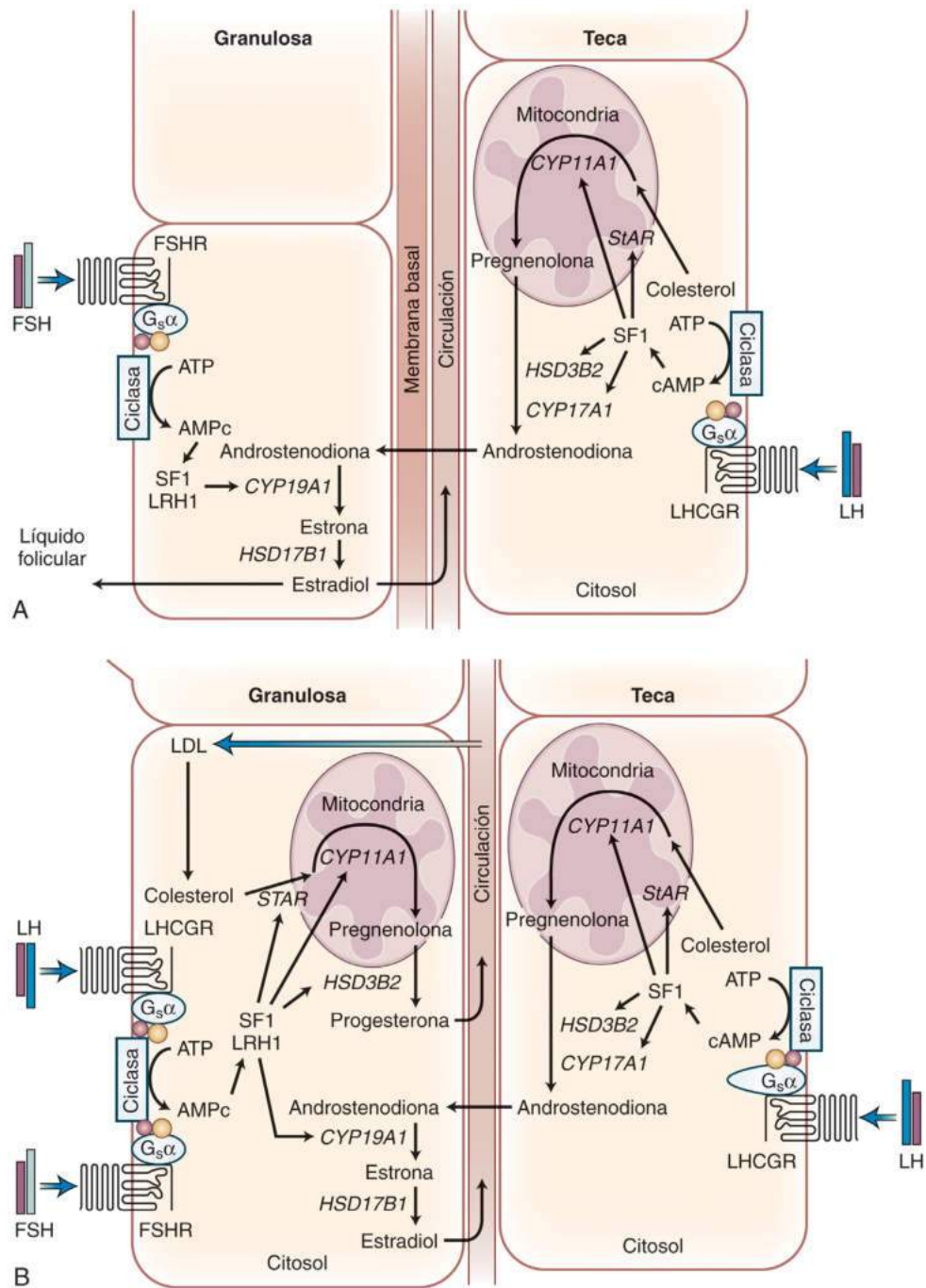
La esteroidogénica que depende de la LH y la FSH en células de la teca y la granulosa es mediada por moléculas de señalización comunes, como el AMPc y los factores de transcripción específicos SF1, producto

del gen *NR5A1*, y LRH1, producto del gen *NR5A2*, pertenecientes a la familia de los receptores nucleares (v. fig. 17.17).^{101,102} El SF1 y el LRH1 regulan la expresión de los genes que codifican las proteínas StAR, CYP11A1, 3βHSD2, CYP17A1 y CYP19A1 (v. fig. 17.17). El SF1 y, probablemente, el LRH1 pueden considerarse como conmutadores maestros que controlan la esteroidogénica ovárica.¹⁰²

Todas las hormonas esteroideas derivan del colesterol. El colesterol C27 se transforma en las hormonas esteroideas de 18, 19 y 21 carbonos, secretadas por el ovario (v. fig. 17.16).

Esteroides C21

Los principales gestágenos son los esteroides C21, que comprenden pregnenolona, progesterona y 17-hidroxiprogesterona (v. fig. 17.16). La pregnenolona resulta de sustancial importancia en el ovario, debido a su posición clave como precursora de todas las hormonas esteroideas.¹⁰³ La progesterona, el principal producto de secreción del cuerpo lúteo, es responsable de los efectos gestágenos (diferenciación celular e inducción de actividad secretora en el endometrio del útero estimulado por estrógenos).¹⁰³ La progesterona es esencial para la implantación del óvulo fecundado y el mantenimiento de la gestación. También induce decidualización del endometrio, inhibe las contracciones uterinas,



• **Figura 17.17** Teoría de las dos células de la esteroidogénesis ovárica. **A.** El folículo preovulatorio produce estradiol mediante una interacción paracrina entre las células de la teca y granulosa. En respuesta a la estimulación con una gonadotropina, el factor esteroidogénesis 1 (SF1, codificado por el NR5A1), un miembro de la familia de los receptores nucleares) actúa como conmutador principal para iniciar la transcripción de una serie de genes esteroidogénicos en las células de la teca. En las células de la granulosa foliculares, otro receptor nuclear, el receptor homólogo hepático 1 (LRH1, codificado por el NR5A2), parece ser el principal mediador de los efectos anterógrados de la hormona estimulante del folículo (FSH) en ovario de roedor. En humanos, las funciones del SF1 y el LRH1 en la esteroidogénesis en células de la granulosa preovulatorias no se conocen bien. Dado que las células de la granulosa no tienen conexión directa con la circulación, la CYP19A1 (aromatasa) en ellas depende como sustrato de la androstenediona, que se difunde desde las células de la teca. Dos pasos esenciales en la formación de estradiol son la entrada de colesterol en las mitocondrias, facilitada por la proteína reguladora aguda esteroidogénica (StAR) en las células de la teca, y la conversión de androstenediona en estrona, catalizada por CYP19A1 en células de la granulosa. **B.** En el cuerpo lúteo, las células de la granulosa luteínicas están muy vascularizadas, condición que resulta fundamental para la entrada de cantidades abundantes de colesterol en este tipo celular, sobre todo por medio de receptores de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y para la secreción de grandes cantidades de progesterona a la circulación. La entrada de colesterol en las mitocondrias (mediada por StAR) es probablemente el principal paso esteroidogénico para la formación de progesterona en las células de la granulosa luteínicas. La androstenediona producida en células de la teca luteínicas sirve como sustrato de la estrona, a continuación convertida en estradiol en las células de la granulosa luteínicas. Datos obtenidos en humanos indican que el LRH1 media al menos parcialmente la esteroidogénesis dependiente de gonadotropinas en el cuerpo lúteo. Las gonadotropinas, el SF1 y, tal vez, el LRH1 desempeñan papeles destacados en importantes pasos esteroidogénicos en el ovario. AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; ATP, trifosfato de adenosina; FSHR, receptor de FSH; HSD, hidroxisteroide deshidrogenasa; LHCGR, receptor de LH.

aumenta la viscosidad del moco cervicouterino, favorece el desarrollo lateral (alveolar) de las glándulas mamarias y eleva la temperatura corporal basal.¹⁰³

Esteroides C19

El ovario secreta diversos esteroides C19, como DHEA, androstenodiona y testosterona; todos ellos actúan como precursores a distancia o inmediatos de la DHT, potente andrógeno, o del estradiol, potente estrógeno (v. figs. 17.16 y 17.26).⁹⁷ Los esteroides C19 son producidos por las células de la teca y, posiblemente, en menor grado, por el estroma ovárico. El esteroide C19 más importante es la androstenodiona, parte de la cual es secretada directamente al plasma, siendo el resto transformado en estrógeno por las células de la granulosa.⁹² La DHEA y la androstenodiona no parecen ejercer efectos androgénicos destacados. En el ovario y los tejidos periféricos, la DHEA se convierte en androstenodiona, que a su vez puede transformarse en estrona o testosterona.⁹⁷ Esta última, en determinados tejidos diana locales, pasa a ser bien DHT, para desarrollar una plena acción androgénica, bien estradiol, para desarrollar actividad estrogénica.

Esteroides C18

El estrógeno regula la secreción de gonadotropina, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos, el crecimiento uterino, el engrosamiento de la mucosa vaginal, la dilución del moco cervicouterino, el crecimiento lineal del sistema ductal de la mama, el «estirón» puberal, el cierre epifisario y la mineralización ósea.¹⁰⁴ Los estrógenos naturales son esteroides C18 caracterizados por la presencia de un anillo A aromático, un grupo hidroxilo fenólico en C3 y un grupo hidroxilo (estradiol) o cetónico (estrona) en el C17.^{92,97} La aromatasas es la enzima clave para la producción de estrógeno en el ovario (v. fig. 17.16).⁹² Codificada por el gen *CYP19A1*, esta proteína confiere actividad específica al complejo enzimático de la aromatasas.

El ARNm y la expresión proteica de la aromatasas y su actividad enzimática en las células de la granulosa del ovario son regulados mayoritariamente por la FSH.^{92,97} El principal y más potente estrógeno secretado por el ovario es el estradiol. Aunque la estrona es igualmente de secreción ovárica, otra fuente destacada de esta hormona es la conversión extraglandular de androstenodiona en tejidos periféricos.⁹⁷ Todos los esteroides C18, incluidos la estrona, el estradiol y el estriol, se designan habitualmente como estrógenos. Sin embargo, la estrona es estrógeno débil y debe transformarse en estradiol para exhibir todo su potencial estrógeno. Al menos siete enzimas con actividades solapadas convierten la estrona en estradiol en el ovario y en tejidos extraováricos.¹⁰⁵

Los estrógenos de catecol se forman por hidroxilación de estrógenos en las posiciones C2 o C4. Su función fisiológica no está clara. El sulfato de estrona, formado por conversión periférica de estradiol y estrona, es el estrógeno más abundante en sangre, pero no es fisiológicamente activo. Se supone que sirve como reserva de estrona y, en última instancia, como medio de formación de estradiol en diversos tejidos, incluidos los que son dianas de los estrógenos.⁹⁷

Teoría de las dos células en la esteroidogénesis ovárica

La teoría clásica de las dos células está avalada por ciertos hallazgos moleculares. La esteroidogénesis ovárica en el folículo preovulatorio tiene lugar a través de los receptores de LH en las células de la teca y de los de FSH (posiblemente también de LH) en las células de la granulosa (v. fig. 17.17). La producción de AMPc, junto con la intensificación de la unión de SF1 a múltiples promotores esteroidogénicos median la acción de la LH en las células de la teca.¹⁰⁶ La proteína StAR es el principal regulador de la producción de androstenodiona, que posteriormente se difunde a las células de la granulosa para actuar como precursor de estrógenos.⁹⁷ En el folículo preovulatorio, el colesterol de las células de la teca se forma a partir de lipoproteínas circulantes y por biosíntesis *de novo*. La FSH es responsable del crecimiento folicular y la formación de estrógeno, e induce formación de AMPc, activación de la

proteína cinasa A y de ciertas MAP cinasas y aumento de la actividad de unión de LRH1 o SF1 al promotor *CYP19A1* en células de la granulosa preovulatorias, para formar estrona y estradiol, sobre todo por aromatización de la androstenodiona (v. fig. 17.17). Las funciones relativas de SF1 y LRH1 en la formación de estrógeno en células de la granulosa ovárica humanas no se conocen bien.¹⁰⁶

En el cuerpo lúteo, se generan grandes depósitos de ésteres de colesterol (que causan su color amarillo), fundamentalmente a partir de lipoproteínas circulantes, lo que favorece la producción de cantidades muy abundantes de progesterona.¹⁰⁷ Otros factores anatómicos importantes en la formación del cuerpo lúteo son la alteración de la membrana basal entre las células de la teca y las de la granulosa y una vascularización llamativamente aumentada de las células de la granulosa luteínicas (v. fig. 17.15). Las células de la teca luteínicas poseen receptores de LH y producen androstenodiona. El AMPc, el SF1 y la StAR, inducidos por el residuo de LH, permanecen como reguladores clave para la biosíntesis de androstenodiona, sirviendo esta última como precursor de estrógenos en las células de la granulosa luteínicas vecinas (v. fig. 17.17).

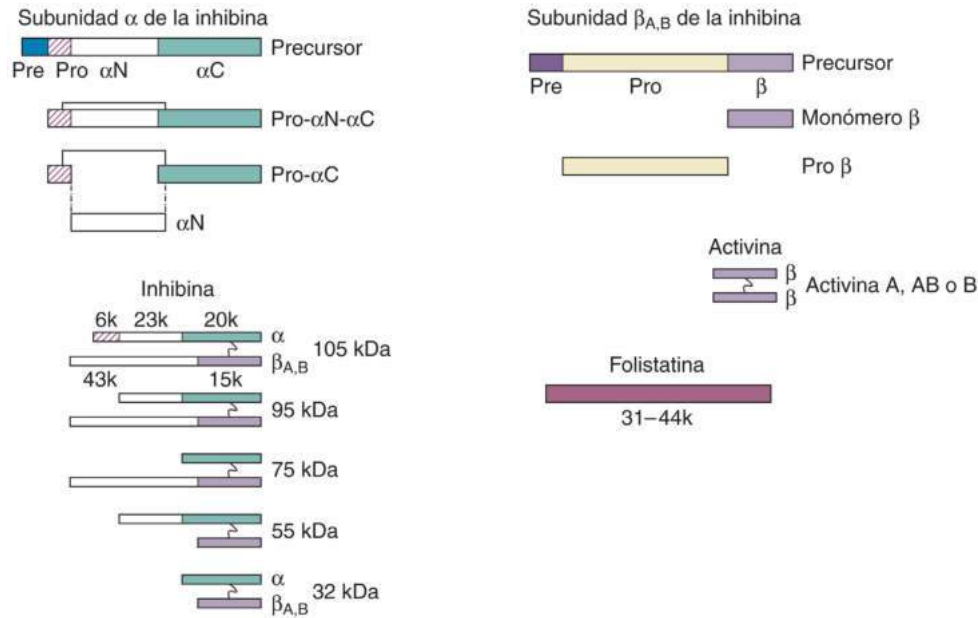
La célula de la granulosa luteínica del cuerpo lúteo es anatómica y funcionalmente diferente que su homóloga en el folículo preovulatorio, en diversos aspectos. En primer lugar, estas células se caracterizan por presentar citoplasmas grandes y granulares, están muy vascularizadas y contienen grandes cantidades de ésteres de colesterol. Por otra parte, las células de la granulosa luteínicas presentan concentraciones elevadas de receptores de LH, además de las de receptores de FSH. Como tercer aspecto a considerar, producen grandes cantidades de progesterona, función que es regulada sobre todo por la LH y la StAR. Estas células también aromatan la androstenodiona de origen tecal y, finalmente, inducen formación de estradiol por acción de la FSH y la *CYP19A1*. Los mediadores conocidos de LH y FSH en células de la granulosa luteínicas humanas son el AMPc y las concentraciones elevadas de LRH1.^{106,107} Las funciones relativas de LRH1 y SF1 en la producción de progesterona y estradiol en la formación de estrógeno en células de la granulosa luteínicas no se conocen bien. Las funciones específicas de las dos gonadotropinas (diferenciación, crecimiento y formación de progesterona o estradiol) están probablemente determinadas por diversos factores modificadores (v. fig. 17.17).

Hormonas peptídicas producidas por el ovario

El ovario produce una gran cantidad de péptidos, que actúan según un patrón intracrino, autocrino, paracrino o endocrino.^{106,108,109} Entre ellos hay numerosos factores de crecimiento (p. ej., IGF) y citocinas (p. ej., interleucina 1 β). Los IGF establecen comunicación con la cascada de señalización dependiente de FSH para incrementar los efectos de esta en las células de la granulosa.^{108,109}

La inhibina, la activina y la folistatina son producidas por células de la granulosa ovárica bajo control de la FSH y la LH (fig. 17.18).¹⁰⁶ La producción de inhibina y activina no se limita al ovario; hay otros tejidos, como los de glándulas suprarrenales, hipófisis y placenta, que sintetizan estos integrantes de la familia del TGF- β , por lo demás más extensa y con factores paracrinos/endocrinos. Se han aislado dos isoformas de inhibina: la inhibina A y la B.¹⁰⁶ Ambas contienen una subunidad α idéntica, pero subunidades β distintas (β_A y β_B), codificadas por genes diferentes. Los heterodímeros de la inhibina, $\alpha\beta_A$ y $\alpha\beta_B$, se designan como inhibina A e inhibina B, respectivamente (v. fig. 17.18). Aunque la inhibina es producida por varios tejidos corporales, la mayor parte de ella deriva de las gónadas. En el ovario, la fuente de inhibina son las células de la granulosa y su principal función consiste en inhibir la producción hipofisaria de FSH.¹⁰⁶

Aunque, según parece, las dos isoformas de inhibina tienen propiedades biológicas semejantes, su síntesis se regula de modos diferentes durante las fases folicular y lútea (v. fig. 17.1A). Bajo la influencia de la FSH, la inhibina B es secretada sobre todo durante la fase folicular temprana, disminuyendo en la fase folicular media sus concentraciones, que se hacen casi indetectables tras el pico de LH.¹⁰⁶ Los valores de inhibina A



• **Figura 17.18** Estructura de los precursores de las subunidades de inhibina y formas procesadas en suero, las activinas y las folistatinas. La precisa contribución de cada forma de peso molecular de inhibina a la actividad biológica sérica no se conoce, aunque se ha establecido que las formas de 55 kDa y 32 kDa son biológicamente activas. αC , región carboxilo de la α -inhibina; αN , región amino de la α -inhibina. (Modificado de Burger H. Inhibin, activin and neoplasia. In: Yen SC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1999:669–675.)

inducidos por la LH son bajos durante la primera mitad de la fase folicular, aunque aumentan gradualmente en la fase folicular media, llegando al máximo en la fase lútea. Las tres subunidades son detectadas en pequeños folículos antrales por inmunohistoquímica e hibridación *in situ*.¹⁰⁶ Las subunidades α y β_A se hallan en el folículo dominante y en el cuerpo lúteo. Las tres subunidades se expresan en respuesta a gonadotropinas o a factores que incrementan el AMPc intracelular.¹⁰⁶

La activina está estructuralmente relacionada con la inhibina, aunque realiza acciones opuestas.¹⁰⁶ Contiene dos subunidades idénticas a las subunidades β de las inhibinas A y B. Sus tres isoformas son las activinas A ($\beta_A\beta_A$), B ($\beta_B\beta_B$) y AB ($\beta_A\beta_B$). En la hipófisis, la activina estimula la liberación de FSH y, en el folículo ovárico, potencia su acción (v. fig. 17.18). Como en el caso de la inhibina, las activinas son producidas en células de la granulosa ovárica y gonadotropos hipofisarios. En cambio, diferenciándose de aquella y de la activina ovárica, la activina sintetizada localmente en la hipófisis es responsable de la regulación de la FSH (v. fig. 17.4).¹⁰⁶

La folistatina es un péptido de una sola unidad producido en diversos tejidos humanos, como los hipofisarios y los ováricos (v. fig. 17.18).¹⁰⁶ Se une a la activina, neutralizando sus funciones biológicas. Parece que las concentraciones tisulares locales de folistatina modulan los efectos de la activina. Ello explica su acción inhibitoria de la secreción hipofisaria de FSH (v. fig. 17.4).¹⁰⁶

Perspectiva general de los cambios hormonales durante el ciclo ovárico

La secreción de FSH es inhibida por retroalimentación negativa de las hormonas ováricas estradiol, inhibina y progesterona durante las fases lúteas temprana y media. La pronunciada reducción de tales hormonas tras la regresión del cuerpo lúteo durante la fase lútea tardía suprime esta retroalimentación negativa (v. fig. 17.1A). Ello favorece la intensificación de la secreción de FSH inmediatamente antes y durante la menstruación. Este incremento inicial de la FSH es esencial para el reclutamiento y crecimiento del folículo y para la esteroidogénesis. Con un crecimiento folicular continuado, los factores

autocrinos y paracrinos producidos en el folículo mantienen la sensibilidad de este a la FSH. La acción ininterrumpida o coordinada de la FSH y la activina conduce a la aparición de receptores de LH en las células de la granulosa, requisito previo para la ovulación y la luteinización.

La ovulación es estimulada por la rápida elevación de las concentraciones circulantes de estradiol. Una respuesta de retroalimentación positiva en la adenohipófisis y, posiblemente, en el hipotálamo, genera el pico de LH en el ciclo medio, necesario para la expulsión del óvulo y la formación del cuerpo lúteo (v. fig. 17.1A). La elevación de la concentración de progesterona sucede a la ovulación, junto con un segundo incremento del estradiol, que dan paso a la fase lútea de 14 días, caracterizada por bajas concentraciones de FSH y LH. La regresión lútea, concomitante con una disminución de la concentración de hormonas (progesterona, estradiol e inhibina A), hace que la FSH aumente de nuevo hacia el final de la fase lútea, iniciando un nuevo ciclo. Si el embarazo se establece por implantación de un blastocisto, la integridad estructural y la función (p. ej., en cuanto a producción de progesterona y estradiol) del cuerpo lúteo son mantenidas por la hCG secretada por el trofoblasto. La hCG actúa como sustituto de la LH en el cuerpo lúteo.

Además de la FSH y la LH, factores locales (p. ej., activina, inhibina) regulan el desarrollo folicular y la esteroidogénesis. En la fase folicular temprana, la activina producida por células de la granulosa en folículos inmaduros incrementa la acción de la FSH sobre la actividad de la aromatasa y la formación de receptores de FSH y LH, inhibiendo simultáneamente la formación de esteroides C19 en células de la teca. En la fase folicular tardía, la mayor producción de inhibina por las células de la granulosa, junto con las menores concentraciones de activina, favorece la síntesis de esteroides C19 en células de la teca, en respuesta a la LH y a factores de crecimiento y citocinas locales. Así se aportan mayores cantidades del precursor androstenodiona para la producción de estrona y, en última instancia, de estradiol en células de la granulosa.¹¹⁰

La producción de androstenodiona mediada por LH en células de la teca, y la de estradiol mediada por FSH en células de la granulosa, son potenciadas por los IGF.¹⁰⁸ El principal IGF endógeno generado en el folículo ovárico humano es el IGF-2 (más que el IGF-1), producido en células de la granulosa y tecales. Las acciones de IGF-1 e IGF-2

son mediadas por el receptor de IGF tipo I, en ambas clases celulares. Dicho receptor es estructuralmente similar al de la insulina. Parece que la acción del IGF relacionado con la gonadotropina en el ovario es controlada sobre todo por el IGF-2 y el receptor de IGF tipo I.^{108,109}

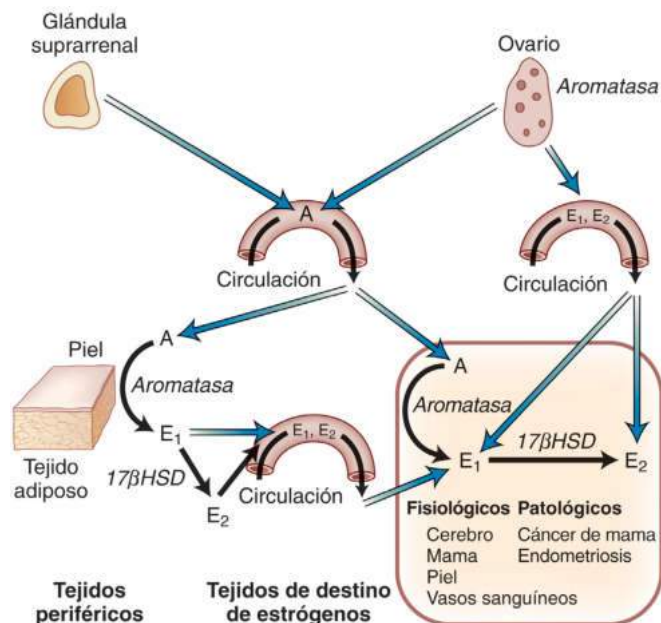
En resumen, la ovulación se halla bajo control de sustancias que funcionan como hormonas clásicas (FSH, LH, estradiol e inhibina), que transmiten mensajes entre el ovario, el eje hipotalámico-hipofisario y factores paracrinos y autocrinos, como IGF-2, inhibina y activina, coordinadores de las actividades secuenciales en el folículo destinado a ovular. La relación de retroalimentación negativa entre los productos del cuerpo lúteo (estradiol, progesterona e inhibina) y la FSH determina una elevación inicial crítica de la FSH inmediatamente antes de la menstruación y durante ella, mientras que la retroalimentación positiva entre el estradiol y la LH es responsable del estímulo ovulatorio (v. fig. 17.1). En el ovario, IGF-2, inhibina y activina modifican las respuestas del folículo necesarias para su crecimiento y función. Estos factores endocrinos, paracrinos y autocrinos sin duda constituyen solo una parte del cuadro completo. Las causas de la anovulación son diversas y se relacionan con defectos en los receptores celulares superficiales, elementos intracelulares de la transducción de señal o interacciones célula-célula.^{111,112}

Esteroidogénesis extraovárica

La formación de estradiol se produce en varios tejidos en la mujer en edad reproductiva, entre ellos el ovario, tejidos periféricos como la grasa subcutánea y la piel, y determinadas localizaciones fisiológicas y anatomopatológicas, como hipotálamo, células de cáncer de mama o células de endometriosis (fig. 17.19).⁹⁷ La grasa y la piel son fuentes de estrógeno particularmente relevantes en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas anovulatorias. Aunque un adipocito o un fibroblasto cutáneo producen pequeñas cantidades de estrógeno de forma continua, estos tipos celulares influyen en las concentraciones celulares de estradiol por su relativa abundancia.⁹⁷ Este efecto es más pronunciado en mujeres obesas, por la mayor masa de tejido adiposo y piel.⁹⁷

En adipocitos y fibroblastos cutáneos, la aromatasa (CYP19A1) es responsable de la aromatización periférica de la androstenodiona, desarrollada en el ovario y la glándula suprarrenal en mujeres premenopáusicas y, sobre todo, en suprarrenales de mujeres posmenopáusicas (v. fig. 17.19).⁹⁷ No obstante, el producto de esta reacción, la estrona, es un estrógeno débil. En una fase posterior se convierte en sulfato de estrona, que sirve como reserva de estrona en sangre y otros tejidos. La estrona (formada a partir de androstenodiona y sulfato de estrona) se convierte a continuación en estradiol, biológicamente activo en tejidos como el endometrial y el mamario, por acción de diversas proteínas enzimáticas con actividad solapada a la de la 17βHSD reductiva (v. fig. 17.19).^{97,105} Es probable que la expresión local de CYP19A1 en el hipotálamo sea esencial para la regulación de la secreción de gonadotropina.^{21,113} Tejidos patológicos dependientes del estrógeno, como los de cáncer de mama y endometriosis, contienen concentraciones muy elevadas de CYP19A1, que favorecen el crecimiento tisular, aumentando los valores locales de estradiol (v. fig. 17.19).⁹⁷ La androstenodiona circulante es el principal sustrato para la actividad de la aromatasa en estos tejidos fisiológicos y patológicos.⁹⁷

Cantidades significativas de androstenodiona circulante pueden transformarse en testosterona en tejidos periféricos (según se expone más adelante). Ello sucede probablemente por presencia de abundante 17βHSD con actividad reductiva solapada en tejidos periféricos.¹⁰⁵ La acción androgénica de la testosterona se ve llamativamente amplificada por su conversión en DHT en tejidos periféricos y diana (p. ej., piel, próstata). Al menos dos proteínas, codificadas por dos genes distintos, las 5α-reductasa de tipos 1 y 2, catalizan la conversión de testosterona en DHT en hígado, próstata y piel.⁹⁸ La producción local de DHT en fibroblastos cutáneos genitales es esencial para la masculinización normal intrauterina de los genitales externos en fetos masculinos.¹¹⁴ La formación de DHT en la piel es una importante causa de hirsutismo.¹¹⁵



• **Figura 17.19** Biosíntesis de estrógenos en mujeres. El estrógeno biológicamente activo, estradiol (E₂), es producido al menos en tres localizaciones principales: 1) por secreción directa del ovario en mujeres en edad reproductiva; 2) por conversión de androstenodiona circulante (A), originada en las suprarrenales, el ovario o ambos, en estrona (E₁) en tejidos periféricos, y 3) por conversión de A en E₁ en tejidos de destino de los estrógenos. En los dos últimos casos, la estrona (E₁), débilmente estrógena, se convierte en E₂ en el mismo tejido. La expresión de genes que codifican las enzimas aromatasa y 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa reductiva (17βHSD) es esencial para la formación de E₂ en esas localizaciones. La actividad de la 17βHSD reductiva en tejidos periféricos puede ser inducida por productos proteicos de varios genes, con funciones solapadas. La HSD17B1 es una proteína diferenciada de la enzima 17βHSD reductiva, codificada por un gen específico que se expresa principalmente en el ovario. La aromatasa es codificada por un único gen (CYP19A1). La formación de E₂ por conversión periférica y local es especialmente importante en mujeres posmenopáusicas y en las que padecen enfermedades dependientes de los estrógenos, como el cáncer de mama o endometrial y la endometriosis.

Endometrio

El endometrio es el revestimiento mucoso de la cavidad uterina, mientras que la decidua es una forma de endometrio altamente modificada y especializada, propia del embarazo. Desde una perspectiva evolutiva, el endometrio humano está desarrollado para acomodar el tipo hemocorioendotelial de la placentación, que requiere presencia de arterias espirales (fig. 17.20). Los trofoblastos del blastocisto invaden las arterias espirales durante la implantación y la placentación en el establecimiento de los vasos uteroplacentarios.

Las arterias espirales del endometrio humano aportan otro singular proceso, la *menstruación*. Se trata de la expulsión de restos de tejido endometrial con sangre, dependiente de los cambios regidos por las hormonas esteroideas sexuales en el flujo sanguíneo de las arterias espirales. Estas son esenciales para la menstruación. Solo los humanos y otras pocas especies de primates que tienen arterias espirales presentan menstruación. Con ciclos ováricos no fértiles pero ovulatorios, la menstruación induce descamación del endometrio. El nuevo crecimiento y desarrollo endometrial debe iniciarse con cada ciclo ovárico, por lo que la maduración endometrial corresponde a una nueva oportunidad de gestación. Parece haber un estrecho margen de receptividad endometrial a la implantación del blastocisto, que comprende el período entre los días 20 y 24 durante un ciclo menstrual de 28 días.¹¹⁶

Anatomía funcional del endometrio

Morfológicamente, el endometrio se divide en los dos tercios superiores de su capa *funcional* y el tercio inferior de la *basal* (v. fig. 17.20). El propósito de la capa funcional es preparar al órgano para la implantación del blastocisto y en ella tienen lugar la proliferación, la secreción y la degeneración. El objetivo de la capa basal es proporcionar un endometrio regenerativo tras la pérdida menstrual de la funcional.¹¹⁷ Los principales componentes histológicos del endometrio son células estromales, que conforman su esqueleto tisular; una monocapa de células epiteliales, que reviste la luz de la cavidad endometrial y las invaginaciones del estroma; vasos sanguíneos e inmunocitos residentes. Las células epiteliales que recubren las invaginaciones relativamente profundas del estroma también se denominan *células glandulares*. No obstante, estas profundas criptas son extensiones de la luz intracavitaria y no verdaderas glándulas. Las invaginaciones revestidas por células epiteliales se extienden desde la superficie de la capa funcional (epitelio luminal) en profundidad hasta el nivel basal (epitelio glandular). Tras la expulsión de la capa funcional en la menstruación, las células madre tisulares de la capa basal responden con rapidez al estrógeno y generan una nueva capa funcional para el siguiente ciclo (fig. 17.21).¹¹⁸ En humanos y en algunos otros primates, los componentes celulares de la capa funcional experimentan una llamativa progresión durante el ciclo menstrual, mientras que la basal solo registra alteraciones moderadas.^{117,119,120}

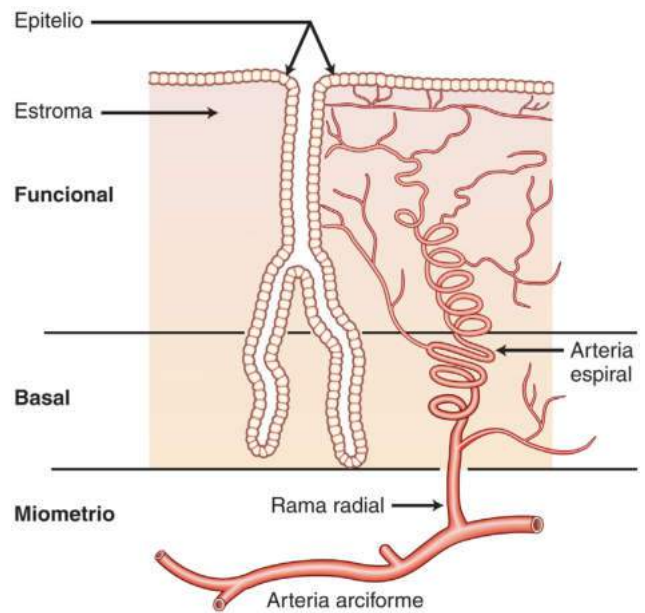
Cambios morfológicos en el endometrio inducidos por hormonas

Los cambios cíclicos de la histología endometrial se reproducen fielmente en cada ciclo ovárico ovulatorio (v. fig. 17.21). Inicialmente, durante la fase preovulatoria o folicular del ciclo se secretan cantidades crecientes de estradiol (principalmente por un solo folículo dominante de un ovario), hasta inmediatamente antes de la ovulación. En segundo lugar, durante la fase postovulatoria o lútea, el cuerpo lúteo secreta progesterona, también en cantidades crecientes (con máximos del orden de 40-50 mg/día) hasta la fase lútea media. En una tercera etapa, comenzando 7 u 8 días después de la ovulación, las tasas de secreción de progesterona y estradiol por el cuerpo lúteo comienzan a remitir y, a continuación, disminuyen de modo progresivo antes de la menstruación (v. fig. 17.1).

En respuesta a estos cambios cíclicos en las tasas de secreción de hormonas esteroideas sexuales ováricas, se diferencian cinco etapas en el correspondiente ciclo endometrial: 1) *reepitelización* menstrual-posmenstrual; 2) *proliferación endometrial* en respuesta a la estimulación por el estradiol; 3) *secreción epitelial* abundante, como reacción a la acción combinada de estradiol y progesterona; 4) *isquemia premenstrual*, consecuencia de la involución del volumen de tejido endometrial y causante de estasis sanguínea en las arterias espirales, y 5) *menstruación*, precedida y acompañada de vasoconstricción intensa de las arterias espirales endometriales y disgregación y descamación de todas las capas del endometrio, excepto de la más profunda. En el análisis final, la menstruación es consecuencia de la retirada de los factores que mantienen el crecimiento y la diferenciación endometriales (v. fig. 17.21).

Habitualmente, el comienzo de la menstruación se atribuye a la retirada de la progesterona. Tal noción se estableció porque la administración de estrógeno a mujeres posmenopáusicas y el tratamiento con un gestágeno y su ulterior retirada induce la menstruación, incluso con estrogenoterapia continuada. Además, la progesterona facilita la decidualización del endometrio y el mantenimiento de la gestación, mientras que su retirada favorece el inicio de la menstruación, la lactancia y el parto.

Las fases preovulatoria (folicular o proliferativa) y postovulatoria (lútea o secretora) de los ciclos ovárico-endometrial suelen dividirse en etapas temprana y tardía (v. fig. 17.21). La fase secretora normal



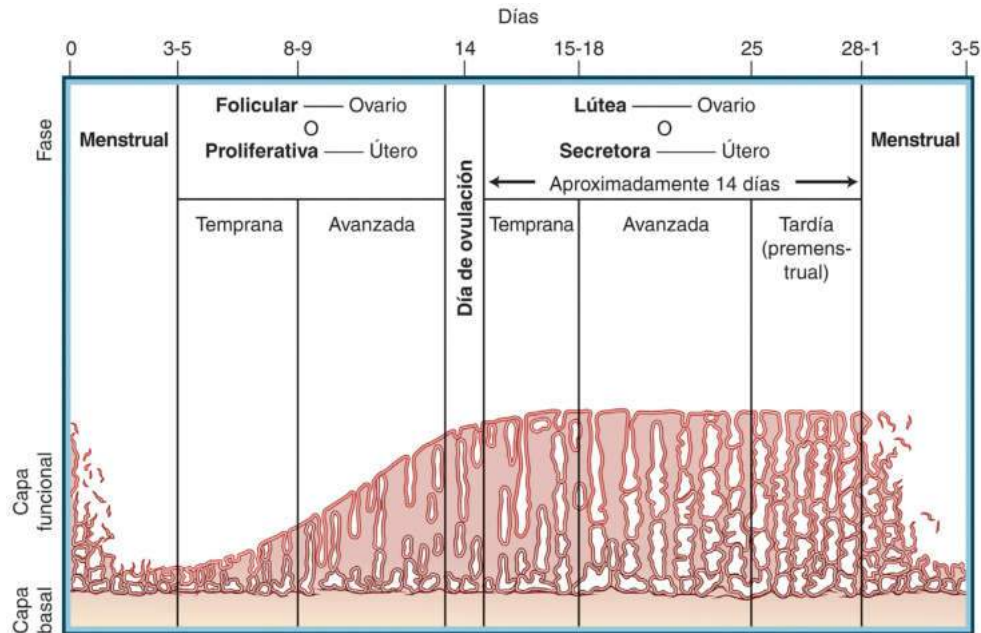
• **Figura 17.20** Anatomía funcional del endometrio. El endometrio es una mucosa de múltiples capas especializada para la implantación del óvulo y el soporte del embarazo. Una monocapa continua de células epiteliales reviste la superficie del estroma y penetra en él con profundas invaginaciones, casi hasta la unión miometrio-endometrio. Todo el grosor del endometrio es penetrado por las arterias espirales y sus capilares. Dichas arterias se originan en las ramas radiales de las arterias arciformes, que surgen de las uterinas. La capa superficial (funcional) se desprende durante la menstruación, mientras que la capa permanente inferior (basal) regula la regeneración del endometrio después de cada período menstrual. Los llamativos cambios en las arterias espirales (arrollamiento, estasis y vasodilatación, seguidos de vasoconstricción intensa) se observan sistemáticamente antes de cada menstruación. (Por cortesía del Dr. Kristof Chwalisz, AbbVie, Inc., North Chicago, IL.)

del ciclo menstrual se subdivide casi diariamente aplicando criterios histológicos, desde poco después de la ovulación hasta el principio de la menstruación.¹²¹ Algunos ginecólogos aplican la datación histológica de biopsias endometriales obtenidas durante la fase lútea para evaluar la ovulación, la producción de progesterona o el grado de respuesta biológica del endometrio a esta.¹²¹

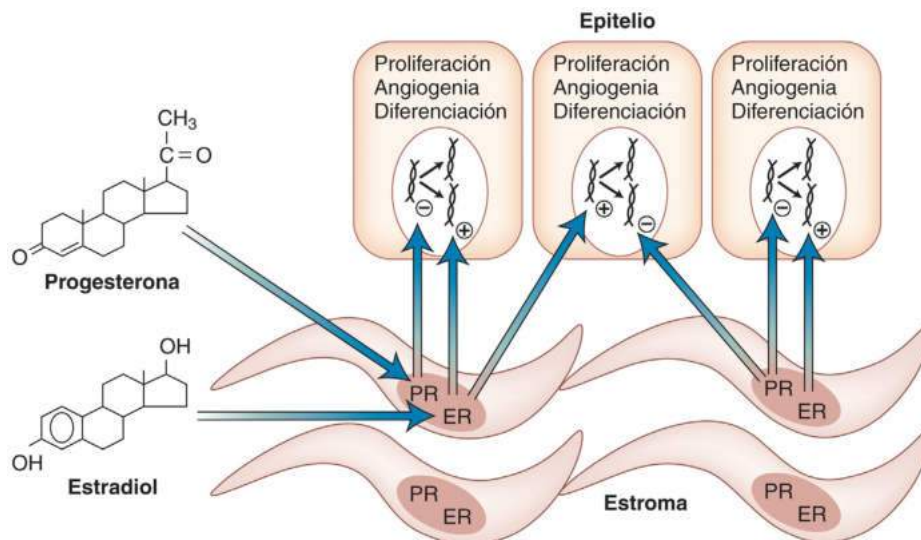
Efectos de los esteroides ováricos sobre el endometrio

La administración exógena solo de estradiol y progesterona es suficiente para preparar el endometrio para la implantación, en ausencia de función ovárica.^{122,123} Esta observación subraya las decisivas funciones de estos esteroides en la fisiología uterina. El estradiol, o estrógenos sintéticos como el etinilestradiol, causan un notable engrosamiento del tejido endometrial. Las células estromales y epiteliales del endometrio proliferan con rapidez bajo la influencia del estradiol, que intensifica sustancialmente la actividad mitótica y la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) en ambos tipos celulares (fig. 17.22). Al tiempo que promueve el crecimiento, el estradiol hace que el tejido endometrial sea sensible a la progesterona, por inducción de la expresión de PR. La acción de esta hormona depende de la exposición previa o concomitante del endometrio a estrógeno.¹²⁴

A diferencia de los efectos proliferativos del estrógeno, la acción de la progesterona favorece fundamentalmente la diferenciación del endometrio. La progesterona inhibe, o incluso revierte, la acción proliferativa del estrógeno sobre las células epiteliales en la capa funcional (v. fig. 17.22). Por otro lado, prepara al endometrio para la implantación del embrión por diferenciación de células estromales y epiteliales. La progesterona induce producción y secreción de una sustancia rica



• **Figura 17.21** Cambios cíclicos de grosor y morfológicos del endometrio y su relación con el ciclo ovárico. (Tomado de Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, et al. The endometrium and decidua: menstruation and pregnancy. In: Cunningham FG, ed. *Williams Obstetrics*. 19th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1993:81–109.)



• **Figura 17.22** Los efectos epiteliales fundamentales de los estrógenos (síntesis de ácido desoxirribonucleico [ADN], proliferación y expresión génica) son mediados principalmente por el receptor de estrógenos (ER) α en células estromales según un patrón paracrina en el endometrio. Ello se ha constatado en ratones. En ratones y humanos se ha establecido también que los efectos antiestrogénicos de la progesterona sobre las células epiteliales (p. ej., proliferación reducida, diferenciación acentuada) son medidos sobre todo por los receptores de progesterona (PR) en células estromales.

en glucógeno por parte de las células epiteliales y se incrementa en el citoplasma de las células estromales, en un proceso denominado *seudodecidualización*. El término *decidualización* se reserva para el estroma diferenciado bajo la influencia combinada de la progesterona y la hCG de origen placentario durante el embarazo.

Los vasos sanguíneos portadores de estrógeno o progesterona entran inicialmente en contacto con las células estromales endometriales. Estos ligandos esteroideos interactúan con sus receptores nucleares en dichas células, que a su vez emiten señales paracrinas hacia las células epiteliales próximas, con objeto de regular sus funciones.^{103,124}

Acción del estrógeno

El estradiol penetra en las células endometriales desde la sangre, por difusión simple, y se une a ER, proteínas con alta afinidad por el estradiol y estrógenos sintéticos biológicamente activos. Aunque tanto el ER α como el ER β están presentes en el endometrio, el ER α es el principal mediador de la acción del estrógeno en ese tejido.^{125,126} El complejo estradiol-ER α es un factor transcripcional que se asocia a la cromatina.¹²⁷ Los complejos estradiol-ER α se unen a miles de sitios de ADN en todo el genoma y regulan la transcripción de cientos de genes a la vez.¹²⁷ La mayoría de los sitios de fijación a ER α se encuentran fuera

de los promotores basales e interactúan con los sitios de inicio de la transcripción mediante asas (bucles) de ADN.^{114,127} Tal interacción da lugar al inicio, específico de los distintos ER, de la transcripción génica, que promueve la síntesis de ARNm específicos y, por consiguiente, de proteínas específicas.^{114,127} El estradiol actúa en el endometrio y en otros tejidos sensibles al estrógeno, a fin de fomentar la reactividad del tejido a la progesterona por inducción de expresión de PR.¹⁰³

Las células epiteliales endometriales son sensibles al estrógeno aunque, probablemente, no se replican, como consecuencia de la acción directa del estradiol sobre ellas. La replicación de las células epiteliales endometriales humanas en cultivo no se incrementa de manera apreciable, si es que lo hace en alguna medida, cuando se añade estrógeno al medio. El estrógeno ejerce su efecto sobre células estromales de útero de ratón, favoreciendo la síntesis de factores de crecimiento que actúan sobre las células epiteliales (v. fig. 17.22).¹²⁴ Estos factores de crecimiento operan según una pauta paracrina para aumentar la síntesis de ADN y la replicación de las células epiteliales adyacentes.

Acción de la progesterona

La progesterona penetra en las células por difusión, uniéndose a su receptor nuclear (PR). En el endometrio humano están presentes dos isoformas, PR-A y PR-B.¹²⁸ Debido a que las concentraciones de PR-B, no así las de PR-A, están estrechamente reguladas durante el ciclo menstrual humano, se supone que el PR-B desempeña una función biológica más importante.¹²⁸ El contenido celular de PR suele depender de la acción previa del estrógeno.

El complejo progesterona-PR regula la transcripción génica, aunque la respuesta a la progesterona es sensiblemente distinta de la provocada por el complejo estradiol-ER. Al igual que sucede con el ER α , los sitios de unión al PR están ampliamente distribuidos por el genoma; a menudo se sitúan fuera de los promotores basales y no implican a los elementos de respuesta a la progesterona tradicionalmente definidos.¹²⁹ La interacción de los sitios de unión a PR con los promotores basales requiere probablemente asas de ADN.¹²⁹

La progesterona actúa como antiestrógeno, reduciendo la expresión de los ER α , por disminución de las concentraciones tisulares de estradiol mediante su conversión en estrona. Dicha conversión se produce por inducción de la enzima 17 β HSD2 y la potenciación de la inactivación de estrógeno por sulfatación.¹³⁰⁻¹³² Experimentos de recombinación tisular, utilizando úteros de hembras de ratón con el gen de PR inactivado y normales, han demostrado que numerosos efectos de la progesterona sobre las células epiteliales también son mediados según un patrón paracrino por PR en células estromales, pero no en células epiteliales (v. fig. 17.22).^{103,132}

Las consecuencias más llamativas de la acción de la progesterona, la predecidualización estromal y la secreción epitelial, se registran en paralelo al aumento de las concentraciones de progesterona circulante durante la fase lútea. El contenido de PR del tejido endometrial humano es máximo durante la fase proliferativa tardía, inmediatamente antes de la ovulación, y disminuye de manera pronunciada antes de la elevación de la progesterona circulante durante la fase lútea.¹²⁸ Esta falta de sincronización entre la expresión del PR endometrial y la progesterona circulante no se conoce bien. Entre las correlaciones moleculares de la acción de la progesterona en relación con la diferenciación se cuentan aumento de la producción de lactoferrina y glucodelina, en células epiteliales, y de la de prolactina y proteína de unión a IGF-1, en células estromales del endometrio.¹⁰³

Fase receptiva del endometrio para la implantación

Si el óvulo no es fecundado en las 24 h siguientes a la ovulación, no sobrevive. La fecundación tiene lugar en la ampolla, en el tercio distal de la trompa de Falopio. A lo largo de los 2 días siguientes, el óvulo

fecundado permanece sin fijación en la luz tubárica. Después de esta fase, el embrión (consistente en una bola sólida de células denominada *mórula*) abandona la trompa de Falopio y entra en la cavidad uterina. Llegado este punto, las secreciones endometriales bajo influencia de la progesterona lútea han llenado la cavidad y han impregnado el embrión de nutrientes. Este es el primero de los numerosos procesos perfectamente sincronizados que caracterizan la relación entre el producto de la concepción y el endometrio. Alrededor de 6 días después de la ovulación, el embrión (ahora un blastocisto) está listo para ser implantado. En estas condiciones, halla un revestimiento endometrial con profundidad, vascularidad y nutrientes suficientes para soportar los fenómenos asociados a la placentación temprana que están por venir. Inmediatamente debajo del revestimiento epitelial se ha formado un plexo capilar con irrigación abundante, disponible para la creación de una interfaz sanguínea trofoblasto-materna. A continuación, la porción superficial circundante de la zona funcional, que ocupa cada vez más espacio en la cavidad endometrial, proporciona un sólido soporte para mantener la arquitectura endometrial, a pesar del avance invasivo del trofoblasto en crecimiento.

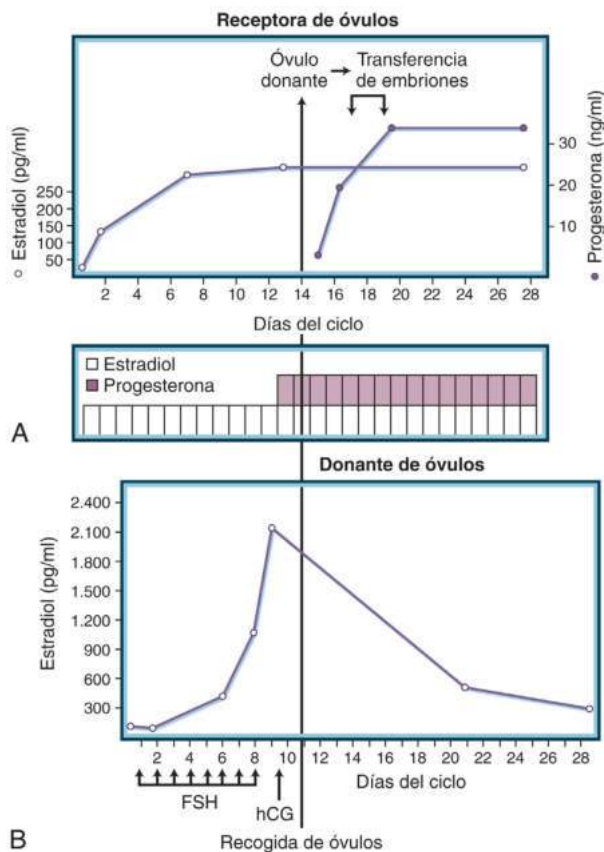
La progesterona es esencial para el mantenimiento de la gestación. En esta etapa, el blastocisto depende de la progesterona producida por el cuerpo lúteo. La hCG secretada por el trofoblasto actúa como sustituto de la LH e impide la regresión del cuerpo lúteo, que aporta un suministro continuo de progesterona hasta que el tejido placentario produce cantidades suficientes de la hormona (6-7 semanas después de la fecundación).

La fase receptiva del endometrio es el intervalo de tiempo de maduración endometrial durante el cual el trofoblasto del blastocisto puede fijarse a las células epiteliales endometriales, procediendo a invadir el estroma del endometrio. La ventana o intervalo de receptividad uterina puede deducirse de lo aprendido de la transferencia de embriones a úteros de mujeres a las que se les administraron preparados de estrógeno y progesterona exógenos (fig. 17.23). La transferencia del embrión que da lugar a implantación presenta un intervalo distinto, de los días 16 a 20 del ciclo endometrial. La ventana de implantación real sigue a la de transferencia, ya que los embriones necesitan desarrollarse más, desde la fase de cuatro a ocho células del blastocisto, antes del comienzo de la fijación y la invasión manifiesta. Basándose en mediciones seriadas de hCG como indicadores de la interacción inicial embrionario-materna, se estima que la ventana de implantación en humanos queda delimitada entre los días 20 y 24 del ciclo.¹³³ Este margen relativamente amplio resulta acorde con los datos morfológicos previos.¹³⁴

Control de la función endometrial mediante hormonas exógenas

El potencial de fertilidad de una mujer es determinado esencialmente por la calidad biológica de sus ovocitos, reflejada en parte por un complemento cromosómico normal y la capacidad del óvulo fecundado de dividirse a una velocidad óptima. Esta calidad biológica disminuye rápidamente después de los 35 años. Sin embargo, el potencial biológico del endometrio en cuanto a la implantación satisfactoria permanece intacto incluso a edades avanzadas.¹²² Para tratar la infertilidad se ha utilizado con resultados satisfactorios la donación de ovocitos de una mujer fértil, con fecundación *in vitro* de los óvulos de la donante con espermatozoides de la pareja masculina de la receptora, y ulterior transferencia del embrión a la cavidad uterina de la mujer receptora con ovarios no funcionales (p. ej., por insuficiencia ovárica prematura [IOP]) (v. fig. 17.23).^{122,123} Esta aplicación clínica ha proporcionado una oportunidad única de analizar el tratamiento hormonal o terapia hormonal, de la maduración endometrial. El éxito de estas técnicas (en cuanto a número de embarazos) ha sido, como promedio, mayor que el de la FIV convencional.¹²³

La fase folicular es imitada mediante administración de estradiol micronizado oral en dosis diarias de hasta 8 mg durante unos 10 días.



• **Figura 17.23** Donación de ovocitos de una mujer sometida a recogida de óvulos a otra con insuficiencia ovárica tratada con estrógenos exógenos y progesterona. El intervalo de implantación se sincroniza en ambas mujeres, utilizando tratamientos hormonales diferentes, aunque equiparables. **A.** La mujer con insuficiencia ovárica es en principio tratada con estradiol oral micronizado los días comprendidos entre el 1 y el 14 del ciclo. Se añade progesterona intramuscular al estradiol los días comprendidos entre el 15 y el 28, continuando si se diagnostica embarazo. Varios óvulos de la donante son fecundados con espermatozoides de la pareja de la receptora y uno o dos embriones son transferidos en el útero receptor, entre los días 16 y 19, dependiendo de la fase de desarrollo. Se prevé que los embriones se implanten entre los días 20 y 24. **B.** El óvulo donante es tratado simultáneamente con hormona estimulante del folículo (FSH) recombinante, con o sin gonadotropina menopáusica, hasta el día del ciclo comprendido entre el 8 y el 12, cuando se administra gonadotropina coriónica humana (hCG) para inducir ovulación, y los ovocitos se obtienen entre 32 y 36 h más tarde. Uno o dos óvulos fecundados son transferidos al de la receptora. La suplementación con progesterona de la receptora se inicia antes de la transferencia de los embriones. En la ilustración se muestran las concentraciones séricas de estradiol y progesterona de ambas mujeres. Para convertir los valores de estradiol a picomoles/litro se multiplica por 3,671. Para convertir los valores de progesterona a nanomoles/litro se multiplica por 3,180.

El estradiol sérico durante la fase folicular de reposición alcanza concentraciones que son suficientes para estimular el crecimiento endometrial. A continuación se administran hasta 8 mg/día de estradiol oral, combinados con progesterona diaria intramuscular (50 mg) o vaginal (200–400 mg), con objeto de favorecer la transformación secretora. El aporte complementario de progesterona suele mantenerse hasta la semana 8–10 de gestación.

Mecanismo de la menstruación

En ausencia de embarazo, la no aparición de hCG, independientemente de que se registren reacciones tisulares por lo demás apropiadas, da paso

a cambios vasomotores asociados a suspensión de estrógeno-progesterona y descamación menstrual. Se inicia entonces un proceso de remodelación endometrial. Las alteraciones en la matriz extracelular y la infiltración de leucocitos provocan lesión por hipoxia-reperfusión y desprendimiento de la capa funcional, seguidos de activación de procesos hemostáticos y regenerativos. Las principales características histológicas de la fase premenstrual son degradación de la red reticular estromal, infiltración estromal por leucocitos polimorfonucleares y mononucleares y agotamiento de la secreción de las glándulas endometriales, cuyas células epiteliales tienen en ese momento núcleos basales. Antes de la menstruación, el endometrio se contrae, en parte por la menor actividad secretora y el catabolismo de la matriz extracelular.

Una fase isquémica, inducida por vasoconstricción de las arteriolas y las arterias espirales, precede al comienzo del sangrado menstrual en 4–24 h.¹¹⁹ El sangrado sobreviene después de que las arteriolas y arterias se relajen, dando lugar a lesión por hipoxia-reperfusión. Las capas endometriales superficiales quedan distendidas, por formación de hematomas, y se desarrollan fisuras, causantes del desprendimiento de fragmentos de tejido. La lisis y la fragmentación celulares son evidentes. El flujo menstrual está compuesto de fragmentos de endometrio desprendidos, mezclados con sangre y licuados por la actividad fibrinolítica de los residuos celulares (v. fig. 17.21). A veces están presentes coágulos de diversos tamaños, si el flujo sanguíneo es excesivo. El miometrio se contrae, para detener mecánicamente la hemorragia de las arterias espirales y demás vasos endometriales.

Abordaje de la mujer con disfunción reproductiva

La disfunción de la reproducción en una mujer adulta se manifiesta con frecuencia por la alteración de la menstruación cíclica previsible. Un diagnóstico eficaz del trastorno subyacente requiere un detallado conocimiento de la fisiología del aparato reproductor femenino y de sus trastornos, y una anamnesis y una exploración física minuciosas. Sin un análisis crítico de los datos clínicos fundamentados en el riguroso conocimiento de la función normal y anómala del aparato reproductor, la aplicación de protocolos predeterminados de pruebas analíticas da lugar a un uso innecesario de mediciones hormonales o estudios de imagen y retrasa el diagnóstico.

Anamnesis

Una herramienta esencial para la evaluación de los trastornos de la reproducción es la anamnesis minuciosa, que debe obtenerse de la paciente con objeto de valorar los efectos biológicos de las diversas hormonas. El registro de detalles sobre el desarrollo puberal, como referencia para valorar el inicio de determinados síntomas proporciona indicaciones esenciales sobre la causa de determinadas alteraciones. Así, la anovulación manifestada por sangrado uterino irregular, propia del síndrome del ovario poliquístico (SOPQ), suele empezar en los años de la pubertad. La temprana aparición de vello púbico y el gradual progreso de hirsutismo antes o en el momento de la pubertad sugieren hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o SOPQ. En estos casos, la medición de la 17-hidroxiprogesterona sérica ayuda a distinguir la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica del SOPQ. La aparición de hirsutismo antes de la pubertad o varios años después de un desarrollo puberal normal debe alertar al médico de la presencia de posibles neoplasias ováricas o suprarrenales. El súbito desarrollo de hirsutismo a cualquier edad o de signos de virilización hace necesario descartar posibles tumores ováricos o suprarrenales secretores de esteroides. La mayoría de las mujeres con endometriosis sintomática sufren episodios de menstruación con dolor intenso (dismenorrea), iniciados durante la pubertad.

La evaluación de la función reproductora femenina se basa en una detallada anamnesis menstrual. Por ejemplo, el SOPQ es improbable

sin antecedentes prolongados de períodos irregulares desde la menarquia. La constatación de un período de menstruaciones cíclicas predecibles antes del comienzo de las irregularidades menstruales ha de dirigir la atención hacia la anovulación hipotalámica o a otras causas. Por diferentes motivos, es importante registrar cuidadosamente la frecuencia, regularidad, duración y volumen del sangrado uterino. En primera instancia, esta información refleja interacciones estrechamente reguladas entre varios tejidos, como los del hipotálamo, la hipófisis, los ovarios y el endometrio. En segundo lugar, la menstruación predecible supone ovulación y, como tercer factor a considerar, la definición del tipo de irregularidad menstrual ayuda a establecer el diagnóstico de la causa subyacente. Por ejemplo, la amenorrea prolongada en una mujer delgada con carencia de estrógenos sugiere una posible anovulación de origen hipotalámico. Períodos infrecuentes de duración variable, y con hemorragia de intensidad también variable, en una mujer con sobrepeso y estrogenización apropiada indican disfunción ovárica primaria, por ejemplo por SOPQ. La anovulación en mujeres delgadas bien estrogenizadas apunta también a un posible SOPQ. La menstruación regular, pero intensa y prolongada, con manchado intermitente, es a veces consecuencia de trastornos anatómicos uterinos, como adenomiosis o leiomiomas. Por último, en cuarto lugar, las alteraciones neoplásicas del endometrio, incluidos pólipos endometriales, hiperplasia o neoplasias malignas pueden manifestarse con cualquier pauta de hemorragia irregular. La combinación de ecografía vaginal y biopsia del endometrio es útil para diagnosticar la neoplasia endometrial.¹³⁵

La alteración de los períodos cíclicos y predecibles es un síntoma frecuente y alarmante, que suele ser motivo de solicitud de atención médica. Tras una cuidadosa evaluación de los síntomas menstruales, el médico ha de identificar otros síntomas patentes del trastorno endocrino que subyace a los períodos irregulares. En la mujer en edad reproductiva, el embarazo es la causa más común de amenorrea (y de otras irregularidades menstruales). Ante una paciente que presenta amenorrea u otra irregularidad menstrual, inicialmente es necesario descartar el embarazo normal, el ectópico o la enfermedad trofoblástica gestacional. La evaluación minuciosa de los antecedentes obstétricos y de la actividad sexual y las prácticas anticonceptivas de la paciente aporta indicaciones útiles sobre la probabilidad de embarazo. Los antecedentes obstétricos indican a veces posibilidad de síndrome de Sheehan, con necrosis hipofisaria posparto, cuando la menstruación no se restablece tras un parto complicado por hemorragia significativa.¹³⁶ En tales casos, ha de indagarse la evidencia de insuficiencia suprarrenal y tiroidea. Un síntoma clásico del síndrome de Sheehan es la ausencia de lactancia posparto, relacionada con carencia de prolactina.

La amenorrea se clasifica tradicionalmente en primaria (sin antecedentes de menstruación) o secundaria (cese de la menstruación después de un tiempo variable). Las diversas causas de amenorrea primaria se analizan en profundidad en los capítulos 23 y 25. Aunque la distinción de las amenorreas primaria y secundaria es útil para identificar el mecanismo patológico y para el diagnóstico diferencial, el médico debe tener en cuenta que un trastorno puede iniciarse con amenorrea tanto primaria como secundaria. Por ejemplo, la mayoría de los casos de disgenesia gonadal registran amenorrea primaria, aunque algunas pacientes presentan folículos residuales y ovulan, dándose el caso de que en aquellas que presentan disgenesia gonadal parcial, a veces se produce cierta menstruación y, en contadas ocasiones, hay embarazos antes del cese de la función ovárica.^{137,138} Las pacientes con SOPQ suelen presentar amenorrea secundaria, aunque a veces es primaria. Muy ocasionalmente, el embarazo se manifiesta con amenorrea primaria.

Descartado el embarazo, a menudo la amenorrea secundaria se debe a anovulación crónica, atribuible a grandes rasgos a disfunción hipotalámica, anovulación asociada a hiperprolactinemia, insuficiencia ovárica, exceso de andrógenos o afectación uterina crónica o primaria (p. ej., formación de adherencias intrauterinas tras un legrado posparto). El establecimiento de asociaciones entre la amenorrea secundaria

y los episodios de la vida diaria resulta de gran utilidad. Así, el ejercicio intenso a menudo se correlaciona con amenorrea. La pérdida de peso con frecuencia precede o acompaña a la amenorrea secundaria, lo que se ha propuesto como posible evidencia de disfunción hipotalámica. La anamnesis de hábitos alimentarios inusuales apunta en ocasiones a casos de bulimia o anorexia nerviosa. Los signos o síntomas de carencia de estrógenos, como dispareunia, vagina atrófica o inestabilidad emocional o vasomotora, son indicativos de anovulación de naturaleza central, con bajas concentraciones de gonadotropinas circulantes (hipogonadismo hipogonadótropo) o insuficiencia ovárica con gonadotropinas elevadas (hipogonadismo hipergonadótropo).

La galactorrea en ausencia de antecedentes recientes de embarazo implica múltiples posibilidades diagnósticas y, a menudo, obedece a una secreción excesiva de prolactina, aunque en ocasiones es consecuencia de aumento de la sensibilidad del tejido mamario a las hormonas necesarias para la producción de leche. Esta anamnesis a menudo apunta al consumo de fármacos como causa potencial. Diversos medicamentos, como psicotrópicos, antihipertensivos y anticonceptivos orales se han relacionado con este cuadro. El hipotiroidismo primario se asocia a pubertad precoz con galactorrea en niñas y a amenorrea o galactorrea, o ambas, en mujeres adultas. La manipulación excesiva de los pezones o la enfermedad de la pared torácica han de evaluarse como posibles desencadenantes de galactorrea. Los prolactinomas, adenomas hipofisarios secretores de prolactina, son causa común de galactorrea relacionada con concentraciones séricas de prolactina anormalmente elevadas. Los antecedentes de aborto provocado, endometritis posparto o tuberculosis diseminada, con amenorrea o hipomenorrea, apuntan a posibles adherencias intrauterinas.¹³⁹

Exploración física

La cantidad y distribución del crecimiento capilar excesivo ha de evaluarse, considerando los antecedentes familiares. La hipertrichosis, o exceso de pelo en extremidades, cabeza y dorso, debe diferenciarse del hirsutismo verdadero, consistente en desarrollo de pelo en cara y tórax y distribución masculina del vello púbico (en forma de triángulo con vértice en el ombligo), con o sin signos de virilización, en respuesta al aumento de la producción o la sensibilidad a andrógenos biológicamente activos. Cierta grado de hipertrichosis no es infrecuente en algunas mujeres de origen mediterráneo, mientras que el hirsutismo facial en las de origen asiático, relativamente carentes de pelo, requiere un estudio en profundidad. El hirsutismo se documenta y se cuantifica mejor con ayuda de fotografías. La virilización se caracteriza por agravamiento del tono de voz, acné quístico grave, caída del cabello, mayor masa muscular y clitorimegalia, y comporta un mayor grado de exceso de andrógenos que el hirsutismo. El síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos se caracteriza por vello púbico y axilar disperso o ausente, debido a resistencia a los andrógenos.

Una cuidadosa inspección de las mamas es esencial en una exploración física minuciosa. La estadificación del desarrollo mamario según la clasificación de Marshall y Tanner¹⁴⁰ es un recurso complementario cómodo y útil. El médico debe valorar si las mamas parecen haber disminuido de tamaño recientemente (p. ej., por exceso importante de andrógeno), si las aréolas están bien formadas y pigmentadas (como lo están en el embarazo) y si es posible exprimir una posible secreción (galactorrea).

Una mujer con SOPQ que nunca haya ovulado o tomado medicamentos que contengan gestágenos puede presentar un estadio de desarrollo mamario de Tanner 4, relacionado con una adecuada producción de estrógeno, mientras que la progresión al estadio de Tanner 5 requiere exposición a progesterona a través de la ovulación, ingestión de un gestágeno (p. ej., por uso de anticonceptivos orales) o embarazo. El capítulo 25 analiza los estadios de Tanner de desarrollo mamario.

La vulva, la vagina y el cuello uterino también son indicadores sensibles de la acción esteroidea gonadal. Dado que la sensibilidad de la piel y la mucosa genital a los andrógenos disminuye con el paso

del tiempo, desde las primeras etapas del desarrollo fetal a la edad adulta, el alcance de cualquier signo de virilización ayuda a precisar el momento de la exposición a andrógenos. Los efectos androgénicos más profundos, como la fusión labial posterior, con o sin formación de una uretra peniana, suelen observarse en fetos 46,XX expuestos a andrógenos durante las primeras 8-10 semanas de embarazo. Hallazgos similares se han descrito en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita virilizante, hermafroditismo verdadero y virilización inducida por fármacos. El desarrollo posnatal de una clitorimegalia significativa en una lactante 46,XX requiere estimulación hormonal intensa y, en ausencia de esteroides exógenos significativos, es indicio importante de un posible tumor secretor de andrógenos. El tamaño del glande del clitoris se mide determinando el índice clitorídeo, que corresponde al producto de los diámetros sagital y transversal del glande. El 95% de las mujeres normales tienen un índice clitorídeo inferior a 35 mm².

La vagina y el cuello uterino son los indicadores más sensibles de la acción de los estrógenos. Bajo su influencia, la mucosa vaginal evoluciona durante la maduración sexual, pasando de ser un tejido rojo lustroso, con secreciones diluidas a tener una superficie mate, gris-rosada y rugosa, con copiosas secreciones densas. La mucosa vaginal bien estrogenizada, con moco cervicouterino extensible (*spinnbarkeit*) puede ser indicativa de la fase proliferativa del ciclo menstrual, en una mujer ovulatoria, o bien de formación extraovárica de estrógeno, en una mujer anovulatoria con SOPQ. La actividad biológica del estrógeno también se cuantifica mediante exploración citológica vaginal.

En resumen, el sangrado uterino irregular es un síntoma frecuente motivo de consulta habitual en mujeres con disfunción del aparato reproductor. Diversos trastornos del hipotálamo, la hipófisis, los ovarios, el útero u otros órganos que afectan a la reproducción son potenciales responsables de los síntomas de alarma. Una vez descartado el embarazo, es importante obtener una detallada anamnesis y una pormenorizada exploración física. En particular, el médico debe prestar atención a las características relevantes de la anamnesis y a los indicadores biológicos de la acción hormonal en los tejidos en los que se centra la exploración física. El análisis de tales datos a menudo permite establecer un diagnóstico provisional, posteriormente confirmado mediante pruebas analíticas.

Trastornos del aparato reproductor femenino

Anovulación crónica

La anovulación crónica es uno de los problemas ginecológicos más comunes en la práctica clínica. Las pacientes presentan amenorrea secundaria, sangrado uterino infrecuente (oligomenorrea) o episodios irregulares de sangrado uterino excesivo. La infertilidad es una consecuencia evidente de la anovulación crónica. Inicialmente es necesario descartar el embarazo, los defectos orgánicos (p. ej., 46,XX, 46,XY y trastornos ovotesticulares del desarrollo sexual), la amenorrea asociada a ambigüedad genital al nacer (p. ej., pseudohermafroditismo masculino o femenino, hermafroditismo verdadero) o el infantilismo sexual por disgenesia gonadal.

A efectos prácticos, la mayoría de los factores etiológicos que induce la anovulación crónica en una mujer en edad reproductiva quedan incluidos dentro de cinco amplias categorías: anovulación hipotalámica, hiperprolactinemia, exceso de andrógenos, IOP y enfermedad crónica (p. ej., insuficiencia renal o hepática, síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida]). Los principales datos de la anamnesis y la exploración física ayudan a incluir a una mujer con anovulación en una o más de estas categorías.

Un subgrupo de pacientes anovulatorias presenta carencia de estrógenos. En él son frecuentes trastornos como anovulación hipo-

talámica, galactorrea-hiperprolactinemia (p. ej., por hipotiroidismo, prolactinoma, tumor hipofisario no funcionante) e IOP en mujeres en edad reproductiva. Estas pacientes suelen ser amenorreicas. Todas presentan signos de carencia de estrógenos (p. ej., atrofia vaginal). Las afectadas por anovulación hipotalámica o galactorrea-hiperprolactinemia habitualmente no refieren sofocos, mientras que las que padecen IOP experimentan síntomas vasomotores. Una consecuencia importante de la carencia de estrógenos es la disminución de masa ósea, que origina osteopenia y osteoporosis. Si es posible, la causa subyacente debe corregirse. Si no se puede restaurar la ovulación ha de instaurarse tratamiento hormonal.

Las mujeres con exceso de andrógenos conforman el segundo grupo de pacientes anovulatorias. En dicho grupo, una consecuencia grave de la anovulación es el aumento del riesgo de carcinoma de endometrio, por acción sin oposición de los estrógenos formados de modo continuado en tejidos extraováricos. El trastorno ovárico más común asociado al exceso de andrógenos y anovulación es el SOPQ. La resistencia a la insulina desempeña una función significativa en esta alteración y, junto con el hiperandrogenismo, eleva el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes mellitus, o ambas.¹¹¹ El médico debe determinar el efecto a largo plazo del SOPQ y abordar el tratamiento de estas pacientes anovulatorias, con objeto de evitar reacciones adversas. Es necesario asimismo desarrollar un plan con la paciente, para tratar las complicaciones a largo plazo de la formación de estrógenos sin oposición asociada al SOPQ (p. ej., neoplasia endometrial). Puede recurrirse a los anticonceptivos orales o a la complementación periódica con gestágenos para prevenir la hiperplasia y el cáncer endometriales.

Numerosos mecanismos se ven implicados en la anovulación en la enfermedad crónica. El tratamiento eficaz de la enfermedad primaria permite restablecer la menstruación normal. Como alternativa, en estas pacientes crónicas, es posible tratar el sangrado anovulatorio mediante hormonas exógenas (según se expone más adelante).

Las mediciones de FSH y prolactina ayudan a clasificar a las pacientes anovulatorias. Una concentración de FSH indetectable o baja-normal es compatible con amenorrea hipotalámica, SOPQ o hiperprolactinemia, en tanto que las concentraciones elevadas indican insuficiencia ovárica. Los valores altos de prolactina se asocian a prolactinoma hipofisario, enfermedad hipofisaria o hipotiroidismo. En los siguientes epígrafes se describen los trastornos específicos causantes de anovulación crónica en mujeres en edad reproductiva.

Anovulación hipotalámica

La anovulación de origen hipotalámico suele manifestarse con amenorrea. Los términos *anovulación hipotalámica* y *amenorrea hipotalámica* se emplean indistintamente en el presente capítulo. Una disminución de la frecuencia de pulsos de GnRH, desde los característicos 60-120 min hasta intervalos superiores a 180 min, reduce las concentraciones de LH y la secreción de FSH por la glándula hipofisaria.^{13,141} Esta carencia de gonadotropina funcional no proporciona la estimulación adecuada a los folículos ováricos, y la secuencia normal de crecimiento, maduración y selección folicular y ovulación se ve atenuada. La producción de estradiol ovárico anterógrado se mantiene baja, y el crecimiento endometrial disminuye o se detiene, con prolongación del intervalo de amenorrea. La transición de los ciclos menstruales normales a la anovulación y la amenorrea puede ser gradual y caracterizarse por fases lúteas inadecuadas, sangrado menstrual irregular y amenorrea. Las mujeres con amenorrea hipotalámica no refieren sofocos, aunque las concentraciones circulantes de estradiol estén dentro del intervalo menopáusico. Ello apunta a un significativo papel de la GnRH o las gonadotropinas en la etiología de los sofocos.

Cualquier trastorno del sistema nervioso central que interfiera en la frecuencia de pulsos de GnRH normal es causa potencial de anovulación. Algunos de estos trastornos se definen genéticamente o por alteraciones anatómicas, como carencia de gonadotropi-

TABLA 17.1 Clasificación de la anovulación causada por trastornos de la unidad hipotalámico-hipofisaria

Anovulación hipotalámica funcional (amenorrea)

Estrés (psicógeno o físico)
Dieta
Ejercicio intenso
Enfermedad crónica (p. ej., insuficiencia hepática o renal, sida)

Urgencias psiquiátrico-médicas

Anorexia nerviosa

Fármacos

Antipsicóticos (p. ej., olanzapina, risperidona, amisulprida, clozapina)
Opiáceos

Hipotiroidismo

Alteraciones patológicas de la unidad hipotalámico-hipofisaria definidas anatómica o genéticamente

Tumores hipofisarios
Prolactinoma
Adenoma clínicamente no funcionante
Adenoma secretor de GH (acromegalia)
Adenoma secretor de ACTH (enfermedad de Cushing)
Otros tumores hipofisarios (p. ej., metástasis, meningioma)
Sección del tallo hipofisario
Destrucción hipofisaria hemorrágica, incluyendo apoplejía hipofisaria y síndrome de Sheehan
Aneurisma hipofisario
Enfermedad infiltrante de la hipófisis (p. ej., hipofisitis linfocítica, sarcoidosis, histiocitosis X, tuberculosis)
Síndrome de la silla turca vacía
Tumores que afectan a la función hipotalámica (p. ej., metástasis, craneofaringioma)
Enfermedad granulomatosa infiltrante del hipotálamo (p. ej., sarcoidosis, histiocitosis X, tuberculosis)
Traumatismo craneal
Radiación de la cabeza
Infección del SNC
Carencia de gonadotropinas aislada (incluido síndrome de Kallmann)
Otros

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *GH*, hormona del crecimiento; *sida*, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; *SNC*, sistema nervioso central.

na aislada (con o sin anosmia), infección, tumores supraselares (p. ej., adenomas hipofisarios, craneofaringioma) y traumatismo craneal.¹⁰ Estos trastornos genéticos y anatómicos afectan a la función del hipotálamo, y algunos de ellos se descartan en virtud de la anamnesis, la exploración física y las pruebas de imagen craneales (tabla 17.1).

La forma más frecuente de anovulación hipotalámica no se asocia a hallazgos neuroanatómicos demostrables.¹⁴² Esta forma común se denomina *amenorrea hipotalámica funcional*, porque se presume que implica regulación aberrante, pero reversible, de vías neuroendocrinas por lo demás normales. Otras causas de anovulación hipotalámica demostrable en función de evidencias neuroanatómicas o genéticas son menos frecuentes (v. tabla 17.1).

Amenorrea hipotalámica funcional

La anovulación debida a alteraciones asociadas al estrés se considera un trastorno funcional en el que no se identifican anomalías anatómicas u orgánicas del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.¹⁴² Se suele manifestar como amenorrea de al menos 6 meses de duración y se designa

también como *amenorrea hipotalámica funcional*.¹⁴² Su prevalencia global en relación con los trastornos amenorreicos globales oscila entre el 15 y el 48%.¹⁴³

La anovulación de origen hipotalámico se caracteriza por carencia de estrógenos y valores bajos de gonadotropinas. En la mayoría de las pacientes no se identifican alteraciones genéticas o anatómicas.¹⁴² El concepto de anovulación (amenorrea) hipotalámica funcional se propuso como la consecuencia del fracaso de las vías hipotalámico-hipofisarias en la liberación de gonadotropinas por parte de la adenohipofisis.¹⁴² Diversos estudios clínicos han avalado este mecanismo común, asociado a secreción pulsátil de GnRH.¹⁴ Diversos factores etiológicos, como la malnutrición o la restricción calórica, la depresión, el estrés psicógeno, el gasto energético excesivo relacionado con ejercicio, o combinaciones de ellos, preceden al inicio de la anovulación hipotalámica funcional.¹⁴² La expansión de las dietas, el ejercicio y las expectativas poco realistas en cuanto a mejora de la imagen corporal han contribuido, probablemente, a la naturaleza epidémica de este trastorno anovulatorio.

Diagnóstico de la amenorrea hipotalámica funcional

Las pacientes suelen presentar amenorrea secundaria caracterizada por ausencia de ciclos menstruales durante más de 6 meses, sin evidencia de trastorno orgánico. El diagnóstico se establece por exclusión. Hay numerosos trastornos neuroanatómicos o genéticos que se asemejan a la anovulación hipotalámica funcional (v. tabla 17.1); la evaluación cuidadosa y completa es esencial para el establecimiento del diagnóstico.

Las mujeres con amenorrea hipotalámica funcional suelen presentar antecedentes de menstruación regular durante un cierto tiempo tras la menarquia. El período de función ovulatoria normal (determinado en la anamnesis) es interrumpido por la anovulación, habitualmente manifestada como amenorrea secundaria. En ocasiones, la anovulación hipotalámica funcional induce amenorrea primaria.

Las afectadas por amenorrea hipotalámica funcional suelen ser de peso normal o delgadas. Con frecuencia están altamente motivadas para la consecución del éxito y sometidas a importantes niveles de estrés. La actividad de la paciente (p. ej., bailarina, deportista de competición) puede ser un significativo dato de cara al diagnóstico. Una entrevista en profundidad a veces revela crisis emocionales o episodios de estrés (p. ej., divorcio, muerte de un amigo/a) previo al comienzo de la amenorrea. Durante la entrevista a veces se identifican otros factores medioambientales e interpersonales, como presión por los estudios, desajustes sociales o problemas psicosexuales.

Al evaluar a la paciente, el médico ha de registrar el actual régimen dietético, el uso de sedantes o hipnóticos y la naturaleza y alcance de las pautas de ejercicio de la paciente. Aun profundizando en la entrevista, en ocasiones los antecedentes de estrés, ejercicio físico excesivo o trastornos alimentarios no son revelados abiertamente por algunas afectadas por anovulación hipotalámica funcional. Estas mujeres no refieren sofocos, a diferencia de las que presentan insuficiencia ovárica.

Los caracteres sexuales secundarios suelen ser normales. En general, la exploración pélvica muestra disminución del espesor de la mucosa vaginal, acompañado de moco cervicouterino escaso o ausente, con útero normal o pequeño, todas ellas evidencias de carencia de estrógenos. Los signos de vagina y cuello uterino bien estrogenizados observados durante la exploración física hacen improbable el diagnóstico de amenorrea hipotalámica. Deben descartarse posibles causas hiperprolactinémicas (p. ej., prolactinoma, hipotiroidismo) o exceso de andrógenos (p. ej., en el SOPQ).

Para excluir otras potenciales causas de anovulación y amenorrea secundaria se realizan pruebas analíticas. Las concentraciones de LH y FSH suelen ser inferiores a las halladas en la fase folicular temprana normal. Las de TSH y prolactina se obtienen para descartar el hipotiroidismo y la hiperprolactinemia. La prueba de provocación con gestágenos (acetato de medroxiprogesterona [habitualmente

consignado con sus siglas inglesas, MPA] en dosis de 5 mg/día durante 10 días) suele provocar un reducido episodio de manchado o ausencia de sangrado uterino de privación. La administración de estrógeno (2 mg/día de forma oral de estradiol micronizado) con gestágeno (5 mg/día de MPA durante 10 días) induce crecimiento endometrial seguido de sangrado vaginal después de uno o más ciclos de tratamiento, porque el compartimento uterino se mantiene funcionalmente normal.

Estos resultados indican que el efecto estrogénico sobre el endometrio es escaso o nulo, ya que las concentraciones de estradiol circulante suelen estar en el intervalo inferior o de fase folicular temprana. No es necesario determinar el estradiol sérico. Dado que un tumor supraselar o un tumor hipofisario grande forman parte del diagnóstico diferencial, la resonancia magnética (RM) craneal es precisa para descartarlos. Los estudios de imagen craneal son especialmente importantes cuando la amenorrea se desarrolla súbitamente o se asocia a signos neurológicos, hechos ambos que aumentan la probabilidad de tumor.

Fisiopatología de la anovulación hipotalámica funcional

Un defecto fundamental en la amenorrea hipotalámica es la reducción de la liberación de GnRH por el hipotálamo medial basal, que disminuye la frecuencia de pulsos de GnRH.^{14,144} La de los pulsos de LH se emplea como medición sustitutiva para evaluar la secreción de GnRH, ya que cada pulso de GnRH va acompañado de uno de LH simultáneo.¹⁴³ Un dato clave en la anovulación hipotalámica funcional es la ausencia de elevación de la secreción de gonadotropina a pesar de la falta de factores inhibidores de origen ovárico, como el estradiol y la inhibina.

Hay una considerable variabilidad en la amplitud y la frecuencia de la secreción de LH pulsátil en caso de amenorrea hipotalámica funcional. Cuando los patrones secretores de LH se comparan con los de la fase folicular del ciclo menstrual, se observan una característica anomalía en la frecuencia y la amplitud de los pulsos de LH y, en ocasiones, regresión a una pronunciada variabilidad, similar a la que se registra en el patrón prepuberal.^{14,143,144} En casos graves, la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH se ve marcadamente reducida. Estos patrones de LH también indican que la secreción pulsátil de LH no se altera en la misma medida en todas las pacientes. Durante la fase de recuperación de la amenorrea hipotalámica, a menudo se produce reversión al patrón de secreción de LH observado al principio de la pubertad, caracterizado por el aumento de la amplitud de los pulsos de LH asociado al sueño.¹⁴³

La respuesta de la glándula hipofisaria a la GnRH en lo que respecta a la producción y liberación de gonadotropinas no se altera en la anovulación hipotalámica funcional. La administración de GnRH pulsátil intravenosa restablece las concentraciones normales de LH y FSH.¹⁴⁵

En estudios en animales se ha demostrado que la noradrenalina, la dopamina y la serotonina producidas en el cerebro modulan la liberación de GnRH o LH.¹⁴⁶ Las pacientes tratadas con fármacos que alteran estos neurotransmisores (p. ej., sedantes, antidepresivos, estimulantes, antipsicóticos) presentan anomalías en los ciclos menstruales. Estas respuestas a los fármacos ofrecen evidencias circunstanciales de que las interrupciones de las vías neurales alteran la liberación de GnRH en humanos. Parece que la activación de las neuronas noradrenérgicas estimula principalmente la liberación de GnRH, mientras que la de las dopaminérgicas y serotoninérgicas estimula o inhibe la secreción de GnRH.¹⁴⁶

Otro grupo de sustancias que ejercen efectos inhibidores sobre la secreción de GnRH son los péptidos opioides endógenos.^{147,148} El bloqueo de los receptores opioides endógenos por administración de naloxona, un antagonista de los opiáceos, incrementa la frecuencia y la amplitud de la liberación de LH pulsátil en la mayoría de los casos de amenorrea hipotalámica.¹⁴⁴ La secreción de gonadotropina se restablece cuando la actividad del receptor opioide es bloqueada por

uso de naloxona a largo plazo, reanudándose en ocasiones la función ovulatoria.¹⁴⁹ Hay estudios que indican que se registra un aumento global de la actividad de los opioides endógenos, que puede disminuir la secreción de GnRH pulsátil en algunos casos de amenorrea hipotalámica funcional.

El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal es disfuncional en numerosas mujeres con este tipo de amenorrea, con secreción aumentada de hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona adrenocorticotropa (ACTH) y cortisol. La activación del sistema hipofisario-corticosuprarrenal es habitual en casos de estrés crónico.¹⁵⁰ En la amenorrea hipotalámica funcional, generadores de estrés como el ejercicio o la tensión emocional, activan crónicamente el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, perturbando la función reproductora.

Con ritmo diurno normal, ciertos estudios han constatado aumento de la secreción pulsátil de ACTH, de la sensibilidad suprarrenal a la ACTH y de la secreción de cortisol.¹⁴³ Las concentraciones de cortisol durante el día están significativamente elevadas, mientras que la respuesta hipofisaria a la CRH está atenuada.¹⁵¹ En un modelo animal, la CRH parece ser importante para la inhibición de la pulsatilidad de la GnRH.^{152,153} Este efecto inhibitorio se evita mediante coadministración de un antagonista de la CRH, o se revierte con el antagonista de los receptores opioides naloxona, lo que apunta a que se registra intercomunicación entre la acción de la CRH y la activación del sistema opioidérgico. Además, la administración de ACTH bloquea la respuesta hipofisaria a la GnRH a nivel de la hipófisis.^{154,155} En resumen, la sobreproducción cerebral de hormonas relacionadas con el estrés, junto con la activación del sistema hipofisario-corticosuprarrenal por estrés crónico, parecen desempeñar una función etiológica en la inhibición de la secreción de gonadotropina en la anovulación hipotalámica funcional.

En el estudio del mecanismo de la amenorrea hipotalámica, se han investigado las funciones de péptidos reguladores del equilibrio de energía, como la leptina y la grelina.¹⁴³ La leptina es una citocina producida por adipocitos y se considera un péptido inhibitorio del apetito. Es secretada por pulsos con ritmo diurno. La disminución de la leptina circulante total, con pérdida del ritmo diurno, se ha notificado en mujeres con amenorrea hipotalámica.¹⁵⁶ Esta hipoleptinemia relativa, común en diversos trastornos que inducen carencia energética, se asocia a desaceleración de la frecuencia de los pulsos de LH.¹⁵⁶ Se ha constatado que la administración de leptina para corregir su carencia en mujeres con amenorrea mejora los ejes hormonales reproductor, tiroideo y del crecimiento y los marcadores de formación de tejido óseo, lo que indica que la leptina, factor de señalización periférica que refleja la idoneidad de las reservas de energía, es necesaria para las funciones reproductora y neuroendocrina normales.¹⁵⁶ A diferencia de la leptina, la grelina es un péptido inductor del apetito secretado por el estómago. En ayunas, la grelina sirve como señal generadora de hambre y va de la periferia al núcleo arqueado del hipotálamo, región que controla la ingesta de alimento. En mujeres con amenorrea hipotalámica se han registrado valores elevados de grelina.¹⁵⁷

Anovulación hipotalámica y ejercicio

El ejercicio intenso y regular provoca molestias menstruales, retraso de la menarquia, disfunción de la fase lútea y amenorrea secundaria. El 30% de las bailarinas de ballet adolescentes tienen problemas relacionados con la progresión de la pubertad. En ellas, la media de edad de la menarquia se retrasa hasta los 15 años. El avance de las etapas puberales parece coincidir con los períodos de reposo prolongado o con las fases de recuperación de una lesión.¹⁵⁸⁻¹⁶¹ La intensidad, duración y tipo de la actividad física condiciona la gravedad de la alteración. Las actividades vinculadas con mayor frecuencia a disfunción de la reproducción son las que favorecen el bajo peso corporal, como por ejemplo, las carreras de media y larga distancia, la natación de competición, la gimnasia y el ballet.

Las deportistas de competición experimentan anomalías endocrinas en el sistema nervioso central, acordes con las que presentan otras formas de anovulación hipotalámica funcional. Entre ellas se cuentan las concentraciones elevadas de CRH y β -endorfinas centrales.

El abordaje de la anovulación relacionada con ejercicio depende de las opciones y las expectativas de la mujer afectada. Efectos secundarios como la osteoporosis y el retraso de la pubertad han de ser analizados en detalle con la paciente.¹⁶² En ocasiones la disminución del nivel de ejercicio y la modificación conductual bastan para recuperar o instaurar la función ovulatoria. Si los resultados son insuficientes, se recurre al tratamiento hormonal. Un anticonceptivo oral de dosis bajas es una opción razonable para mujeres de menos de 35 años.

Anovulación hipotalámica asociada a trastornos alimentarios

Dos trastornos alimentarios frecuentes asociados a disfunción hipotalámica son la anorexia nerviosa y la bulimia. Las pacientes anoréxicas experimentan pérdida de peso extrema (> 25% del peso corporal original) y visión distorsionada de la propia imagen, acompañada de intenso temor a la obesidad. La bulimia asociada a la anterior es otro trastorno caracterizado por episodios de atracones de comida, seguidos de períodos de restricción de alimentos, vómito autoinducido o uso excesivo de laxantes o diuréticos. Entre el 90 y el 95% de los afectados por estos trastornos son mujeres. La incidencia de la anorexia nerviosa clásica es de aproximadamente 1 caso por 100.000 personas en la población general.¹⁶³ En adolescentes estudiantes de secundaria y universitarias la bulimia es bastante frecuente. La incidencia de la anorexia nerviosa registra sendos máximos a los 13 y los 17 años. La bulimia suele manifestarse más tarde, entre los 17 y los 25 años. La anorexia nerviosa presenta una tasa de mortalidad muy alta, del 9%, y es una importante urgencia médica. La muerte sobreviene a menudo por arritmia cardíaca, precipitada por disminución de la masa del músculo cardíaco y por las anomalías electrolíticas asociadas.¹⁶⁴ Aumenta además, el riesgo de suicidio.¹⁶⁵

La secreción de gonadotropinas en mujeres anoréxicas exhibe un patrón prepuberal, similar al observado en otras formas de anovulación hipotalámica. Se aprecian patrones transicionales de secreción de LH, con nivel moderado de recuperación de peso y la respuesta a la GnRH es normal o superior a la normal. La anovulación persiste en hasta el 50% de las anoréxicas, aun cuando se ha alcanzado un peso normal. Las pacientes anoréxicas y bulímicas presentan hiperactivación del sistema hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Aunque la variación diurna se mantiene, a lo largo del día se produce hipersecreción de cortisol persistente.¹⁶⁶ No hay rasgos cushingoides, en parte por la hipercortisolemia leve y la disminución de glucocorticoides periféricos. Las concentraciones de CRH y β -endorfinas están aumentadas en el sistema nervioso central.^{167,168}

En la anorexia nerviosa, el metabolismo basal disminuye, como consecuencia de la reducción de la conversión periférica de tiroxina (T_4) en la biológicamente más potente triyodotironina (T_3). En lugar de experimentar dicha conversión, la T_4 se transforma en T_3 inversa, un isómero inactivo. Tal alteración se observa también en pacientes gravemente enfermos y en estados de inanición.¹⁶⁹ La anorexia induce diabetes insípida parcial e incapacidad para concentrar adecuadamente la orina, por alteración de la secreción de vasopresina.¹⁷⁰

La anorexia nerviosa y la bulimia son muy difíciles de tratar. Entre los abordajes de mayor aceptación se cuentan psicoterapia individual, terapia de grupo y modificación conductual. Los trastornos alimentarios requieren consulta y seguimiento psiquiátricos, que ayuden a precisar el diagnóstico y el tratamiento. Cuando el peso es inferior al 75% del peso corporal ideal, se recomiendan hospitalización inmediata y tratamiento agresivo. Entre las complicaciones de la anorexia nerviosa cabe citar osteoporosis, carencia de estrógenos y efectos de la desnutrición generalizada.¹⁵⁹ En ocasiones se administra tratamiento hormonal, en forma de un anticonceptivo de dosis baja, hasta la consecución de la función ovulatoria.

Tratamiento y abordaje de la anovulación hipotalámica funcional

El tratamiento de la anovulación crónica debida a trastornos hipotalámicos del sistema nervioso central debe orientarse al abordaje de la causa primaria (p. ej., abordaje del estrés, reducción del ejercicio, corrección de la pérdida de peso). La importancia del éxito en el tratamiento de este estado patológico se ve acentuada por la mayor propensión a la osteoporosis. En un considerable número de pacientes, la recuperación espontánea de la función menstrual se logra mediante la modificación del estilo de vida, orientación psicológica o acomodación al estrés ambiental. El tratamiento inicial se dirige a conseguir un cambio en el estilo de vida, individualizado en cada paciente. Para mujeres que permanecen amenorreicas, es prudente la valoración periódica del estado reproductor (cada 4-6 meses).

La modificación de la respuesta de estrés mediante terapia cognitivo-conductual es un planteamiento idóneo para aminorar los niveles de estrés endógeno en mujeres con amenorrea hipotalámica. El abordaje se analizó en 16 pacientes con este tipo de amenorrea, aleatorizadas a terapia cognitivo-conductual u observación durante 20 semanas.¹⁷¹ El diseño de la terapia se centraba en actitudes y hábitos relativos a alimentación, ejercicio, imagen corporal, capacidad de resolución de problemas y reducción del estrés. Los resultados fueron alentadores. Alrededor del 88% de las pacientes sometidas a terapia cognitivo-conductual registraron evidencias de ovulación, detectadas solo en el 25% de los casos asignados a observación.¹⁷¹ Estos datos indican que el estrés endógeno es un factor destacado en el desarrollo y mantenimiento de amenorrea hipotalámica y que la modificación de esta respuesta de estrés puede restaurar la menstruación normal.

Si la anovulación persiste durante más de 6 meses o si la reversión de la causa no resulta práctica (p. ej., en deportistas profesionales o bailarinas), un importante problema es el efecto a largo plazo del hipoestrogenismo, en especial sobre el metabolismo óseo. Además de la carencia de estrógenos, la de IGF-1, el hipercortisolismo y los factores nutricionales contribuyen a la pérdida de masa ósea en este trastorno.¹⁷² Sin embargo, los datos epidemiológicos relativos al riesgo de fractura y a los beneficios de la terapia hormonal son escasos.^{162,172} Tomando como base estudios de mujeres en edad reproductiva ovariectomizadas o sometidas a tratamiento de la endometriosis con un agonista de la GnRH, es previsible que la densidad ósea disminuya de manera significativa, incluso en los 6 primeros meses de amenorrea. Dado que estas pacientes son a menudo reacias a tomar medicación, en ocasiones son necesarias valoraciones de la densidad ósea en columna lumbar y fémur, para convencerlas de la necesidad de instaurar una estrogénoterapia sustitutiva. Si la paciente no presenta riesgo de tromboembolia y no fuma, un anticonceptivo oral combinado de dosis baja es una opción razonable. Alternativamente, es posible administrar una combinación diaria de estrógenos equinos conjugados (0,625 mg) y MPA (2,5 mg) como complemento estrogénico. El gestágeno (MPA) solo sirve para prevenir la hiperplasia endometrial.

Cuando la paciente requiere ovulación para quedar embarazada, el enfoque más fisiológico es su inducción con GnRH pulsátil. Desde el punto de vista fisiológico, este es el mejor medio, ya que la causa del estado anovulatorio es la menor secreción de GnRH endógena. La GnRH pulsátil intravenosa (5 μ g/90 min) se ha demostrado eficaz.¹⁷³ El control de las concentraciones séricas de estradiol o del desarrollo folicular puede minimizarse, dado que la respuesta folicular ovárica y la producción de gonadotropina evocan el ciclo menstrual natural. En estas pacientes, la continuación de la GnRH pulsátil o la hCG (1.500 unidades por vía intramuscular cada 3 días hasta un total de 4 dosis) refuerza la función del cuerpo lúteo. El tratamiento con GnRH intravenosa genera tasas de ovulación de en torno al 90%, índices de embarazo de hasta el 30% y tasas de estimulación inferiores al 1% por ciclo terapéutico. Dado que la bomba intravenosa de GnRH no resulta práctica para muchas mujeres, una estrategia alternativa es el uso de FSH recombinante subcutánea para el desarrollo de uno a tres folículos, con inducción de ovulación mediante hCG intramuscular, seguida de soporte lúteo con hCG intramuscular o progesterona en aceite.

Anovulación crónica asociada a trastornos hipofisarios

Las causas de anovulación relacionadas con la hipófisis más habituales se vinculan a hiperprolactinemia, provocada por prolactinomas u otros trastornos funcionales o anatómicos de la hipófisis. Tales alteraciones se relacionan a menudo con desregulación de la secreción de gonadotropina. La hiperprolactinemia y otros trastornos hipofisarios, junto con su relación con la reproducción, se tratan en el capítulo 9.

Anovulación crónica asociada al exceso de andrógenos

El trastorno de la anovulación crónica relacionada con el ovario más común es el SOPQ. Los períodos irregulares, o la amenorrea, y el exceso de andrógenos son las características más frecuentes del SOPQ. Otras etiologías de la anovulación de base ovárica comprenden los tumores ováricos secretores de esteroides y la IOP. El exceso de andrógenos de origen extraovárico (p. ej., por trastornos suprarrenales) se asocia igualmente a la anovulación.

Abordaje de pacientes con exceso de andrógenos

Dos andrógenos naturales son la testosterona, transportada al tejido de destino por la circulación, y la DHT, producida fundamentalmente en dichos órganos. Las concentraciones elevadas de estos andrógenos provocan hirsutismo, es decir, crecimiento capilar excesivo por andrógenos, o virilización, forma más grave de tal exceso. La evidencia emergente también sugiere que el esteroide suprarrenal 11-hidroxiandrostenediona puede convertirse en 11-cetotestosterona y 11-ceto-DHT en tejidos periféricos o tejidos diana.^{174,175} Estos últimos esteroides pueden actuar como andrógenos potentes.^{174,175}

El hirsutismo se define como presencia de pelo terminal (grueso) en localizaciones no frecuentes en mujeres, como las mejillas, sobre el labio superior o el mentón (figs. 17.24A y B). La presencia de pelo en la línea media del tórax es también significativa (fig. 17.24C). La distribución masculina del vello púbico (en forma de triángulo con vértice en el ombligo), el pelo en la cara interna de los muslos y en la línea media de la parte lumbar de la espalda, alcanzando el área interglútea, son patrones de crecimiento capilar compatibles con exceso de andrógenos. Una cantidad moderada de pelo en los antebrazos y en la parte inferior de las piernas puede no ser anómala en sí misma, aunque la paciente a veces la considera indeseable, confundiéndola con hirsutismo. Se dispone de diversos sistemas de cuantificación del hirsutismo. Una de las escalas más detalladas al respecto fue propuesta por Ferriman y Gallwey.¹⁷⁶ Un sistema práctico y clínicamente útil de evaluar cuantitativamente el hirsutismo es registrar el crecimiento capilar mediante dibujos sencillos y fotografías. Estas últimas resultan especialmente precisas a este respecto.

La virilización es una forma más grave de exceso de andrógenos, que comporta tasas de producción de testosterona significativamente superiores. Sus manifestaciones comprenden calvicie temporal, tono de voz grave, disminución del tamaño de las mamas, aumento de la masa muscular, pérdida del contorno corporal femenino e hipertrofia clitorídea (fig. 17.25). Aun con concentraciones de testosterona moderadamente elevadas (< 1,5 ng/ml), la calvicie temporal y la clitorimegalia se registran a menudo durante períodos prolongados (> 1 año) con exceso persistente de andrógenos. Una elevación sustancial de la secreción de andrógenos, como la inducida por neoplasias, da lugar a un cuadro más manifiesto de virilización en pocos meses (v. fig. 17.25).

La medición de la clitorimegalia se emplea para cuantificar la virilización. Una longitud clitorídea de más de 10 mm se considera anómala (v. fig. 17.25), aunque se trata de una magnitud muy variable. El aumento del diámetro clitorídeo es un indicador mucho más sensible de la acción de los andrógenos. Sus valores normales son inferiores a

7 mm en la base del glande (v. fig. 17.25). La definición más precisa de la clitorimegalia se correlaciona con el índice clitorídeo (producto de los diámetros sagital y transversal del glande del clitoris). Un índice clitorídeo superior a 35 mm² es anómalo y presenta correlación estadística con el exceso de andrógenos.¹⁷⁷

Orígenes de los andrógenos

Entre los esteroides C19 naturales, la DHT es un andrógeno biológicamente potente capaz de actuar por medio de los receptores de andrógenos sobre las células de destino. Casi todos los tejidos diana de la testosterona registran actividad de 5 α -reductasa, que convierte la testosterona en DHT, o bien actividad de aromataza, generadora de estradiol de modo intracrina. No hay evidencias convincentes de que los demás esteroides C19, incluidas la androstenediona, la DHEA y el sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS), sean biológicamente activos.

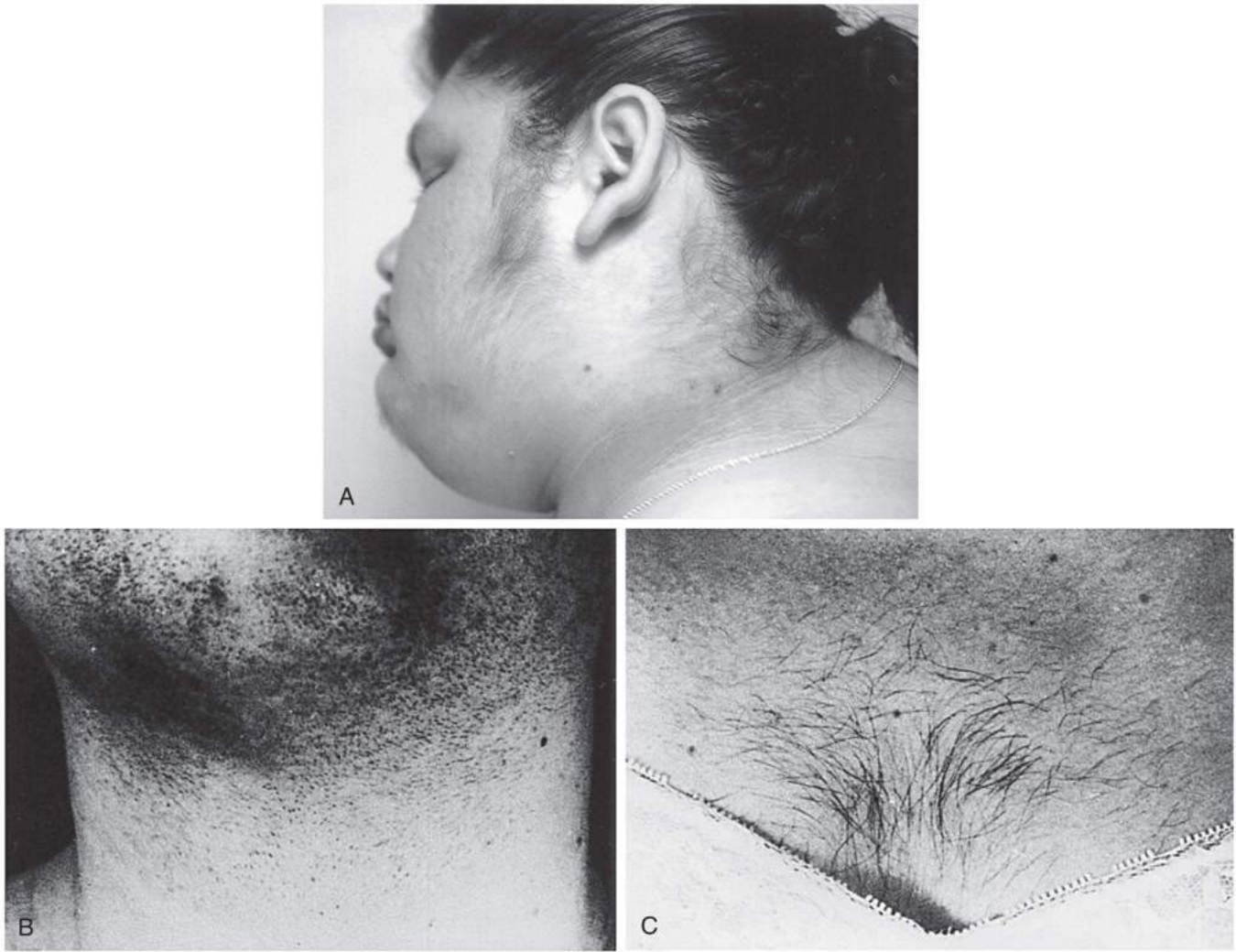
La testosterona en mujeres en edad reproductiva se genera por dos mecanismos principales: secreción directa por parte del ovario, responsable de en torno a un tercio de la producción de testosterona, y conversión del precursor androstenediona en testosterona en tejidos periféricos (extragonadales), responsable de los otros dos tercios (fig. 17.26).¹⁷⁸ Estos tejidos periféricos comprenden la piel y el tejido adiposo. La androstenediona, precursora directa de la testosterona, se forma en el ovario y la glándula suprarrenal. Los esteroides C19 DHEAS y DHEA, de origen suprarrenal, y la DHEA, de origen ovárico, contribuyen indirectamente a la formación de testosterona, convirtiéndose antes en androstenediona, más tarde transformada en testosterona (v. fig. 17.26). La androstenediona es el principal precursor que se convierte directamente en testosterona. La fracción de transformación tisular de androstenediona circulante en testosterona es del orden del 5%, tanto en hombres como en mujeres.

La testosterona pasa a ser un potente esteroide, la DHT, a fin de ejercer efectos androgénicos plenos sobre determinados tejidos, como los de los folículos pilosos y los genitales externos.^{98,115} Esta conversión es catalizada por la enzima 5 α -reductasa y tiene lugar en el hígado, para la producción de DHT sistémica, y en células de actuación del andrógeno, como los fibroblastos cutáneos sexuales, para lograr un efecto endocrino.⁹⁸

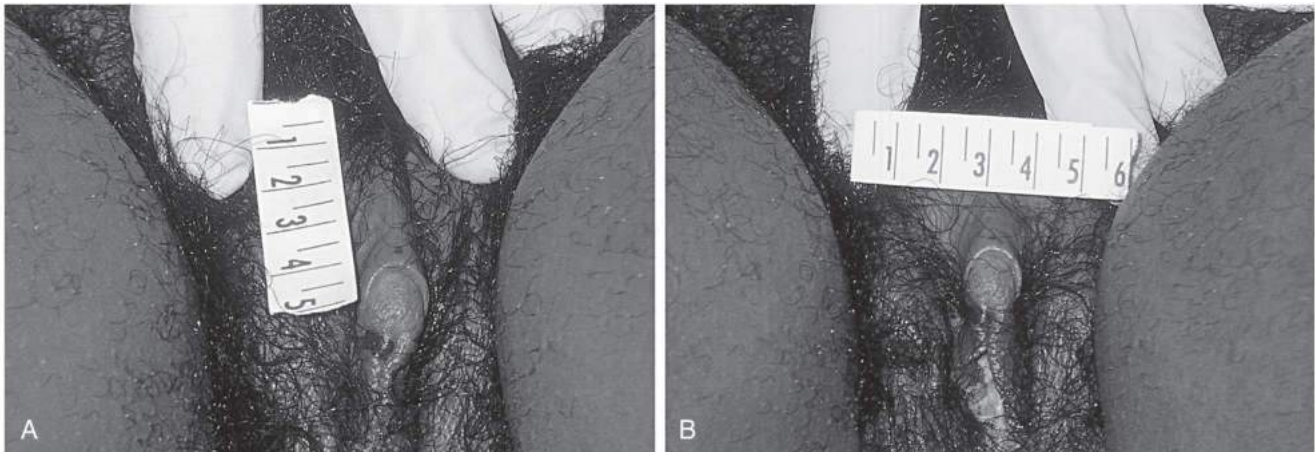
Los efectos androgénicos de la testosterona en tejidos de destino son determinados por el nivel local de la actividad de 5 α -reductasa y el contenido de receptores de andrógenos (v. fig. 17.26). Estos median la acción androgénica en tejidos diana críticos.^{115,179} Otras enzimas locales en dichos tejidos (p. ej., aromataza, 17 β HSD oxidativa) también regulan la acción hormonal, metabolizando la testosterona a androstenediona, inactiva desde el punto de vista androgénico, o a estradiol, un potente estrógeno. Parece existir equilibrio entre la intensa acción androgénica, cuando se forma la DHT, y la reducción de la androgenicidad, cuando se forman esteroides C19 inactivos o estradiol a partir de la testosterona, en tejidos diana y otros tejidos extragonadales. Ello es particularmente significativo en los trastornos dependientes de andrógenos (hirsutismo, virilización) o en trastornos dependientes de estrógenos, como las neoplasias malignas de mama y endometrio (v. figs. 17.19 y 17.26).

Evaluación analítica de la acción de los andrógenos

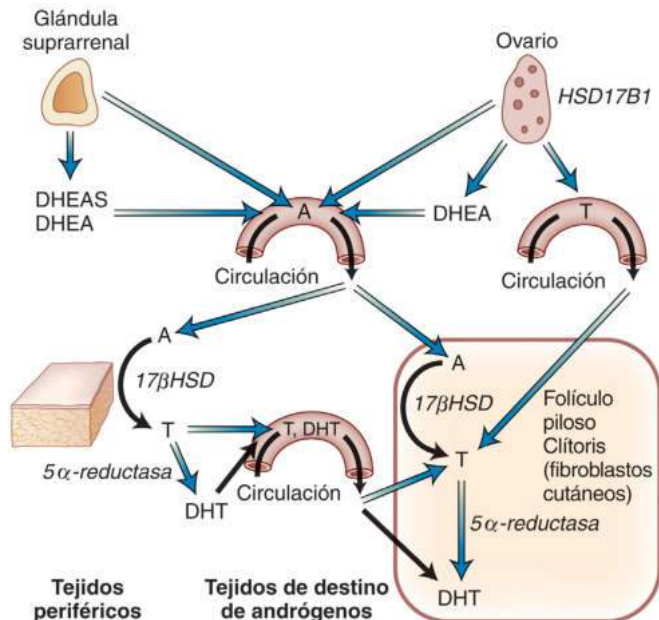
La testosterona circula en tres formas: la que se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), la porción no unida a SHBG pero débilmente asociada a la albúmina y la fracción no unida a SHBG ni a albúmina (testosterona libre o dializable). La testosterona sanguínea disponible para difundirse a los tejidos de destino comprende las fracciones libre y asociada a albúmina y se designa como testosterona biodisponible o no fijada a SHBG. El resto está estrechamente unido a la proteína SHBG.



• **Figura 17.24** Hirsutismo. **A.** Hirsutismo facial leve. **B.** Hirsutismo facial grave (mentón), que requiere afeitado regular. **C.** Hirsutismo grave en el tórax. (**B** y **C**, tomado de Dunaif A, Hoffman AR, Scully RE, et al. The clinical, biochemical and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization. *Obstet Gynecol.* 1985;66:545–552.)



• **Figura 17.25** Clitorimegalia grave por un tumor ovárico secretor de testosterona. **A.** La longitud total del clítoris es de unos 4 cm (normal < 1 cm). **B.** El diámetro transversal del clítoris es de 1,5 cm (normal < 0,7 cm).



• **Figura 17.26** Biosíntesis de andrógenos en mujeres. Dependiendo de la fase del ciclo menstrual o del estado posmenopáusico, el 20-30% de la testosterona (T) es secretada por el ovario. El resto corresponde a la conversión de la androstenediona circulante (A) en T en diversos tejidos periféricos. Tanto la glándula suprarrenal como el ovario contribuyen a la A circulante, directa o indirectamente, dependiendo de la fase del ciclo menstrual o del estado posmenopáusico y de la edad cronológica. La T también se forma localmente en tejidos de destino de los andrógenos. La T se convierte en dihidrotestosterona (DHT), andrógeno biológicamente potente, en tejidos y células de destino. Por ejemplo, la conversión local de T en DHT por la actividad de la 5α-reductasa, mediada por productos de al menos dos genes en fibroblastos cutáneos y folículos pilosos sexuales, desempeña un papel relevante en el aumento de tamaño del clítoris y el hirsutismo. La actividad enzimática de la 17βHSD en tejidos periféricos es inducida por productos proteicos de diversos genes, con funciones solapadas. La HSD17B1 es una proteína diferenciada de la enzima 17βHSD reductiva, codificada por un gen específico que se expresa principalmente en el ovario. DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; 17βHSD, 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa reductiva.

La SHBG es uno de los principales reguladores que determina las cantidades de testosterona circulante fijada y biodisponible que actúan sobre los tejidos de destino. Las alteraciones que disminuyen la unión a SHBG (p. ej., exceso de andrógenos, obesidad, acromegalia, hipotiroidismo, hepatopatía) incrementan la testosterona biodisponible, intensificando el efecto de la testosterona. La SHBG regula asimismo las cantidades circulantes de estradiol biodisponible, por fijación de una fracción significativa de estradiol circulante. Los trastornos que disminuyen las concentraciones de SHBG aumentan el estradiol biodisponible (no fijado a SHBG).

La medición de formas de testosterona no fijadas a SHBG (biodisponibles) se ha recomendado para estados de exceso de andrógenos, a fin de detectar con mayor precisión las manifestaciones sutiles de hirsutismo. Aunque el rendimiento diagnóstico de esta medición es superior al de la testosterona sérica total, la correlación entre esta y la no fijada a SHBG es excelente, por lo que la biodisponible suele predecirse a partir de las concentraciones de testosterona total y SHBG.¹⁸⁰ El objetivo de medir la testosterona sérica es establecer la presencia de exceso de andrógenos circulantes y detectar los valores extremadamente elevados que puede originar una neoplasia secretora de andrógenos.

Las concentraciones séricas de andrógenos normales, en especial las de testosterona libre determinadas por radioinmunoanálisis (RIA)

u otros métodos directos, varían según los laboratorios. Un grupo de investigadores comparó las concentraciones de testosterona libre medidas mediante diálisis de equilibrio con las registradas por RIA directo y con las calculadas a partir del índice de andrógenos libres ($100 \times \text{testosterona}/\text{SHBG}$), un sencillo parámetro que se correlaciona con la concentración de testosterona libre.¹⁸¹ Los valores calculados para esta utilizando el índice de andrógenos libres se correlacionan bien con los obtenidos mediante diálisis de equilibrio. En cambio, las mediciones directas de testosterona libre presentan un sesgo sistemático y una variabilidad aleatoria inaceptablemente altos y no guardan una correlación idónea equiparable a la de los valores de diálisis de equilibrio. Además, el límite inferior de detección fue superior para el RIA directo que para la diálisis o la testosterona libre calculada.¹⁸¹ El médico debe ser consciente de las limitaciones de las mediciones directas de testosterona libre efectuadas sin un control de calidad riguroso.

La medición de las concentraciones de esteroides C19 totales no es necesaria desde el punto de vista clínico en la mayoría de los casos de exceso de andrógenos. La evaluación inicial más útil es la de la concentración sérica de testosterona total. Un valor anómalo en presencia de hirsutismo o virilización se asocia a SOPQ, hipertecosis, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o neoplasia secretora de origen ovárico. La probabilidad de neoplasia se correlaciona de manera aproximada con los valores elevados de testosterona. En función de la presentación clínica, es posible realizar las siguientes valoraciones: 17-hidroxiprogesterona sérica (hiperplasia suprarrenal congénita no clásica), prolactina y TSH séricas (exceso leve de andrógenos asociado a hiperprolactinemia), FSH y LH séricas (relación LH/FSH elevada en el SOPQ), DHEAS sérico (tumores suprarrenales) y pruebas de imagen de ovarios y glándulas suprarrenales (SOPQ y tumores secretores de esteroides).

Causas del exceso de andrógenos

Diversos trastornos inducen exceso de andrógenos. Entre ellos cabe mencionar causas inhabituales, como el exceso de andrógenos yatrógeno o inducido por fármacos, ambigüedad genital congénita (p. ej., formación excesiva de andrógenos en el útero en trastornos del desarrollo sexual 46,XX), y alteraciones específicas del embarazo (p. ej., luteoma gravídico, hiperreacción lútea). Estas causas infrecuentes y otros trastornos de prevalencia relativamente mayor se enumeran en la **tabla 17.2**. En el presente texto, el término *formación de esteroides extraovárica* es sinónimo de formación de esteroides *extraglandular, extragonadal o periférica*.

En conjunto, las prevalencias de los trastornos por exceso de andrógenos fueron las siguientes: 72,1% para el SOPQ (pacientes anovulatorias, 56,6%; pacientes ovulatorias con afectación leve, 15,5%); 15,8% para el hiperandrogenismo idiopático; 7,6% para el hirsutismo idiopático; 4,3% para la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica por deficiencia de 21-hidroxilasa, y 0,2% para tumores secretores de andrógenos.¹⁸²

En la mayoría de los trastornos hiperandrogénicos, el andrógeno se origina a partir de más de una fuente (v. **fig. 17.26**). Por ejemplo, la secreción de testosterona por parte del ovario se incrementa en cierta medida en el SOPQ, aunque el grueso de la testosterona procede de la conversión extraovárica de la androstenediona circulante de origen ovárico, significativamente elevada, en testosterona. Las pacientes con SOPQ también registran producción aumentada de DHEAS, que (tras la conversión periférica en DHEA, posteriormente transformada en androstenediona) contribuye indirectamente a la formación de testosterona extraovárica.

Si el exceso de andrógenos se asocia a amenorrea primaria, ha de mantenerse un elevado índice de sospecha de diferenciación sexual intrauterina anómala. Estos trastornos se tratan en el capítulo 23. Antes de abordar un estudio diagnóstico de mayor alcance del hirsutismo o la virilización, es importante descartar el eventual uso exógeno de

TABLA 17.2 Causas de exceso de andrógenos en mujeres en edad reproductiva**Ováricas**

Síndrome del ovario poliquístico (SOPQ)
Hipertecosis (variante grave del SOPQ)
Tumor ovárico (p. ej., tumor de células de Sertoli-Leydig)

Suprarrenales

Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica
Síndrome de Cushing
Resistencia a glucocorticoides
Tumor suprarrenal (p. ej., adenoma, carcinoma)

Alteraciones específicas del embarazo

Luteoma de la gestación
Hiperreacción lútea
Carencia de aromatas fetal

Otras causas

Hiperprolactinemia, hipotiroidismo
Fármacos (danazol, testosterona, anabolizantes)
Hirsutismo idiopático (testosterona sérica normal en mujeres ovulatorias)
Hiperandrogenismo idiopático (pacientes no incluidas en las otras categorías enumeradas)

andrógenos. Lo más apropiado es pedir a la paciente una lista completa de todos los fármacos, con o sin receta, que toma, incluidos los inyectables. Así suelen obtenerse mejores resultados que preguntando a la paciente si toma algún tipo de andrógeno. Los fármacos que provocan hirsutismo o virilización se relacionan con la testosterona y comprenden esteroides anabolizantes y similares.

La causa identificable más común del exceso de andrógenos es el SOPQ, analizado más adelante en este capítulo. En este epígrafe definiremos primeramente otros trastornos asociados hirsutismo o la virilización. Después se expone una estrategia terapéutica simplificada, aplicable a la mayor parte de los casos de hirsutismo y englobada en las categorías de SOPQ, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica e hirsutismo idiopático.

Hirsutismo idiopático

El *hirsutismo* es definido, subjetivamente, por la presencia en la mujer de crecimiento de pelo terminal, con un patrón de distribución masculino que afecta a la calidad de vida en la medida suficiente como para solicitar atención médica. El hirsutismo debe diferenciarse de la hipertrichosis, en la que el crecimiento capilar excesivo no se limita a áreas dependientes de andrógenos y genera vello o pelo de tipo lanugo. La hipertrichosis se considera un fenotipo no asociado al crecimiento capilar de patrón masculino, siendo poco probable que se modifique mediante los tratamientos conocidos del hirsutismo.

El hirsutismo idiopático (inespecífico) se caracteriza por crecimiento capilar excesivo en ausencia de concentraciones elevadas de andrógenos circulantes en mujeres ovulatorias; es más frecuente en ciertas poblaciones, como las mujeres con antecedentes familiares procedentes de países mediterráneos.¹¹⁵ Se define como hirsutismo cuando se registra en combinación con ciclos menstruales regulares y concentraciones séricas de testosterona normales. El hirsutismo idiopático no se asocia a signos de virilización y sus causas no se conocen a fondo. Se ha sugerido que las mujeres con hirsutismo idiopático registran un significativo aumento de la actividad de la 5 α -reductasa cutánea,¹⁸³ aunque tal correlación no se ha confirmado. Tampoco está claro si una de las isoenzimas de la 5 α -reductasa (de tipos 1 o 2) está implicada en el desarrollo del hirsutismo idiopático.¹¹⁵

Este trastorno se diagnostica en mujeres con hirsutismo,¹¹⁵ función ovulatoria normal y concentraciones de testosterona total o libre normales. Las menstruaciones predecibles cíclicas suelen ser indicativas de ovulación regular. En caso de duda, es posible verificar la función ovulatoria, midiendo la concentración de progesterona el día 7 de la fase lútea, que debe ser de al menos 5 ng/ml. El día 7 de la fase lútea corresponde al día 17 del ciclo para intervalos de 24 días, al día 21 para intervalos de 28 días y al día 28 para intervalos de 35 días. La presencia de oligoovulación o anovulación en mujeres con hirsutismo, una vez descartados posibles trastornos asociados (p. ej., hipotiroidismo, hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica), es compatible con diagnóstico de SOPQ.¹¹⁵ Para excluir posible disfunción tiroidea o hiperprolactinemia, se efectúan mediciones de TSH y prolactina. La concentración basal de 17-hidroxiprogesterona en la fase folicular ha de evaluarse para descartar la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica por deficiencia de 21-hidroxilasa. También debe descartarse el uso de andrógenos exógenos. En resumen, el diagnóstico de hirsutismo idiopático es de exclusión, debiendo descartarse en él la disfunción ovulatoria, las concentraciones elevadas de testosterona circulante y otras causas de exceso de andrógenos.

Tumores secretores de andrógenos del ovario y la glándula suprarrenal

La mayoría de los tumores secretores de andrógenos se desarrollan en el ovario y secretan grandes cantidades de testosterona o de su precursor, la androstenodiona. Entre ellos se cuentan tumores de células de Sertoli-Leydig, tumores de células hiliares, tumores de células lipoides y, menos frecuentemente, tumores de la granulosa-teca. Neoplasias ováricas esteroideogénicamente inertes, como los cistoadenomas epiteliales o los cistoadenocarcinomas, pueden producir factores que estimulan la esteroidogénesis en el estroma ovárico no neoplásico adyacente e inducen producción de cantidades suficientes de precursores de andrógenos, como la androstenodiona, generando un exceso de andrógenos clínicamente detectable. Alrededor del 5% de la androstenodiona se convierte en testosterona en tejidos extraováricos, produciendo en última instancia exceso de andrógenos (v. fig. 17.26).

Los tumores de células de Sertoli-Leydig, que suponen menos del 1% del total de los tumores ováricos sólidos, tienden a aparecer entre la segunda y la cuarta décadas de vida, en tanto que los de células hiliares son más comunes en mujeres posmenopáusicas. Cuando los signos y síntomas de exceso de andrógenos hacen que la paciente solicite atención médica, los tumores de células de Sertoli-Leydig son habitualmente tan grandes que se palpan con facilidad en la exploración pélvica, mientras que los tumores de células hiliares son aún pequeños. En mujeres con cualquiera de estos tumores, la testosterona sérica está sustancialmente elevada. Los tumores de la granulosa-teca generan primordialmente estradiol, aunque a veces producen testosterona.

Los síntomas de exceso de andrógenos de progresión rápida son indicativos de presencia de un tumor secretor de andrógenos, salvo que se constate otro diagnóstico. Tal progresión es característica de los tumores productores de andrógenos, tanto ováricos como suprarrenales, y suele asociarse a signos de defeminización, como pérdida del contorno corporal femenino, aumento de la masa muscular o disminución del tamaño mamario. Mientras el tumor continúa creciendo, se genera más y más testosterona, dando lugar a hirsutismo de desarrollo rápido y virilización progresiva. Los niveles elevados de testosterona sérica se asocian de forma característica con tumores ováricos. Estas alteraciones son mediadas por producción y secreción directa de testosterona por parte del tumor, o por secreción de cantidades importantes de androstenodiona, transformada en testosterona en tejidos extragonadales. Las concentraciones de testosterona provocadas por ciertos tumores ováricos (p. ej., tumores de células de Sertoli-Leydig) son inhibidas por agonistas de la GnRH,¹⁸⁴ por lo

que su uso no sirve para diferenciar una neoplasia de otro estado funcional.

Al interpretar los valores de testosterona, el médico debe estar familiarizado con los intervalos normales que se manejan en el laboratorio clínico utilizado. Un valor equivalente a tres veces el límite superior del intervalo de normalidad (> 2 ng/ml) es indicativo de neoplasia, en particular si los antecedentes clínicos respaldan el diagnóstico. Las concentraciones séricas de testosterona bajas en ocasiones se correlacionan con tumores ováricos virilizantes. En caso de sospecha de tumor secretor de andrógenos, la medición de la androstenediona resulta de utilidad clínica. Una elevación importante de esta no es diagnóstica, pero es congruente con presencia de un tumor ovárico o suprarrenal. Si los valores altos de testosterona se asocian a antecedentes clínicos indicativos del diagnóstico, la ecografía transvaginal realizada con meticulosidad es el medio más sensible para detectar un tumor ovárico.

A diferencia de los tumores secretores de testosterona del ovario, los de la glándula suprarrenal son poco frecuentes. Las células de algunos tumores suprarrenales productores de testosterona se asemejan a las células hiliares ováricas, análogas a las de Leydig. Estas células tumorales producen testosterona y pueden ser estimuladas por la LH o la hCG. En pacientes con adenomas suprarrenales productores de testosterona, la secreción de esta hormona suele disminuir con inhibición con LH y aumentar al proceder a estimulación con hCG. También se han notificado casos de carcinomas suprarrenales secretores de testosterona.¹⁸⁵

Los tumores suprarrenales virilizantes suelen secretar grandes cantidades de DHEA, DHEAS y androstenediona y, en ellos, la testosterona se produce generalmente por conversión extraovárica de estos precursores. Las concentraciones séricas de DHEAS están sustancialmente elevadas en la mayoría de las pacientes con tumores suprarrenales virilizantes.¹⁸⁶ Si sus valores superan los $8 \mu\text{g/ml}$, es necesario obtener imágenes de tomografía computarizada (TC) o RM. En ocasiones, las concentraciones altas de DHEAS se asocian a anomalías funcionales, como hiperplasia suprarrenal congénita, provocada por un defecto enzimático, o a estado suprarrenal hiperfuncional idiopático, habitualmente asociado a SOPQ. Tales circunstancias explican los posibles resultados negativos en la TC o la RM, que justifican ulteriores investigaciones.

Las concentraciones de diversos esteroides suprarrenales, incluidos los corticosteroides, están elevadas, con diferentes combinaciones, en presencia de un tumor suprarrenal. No es posible definir un patrón hormonal en particular que defina el tumor suprarrenal,¹⁸⁶ aunque concentraciones séricas muy altas de DHEAS ($> 8 \mu\text{g/ml}$) son a veces indicativas de su existencia. Los tumores virilizantes ováricos son mucho más comunes que los de origen suprarrenal. Si la presentación es compatible con un tumor secretor de andrógenos y los ovarios aparecen normales en la ecografía transvaginal, ha de procederse a una evaluación por imagen de las glándulas suprarrenales.

Las concentraciones de testosterona equivalentes a tres veces el límite superior del intervalo de normalidad (> 2 ng/ml), junto con las de DHEAS superiores a $8 \mu\text{g/ml}$, se han empleado tradicionalmente como referencia para indagar si el exceso de andrógenos se debe a una neoplasia ovárica o suprarrenal. Estos valores se toman solo como referencias de orientación, no como pautas normativas, ya que son frecuentes las excepciones. En primer término, dado que los tumores secretan andrógenos de manera episódica, es posible que sean necesarias varias mediciones para detectar una concentración significativamente alta.¹⁸⁷ Como segundo factor, otros esteroides precursores también están a menudo elevados (en especial la androstenediona), por lo que su medición debe ser tenida en cuenta. En tercer lugar, ciertos tumores inducen elevaciones leves del DHEAS y de testosterona. Incluso los incrementos escasos en mujeres posmenopáusicas son altamente sospechosos de posible tumor secretor de andrógenos. Asimismo, un incremento importante de las concentraciones séricas de testosterona se observa a veces en mujeres con hipertecosis ovárica grave (una variante grave del SOPQ), en ausencia de tumor.

La virilización de inicio reciente y duración breve justifica una investigación inmediata, aun con elevaciones reducidas de testosterona y DHEAS. Con optimización de las técnicas de imagen —ecografía vaginal para el ovario y ecografía abdominal, TC y RM para las glándulas suprarrenales— es posible diagnosticar tumores ováricos y suprarrenales, incluso de pequeñas dimensiones. Si no se localiza ninguna neoplasia, se ha demostrado la utilidad de las pruebas de imagen ováricas o suprarrenales tras administración intravenosa de yodometilnorcolesterol radiomarcado (NP59), que detectan tumores productores de esteroides activos.¹⁸⁸ Estas pruebas diagnósticas han de plantearse de manera agresiva antes de la exploración quirúrgica de un tumor sospechado.

El médico debe preguntarse si un tumor ovárico o suprarrenal detectado por imagen es la causa real del exceso de andrógenos antes de recurrir a su resección quirúrgica. En ocasiones, un quiste lúteo hemorrágico en el ovario se asemeja a un tumor secretor de andrógenos, o bien una mujer con exceso de andrógenos presenta un incidentaloma suprarrenal, que no secreta andrógenos. A veces, el cateterismo venoso ovárico o suprarrenal selectivo intraoperatorio se considera como último recurso, con objeto de detectar gradientes esteroideos significativos, antes de la exploración quirúrgica para abordar un pequeño tumor suprarrenal u ovárico, en especial si el cuadro clínico es incierto.¹⁸⁹

Trastornos suprarrenales no neoplásicos y exceso de andrógenos

Ciertos trastornos suprarrenales, como la hiperplasia suprarrenal congénita clásica, el síndrome de Cushing y la resistencia a glucocorticoides, generan exceso de andrógenos relacionado con sobreproducción de precursores de la testosterona en la glándula suprarrenal. Dichos trastornos se tratan en otra parte de este texto. En este capítulo se analiza la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica.

El diagnóstico y la prevalencia de la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita continúan siendo objeto de debate, aunque se ha constatado claramente que el trastorno existe. Otros términos utilizados para describir este síndrome son hiperplasia suprarrenal de inicio tardío, de la edad adulta, atenuada, incompleta o críptica. Esta forma de hiperplasia obedece a carencia parcial en la actividad de la 21-hidroxilasa. Aunque las carencias de 11 β -hidroxilasa y 3 β HSD pueden provocar el trastorno, los defectos en la 21-hidroxilasa son responsables de más del 90% de los casos.¹⁹⁰

La presentación clínica es casi idéntica a la del SOPQ. La prevalencia de este trastorno varía en virtud de los antecedentes étnicos y, según los diferentes investigadores, lo hace dentro de amplios márgenes. La presentación característica consiste en sangrado uterino anovulatorio e hirsutismo de inicio puberal. Estos individuos nacen con genitales normales, no presentan pérdida salina, y muchos tienen pubarquia prematura y crecimiento lineal acelerado con edad ósea avanzada. Las pacientes con ascendencia procedente del norte de Europa registran baja frecuencia de este síndrome, mientras que las de origen judío askenazí, hispano o centroeuropeo exhiben prevalencias muy superiores.¹⁹¹ En pacientes con exceso de andrógenos pertenecientes a grupos étnicos de alto riesgo se han de efectuar las pertinentes pruebas de detección selectiva. (Véase el capítulo 15 para una exposición completa.)

En pacientes anovulatorias, estas se inician con medición, cualquier día del ciclo, de la concentración sérica de 17-hidroxiprogesterona a las 8 de la mañana. Aunque la mayor parte de las mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica son anovulatorias, algunas presentan períodos regulares e hirsutismo de inicio puberal o infertilidad idiopática y aborto espontáneo frecuente.¹⁹⁰ Si en una paciente ovulatoria, se sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica en virtud de la presentación clínica, es necesario medir la 17-hidroxiprogesterona sérica a las 8 de la mañana durante la fase folicular, ya que en mujeres ovulatorias los valores de esta hormona son superiores en la fase lútea.¹⁹⁰ Una concentración menor de 2 ng/ml descarta de modo fiable este diagnóstico.¹⁹⁰

El diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica se establece cuando la 17-hidroxiprogesterona basal es mayor de 10 ng/ml, sin que, en estos casos, se requieran otras pruebas. Los valores comprendidos entre 2 y 810 ng/ml se consideran elevados, pero no diagnósticos de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica. Por ejemplo, las mujeres sin la enfermedad o afectadas por SOPQ pueden también presentar concentraciones basales de 17-hidroxiprogesterona comprendidas dentro de este intervalo indeterminado.¹⁹⁰ En tales circunstancias, la prueba de estimulación con ACTH sirve para diferenciar la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica del SOPQ.¹⁹⁰ Una elevación de la 17-hidroxiprogesterona de hasta al menos 10 ng/ml 60 min después de una inyección intravenosa de ACTH se considera diagnóstica de hiperplasia suprarrenal no clásica.¹⁹² Una concentración basal de esta hormona comprendida en el intervalo de entre 2 y 10 ng/ml se vincula a mayor probabilidad de este tipo de hiperplasia. Por ejemplo, una concentración de 17-hidroxiprogesterona a las 8 de la mañana superior a 4 ng/ml presenta una sensibilidad del 90% para el diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica.¹⁹⁰

En casos de exceso de andrógenos perteneciente a un grupo étnico de alto riesgo, la concentración basal de 17-hidroxiprogesterona debe medirse a las 8 de la mañana. Es necesario proceder a la determinación del valor basal de la hormona en pacientes con pubertad prematura o con exceso de andrógenos iniciando en la pubertad temprana, en mujeres con hirsutismo o virilización progresivas y en pacientes con significativos antecedentes familiares de exceso de andrógenos grave.

Pruebas analíticas que facilitan el diagnóstico diferencial del exceso de andrógenos

Se dispone de algoritmos para el diagnóstico diferencial de la anovulación asociada a hirsutismo, virilización o ambos. Las características clínicas relevantes son de capital importancia para orientar las pruebas analíticas. Las principales son el momento del inicio y la gravedad de los signos y la rapidez con la que progresan. El exceso de andrógenos de evolución rápida supone presencia de un tumor secretor de andrógenos, salvo que se demuestre otra cosa. La posibilidad de presencia de dicho tumor se ve acentuada en mujeres posmenopáusicas o en mujeres en edad reproductiva con antecedentes recientes de períodos cíclicos predecibles. La hipertecosis ovárica, variante grave del SOPQ, también genera exceso de andrógenos, que puede progresar con celeridad, en especial en el momento de la pubertad prevista. El exceso de andrógenos que se manifiesta al comenzar la pubertad es indicativo de SOPQ o hiperplasia suprarrenal congénita no clásica.

La prueba inicial más útil para evaluar el exceso de andrógenos es la determinación de la concentración sérica de testosterona total (tabla 17.3). En la mayoría de las mujeres ovulatorias sanas, los valores de testosterona son inferiores a 0,6 ng/ml, aunque varían entre laboratorios. En las afectadas de hirsutismo idiopático, las menstruaciones son cíclicas y las concentraciones de testosterona, normales. En este grupo no se precisan más pruebas de exceso de andrógenos.

Cuando la testosterona está aumentada en una mujer anovulatoria, han de determinarse las concentraciones séricas de TSH y prolactina, a fin de descartar la anovulación asociada a hiperprolactinemia. La ecografía de los ovarios también ayuda a identificar un tumor ovárico o los ovarios poliquísticos. Si los antecedentes étnicos de la paciente (de origen judío askenazí, hispano o centroeuropeo), el inicio del hirsutismo (en la pubertad) o los antecedentes familiares apuntan a una posible forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita, es preciso medir la 17-hidroxiprogesterona sérica basal a las 8 de la mañana. Entre las causas poco frecuentes de exceso de andrógenos se cuentan tumor suprarrenal, síndrome de Cushing, y resistencia a glucocorticoides. El DHEAS sérico y las pruebas de

TABLA 17.3 Pruebas analíticas para el diagnóstico diferencial del exceso de andrógenos

Pruebas iniciales

Testosterona total
Prolactina
Hormona estimulante de la tiroides

Otras pruebas basadas en la presentación clínica^a

17-hidroxiprogesterona (8 de la mañana)
17-hidroxiprogesterona 60 min después de ACTH intravenosa
Cortisol (8 de la mañana) tras 1 mg de dexametasona por la noche
DHEAS
Androstenodiona
Estudios de imagen de los ovarios (ecografía transvaginal)
Estudios de imagen de las glándulas suprarrenales (ecografía abdominal, TC, RM)
Imagen nuclear tras administración intravenosa de colesterol radiomarcado

^aVéase el texto.

ACTH, hormona adrenocorticotropa; DHEAS, sulfato de deshidroepiandrosterona; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

imagen suprarrenal son necesarios para valorar la presencia o ausencia de un tumor suprarrenal. La TC, la RM o la ecografía abdominal se emplean para evaluar las glándulas suprarrenales, seleccionando una u otra en función de los conocimientos y la experiencia del laboratorio de radiología local. Pueden efectuarse pruebas de detección de síndrome de Cushing y resistencia a glucocorticoides para indagar posibles causas suprarrenales inhabituales de exceso de andrógenos (v. capítulo 15).¹⁹³

La mayoría de las mujeres con anovulación crónica e hirsutismo leve o moderado de inicio puberal quedan encuadradas en la categoría del SOPQ. En general, presentan concentraciones de testosterona altas-normales o ligeramente elevadas y pueden no presentar ninguna otra anomalía analítica. Después de descartar otros diagnósticos por pruebas analíticas o criterios clínicos, es posible establecer el de SOPQ.

Tratamiento del hirsutismo

El tratamiento del exceso de andrógenos ha de enfocarse hacia su causa específica y hacia la inhibición de la secreción anómala de dichos andrógenos. Las neoplasias justifican la intervención quirúrgica y no se analizan con mayor detalle en este capítulo. En la hipertecosis ovárica, es posible intentar inicialmente su supresión con un análogo de la GnRH. No obstante, la ovariectomía bilateral puede ser necesaria para controlar el exceso de andrógenos provocado por la hipertecosis (v. análisis más adelante). Las pacientes con enfermedad suprarrenal son tratadas específicamente. Para el síndrome de Cushing, el tratamiento se correlaciona con el origen del hipercortisolismo. En el abordaje del exceso de andrógenos asociado a hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, se emplea un antiandrógeno (p. ej., espironolactona) combinado con un anticonceptivo oral. Aunque es posible considerar el uso de un glucocorticoide, en particular si se desea la fertilidad, las dosis necesarias de estos medicamentos para inhibir las suprarrenales producen síntomas y signos de exceso de glucocorticoides en tratamientos a largo plazo. Por consiguiente, la combinación de anticonceptivo oral más espironolactona es preferible para abordar el exceso de andrógenos si la paciente responde al tratamiento con disminución del hirsutismo. Más adelante en este capítulo se revisan varios tipos de fármacos empleados contra el exceso de andrógenos y el hirsutismo.

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales reducen la testosterona circulante y los precursores de andrógenos por reducción de las concentraciones de LH y estimulación de las de SHBG, atenuando el hirsutismo en pacientes hiperandrogénicas.¹¹⁵ Los anticonceptivos orales aminoran los andrógenos circulantes en casos de SOPQ y desarrollan una acción sinérgica con los efectos de los antiandrógenos. Además, estos anticonceptivos mejoran los resultados del tratamiento antiandrógenos del hirsutismo idiopático o la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica. Es aconsejable administrar un anticonceptivo oral que contenga 30 o 35 µg de etinilestradiol para lograr una inhibición eficaz de la LH.¹¹⁵ Un metaanálisis reveló que el tratamiento con anticonceptivos orales durante 6 meses reducía las puntuaciones de Ferriman-Gallwey para el hirsutismo en un promedio del 27%.¹⁹⁴

Espironolactona

El bloqueante de andrógenos más usado para tratar el hirsutismo en EE. UU. es la espironolactona, antagonista de la aldosterona, estructuralmente relacionado con los gestágenos. El fármaco es eficaz frente al crecimiento capilar anómalo asociado a SOPQ, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o hirsutismo idiopático. El tratamiento con espironolactona durante 6 meses disminuye las puntuaciones de Ferriman-Gallwey para el hirsutismo en una media del 38,4%.

Dado que la espironolactona actúa a través de mecanismos distintos de los de los anticonceptivos orales, la eficacia global mejora al combinar ambos medicamentos en pacientes con hirsutismo, incluidas las afectadas por SOPQ, hirsutismo idiopático o hiperplasia suprarrenal congénita no clásica. Además de inhibir la esteroidogénesis y actuar como antagonista de los andrógenos, la espironolactona ejerce un significativo efecto inhibitorio de la actividad de la 5α-reductasa.^{115,195} Estudios experimentales básicos y varios análisis clínicos han confirmado la eficacia de la espironolactona frente al hiperandrogenismo e indican que su principal efecto se relaciona con su capacidad para bloquear la producción y la acción de andrógenos periféricos.¹¹⁵

Las dosis del fármaco utilizadas en los estudios clínicos han oscilado entre 50 y 400 mg/día. Aunque dosis de 100 mg/día suelen ser eficaces contra el hirsutismo, otras superiores (200-300 mg/día) son preferibles en casos de hirsutismo extremo o de obesidad pronunciada.^{115,195} La dosis inicial recomendada es de 100 mg/día, con incrementos graduales de 25 mg/día cada 3 meses hasta 200 mg/día, en función de la respuesta. Esta pauta es útil para minimizar efectos secundarios como gastritis, piel seca y anovulación. En pacientes con función renal normal, casi nunca se observa hiperpotasemia. La hipotensión es inhabitual, salvo en mujeres de edad avanzada. El control de los electrolitos y la presión arterial es obligado en las 2 primeras semanas para cada nivel posológico. Los ajustes de la dosis solo deben efectuarse después de entre 3 y 6 meses, como con otros antiandrógenos, a fin de valorar los lentos cambios del ciclo capilar.

Las pacientes suelen experimentar un efecto diurético inicial transitorio. Algunas mujeres con ciclos normales refieren irregularidad menstrual cuando toman espironolactona; ello se soluciona con un ajuste posológico a la baja o con adición de un anticonceptivo oral. El mecanismo del sangrado anómalo es incierto. En mujeres con oligomenorrea, como las que padecen SOPQ, es posible el restablecimiento de la menstruación normal. Este cambio puede obedecer en parte a la alteración de las concentraciones de andrógenos circulantes. La disminución de las concentraciones de LH solo se ha notificado de modo ocasional.¹⁹⁶ Otra consideración importante es el potencial efecto feminizante intrauterino de este antiandrógeno en los genitales de un feto 46,XY. A mujeres que toman espironolactona siempre debe prescribíseles una anticoncepción eficaz.

Acetato de ciproterona

El acetato de ciproterona es un derivado del acetato de 17-hidroxiprogesterona con pronunciadas propiedades gestágenas. Actúa como

antiandrógeno, compitiendo con la DHT y la testosterona por la unión al receptor de andrógenos. Hay también evidencias de que el acetato de ciproterona y el etinilestradiol combinados inhiben la actividad de la 5α-reductasa en la piel.¹⁹⁷ El acetato de ciproterona no se comercializa en EE. UU., aunque se ha empleado en otros países. Suele administrarse en dosis diarias de 50 a 100 mg entre los días 5 y 15 del ciclo terapéutico. Dado su bajo metabolismo, se administra al principio del ciclo de tratamiento. Cuando se añade etinilestradiol, este suele administrarse en dosis de 50 µg entre los días 5 y 26. Esta pauta es necesaria para el control menstrual y suele designarse como *régimen secuencial inverso*. En el tratamiento del hirsutismo, el acetato de ciproterona en dosis de 50 a 100 mg/día, combinadas con etinilestradiol en dosis de 30 a 35 µg/día, es tan eficaz como la combinación de espironolactona (100 mg/día) y un anticonceptivo oral.¹¹⁵ En dosis bajas (2 mg), el acetato de ciproterona se ha empleado como anticonceptivo oral en combinación diaria con 50 o 35 µg de etinilestradiol. Este régimen es sobre todo adecuado para formas leves de hiperandrogenismo.¹¹⁵

Finasterida

La finasterida inhibe la actividad de la 5α-reductasa y se ha usado principalmente para tratar la hiperplasia prostática, aunque también se emplea contra el hirsutismo.^{198,199} Con dosis de 5 mg/día, se observa una significativa mejora de este tras 6 meses de tratamiento, sin efectos secundarios relevantes. En mujeres con hirsutismo, la disminución de las concentraciones de DHT circulante es escasa y no puede emplearse para el control del tratamiento. Aunque este régimen terapéutico eleva los valores de testosterona, los de SHBG no se ven afectados.¹⁹⁸ Un metaanálisis puso de manifiesto que 6 meses de tratamiento con finasterida reducían las puntuaciones de Ferriman-Gallwey para el hirsutismo en una media de un 20,3%.¹⁹⁴

La finasterida inhibe fundamentalmente la 5α-reductasa tipo 2. Debido a que el hirsutismo es consecuencia de los efectos combinados de los tipos 1 y 2, este fármaco es efectivo solo parcialmente. Aunque no se dispone de una experiencia prolongada con él, una de sus potenciales ventajas es su perfil benigno de efectos secundarios. Un estudio mostró eficacia con tratamiento del hirsutismo durante 1 año.²⁰⁰ También se ha notificado que la finasterida es menos eficaz que la espironolactona en cuanto a reducción del hirsutismo en mujeres.¹¹⁵ Sin embargo, la finasterida en dosis de 5 mg/día durante períodos prolongados es una opción útil, por su buen perfil de efectos secundarios y su buena tolerancia por parte de las pacientes. Al igual que la espironolactona, la finasterida provoca ambigüedad genital congénita en un feto 46,XY, por lo que durante su uso se ha de aplicar una anticoncepción eficaz.

Flutamida

La flutamida es un potente antiandrógeno empleado en el tratamiento del cáncer de próstata, que también se ha demostrado eficaz contra el hirsutismo.^{201,202} La puntuación media de Ferriman-Gallwey se reduce en un 41,3%.¹⁹⁴ No obstante, ocasionales casos de hepatotoxicidad grave hacen que este fármaco no resulte apropiado para el tratamiento del hirsutismo.²⁰³

Metformina y tiazolidinedionas

Puesto que el SOPQ se asocia con frecuencia a resistencia a la insulina, en este trastorno se han empleado medicamentos que mitigan tal resistencia.¹¹⁰ La metformina (1.500-2.700 mg/día) administrada durante 6 meses reduce significativamente el hirsutismo, en un 19,1% de los casos, según estableció el sistema de puntuación de Ferriman-Gallwey.¹⁹⁴ En adolescentes obesas con SOPQ, la metformina, combinada con modificación del estilo de vida (dieta con un déficit de 500 kcal/día y 30 min/día de ejercicio) y con anticonceptivos orales, redujo la concentración de testosterona total y la circunferencia de cintura.²⁰⁴ Las tiazolidinedionas (4 mg/día de rosiglitazona o 30 mg/día

de pioglitazona) también aminoraron significativamente las puntuaciones de Ferriman-Gallwey de modo significativo.¹⁹⁴ Estos estudios indicaron que los fármacos sensibilizadores frente a la insulina pueden usarse para tratar el hirsutismo del SOPQ, sobre todo en mujeres que no desean emplear otros medicamentos orales.

Modificación del estilo de vida

En adolescentes obesas con SOPQ, la modificación del estilo de vida (dieta con un déficit de 500 kcal/día y 30 min/día de ejercicio) por sí sola indujo una disminución del 59% en la relación testosterona/SHBG, con una elevación del SHBG del 122%.²⁰⁴ Es conveniente recomendar dieta y un programa de ejercicio moderado como parte del abordaje del hirsutismo, en particular en mujeres obesas.

Estrategia terapéutica global para el hirsutismo

Los medicamentos mencionados en los epígrafes anteriores pueden ser eficaces como tratamientos individuales. Las pacientes con las formas más comunes de hirsutismo (SOPQ, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o hirsutismo idiopático) a menudo son tratadas inicialmente con dos fármacos combinados, uno que inhibe el ovario (p. ej., un anticonceptivo oral) y otro que actúa contra la acción extraovárica (periférica) de los andrógenos (p. ej., espironolactona). Un anticonceptivo oral con 30-35 µg de etinilestradiol combinado con espironolactona (100 mg/día) es el tratamiento inicial de elección. Incluso en casos de hirsutismo idiopático, la adición de un anticonceptivo oral al antiandrogénico espironolactona mejora la eficacia y evita el sangrado anómalo. Cuando solo hay síntomas menores de hirsutismo, un anticonceptivo oral solo es apropiado como primer abordaje. La modificación del estilo de vida moderada (dieta con un déficit de 500 kcal/día y 30 min/día de ejercicio) ha de formar parte del tratamiento del hirsutismo en pacientes obesas.

Dado que la fase de crecimiento capilar corporal dura de 3 a 6 meses, no es previsible que se registre una respuesta antes de 6 meses desde la instauración del tratamiento. Para valorar los cambios en el crecimiento capilar han de utilizarse medios objetivos. Los sistemas de puntuación y evaluación de los tallos del pelo anágenos resultan difíciles de aplicar; el método más simple y objetivo consiste en tomar fotografías. Es posible que las pacientes no sean conscientes de los cambios, salvo que les sean mostrados mediante mediciones objetivas. Las imágenes de la cara y de ciertas partes de la línea media corporal tomadas antes y durante el tratamiento resultan especialmente útiles para animar a la paciente a continuar y a mejorar el cumplimiento.

La inhibición de la producción y la acción de los andrógenos afecta solo al crecimiento de nuevos pelos. Los pelos gruesos ya existentes han de eliminarse por medios mecánicos. El arrancamiento con pinzas, la depilación a la cera y el afeitado no son eficaces y causan irritación, foliculitis y pelos encarnados. La electrólisis y la depilación láser son los métodos más eficaces y preferidos.¹¹⁵

La mayor parte de las pacientes con SOPQ, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o hirsutismo idiopático responden a esta estrategia en el plazo de 1 año, aunque se las debe alentar para que la prolonguen hasta 2 años. Después, dependiendo de los deseos y la respuesta clínica de las pacientes, el abordaje puede interrumpirse, procediendo a la reevaluación. Para mantener a raya el hirsutismo muchas veces es necesario el tratamiento continuo. Eliminado el origen de la virilización, es posible derivar a las pacientes con clitorimegalia a cirugía de reducción clitorídea.

Síndrome del ovario poliquístico

El SOPQ es la forma más común de anovulación crónica asociada a exceso de andrógenos; afecta a entre el 5 y el 10% de las mujeres en edad reproductiva.²⁰⁵ Su diagnóstico se establece por exclusión de otros trastornos hiperandrogénicos (p. ej., hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, tumores secretores de andrógenos, hiper-

prolactinemia) en mujeres con anovulación crónica y exceso de andrógenos.²⁰⁵

En los años reproductivos, el SOPQ se asocia a una importante morbilidad relacionada con la reproducción, por infertilidad, sangrado uterino irregular e incremento de los abortos espontáneos. El endometrio de la paciente con SOPQ debe evaluarse por biopsia, porque la estimulación con estrógenos sin oposición a largo plazo aumenta el riesgo de cáncer endometrial. El SOPQ también se asocia a un incremento de los factores de riesgo metabólico y cardiovascular.²⁰⁶ Tales riesgos se vinculan a la resistencia a la insulina y se agravan con la obesidad, aunque la resistencia a la insulina también afecta a mujeres no obesas con SOPQ.¹¹¹

El SOPQ se considera un trastorno heterogéneo, con causas multifactoriales. El riesgo de padecerlo aumenta significativamente con antecedentes familiares de anovulación crónica y exceso de andrógenos. Este trastorno complejo puede heredarse según un patrón poligénico.^{207,208}

Perspectiva histórica

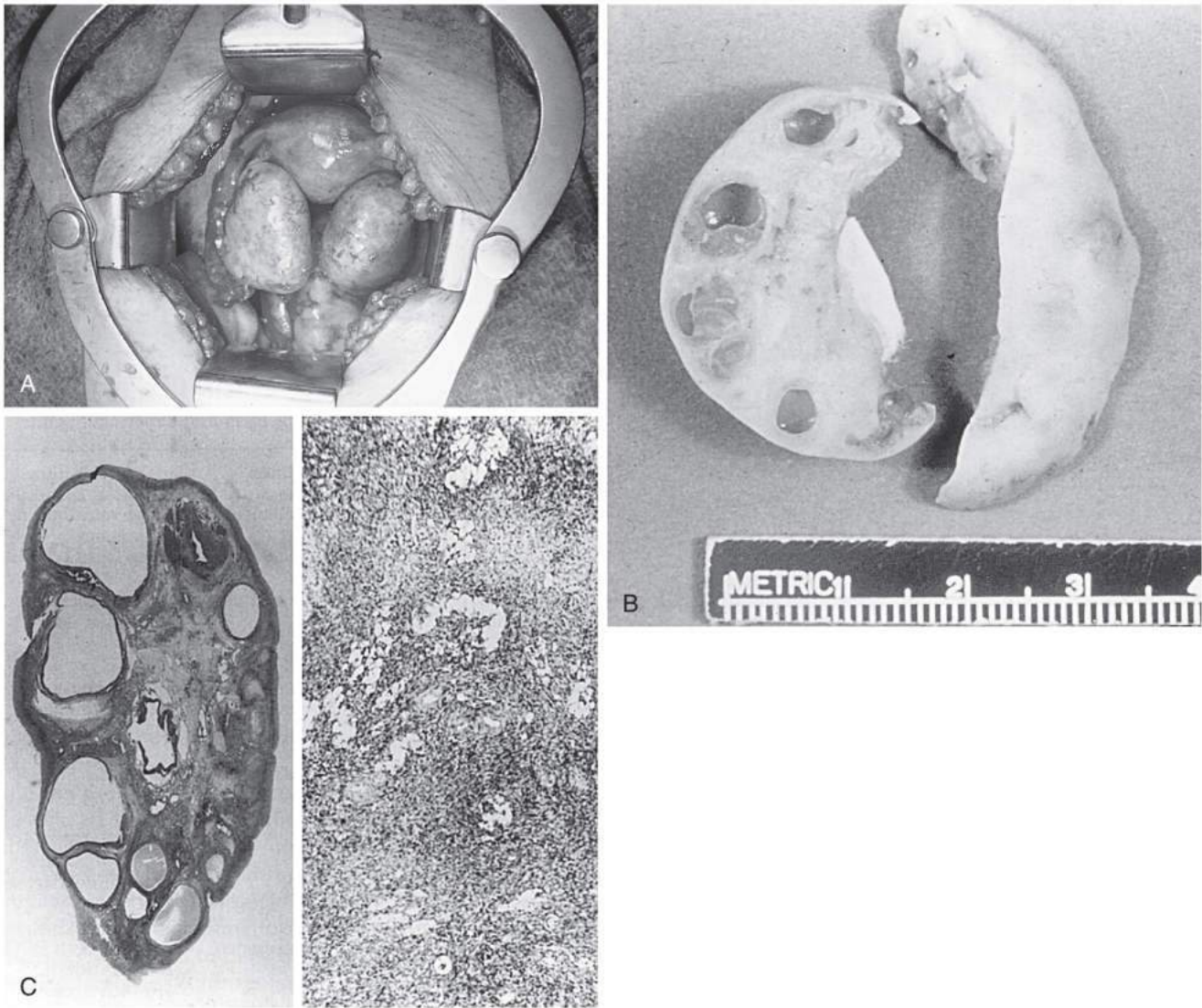
En sus innovadores estudios, Stein y Leventhal describieron una asociación entre la presencia de ovarios poliquísticos bilaterales y signos de amenorrea, oligomenorrea, hirsutismo y obesidad (fig. 17.27).²⁰⁹ En su época, estos signos estaban estrictamente vinculados al diagnóstico de lo que después se llamaría *síndrome de Stein-Leventhal*. Estos investigadores también comunicaron los resultados de la resección en cuña bilateral ovárica, en la que al menos la mitad de cada ovario fue extirpada para abordar el SOPQ. La mayoría de sus pacientes vieron restablecida la menstruación y consiguieron quedar embarazadas tras la resección. El mecanismo exacto del efecto terapéutico de la extirpación o la destrucción de parte del tejido ovárico aún no se conoce bien.

Del trabajo original de Stein y Leventhal se dedujo un defecto ovárico primario. Ulteriores estudios clínicos, morfológicos, hormonales y metabólicos descubrieron numerosas patologías subyacentes, introduciéndose el término *síndrome del ovario poliquístico* para reflejar la heterogeneidad del trastorno. Uno de los más significativos descubrimientos relativos a la fisiopatología del SOPQ fue la identificación de una forma específica de resistencia a la insulina con hiperinsulinemia asociada.^{111,209}

Diagnóstico del síndrome del ovario poliquístico y pruebas analíticas

Uno de los rasgos más relevantes del SOPQ son los antecedentes de disfunción ovulatoria de inicio puberal (con amenorrea, oligomenorrea u otras formas de sangrado uterino irregular). Los antecedentes claros de menstruación cíclica predecible comenzada en la menarquia hacen improbable el diagnóstico de SOPQ. La resistencia a la insulina adquirida, asociada a ganancia de peso significativa o de causa desconocida, puede provocar un cuadro clínico de SOPQ en mujeres con antecedentes de función ovulatoria previamente normal. El hirsutismo se desarrolla antes de la pubertad o en la adolescencia, o bien no se manifiesta hasta la tercera década de vida. Seborrea, acné y alopecia son otros signos clínicos habituales del exceso de andrógenos. En casos extremos de hipertecosis ovárica (variante grave del SOPQ), se registra clitorimegalia. Sin embargo, la progresión rápida de síntomas androgénicos y virilización es inusual. Algunas mujeres nunca experimentan signos de exceso de andrógenos, debido a diferencias en la sensibilidad de los tejidos de destino a los andrógenos.¹¹⁵ La infertilidad relacionada con la anovulación es a veces el único síntoma de presentación.

Durante la exploración física, es esencial indagar y documentar posibles signos de exceso de andrógenos (hirsutismo, virilización o ambos), resistencia a la insulina (acantosis *nigricans*; fig. 17.28) y presencia de acción estrogénica sin oposición (pliegues vaginales bien desarrollados y elásticos, moco cervicouterino transparente), a fin de certificar el diagnóstico de SOPQ. Ninguno de los signos es



• **Figura 17.27** Ovarios poliquísticos. **A.** Hallazgos operatorios de los ovarios poliquísticos hipertrofiados clásicos. El útero es adyacente a los ovarios aumentados de tamaño. **B.** Ovario poliquístico seccionado con numerosos folículos. **C.** Corte histológico de un ovario poliquístico con múltiples quistes foliculares subcapsulares e hipertrofia estromal, a bajo aumento (*izquierda*). A gran aumento ($\times 100$), se observan islas de células de la teca en el estroma (*derecha*). Esta alteración morfológica, llamada *hipertecosis estromal*, parece correlacionarse directamente con las concentraciones de insulina circulante. (**C**, tomado de Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774–800. Copyright © 1997 de la Endocrine Society.)

específico de este síndrome, y cualquiera de ellos puede asociarse a las alteraciones consideradas en el diagnóstico diferencial de SOPQ (tabla 17.4).

Anteriormente, el SOPQ se definía siguiendo las directrices de una conferencia de expertos patrocinada por los National Institutes of Health (NIH) en 1990, designando el trastorno en función de la inclusión de hiperandrogenismo o hiperandrogenemia (o ambos), y oligoovulación, y la exclusión de trastornos por exceso de andrógenos conocidos y anovulación (tabla 17.5).^{210,211} Otra conferencia de expertos reunida en Rotterdam en 2003 definió el SOPQ, una vez descartados los trastornos relacionados, en virtud de la presencia de dos de las tres características siguientes: oligoovulación o anovulación, signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo (o ambos) y ovarios poliquísticos (fig. 17.29).²¹² En esencia, los criterios de Rotterdam de 2003 ampliaron la definición de los NIH de 1990, creándose nuevos fenotipos: mujeres ovulatorias con ovarios poliquísticos más hiperan-

drogenismo y mujeres oligo- o anovulatorias con ovarios poliquísticos pero sin hiperandrogenismo. Por el momento, la utilidad clínica de incluir estos nuevos grupos en lo que respecta al mayor riesgo de infertilidad, resistencia a la insulina y complicaciones metabólicas a largo plazo no está clara.²¹³ Más recientemente, la Androgen Excess Society publicó una extensa declaración de consenso que incluía análisis de los méritos y desventajas de los criterios de los NIH y Rotterdam, y proponía una definición práctica que integraba los dos conjuntos de criterios (v. tabla 17.5).²¹²

La exclusión de hiperprolactinemia, hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica y tumores requiere anamnesis, exploración física minuciosa y las pertinentes pruebas analíticas, según se ha indicado anteriormente (v. tabla 17.4). El síndrome de Cushing y la resistencia a glucocorticoides pueden inducir exceso de andrógenos y anovulación tras un período de función ovulatoria normal en adolescentes. La determinación de la concentración de cortisol a las 8 de la



• **Figura 17.28** Acantosis nigricans. **A.** Acantosis nigricans moderada (con oscurecimiento y engrosamiento de la piel) en el pliegue lateral inferior del cuello. Se observa hirsutismo facial (patillas) en la misma paciente. **B.** Acantosis nigricans grave en otra paciente, con resistencia intensa a la insulina. (**B**, por cortesía del Dr. R. Ann Word, UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

TABLA 17.4 Diagnóstico diferencial del síndrome del ovario poliquístico

Hirsutismo idiopático
 Hiperprolactinemia, hipotiroidismo
 Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica
 Tumores ováricos
 Tumores suprarrenales
 Síndrome de Cushing
 Resistencia a glucocorticoides
 Otras causas infrecuentes de exceso de andrógenos

mañana, tras la administración de dexametasona (1 mg) la medianoche anterior, es útil para identificar ambas alteraciones. El síndrome de Cushing se reconoce por sus signos típicos, mientras que los valores de cortisol a las 8 de la mañana y a las 4 de la tarde son esenciales para confirmar el diagnóstico de resistencia a glucocorticoides.¹⁹³ Esta se caracteriza por ritmo diurno preservado, a pesar de la notable elevación de las concentraciones de cortisol, ACTH y esteroides C19 suprarrenales, y por ausencia de síntomas y signos cushingoides.¹⁹³

La testosterona total alta es la evidencia más directa de exceso de andrógenos. En mujeres con SOPQ las concentraciones de testosterona son variables. Ocasionalmente se registran valores séricos de la hormona superiores a 2 ng/ml, en asociación a la forma más grave de SOPQ, la hipertecosis ovárica. En general, es mucho más habitual observar concentraciones altas-normales o elevaciones límite de la testosterona en mujeres con SOPQ.

Las concentraciones de prolactina y TSH han de medirse de manera sistemática para descartar el exceso de andrógenos leve y la anovulación, a veces asociados a la hiperprolactinemia. Cuando los valores de LH se emplean como marcadores para el SOPQ, un número significativo de casos puede ser pasado por alto, al no presentar elevación de LH o de las relaciones LH/FSH. La conferencia de consenso patrocinada por los NIH en 1990 sobre los criterios diagnósticos del SOPQ indica que las determinaciones de LH y la relación LH/FSH no son necesarias para el diagnóstico de SOPQ.^{211,214} La heterogeneidad de los valores de LH en el SOPQ obedece a la naturaleza pulsátil de la secreción de LH o a los efectos negativos de la obesidad sobre sus concentraciones.

TABLA 17.5 Criterios para la definición del síndrome del ovario poliquístico (SOPQ)

Directrices de los NIH (1990)²¹¹

Incluyen todos los siguientes:

1. Hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia
2. Oligoovulación
3. Exclusión de trastornos relacionados^a

Directrices ESHRE/ASRM (Rotterdam, 2003)²¹²

Incluyen dos de los siguientes, además de la exclusión de los trastornos relacionados:^a

1. Oligoovulación o anovulación (p. ej., amenorrea, sangrado uterino irregular)
2. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo (p. ej., hirsutismo, testosterona sérica total o libre elevada)
3. Ovarios poliquísticos (por ecografía)

Criterios propuestos por la AES para el diagnóstico de SOPQ (2006)²¹³

Incluyen todos los siguientes:

1. Hiperandrogenismo: hirsutismo y/o hiperandrogenemia
2. Disfunción ovárica: oligo- o anovulación y/o ovarios poliquísticos
3. Exclusión de otras causas de exceso de andrógenos o trastornos relacionados^a

^aIncluyendo, entre otros, hiperplasia suprarrenal no clásica con carencia de 21-hidroxilasa, disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, secreción neoplásica de andrógenos, exceso de andrógenos inducido por fármacos, síndromes de resistencia a la insulina, síndrome de Cushing y resistencia a glucocorticoides. Las cifras en superíndice de la tabla remiten a las referencias bibliográficas del final del capítulo.

AES, Androgen Excess Society; ASRM, American Society for Reproductive Medicine; ESHRE, European Society for Human Reproduction and Embryology; NIH, National Institutes of Health.

Una relación LH/FSH elevada respalda el diagnóstico de SOPQ y, en ocasiones, sirve para diferenciar los casos leves de SOPQ en no obesas sin exceso importante de andrógenos de la anovulación hipotalámica. No obstante, la falta de detección de aumento de la LH carece de valor diagnóstico. Por definición, la hiperplasia suprarrenal congénita no



• **Figura 17.29** Ecografía transvaginal de un ovario poliquístico. Se observan múltiples folículos de tamaño medio en la periferia y un área sólida aumentada en el centro.

clásica no se manifiesta como virilización congénita de los genitales externos. Los síntomas hiperandrogénicos aparecen en general peri- o pospuberalmente. La evaluación clínica y el diagnóstico basado en pruebas analíticas de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica se han abordado con anterioridad. El capítulo 15 describe la prueba de estimulación con ACTH. Cuando esté clínicamente indicada, ha de realizarse una prueba de detección de síndrome de Cushing o de resistencia a glucocorticoides (v. capítulo 15).

Las concentraciones séricas de DHEAS están incrementadas (hasta 8 $\mu\text{g/ml}$) en alrededor del 50% de las mujeres anovulatorias con SOPQ. El DHEAS se origina casi exclusivamente en la glándula suprarrenal.²¹⁵ La causa de la hiperactividad suprarrenal en el SOPQ es desconocida. La medición de rutina de la concentración de DHEAS en caso de SOPQ no se recomienda, ya que no modifica el diagnóstico ni el tratamiento. En cambio, cuando se sospecha la presencia de un tumor suprarrenal, sí se ha de evaluar el DHEAS. Concentraciones de DHEAS superiores a 8 $\mu\text{g/ml}$ se asocian en ocasiones a tumores suprarrenales esteroideogénicamente activos para los que están indicados estudios de imagen.

Los criterios de Rotterdam de 2003 abogan por el uso de la ecografía como medio diagnóstico. Dicho uso para el diagnóstico de SOPQ ha de ajustarse, no obstante, considerando el amplio espectro de mujeres que presentan hallazgos ecográficos característicos de los ovarios poliquísticos. El ovario con típico aspecto poliquístico se detecta a veces de modo inespecífico, cuando un estado de anovulación debido a cualquier causa persiste durante cualquier período de tiempo (v. fig. 17.29).²¹⁶ Así pues, el ovario de aspecto poliquístico es consecuencia de una alteración funcional, pero no obedece a un defecto central o local específico.

La evidencia bioquímica de resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa es innecesaria en el diagnóstico de SOPQ, aunque esta última ha de investigarse. Las concentraciones plasmáticas de glucosa se miden tras una carga de glucosa de 75 g como medio de detección selectiva de la intolerancia a la glucosa.

Las mujeres con SOPQ presentan a menudo sangrado uterino irregular en forma de períodos infrecuentes (oligomenorrea) o amenorrea. No es preciso documentar la anovulación por ecografía, determinaciones de progesterona u otros medios, en especial si los ciclos menstruales son irregulares, con períodos de amenorrea. Para confirmar el diagnóstico de anovulación crónica y exposición a estrógenos sin oposición, la mayoría de los médicos efectúan una prueba de provocación con gestágeno, tras otra urinaria negativa de embarazo. Como en el SOPQ el endometrio está expuesto de modo crónico al estradiol, estas mujeres responden a la provocación con gestágeno

(p. ej., 5 mg/día de MPA por vía oral durante 10 días) con sangrado uterino a los pocos días de la última píldora de gestágeno. Entre los motivos de la posible ausencia de sangrado tras la provocación con gestágeno se cuentan embarazo, insuficiente exposición previa del endometrio a estrógenos o eventuales defectos anatómicos. Cuando el sangrado uterino no sucede a la provocación, debe descartarse de nuevo el embarazo, junto con otras causas de anovulación crónica, según se ha descrito en este capítulo. Defectos anatómicos como las adherencias intrauterinas se descartan mediante histerosalpingografía o histeroscopia.

Durante el estudio diagnóstico inicial, se obtiene una muestra de biopsia endometrial, con una cánula de minisucción plástica (p. ej., Pipelle) en la consulta del médico. Cuando la anovulación crónica persiste, las biopsias endometriales se repiten de manera periódica. Antes de cada biopsia, se efectúa una prueba de embarazo, una urinaria o sérica, para descartarlo. La respuesta a los anticonceptivos orales o al tratamiento periódico con gestágenos, con suspensión predecible de los episodios de sangrado, es tranquilizadora, y las pacientes con patrones de sangrado predecibles no requieren toma de muestras endometriales durante estos tratamientos. En pacientes no tratadas, el riesgo de hiperplasia endometrial y neoplasia maligna está significativamente aumentado, incluso en mujeres jóvenes con SOPQ, por exposición a estrógenos sin oposición.

Producción de gonadotropina en el síndrome del ovario poliquístico

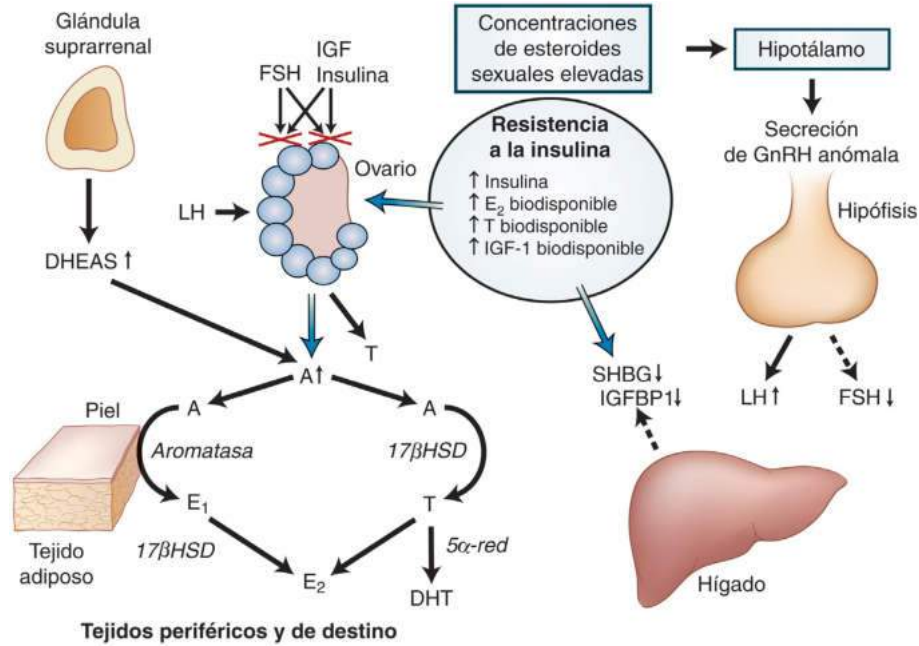
Las mujeres con SOPQ presentan mayores concentraciones medias de LH, pero bajas o bajas-normales de FSH, en comparación con los valores de las sanas en la fase folicular temprana.²¹⁷ Las concentraciones altas de LH en el SOPQ se supone que obedecen fundamentalmente a la actividad pulsátil acelerada de GnRH-LH (fig. 17.30).²¹⁸⁻²²⁰ El tono opioide central parece ser inhibido por el hecho de que el patrón de secreción de LH no cambia en respuesta a la naloxona.²²¹ La mayor secreción pulsátil de GnRH se ha atribuido a una reducción en la inhibición de los opioides hipotalámicos, por ausencia crónica de progesterona.¹⁸⁹ El incremento de la amplitud y la frecuencia de la secreción de LH también se correlaciona con concentraciones en equilibrio de los estrógenos circulantes.

En mujeres obesas con SOPQ, a veces los valores de LH no están elevados. El incremento de la frecuencia de los pulsos de LH es característico del estado anovulatorio, independientemente del contenido de grasa corporal.²²² Sin embargo, en mujeres con sobrepeso afectadas de SOPQ, la amplitud de los pulsos de LH es comparativamente normal, mientras que, en mujeres no obesas con SOPQ, está aumentada.²²³ La disminución global de la LH en mujeres obesas con SOPQ obedece en ocasiones a factores distintos de los cambios de amplitud de los pulsos de LH.²²⁴ Un valor bajo de LH no excluye el diagnóstico de SOPQ, mientras que una relación LH/FSH elevada lo respalda en mujeres anovulatorias.

La insulina, potencial regulador de la secreción de LH en el SOPQ, favorece la transcripción del gen LH β (*LHB*).^{225,226} Este hallazgo analítico fue refrendado por un estudio *in vivo* en humanos, que demostró que la infusión de insulina inhibe la respuesta hipofisaria a la GnRH en mujeres sanas o con SOPQ.²²⁷ Tales datos avalan la noción de que la resistencia a la insulina o la hiperinsulinemia pueden ser responsables de la liberación anómala de gonadotropina (v. fig. 17.30).

Producción de esteroides en el síndrome del ovario poliquístico

Los ciclos ovulatorios se caracterizan por concentraciones hormonales fluctuantes cíclicas, que regulan la ovulación y la menstruación (v. fig. 17.1A). La anovulación en casos de SOPQ se asocia a concentraciones en estadio de equilibrio de gonadotropinas y esteroides ováricos. En pacientes con anovulación persistente, la producción diaria media de estrógenos y andrógenos está aumentada y depen-



• **Figura 17.30** Mecanismos patológicos en el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ). Una respuesta escasa *in vivo* del folículo ovárico a cantidades fisiológicas de hormona estimulante del folículo (FSH), posiblemente por interacción inapropiada entre las vías de señalización asociadas a la FSH y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) o la insulina, puede ser un importante defecto, responsable de la anovulación en el SOPQ. La resistencia a la insulina asociada a mayores concentraciones circulantes y tisulares de insulina y los valores de estradiol (E₂), testosterona (T) e IGF-1 biodisponibles determinan producción hormonal anómala en numerosos tejidos. La hipersecreción de hormona luteinizante (LH) y la menor generación de FSH por parte de la hipófisis, la disminución de la producción hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y proteína 1 de unión a IGF (IGFBP1), la mayor secreción suprarrenal de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y la secreción incrementada de androstenediona (A) contribuyen al ciclo de prealimentación que mantiene la anovulación y el exceso de andrógenos en el SOPQ. Las cantidades excesivas de E₂ y T proceden sobre todo de la conversión de A en tejidos periféricos y de destino. La T se transforma en los potentes esteroides estradiol o DHT (dihidrotestosterona). La actividad enzimática de la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17βHSD) es aportada por productos proteicos de diversos genes, de funciones solapadas. La 5α-reductasa (5α-red) es codificada por al menos dos genes, y la aromatasa, por uno solo. *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina.

de de la estimulación con LH (v. fig. 17.30).²²⁸ Ello se refleja en la elevación de las concentraciones circulantes de testosterona, androstenediona, DHEA, DHEAS, 17-hidroxiprogesterona y estrona.²²⁹ Las tres primeras son secretadas directamente por el ovario, mientras que el DHEAS, aumentado en alrededor del 50% de los SOPQ anovulatorios, es casi siempre de origen suprarrenal.²¹⁵ Las concentraciones circulantes de androstenediona, secretada por los ovarios poliquísticos, son particularmente altas.

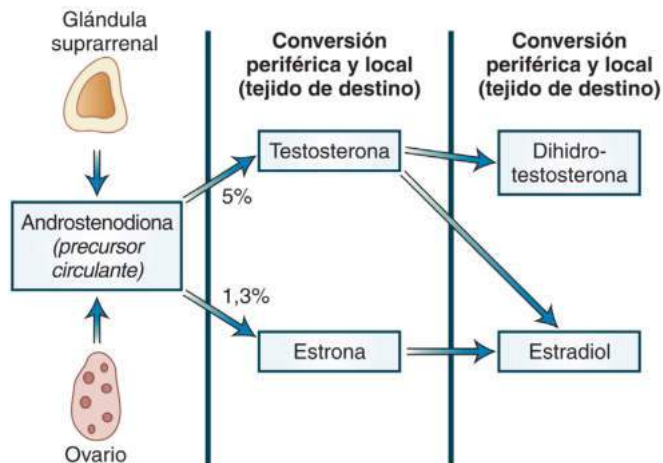
La conversión local de precursores de esteroides en estradiol es un proceso fisiológico importante para ciertos tejidos diana de los estrógenos, como el mamario y el de piel genital normal, y puede favorecer también el crecimiento de tejidos patológicos dependientes de estrógenos, como los de cáncer endometrial o mamario (fig. 17.31).^{97,105,229-231} La androstenediona de origen ovárico es el esteroide más elevado en el SOPQ. No es biológicamente activa, pero sirve como precursor dual de andrógenos (de testosterona, después transformada en un andrógeno con mucha mayor actividad biológica, la DHT) y de estrógenos (de estrona, a continuación transformada en estradiol, biológicamente más activo en tejidos de destino; v. fig. 17.31). La androstenediona de origen ovárico aumentada en mujeres con SOPQ induce concentraciones circulantes de estradiol superiores a las medidas en los primeros días del ovulatorio.

El estradiol es un esteroide extremadamente potente. Las concentraciones circulantes de estradiol con actividad biológica se miden en picogramos por mililitro (pg/ml) o picomoles por litro (pmol/l); Por su parte, las concentraciones biológicamente eficaces de testosterona

se miden en nanogramos por mililitro (ng/ml) o nanomoles por litro (nmol/l) y circulan en cantidades entre 10 y 100 veces superiores a los valores fisiológicos de estradiol. Incluso pequeñas tasas de conversión de androstenediona en estrona ejercen un significativo efecto biológico, mientras que para producir cantidades sustanciales de testosterona y manifestaciones de exceso de andrógenos se precisa una producción muy incrementada de androstenediona (v. fig. 17.31). Ya que en el SOPQ se registra elevación de la producción de androstenediona, la extraovárica de testosterona es biológicamente significativa en esta enfermedad. En mujeres posmenopáusicas, con valores muy inferiores de androstenediona, la testosterona extraovárica es menos importante. Cantidades relativamente escasas de estrona (y estradiol), generadas sobre todo por aromatización periférica de androstenediona ejercen un sensible efecto biológico en hombres y en mujeres posmenopáusicas.

Producción de globulina fijadora de hormonas sexuales en el síndrome del ovario poliquístico

La SHBG se une a la testosterona y el estradiol, reduciendo sus actividades biológicas. En el SOPQ, la producción neta de andrógenos y estrógenos está incrementada. La amplificación de los efectos estrogénicos y androgénicos en el SOPQ obedece asimismo a una menor concentración de SHBG, que provoca mayores concentraciones circulantes de estradiol y testosterona, libres o biológicamente activas (v. fig. 17.30). Los valores de SHBG son controlados por un equilibrio de influencias hormonales en su síntesis hepática. La



• **Figura 17.31** Conversión extraovárica de androstenodiona en andrógenos y estrógenos. La androstenodiona de origen suprarrenal y ovárico actúa como precursor dual de andrógenos y estrógenos. Alrededor del 5% de la androstenodiona circulante pasa a ser testosterona circulante, en tanto que el 1,3% se convierte en estrona circulante en tejidos periféricos. La testosterona y la estrona son transformadas a continuación en potentes esteroides, dihidrotestosterona y estradiol, en tejidos periféricos y de destino. Las cantidades biológicamente activas de estradiol en suero se miden en picogramos o picomoles por mililitro (pg/ml o pmol/ml), en tanto que los valores biológicamente activos de testosterona sérica se miden en nanogramos o nanomoles por mililitro (ng/ml o nmol/ml). La conversión del 1,3% de las cantidades normales de androstenodiona en estrona puede ejercer un efecto biológico fundamental en contextos como los cánceres endometrial o de mama posmenopáusicos. En alteraciones con incremento anómalo de la formación de androstenodiona (p. ej., síndrome del ovario poliquístico) se observa un significativo exceso de andrógenos.

testosterona y la insulina inhiben la formación de SHBG, mientras que los estrógenos y la hormona tiroidea la estimulan.²³² En mujeres anovulatorias con SOPQ, las concentraciones circulantes de SHBG están reducidas en alrededor de un 50%; ello puede deberse a la respuesta hepática a las mayores concentraciones circulantes de testosterona e insulina (v. fig. 17.30).²³²

La testosterona aminora los valores séricos de SHBG, generando un círculo vicioso de retroalimentación que favorece la SHBG baja y concentraciones de testosterona de alta biodisponibilidad (v. fig. 17.30). La insulina reduce directamente las concentraciones séricas de SHBG en mujeres con SOPQ, con independencia de la acción de los esteroides sexuales.²³² En este síndrome, la insulina eleva la testosterona libre a través de dos mecanismos: aumentando la secreción ovárica de precursores de testosterona (p. ej., la androstenodiona) e inhibiendo la SHBG.²³²

Destino folicular en el síndrome del ovario poliquístico

Bajo la influencia de concentraciones relativamente bajas, pero constantes, de FSH, el crecimiento folicular es estimulado de manera continua, aunque no hasta alcanzar la maduración plena y la ovulación.²³³ Si bien no se consigue el crecimiento folicular completo, el ciclo de vida folicular se prolonga varios meses al asumirse la forma de múltiples quistes foliculares. La mayoría de estos folículos en ovarios poliquísticos son de entre 2 y 10 mm de diámetro, pudiendo llegar algunos hasta los 20 mm. Las células hiperplásicas de la teca, a menudo luteinizadas en respuesta a las elevadas concentraciones de LH, rodean estos folículos (v. fig. 17.27). La acumulación de folículos, cuya evolución se ha detenido en diferentes fases de desarrollo, favorece una producción aumentada y relativamente constante de esteroides, en respuesta a las concentraciones en equilibrio de gonadotropinas.

Estos folículos están sometidos a atresia y son reemplazados por otros nuevos, con un limitado potencial de desarrollo similar. El recambio en estado de equilibrio de las células estromales contribuye al mantenimiento del compartimento estromal del ovario, sostenido por tejidos derivados de la atresia folicular. La atresia va acompañada de un compartimento de granulosa en degeneración, que deja las células de la teca para contribuir al compartimento estromal del ovario (v. fig. 17.27). Este tejido estromal funcionante secreta cantidades significativas de androstenodiona, bajo la influencia de la LH aumentada. La androstenodiona, a través de los mecanismos antes mencionados, provoca elevaciones de las concentraciones de testosterona y estradiol libres y aminora la SHBG (v. fig. 17.30). Desde el punto de vista de la esteroidogénesis y la acción esteroidea, el SOPQ es consecuencia de un círculo vicioso complejo que comprende varios mecanismos de retroalimentación positiva y negativa.

La figura 17.30 resume los mecanismos que subyacen al SOPQ. Ya que las vías de la FSH, la insulina y el IGF funcionan de modo sinérgico, se ha postulado que esta sinergia no se da en presencia de resistencia a la insulina y que ello puede dar lugar a una relativa resistencia del folículo ovárico a la FSH. No obstante, hay estudios *in vitro* que arrojan resultados variables en relación con esta hipótesis. Por ejemplo, las células de la granulosa cultivadas obtenidas de los pequeños folículos de los ovarios poliquísticos producen cantidades insignificantes de estradiol, pero registran un importante incremento de la producción de estrógenos cuando se agregan FSH o IGF-1 al medio de cultivo. Cuando la FSH y el IGF-1 se añadieron juntas *in vitro*, ejercieron un efecto sinérgico para aumentar la biosíntesis de estrógenos en células de la granulosa de ovarios poliquísticos.²³⁴

La inducción de ovulación en el SOPQ se logra aumentando los valores de FSH, lo que, según se ha propuesto, permite superar el bloqueo *in vivo* de la FSH a nivel de las células de la granulosa. Dos tratamientos frecuentes, con citrato de clomifeno oral y FSH recombinante inyectable, inducen elevación de las concentraciones endógenas o exógenas de FSH, que pueden generar ovulación con varias dosis. Algunas pacientes con SOPQ requieren grandes dosis de citrato de clomifeno o FSH para alcanzar la ovulación. Paradójicamente, el ovario poliquístico reacciona en exceso en ocasiones ante las concentraciones farmacológicas de FSH, reclutando gran número de folículos en desarrollo de una sola vez. Ello provoca a veces síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO), tratado más adelante.²³⁵ El intervalo terapéutico entre la falta de respuesta y la hiperreactividad ovárica suele ser limitado. Existen varias lagunas en el conocimiento del proceso, que no permiten ajustar los postulados clínicos derivados de los estudios *in vitro* o *in vivo* del SOPQ.

Hipertecosis ovárica

La hipertecosis ovárica es una variante grave del SOPQ. El término hace referencia al significativo aumento del tejido estromal, con células luteinizadas similares a las de la teca, dispersas en extensas láminas de células de tipo fibroblástico. Sus hallazgos clínicos e histológicos y su fisiopatología constituyen una versión agudizada del SOPQ.²³⁶ Su diagnóstico se establece con criterios clínicos. La biopsia ovárica no es necesaria, salvo para descartar un tumor de ovario.

El incremento de la producción de andrógenos determina un cuadro clínico con androgenización intensa. Las concentraciones de testosterona, mayores que en el SOPQ, reducen las de LH, bloqueando la acción estrógenica a nivel hipotalámico-hipofisario.²²⁴ La gravedad de la hipertecosis se correlaciona con el grado de resistencia a la insulina.²²⁴ Dado que la insulina y el IGF-1 estimulan la proliferación de células de la teca intersticiales, la hiperinsulinemia es en ocasiones un importante factor fisiopatológico del desarrollo de hipertecosis.

En la hipertecosis ovárica no son infrecuentes los valores marcadamente elevados de testosterona, incluso por encima de 2 ng/ml, y la virilización es habitual. Las pacientes no suelen ovular en respuesta al clomifeno o al FSH recombinante. En general es difícil inhibir

la producción de testosterona, aun con un análogo de GnRH. La ovariectomía bilateral se contempla como último recurso, aunque en ciertos casos es necesaria para controlar la producción de testosterona.

Genética del síndrome del ovario poliquístico

La acusada tendencia a la agregación familiar en el SOPQ apunta a una base genética subyacente.^{237,238} Algunas características clínicas clave del síndrome se transmiten genéticamente. En linajes familiares con SOPQ hay particular agregación del hiperandrogenismo (con o sin oligomenorrea), que se configura como rasgo genético.²⁰⁸ Un estudio puso de manifiesto que el hiperinsulinismo puede ser una característica familiar en hijas de mujeres con SOPQ.²³⁹

El fenotipo de SOPQ se ve condicionado por genes y por factores ambientales. Por ejemplo, la obesidad asociada a un estilo de vida no saludable agrava el fenotipo en mujeres genéticamente propensas. Los fenotipos variables de SOPQ añaden un desafío adicional a los estudios genéticos del SOPQ. Varios locus genómicos se han propuesto como responsables del fenotipo de SOPQ. Entre ellos cabe citar al *CYP11A1*, al gen de la insulina y el de la folistatina. No obstante, no se han publicado evidencias convincentes referidas a ninguno de estos locus.²⁴⁰ Aunque estudios independientes han identificado un marcador de repeticiones de nucleótidos próximo al gen del receptor de la insulina, situado en el cromosoma 19p13.2, el gen específico del SOPQ en este locus no se ha aislado.²⁴¹ En un estudio de la población de etnia Han de China, señales de asociación a SOPQ de escala genómica revelaron enriquecimiento de genes candidatos relacionados con señalización de insulina (*INSR*), de receptores de gonadotropina (*FSHR*, *LHCGR*) y de diabetes de tipo 2 (*HMG2*, *THADA*, *DENND1A*).²⁴²

Resistencia a la insulina y síndrome del ovario poliquístico

La resistencia a la insulina es un factor destacado de la patogenia de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). El término *resistencia a la insulina* se define como alteración de la eliminación de glucosa corporal mediada por insulina, determinada mediante técnicas como el *clamp* de glucosa hiperinsulinémico.¹¹¹ Clínicamente, la resistencia a la insulina se designa como incapacidad de una cantidad conocida de insulina endógena o exógena para incrementar la captación de glucosa, y para ser utilizada en una persona afectada igual que en una sana. A menudo dicha resistencia se observa en mujeres, delgadas y obesas, con SOPQ. Los grados más importantes de resistencia a la insulina o de tolerancia a la glucosa alterada se dan en mujeres obesas con SOPQ.¹¹¹

El exceso de andrógenos y la resistencia a la insulina se asocian con frecuencia a acantosis *nigricans*. Esta es una discromía gris parda, de textura aterciopelada y que provoca aumento de grosor de la piel, observada generalmente en cuello, ingles, axilas y pliegues mamarios, que se considera indicador de resistencia a la insulina (v. fig. 17.28). La hiperqueratosis y la papilomatosis son las características histológicas de la acantosis *nigricans*. En mujeres hiperandrogénicas esta alteración depende de la presencia y gravedad de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina.²⁴³ El mecanismo de su desarrollo es incierto. Es posible que la respuesta cutánea anómala sea mediada por receptores de varios factores de crecimiento, como el de insulina y el IGF-1. La acantosis *nigricans* también se produce en ausencia de resistencia a la insulina o exceso de andrógenos.

La resistencia a la insulina se caracteriza por respuesta anómala de la glucosa ante una cantidad específica de insulina. En numerosos casos, se mantienen concentraciones de glucosa normales, a expensas de un mayor valor de insulina circulante, cuya finalidad es compensar el defecto subyacente. Las formas más graves de resistencia a la insulina en el SOPQ oscilan entre deterioro de la tolerancia a la glucosa y DMNID manifiesta. La resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina es un fenómeno común en la población general, que a menudo se desig-

na como *síndrome X* o *síndrome metabólico*. La anomalía fundamental que provoca las manifestaciones propias del síndrome metabólico es la resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina en el músculo, con aumento de la lipólisis, que da lugar a concentraciones elevadas de ácidos grasos libres circulantes.²⁴⁴ Los afectados presentan asimismo dislipidemia, hipertensión y riesgo aumentado de ECV. No sorprende el hecho de que la incidencia de dislipidemia y el riesgo cardiovascular estén significativamente incrementados en mujeres con SOPQ.^{245,246} La incidencia de la hipertensión crece de modo sustancial tras la menopausia en mujeres con antecedentes de SOPQ.¹¹¹ Existe un importante solapamiento clínico y anatomopatológico entre el síndrome metabólico y el SOPQ.²⁴⁷

La presentación clínica de los pacientes con resistencia a la insulina depende de la capacidad del páncreas para compensar la resistencia a la insulina en los tejidos de destino. Durante las primeras etapas de esta alteración, dicha compensación es eficaz y la única anomalía metabólica es la hiperinsulinemia. En muchos casos, las células β del páncreas acaban por no poder cumplir su misión y el progresivo descenso de los valores de insulina origina menor tolerancia a la glucosa y, en última instancia, diabetes mellitus manifiesta. La disfunción de las células β es demostrable en mujeres con SOPQ antes del inicio de la intolerancia a la glucosa.²⁴⁸

Los estudios relativos a las causas bien tipificadas de hiperinsulinemia y exceso de andrógenos han revelado varios mecanismos de resistencia a la insulina. Factores como la menor unión a insulina relacionada con autoanticuerpos contra los receptores de insulina, defectos posreceptor y disminución de los sitios receptores de insulina en tejidos diana, son procesos todos implicados en la resistencia a la insulina.²⁴⁹ Estos inhabituales síndromes se registran en una proporción mínima de mujeres con anovulación, exceso de andrógenos y resistencia a la insulina. Ello hace que la mayoría de las afectadas por SOPQ no presenten anomalías demostrables en el número y la calidad de los receptores o en la formación de anticuerpos. La naturaleza exacta de la resistencia a la insulina en la mayoría de las mujeres con SOPQ no se conoce bien.

Para comprender la alteración molecular que subyace a la resistencia a la insulina en el SOPQ, Dunaif et al. analizaron las diferencias en los fibroblastos cutáneos de mujeres con y sin SOPQ, en lo que respecta a la transducción de señal dependiente de la insulina.¹¹¹ Los fibroblastos de las mujeres con SOPQ no mostraron cambios en la unión de la insulina o la afinidad por los receptores, si bien la mitad de las ellas con SOPQ presentaban un defecto posreceptor.¹¹¹ Tal se caracteriza por incremento de la fosforilación de serina del receptor de insulina y reducción de la fosforilación de la tirosina dependiente de insulina del receptor de esta.¹¹¹ Casi al mismo tiempo, Miller et al. evaluaron si la modificación postraduccional del producto del gen *CYP17A1* altera la correlación de la actividad hidroxilasa a liasa. Estos investigadores hallaron que la fosforilación de serina de *CYP17A1* eleva drásticamente la actividad de la 17,20-liasa pero no la de la 17 α -hidroxilasa. Tales observaciones les llevaron a plantear la hipótesis de que una actividad de cinasa aberrante, heredada según patrones dominantes, fosforila los residuos de serina en el receptor β de insulina y el producto de *CYP17A1*, generando resistencia a la insulina y aumento de la producción de andrógenos, respectivamente. La causa de este patrón de fosforilación anómalo y las consecuencias de la acción de la insulina y la producción de andrógenos merecen ulterior estudio.²⁵⁰

En el contexto de una hipótesis unificada, la resistencia a la insulina parece ser un defecto fundamental que explica la mayor parte de las anomalías endocrinas observadas en el SOPQ (v. fig. 17.30). La resistencia a la insulina se asocia a respuestas anómalas del foliculo ovárico a la FSH, que ocasionan anovulación y secreción de andrógenos. Ello determina formación no cíclica de estrógenos a partir de los andrógenos en tejidos periféricos. El estradiol, junto con las concentraciones elevadas de andrógenos e insulina provoca secreción de gonadotropina. Así se crea un estado anovulatorio que favorece

el exceso continuo de LH, precursores de esteroides, andrógenos y estrógenos (v. fig. 17.30).

Papel de la obesidad en la resistencia a la insulina y la anovulación

El índice de cintura-cadera aumentado por incremento significativo de índice de masa corporal se denomina *obesidad androide*, porque esta distribución del tejido adiposo es más propia de los hombres. Las mujeres con sobrepeso y exceso de andrógenos anovulatorio registran con frecuencia tal distribución de la grasa corporal.²⁵¹ La obesidad androide es consecuencia de depósito de grasa en la pared abdominal y en localizaciones mesentéricas viscerales. Esta grasa es más sensible a las catecolaminas, menos a la insulina y más activa metabólicamente. La obesidad androide se asocia a resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus y aumento de la velocidad de producción de andrógenos, y genera reducción de la SHBG e incremento de la testosterona libre y el estradiol.²⁵¹ Este tipo de obesidad se relaciona de modo significativo con factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión y la dislipidemia, y se ha vinculado a un importante crecimiento del riesgo de cáncer de mama de mal pronóstico.^{252,253} Sin embargo, no se ha notificado asociación directa alguna entre el SOPQ y el riesgo de cáncer de mama.²⁵⁴

Aunque la combinación de resistencia a la insulina y exceso de andrógenos es común en mujeres obesas en general, las afectadas por obesidad de tipo androide parecen expuestas a un riesgo significativamente superior de resistencia a la insulina y exceso de andrógenos. No obstante, estas dos alteraciones no se limitan a las mujeres obesas anovulatorias, sino que también afectan a mujeres anovulatorias no obesas.²²² Aunque la obesidad por sí misma causa resistencia a la insulina, la combinación de esta con el exceso de andrógenos es un rasgo específico del SOPQ. No sorprende que la combinación de obesidad y SOPQ implique grados más graves de resistencia que los de las mujeres no obesas con SOPQ.^{222,255} La obesidad de tipo androide, a diferencia de la general, supone un factor de riesgo de SOPQ más específico.

Evaluación analítica del síndrome metabólico en el SOPQ

En la práctica clínica diaria, los criterios de resistencia individualizados no se han estandarizado y se correlacionan con cuestiones verdaderamente complejas. Una cuarta parte de la población sana presenta concentraciones de insulina en ayunas y estimuladas por glucosa que se solapan con las de quienes presentan resistencia a la insulina, debido a la gran variabilidad de la sensibilidad a la insulina en personas sanas.¹¹¹ Las medidas clínicamente disponibles de la acción de la insulina, como las concentraciones en ayunas o estimuladas por glucosa, no guardan una buena correlación con mediciones más detalladas de la sensibilidad a la insulina empleadas en investigación.

Ante tales limitaciones, parece razonable considerar que todas las mujeres con SOPQ están expuestas a riesgo de resistencia a la insulina y de anomalías propias del síndrome metabólico, es decir, dislipidemia, hipertensión y ECV.²⁴⁷ En todos los casos de SOPQ es necesario obtener un lipidograma. Asimismo son precisas pruebas de detección de intolerancia a la glucosa y determinaciones de glucosa en ayunas y 2 h después de una carga de 75 g de glucosa, en especial en mujeres obesas con SOPQ. El médico ha de alentar a la paciente para que adopte todas las medidas posibles (p. ej., reducción del peso, ejercicio) para reducir la resistencia a la insulina.

Uso de fármacos antidiabéticos para tratar la anovulación y el exceso de andrógenos

Un abordaje lógico del SOPQ incluye el uso de medicamentos que mejoren la sensibilidad a la insulina en tejidos de destino, logrando reducciones de la secreción de insulina y estabilizando la tolerancia a la glucosa. Los antidiabéticos pertenecientes a las clases de las biguanidas (metformina) y las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) se han aplicado a la atenuación de la resistencia a la insulina. Aunque,

según parece, la metformina influye en la esteroidogénesis ovárica directamente, no se cree que este efecto sea el principal responsable de la atenuación de la producción de andrógenos ováricos en mujeres con SOPQ. Más bien, la metformina inhibe la producción de glucosa hepática, requiriendo menor concentración y, por tanto, reduciendo probablemente la producción de andrógenos por parte de las células de la teca.²⁵⁶

La metformina, en dosis de 500 mg tres veces al día, disminuyó la hiperinsulinemia, las concentraciones basal y estimulada de LH y las de testosterona libre en mujeres con sobrepeso y SOPQ.^{257,258} Algunas mujeres consiguieron ovular y quedar embarazadas. No obstante, el clomifeno es superior a la metformina en la consecución de partos de recién nacidos vivos en mujeres infértiles con SOPQ.²⁵⁹⁻²⁶¹ En los estudios publicados sobre uso de metformina en mujeres con SOPQ, las características de las pacientes y las medidas de control de los efectos del cambio de peso, las dosis de metformina y los resultados varían de manera sustancial. Un metaanálisis de 13 estudios, en los que se administró metformina a 543 participantes, refirió que las tratadas con metformina registraban un cociente de posibilidades de ovulación de 3,88 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,25-6,69) en comparación con placebo, y un cociente de posibilidades de ovulación de 4,41 (IC del 95%, 2,37-8,22) para metformina más clomifeno en comparación con solo el clomifeno.²⁶² Aunque la adición de metformina al clomifeno parece incrementar la tasa de ovulación, no aumenta en cambio la de partos de recién nacidos vivos.²⁶⁰ La metformina mejora asimismo las concentraciones de insulina en ayunas, la presión arterial y los valores de colesterol LDL. Estos efectos se consideraron independientes de los cambios de peso propios del tratamiento con metformina, aunque aún persiste la controversia sobre si los efectos beneficiosos del fármaco son independientes por completo de la pérdida de peso registrada de manera habitual al principio de su administración.^{261,262}

Las tiazolidinedionas son ligandos farmacológicos del receptor nuclear PPAR γ . Mejoran la acción de la insulina en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo y solo ejercen un modesto efecto sobre la producción de glucosa hepática. Como en el caso de la metformina, se ha indicado que las tiazolidinedionas afectan a la síntesis de esteroides ováricos de modo directo, aunque la mayoría de las evidencias apuntan a que la disminución de las concentraciones de insulina es la responsable de la reducción paralela de las de andrógenos circulantes.²⁵⁶

Las mujeres con SOPQ que toman troglitazona experimentan mejoras sostenidas de la resistencia a la insulina, la función de las células β -pancreáticas, la hiperandrogenemia y la tolerancia a la glucosa.^{263,264} En un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, la ovulación fue significativamente mayor en mujeres con SOPQ tratadas con troglitazona que en las que recibieron placebo; las concentraciones de testosterona descendieron y las de SHBG aumentaron según un patrón dependiente de la dosis.²⁶⁵ Si bien la troglitazona ya no se encuentra disponible, debido a su hepatotoxicidad, estudios posteriores con rosiglitazona y pioglitazona arrojaron resultados similares.²⁶⁶⁻²⁶⁸ Ante la inquietud sobre el uso de las tiazolidinedionas en embarazadas y las recientes evidencias que vinculan estos fármacos a importantes efectos secundarios, como insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular, su uso sistemático no se ha generalizado en el tratamiento del SOPQ. El éxito de la estrategia de revertir la resistencia a la insulina, como medio de corregir las anomalías críticas del SOPQ, apunta a que esta alteración desempeña un papel importante en la patogenia del síndrome.

Abordaje de los efectos adversos a largo plazo en el síndrome del ovario poliquístico

Las consecuencias a largo plazo del SOPQ comprenden sangrado uterino irregular, infertilidad anovulatoria, exceso de andrógenos, valores de estrógenos libres clínicamente elevados asociados a mayor riesgo de cáncer endometrial y resistencia a la insulina vinculada a un aumento del riesgo de ECV y diabetes mellitus. El tratamiento debe contribuir a

lograr un estilo de vida saludable y un peso corporal normal, a proteger el endometrio de los efectos de los estrógenos sin oposición y a reducir las concentraciones de testosterona.

A todas las mujeres con SOPQ se les debe aconsejar que lleven un estilo de vida saludable. En mujeres obesas con el síndrome, las modificaciones de dicho estilo de vida deben resaltarse como la principal medida preventiva para minimizar los efectos adversos a corto y largo plazo. Recursos sencillos, como disminuir la ingesta alimentaria diaria en 500 kcal e incorporar una pauta de ejercicio moderado 30 min/día durante 6 meses, sirven para aminorar la hiperandrogenemia y la presión arterial diastólica.²⁰⁴ Dado que la resistencia a la insulina influye en el lipidograma anómalo y eleva el riesgo cardiovascular en mujeres con SOPQ, el adelgazamiento ha de ser prioritario en caso de sobrepeso.²⁶⁹ La resistencia a la insulina y el exceso de andrógenos se atenúan con una reducción del peso de al menos el 5%.^{270,271} La pérdida de peso significativa también ha inducido ovulación y embarazo en varias pacientes con SOPQ.²⁷² El asesoramiento nutricional y la insistencia en la importancia de los cambios del estilo de vida son componentes esenciales de los cambios del abordaje del SOPQ a largo plazo.

Si la paciente no desea quedar embarazada, el tratamiento médico se orienta hacia la interrupción del efecto de los estrógenos sin oposición sobre el endometrio. Las concentraciones no fluctuantes de estradiol sin oposición en ausencia de progesterona causan sangrado uterino irregular, amenorrea e infertilidad y aumentan el riesgo de cáncer endometrial. Las mujeres anovulatorias con SOPQ pueden padecerlo incluso al principio de la tercera década de vida.²⁷³ En mujeres con SOPQ no tratadas es preciso obtener periódicamente una biopsia endometrial, con independencia de su edad, debiendo descartarse el embarazo antes de cada una de ellas. El patrón de sangrado uterino no influye en la decisión de realizar la biopsia. La presencia de amenorrea no excluye la hiperplasia endometrial. Los factores fundamentales que determinan el riesgo de neoplasia endometrial son la duración de la anovulación y la exposición a estradiol sin oposición. El tratamiento a largo plazo con un gestágeno o un anticonceptivo oral aminora sensiblemente el riesgo de cáncer endometrial.

Una de las formas más sencillas y eficaces de administrar un gestágeno a largo plazo es utilizar un anticonceptivo oral que, además, reporta dos beneficios adicionales: la reducción del exceso de andrógenos y la anticoncepción. Las píldoras de anticonceptivos orales disminuyen las concentraciones de andrógenos circulantes, mediante la inhibición de la LH circulante y la estimulación de la SHBG, y han demostrado que mejoran el hirsutismo.¹⁵² El tratamiento anticonceptivo oral de la anovulación y la hiperinsulinemia en mujeres con exceso de andrógenos no elevan el riesgo cardiovascular.²⁷⁴

En pacientes que no refieren hirsutismo pero presentan anovulación y sangrado irregular, el tratamiento solo con gestágeno puede probarse como alternativa a los anticonceptivos orales. Dicho tratamiento tiene como objetivo la interrupción de la exposición crónica del endometrio a los efectos de los estrógenos sin oposición. El MPA se administra de modo intermitente (p. ej., 5 mg/día durante los primeros 10 días de meses alternos), para asegurar el sangrado de privación y prevenir la hiperplasia endometrial. El tratamiento no aminora el exceso de andrógenos, ni proporciona anticoncepción. Ya que un anticonceptivo oral con 30 µg o menos de etinilestradiol reduce el exceso de andrógenos de origen ovárico, aporta anticoncepción, protege el endometrio y no aumenta la resistencia a la insulina, un anticonceptivo oral de dosis bajas es el tratamiento de elección para no fumadoras con SOPQ. Un anticonceptivo oral junto con el antiandrógeno espironolactona (100 mg/día) es el abordaje inicial recomendado para mujeres con hirsutismo y SOPQ. La dosis de espironolactona puede elevarse mediante incrementos graduales, a fin de inhibir el crecimiento capilar, como se indicó previamente.

El uso de un anticonceptivo oral, con o sin espironolactona, a veces es ineficaz en la inhibición de andrógenos en casos graves de SOPQ. En pacientes resistentes a los anticonceptivos orales, es posible que haya

que inducir inhibición ovárica, mediante un agonista de la GnRH de liberación prolongada. La espironolactona no afecta a la sensibilidad a la insulina en mujeres anovulatorias y su uso es seguro y carente de efectos adversos sobre el metabolismo de hidratos de carbono o lípidos.²⁷⁵

El médico debe asesorar a las mujeres con SOPQ en lo que respecta a su mayor riesgo de diabetes mellitus en el futuro. La edad de comienzo de la DMNID es sustancialmente más temprana en estas mujeres que en la población general.²⁰⁶ Las mujeres con SOPQ tienen más probabilidades de experimentar diabetes gestacional.²⁷⁶ Estudios de seguimiento a largo plazo han constatado un mayor riesgo de diabetes mellitus manifiesta en pacientes anovulatorias con SOPQ.¹¹¹ Por consiguiente, es importante controlar la tolerancia a la glucosa con mediciones periódicas de esta en ayunas y tras una carga de 75 g. El papel de la metformina en el tratamiento a largo plazo del SOPQ está por determinar.^{261,277}

El médico ha de advertir a la paciente con SOPQ de que hasta la mitad de sus familiares de primer grado y de sus hermanas pueden padecer SOPQ o, al menos, exceso de andrógenos en presencia de menstruación regular.²⁰⁸ Estas personas están expuestas a un riesgo de ECV superior a la media y se benefician de las medidas preventivas que lo aminoran.

Inducción de la ovulación en el síndrome del ovario poliquístico

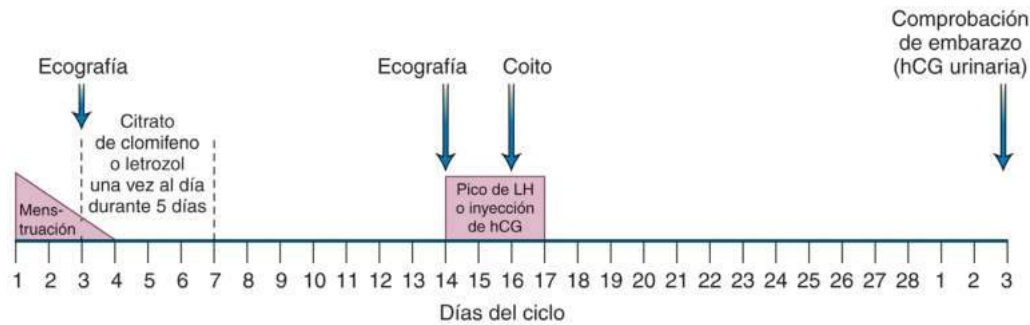
Cuando consiguen el embarazo, parece que las pacientes con SOPQ están expuestas a mayor riesgo de aborto espontáneo,²⁷⁸ lo que puede relacionarse con las elevadas concentraciones de LH, que generan un entorno adverso para el ovocito y el endometrio. Antes de que se induzca la ovulación, los valores de LH deben reducirse con anticonceptivos orales, objetivo que, en la mayoría de los casos de SOPQ, se consigue administrando uno de estos fármacos durante entre 4 y 6 semanas antes de la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno, un inhibidor de la aromatasa o FSH recombinante.

Para inducir ovulación en mujeres con SOPQ, las concentraciones de FSH pueden elevarse con administración oral de un antiestrógeno (citrato de clomifeno) o un inhibidor de la aromatasa (letrozol, anastrozol) o con una inyección subcutánea de FSH recombinante. Presumiblemente, las concentraciones farmacológicas de FSH solventan el defecto ovárico responsable de la anovulación en el SOPQ.

Citrato de clomifeno

El citrato de clomifeno es un ligando de ER inductor de ovulación con propiedades mixtas agonistas-antagonistas.²⁷⁹ Se cree que, actuando como antiestrógeno, el citrato de clomifeno desplaza los estrógenos endógenos de los ER hipotalámicos, eliminando el efecto de retroalimentación negativa ejercido por dichos estrógenos. El cambio resultante de la liberación por pulsos de GnRH se cree que normaliza la liberación de FSH y LH hipofisarias, que es sucedida por reclutamiento y selección foliculares, aserción de dominancia y ovulación.²⁷⁹

El tratamiento con citrato de clomifeno se inicia en cualquier momento, con objeto de inducir ovulación en una paciente amenorreica y anovulatoria, asumiendo que previamente se ha efectuado una prueba de embarazo (fig. 17.32). Como alternativa, es posible inducir sangrado uterino tras 10 días de tratamiento con un anticonceptivo oral combinado o con MPA (5 mg/día). El día 2 o 3 del ciclo (siendo el día 1 el primero de sangrado uterino), se efectúa un estudio ecográfico basal para descartar la presencia de quistes foliculares ováricos de más de 25 mm de diámetro medio. Si se detectan uno o más quistes grandes, la inducción de la ovulación debe retrasarse hasta después de la inhibición de la gonadotropina, mediante tratamiento anticonceptivo oral continuo durante 4-6 semanas, para eliminar los quistes o reducir su tamaño. El citrato de clomifeno se inicia con dosis de 50 mg/día orales el día 3 del ciclo, continuando durante 5 días. La ecografía se realiza el día 13 o 14 del ciclo para garantizar el desarrollo folicular (de como



• **Figura 17.32** Control de la ovulación iniciada con citrato de clomifeno o letrozol. En los días 2 o 3 del ciclo, se efectúa una exploración ecográfica basal para descartar cualquier posible quiste folicular ovárico grande. La administración oral de citrato de clomifeno o letrozol comienza el día 3 del ciclo y continúa 5 días más. La ecografía se realiza el día 13 o 14 del ciclo para garantizar el desarrollo folicular. Cuando se observa al menos un folículo maduro, la ovulación puede ser inducida por inyección de una gonadotropina coriónica humana (hCG), seguida de coito a las 24-34 h. Alternativamente, es posible indicar a la paciente que mantenga relaciones sexuales en días alternos durante el período de 12 días siguiente a la última dosis de citrato de clomifeno o letrozol. Las concentraciones urinarias de hCG se comprueban a fin de determinar el eventual embarazo. LH, hormona luteinizante.

mínimo un nuevo folículo que mida al menos 16 mm de diámetro). A la paciente se le indica que puede mantener relaciones sexuales en días alternos durante el período de 10-12 días que sigue a la última dosis de citrato de clomifeno. Alternativamente, para programar el momento del coito es posible recurrir a la medición de la LH urinaria, a fin de detectar un eventual pico de LH. El coito se recomienda el día de uno de estos picos y el siguiente. Si se emplea una inyección de hCG para inducir la ovulación, se aconseja mantener relaciones sexuales de 24 a 34 h después.

Si el desarrollo folicular no se produce después del primer ciclo de citrato de clomifeno a 50 mg/día, es preciso instaurar un segundo ciclo, con 100 mg/día durante 5 días. La falta de respuesta con dosis de 150 a 200 mg/día durante 5 días es indicativa de cambio de tratamiento. La mayoría de las pacientes destinadas a concebir lo hacen con la dosis inicial de citrato de clomifeno (50 mg/día por 5 días) y la mayor parte de las concepciones iniciadas por el fármaco se producen en los 6 primeros ciclos ovulatorios.²⁷⁹ La incidencia de las gestaciones múltiples en embarazos inducidos por citrato de clomifeno es del 6% (4% para gemelos y 2% para trillizos).²⁶⁰ La ausencia de embarazo tras tres ciclos de clomifeno, a pesar de la evidencia ecográfica de desarrollo folicular, ha de dar paso a un estudio diagnóstico global de infertilidad, incluyendo análisis de semen y evaluación de la cavidad uterina y la permeabilidad tubárica.

Inhibidores de la aromatasas

Por disminución de la aromatización de los esteroides precursores de estrógenos en el cerebro y otras partes del cuerpo, los inhibidores de la aromatasas reducen la retroalimentación de estrógenos hipotalámico-hipofisaria, lo que genera mayor secreción de GnRH, elevaciones concomitantes de LH y FSH e incremento del desarrollo folicular ovárico en mujeres premenopáusicas.^{104,280} Los inhibidores de la aromatasas estimulantes de gonadotropinas letrozol y anastrozol se han empleado, en un uso no especificado en su prospecto, para tratar a pacientes con disfunción ovulatoria, como las afectadas de SOPQ, y para aumentar el número de folículos ováricos reclutados para la ovulación en mujeres ya ovulatorias.²⁸¹ La administración oral de letrozol (2,5 o 5 mg/día) o anastrozol (1 mg/día) los días del 3 al 7 tras sangrado uterino es eficaz para la inducción de la ovulación en mujeres con infertilidad anovulatoria (v. [fig. 17.32](#)).^{281,282} En un estudio aleatorizado, en el que se comparó con clomifeno (50 mg/día), letrozol (2,5 mg/día) se asoció a mayor tasa de partos de recién nacidos vivos y de ovulación en mujeres infértiles con SOPQ.²⁸² Un estudio retrospectivo no observó diferencias en las incidencias globales de malformaciones congénitas

mayores o menores en recién nacidos de madres que concibieron tras ser tratadas con letrozol o clomifeno.²⁸³

Metformina

Ciertos estudios aleatorizados comparativos (caso a caso) mostraron que el clomifeno solo es claramente superior a la metformina, aunque solo en lo que respecta a la consecución de la ovulación y los partos de recién nacidos vivos en mujeres con SOPQ.²⁶⁰ Sin embargo, la respuesta ovulatoria al clomifeno estaba aumentada en mujeres obesas con SOPQ, por reducción de la secreción de insulina con adición de metformina.²⁷⁷ Otro estudio aleatorizado reveló que la elevada tasa de ovulación en usuarias de clomifeno más metformina parecía ser contrarrestada por una mayor incidencia de abortos espontáneos, registrándose niveles similares de partos de recién nacidos vivos en los grupos de clomifeno solo o clomifeno más metformina.²⁶⁰ El beneficio de la adición de metformina al clomifeno en mujeres obesas con SOPQ que no responden a este último está pendiente de ulteriores valoraciones.

Tratamiento con gonadotropinas en dosis bajas

Para mujeres que no ovulan en respuesta al citrato de clomifeno o letrozol, las inyecciones de FSH se inician en el día 3 de sangrado uterino, espontáneo o inducido por gestágeno. La FSH recombinante se administra por vía subcutánea, comenzando con una dosis diaria de 75 UI durante hasta 10 días, si es necesario, aplicando pequeños incrementos crecientes de la dosis (12,5-37,5 UI); desde entonces en adelante, a intervalos de entre 3 y 7 días, hasta que las concentraciones de estradiol comiencen a aumentar. A continuación, la dosis se mantiene hasta la rotura folicular, inducida por inyección subcutánea de hCG recombinante (250 µg). El crecimiento folicular se controla mediante ecografía transvaginal y medición de las concentraciones sanguíneas de estradiol, que sirven como marcadores bioquímicos de la masa de células de la granulosa en el folículo en crecimiento.²³⁵ Este régimen induce desarrollo de un único folículo en la mayoría de los ciclos y, en algunos estudios seriados, ha servido para reducir la tasa de embarazos múltiples hasta valores bajos, del orden del 6%.²³⁵ El régimen de dosis bajas también ha eliminado prácticamente la complicación del SHEO grave.²³⁵ Las frecuencias de concepción son comparables a las registradas con tratamiento convencional. La incidencia de abortos espontáneos es algo mayor que la registrada en concepciones espontáneas (20-25%).

El tratamiento con gonadotropinas en dosis convencionales (dosis inicial de 150 UI/día) no debe emplearse como primera opción en pacientes con SOPQ, ya que origina una alarmante incidencia de

embarazos múltiples (14-50% de los ciclos de tratamiento) y a un significativo aumento del riesgo de SHEO (1,3-9,4% de los ciclos de tratamiento).²⁸⁴ El SHEO es la complicación más frecuente del tratamiento con gonadotropina en la dosis convencional en comparación con dosis bajas. Las formas leves son relativamente frecuentes y se caracterizan por ganancia de peso, molestias abdominales y ovarios hipertrofiados. Para abordar este cuadro suele bastar con reposo en cama domiciliario y aumento de la ingesta oral de líquidos. El SHEO grave se produce en el 0,1-0,2% de los intentos de estimulación, y va acompañado de ascitis pronunciada, derrame pleural, desequilibrio electrolítico e hipovolemia con oliguria. Las complicaciones más temidas son la trombosis venosa profunda y la embolia, cuyas causas son poco conocidas. Numerosos folículos registran picos de estradiol superiores a 2.000 pg/ml, y el embarazo se asocia a mayor probabilidad de SHEO. La prevención comprende la suspensión de la inyección de hCG y de la inseminación intrauterina. El tratamiento del SHEO grave incluye hospitalización, mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrolitos, profilaxis de la tromboembolia con heparina y drenaje de la ascitis grave o los derrames pleurales. Con frecuencia, las medidas complementarias bastan para abordar esta alteración, de remisión espontánea.

Insuficiencia ovárica prematura

Como promedio, la menopausia se produce a los 50 años, si bien un 1% de las mujeres mantiene la menstruación hasta más allá de los 60 y otro 1% experimenta la menopausia antes de los 40. La insuficiencia ovárica prematura (IOP), o menopausia prematura, se ha definido de manera arbitraria como cesación de la menstruación antes de los 40 años de edad.²⁸⁵

La IOP, caracterizada por agotamiento precoz de los folículos ováricos (antes de los 40 años), es un estado de hipogonadismo hipergonadótropo. Las mujeres que la experimentan tienen una pubertad normal y un período variable de ciclos menstruales, seguido de oligomenorrea o amenorrea, acompañadas de sofocos y atrofia genitourinaria. La IOP siempre debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la anovulación crónica. La anamnesis y la exploración física revelan irregularidad menstrual o amenorrea secundaria, acompañadas de síntomas y signos de carencia de estrógenos, como sofocos y atrofia genitourinaria.²⁸⁶

La causa de la base genética de la IOP no se conoce bien. Dos síndromes genéticos asociados a ella son la disgenesia gonadal con defectos predominantemente en mosaico del cromosoma X y la premutación del gen *FMRI*, una variante del síndrome del cromosoma X frágil.²⁸⁷ Ciertos síndromes debidos a mutaciones monogénicas (p. ej., el de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso [mutación en *FOXL2*] o la galactosemia [mutación en *GALT*]) se asocian en ocasiones a la IOP.²⁸⁷ Sin embargo, su causa continúa sin conocerse en la mayoría de los casos.

La alteración ovárica subyacente se manifiesta a distintas edades, dependiendo del número de folículos funcionales que queden en los ovarios. Si la pérdida folicular se registra rápidamente después de la pubertad, se producen amenorrea primaria y falta de desarrollo sexual secundario. El grado de desarrollo de fenotipo adulto y la edad a la que la amenorrea secundaria sobreviene realmente dependen de si la pérdida de folículos tiene lugar durante la pubertad o después de ella. En casos de amenorrea primaria asociados a infantilismo sexual, existen restos ovulares en forma de estrías, y la ecografía transvaginal no suele detectar presencia de ovarios. Múltiples defectos genéticos (p. ej., en *FSHR*, *CYP17A1* o *CYP19A1*) inducen insuficiencia ovárica en el tiempo previsto para la pubertad, manifestándose los fenotipos con amenorrea primaria y falta de desarrollo sexual secundario (v. capítulo 25).²⁸⁷

La IOP también puede deberse a un proceso asociado a síndrome poliendocrino autoinmunitario.²⁸⁸ Otras causas de insuficiencia pre-

tura se relacionan con destrucción súbita de folículos por quimioterapia, radiación o infecciones, como la ovaritis por parotiditis. El efecto de la radiación depende de la edad de la paciente y la dosis de rayos X.²⁸⁹ Las concentraciones de esteroides comienzan a disminuir y las gonadotropinas aumentan en las 2 semanas siguientes a la radiación de los ovarios. En mujeres jóvenes la probabilidad de insuficiencia ovárica permanente por exposición a radiación es menor, gracias al mayor número de ovocitos presente a edades más tempranas. Cuando el campo de radiación no incluye la pelvis o cuando los ovarios son transpuestos fuera de la pelvis por cirugía laparoscópica antes de la radiación, el riesgo de IOP se minimiza.²⁹⁰ La mayoría de los quimioterápicos usados en la erradicación de neoplasias malignas son tóxicos para los ovarios y provocan insuficiencia ovárica.²⁹¹ Se han referido casos de restablecimiento de la menstruación y de embarazo tras radioterapia o quimioterapia,²⁹² aunque la IOP se registra a veces años después de tales abordajes.²⁷²

Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia ovárica prematura

La IOP debe sospecharse en mujeres de menos de 40 años que presentan amenorrea, oligomenorrea y otra forma de irregularidad menstrual, acompañadas de sofocos. La medición de concentraciones séricas de FSH menopáusicas (40 UI/l) al menos en dos ocasiones basta para establecer el diagnóstico de IOP.

Se han publicado informes de casos sobre embarazos en mujeres afectadas que se producen durante la terapia hormonal sustitutiva.^{293,294} En particular, las mujeres jóvenes con IOP experimentan períodos intermitentes de función ovárica, con folículos antrales presentes en la ecografía ovárica y ovulación descrita en casos sometidos a seguimiento con evaluaciones endocrinas regulares. Un ensayo aleatorizado sobre tratamiento hormonal en este contexto mostró que la foliculogenia se producía con frecuencia, pero que iba seguida menos habitualmente de ovulación y, aún menos, de embarazo (hasta en un 14%). La estrogénoterapia con dosis convencionales no mejoró las tasas de foliculogenia, ovulación o embarazo.²⁸⁶ Posteriores estudios piloto o informes de caso pusieron de manifiesto que la reducción de los valores de FSH por debajo de 15 UI/l, mediante estrógenos en dosis altas o un antagonista de la GnRH, puede desencadenar la ovulación o permitir la inducción de esta y el embarazo en un pequeño número de mujeres jóvenes.^{295,296}

El médico debe informar a las pacientes diagnosticadas de IOP de que existe probabilidad, escasa pero significativa, de embarazo espontáneo o embarazo tras inducción de la ovulación. Para las mujeres que desean quedar embarazadas son más aconsejables las técnicas de reproducción asistida que emplean ovocitos de donantes, ya que la probabilidad de embarazo con un óvulo autólogo es baja. A la paciente que desea que la gestación se desarrolle en su útero se le ofrece uso de ovocitos de donante seguido de FIV con espermatozoides de la pareja y transferencia embrionaria intrauterina, tras sincronización del endometrio de la paciente receptora con el ciclo de la donante, utilizando estrógenos y progesterona exógenos (v. fig. 17.23). Este planteamiento es una excelente opción de conseguir el parto de un nacido vivo (> 50% por ciclo de FIV con ovocitos de donante).

Las pacientes con IOP están expuestas a mayor incidencia de complemento cromosómico anómalo.²⁹⁷ El riesgo de presentar un cariotipo anómalo aumenta en función de la menor edad al comienzo de la IOP. Para casos de IOP de menos de 30 años se recomienda un análisis cromosómico, dado el alto riesgo de tumor gonadal asociado a presencia del cromosoma Y.²⁹⁸ Los tumores gonadales son muy infrecuentes en pacientes con IOP después de los 30 años.²⁹⁹

El mosaicismo que incluye el cromosoma Y se ha asociado a elevada incidencia de tumores gonadales.²⁹⁸ Tales tumores malignos se originan a partir de células germinales y pueden ser gonadoblastomas, disgerminomas, tumores del saco vitelino y coriocarcinoma. La viri-

lización secundaria en pacientes con anomalías cariotípicas e IOP se correlaciona con significativo aumento del riesgo de tumor gonadal. El riesgo tumoral preciso en diversos subgrupos de estas pacientes no se conoce bien, debido a que un sustancial número de las portadoras de cromosoma Y no presentan síntomas de virilización. La frecuencia de material cromosómico Y, determinada mediante reacción en cadena de la polimerasa, es alta en afectadas por síndrome de Turner (12,2%), si bien la incidencia de tumores gonadales en estas pacientes Y-positivas oscila entre el 7 y el 10%.³⁰⁰

Los trastornos asociados al cromosoma X frágil son producidos por una expansión de repeticiones del trinucleótido CGG en la región promotora del gen *FMRI*. La expansión de dichas repeticiones hasta más de 200 copias induce metilación del gen *FMRI*, lo que provoca silenciamiento transcripcional de este.³⁰¹ Esta denominada mutación completa se ha asociado a retraso mental o autismo. Las personas portadoras de la premutación (definida como > 55 pero < 200 repeticiones de CGG) presentan concentraciones aumentadas de ARNm del *FMRI* y concentraciones reducidas de la proteína del retraso mental ligado al cromosoma X (FMRP). Evidencias convincentes relacionan la premutación en el *FMRI* con función ovárica alterada y pérdida de fertilidad.³⁰² La evolución natural de la función ovárica alterada en portadoras de la premutación en *FMRI* no se conoce bien. Las mujeres con IOP están expuestas a mayor riesgo de premutación en *FMRI* y han de ser informadas de la existencia de pruebas de detección del cromosoma X frágil.

La IOP suele presentarse como trastorno autoinmunitario aislado. En contadas ocasiones se asocia a hipotiroidismo, diabetes mellitus, hiposuprarrenalismo, hipoparatiroidismo o lupus eritematoso sistémico (LES).³⁰³ A veces forma parte de un síndrome poliendocrino autoinmunitario.²⁸⁸ La insuficiencia tiroidea, la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus son los trastornos endocrinos vinculados con mayor frecuencia a la IOP.³⁰⁴ Las pruebas endocrinas periódicas de intolerancia a la glucosa, función suprarrenal o paratiroides y enfermedades autoinmunitarias (p. ej., LES) han de considerarse en virtud de la presentación clínica (tabla 17.6). Dado que el hipotiroidismo es más común que otros trastornos endocrinos asociados a la IOP, este autor prefiere comprobar la concentración de TSH durante la evaluación inicial (v. tabla 17.6).

El tratamiento de la IOP debe dirigirse contra su causa específica. No obstante, en la mayoría de los casos no es posible identificar una causa concreta si no hay anomalías cariotípicas. Además de la infertilidad, la carencia de esteroides ováricos a largo plazo tiene implicaciones de gran alcance para la salud. La menopausia precoz se ha asociado a mayores riesgos de mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular, fractura ósea y cáncer colorrectal.²⁸⁷ A pesar de los menores riesgos de desarrollo de cáncer de mama, la calidad de vida global y la esperanza de vida disminuyen en caso de menopausia precoz.²⁸⁷ La terapia hormonal, con estrógeno y gestágeno combinados o con un anticonceptivo oral en dosis baja, es la base del abordaje de estos casos. El valor añadido de la reposición de andrógenos es incierto.²⁸⁷

TABLA 17.6 Evaluación analítica de la insuficiencia ovárica prematura

Hormona estimulante del folículo (para establecer el diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura)
 Cariotipo (< 30 años de edad o infantilismo sexual)
 Prueba de estado portador de premutaciones en el gen *FMRI*
 Hormona estimulante de la tiroides (hipotiroidismo)

FMRI, retraso mental ligado al cromosoma X frágil tipo 1.

Diagnóstico y tratamiento del sangrado uterino anovulatorio

La producción acíclica de estrógenos durante los ciclos anovulatorios da lugar a desprendimiento irregular del endometrio. Estas manifestaciones de sangrado de los ciclos anovulatorios en ausencia de patología uterina o enfermedad sistémica suelen designarse como *sangrado uterino disfuncional*. El sangrado uterino anovulatorio, la principal causa de irregularidades menstruales crónicas, es un diagnóstico de exclusión. El embarazo, los leiomiomas uterinos, los pólipos endometriales y la adenomiosis han de descartarse como etiologías anatómicas del sangrado uterino irregular o excesivo. Las neoplasias malignas de vagina, cuello uterino, endometrio, miometrio, trompas de Falopio y ovarios o los trastornos de la coagulación deben asimismo excluirse antes de establecer un diagnóstico de sangrado uterino anovulatorio.

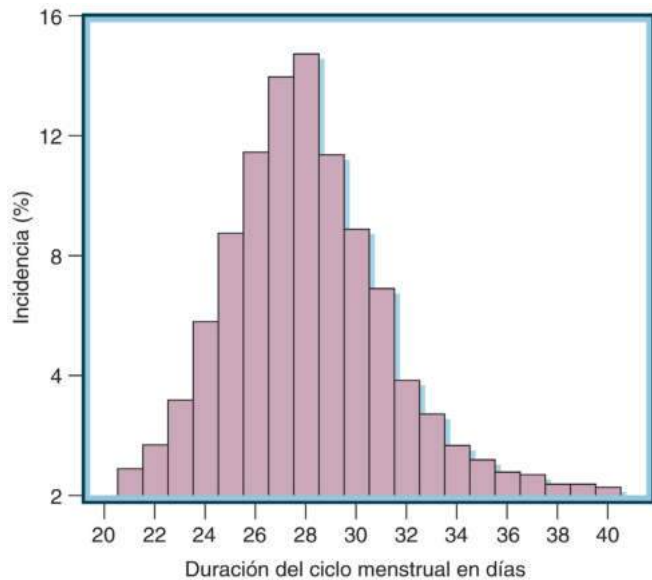
El sangrado uterino anovulatorio puede ser abordado sin intervención quirúrgica, restableciendo la ovulación o simulando el perfil hormonal ovulatorio mediante esteroides exógenos. El fundamento de la utilización de estos últimos se basa en el conocimiento de respuestas predecibles del endometrio a estrógenos y progesterona. Las respuestas fisiológicas del endometrio a los esteroides ováricos naturales se han deducido mediante observación de las alteraciones macro- y microscópicas sobrevenidas en el endometrio durante miles de ciclos ovulatorios normales en humanos y otros primates.^{119,120,305} La aplicación farmacológica de los estrógenos y gestágenos exógenos en mujeres con sangrado anovulatorio plantea como objetivo la corrección de la producción de factores tisulares locales que median la acción fisiológica de los esteroides y revierten el flujo excesivo y prolongado de los ciclos anovulatorios típicos.

El abordaje clínico del sangrado uterino irregular con hormonas exógenas es un método de contrastada eficacia y alto valor diagnóstico. La falta de control del sangrado vaginal mediante terapia hormonal, con independencia de su aplicación y su uso adecuados, hace que el diagnóstico de sangrado uterino anovulatorio sea considerablemente menos probable. En tales casos, la atención ha de dirigirse hacia una entidad anatomopatológica propia del eje reproductor como causa del sangrado anómalo.

El sangrado menstrual abundante pero regular (hipermenorrea) puede hallarse en mujeres ovulatorias. En ocasiones se debe a causas anatómicas, como un leiomioma que afecta a la cavidad endometrial o la presencia de glándulas endometriales benignas en el miometrio (es decir, adenomiosis). En ausencia de una causa patológica específica, se presume que la hipermenorrea obedece a sutiles trastornos en el mecanismo del tejido endometrial. Virtualmente en todos los casos, la evaluación y el tratamiento son idénticos al abordaje detallado en el presente apartado.

Características de la menstruación normal

La menstruación normal se produce unos 14 días después de cada episodio de ovulación, como consecuencia de la privación de estrógenos-progesterona. La magnitud y duración del sangrado es en general reproducible. Esta posibilidad de predicción hace que numerosas mujeres esperen de modo sistemático un determinado patrón de flujo. Cualquier mínima desviación, por ejemplo en 1 día más o menos de duración o una desviación menor en cuanto al uso previsto del tampón, causan una notable inquietud en la mujer. La mayoría de las mujeres en edad reproductiva predicen el momento del flujo menstrual con tanta exactitud que, ante cualquier pequeña variación, requieren asistencia médica. Aunque la variabilidad de los ciclos menstruales es una característica común en la adolescencia y en la transición perimenopáusica, las características del sangrado menstrual no experimentan cambios apreciables entre los 20 y los 40 años de edad.³⁰⁶



• **Figura 17.33** Variación de la duración del ciclo menstrual en mujeres con ciclos regulares. (Tomado de Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, et al. The endometrium and decidua: menstruation and pregnancy. In: Cunningham FG, ed. *Williams Obstetrics*. 19th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1993:81–109.)

En mujeres ovulatorias, los cambios en la duración del ciclo menstrual a lo largo del período reproductivo son previsibles. Entre la menarquia y los 20 años, la duración del ciclo en la mayor parte de las mujeres ovulatorias es relativamente prolongada. Entre los 20 y los 40 años, la regularidad aumenta a medida que los ciclos se hacen más cortos y, después de los 40, los ciclos comienzan a alargarse de nuevo. La mayor incidencia de los ciclos anovulatorios se registra antes de los 20 y después de los 40 años.³⁰⁷ En estos grupos de edad, la duración media de un ciclo es de entre 25 y 28 días. En mujeres ovulatorias, la frecuencia de los ciclos de menos de 21 días o más de 35 es escasa (< 2%).³⁰⁸ En conjunto, la mayoría de las mujeres presentan ciclos de entre 24 y 35 días (fig. 17.33).³⁰⁶ Entre los 40 y los 50 años, la longitud del ciclo menstrual aumenta y la anovulación se hace más prevalente.³⁰⁹

El sangrado postovulatorio dura como promedio entre 4 y 6 días. El volumen normal de la menstruación es de 30 ml, mientras que un valor superior a 80 ml se considera anómalo. La mayor parte de la menorrea se produce en los 3 primeros días de un período, por lo que el flujo excesivo puede registrarse sin prolongación de este.^{310,311}

Durante un ciclo ovulatorio, el tiempo transcurrido desde la ovulación a la menstruación es relativamente constante y dura como promedio 14 días (v. fig. 17.1A). No obstante, una mayor variabilidad de la duración de la fase proliferativa genera una determinada distribución de la duración del ciclo menstrual. El sangrado menstrual más frecuente que cada 24 días o menos de cada 35 requiere evaluación,^{306,309} al igual que la que dura 7 días o más. Un flujo que totaliza más de 80 ml/mes provoca anemia y ha de tratarse.³¹² En la práctica clínica, sin embargo, resulta difícil cuantificar el flujo menstrual, dado que su valoración y tratamiento se basan solo en las percepciones de la paciente sobre duración, cantidad y momento de aparición del sangrado menstrual. A pesar de tal dificultad, es importante indagar la posible causa del sangrado excesivo. La anemia se excluye mediante hemograma completo.³¹³ Un valor bajo de hemoglobina, acompañado de eritrocitos microcíticos e hipocrómicos, es indicativo de pérdida excesiva de sangre durante la menstruación. El cuadro se aborda con suplementos de hierro. La eventual presencia de defectos de la coagulación, leiomiomas uterinos o adenomiosis subyacentes a las

menstruaciones prolongadas ha de evaluarse en pacientes anémicas, mediante anamnesis y exploración física minuciosas, seguidas de las pertinentes pruebas analíticas.

Terminología que describe el sangrado uterino anómalo

La noción de *oligomenorrea* se define como intervalos entre episodios de sangrado uterino superiores a 35 días, mientras que la de *polimenorrea* hace referencia a los intervalos de menos de 24 días. La *hipermenorrea* designa los intervalos regulares (de 24 a 35 días), pero con flujo o duración del sangrado excesivos, o ambos. Un nombre alternativo para la hipermenorrea es *menorragia*. Por último, la *hipomenorrea* corresponde a la disminución del flujo o el acortamiento de la duración de las menstruaciones regulares, o ambas.

Sangrado uterino en respuesta a hormonas esteroideas

Sangrado por privación de estrógenos

El sangrado uterino sucede a la cesación aguda del aporte de estrógenos al endometrio. Este tipo de sangrado se registra tras ovariectomía bilateral, radiación de folículos maduros o administración de estrógenos a una mujer previamente sometida a extirpación de ambos ovarios, con posterior interrupción del tratamiento. De modo similar, el sangrado que sobreviene tras la extirpación bilateral de los ovarios puede retrasarse por estrogénoterapia concomitante. El flujo se produce cuando se suspende el aporte de estrógenos exógenos. En ausencia de progesterona, la privación de estrógenos causa casi siempre sangrado uterino.

Sangrado intermenstrual por estrógenos

La exposición crónica a cantidades variables de estrógenos estimula el crecimiento continuado del endometrio si no hay progesterona, como sucede en el caso del exceso de producción extragonadal de estrógenos en el SOPQ. Llegados a un cierto punto, la cantidad de estrógenos producida en el tejido extraovárico es insuficiente para el mantenimiento del soporte estructural del endometrio. Ello origina episodios impredecibles de desprendimiento de tejido endometrial superficial. Dosis relativamente bajas de estrógenos dan lugar a manchado intermitente, que puede ser prolongado pero de escasa magnitud. Las concentraciones elevadas de estrógenos y el mantenimiento de su disponibilidad provocan períodos prolongados de amenorrea, seguidos de episodios agudos de sangrado profuso con pérdida de sangre excesiva.

Sangrado por privación de progesterona

El sangrado por privación de progesterona se produce después de la ovulación en ausencia de embarazo. La extirpación del cuerpo lúteo también provoca descamación endometrial. Desde el punto de vista farmacológico, un episodio similar se induce mediante administración y posterior interrupción de progesterona o de un gestágeno sintético. El sangrado por privación de progesterona solo se da si el endometrio es inicialmente estimulado por estrógenos endógenos o exógenos. Cuando la estrogénoterapia se mantiene una vez interrumpido el aporte de progesterona, el sangrado por privación de esta última continúa produciéndose. El sangrado por privación de progesterona solo se retrasa si las concentraciones de estrógenos están significativamente incrementadas.³¹⁴ Dicho sangrado es ciertamente previsible en presencia de exposición a estrógenos previa o concomitante.

Sangrado intermenstrual por gestágenos

El fenómeno farmacológico de la metrorragia intermenstrual se registra en un contexto de una relación de gestágeno-estrógeno desfavora-

blemente elevada. En ausencia de estrógeno suficiente, el tratamiento continuo con gestágenos provoca sangrado intermitente de duración variable, similar al sangrado intermenstrual por estrógenos en dosis bajas antes descrito. Este tipo de sangrado se asocia a uso de anticonceptivos orales combinados con dosis bajas de estrógeno y de métodos anticonceptivos solo de gestágeno, de acción prolongada, como Norplant y Depo-Provera.³¹⁵ El sangrado intermenstrual por gestágenos es altamente impredecible y se caracteriza por su amplia variabilidad.

Causas de sangrado uterino irregular

Las causas más frecuentes de alteración del patrón menstrual normal son el embarazo o una complicación de este. La gestación y los problemas a ella asociados, como embarazo ectópico o aborto espontáneo, son etiologías extremadamente comunes de sangrado uterino anómalo (tabla 17.7). El embarazo debe descartarse con una prueba de orina en todas las mujeres en edad reproductiva que presentan sangrado irregular (tabla 17.8).

El sangrado uterino anovulatorio debe considerarse diagnóstico de exclusión por diversos motivos. Las neoplasias malignas vulvares, vaginales o uterinas, o bien un tumor ovárico secretor de estrógenos o andrógenos, inducen en ocasiones sangrado uterino anómalo (v. tabla 17.7). El sangrado uterino anovulatorio originado por respuesta del endometrio a la producción inapropiada de esteroides ováricos se ha llamado también *sangrado uterino disfuncional*, ya que los tratamientos que restablecen la función ovulatoria pueden revertir el patrón de sangrado irregular. Entre los ejemplos comunes de sangrado anovulatorio se cuentan los asociados a anovulación relacionada con el ejercicio, hiperprolactinemia, hipotiroidismo o SOPQ.³¹⁶ En estos casos, la restauración de la menstruación ovulatoria por corrección del trastorno de fondo o el uso de hormonas exógenas inducen sangrado uterino predecible.

Otra causa habitual de sangrado uterino irregular se observa en usuarias de anticonceptivos orales, en forma de metrorragia intermenstrual por gestágenos. Esta es asimismo frecuente durante la terapia hormonal posmenopáusica. Es posible que las pacientes utilicen de modo inadvertido otras medicaciones hormonales que repercutan en el endometrio. Por ejemplo, el consumo de *ginseng*, una raíz medicinal, se ha vinculado a la actividad estrogénica y el sangrado anómalo.³¹⁷ Aunque el sangrado uterino es un efecto secundario benigno habitual de diversos tratamientos hormonales a largo plazo, el médico siempre debe asegurarse de que no hay ninguna otra alteración patológica. Los trastornos anatómicamente demostrables en las vías de salida del flujo menstrual incluyen hiperplasia y cáncer endometrial, pólipos endometriales, leiomiomas uterinos, adenomiosis y endometritis. El sangrado uterino irregular se asocia en ocasiones a enfermedades crónicas como insuficiencia renal o hepática o sida. Una exploración minuciosa detecta a veces una lesión genital o un cuerpo extraño (v. tabla 17.7).

En la pubertad, la causa más usual de sangrado uterino irregular es la anovulación. Alrededor del 20% de las adolescentes con sangrado uterino irregular excesivo presentan un defecto de la coagulación.^{318,319} Entre todas las mujeres en edad reproductiva con hipermenorrea, la prevalencia de los trastornos de la coagulación es del 17%, siendo en efecto más común la enfermedad de von Willebrand, con la carencia del factor XI como segundo diagnóstico más habitual. La hemorragia por defecto de la coagulación suele consistir en flujo intenso con menstruaciones cíclicas regulares (hipermenorrea); el mismo patrón se registra en pacientes tratadas con anticoagulantes.³²⁰ Los trastornos hemorrágicos a menudo se relacionan con hipermenorrea desde la menarquia y con antecedentes de hemorragia por cirugía o traumatismo. En ocasiones, la hipermenorrea es el único signo de un trastorno hemorrágico hereditario.³²¹

Un embarazo en fase inicial o las eventuales complicaciones siempre han de descartarse antes de proceder a una medición de hCG en orina en todas las mujeres en edad reproductiva con sangrado irregular. En función de la evaluación clínica inicial, deben

TABLA 17.7 Causas de sangrado uterino irregular

Complicaciones del embarazo

Amenaza de aborto espontáneo
Aborto espontáneo incompleto
Embarazo ectópico

Anovulación

Fisiológica

Embarazo sin complicaciones (amenorrea)
Anovulación puberal (posmenárquica)
Anovulación inmediatamente anterior a la menopausia
Fármacos (p. ej., anticonceptivos orales, agonistas de la GnRH, danazol)
Hipotalámica (se presenta a menudo como amenorrea)
Funcional (p. ej., dieta, ejercicio, estrés)
Anatómica (p. ej., tumor, enfermedad granulomatosa, infección)

Hiperprolactinemia, otros trastornos hipofisarios

Prolactinoma
Otros tumores hipofisarios, enfermedad granulomatosa
Hipotiroidismo
Fármacos

Otros

Exceso de andrógenos

SOPQ, hipertecosis
Tumor ovárico (p. ej., tumor de células de Sertoli-Leydig)
Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica
Síndrome de Cushing
Resistencia a glucocorticoides
Tumor suprarrenal (p. ej., adenoma, carcinoma)
Fármacos (p. ej., testosterona, danazol)

Otros

Insuficiencia ovárica prematura (presentada a menudo como amenorrea)

Enfermedad crónica

Insuficiencia hepática
Insuficiencia renal
Sida

Otros

Defectos anatómicos que afectan al útero

Leiomiomas uterinos

Pólipos endometriales

Adenomiosis (suele manifestarse como hipermenorrea)
Adherencias intrauterinas (suelen manifestarse como amenorrea)
Endometritis

Hiperplasia o cáncer endometrial

Exposición crónica a estrógenos (p. ej., SOPQ, fármacos, insuficiencia hepática)

Tumor ovárico secretor de estrógenos (p. ej., tumor de células de la granulosa)

Cáncer de cuello uterino avanzado

Otros

Defectos de la coagulación (suelen manifestarse como hipermenorrea)

Enfermedad de von Willebrand

Carencia de Factor XI

Otros

Hemorragia genital extrauterina (puede simular un sangrado uterino)

Vaginitis

Traumatismo genital

Cuerpo extraño

Neoplasia vaginal

Neoplasia vulvar

Otros

GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SOPQ, síndrome del ovario poliquístico.

TABLA 17.8 Pruebas diagnósticas para evaluar el sangrado uterino irregular**Pruebas habituales**

Prueba de hCG urinaria
 Concentración sérica de hCG (aborto espontáneo incompleto, embarazo ectópico)
 Ecografía pélvica transvaginal (embarazo intrauterino o ectópico, leiomioma uterino, pólipos o neoplasia endometriales, tumor ovárico)
 FSH, LH séricas (anovulación; insuficiencia ovárica)
 Prolactina sérica, TSH (anovulación; hiperprolactinemia)
 Hemograma completo, TP, TTP (evaluación de la anemia, defecto de coagulación)
 Funciones hepática y renal, VIH (anovulación; enfermedad crónica)
 Biopsia endometrial (enfermedad endometrial, pólipos o neoplasia endometriales, endometritis)

Pruebas menos habituales

Evaluación de SOPQ, tumor ovárico o suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, síndrome de Cushing y resistencia a glucocorticoides (exceso de andrógenos)
 TC o RM craneal (anovulación hipotalámica, hiperprolactinemia)
 RM pélvica (adenomiosis, leiomioma uterino)
 Histeroecografía con instilación de solución salina intrauterina (pólipo endometrial, leiomioma uterino)
 Histeroscopia (pólipo endometrial, leiomioma uterino)
 Dilatación y legrado (enfermedad endometrial no diagnosticada por ecografía o biopsia)

FSH, hormona estimulante del folículo; *hCG*, gonadotropina coriónica humana; *LH*, hormona luteinizante; *RM*, resonancia magnética; *SOPQ*, síndrome del ovario poliquístico; *TC*, tomografía computarizada; *TP*, tiempo de protrombina; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides; *TTP*, tiempo de tromboplastina parcial; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana.

efectuarse otras pruebas, destinadas a evaluar trastornos anovulatorios de diferentes causas (v. tabla 17.8). En pacientes con antecedentes de menstruación abundante y prolongada (hipermenorrea) de origen puberal, es preciso realizar estudios de coagulación (p. ej., tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, tiempo de hemorragia) y obtener un hemograma completo.

La ecografía pélvica con sonda vaginal resulta muy útil en la evaluación del embarazo normal o anómalo, los leiomiomas uterinos, la neoplasia endometrial y los tumores ováricos (v. tabla 17.8). Otros estudios de imagen pueden efectuarse, con criterios prudentes, a fin de descartar la afectación patológica del hipotálamo, la hipófisis o las glándulas suprarrenales (tratadas anteriormente). La RM o la ecografía pélvicas se emplean para valorar la adenomiosis, trastorno uterino caracterizado por presencia anómala de tejido endometrial difuso en la capa miometrial. La adenomiosis avanzada se asocia a hipertrofia difusa del útero, hipermenorrea y anemia.

La evaluación histológica endometrial debe basarse en una biopsia de endometrio, practicada en la consulta del médico, para pacientes expuestas a riesgo de hiperplasia o cáncer endometrial (p. ej., por SOPQ, insuficiencia hepática, obesidad, diabetes mellitus u terapia hormonal). Los pólipos endometriales benignos o un leiomioma uterino que protruye en la cavidad uterina pueden diagnosticarse mediante histeroecografía, con o instilación de solución salina intrauterina, o bien por histeroscopia. La histeroecografía y la histeroscopia no son apropiadas para evaluar la hiperplasia o el cáncer endometriales, ya que es posible que provoquen diseminación de células malignas. En caso de sospecha de neoplasia maligna, esta ha de descartarse por medio de una biopsia endometrial obtenida en consulta (v. tabla 17.8). En ocasiones este tipo de biopsia no resulta viable o no es diagnóstica de neoplasia endometrial. En tales casos, por lo demás

infrecuentes, el legrado endometrial bajo anestesia es una opción diagnóstica fiable.

Una anamnesis y una exploración física minuciosas evitan con frecuencia la necesidad de efectuar pruebas diagnósticas. Antes de solicitar dichas pruebas, es útil tener en cuenta si su resultado puede modificar en última instancia el abordaje clínico.

Abordaje del sangrado uterino anovulatorio

Si es posible restablecer la función ovulatoria, el sangrado anovulatorio suele dar paso a períodos cíclicos previsibles. Dado que, en numerosas mujeres, la restauración de dicha función no resulta posible o práctica, se administran estrógenos exógenos y gestágenos con diversos objetivos. Las indicaciones para el tratamiento hormonal del sangrado uterino comprenden la necesidad de detener el sangrado uterino agudo, de mantener los episodios de sangrado predecibles o de prevenir la hiperplasia endometrial.

El sangrado uterino anovulatorio es un diagnóstico de exclusión. Varias afectaciones patológicas anatómicamente demostrables del aparato genital (v. tabla 17.7) han de descartarse antes de la administración de estrógenos, gestágenos o análogos de las GnRH.

Anticonceptivos orales

El uso de anticonceptivos orales combinados, de modo agudo o crónico, es el tratamiento más común del sangrado uterino irregular. El componente de estrógeno de la píldora combinada estabiliza el tejido endometrial y detiene su desprendimiento en unas horas, reduciendo la secreción ovárica de esteroides sexuales por inhibición de gonadotropinas dentro de un plazo de varios días. El componente de gestágeno de la píldora afecta directamente al tejido endometrial, con objeto de aminorar su desprendimiento a lo largo de días, potenciando la inhibición ovárica inducida por el estrógeno. El gestágeno (en presencia de estrógeno) induce diferenciación del tejido endometrial, que se transforma en una forma estable denominada *seudodecidual*. Habitualmente, es preferible un anticonceptivo oral monofásico que contenga 30 o 35 µg de etinilestradiol. Los anticonceptivos orales trifásicos y los de menos de 30 µg de etinilestradiol no son apropiados para el tratamiento del sangrado uterino anovulatorio excesivo. Un anticonceptivo oral combinado en dosis altas (dos o tres píldoras al día) puede usarse durante intervalos cortos (semanas) para tratar un episodio agudo de sangrado uterino excesivo. La dosis usual de 1 píldora/día puede administrarse durante años para abordar el sangrado anovulatorio crónico asociado a SOPQ o hiperprolactinemia.

Anticonceptivos orales y sangrado uterino excesivo agudo asociado a anemia

La exposición a estrógenos sin oposición en mujeres con sangrado uterino anovulatorio se vincula habitualmente a acumulación endometrial crónica y episodios de hemorragia intensa. Su tratamiento es una píldora de anticonceptivo oral combinado dos veces al día durante 1 semana. En mujeres obesas, el anticonceptivo oral puede administrarse tres veces al día. Este abordaje se mantiene independientemente de que se registre cesación del flujo en un plazo de 2 días. Cuando el flujo no remite, es posible reconsiderar otras posibilidades diagnósticas (p. ej., pólipos antes pasados por alto, aborto incompleto o neoplasia). En caso de sangrado anovulatorio, el flujo no disminuye con rapidez en 2 días tras iniciar el tratamiento con dosis altas de anticonceptivos orales (p. ej., con una píldora dos o tres veces al día). En los días siguientes deben evaluarse las causas específicas de la anovulación y los posibles trastornos de la coagulación. También debe considerarse la necesidad de reposición de sangre o de instauración de un tratamiento con hierro. Asimismo, es preciso advertir a la paciente de que los anticonceptivos orales en dosis altas a veces provocan náuseas.

Después de 1 semana de tratamiento con anticonceptivos orales en dosis altas, el uso de la píldora se interrumpe temporalmente. A los pocos días, suele comenzar un flujo intenso. El tercer día de este sangrado de privación, se instaura una medicación con una dosis regular de anticonceptivo oral combinado (una píldora/día). Esta pauta se repite durante varios tratamientos de 3 semanas, intercaladas con 1 semana de intervalo de privación. Es previsible una disminución del volumen con cada ciclo sucesivo. Los anticonceptivos orales reducen el flujo menstrual en más de la mitad en la mayor parte de las mujeres.³²²

Dado que no tratan la causa subyacente de anovulación, sino que proporcionan alivio sintomático afectado directamente al endometrio, su suspensión da lugar a la reanudación del sangrado uterino errático. Con independencia de las necesidades de anticoncepción, el uso de anticonceptivos orales es la mejor opción para el abordaje hormonal del sangrado anovulatorio intenso y ha de proponerse como recurso a largo plazo.

Anticonceptivos orales y sangrado uterino irregular crónico

El SOPQ es una forma común de anovulación asociada a concentraciones en equilibrio crónicas de estrógenos sin oposición, que puede originar hiperplasia y cáncer endometrial (analizado anteriormente). La anovulación hipotalámica y la hiperprolactinemia se vinculan a bajas concentraciones de estrógenos, insuficientes para prevenir la pérdida de masa ósea. Un anticonceptivo oral combinado es una opción a largo plazo apropiada para las dos formas de anovulación crónica.

Antes de su administración, es preciso descartar el embarazo. Suele tomarse una píldora diaria durante períodos de 3 semanas, interrumpidos con un intervalo de 1 semana sin ella. El sangrado de privación es previsible durante este intervalo libre de hormonas. El componente de gestágeno sirve para impedir la hiperplasia endometrial relacionada con exposición sin oposición a estrógeno en estado de equilibrio propia del SOPQ. En casos de anovulación asociada a hipuestrogenismo (p. ej., anovulación hipotalámica, hiperprolactinemia), el componente de estrógeno de la píldora aporta una reposición suficiente para prevenir la pérdida de masa ósea. El riesgo de tromboembolia, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio relacionado con la administración a largo plazo es mínimo en mujeres que en ese momento no son fumadoras y sin antecedentes de tromboembolia. Asumiendo que los anticonceptivos orales controlan el sangrado uterino anómalo de manera eficaz, una mujer anovulatoria de modo crónico puede mantener este régimen hasta la menopausia.

Gestágenos sintéticos

Los gestágenos sintéticos favorecen la diferenciación endometrial y antagonizan los efectos proliferativos de estrógeno sobre el endometrio (v. fig. 17.22).^{130,323} Entre las acciones inducidas por los gestágenos o la progesterona natural comprenden limitación del crecimiento endometrial inducido por estrógenos y prevención de la hiperplasia endometrial. La ausencia de progesterona sintetizada de manera natural en los estados anovulatorios es la base para la administración de un gestágeno.

La indicación más común para la administración de gestágenos cíclica a largo plazo es la prevención de la neoplasia maligna endometrial en pacientes con SOPQ y exposición crónica del endometrio a estrógeno sin oposición. Los anticonceptivos orales combinados son el tratamiento de elección en estos casos. Si, por alguna razón, la paciente no puede utilizar un anticonceptivo oral (p. ej., antecedentes de tromboembolia), es posible administrar un gestágeno de modo cíclico a fin de prevenir la hiperplasia endometrial. Antes de la administración de un gestágeno (o un anticonceptivo oral), es preciso descartar el embarazo. En el tratamiento de la oligomenorrea asociada a SOPQ, un sangrado de privación limitado y regular se consigue mediante administración de un gestágeno, como MPA (5 mg/día) durante al menos 10 días cada 2 meses. Como alternativa, el acetato de noretindrona, 5 mg/día,

o el acetato de megestrol, 20 mg/día, se administran durante 10 días cada 2 meses. La ausencia de sangrado de privación requiere ulterior estudio diagnóstico.

En el tratamiento del sangrado uterino excesivo (hipermenorrea o polimenorrea), estos gestágenos se recetan en dosis altas (20 mg/día de MPA, 10 mg/día de acetato de noretindrona o 40 mg/día de acetato de megestrol), durante 2 semanas, con objeto de inducir cambios estromales preciduales en el endometrio. A los 3 días de la última dosis administrada suele generarse un intenso flujo por privación de gestágeno. Con posterioridad, la repetición del tratamiento con gestágeno (5 mg/día de MPA, 5 mg/día de acetato de noretindrona o 20 mg/día de acetato de megestrol) se ofrece de manera cíclica, durante al menos los primeros 10 días del mes a meses alternos, para asegurar el efecto terapéutico. El fracaso del gestágeno en la corrección del sangrado irregular requiere reevaluación diagnóstica, por ejemplo, mediante biopsia endometrial. El sangrado de privación predecible en los días siguientes a cada ciclo de administración del gestágeno es indicativo de ausencia de neoplasia maligna endometrial.

Estrógenos en dosis altas para el sangrado uterino excesivo agudo

Un anticonceptivo oral dos o tres veces al día es el tratamiento de elección para detener el sangrado anovulatorio abundante. Un régimen con anticonceptivos orales en dosis altas debe proponerse para mujeres con sangrado uterino importante, con o sin anemia asintomática, después de descartar una posible alteración anatómicamente demostrable del aparato genital (v. tabla 17.7). Una paciente con sangrado anovulatorio agudo e intenso con anemia sintomática ha de ser tratada de urgencia, con hospitalización inmediata y consideración de posible transfusión sanguínea. Una vez descartada la enfermedad del aparato genital en función de la anamnesis, la exploración física y la ecografía pélvica, la administración de dosis elevadas de estrógeno es el tratamiento de elección para detener la hemorragia de riesgo vital. Una opción adecuada consiste en administrar 25 mg de estrógeno conjugado por vía intravenosa cada 4 h hasta que la hemorragia remita de manera significativa durante al menos 24 h.³²⁴ El estrógeno actúa predominantemente sobre los capilares para inducir coagulación.³²⁵ Antes de interrumpir el tratamiento con estrógeno intravenoso, comienza a administrarse una píldora anticonceptiva oral tres veces al día, continuando después el abordaje anticonceptivo oral según se ha descrito con anterioridad.

Dado que los estrógenos en dosis altas constituyen un factor de riesgo de tromboembolia, la toma de dos o tres píldoras anticonceptivas orales diarias durante 1 semana, o bien el uso de dosis altas de estrógenos equinos conjugados durante 24 h, han de considerarse como riesgos significativos. Sin embargo, no se dispone de datos que permitan evaluar los peligros inherentes a este tipo de utilización aguda del tratamiento hormonal durante intervalos tan breves. El médico y la paciente han de tomar una decisión en lo que respecta al tratamiento hormonal en dosis altas, tras evaluar sus riesgos y sus beneficios. Para las pacientes con factores de riesgo significativos, pueden considerarse opciones terapéuticas alternativas. La exposición a dosis elevadas de estrógenos debe evitarse en mujeres con un episodio previo de tromboembolia venosa idiopática o antecedentes familiares de esta. Igualmente se ha de evitar en mujeres con enfermedades crónicas graves, como insuficiencia hepática o renal. Una alternativa para estos casos es la dilatación y legrado uterino, seguida de administración de un anticonceptivo oral (1 píldora/día) hasta que el sangrado uterino esté controlado.

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina para el sangrado uterino anovulatorio excesivo

Los análogos de la GnRH son un potencial recurso para mujeres con sangrado anovulatorio excesivo o hipermenorrea relacionados con

enfermedades crónicas graves, como la insuficiencia hepática o los trastornos de la coagulación. Las inyecciones mensuales de liberación retardada de agonistas de la GnRH no son eficaces contra el sangrado uterino excesivo, e incluso pueden incrementarlo en las 2 primeras semanas. Los antagonistas de la GnRH regulan a la baja la FSH y la LH sin retraso y logran la amenorrea más rápidamente. El agonista de la GnRH acetato de leuprolida de liberación retardada (3,75 mg/mes i.m.) se administra durante 6 meses o más para controlar el sangrado uterino por enfermedad crónica. Es probable que los antagonistas de la GnRH tengan aplicación para interrumpir el sangrado anovulatorio agudo o crónico. No obstante, se dispone de escasos datos publicados que permitan establecer recomendaciones posológicas al respecto. Los efectos secundarios a largo plazo de los análogos de la GnRH, incluida la osteoporosis, hacen que estos fármacos sean una opción inapropiada para el tratamiento a largo plazo. Cuando se opta por ellos, el acetato de noretindrona (2,5 mg/día) debe utilizarse como recurso adicional. Este régimen complementario (*add-back*) suele bastar para evitar la osteoporosis y en general no empeora el sangrado uterino.

Trastornos ginecológicos benignos dependientes de las hormonas

Endometriosis

La endometriosis se define como presencia de tejido similar al del endometrio en localizaciones ectópicas fuera de la cavidad uterina, principalmente en el peritoneo pélvico y los ovarios, y se asocia a dolor pélvico crónico, dispareunia e infertilidad.³²⁶ Esta enfermedad inflamatoria dependiente de los estrógenos afecta al 5-10% de las mujeres en edad reproductiva estadounidenses.³²⁶ Su presentación clásica es la de un fenotipo común, resultante de diversas alteraciones anatómicas y bioquímicas de la función uterina. A medida que se han ido descubriendo sus mecanismos celulares y moleculares, esta alteración ha pasado a considerarse un complejo patológico sistémico y crónico, como la diabetes mellitus o el asma.³²⁷ Es posible que la endometriosis se herede según un patrón poligénico, ya que su incidencia aumenta en hasta siete veces en familiares afectadas por ella.³²⁸

Anatomía patológica

Se distinguen tres formas clínicas de endometriosis: las implantaciones endometriósicas en la superficie del peritoneo pélvico y los ovarios (endometriosis peritoneal), los quistes ováricos revestidos de mucosa endometrioide (endometriomas) y una masa sólida compleja constituida por tejido endometriósico mezclado con tejido adiposo fibromuscular, alojada entre el recto y la vagina (nódulo rectovaginal). Estos tres tipos de lesiones pueden ser variantes fenotípicas de un mismo proceso patológico u obedecer a mecanismos distintos.^{329,330} Su característica histológica común es la presencia de células estromales o epiteliales endometriales, combinada con hemorragia crónica y alteraciones inflamatorias. Estas lesiones se presentan aisladas o en combinación y se asocian a un incremento significativo del riesgo de infertilidad y dolor pélvico crónico.^{329,330} El proceso inflamatorio en la endometriosis estimula las terminaciones nerviosas en la pelvis, causando dolor, deterioro funcional de las trompas de Falopio, reducción de la receptividad del endometrio y afectación negativa del desarrollo del ovocito y el embrión. La endometriosis provoca asimismo infertilidad por bloqueo físico de las trompas. Un endometrioma ovárico afecta a la calidad de los óvulos o es lo bastante grande como para interferir en el proceso de ovulación.

La evidencia clínica apunta a un efecto desfavorable de los ciclos ovulatorios ininterrumpidos sobre el desarrollo y la persistencia de la endometriosis.³²⁷ En primer lugar, los síntomas de endometriosis suelen manifestarse después de la menarquía, desapareciendo tras la menopausia. En ocasiones, un nódulo rectovaginal se mantiene

sintomático en mujeres posmenopáusicas, lo que indica que su persistencia es independiente de los estrógenos ováricos. Como segundo factor a considerar, la multiparidad se correlaciona con menor riesgo de endometriosis y, en tercer lugar, la alteración de la ovulación por análogos de la GnRH, anticonceptivos orales o gestágenos atenúa la enfermedad pélvica y el dolor asociado a ella. En línea con estas observaciones, los datos sobre investigación básica y clínica apuntan a posibles funciones destacadas del estrógeno y la progesterona ováricos en el desarrollo patológico de la endometriosis. En modelos de humanos y primates, el estrógeno estimula el crecimiento de tejido endometriósico, mientras que los inhibidores de la aromataza, que bloquean la formación de estrógenos y antigestágenos, son terapéuticos.³²⁷ Las concentraciones de receptores nucleares de estrógeno y progesterona en el tejido endometriósico son llamativamente diferentes de las registradas en el endometrio normal.³²⁷ Como cuarto aspecto a tener en cuenta, cantidades biológicamente significativas de progesterona y estrógeno son producidas a nivel local por una cascada esteroidógena de actividad anómala, que comprende la aromataza.³²⁷

Mecanismo de la enfermedad

Se han planteado varias hipótesis sobre el origen histológico de la endometriosis. Sampson propuso que los fragmentos de endometrio menstrual pasan en sentido retrógrado a través de las trompas y se implantan y persisten en las superficies peritoneales.³³¹ Este mecanismo se ha confirmado en modelos de primates y se ha identificado de manera natural en la enfermedad humana, siendo por lo demás avalado por la observación de que la endometriosis espontánea solo se registra en especies con menstruación. Como alternativa, la hipótesis de la metaplasia celómica describe la génesis de las lesiones endometriósicas en la cavidad peritoneal por diferenciación de células mesoteliales en tejido similar al endometrial. Una tercera hipótesis sostiene que el tejido menstrual procedente de la cavidad endometrial alcanza otras localizaciones corporales a través de venas o vasos linfáticos.³²⁷ Por último, se ha propuesto que es posible que las células sanguíneas circulantes originadas en la médula ósea se diferencien para constituir tejido endometriósico en diversas localizaciones corporales.³³² La hipótesis de la implantación de Sampson aporta un mecanismo plausible aplicable a la mayoría de las lesiones endometriósicas, pero no explica el motivo por el que solo ciertas mujeres desarrollan endometriosis. Aunque la mayor parte de las que se encuentran en edad reproductiva experimentan menstruación de reflujo en la cavidad peritoneal, la endometriosis se detecta apenas en el 5-10% de esta población.

Dos posibles mecanismos explican la implantación satisfactoria del endometrio refluído en la superficie peritoneal o en un quiste ovárico con cuerpo lúteo hemorrágico. En primer lugar, el endometrio eutópico en mujeres con endometriosis presenta múltiples anomalías moleculares, sutiles pero significativas, como la activación de vías oncogénas o cascadas biosintéticas, que favorecen la mayor producción de estrógenos, citocinas, prostaglandinas y metaloproteinasas.³²⁷ Cuando este tejido biológicamente diferenciado se une a células mesoteliales, la magnitud de tales anomalías se amplifica de manera drástica, para favorecer la supervivencia de la implantación.³²⁷ Un segundo mecanismo indica que el sistema inmunitario defectuoso no consigue erradicar las implantaciones de la superficie peritoneal.³²⁷ Es posible que ambos mecanismos contribuyan a la conformación del mismo fenotipo.

Se aprecian diferencias moleculares claras, como la sobreproducción de estrógenos, prostaglandinas y citocinas, entre el tejido endometriósico y el endometrio (fig. 17.34).³²⁷ Formas más sutiles de tales anomalías también se observan en el endometrio de pacientes con endometriosis, al compararlo con el de mujeres no afectadas por la enfermedad. La inflamación es un rasgo definitorio del tejido endometriósico generador de exceso de prostaglandinas, metaloproteinasas, citocinas y quimiocinas.³²⁷ Las concentraciones

aumentadas de citocinas inflamatorias agudas, como interleucina 1 β (IL-1 β), IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) probablemente favorecen la adhesión de los fragmentos de tejido endometrial desprendidos sobre las superficies peritoneales, y las metaloproteinasas de membrana proteolíticas facilitan aún más su implantación.³²⁷ Las proteínas quimiotáctica monocítica 1, IL-8 y RANTES (regulada en la activación de linfocitos T normalmente expresados y secretados) atraen a los granulocitos, los linfocitos citolíticos naturales y los macrófagos, típicamente observados en la endometriosis.³³³ Las asas de retroalimentación positiva autorreguladora aseguran la ulterior acumulación de estas células inmunitarias, citocinas y quimiocinas en las lesiones establecidas.

Funciones biológicas básicas, como la inflamación, la respuesta inmunitaria, la angiogenia y la apoptosis, están alteradas determinando términos favorables a la supervivencia y la reposición del endometriótico.³²⁷ Estas funciones dependen en parte de la acción de los estrógenos o la progesterona. La formación excesiva de estrógeno y prostaglandina y el desarrollo de resistencia a la progesterona se han planteado como conceptos de utilidad clínica, puesto que la focalización de la aromatasa en la vía biosintética de los estrógenos, de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) en la vía de las prostaglandinas o del PR, reducen de modo significativo la endometriosis visible y el dolor pélvico con la laparoscopia (v. fig. 17.34).³²⁷ Estos tres mecanismos fundamentales han sido vinculados a defectos epigenéticos específicos (hipometilación) que inducen sobreexpresión de los receptores nucleares SF1 y ER β .³²⁷ La singular huella epigenética del genoma completo en la endometriosis indica que la metilación del ADN es un componente integral de la enfermedad, e identifica un nuevo papel de la familia GATA como elementos reguladores clave de la fisiología uterina. La metilación de ADN aberrante en células endometrióticas se correlaciona con una desviación en la expresión de la isoforma GATA, que favorece la resistencia a la progesterona y la progresión de la enfermedad.³³⁴

Diagnóstico

Los antecedentes de menstruación con dolor intenso en los años de adolescencia, que con el tiempo evoluciona a dolor pélvico crónico experimentado tanto durante los períodos como entre ellos, son indicativos de endometriosis. Un diagnóstico fiable de endometriosis peritoneal solo se establece mediante visualización directa de estas lesiones por laparoscopia o laparotomía. Los quistes endometrióticos ováricos llenos de líquido denso y sanguinolento (endometriomas) se diagnostican con precisión por ecografía vaginal.

Tratamiento

El tratamiento de la infertilidad inducida por endometriosis consiste en la extirpación quirúrgica, con o sin técnicas de reproducción asistida, en tanto que el dolor suele abordarse con una combinación de inhibición médica de la ovulación y cirugía. Las implantaciones peritoneales son resecaadas o vaporizadas mediante corriente eléctrica o láser. Los endometriomas ováricos y los nódulos endometrióticos rectovaginales solo son extirpados eficazmente mediante disección completa. Los datos epidemiológicos y analíticos apuntan a un vínculo entre la endometriosis ovárica y diversos tipos de cáncer de ovario.³²⁷

Aunque el actual tratamiento hormonal de la infertilidad asociado a endometriosis no ha constatado su validez, ha aportado resultados satisfactorios frente al dolor pélvico relacionado con la enfermedad. Diversos fármacos empleados en este contexto son equiparables en términos de eficacia. La mayoría de los tratamientos médicos actuales fueron diseñados para inhibir la ovulación (p. ej., agonistas y antagonistas de la GnRH, anticonceptivos orales, danazol, gestágenos). Un posible mecanismo alternativo a la acción del esteroide andrógeno danazol o de un gestágeno es el efecto inhibidor de crecimiento directo sobre el tejido endometriótico.

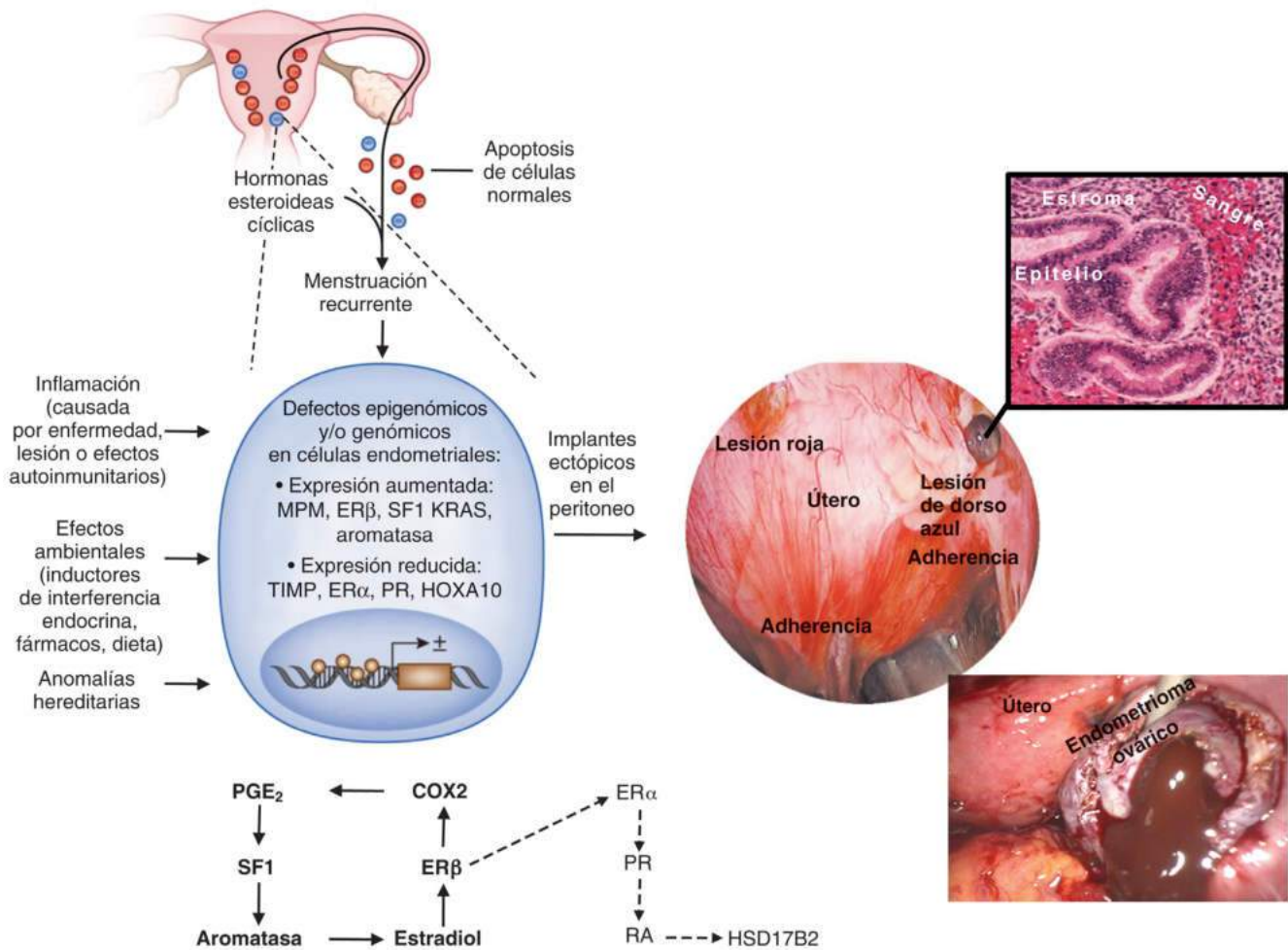
Numerosos pacientes y médicos no son partidarios del uso del danazol, por sus efectos secundarios anabolizantes y androgénicos, los calambres musculares y los ocasionales casos de virilización irreversible (p. ej., con clitorimegalia o cambios de voz).³³⁵ Hasta el 50% de las pacientes con endometriosis no llegan a cumplir un tratamiento de 6 meses con danazol.³³⁶ Los demás fármacos hormonales —anticonceptivos orales, gestágenos y agonistas de la GnRH— presentan una eficacia comparable en el control del dolor asociado a la endometriosis.^{337–339} Un ciclo de 6 meses utilizando uno de estos fármacos produce reducción del dolor significativa en más del 50% de los casos.^{337–339} El alivio del dolor con administración continua de un anticonceptivo oral o un gestágeno tarda más en conseguirse que con un agonista de la GnRH. Recientemente, un antagonista oral de la GnRH, elagolix, se ha introducido para tratar el dolor asociado a la endometriosis.² Dosis altas y bajas de elagolix disminuyeron la dismenorrea y el dolor pélvico no menstrual, y fue aprobado en 2018 para períodos de 6 y 24 meses, respectivamente, en mujeres con dolor asociado a endometriosis. No se recomienda una mayor duración debido a una disminución de la densidad mineral ósea dependiente de la dosis. Ambas dosis de elagolix también se asociaron con otros efectos adversos hipoestrogénicos.²

Después de todos estos tratamientos se registra una elevada incidencia de la recidiva o la persistencia de la enfermedad y el dolor.³⁴⁰ En consecuencia, el abordaje médico del dolor requiere inhibición ovárica a largo plazo durante años. Las píldoras anticonceptivas como clase han sido la opción de gestión a largo plazo más adecuada, porque ha resultado muy práctico mantener a estas pacientes con un anticonceptivo oral combinado durante años con un perfil de efectos secundarios relativamente benigno.³⁴

Aún estamos lejos de conseguir la curación de la endometriosis y los tratamientos actuales no resultan satisfactorios para lograr un control eficaz del dolor. El tratamiento más radical es la extirpación de ambos ovarios, aunque tal abordaje tampoco se ha demostrado idóneo en muchos casos de endometriosis posmenopáusica.³⁴¹ Se necesitan nuevas alternativas que proporcionen a las mujeres con endometriosis una opción razonable para vivir sin padecer dolor pélvico crónico durante décadas.

Es necesario plantear dos importantes advertencias en relación con los tratamientos basados en la inhibición de la ovulación. La primera es que grandes cantidades de estrógeno se generan a nivel local en las células endometrióticas. Ello obedece a un mecanismo intracrinino de la acción del estrógeno, que contrasta con la secreción ovárica, medio endocrino de aportación de este esteroide a los tejidos de destino (v. fig. 17.19).^{97,338} La segunda es que el estradiol producido en las localizaciones de tejido periférico (p. ej., tejido adiposo, fibroblastos cutáneos) en ocasiones origina concentraciones circulantes de estradiol patológicamente significativas en un subgrupo de mujeres.⁹⁷ Los agonistas de la GnRH no inhiben la formación de estrógeno periférico ni la producción local en las lesiones que responden a los estrógenos. Además, la endometriosis es resistente a los efectos selectivos de la progesterona y los gestágenos.³²⁷

Los inhibidores de la aromatasa y los moduladores selectivos de la respuesta a la progesterona son candidatos terapéuticos para el abordaje de la endometriosis refractaria a las opciones de tratamiento existentes. La expresión de la aromatasa y la biosíntesis de estrógeno local en implantes endometrióticos han dado lugar a estudios piloto destinados a analizar el papel de la aromatasa en la endometriosis mediante sus inhibidores de tercera generación. Entre ellos, el anastrozol y el letrozol fueron utilizados con éxito para tratar la endometriosis en mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas.^{336,342–345} Un inhibidor de aromatasa sería entonces el tratamiento médico de elección en la endometriosis posmenopáusica persistente. El uso de inhibidores de la aromatasa en mujeres premenopáusicas con endometriosis requiere inhibición ovárica concomitante, con incorporación de un análogo de la GnRH, un gestágeno o un anticonceptivo oral combinado.



• **Figura 17.34** Mecanismos moleculares de la endometriosis. La endometriosis se define como la presencia de tejido similar al endometrial en el peritoneo pélvico (lesiones rojas y negro-azuladas) o en el ovario (quistes llenos de sangre, es decir, endometriomas). Se cree que estas lesiones se originan a partir de células madre de tejido endometrial anómalo (*azul*), que han migrado de forma retrógrada durante la menstruación. Se considera que las células endometriales normales (*rojo*), sin esa capacidad de supervivencia, experimentan apoptosis en entorno peritoneal u ovárico. Es posible que las mujeres con endometriosis presenten mayor cantidad de células anómalas en el tejido endometrial eutópico. En consecuencia, la menstruación recurrente parece ser un importante factor de riesgo de desarrollo de endometriosis. Estas células anómalas (*azules*) contienen alteraciones epigenéticas de todo el genoma, como metilación del ADN, que afectan a la expresión de una amplia variedad de genes. Estas anomalías epigenéticas pueden ser heredadas o provocadas por influencias ambientales, como inflamación o factores de interferencia endocrina. Dos receptores nucleares, el factor esteroideogénico 1 (SF1) y el receptor de estrógenos β (ERβ), desempeñan papeles significativos en la anatomopatología de la endometriosis. En células estromales endometriales normales hay islas de citosina-fosfato-guanina, localizadas en los promotores de SF1 y ERβ y fuertemente metiladas y silenciadas. La falta de metilación de los promotores se asocia a su activación y a presencia de cantidades inusualmente altas de tales receptores en las células estromales endometrióticas. La prostaglandina E₂ (PGE₂) induce múltiples genes esteroideogénicos, incluidos los de la aromatasa, y formación de estradiol a partir de colesterol. El SF1 media esta acción esteroideogénica de la PGE₂. El ERβ inhibe el ERα y los receptores de progesterona (PR). Ello da lugar a producción y acción defectuosas de ácido retinoico (AR), que deriva a su vez en carencia de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (HSD17B2) e insuficiencia para metabolizar el estradiol. El ERβ también induce ciclooxigenasa 2 (COX-2) y formación de PGE₂. El estradiol y la PGE₂ son producidos en grandes cantidades y favorecen la supervivencia celular y la inflamación en tejido endometriótico. *HOXA10*, *homeobox A10*; *KRAS*, V-Ki-ras2, homólogo del oncogén viral de sarcoma de rata Kirsten; *MPM*, metaloproteinasas de matriz; *TIMP*, inhibidores de las metaloproteinasas tisulares.

Para el abordaje médico del dolor en mujeres premenopáusicas con endometriosis, este autor se muestra partidario del seguimiento de un algoritmo simple. Salvo que esté contraindicado, el uso continuado de un anticonceptivo oral combinado es el tratamiento inicial de elección. Es necesario indicar a la paciente que la mayoría de las mujeres registra un sangrado intermenstrual mínimo o nulo des-

pues de 6 meses de seguimiento de esta pauta. Si el alivio del dolor es adecuado, la paciente puede mantenerla durante años. Cuando dicho alivio no se consigue después de 6 meses, un inhibidor de la aromatasa oral diario (anastrozol, 1 mg/día, o letrozol, 2,5 mg/día) se añade al régimen de anticonceptivo oral continuo. Esta combinación puede mantenerse durante al menos 1 año. Si el alivio del dolor

sigue sin ser satisfactorio, es posible considerar la cirugía laparoscópica conservadora.

Leiomiomas uterinos

Los fibroides uterinos (leiomiomas) son los tumores más comunes en mujeres.³⁴⁶ Se trata de lesiones que alteran las funciones del útero y provocan sangrado uterino excesivo, anemia, implantación defectuosa del embrión, abortos recurrentes, parto prematuro, obstrucción del canal del parto, molestias pélvicas e incontinencia urinaria, y que pueden simular o enmascarar tumores malignos. Al cumplir los 50 años, en alrededor del 70% de las mujeres de raza blanca y en más del 80% de las de raza negra se ha detectado presencia de al menos un fibroide, desarrollándose síntomas graves de él en el 15-30% de las afectadas. Los fibroides uterinos en mujeres de raza negra son significativamente mayores en el momento del diagnóstico y se detectan antes que en mujeres de raza blanca, caracterizándose por síntomas más graves y por un período más prolongado de crecimiento sostenido. En EE. UU., se realizan anualmente unas 200.000 histerectomías, 30.000 miomectomías y miles de embolizaciones selectivas de arterias uterinas y técnicas de ecografía concentrada de alta intensidad, para extirpar o destruir fibroides uterinos.³⁴⁶

Según parece, los fibroides se originan por transformación y expansión monoclonal de una sola célula madre somática del miometrio, bajo influencia de las hormonas ováricas. El tejido fibroide uterino humano contiene menos células madre que el del miometrio normal. No obstante, las células madre derivadas del tejido fibroide —no del miometrio— son portadoras de mutaciones en el gen *MED12*, lo que indica que al menos un «golpe genético» transforma inicialmente una célula madre miometrial, que después interactúa con el tejido miometrial circundante, dando lugar a un tumor fibroide.³⁴⁶ Cada tumor fibroide parece contener una mutación conductora única. Las mutaciones *MED12* se encuentran aproximadamente en el 70% de los fibroides.³⁴⁶ Las mutaciones somáticas que afectan al gen *HMG2* representan la segunda alteración genética más común en un tumor fibroide.³⁴⁶

El estrógeno estimula el crecimiento de fibroides uterinos por medio de su receptor ER α . Las principales funciones del estrógeno y el ER α en el crecimiento de los fibroides se relacionan con el aporte a los tejidos de capacidad de respuesta a la progesterona, por inducción de expresión de PR, esencial y suficiente para el crecimiento tumoral, según indican la estimulación de la proliferación tumoral, la acumulación de matriz extracelular y la hipertrofia celular.³⁴⁶ Dado que la población de células madre expresa concentraciones de PR muy inferiores a las de la población de células maduras, aunque sirve como base esencial del crecimiento tumoral, una señal paracrina, originada en células diferenciadas ricas en PR, puede mediar los efectos proliferativos de la progesterona sobre las células madre fibroides.³⁴⁶

El diagnóstico se establece por ecografía abdominal o transvaginal. Esta última es sensible para determinar el tamaño, el número y la localización de los leiomiomas uterinos.

Las opciones terapéuticas dependen de los objetivos del tratamiento, siendo la histerectomía la más empleada en el abordaje definitivo y la miomectomía la que se utiliza cuando se desea preservar la capacidad de procreación. Los leiomiomas intracavitarios y submucosos se extirpan mediante resección histeroscópica. La miomectomía laparoscópica es técnicamente posible, aunque implica mayor riesgo de rotura uterina durante el embarazo. La tasa de recidiva global tras la miomectomía varía sustancialmente, entre el 10 y el 50%. Otras opciones terapéuticas aprobadas por la FDA son la embolización selectiva de arterias uterinas y la ablación extracorpórea de fibroides uterinos con ecografía concentrada de alta intensidad, con guía por RM.³⁴⁷

Aunque el hipogonadismo inducido por agonistas de la GnRH disminuye el volumen global del útero que contiene leiomiomas y la vascularidad tumoral, los importantes efectos secundarios y el favorecimiento de las recidivas hacen que los agonistas de la GnRH solo

resulten útiles para la consecución de objetivos a corto plazo, como la reducción de la anemia relacionada con hemorragia uterina o la resección de la vascularidad tumoral antes de la resección histeroscópica. Hay estudios que han demostrado fehacientemente que el tratamiento con antigestágenos, como mifepristona o acetato de ulipristal, disminuye el tamaño de los fibroides.³⁴⁶ Esta observación corrobora la implicación de la progesterona en la etiología de los fibroides uterinos y abre una nueva área de investigación terapéutica.³⁴⁶

Abordaje de la menopausia

Consecuencias de la menopausia

Etapa de la perimenopausia

La menopausia es la cesación de la menstruación ovulatoria como consecuencia de la pérdida irreversible de diversas funciones ováricas, como la ovulación y la producción de estrógenos. La perimenopausia es un período crítico de la vida de la mujer, en el que se registran llamativas alteraciones hormonales, somáticas y psicológicas, en la transición a la menopausia. La perimenopausia comprende del cambio de los ciclos ovulatorios a la cesación de la menstruación y se caracteriza por la irregularidad del sangrado menstrual.

La indicación clínica más significativa de la perimenopausia es la incidencia progresivamente creciente de irregularidad menstrual. Para la mayoría de las mujeres ovulatorias, el ciclo menstrual dura entre 24 y 35 días, y alrededor del 20% del total de mujeres en edad reproductiva experimentan ciclos irregulares.³⁰⁶ Hacia la quinta década de vida, la anovulación se hace más prevalente y la duración de los ciclos aumenta, comenzando ese incremento varios años antes de la menopausia.³⁰⁹ La mediana de edad del inicio de la perimenopausia es de 47,5 años.³⁴⁸ Con independencia de la edad de su aparición, la menopausia (es decir, la cesación de la menstruación) va sistemáticamente precedida de un período de intervalos entre ciclos prolongados.³⁴⁹ Las concentraciones circulantes elevadas de FSH son propias de este cambio en los ciclos previo a la menopausia, y van acompañadas de menores valores de inhibina, niveles normales de LH y concentraciones algo elevadas de estradiol.³⁵⁰ Estas alteraciones de las concentraciones séricas hormonales obedecen a una disminución de la reserva folicular ovárica y se detectan de modo más fiable en los días 2 o 3 del ciclo menstrual.

Las concentraciones séricas de estradiol no empiezan a disminuir hasta menos de 1 año antes de la menopausia. Se estima que los valores circulantes medios de estradiol en mujeres perimenopáusicas son algo mayores que los registrados en mujeres más jóvenes, debido a su mayor respuesta folicular a las concentraciones elevadas de FSH.³⁵¹ La menor producción de inhibina por parte del foliculo en los últimos años reproductivos, que favorece el incremento de la FSH, obedece a la limitación de la reserva y de la competencia foliculares. La producción folicular ovárica de inhibina empieza a decaer a partir de los 30 años de edad, haciéndose más pronunciada después de los 40. Estos cambios hormonales son paralelos a una neta disminución de la fecundidad, iniciada a los 35 años.

La perimenopausia es un período de transición durante el cual se registran concentraciones posmenopáusicas de FSH, a pesar de la continuidad de la menstruación, mantenidas en el intervalo de normalidad. En la mujer perimenopáusica el embarazo aún es posible, ya que se producen de forma ocasional ovulación y formación de cuerpos lúteos funcionales. Hasta la cesación completa de la menstruación, o hasta que se efectúen dos mediciones separadas de FSH superiores a 40 UI/l, es recomendable alguna forma de anticoncepción para evitar embarazos no deseados.

La etapa de la perimenopausia se considera óptima para valorar la salud general de la mujer madura y favorece las medidas que la preparan para los importantes cambios fisiológicos inherentes a la menopausia. En ella, la paciente y su médico deben intentar alcanzar

varios importantes propósitos. El objetivo a largo plazo es favorecer la consecución de una calidad de vida física y social óptima. Otra finalidad inmediata es la detección de cualquier posible trastorno crónico de alcance asociado al envejecimiento. En esta fase han de analizarse con detenimiento los beneficios y riesgos de la terapia hormonal.

Características de la menopausia

La mediana de edad aproximada de la menopausia es de 51 años.³⁵² La edad de su inicio es probablemente determinada en parte por factores genéticos, ya que madres e hijas tienden a experimentarla a edades similares.³⁵³⁻³⁵⁵ No obstante, hay factores ambientales que modifican esa edad. Por ejemplo, el consumo de tabaco se asocia a menopausia precoz, mientras que el consumo de alcohol la retrasa.³⁵² El uso de anticonceptivos orales no afecta a la edad de comienzo.

Los síntomas observados con frecuencia y relacionados con la menor producción de estrógenos en la menopausia comprenden frecuencia irregular de la menstruación seguida de amenorrea, inestabilidad vasomotora manifestada con sofocos y sudores, atrofia genitourinaria que provoca dolor durante el coito, diversos síntomas urinarios y consecuencias de la osteoporosis y la ECV. La combinación y el alcance de estos síntomas son muy variables. Algunas pacientes presentan múltiples síntomas graves, potencialmente incapacitantes, mientras que otras son asintomáticas o experimentan leves molestias asociadas a la perimenopausia.

Biosíntesis de estrógenos y otros esteroides en la mujer posmenopáusica

Después de la menopausia no se detectan unidades foliculares por medios histológicos. En mujeres en edad reproductiva, las células de la granulosa del folículo ovulatorio son la principal fuente de inhibina y estradiol. En ausencia de estos factores que inhiben la secreción de gonadotropina, la FSH y la LH aumentan de manera pronunciada tras la menopausia. Sus valores alcanzan máximos pocos años después y disminuyen leve y gradualmente con posterioridad.³⁵⁶ La concentración sérica posmenopáusica de las gonadotropinas llega a superar las 100 UI/l. Las concentraciones de FSH suelen ser mayores que las de LH, ya que esta es eliminada de la sangre mucho más rápidamente y, tal vez, porque las bajas concentraciones de inhibina en la menopausia provocan elevación selectiva de la secreción de FSH. No obstante, el aumento de la LH es un factor destacado que mantiene cantidades significativas de androstenodiona y altos niveles de secreción de testosterona por parte del ovario, aunque la producción global de ambos esteroides tiende a la baja tras la menopausia.

Los principales productos esteroideos del ovario posmenopáusico son la androstenodiona y la testosterona.⁹⁷ La tasa premenopáusica media de producción de androstenodiona de 3 mg/día se reduce hasta aproximadamente 1,5 mg/día.⁹⁷ Esta disminución deriva sobre todo en una sustancial reducción de la contribución ovárica a la reserva de androstenodiona circulante. La secreción suprarrenal es responsable de la mayor parte de la producción de androstenodiona en la mujer posmenopáusica, en la que una parte menor es secretada por el ovario.⁹⁷ La DHEA y el DHEAS se originan casi exclusivamente en la glándula suprarrenal y disminuyen de modo continuo con la edad, con independencia de la menopausia. Las concentraciones séricas de DHEA y DHEAS después de ella equivalen a una cuarta parte de las de las mujeres adultas jóvenes.³⁵⁷

Tras la menopausia, la producción de testosterona se aminora en torno a un tercio.⁹⁷ La producción de esta hormona corresponde de manera aproximada a la suma de la secreción ovárica y de la formación periférica de androstenodiona (v. fig. 17.26). En la mujer premenopáusica, se generan cantidades significativas de testosterona por conversión de la androstenodiona en los tejidos extraováricos. Dado que la secreción ovárica de androstenodiona está sustancialmente restringida tras la menopausia, la menor producción de testosterona posmenopáusica se debe en buena medida a la reducción de la con-

tribución relativa de las fuentes extraováricas.⁹⁷ Con la desaparición de los folículos y la limitación de los estrógenos, las gonadotropinas elevadas hacen que el tejido estromal remanente del ovario mantenga la secreción de testosterona en los niveles observados durante los años previos a la menopausia. La contribución del ovario posmenopáusico a la producción total de testosterona aumenta en presencia de una secreción ovárica aparentemente inalterada.

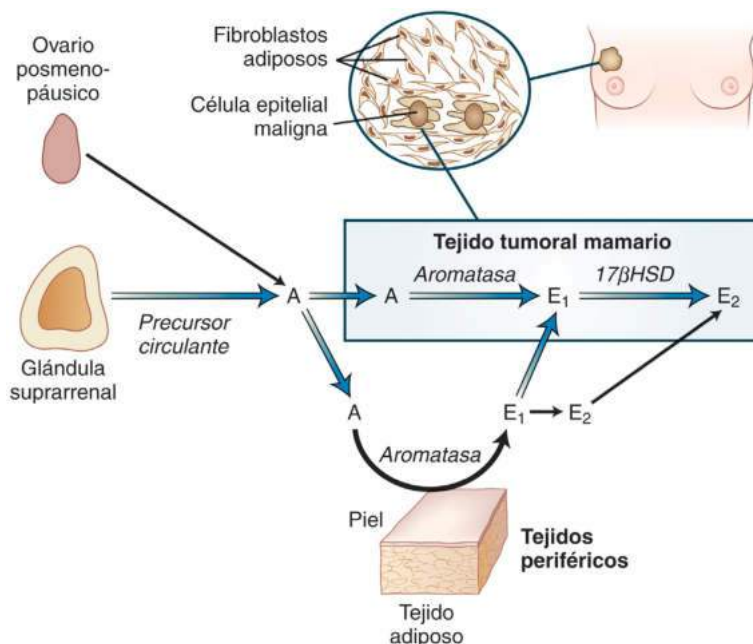
La alteración endocrina más manifiesta en la perimenopausia se asocia a disminución de la concentración circulante y de la producción de estradiol. El valor menopáusico medio del estradiol circulante es inferior a 20 pg/ml. Las concentraciones de estradiol y estrona en mujeres posmenopáusicas son en general algo más bajas que las registradas en hombres adultos. El estradiol circulante en mujeres posmenopáusicas (y en hombres) es derivado de la conversión periférica de androstenodiona en estrona, transformada a su vez en estradiol periféricamente (v. fig. 17.19).⁹⁷ El valor medio de estrona circulante en mujeres posmenopáusicas (37 pg/ml) es mayor que el del estradiol, mientras que el promedio de producción de estrona posmenopáusica es del orden de 42 µg/24 h. Después de la menopausia, casi el total de la estrona y el estradiol deriva de la aromatización periférica de la androstenodiona. La relación de andrógenos a estrógenos registra un cambio radical, por la pronunciada caída de la concentración de estradiol y la en cambio escasa reducción de la testosterona. La frecuente aparición de hirsutismo leve tras la menopausia refleja esta notable alteración de la relación hormonal. En los años de la posmenopausia, el DHEAS y la DHEA experimentan una caída continuada al avanzar la edad, mientras que los valores séricos de androstenodiona, testosterona, estrona y estradiol no se modifican de manera significativa.³⁵⁶

La aromatización de la androstenodiona a estrona en tejidos extraováricos se correlaciona positivamente con el peso y el avance de la edad (v. figs. 17.19 y 17.31).⁹⁷ Otro tanto sucede con el peso corporal y las concentraciones circulantes de estrona y estradiol. Puesto que la actividad enzimática de la aromatas registra niveles importantes en el tejido adiposo, la mayor aromatización de la androstenodiona en caso de sobrepeso refleja la mayor masa de tejido que contiene la enzima.⁹⁷ Al avanzar la edad, se produce un aumento de dos a cuatro veces en la actividad específica de la aromatas por célula.⁹⁷ El mayor número total de fibroblastos adiposos con actividad de la aromatas y las menores concentraciones de SHBG dan lugar a un incremento del estradiol libre, a la vez que contribuyen a un mayor riesgo de cáncer endometrial en mujeres obesas.⁹⁷

En mujeres posmenopáusicas, los estrógenos producidos a nivel periférico a partir de la androstenodiona en grasas y piel y, localmente, en tejido canceroso mamario, favorecen el desarrollo de esta neoplasia maligna (fig. 17.35).⁹⁷ La relevancia clínica de la formación de estrógenos extraovárica es ejemplificada por el uso satisfactorio de inhibidores de la aromatas como tratamiento endocrino actual del cáncer de mama posmenopáusico.⁹⁷

Sangrado uterino posmenopáusico

El sangrado peri- o posmenopáusico se debe a la administración de hormonas o a formación de estrógenos extraovárica. El sangrado uterino irregular se observa a menudo durante la transición perimenopáusica, a medida que los ciclos anovulatorios se alternan con los ovulatorios. Después de la menopausia, el sangrado es menos frecuente si la paciente no recibe tratamiento hormonal. Las mujeres obesas presentan mayor probabilidad de sangrado posmenopáusico, por el mayor grado de aromatización de la androstenodiona suprarrenal. Las pacientes tratadas con un régimen combinado continuo de tratamiento hormonal pueden experimentar sangrado uterino impredecible. El principal objetivo en estas circunstancias es descartar una eventual neoplasia maligna endometrial. Ello se logra preferiblemente mediante diagnóstico tisular de una biopsia endometrial obtenida en consulta, utilizando una cánula de plástico. La medición ecográfica transvaginal del grosor del



• **Figura 17.35** Fuentes tisulares de estrógenos en el cáncer de mama posmenopáusico. Se ilustran las importantes funciones patológicas de la biosíntesis de estrógenos extraovárica (periférica) y local para una enfermedad dependiente de los estrógenos en mujeres posmenopáusicas. En ellas, el precursor de estrógenos androstenediona (A) se origina fundamentalmente a partir de la glándula suprarrenal. La expresión y la actividad enzimática de la aromatasa en tejidos extraováricos, como el adiposo, aumenta al avanzar la edad. La actividad de la aromatasa en piel y fibroblastos adiposos subcutáneos genera formación de estrona (E_1) disponible sistémicamente y, en menor medida, de estradiol (E_2). La conversión de A circulante en E_1 en fibroblastos adiposos mamarios no diferenciados, compactados alrededor de células epiteliales malignas, y la posterior conversión de E_1 en E_2 en ellas proporcionan altas concentraciones de E_2 para el crecimiento tumoral. La relevancia clínica de estos hallazgos es ejemplificada por el uso satisfactorio de los inhibidores de la aromatasa para tratar el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. $17\beta\text{HSD}$, 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa reductiva.

endometrio se aplica a mujeres posmenopáusicas para evitar biopsias innecesarias.¹³⁵ La biopsia se requiere, no obstante, cuando el grosor endometrial es de 5 mm o más.

El sangrado uterino irregular no predecible se observa en alrededor del 20% de las mujeres posmenopáusicas que reciben a largo plazo (> 1 año) de forma continuada una combinación de estrógeno-gestágeno. Antes de recurrir a la ecografía o la biopsia endometrial para determinar la causa del sangrado que se supone originado en la cavidad intrauterina, es necesario descartar posibles enfermedades de vulva, vagina y cuello uterino.¹³⁵ Una inspección cuidadosa de estos órganos, junto con un frotis de cuello uterino de Papanicolaou (Pap) normal obtenido en el último año, bastan para excluir la vulva, la vagina y el cuello uterino como posibles orígenes de la hemorragia. Las causas de sangrado uterino posmenopáusico son en la mayoría de los casos benignas. La neoplasia maligna endometrial se detecta en pacientes con sangrado solo en un 1-2% de las biopsias de endometrio posmenopáusicas.³⁵⁸ Unas tres cuartas partes de estas biopsias no revelan alteraciones patológicas ni endometrio atrófico. Otros hallazgos histológicos son hiperplasia (15%) y pólipos endometriales (3%). El sangrado uterino persistente idiopático requiere reevaluación, biopsia, histeroscopia o dilatación y legrado.

Sofocos

El síntoma más frecuente y llamativo durante la perimenopausia son los sofocos, característicos de la transición entre la perimenopausia y la posmenopausia. Son asimismo un síntoma destacado de esta última y llegan a producirse hasta 5 años después de la menopausia.³⁵⁹ Más de cuatro quintas partes de las mujeres posmenopáusicas experimentan sofocos en los 3 meses siguientes a la cesación de la función ovárica, ya

sea natural o de origen quirúrgico. De ellas, más de tres cuartas partes los padecen durante más de 1 año y alrededor de la mitad los registran durante hasta 5 años.³⁵⁹ Su frecuencia e intensidad disminuyen de manera gradual, a diferencia de otras secuelas de la menopausia, que progresan con el tiempo.

Un sofoco es una sensación subjetiva de calor intenso en la parte superior del cuerpo que habitualmente dura unos 4 min, aunque puede persistir entre 30 s y 5 min. Puede suceder a un pródromo de palpitaciones o cefalea y, a menudo, va acompañado de debilidad, lipotimia o vértigo. El episodio suele concluir con sudoración profusa y sensación de frío. Los sofocos pueden ser muy ocasionales o repetirse cada pocos minutos. Por la noche son más frecuentes y a veces su intensidad llega a despertar a la mujer que los sufre. Asimismo son más habituales en período de estrés. En entornos fríos, los sofocos son menos numerosos, intensos y duraderos que en otros cálidos.³⁶⁰

Su origen se asocia más a la reducción súbita de las concentraciones de estrógenos que al hipoestrogenismo en sí mismo. Con independencia de la causa de la menopausia –natural, quirúrgica o por privación de estrógenos inducida por un agonista de la GnRH– los sofocos se vinculan a una caída aguda y sustancial de la concentración de estrógenos. La asociación sistemática entre el comienzo de los sofocos y la privación de estrógenos se ve avalada por la eficacia contra ellos de la estrogenterapia y por la ausencia de sofocos en los estados hipoestrogénicos prolongados, como la disgenesia gonadal o la amenorrea hipotalámica. Las mujeres con hipogonadismo experimentan sofocos solamente después de que los estrógenos se han administrado y, a continuación, interrumpido.³⁶¹ El índice de masa corporal alto y, en particular, el de grasa corporal, se relaciona con mayor grado de notificación de síntomas vasomotores, en especial de sofocos.³⁶²

Otras condiciones causan síntomas similares a los del sofoco de la menopausia. Los episodios repentinos de sudoración y/o sofocos pueden ser causados por tumores secretores de catecolaminas o histamina (p. ej., feocromocitoma, carcinoide), hipertiroidismo o infección crónica (p. ej., tuberculosis). A veces los sofocos son de origen psicosomático. En tales circunstancias, el médico ha de medir la concentración sérica de FSH, para confirmar la perimenopausia o la menopausia antes de instaurar la terapia hormonal.

Atrofia genitourinaria

Durante el desarrollo embrionario, el seno urogenital da lugar a la vagina inferior, la vulva y la uretra, cuyos tejidos responden a los estrógenos. La disminución de estrógenos en la menopausia hace que las paredes vaginales adquieran una tonalidad pálida por la menor vascularidad y por el adelgazamiento de estas, hasta constar de solo tres o cuatro capas de células epiteliales escamosas. La pérdida de este mecanismo protector hace que el tejido, más delgado y friable, sea vulnerable a la infección y la formación de úlceras. La vagina pierde asimismo sus arrugas y se hace más corta y menos elástica. En ocasiones, las mujeres posmenopáusicas refieren síntomas causados por la sequedad vaginal, como dispareunia, secreción vaginal, ardor, prurito o hemorragia. La atrofia genitourinaria provoca una serie de síntomas que afectan a la comodidad y a la calidad de vida. El tratamiento con estrógenos intravaginales alivia con eficacia los síntomas vaginales en la paciente posmenopáusica.³⁶³

Osteoporosis posmenopáusica

La osteoporosis es un trastorno caracterizado por pérdida de masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que provoca mayor fragilidad de los huesos y, en consecuencia, aumento del riesgo de fractura. El criterio de la Organización Mundial de la Salud para definir y diagnosticar la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas es la medición de una puntuación T de $-2,5$ o inferior en la columna lumbar, el cuello del fémur o la cadera completa, mediante mediciones de densidad mineral ósea (DMO).³⁶⁴ La osteoporosis es un importante problema de salud pública, asociado a más de 2 millones de fracturas anuales en EE. UU.³⁶⁴ Las localizaciones más frecuentes de dichas fracturas son los cuerpos vertebrales, el radio distal y el cuello del fémur. La mayoría de los casos de osteoporosis corresponden a mujeres posmenopáusicas.

En ellas, la osteoporosis se correlaciona con el avance de la edad y la carencia de estrógenos. Un 75% o más de la pérdida de masa ósea durante los 15 años siguientes a la menopausia se atribuye a carencia de estrógenos, más que al envejecimiento.^{365,366} En los 20 años posteriores a la cesación de la secreción ovárica de estrógenos, la osteoporosis posmenopáusica es responsable de un 50% de la reducción de hueso trabecular y de un 30% de la pérdida de hueso cortical.^{365,366} Las vértebras son especialmente vulnerables, ya que la porción trabecular de los cuerpos vertebrales es metabólicamente muy activa y se reduce de forma drástica en respuesta a la carencia de estrógenos. La masa ósea vertebral ya está significativamente disminuida en mujeres perimenopáusicas y en la primera etapa de la posmenopausia, que presentan valores crecientes de FSH y concentraciones de estrógenos decrecientes, mientras que la pérdida de masa ósea en el radio no se detecta hasta 1 año después de la menopausia.³⁶⁶

El riesgo de fractura depende de dos factores: la masa ósea máxima alcanzada en la madurez (en torno a los 30 años) y la posterior velocidad de disminución de dicha masa. Su aceleración constituye un importante factor predictivo de mayor riesgo de fractura. Los efectos desfavorables de la escasa masa ósea premenopáusica y la pérdida de masa ósea acelerada son aditivos, por lo que quienes presentan tales características registran mayor probabilidad de fractura. La velocidad media de pérdida de masa ósea aumentada durante la menopausia es indicativa de bajas concentraciones de

estrógenos endógenos, tal vez porque la reducción de masa ósea posmenopáusica es considerablemente más lenta en mujeres con mayor masa de tejido adiposo y, en consecuencia, con mayor formación de estrógeno periférico.²³⁰

Numerosos estudios han constatado que el tratamiento hormonal iniciado en la perimenopausia previene la pérdida de masa ósea posmenopáusica.³⁶⁷ Instaurada a cualquier edad en mujeres posmenopáusicas, la terapia hormonal previene la osteoporosis adicional. Los resultados de los estudios realizados en el marco de The Women's Health Initiative (WHI) aportaron las evidencias concluyentes sobre la disminución del número de fracturas vertebrales y de cadera en un grupo de mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógeno más gestágeno (E + G) o estrógeno (E) solo.³⁶⁸ Las reducciones del riesgo se atenuaron en ambos grupos de ensayo tras la interrupción de la intervención. Sin embargo, un significativo efecto beneficioso en lo que respecta a las fracturas de cadera persistió durante más de 13 años en mujeres asignadas a tratamiento con estrógenos equinos conjugados (EEC) más MPA.³⁶⁸

Terapia hormonal posmenopáusica

Una decisión clave y compleja a la que se que enfrentan las mujeres posmenopáusicas es si utilizar la terapia hormonal (TH) menopáusica. La TH es el tratamiento más eficaz para los síntomas vasomotores y también puede mejorar la sequedad vaginal, el sueño y la calidad de vida.³⁶⁹ Las mujeres posmenopáusicas que se han sometido a histerectomía suelen recibir TH con estrógeno solo (TH-E). Un gestágeno se añade al estrógeno (TH-EG) en mujeres posmenopáusicas que mantienen el útero, a fin de prevenir la hiperplasia y el cáncer endometriales. Aunque, en origen, cualquier forma de TH se prescribía sobre todo para tratar los síntomas vasomotores, a partir de los años cincuenta del pasado siglo, la TH-E y, más tarde, la TH-EG se consideraron cada vez en mayor medida como forma de prevenir diversas patologías asociadas al envejecimiento, como las ECV, el deterioro cognitivo o las fracturas osteoporóticas. En torno al 40% de las mujeres posmenopáusicas de EE. UU. estaban recibiendo TH poco antes de la publicación de los datos iniciales del ensayo WHI.^{368,370} Numerosos estudios de observación han propuesto efectos beneficiosos de la TH para ECV, como la cardiopatía coronaria (CC), y sobre la mortalidad por cualquier causa, apuntando a un perfil favorable de beneficio-riesgo.³⁷¹ No obstante, no se han efectuado ensayos sobre prevención aleatorizados a gran escala en los que se evaluara el equilibrio entre riesgos y beneficios de la TH. En los citados estudios de observación, los aparentes beneficios de la TH pueden deberse en parte a diferencias entre las mujeres que optan por la TH posmenopáusica y las que no lo hacen. Las usuarias de TH tienden a estar más sanas y tienen mayor acceso a la asistencia médica.³⁷²

Hasta finales de los años noventa, la práctica más habitual era tratar a todas las mujeres con síntomas de privación hormonal (p. ej., sofocos) con TH, aplicando profilaxis hormonal a largo plazo contra la osteoporosis. La premisa de que la TH ejercía un efecto cardioprotector desempeñó un importante papel en cuanto a animar a las mujeres posmenopáusicas a mantener este régimen de forma indefinida.³⁷³ Sin embargo, esta tendencia cambió de manera radical a principio de la década de 2000, tras la publicación en EE. UU. de los principales resultados de dos grandes ensayos aleatorizados, el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), en 1998, y el ya citado WHI, en 2002.³⁷⁴⁻³⁷⁶ Los resultados del ensayo WHI fueron causa directa de la suspensión de la TH en aproximadamente el 30% de las mujeres posmenopáusicas.³⁷⁶ Aún hoy continúa el debate en cuanto a la aplicabilidad de los resultados del ensayo WHI a todos o a varios subgrupos de esta población de pacientes.³⁷³ Aunque la utilización de la TH ha disminuido de forma drástica, el ensayo WHI planteó diversos problemas importantes que todavía han de ser valorados en nuevos estudios.^{373,377}

Los investigadores del ensayo WHI estudiaron los potenciales beneficios y riesgos de la TH en la prevención de enfermedades cró-

nicas en mujeres posmenopáusicas predominantemente sanas, de entre 50 y 79 años en el momento de su adscripción al ensayo.^{368,370} En los diversos ensayos integrados en el ensayo WHI se optó por incluir las formulaciones de uso más generalizado en ese momento en EE. UU., que eran EEC (0,625 mg/día) más MPA (2,5 mg/día) y EEC (0,625 mg/día) solo.^{368,370} Comenzando en 2002, se recopiló una extensa serie de artículos originales y de revisión procedentes de los trabajos del ensayo WHI. Se ha publicado una supervisión integrada global de los hallazgos de dos ensayos realizados en el marco del ensayo WHI sobre la TH, con seguimiento extenso posterior a la intervención durante una mediana de 13 años.³⁶⁸ En ella, los investigadores de estos ensayos notificaron los criterios de valoración primarios y estratificaron los resultados, por edades y por tiempo desde el comienzo de la menopausia.³⁶⁸ Una discusión del ensayo WHI y otros grandes ensayos, y cómo cambiaron las prácticas de la TH, se proporciona a continuación.

Beneficios a largo plazo y efectos secundarios de la terapia hormonal

A menos que existan contraindicaciones, la TH se debe ofrecer a toda mujer menopáusica que padece síntomas vasomotores, atrofia vulvovaginal o dispareunia. Para estas indicaciones, la TH puede mantenerse hasta 5 años basada en la preferencia de la mujer y debidamente informada de los riesgos y los beneficios.

La menopausia también se asocia con un mayor riesgo de trastornos crónicos, como enfermedades cardíacas, osteoporosis, deterioro cognitivo o ciertas malignidades. Anteriormente, la terapia hormonal se utilizaba para la prevención primaria de estas condiciones crónicas, pero los resultados del ensayo WHI y otros ensayos clínicos aleatorizados mostraron un cuadro más claro sobre los beneficios y riesgos de la TH, y han proporcionado conocimientos para mejorar la toma de decisiones en las prácticas de TH.^{368,370,373-376} Son varias las características clínicas útiles para identificar a las mujeres posmenopáusicas en las que es posible que los beneficios de la TH superen a los riesgos.³⁶⁸ La edad y el tiempo desde el comienzo de la menopausia se consideraron factores predictivos de los riesgos.³⁶⁸ El papel de la edad fue particularmente significativo en el ensayo de TH-E (solo con estrógeno, para mujeres sin útero).³⁶⁸ Las mujeres de menor edad (50-59 años) sometidas a TH-E registraron resultados más favorables en cuanto a mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio e índice global, pero no para accidente cerebrovascular y trombosis venosa.³⁶⁸ La influencia de la edad resultó menos clara en la TH-EG (mujeres con útero intacto tratadas con estrógeno/gestágeno), por el incremento del riesgo de cáncer de mama, accidente cerebrovascular y trombosis venosa en todos los grupos de edad. En conjunto, los riesgos de episodios adversos fueron menores en mujeres de menor edad, tanto en la TH-E como en la TH-EG.³⁶⁸

Un análisis reciente de beneficio frente a daño de 18 ensayos recientes, incluidos los dos ensayos WHI (TH-EG y TH-E), se resume en [tabla 17.9](#), que muestra los hallazgos de la fase de intervención como los riesgos absolutos por cada 10.000 mujeres por año, diferencias de tasas y riesgos relativos para una amplia gama de resultados de enfermedades crónicas.³⁷⁸ Los usuarios de TH-E en comparación con el placebo tuvieron riesgos significativamente más bajos, por 10.000 persona-años, para diabetes (-19 casos [IC del 95%, -34 a -3]) y fracturas (-53 casos [IC del 95%, -69 a -39]). Por otra parte, existen mayores riesgos para los usuarios de TH-E (por 10.000 persona-años), entre los que se incluyen la enfermedad de la vesícula biliar (30 casos más [IC del 95%, 16-48]), el accidente cerebrovascular (11 casos más [IC del 95%, 2-23]), la tromboembolia venosa (11 casos más [IC del 95%, 3-22]) y la incontinencia urinaria (1.261 casos más [IC del 95%, 880-1.689]) (v. [tabla 17.9](#)).³⁷⁸

Los usuarios de TH-EG en comparación con el placebo tenían riesgos más bajos, por 10.000 persona-años, para el cáncer colorrectal

(-6 casos [IC del 95%, -9 a -1]), la diabetes (-14 casos [IC del 95%, -24 a -3]) y fracturas (-44 casos [IC del 95%, -71 a -13]).³⁷⁸ Aumentaron los riesgos para los usuarios de TH-EG, por 10.000 persona-años, entre los que se incluyen el cáncer de mama invasivo (9 casos más [IC del 95%, 1-19]), la demencia probable (22 casos más [IC del 95%, 4-53]), la enfermedad de la vesícula biliar (21 casos más [IC del 95%, 10-34]), el accidente cerebrovascular (9 casos más [IC del 95%, 2-19]), la incontinencia urinaria (876 casos más [IC del 95%, 606-1.168]) y la tromboembolia venosa (21 casos más [IC del 95%, 12-33]).³⁷⁸ Los autores de este reciente metaanálisis y revisión, que incluye 18 ensayos (incluido los ensayos WHI), declararon que «la evidencia disponible con respecto a los beneficios y daños del inicio temprano de la terapia hormonal no es concluyente».³⁷⁸

Un análisis de los resultados del WHI indicó que ninguna modalidad de TH alteró la tasa de mortalidad.^{368,370} Es interesante destacar que los hallazgos referidos al cáncer de mama resultaron divergentes en los dos ensayos y que, tanto para el cáncer como para la ECV, los resultados tendieron a ser más adversos para la TH-EG que para la TH-E.^{368,370} Se apreció un beneficio claro y dimensionable en la reducción de síntomas vasomotores; sin embargo, los resultados para otras medidas de la calidad de vida variaron dentro de amplios márgenes.^{368,370}

La edad de la mujer y el tiempo transcurrido desde la menopausia parecían ser elementos modificadores esenciales de la mayoría de los resultados de los ensayos WHI.^{368,370} En el centrado en la TH-E, las mujeres de entre 50 y 59 años experimentaron resultados más favorables en cuanto a mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio, cáncer colorrectal e índice global.³⁶⁸ No obstante, la edad no afectó a los riesgos incrementados de accidente cerebrovascular, trombosis venosa, enfermedad de la vesícula biliar o incontinencia urinaria, asociados a ambos regímenes de TH. Entre las usuarias de TH-EG, el cáncer de mama fue un efecto adverso adicional. Aunque el riesgo de infarto de miocardio era variable en virtud del tiempo desde la menopausia, los riesgos globales de episodios de enfermedad crónica eran mayores que los beneficios en todos los grupos de edad para las tratadas con TH-EG.³⁶⁸ En general, las variaciones en los cocientes de riesgo instantáneo por edad resultaron más patentes en usuarias de TH-E que en las de TH-EG.^{368,370} Sin embargo, los riesgos de resultados desfavorables fueron muy inferiores en mujeres de edad menor que en las de edad avanzada, tanto en el ensayo de TH-E como en el de TH-EG. Los riesgos absolutos evaluados en función del índice global por 10.000 mujeres/año en la TH-EG variaron de 12 casos más, para el intervalo de 50-59 años, a 38 casos más, para el de 70-79 años, y, en la TH-E, pasaron de 19 casos menos, en el grupo de 50-59 años, a 51 casos más, en el de 70-79 años.³⁷⁰ En conjunto, los hallazgos de los dos grupos de ensayo WHI indican que la TH ejerce un efecto negativo sobre el riesgo de CC en mujeres de edad avanzada y en las de mayor riesgo basal de ECV, mientras que los resultados en mujeres más jóvenes y de menor riesgo tienden a ser neutros para la TH-EG y de orientación favorable para la TH-E.³⁷⁰ La TH tuvo repercusiones negativas sobre la función cognitiva de mujeres de más de 65 años, en tanto que sus efectos fueron neutros para las de menos de 55.^{370,379}

Riesgos y contraindicaciones del tratamiento hormonal

Cardiopatía coronaria

Los datos indican que la instauración de la TH muchos años después de la menopausia se asocia a mayor riesgo de CC, mientras que la TH administrada durante un período limitado poco después de la menopausia no lo hace. Ni la TH-EG ni la TH-E previenen la CC, como antes se creía. Al contrario, es posible que se registre un pequeño, aunque significativo, aumento de la incidencia de la CC en usuarias de TH-EG. Tanto las mujeres con CC preexistente como las sanas están

TABLA 17.9 Reducciones o aumentos del riesgo absoluto para las mujeres tratadas con estrógenos solo y con estrógenos más gestágenos

SOLO ESTRÓGENO				
Resultado	N.º de ensayos	Fuerza de la evidencia	RR (IC del 95%)	Diferencia del riesgo absoluto, eventos por 10.000 mujeres (IC del 95%)
Cáncer de mama (invasivo)	1	Moderada	0,79 (0,61-1,01)	-52 (-97-3)
Cáncer colorrectal	1	Baja	1,15 (0,81-1,63)	16 (-20-73)
Cáncer de pulmón	1	Baja	1,04 (0,73-1,48)	5 (-30-54)
Cardiopatía coronaria	3	Alta	0,95 (0,79-1,14)	-20 (-82-55)
Demencia (probable)	1	Baja	1,49 (0,84-2,66)	63 (-21-213)
Diabetes	1	Moderada	0,87 (0,77-0,98)	-137 (-242-21)
Fracturas (osteoporóticas)	1	Alta	0,73 (0,65-0,8)	-382 (-495-283)
Enfermedad de la vesícula	1	Moderada	1,63 (1,33-2)	213 (111-338)
Accidente cerebrovascular	1	Moderada	1,33 (1,06-1,67)	79 (14-160)
Incontinencia urinaria	1	Moderada	1,53 (1,37-1,71)	1.261 (880-1.689)
Tromboembolia venosa	1	Moderada	1,43 (1,11-1,85)	78 (20-153)
Mortalidad por cualquier causa	3	Alta	1,01 (0,88-1,17)	6 (-74-96)
ESTRÓGENOS + GESTÁGENOS				
Resultado	N.º de ensayos	Fuerza de la evidencia	RR (IC del 95%)	Diferencia del riesgo absoluto, eventos por 10.000 mujeres (IC del 95%)
Cáncer de mama (invasivo)	1	Alta	1,27 (1-1,56)	52 (6-107)
Cáncer de cuello uterino	1	Baja	1,52 (0,5-4,66)	3 (-3-23)
Cáncer colorrectal	1	Moderada	0,64 (0,44-0,91)	-33 (-52--8)
Cáncer endometrial	1	Baja	0,86 (0,51-1,44)	-5 (-18-6)
Cáncer de pulmón	1	Moderada	1,06 (0,77-1,46)	5 (-20-40)
Cáncer de ovario	1	Baja	1,43 (0,76-2,69)	9 (-5-33)
Cardiopatía coronaria	3	Alta	1,23 (1-1,52)	41 (7-93)
Demencia (probable)	1	Moderada	1,97 (1,16-3,33)	88 (15-213)
Diabetes	1	Moderada	0,84 (0,72-0,97)	-77 (-135--15)
Fracturas (osteoporóticas)	5	Alta	0,8 (0,68-0,94)	-221 (-353--66)
Enfermedad de la vesícula	1	Moderada	1,59 (1,29-1,97)	116 (57-190)
Accidente cerebrovascular	1	Alta	1,39 (1,09-1,77)	53 (12-104)
Incontinencia urinaria	1	Moderada	1,39 (1,27-1,52)	876 (606-1.168)
Tromboembolia venosa	1	Moderada	1,95 (1,54-2,47)	120 (68-185)
Mortalidad por cualquier causa	3	Moderada	1,01 (0,88-1,17)	4 (-48-68)

Modificado de Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: evidence report and systematic review for the us preventive services task force. *JAMA*. 2017;318(22):2234–2249. © 2017 American Medical Association.

expuestas a este riesgo.^{368,380} En cambio, la TH-E, no eleva el riesgo de CC en mujeres sanas.³⁶⁸

Accidente cerebrovascular

Otro criterio de valoración que fue coherente en los dos ensayos WHI y en el HERS es el riesgo aumentado de accidente cerebrovascular en mujeres asignadas a TH-E o TH-EG. Dicho incremento es atribuible al componente de estrógeno del régimen hormonal, ya que la elevación

es estadísticamente significativa en usuarias tanto de TH-E como de TH-EG.^{368,370,380}

Embolia pulmonar

Un patrón de mayor incidencia de embolia pulmonar se observó en todos los estudios aleatorizados, aunque el riesgo se atenuó hasta niveles sin significación estadística en el ensayo WHI con TH-E.^{368,370,380}

Cáncer de mama

Los hallazgos del ensayo WHI con TH-E fueron sustancialmente diferentes de los del HERS y los del WHI con TH-EG en lo que respecta al riesgo de cáncer de mama.³⁷⁰ El WHI con TH-E señaló una tendencia a menor riesgo de cáncer de mama durante la fase de intervención, en cualquier caso carente de significación estadística. El efecto protector fue estadísticamente significativo durante el seguimiento acumulado (intervención más postintervención) (CRI, 0,79; IC, 0,65-0,97).³⁶⁸ Este resultado contrastaba con los hallazgos de la bibliografía relativa a estudios de observación, que en su mayor parte notificaban moderado aumento del riesgo inherente a los preparados de estrógeno solo.³⁸¹ No obstante, después de controlar el uso previo de TH posmenopáusica y proceder a control adicional del tiempo transcurrido desde la menopausia hasta la primera utilización de dicha TH, los cocientes de riesgos instantáneos resultaron acordes en los datos de observación y en los de los estudios aleatorizados.³⁸¹ En cualquier caso, el mayor riesgo de cáncer de mama observado en los ensayos con TH-EG probablemente constituye un efecto negativo adicional del MPA, el gestágeno empleado en estos estudios.³⁶⁸ El riesgo aumentado de cáncer de mama fue estadísticamente significativo en el ensayo WHI con TH-EG, en el que se estableció un riesgo atribuible de nueve casos por 10.000 persona-años durante la fase de intervención, de 5,6 años de duración.³⁶⁸ El riesgo persistió y continuó siendo significativo durante la fase postintervención, generándose un riesgo global de nueve casos por 10.000 persona-años durante los 13 años de seguimiento acumulado.³⁶⁸ Este resultado era acorde a una tendencia de la misma magnitud registrada en el estudio HERS, y se vio avalado también por otros extensos análisis de observación, apuntando la posibilidad de que la adición de MPA u otro gestágeno al estrógeno eleve de modo significativo el riesgo de cáncer de mama (v. tabla 17.9).³⁸²

Demencia

En mujeres posmenopáusicas de 65 años o más, la TH-EG elevó significativamente el riesgo de demencia, registrándose 23 posibles casos adicionales por 10.000 mujeres/año.³⁸³ La enfermedad de Alzheimer fue la más detectada. Una tendencia similar se apreció para la TH-E, aunque en este caso sin significación estadística.³⁸⁶ Cuando los datos se agruparon, la TH aumentó de manera significativa el riesgo de demencia.³⁸³

Hipertrigliceridemia

El empeoramiento de la hipertrigliceridemia es un efecto secundario poco común de la TH, especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia familiar grave. Un régimen oral de estrógenos puede acelerar el desarrollo de la hipertrigliceridemia grave en mujeres con niveles de triglicéridos previamente elevados, los cuales pueden derivar en una pancreatitis.³⁸⁴ La reposición de estrógenos es contraindicación relativa en mujeres en las que esa elevación es sustancial.

Enfermedad de la vesícula biliar

Los dos ensayos WHI (sobre TH-E y TH-EG) constataron un sustancial aumento del riesgo de cualquier enfermedad o cirugía de la vesícula biliar cuando se administran estrógenos.³⁸⁵ Ambos revelaron alto riesgo de colecistitis y coledocistitis. Las mujeres bajo cualquier régimen de TH tenían mayor probabilidad de ser sometidas a coledocistectomía.^{368,370} Estos datos indican una elevación del riesgo de enfermedad de vías biliares en mujeres posmenopáusicas a las que se les administra estrogenoterapia. La morbilidad y el coste asociados a tales datos han de considerarse al evaluar el uso de este tratamiento. La enfermedad preexistente de la vesícula es contraindicación relativa de la reposición de estrógenos.

Incontinencia urinaria

Tanto los usuarios de TH-E como los de TH-EG tienen un riesgo sorprendentemente mayor de tener incontinencia urinaria.³⁷⁸ El

tipo de incontinencia o los mecanismos subyacentes de este efecto secundario no se conocen bien. Así, hasta que estos problemas se resuelvan, la incontinencia urinaria debe considerarse al menos una contraindicación relativa.

Indicaciones para tratamiento hormonal

Sofocos

La TH-E y la TH-EG tratan de manera fiable los sofocos en la mayoría de las mujeres.³⁸⁶ En la actualidad estos son la indicación más común para ciclos cortos de TH (< 5 años).

Fracturas

La TH-EG o TH-E aminoran de forma notable la incidencia de las fracturas de cadera, vertebrales y otras osteoporóticas.³⁶⁸ En este caso, los resultados de los estudios de observación sobre los estrógenos y el riesgo de fractura y los de los correspondientes ensayos que utilizaban un criterio de valoración indirecto (p. ej., DMO) coincidían con los de los ensayos clínicos sobre su prevención.³⁷⁸

Diabetes

La diabetes fue significativamente menos común tanto en usuarios de TH-E como en usuarios de TH-EG.^{368,370,378} Por lo tanto, se debe considerar la prevención de la diabetes en mujeres menopáusicas que comienzan con cualquiera de las formas de TH.³⁷⁸

Recomendaciones sobre el tratamiento hormonal posteriores a los ensayos WHI

Son varias las publicaciones con los pertinentes diagramas que están a disposición de los médicos para orientar la toma de decisiones en lo que respecta a la TH.³⁷⁰ En este epígrafe se citan algunos principios útiles que sirven como referencia para el médico y la paciente a la hora de establecer un plan optimizado que se adecúe a las necesidades y expectativas a corto y largo plazo. La toma de decisiones para mujeres interesadas en la TH comprende la apreciación equilibrada de los potenciales beneficios y riesgos.^{370,387} El tratamiento es muy eficaz contra los sofocos y, para tal indicación, las mujeres con útero intacto deben recibir TH-EG, mientras que las que carecen de él han de tratarse mediante TH-E, ya que el único beneficio conocido de la adición de un gestágeno es la prevención del cáncer endometrial. En general, la TH-E parece comportar menores riesgos que la TH-EG.³⁸⁶ Sin embargo, la primera tiene también efectos adversos, por lo que, en todos los regímenes de tratamiento hormonal, resulta prudente mantener dosis bajas y duración breve.³⁸⁶

Numerosos médicos y epidemiólogos coinciden en señalar que la estrogenoterapia a corto plazo y con la menor dosis eficaz posible de estrógeno es una opción razonable para mujeres de menopausia reciente, con síntomas moderados o graves y sin antecedentes previos o riesgo alto de CC, accidente cerebrovascular, cáncer de mama, o tromboembolia venosa.^{370,387} La TH se administra durante 2 o 3 años, pero rara vez más de 5, ya que los síntomas menopáusicos disminuyen con los años, mientras que el riesgo de cáncer de mama crece en paralelo a la duración de la TH.³⁸⁶

Un reducido grupo de mujeres puede requerir tratamiento a largo plazo de síntomas graves y persistentes tras suspender la TH. En estos casos son recomendables opciones no hormonales, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); la estrogenoterapia ha de reanudarse solo si estas alternativas no son útiles.^{369,386} Para los síntomas aislados de atrofia genitourinaria, los estrógenos vaginales en dosis bajas, con absorción sistémica o efectos endometriales relativamente menores, son altamente beneficiosos.³⁸⁷

En ausencia de evidencia de beneficio neto global del tratamiento posmenopáusico con TH-E y con indicios de que la TH-EG es perjudicial, ninguna de ambas debe usarse para prevenir la CC o mejorar la función mental.³⁷⁸

Grupos de destinatarias del tratamiento hormonal

En mujeres con disgenesia gonadal y menopausia quirúrgica, la duración de la privación de estrógenos es prolongada. En estas pacientes, la sustitución de estrógenos se aconseja para reducir los sofocos y para la profilaxis a largo plazo de la osteoporosis y la atrofia de los órganos de actuación de las hormonas. A mujeres no fumadoras de menos de 45 años puede proponérseles el uso de un anticonceptivo de dosis baja. Por encima de esa edad, las dosis de estrógeno equivalentes a 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados suelen ser más apropiadas, debido a un pronunciado aumento del riesgo de episodios tromboembólicos relacionados con la edad. Para mujeres con útero intacto es recomendable la administración continua o cíclica de una combinación de estrógeno-gestágeno, mientras que para aquellas a las que se les ha extirpado es preferible un régimen con estrógeno solo.

Durante la perimenopausia, los sofocos se inhiben con una combinación de estrógeno-gestágeno. Dado que la pérdida de masa ósea relacionada con la privación de estrógenos también comienza en ocasiones en este período, un efecto beneficioso para las mujeres sometidas a TH para prevenir los sofocos es que la pérdida de masa ósea no se inicia durante los primeros años de tratamiento.³⁸⁸ En mujeres perimenopáusicas, la hemorragia uterina idiopática ha de evaluarse, mediante biopsia endometrial, antes de instaurar la TH.

Preparados y dosis beneficiosas de estrógenos

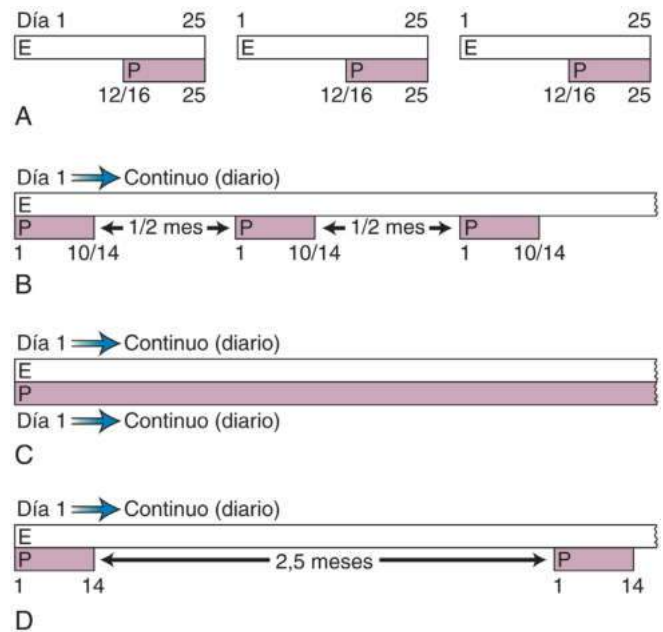
Estrógenos orales: estrógenos equinos conjugados combinados

La cantidad de estrógeno que proporciona un tratamiento eficaz de los sofocos es variable. A tales efectos, es razonable comenzar con EEC en dosis de 0,3 mg/día (o estradiol micronizado, 0,5 mg/día), aumentando gradualmente la dosis hasta 0,625 mg/día (equivalente a estradiol micronizado, 1 mg/día) y hasta 1,25 mg/día (equivalente a estradiol micronizado, 2 mg/día). Cuando los sofocos en una mujer posmenopáusica no se alivian con 1,25 mg/día de EEC o una dosis equivalente de estradiol transdérmico, es improbable que dosis superiores resulten eficaces. En este caso, es preciso descartar eventuales diagnósticos alternativos (p. ej., tuberculosis, depresión, enfermedad tiroidea).

Los estrógenos en dosis bajas (0,3 mg/día de EEC o 0,5 mg/día de estradiol micronizado) mantienen las concentraciones de estradiol entre 17 y 32 pg/ml (media de 22 pg/ml) y son suficientes para preservar la densidad ósea y aliviar los síntomas menopáusicos en mujeres posmenopáusicas desde hace poco tiempo.³⁸⁹ La osteoporosis y el riesgo de fracturas se evalúan de forma periódica mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), sobre todo porque los preparados de estrógenos en dosis bajas no previenen la pérdida de masa ósea. El efecto de los estrógenos sobre la trombosis arterial está probablemente relacionado con la dosis.³⁸⁹ Al elegir la dosis del tratamiento hormonal, es importante alcanzar y mantener las concentraciones beneficiosas más bajas que sea posible de estradiol circulante, así como evitar las concentraciones superiores, a fin de minimizar el riesgo de trombosis.

La adición de un gestágeno, cíclica o continua, a la estrogenoterapia sustitutiva concomitante, reduce el riesgo de hiperplasia o carcinoma endometrial inducidos por estrógenos, aunque plantea otros problemas, como sangrado de privación regular, en hasta un 90% de las mujeres que reciben tratamiento cíclico, y manchado irregular en el 20% de las tratadas de forma continua con estrógeno más gestágeno.³⁹⁰ Según parece, los gestágenos aminoran los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y colesterol LDL e incrementan los riesgos de embolia pulmonar, CC y cáncer de mama.^{368,370,380}

Un régimen secuencial muy utilizado consiste en la administración oral de 0,625 mg de EEC, o la dosis equivalente de diferentes productos afines, entre los días 1 y 25 de cada mes (fig. 17.36). Una



• **Figura 17.36** Regímenes de terapia hormonal. El estrógeno (E) es repuesto en la mujer posmenopáusica para prevenir la osteoporosis, la atrofia genitourinaria y los sofocos. En mujeres posmenopáusicas con útero intacto, debe añadirse al estrógeno un gestágeno (G) para prevenir la hiperplasia y el cáncer endometriales. El E y el G se administran de diversas maneras. **A** y **B**. Las mujeres posmenopáusicas que reciben terapia hormonal registran episodios de sangrado de privación predecibles después de cada ciclo de G. **C**. El E y el G se administran juntos. Tras 1 año de tratamiento de combinación continuo, la incidencia de la metrorragia intermenstrual no predecible es del 20%. **D**. Este régimen relativamente nuevo fue introducido para minimizar los efectos perjudiciales del gestágeno. Su seguridad a largo plazo en lo que respecta a la hiperplasia o el cáncer endometriales es desconocida. Se asume que el sangrado predecible tras cada ciclo de G cada 3 meses es un signo positivo.

dosis diaria de 5 mg de MPA se añade los días comprendidos entre los días 12 y 25 o entre el 16 y el 25. El sangrado de privación se prevé el día 26 o en días posteriores. Otro régimen cíclico frecuente consta de administración oral continua de 0,625 mg de EEC o de la dosis diaria equivalente (v. fig. 17.36). En este caso, la dosis diaria de 5 mg de MPA se añade los primeros 10-14 días de cada mes. Los datos de un ensayo aleatorizado de 1 año indican que la dosis de 5 mg protege el endometrio en la misma medida que la de 10 mg.³⁹¹ El sangrado de privación de gestágenos se registra en el 90% de las mujeres bajo regímenes secuenciales o cíclicos.^{392,393} Estas pautas también generan síntomas adversos, vinculados a las dosis relativamente altas de gestágeno, como dolor mamario a la palpación, distensión abdominal, retención de líquidos y depresión. Se recomienda la dosis más baja posible de gestágeno.

El método de tratamiento combinado continuo tiene el potencial beneficio de reducir la hemorragia y la amenorrea, aunque en ocasiones se ve complicado por metrorragia intermenstrual (v. fig. 17.36).^{392,393} En esta pauta, una combinación de 0,625 mg de EEC y 2,5 mg de MPA se administran a diario por vía oral. El régimen combinado continuo es sencillo y cómodo, y se asocia a incidencia de amenorrea en el 80% de las pacientes tras al menos 6 meses de uso. El 20% restante de los casos continúan experimentando cierto grado, por lo demás impredecible, de manchado. El cumplimiento global es mucho mayor en usuarias del régimen combinado continuo. Además, la baja dosis diaria de MPA se correlaciona con menor incidencia de dolor mamario a la palpación. Se dispone de otras combinaciones de estrógeno-gestágeno, de aplicación continua similar.

Los gestágenos cíclicos también se han empleado a intervalos menos frecuentes, por ejemplo de entre 3 y 6 meses. Cuando se añadieron a un estrógeno de dosis estándar, 10 mg de MPA cada 3 meses durante 14 días, generaron una tasa de hiperplasia del 1,5% (lo suficientemente baja como para que la adición se considerara un factor de protección endometrial), en tanto que el uso a largo plazo de MPA a intervalos de 6 meses se asoció a una tasa baja de cáncer endometrial.^{394,395} No obstante, los médicos no han determinado la posología óptima del gestágeno aplicable combinado con un estrógeno en dosis baja. Razonablemente, cabe prever que este requiere menos gestágeno para la protección del endometrio.

La mayoría de las mujeres posmenopáusicas pueden cambiar su régimen de TH desde TH en dosis estándar hasta estrógenos en dosis bajas, combinado con un tratamiento de 15 días con MPA a intervalos de 3 meses, o iniciar la TH en estas dosis bajas.³⁸⁹ Aunque su seguridad a largo plazo no se ha demostrado en lo que respecta a la hiperplasia endometrial, el régimen de 0,3 mg/día de EEC, o de 0,025 mg de estradiol transdérmico, administrados de manera continua, parece una opción razonable para tratar los sofocos y prevenir la osteoporosis, minimizando los efectos nocivos de gestágenos y estrógenos de dosis altas.³⁸⁹ Cada 3 meses se añade un ciclo de 14 días de 5 mg de MPA (v. fig. 17.36D). La biopsia endometrial no es necesaria en presencia de sangrado de privación, tras cada dosis de gestágeno periódica, y en ausencia de sangrado irregular. Este régimen puede mantenerse hasta 5 años. Tras la interrupción de la TH, la mujer posmenopáusica puede pasarse, si es necesario, a un régimen de bisfosfonato o modulador selectivo de los receptores de estrógenos (MSRE), para mejorar la protección ósea.

Estrógenos transdérmicos

Los preparados de estrógenos transdérmicos parecen tan eficaces como los orales en el tratamiento de los sofocos y el mantenimiento de la DMO, aunque sus perfiles metabólicos son diferentes. Los orales parecen ejercer efectos favorables sobre las lipoproteínas. No obstante se vinculan a varios inconvenientes, como los cambios desfavorables en las concentraciones séricas de triglicéridos, proteína C reactiva, fibrinógeno, factor VII e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.³⁸⁷ Un metaanálisis de ensayos clínicos indicó un mayor riesgo de episodios tromboembólicos venosos en usuarias de TH oral que en las de estrógenos transdérmicos.³⁸⁷ Los datos de ensayos clínicos que analizan el efecto de los estrógenos transdérmicos sobre los riesgos de CC y accidente cerebrovascular son limitados.³⁸⁷

Una dosis diaria de 0,05 mg de transdérmico es equivalente a 0,625 mg de EEC oral o a 1 mg de estradiol micronizado. Hay un preparado transdérmico de dosis baja que contiene 0,025 mg de estradiol (equivalente a 0,3 mg de EEC oral) y se dispone también de otro de dosis ultrabaja (0,014 mg). En pacientes con síntomas que no responden en dosis menores, es posible recurrir al estradiol transdérmico de dosis alta, de 0,1 mg/día (equivalente a 1,25 mg/día de EEC). Para la mujer menopáusica con sofocos de tipo estándar, es razonable comenzar con 0,025 mg, acompañados de un gestágeno en mujeres con útero intacto.

Estrógenos vaginales

Las formulaciones de estrógenos vaginales son la primera opción para el abordaje inicial de los síntomas de atrofia vaginal relacionados con la menopausia. Comprimidos, anillos y cremas de dosis bajas administrados por vía vaginal tienen la misma eficacia cuando se emplean para el alivio de los síntomas vulvovaginales. Una dosis inicial habitual es de 0,625 mg de EEC (1 g en crema), aplicada vaginalmente a diario durante 1 semana. La posterior dosis de mantenimiento se aplica dos veces por semana. Un estudio de 12 semanas de duración, diseñado para determinar la dosis eficaz mínima de crema de estradiol para el alivio de los síntomas vaginales, constató que el 100% de las mujeres participantes respondieron a la dosis más baja

probada (10 µg/día). Las concentraciones de estradiol circulantes se mantuvieron dentro del intervalo posmenopáusico (3-10 pg/ml, 13,6-36,7 pmol/l), utilizando una técnica de alta sensibilidad, y las mejoras de las características citológicas vaginales y las reducciones del pH vaginal fueron significativas. En el curso del estudio no se apreció hiperplasia endometrial.³⁹⁶

Abordaje del sangrado intermenstrual durante la terapia hormonal posmenopáusica

En torno al 90% de las mujeres tratadas con estrógeno y administración cíclica de un gestágeno registraron sangrado de privación de gestágeno mensual, según un patrón previsible. El tratamiento con estrógeno-gestágeno combinado continuo causa metrorragia intermenstrual en alrededor del 40% de las mujeres durante los primeros 6 meses, permaneciendo amenorreicas el 60% restante. La pauta de hemorragia vaginal en mujeres sometidas a tratamiento combinado continuo es impredecible y genera ansiedad en la mayoría de las pacientes, aunque la incidencia de la metrorragia intermenstrual disminuye hasta el 20% después de 1 año de tratamiento.^{392,393,397} No obstante, la metrorragia intermenstrual continúa siendo la principal razón de la suspensión de este tratamiento. Un número significativo de pacientes la consideran inaceptable y optan por pasar a un régimen de gestágeno cíclico o por suspender por completo la TH. No hay un método farmacológico realmente eficaz que permita abordar la metrorragia intermenstrual asociada a regímenes de estrógeno-gestágeno. El médico solo puede tranquilizar a la paciente, indicándole que es probable que el proceso remita en el año siguiente al inicio del tratamiento hormonal. Si la metrorragia intermenstrual se prolonga más allá de 1 año, el abordaje puede cambiarse, pasando a un régimen de estrógeno diario más gestágeno cíclico.

En pacientes posmenopáusicas amenorreicas, la TH puede instaurarse en cualquier momento. Las mujeres perimenopáusicas con oligomenorrea, sofocos u otros síntomas asociados también se tratan con TH. En mujeres oligomenorreicas, la TH se inicia en el día 3 de una de las infrecuentes menstruaciones. Si la candidata a TH no presenta sangrado uterino irregular, no es esencial proceder a una biopsia endometrial de rutina antes de comenzar el tratamiento. Los estudios indican que las mujeres posmenopáusicas asintomáticas rara vez presentan anomalías endometriales.^{341,397,398} Las biopsias previas al tratamiento utilizando una cánula de biopsia fina de plástico, obtenidas en la consulta, suelen limitarse a las pacientes expuestas a alto riesgo de hiperplasia endometrial (p. ej., por sangrado uterino impredecible, antecedentes de SOPQ o anovulación crónica, obesidad, hepatopatía o diabetes mellitus).

La prescripción de un régimen de estrógeno-gestágeno combinado no descarta el desarrollo de cáncer endometrial.³⁹⁹ Por consiguiente, es necesario excluir la neoplasia maligna de endometrio de las sometidas a TH que experimentan sangrado uterino irregular. En este contexto, lo esencial es diferenciar la metrorragia intermenstrual de la hemorragia inducida por hiperplasia o cáncer. Dado que la metrorragia intermenstrual es muy común, durante la TH es necesario realizar numerosas biopsias para detectar uno de los infrecuentes casos de anomalía endometrial. A fin de reducir el número de biopsias, se ha desarrollado un método de cribado mediante ecografía transvaginal.¹³⁵ El grosor del endometrio posmenopáusico medido con esta técnica en mujeres posmenopáusicas se correlaciona con la presencia o ausencia de alteraciones anatomopatológicas.¹³⁵ Las mujeres que reciben un régimen de TH combinado cíclico o diario con grosor endometrial menor de 5 mm pueden recibir un tratamiento conservador.⁴⁰⁰⁻⁴⁰² Por contra, un grosor endometrial igual o superior a 5 mm requiere biopsia. Basándose en tales premisas, se estima que entre el 50 y el 75% de las pacientes con hemorragia tratadas con TH y evaluadas ecográficamente precisan biopsia.¹³⁵

Abordaje de los síntomas menopáusicos en supervivientes de cáncer de mama

Los síntomas vasomotores son un problema importante para supervivientes de cáncer de mama. Alrededor del 65% de las mujeres se tornan sintomáticas, con sofocos (mayoritariamente intensos) después del tratamiento de la neoplasia mamaria.⁴⁰³ Tales son más frecuentes en mujeres que toman tamoxifeno o son tratadas con quimioterapia. Hasta el 90% de las mujeres premenopáusicas que reciben quimioterapia y tamoxifeno presentan síntomas vasomotores.⁴⁰³

Las supervivientes de cáncer de mama solicitan con frecuencia tratamiento de los sofocos.⁴⁰⁴ La TH suele evitarse en mujeres con cáncer de mama, ante la posibilidad de que los estrógenos estimulen la recidiva. Un estudio aleatorizado puso de manifiesto que, tras un seguimiento extenso, se registraba un incremento del riesgo, estadísticamente significativo, de cáncer de mama de nuevo desarrollo en supervivientes tratadas con TH.⁴⁰⁵ En este estudio, no controlado con placebo, 442 mujeres, asignadas a recibir TH-EG/TH-E o el mejor abordaje sintomático posible sin uso de hormonas, fueron sometidas a una mediana de seguimiento de 4 años. A un total de 39 de las 221 del grupo de TH y a 17 de las 221 del grupo control se les diagnosticó cáncer de mama de nuevo desarrollo (cociente de riesgos instantáneos, 2,4; IC del 95%, 1,3-4,2). Las incidencias acumuladas de cáncer de mama a 5 años fueron del 22,2% en el grupo de TH y del 8% en el de control. No se registraron diferencias en las correspondientes tasas de mortalidad por cáncer de mama.⁴⁰⁵

Debido al incremento de las recidivas de cáncer de mama asociado a la TH, numerosas supervivientes optan por alternativas no hormonales, como otros fármacos, remedios de fitoterapia o recursos dietéticos o terapias para la mente y el cuerpo y conductuales.⁴⁰³ Estos dos últimos tipos de terapias aplicadas a los sofocos resultan particularmente atractivas para las supervivientes de cáncer de mama, al carecer de los efectos secundarios propios de los abordajes farmacológicos, aunque su eficacia está aún por demostrar.^{386,403,404}

En pacientes que no pueden o no desean recibir tratamiento hormonal, se han empleado diversos fármacos no hormonales para indicaciones no recogidas en el prospecto. Entre estos abordajes farmacológicos no hormonales, se determinó que los ISRS, los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN), la clonidina y la gabapentina eran más eficaces que el placebo.³⁸⁷ Aunque todos estos medicamentos no esteroideos disminuyen el número de sofocos al día, sus efectos beneficiosos son muy inferiores a los de los estrógenos y se asocian a importantes efectos secundarios que limitan su uso. Los extractos de cimífuga (*cohosh* negro) y trébol rojo se han demostrado ineficaces y los resultados de la isoflavona de soja resultaron heterogéneos.³⁸⁷ Entre las dosis beneficiosas para los sofocos cabe citar las de paroxetina (un ISRS), 10-20 mg/día, paroxetina de liberación prolongada, 12,5-25 mg/día, venlafaxina (también ISRS), 75 mg/día, desvenlafaxina (un IRSN), 100 mg/día, y gabapentina, 900 mg/día.³⁸⁶ La gabapentina debe administrarse inicialmente con una dosis inferior al acostarse, aumentada de manera gradual. La paroxetina reduce el metabolismo del tamoxifeno al de su metabolito más activo, el endoxifeno, y debe evitarse en mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno.³⁸⁷

Para la profilaxis de la osteoporosis en supervivientes de cáncer de mama, el tamoxifeno, el raloxifeno o un bisfosfonato son opciones viables, aunque los dos primeros intensifican los sofocos.⁴⁰⁴

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos y bisfosfonatos en la prevención de la osteoporosis

Las mujeres posmenopáusicas con riesgo de osteoporosis han de ser sometidas al menos una vez a pruebas de detección mediante DXA. Según los resultados iniciales y la presencia de otros factores de riesgo, la DXA puede repetirse de forma periódica, preferiblemente

con frecuencia anual o en años alternos, a fin de controlar la eficacia de la prevención y el tratamiento del proceso.⁴⁰⁶

Los MSRE actúan como los estrógenos en ciertos tejidos de destino, mientras que antagonizan los efectos estrogénicos en otros (v. capítulo 29).⁴⁰⁷ Uno de los primeros fue el tamoxifeno, cuya actividad agonista similar a la de los estrógenos en los huesos, según se observó, es simultánea a la actividad antagonista de los estrógenos en la mama.⁴⁰⁷ El tamoxifeno fue inicialmente aprobado para tratar y prevenir el cáncer de mama. Un efecto adverso de este fármaco es su acción pseudoestrogénica sobre el endometrio. Después se desarrollaron otros compuestos de segunda generación, el principal de los cuales fue el raloxifeno, que ejerce efectos de tipo estrogénico sobre hueso, lípidos y sistema de coagulación y resultados antagonistas de los estrógenos en la mama, sin que se detecte acción alguna del fármaco sobre el endometrio.⁴⁰⁸ En 2007, la FDA aprobó el raloxifeno para la reducción, en mujeres posmenopáusicas, del riesgo de cáncer de mama invasivo con osteoporosis y para el abordaje de las expuestas a alto riesgo de cáncer de mama invasivo. Su principal uso es la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.⁴⁰⁹

En ensayos controlados con placebo, el raloxifeno redujo las fracturas vertebrales, mientras que el tamoxifeno hizo lo propio con las no vertebrales.⁴⁰⁸ El tamoxifeno y el raloxifeno ejercieron efectos similares sobre fracturas en diversas localizaciones en un ensayo comparativo directo aleatorizado.⁴⁰⁸ No obstante, ningún fármaco ha demostrado capacidad de prevención de las fracturas de cadera. El tamoxifeno y el raloxifeno disminuyeron el riesgo de cáncer de mama invasivo en 7-10 casos por cada 1.000 mujeres/año.⁴⁰⁸ Ambos fármacos aminoraron la incidencia del cáncer de mama ER-positivo, pero no la del ER-negativo, el no invasivo o la tasa de mortalidad.⁴⁰⁸ El tamoxifeno y el raloxifeno incrementaron los episodios tromboembólicos en 4-7 casos por cada 1.000 mujeres/año, aunque el número de episodios tendía a ser menor con raloxifeno. El tamoxifeno aumenta el riesgo de cáncer endometrial en comparación con el placebo en cuatro casos por cada 1.000 mujeres/año y provoca cataratas.⁴⁰⁸ En cambio, el uso de raloxifeno no se asocia a riesgo de cáncer endometrial o cataratas.⁴⁰⁸ Los efectos secundarios más comunes son sofocos y otros síntomas vasomotores, y secreción, picor o sequedad vaginales. Para el raloxifeno, los más habituales son los síntomas vasomotores y los calambres en las piernas. En un ensayo comparativo directo, las usuarias de raloxifeno refirieron más trastornos musculoesqueléticos, dispareunia y ganancia de peso, mientras que las de tamoxifeno experimentaron más problemas ginecológicos y síntomas vasomotores y de control vesical.⁴⁰⁸ Los dos fármacos se usan para reducir la incidencia de las fracturas vertebrales y el cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas. Sus principales limitaciones comprenden sofocos y aumento de los episodios tromboembólicos, para ambos, y riesgo de cáncer endometrial para el tamoxifeno.

Los MSRE son eficaces al abordar ciertos aspectos de la carencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas, aunque datos recientes indican que la combinación de un MSRE y un estrógeno ofrece un perfil terapéutico mejor optimizado para mujeres con útero. La combinación bacedoxifeno/CEE fue autorizada por la FDA en 2013 para tratar los síntomas de menopausia y prevenir la osteoporosis posmenopáusica, pero no para tratar la osteoporosis.⁴⁰⁹ Se trata de un fármaco de combinación de dosis fija que contiene el MSRE bacedoxifeno y CEE.⁴¹⁰ Este nuevo preparado demostró su eficacia en mujeres posmenopáusicas con útero intacto, permitiéndoles evitar los estrógenos y sus potenciales efectos adversos.⁴¹⁰

El principal objetivo del tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica es prevenir las fracturas, manteniendo o incrementando la DMO y aminorando el excesivo recambio óseo.⁴¹¹ Los bisfosfonatos inhiben la resorción, obstaculizando la fijación de los osteoclastos a la matriz ósea y favoreciendo la muerte celular programada de estos. Estos fármacos aumentaron la DMO y redujeron el riesgo de fracturas osteoporóticas en numerosos ensayos clínicos.⁴¹¹ La FDA ha aprobado el uso terapéutico de varios bisfosfonatos. El alendronato y el risedronato orales fueron autorizados en 1995 y 2000,

respectivamente. En 2003 se aprobó el ibandronato oral, seguido del ibandronato intravenoso, en 2006. El ácido zoledrónico, aprobado en 2007, se administra en dosis de 5 mg en infusión durante 15 min, una vez al año.⁴⁰⁹ Por su parte, el alendronato se administra en un comprimido de 35 o 70 mg, una vez por semana, o en un comprimido de 5 o 10 mg, una vez al día, el risedronato se utiliza en dosis de un comprimido de 5 mg una vez al día, uno de 35 mg una vez por semana o uno de 150 mg una vez al mes, mientras que el ibandronato se administra en un comprimido de 150 mg una vez al mes o en dosis intravenosas de 3 mg cada 3 meses.⁴¹²

En comparación con controles que recibieron placebo, todos los bisfosfonatos autorizados redujeron el riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales en un promedio del 50% en mujeres con osteoporosis posmenopáusica.^{412,413} El alendronato, el risedronato y el ácido zoledrónico aminoran también el riesgo relativo de fracturas no vertebrales y de cadera.⁴¹¹ Extensiones de ensayos clínicos de hasta 10 años con alendronato y de 7 años con risedronato han constatado que su eficacia se mantiene en tratamientos a largo plazo.⁴¹¹ Además, la interrupción del tratamiento con alendronato a largo plazo (≥ 5 años) provoca pérdida de masa ósea mínima en los 3-5 años siguientes.⁴¹⁴ Como sucede con los MSRE, se carece de datos definitivos sobre los valores óptimos de dosis, duración, evolución del tratamiento, efectos a largo plazo y consecuencias en mujeres no blancas, de los bisfosfonatos. Una infusión anual de ácido zoledrónico parece una opción idónea, por su mejor grado de cumplimiento y por la ausencia de esofagitis, efecto secundario propio de los bisfosfonatos orales.⁴⁰⁴

La osteonecrosis mandibular es un efecto secundario, inusual pero grave, de los bisfosfonatos. Las usuarias de estos fármacos que prevean someterse a una extracción dental deben analizar este efecto con el odontólogo, ya que la extracción predispone al desarrollo de osteonecrosis.⁴¹⁵ En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama en fase inicial que responde a los estrógenos, la adición de ácido

zoledrónico al tratamiento endocrino complementario redujo la incidencia de la enfermedad en todas las localizaciones corporales y mejoró la tasa de supervivencia libre de enfermedad.⁴¹⁶ Son necesarios nuevos estudios que analicen el potencial de los bisfosfonatos en la prevención del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con antecedentes de este.

Diversos estudios de casos y un reciente análisis retrospectivo han apuntado que el riesgo de cáncer esofágico aumenta con el uso de bisfosfonatos orales durante más de 5 años. En los países occidentales, se estima que la incidencia de este cáncer en pacientes de más de 60 años aumenta de 1 a 2 por 1.000 personas con uso de bisfosfonatos orales a lo largo de 5 años.^{417,418} En cambio, otro estudio retrospectivo no corroboró tal correlación.⁴¹⁹ Hasta que se disponga de datos más precisos, es conveniente evitar la prescripción de bisfosfonatos orales a pacientes con esófago de Barrett, conocido factor de riesgo de cáncer esofágico.⁴¹⁷

Tibolona en la prevención de la osteoporosis

La tibolona, un esteroide sintético con propiedades estrogénicas, androgénicas y gestágenas, está aprobada en muchos países para el tratamiento de los síntomas menopáusicos y la prevención de la osteoporosis. El fármaco preserva la DMO, reduce los sofocos y, en ocasiones incrementa la libido y la lubricación vaginal en mujeres posmenopáusicas.⁴²⁰ Un estudio aleatorizado estableció que la tibolona reducía los riesgos de fractura y cáncer de mama y, posiblemente, también del de colon, aunque elevaba el de accidente cerebrovascular en mujeres de edad avanzada con osteoporosis.⁴²⁰ La tibolona no debe emplearse en supervivientes de cáncer de mama, ya que incrementa la probabilidad de recidiva.^{404,421} El fármaco no está disponible en EE. UU.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

Anticoncepción hormonal

REBECCA H. ALLEN, ANDREW M. KAUNITZ, MARTHA HICKEY
Y ANNABELLE BRENNAN

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Elección de un método anticonceptivo, 643

Anticonceptivos con combinaciones de estrógenos
y progestágenos, 643

Métodos anticonceptivos con progestágenos exclusivamente, 651

Anticoncepción de urgencia, 660

Desafíos clínicos en anticoncepción, 661

PUNTOS CLAVE

- La eliminación de las barreras que impiden el acceso y el uso continuado de anticonceptivos en el sistema sanitario es importante para reducir la incidencia de embarazos no deseados. Entre estas barreras se encuentran los cribados de salud innecesarios, la espera hasta el siguiente ciclo de menstruación para iniciar la anticoncepción, las contraindicaciones inadecuadas y la dificultad para obtener recetas con continuidad en los métodos que requieren prescripción médica. El documento «U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use» de los Centers for Disease Control and Prevention contienen directrices basadas en la evidencia para guiar a los médicos en la asistencia a mujeres que requieren anticoncepción.
- Los métodos anticonceptivos reversibles de larga duración, entre los que se encuentran los dispositivos intrauterinos de cobre (DIU), los DIU a base de levonorgestrel y los implantes subdérmicos de etonogestrel, proporcionan una gran eficacia anticonceptiva, equivalente a la esterilización, y unas tasas de asiduidad y satisfacción más altas que las que se observan con los métodos a más corto plazo. Estos métodos se deben ofertar a todas las mujeres, adolescentes incluidas.
- La anticoncepción urgente debería estar a disposición de cualquier mujer que esté en peligro de un embarazo no deseado. El DIU de cobre es el anticonceptivo de urgencia más eficaz, seguido del acetato de ulipristal y el levonorgestrel, ambos administrados por vía oral.
- Aparte de tratarse de un método anticonceptivo muy eficaz, el DIU con levonorgestrel en altas dosis constituye el tratamiento de primera línea para las hemorragias menstruales excesivamente copiosas, así como una alternativa eficaz a la ablación endometrial y la histerectomía.
- Los embarazos de mujeres con trastornos médicos subyacentes se asocian a mayor riesgo de morbilidad y mortalidad materna y perinatal; por ello, en estas circunstancias es especialmente importante la planificación preconcepcional y familiar. Cuando se atiende a estas mujeres, los profesionales sanitarios deben tener en cuenta los U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use de los Centers for Disease Control and Prevention.

La prevención de embarazos imprevistos sigue constituyendo un reto para las mujeres, las parejas y los médicos, tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. El acceso a la anticoncepción es esencial para que cualquier pareja pueda planificar los momentos que mejor se adapten a sus circunstancias sociales, económicas y de salud para procrear.¹ La mayoría de las mujeres de EE. UU. y de otros países desarrollados desean tener dos hijos.² Por tanto, las mujeres sexualmente activas dedican más de tres décadas de sus vidas a evitar embarazos no deseados. Pese a todo, en EE. UU., casi la mitad (45%) del número total de embarazos son no deseados.³ El 5% de estos embarazos no deseados se dan entre mujeres que utilizan métodos anticonceptivos de forma regular y correctamente, el 41% entre las que los utilizan inconstantemente o de forma incorrecta, y el 54% entre las que no utilizan método anticonceptivo alguno. Los embarazos no intencionados o poco espaciados pueden conducir tanto a la madre como al niño a un desenlace adverso.⁴ En los países en vías de desarrollo, los partos y los abortos llevados a cabo en condiciones poco seguras son una causa importante de morbilidad y mortalidad materna, y se calcula que la incidencia de embarazos no

deseados asciende a 65 por cada 1.000 mujeres.⁵ El asesoramiento sobre métodos anticonceptivos y la provisión de estos deberían comenzar antes del inicio de la etapa de actividad sexual y prolongarse durante toda la edad fértil. Aunque su incidencia va en declive, EE. UU. sigue presentando unas de las mayores cifras de embarazos de adolescentes del mundo desarrollado.⁶ La maternidad de las adolescentes puede acarrear consecuencias adversas para la propia adolescente, para el niño y para el resto de los familiares.⁷ Los programas de prevención de embarazos no deseados basados en la promoción de la abstinencia han sido generalmente ineficaces. Los anticonceptivos no hormonales, como los preservativos masculinos, pueden ser beneficiosos para prevenir las enfermedades de transmisión sexual (ETS), pero dependen mucho de cómo se utilicen y no previenen eficazmente los embarazos no deseados en muchas poblaciones. La anticoncepción hormonal femenina, junto con los dispositivos intrauterinos de cobre (DIU), constituyen los anticonceptivos reversibles más eficaces y aceptados; la anticoncepción hormonal masculina no ha llegado aún a este nivel. El anticonceptivo ideal debería ser seguro, muy eficaz, discreto, barato, de acción prolongada, fácilmente reversible y estar bajo el control de

la mujer. No debería ser preciso activarlo durante la relación sexual o alrededor del momento de esta. El método anticonceptivo perfecto también debería proteger frente a las ETS. Como el anticonceptivo ideal no existe, el reto al que se enfrenta el médico consiste en adaptar los métodos disponibles a las necesidades médicas, personales y sociales de la mujer y de su pareja, y en modificar la estrategia anticonceptiva cuando la evolución de las necesidades anticonceptivas de la mujer a lo largo de su vida fértil así lo haga aconsejable. El médico también debe identificar y salvar las posibles barreras que dificulten la utilización segura y eficaz del método seleccionado. Los anticonceptivos hormonales son especialmente eficaces cuando son usados por mujeres que conocen bien sus ventajas y sus efectos adversos más frecuentes, y que han participado activamente en la elección del método. Para la elección del anticonceptivo adecuado hay disponibles dos documentos complementarios publicados por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), titulados «U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016»⁸ y «U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016»⁹.

Además de mejorar la calidad de vida de las parejas, al permitirles elegir si quieren tener hijos y cuándo, una anticoncepción eficaz reduce los costes sanitarios.¹⁰ La esterilización masculina y femenina y los métodos reversibles de acción prolongada (p. ej., DIU, implantes subdérmicos) constituyen las opciones anticonceptivas con mejor relación entre coste y eficacia, seguidos de otros métodos hormonales (p. ej., anticonceptivos orales). Las inyecciones de acetato de medroxi-progesterona de acción prolongada (AMPAP) presentan una relación entre coste y efectividad mejor que la de los anticonceptivos orales. Los métodos de barrera y los conductuales (es decir, el preservativo masculino y la interrupción el coito) son los que presentan peor relación entre coste y efectividad de todos los métodos anticonceptivos. No obstante, si se comparan con la no utilización de método alguno, siguen previniendo un buen número de embarazos no deseados, dando lugar a un importante ahorro económico.

Elección de un método anticonceptivo

Dado el número de opciones anticonceptivas a disposición de las mujeres, es importante que el médico ayude a cada una a elegir el método más adecuado para ella y que centre sus esfuerzos en promover la utilización sostenida. El mejor método de control de la natalidad será el que proporcione el anticonceptivo más seguro y eficaz para cada mujer, siendo este el método que ella haya elegido y al que tenga acceso fácilmente. Este enfoque hace hincapié, al margen de las consideraciones médicas, en las preferencias, valores y grado de prevención que desee la mujer, así como en la asequibilidad del método a través de seguros médicos o en virtud de la solvencia económica de la propia mujer. Al ayudar a las mujeres a tomar decisiones acertadas en la elección de un método anticonceptivo, los médicos han de tener en cuenta la edad de la mujer, su estilo de vida y otras circunstancias relevantes, haciendo que comprenda que las necesidades de anticoncepción suelen evolucionar lo largo de la vida reproductiva, y que los riesgos y beneficios pueden ir cambiando en función de la edad y de otros factores relacionados con la salud. Para las mujeres que pretendan quedar embarazadas en el futuro, se deben aclarar aspectos como la reversibilidad del método anticonceptivo y el tiempo necesario para recuperar la fertilidad. También se ha de considerar la asequibilidad, ya que puede afectar a la utilización sostenida y, por tanto, a la eficacia del método.

Los anticonceptivos reversibles de acción prolongada (es decir, DIU e implantes) ofrecen a la mujer ventajas como una alta eficacia anticonceptiva y una alta continuidad de utilización. En las conversaciones sobre anticoncepción, el médico ha de presentar a sus pacientes todas las opciones que puedan resultar adecuadas, pero conviene que las vaya mencionando por orden de eficacia (fig. 18.1). En un primer escalón se encuentran los anticonceptivos reversibles de acción prolongada y la esterilización. En el segundo, los métodos combinados (píldoras,

parches y anillos), AMPAP y la píldora con progestágeno solamente (PPS). El tercer escalón es el que incluye los métodos de barrera. Y el cuarto, la interrupción del coito y el uso de espermicidas.

Al igual que ocurre con todos los medicamentos, los anticonceptivos pueden presentar efectos adversos. La exposición franca de estos efectos y de otras consecuencias previsibles puede promover la aceptabilidad. El médico debe informar sobre los efectos adversos de forma individualizada y comparándolos con los que podría acarrear un embarazo no deseado. Se debe explicar la posibilidad de fallo del método anticonceptivo y la manera de acceder a métodos anticonceptivos de urgencia. En el caso de pacientes con riesgo de contraer ETS, se debe hacer hincapié en la conveniencia de utilizar preservativo y de minimizar el número de parejas sexuales, independientemente del método anticonceptivo que se haya elegido. Ningún método anticonceptivo es perfecto. Cada mujer debe sopesar las ventajas e inconvenientes de cada método a la hora de tomar una decisión. El método más eficaz será probablemente el que ella puede utilizar con éxito.

Anticonceptivos con combinaciones de estrógenos y progestágenos

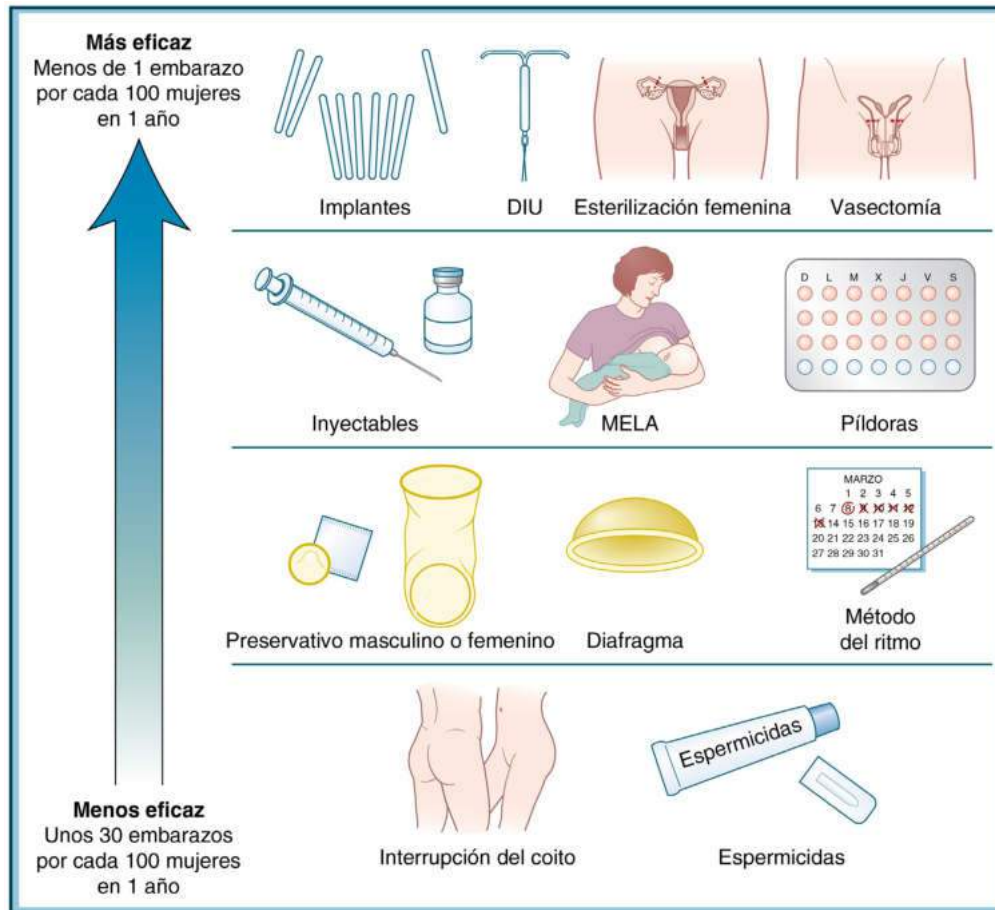
Los métodos en que se combinan estrógenos y progestágenos presentan las ventajas de dar lugar a ciclos de sangrado relativamente regulares y de ser altamente eficaces si se utilizan adecuadamente. Estos métodos combinados se encuentran disponibles en formas de administración oral, transdérmica y transvaginal, lo que proporciona una mayor libertad de elección.

Píldora anticonceptiva combinada de administración oral

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) constituyen un sistema de control de la natalidad seguro, reversible y cómodo, con una alta eficacia cuando las píldoras se toman correctamente y de forma continuada. Hay muchas situaciones en las que los anticonceptivos orales ejercen importantes efectos beneficiosos no relacionados con la anticoncepción (v. más adelante), que deben ser mencionados al asesorar a las pacientes.¹¹ Los médicos pueden maximizar la eficacia de los AOC mediante estrategias de asesoramiento y seguimiento individualizados basadas en consideraciones médicas y conductuales relevantes. Los AOC se encuentran disponibles desde hace más de 50 años y han ido siendo mejorados para incrementar su seguridad, eficacia y aceptabilidad. Casi 10 millones de mujeres utilizan los AOC en EE. UU., lo que los sitúa a la cabeza de los métodos anticonceptivos hormonales.¹² Los más modernos contienen estrógeno, generalmente etinilestradiol, en dosis de entre 10 y 35 µg/día, y progestágenos en diferentes formas y dosis. En este apartado se explican los AOC que se encuentran disponibles en EE. UU., haciendo referencia a la instrucción, asesoramiento y tratamiento que hay que proporcionar para maximizar la eficacia anticonceptiva.

Composiciones y formulaciones

Las dosis de estrógeno y de progestágeno de los AOC se han ido reduciendo a lo largo del tiempo, y ahora se utiliza otro tipo de progestágenos. Las formulaciones con dosis más elevadas que se encuentran comercializadas en la actualidad en EE. UU. contienen 50 µg de estrógeno, pero la inmensa mayoría de los AOC que se prescriben contienen como máximo 35 µg. La mayoría de los AOC modernos con 35 µg o menos de estrógeno contienen etinilestradiol, un potente estrógeno sintético con larga semivida, metabolismo lento y efectos metabólicos parecidos (p. ej., síntesis hepática de proteínas), independientemente de la vía de administración que se utilice (oral, transdérmica o anillo vaginal).¹³ También se ha comercializado recientemente un AOC que contiene valerato de estradiol, una hormona sintética que se metaboliza en gran medida antes de alcanzar la circulación sistémica, dando lugar a estradiol



• **Figura 18.1** Comparación de la efectividad de los métodos de planificación familiar. *DIU*, dispositivo intrauterino; *MELA*, método de la lactancia y amenorrea. (Reproducido a partir de World Health Organization Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR) and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP), Knowledge for Health Project. Family Planning: A Global Handbook for Providers (2011 update). Baltimore and Geneva: CCP and WHO; 2011.)

y a ácido valérico. Una dosis diaria de 2 mg de valerato de estradiol ejerce efectos parecidos a los de una dosis de 20 µg de etinilestradiol sobre el útero, los ovarios y el eje hipotálamico-hipofisario-ovárico.¹⁴ En algunos países europeos se ha autorizado el uso de un AOC a base de estradiol micronizado (1,5 mg) y del progestágeno acetato de nomegestrol, pero este medicamento aún no ha sido comercializado en EE. UU.¹⁵ Las formulaciones de AOC más antiguas que se siguen utilizando en EE. UU. contienen alguno de estos cinco tipos de progestágeno: noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, norgestrel o levonorgestrel. Las formulaciones más modernas contienen progestágenos más potentes: norgestimato, desogestrel, drospirenona y dienogest.

Hay muchas formulaciones de AOC comercializadas en EE. UU. (tabla 18.1). Si se utilizan correctamente, parece que estos productos no difieren en lo que respecta a su seguridad y eficacia.¹⁶ Originalmente, los AOC fueron diseñados para imitar el ciclo menstrual normal mediante la administración durante 21 días de una combinación de estrógeno y progestágeno, seguida de un intervalo exento de hormonas (IEH) de 7 días durante el cual se producía el sangrado. Aunque no existen datos que indiquen que el IEH sea beneficioso en algún sentido, en la mayoría de los AOC modernos se sigue utilizando esta misma estrategia, y contienen píldoras activas para entre 21 y 24 días en cada envase de 28 píldoras; en la mayoría de las formulaciones durante el IEH se toman píldoras que no contienen principio activo.¹⁷ Cuando se utiliza la pauta 24/4, se observa una menor actividad hipofisario-ovárica durante el IEH que cuando se emplea la pauta 21/7.^{18,19} Las formulaciones de AOC con un IEH más corto reducen la probabilidad

de desarrollo folicular y de una posible ovulación; por ello, es posible que estas formulaciones sean más eficaces.²⁰ Si el IEH se amplía a más de 7 días, algunas mujeres pueden llegar a ovular.^{20,21}

El IEH se puede modificar (reducirlo a 4 días) o eliminar totalmente para reducir los síntomas de abstinencia hormonal, como dolor pélvico y mamario y las alteraciones del estado de ánimo, y para mejorar algunos aspectos del tratamiento, como la dismenorrea, el dolor pélvico y la anemia. Esta estrategia puede hacer el tratamiento más cómodo para algunas mujeres.²² En un metaanálisis reciente se ha observado una menor incidencia de síntomas relacionados con la menstruación, como cefaleas, hinchazón y dolor pélvico, al utilizar pautas de dosificación extendida.¹⁷ Estas formulaciones de anticonceptivos orales de ciclo extendido se encuentran disponibles en envases de 84 píldoras, a las que siguen 7 comprimidos sin principio activo o con 10 µg de etinilestradiol en lugar del IEH convencional. De esta manera, la mujer solo tiene programados cuatro episodios anuales de sangrado. También existen AOC de administración continua, sin IEH.

Los regímenes de AOC también difieren en cuanto a las dosis de esteroides sexuales y a si estas son constantes o no en todas las píldoras hormonalmente activas. Los preparados monofásicos contienen la misma dosis de estrógeno y progestágeno en cada uno de los 21 o 24 comprimidos hormonalmente activos de cada envase. En los preparados denominados fásicos, la dosis de progestágeno en los diferentes comprimidos es variable, y, en algunos casos, la de estrógeno también. No hay datos que avalen la superioridad de los preparados fásicos sobre los monofásicos en lo que respecta a su eficacia o patrones de sangrado.²³⁻²⁵

TABLA 18.1 Formulaciones de anticonceptivos orales disponibles en EE. UU.

Descripción	Nombre	Estrógeno	Progestágeno	Dosis de progestágeno (mg)
EE, 50 µg monofásico	Ovcon 50	EE	Noretindrona	1
	Ogestrel 0,5/50	EE	Norgestrel	0,5
	Zovia 1/50	EE	Diacetato de etinodiol	1
	Norinyl 1/50 ^a	Mestranol	Noretindrona	1
EE, 35 µg monofásico	Femcon Fe masticable	EE	Noretindrona	0,4
	Modicon ^a	EE	Noretindrona	0,5
	Brevicon ^a	EE	Noretindrona	0,5
	Ovcon 35 ^a	EE	Noretindrona	0,4
	Ortho-Cyclen ^a	EE	Norgestimato	0,25
	Zovia 1/35 ^a	EE	Diacetato de etinodiol	1
	Ortho-Novum 1/35a ^a	EE	Noretindrona	1
	Norinyl 1 + 35 ^a	EE	Noretindrona	1
EE, 35 µg bifásico	Ortho-Novum 10/11 ^a	EE	Noretindrona	0,5/1
EE, 35 µg trifásico	Ortho-Novum 7/7/7 ^{a*}	EE	Noretindrona	0,5/0,75/1
	Ortho Tri-Cyclen ^{a,b}	EE	Norgestimato	0,18/0,215/0,25
	Tri-Norinyl ^a	EE	Noretindrona	0,5/1/0,5
	Estrostep ^{a,b}	EE (20/30/35)	Acetato de noretindrona	1
EE, 30 µg monofásico	Loestrin 1,5/30 ^a	EE	Acetato de noretindrona	1,5
	Ortho-Cept ^a	EE	Desogestrel	0,15
	Desogen ^a	EE	Desogestrel	0,15
	Lo-Ovral ^a	EE	Norgestrel	0,3
	Nordette ^a	EE	Levonorgestrel	0,15
	Levora ^a	EE	Levonorgestrel	0,15
	Yasmin ^a	EE	Drospironona	3
EE, 30 µg trifásico	Triphasil ^a	EE (30/40/30)	Levonorgestrel	0,05/0,075/0,125
	Trivora ^a	EE (30/40/30)	Levonorgestrel	0,05/0,075/0,125
EE, 30 µg ciclo extendido (84 comprimidos estrógeno/progestágeno)	Seasonale ^a	EE	Levonorgestrel	0,15
EE, 30 µg ciclo extendido (84 comprimidos estrógeno/progestágeno, 7 comprimidos 10 µg EE)	Seasonique ^a	EE	Levonorgestrel	0,15
EE, 30 µg ciclo extendido trifásico (84 comprimidos estrógeno/progestágeno, 7 comprimidos 10 µg EE)	Quartette	EE (20/25/30)	Levonorgestrel	0,15
EE, 25 µg monofásico (24/4)	Generess Fe masticable	EE	Noretindrona	0,8
EE, 25 µg trifásico	Cyclessa ^a	EE	Desogestrel	0,10/0,125/0,15
	Ortho Tri-Cyclen Lo ^a	EE	Norgestimato	0,18/0,215/0,25
EE, 20 µg monofásico	Loestrin 1/20 ^a	EE	Acetato de noretindrona	1
	Lutera ^a	EE	Levonorgestrel	0,1
EE, 20 µg bifásico	Mircette ^a	EE (20/10)	Desogestrel	0,15
EE, 20 µg 24/4 (24 comprimidos estrógeno/progestágeno)	Yaz ^{a,b,c}	EE	Drospironona	3
	Minastrin 24 Fe masticable	EE	Acetato de noretindrona	1
EE, 20 µg ciclo extendido (84 comprimidos estrógeno/progestágeno, 7 comprimidos 10 µg EE)	LoSeasonique ^a	EE	Levonorgestrel	0,1
EE, 20 µg ciclo extendido (todos los comprimidos estrógeno/progestágeno)	Lybrel ^a	EE	Levonorgestrel	0,09
EE, 10 µg 24/4 (24 comprimidos estrógeno/progestágeno, 2 comprimidos 10 µg EE)	Lo Loestrin Fe ^a	EE	Noretindrona	1
Valerato de estradiol, tetrafásico	Natazia ^d	EV (mg) (3/2/2/1)	Dienogest	2/3
Solo progestágeno	Micronor ^a	N/A	Noretindrona	0,35

^aDisponible como genérico.

^bIndicado para el tratamiento del acné en mujeres que deseen utilizar anticonceptivos orales.

^cIndicado para el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual en mujeres que deseen utilizar anticonceptivos orales.

^dIndicado para el tratamiento del sangrado menstrual copioso en mujeres que deseen utilizar anticonceptivos orales.

EE, etinilestradiol; EV, valerato de estradiol.

Mecanismo de acción, eficacia, administración y efectos sobre el embarazo

El estrógeno y el progestágeno que contienen los AOC inhiben la ovulación mediante la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. La supresión de la liberación hipofisaria de hormona estimulante del folículo y de hormona luteinizante (LH) inhibe la foliculogenia e impide la ovulación. Además, el progestágeno exógeno incrementa la viscosidad del moco cervicouterino, provoca atrofia endometrial y trastoca el funcionamiento de los cilios de las trompas de Falopio, dificultando la fecundación.¹⁶

La toma diaria es esencial para que los AOC sean eficaces, por lo que la mayoría de los fracasos se deben al incumplimiento terapéutico, aunque también pueden ser atribuibles a factores como la edad y la frecuencia de las relaciones sexuales. El índice Pearl se utiliza para medir la eficacia anticonceptiva en los ensayos clínicos; cuanto menor sea el índice Pearl, menor es el riesgo de embarazo no deseado. Las tasas de fracaso oscilan entre menos de 1 por cada 100 mujer-años (índice Pearl) cuando el cumplimiento del tratamiento es excelente y más de 15 embarazos por cada 100 mujer-años cuando el incumplimiento es elevado. Se estima que las tasas de fracaso de la anticoncepción oral combinada durante el primer año son de 7 por cada 100 mujeres.²⁶ No parece que existan diferencias significativas de eficacia anticonceptiva entre AOC preparados con diferentes progestágenos.²⁷

Tradicionalmente, la administración de los AOC se empieza en el primer día de la menstruación, pero, si se puede descartar que la mujer esté embarazada, las píldoras se pueden empezar a tomar en cualquier momento (método de inicio rápido).⁸ No está claro si esta estrategia reduce el número de embarazos no deseados que pueden producirse mientras la mujer está esperando la menstruación para empezar a tomar las píldoras.²⁸ Si por error se toman AOC estando la mujer embarazada, no parece que se incremente la incidencia de abortos ni que el feto en desarrollo se vea afectado negativamente.²⁹ Como es lógico, la utilización de AOC puede retardar el diagnóstico de un embarazo temprano.

Hay que comunicar a las pacientes la importancia que tiene la administración diaria para que la anticoncepción sea eficaz. Algunas mujeres asocian la toma de la píldora a algún ritual cotidiano (p. ej., el lavado de dientes) o utilizan como recordatorios correos electrónicos o mensajes de texto. Un aspecto fundamental del asesoramiento sobre el uso de los AOC es proporcionar instrucciones muy claras sobre qué debe hacerse si se deja de tomar una o más píldoras. Si una mujer deja de tomar un comprimido, debe tomarlo lo más rápidamente posible, incluso aunque esto suponga tomar dos píldoras el mismo día. Después, debe seguir tomando un comprimido diario; no son precisas medidas anticonceptivas adicionales.⁸ Si ha olvidado tomar dos o más píldoras consecutivas, debe tomar la píldora olvidada más recientemente y seguir tomando el resto a la hora habitual, incluso aunque esto suponga tomar dos píldoras el mismo día. En este caso, debería utilizar algún método anticonceptivo adicional (p. ej., preservativos) durante 7 días. Si olvida tomar dos o más píldoras en la tercera semana del envase para 28 días, puede omitir el IEH de este envase y empezar uno nuevo. En estos casos también se puede considerar la posibilidad de utilizar anticonceptivos de urgencia. Estas instrucciones también son aplicables a mujeres con vómitos o diarrea profusa que estén siendo tratadas con AOC. Los AOC no son adecuados para mujeres que sistemáticamente olvidan tomar las píldoras, ya que en estos casos la eficacia anticonceptiva se resiente mucho. Para ellas, es preferible utilizar métodos que no requieren el cumplimiento diario (p. ej., anillos anticonceptivos; parches; métodos con inyectables, dispositivos intrauterinos o implantes).

Tras la interrupción de la administración de AOC, la mayor parte de las mujeres vuelven a ovular rápidamente. En algunos casos, el retorno de la ovulación puede retrasarse algunos meses; no obstante, el número de concepciones a los 12 meses no difiere entre las mujeres que han utilizado píldoras como anticonceptivos y las que han empleado otros métodos.³⁰

Efectos beneficiosos sobre la salud ajenos a la anticoncepción

Explicar a las mujeres los posibles efectos beneficiosos de los AOC ajenos a la anticoncepción puede ayudarlas a elegir el método anticonceptivo con sensatez y puede mejorar el cumplimiento terapéutico y la continuidad del tratamiento. Los AOC proporcionan importantes beneficios para la salud ajenos a la anticoncepción, como mayor regularidad menstrual; mejoría del dolor pélvico; menor sintomatología premenstrual; menor incidencia de enfermedades mamarias benignas, incluidos fibroadenomas y cambios fibroquísticos; tratamiento del acné, y conservación de densidad mineral ósea (DMO).^{11,31} La mejoría de la salud ósea es una ventaja considerable para las mujeres próximas a la menopausia que han estado expuestas a bajas concentraciones de estrógenos y para las que padecen amenorrea de origen hipotalámico, que sufren pérdida acelerada de tejido óseo además de necesitar el tratamiento anticonceptivo.³² Como ocurre con la mayoría de los anticonceptivos, el uso de AOC reduce la incidencia de embarazos ectópicos, un trastorno frecuente y que pone en peligro la vida de la mujer que lo padece.³³

Otro importante efecto beneficioso del uso de AOC no relacionado con la anticoncepción es la disminución del riesgo de cáncer epitelial de ovario y de cáncer de endometrio. Aunque su incidencia es baja, el cáncer de ovario es la causa más frecuente de fallecimiento debido a enfermedad ginecológica maligna, y la quinta causa de todas las muertes por cáncer entre las mujeres de EE. UU.³⁴ En un metaanálisis de los datos obtenidos en diversos estudios de cohortes y de casos y controles, se ha observado una disminución del riesgo de cáncer de ovario en mujeres que habían utilizado AOC en alguna ocasión, aunque fue preciso que 185 mujeres utilizaran AOC para prevenir un solo caso de cáncer de ovario. La utilización de AOC durante más de 10 años redujo aparentemente más de un 50% la incidencia de cáncer de ovario. Parece que estos resultados no dependen de la dosis de esteroides sexuales administrada.³⁵ Puede que los AOC reduzcan el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con mayor riesgo hereditario de padecerlo debido a los genes *BRCA1* y *BRCA2*.³⁶⁻⁴⁰ No obstante, este efecto beneficioso debe ser cuidadosamente contrapesado con el posible incremento del riesgo de cáncer de mama que conlleva el uso de AOC en portadoras de *BRCA1* y *BRCA2*, cuestión que se analiza con más detalle a continuación.

El adenocarcinoma de endometrio es el cáncer ginecológico más frecuente en las mujeres de EE. UU., y la creciente prevalencia de la obesidad aumenta el riesgo de padecerlo. El uso de AOC reduce el riesgo del adenocarcinoma de endometrio, y se han observado en varios metaanálisis reducciones del riesgo superiores al 50%.⁴¹⁻⁴³ Parece que este efecto protector es dependiente del tiempo; el riesgo de cáncer de endometrio se reduce casi un 70% cuando se han utilizado AOC durante 8 años, y el efecto protector se mantiene hasta al menos 20 años después de la interrupción del tratamiento anticonceptivo por vía oral.⁴³ No está claro si el grado de protección depende de la formulación concreta del AOC.

Alrededor del 6% de las mujeres en edad fértil cumplen los criterios diagnósticos del síndrome del ovario poliquístico (SOPQ), y es posible que la prevalencia sea mayor en mujeres que están considerando la posibilidad de utilizar AOC debido a cuestiones clínicas, como menstruaciones irregulares o hiperandrogenismo.⁴⁴ La utilización de AOC conduce a pautas más regulares de sangrado vaginal, previene la hiperplasia del endometrio, y puede reducir el hiperandrogenismo clínico y bioquímico en mujeres con SOPQ.⁴⁵ Los efectos de los AOC sobre el metabolismo de los glúcidos y el riesgo cardiovascular en esta población no se conocen bien.

Efectos adversos

En contra de la creencia popular, en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados por placebo no se ha podido demostrar que los AOC generen aumento de peso, náuseas, dolor mamario, ni cambios de humor.^{46,47} En consecuencia, los AOC son bien tolerados por la mayoría de las usuarias. No obstante, algunas mujeres han manifestado efectos adversos que han atribuido a los AOC y que pueden afectar a la calidad de vida, a la utilización continuada del anticonceptivo y a la satisfacción de la paciente. Por tanto, informar a la paciente acerca de los posibles

efectos adversos del AOC o su ausencia es un aspecto importante del tratamiento anticonceptivo que puede mejorar la tolerancia y el cumplimiento terapéutico cuando dichos efectos adversos se presenten.⁴⁸

El sangrado vaginal imprevisto es un efecto adverso frecuente atribuible a los AOC. El sangrado imprevisto afecta durante los primeros 3 meses de tratamiento con AOC a entre el 30 y el 50% de las mujeres, pero la incidencia se reduce al ir aumentando la duración del tratamiento. El sangrado imprevisto es más frecuente al utilizar preparados con la dosis baja de etinilestradiol (20 µg) que cuando se emplea la dosis estándar (30 o 35 µg), lo que incrementa la cantidad de abandonos del tratamiento.⁴⁹ La influencia del tipo de progestágeno no está clara. Además, el sangrado imprevisto es más común durante los primeros ciclos en las mujeres que utilizan formulaciones de AOC de ciclo extendido, pero este sangrado va siendo cada vez menos frecuente. Si el sangrado imprevisto durante la utilización de AOC de ciclo extendido constituye un inconveniente, la mujer puede dejar de tomar comprimidos activos durante 3 días, induciendo de esa forma el sangrado por disminución de la concentración hormonal, reanudando después la toma de píldoras activas. Esta estrategia ha resultado útil para reducir subsiguientes sangrados imprevistos en estas situaciones.⁵⁰

El sangrado irregular puede ser una manifestación de embarazo o de enfermedades, como infecciones cervicouterinas o endometriales, pólipos o neoplasias. Por ello, el sangrado persistente o de nueva aparición debe estudiarse. La utilización a largo plazo de los AOC puede producir amenorrea (ausencia de sangrado al interrumpir la administración de hormonas), y puede ser mejor aceptado mediante consejos que tranquilicen a la paciente.⁴⁸ Las mujeres que experimenten ausencia de sangrado tras la interrupción de la administración de hormonas o que sospechen por cualquier otro motivo que pueden estar embarazadas deben realizar una prueba de embarazo en la orina.

Las cefaleas son frecuentes, pero no hay ninguna evidencia de calidad que indique que el uso de los AOC sea el causante de estas.⁵¹ Algunas pacientes pueden sufrir cefaleas en los primeros ciclos, que tienden a desaparecer más adelante. Además, las cefaleas por interrupción de la administración de hormonas que aparecen durante el IEH pueden estar relacionadas con la duración de solamente 3 días del IEH.^{52,53} Cualquier cefalea de nueva aparición o que se vaya agravando debida al uso de AOC ha de ser evaluada. Los antecedentes de migraña con aura constituyen una contraindicación para el uso de los AOC, debido al incremento del riesgo de accidente cerebrovascular (v. más adelante).⁵⁴ La utilización de AOC en mujeres con antecedentes de migraña sin aura también debe evitarse si la mujer presenta otros factores de riesgo de accidente cerebrovascular.⁵² De la misma forma, cualquier usuaria de AOC que experimente un incremento de la frecuencia o de la intensidad de cualquier tipo de cefalea migrañosa debe interrumpir el tratamiento con anticonceptivos que contengan estrógenos.

Riesgos para la salud

Se han llevado a cabo extensos estudios en que se analizaron grandes poblaciones para determinar los riesgos y beneficios de los AOC en prácticamente todos los tipos de mujer.⁵⁵ Para la mayoría de las mujeres, los AOC constituyen una opción anticonceptiva segura. No obstante, es obligación de los médicos conocer las circunstancias en que los AOC pueden suponer un riesgo para la salud. Los U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (USMEC), que se actualizaron por última vez en 2016,⁹ son una adaptación del documento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*, 5.ª edición (tablas 18.2 y 18.3).^{55a} Estas directrices proporcionan recomendaciones basadas en la evidencia acerca de qué mujeres pueden ser candidatas a la utilización de la anticoncepción hormonal. Aunque en el documento de la OMS ya se tenían en cuenta muchas circunstancias que pueden afectar a la mujer, como el período posparto, la lactancia, el tabaquismo, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y el cáncer, en los USMEC se han añadido nuevas categorías: hiperplasia endometrial, artritis reumatoide, trasplante de órgano sólido, enfermedad inflamatoria

TABLA 18.2 Categorías de los U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (USMEC) para el uso de anticonceptivos con estrógenos en diferentes situaciones médicas

Trastorno	USMEC
Edad de fumadora ≥ 35 años	
< 15 cigarrillos/día	Los riesgos son mayores que los beneficios
≥ 15 cigarrillos/día	Riesgo inaceptable
Obesidad (índice de masa corporal ≥ 30)	Los beneficios son mayores que los riesgos
Hipertensión	
Hipertensión controlada	Los riesgos son mayores que los beneficios
Presión arterial alta	
Sistólica 140-159 mmHg o diastólica 90-99 mmHg	Los riesgos son mayores que los beneficios
Sistólica ≥ 160 mmHg o diastólica ≥ 100 mmHg	Riesgo inaceptable
Enfermedad vascular	Riesgo inaceptable
Diabetes	
Ausencia de enfermedad vascular	Los beneficios son mayores que los riesgos
Enfermedad vascular o > 20 años de duración	Los riesgos son mayores que los beneficios o el riesgo es inaceptable (según la gravedad del trastorno)
Accidente cerebrovascular	Riesgo inaceptable
Cardiopatía isquémica en el pasado o actual	Riesgo inaceptable
Múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (edad avanzada, tabaquismo, obesidad, diabetes, hipertensión)	Los riesgos son mayores que los beneficios o el riesgo es inaceptable (según la gravedad del trastorno)
Cáncer de mama	
Actual	Riesgo inaceptable
En el pasado y sin evidencia de enfermedad en los últimos 5 años	Los riesgos son mayores que los beneficios
Migrañas	
Sin aura	Los beneficios son mayores que los riesgos
Con aura	Riesgo inaceptable

intestinal, cirugía bariátrica y miocardiopatía periparto. Los USMEC sirven a los médicos para decidir qué método anticonceptivo es el más indicado para que sus pacientes tengan el mejor acceso posible a la anticoncepción, especialmente en el caso de mujeres con problemas de salud que con anterioridad hayan hecho dudar a los médicos sobre la conveniencia de tratarlas con anticonceptivos.⁹

En los USMEC, la seguridad de la anticoncepción se estructura en cuatro categorías:

1. Trastornos que no implican restricción alguna sobre la utilización del método anticonceptivo.
2. Trastornos en los que las ventajas del método anticonceptivo suelen tener más peso que los riesgos teóricos o confirmados. Generalmente, el método puede ser utilizado, pero puede ser preciso un seguimiento atento.
3. Trastornos en los que los riesgos teóricos o confirmados suelen tener más peso que los beneficios obtenidos; algunos ejemplos en

TABLA 18.3 Categorías de los U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use para la utilización de métodos anticonceptivos con progestágenos únicamente según la situación médica

Trastorno	PPS	AMPAP	Implante	DIU de levonorgestrel
Fumadora \geq 35 años	Sin restricciones	Sin restricciones	Sin restricciones	Sin restricciones
Obesidad IMC \geq 30	Sin restricciones	Sin restricciones	Sin restricciones	Sin restricciones
Desde la menarquia a los 18 años e IMC \geq 30	Sin restricciones	Los beneficios son mayores que los riesgos	Sin restricciones	Sin restricciones
Hipertensión				
Hipertensión controlada	Sin restricciones	Los beneficios son mayores que los riesgos	Sin restricciones	Sin restricciones
PA elevada				
Sistólica 140-159 mmHg o diastólica 90-99 mmHg	Sin restricciones	Los beneficios son mayores que los riesgos	Sin restricciones	Sin restricciones
Sistólica \geq 160 mmHg o diastólica \geq 100 mmHg	Los beneficios son mayores que los riesgos	Los riesgos son mayores que los beneficios	Los beneficios son mayores que los riesgos	Los beneficios son mayores que los riesgos
Enfermedad vascular	Los beneficios son mayores que los riesgos	Los riesgos son mayores que los beneficios	Los beneficios son mayores que los riesgos	Los beneficios son mayores que los riesgos
Diabetes				
Ausencia de enfermedad vascular	Los beneficios son mayores que los riesgos	Los beneficios son mayores que los riesgos	Los beneficios son mayores que los riesgos	Los beneficios son mayores que los riesgos
Enfermedad vascular o $>$ 20 años de duración	Los beneficios son mayores que los riesgos	Los riesgos son mayores que los beneficios	Los beneficios son mayores que los riesgos	Los beneficios son mayores que los riesgos
Accidente cerebrovascular	I: los beneficios son mayores que los riesgos C: los riesgos son mayores que los beneficios	Los riesgos son mayores que los beneficios	I: los beneficios son mayores que los riesgos C: los riesgos son mayores que los beneficios	Los beneficios son mayores que los riesgos
Cardiopatía isquémica en el pasado o actual	I: los beneficios son mayores que los riesgos C: los riesgos son mayores que los beneficios	Los riesgos son mayores que los beneficios	I: los beneficios son mayores que los riesgos C: los riesgos son mayores que los beneficios	I: los beneficios son mayores que los riesgos C: los riesgos son mayores que los beneficios
Múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (edad avanzada, tabaquismo, obesidad, diabetes, hipertensión)	Los beneficios son mayores que los riesgos	Los riesgos son mayores que los beneficios	Los beneficios son mayores que los riesgos	Los beneficios son mayores que los riesgos
Cáncer de mama				
Actual	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
En el pasado y sin evidencia de enfermedad en los últimos 5 años	Los riesgos son mayores que los beneficios	Los riesgos son mayores que los beneficios	Los riesgos son mayores que los beneficios	Los riesgos son mayores que los beneficios
Migrañas				
Sin aura	Sin restricciones	Sin restricciones	Sin restricciones	Sin restricciones
Con aura	Sin restricciones	Sin restricciones	Sin restricciones	Sin restricciones

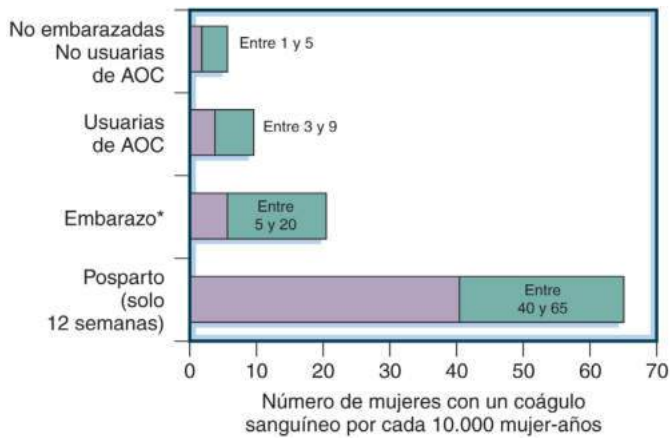
AMPAP, acetato de medroxiprogesterona de acción prolongada; C, continuación; DIU, dispositivo intrauterino; I, inicio; IMC, índice de masa corporal; PA, presión arterial; PPS, píldora con solo progestágeno.

el caso de los métodos que contienen estrógenos son la enfermedad activa de la vesícula biliar, la diabetes con daños de órganos finales, la hipertensión controlada y la toma de medicamentos que puedan reducir la eficacia de los AOC. Estos métodos no son recomendables generalmente, pero pueden utilizarse si no se dispone de o no pueden emplearse otros métodos más adecuados.

- Trastornos que suponen un riesgo inaceptable para la salud si se utiliza el método anticonceptivo en cuestión; algunos ejemplos en el caso de los métodos que contienen estrógenos son parto hace menos de 21 días, antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, mutaciones predisponentes a trombosis conocidas y cefalea migrañosa con aura u otros signos neurológicos.

Enfermedad tromboembólica

El incremento del riesgo de riesgo de tromboembolia venosa (TEV) que se ha observado está relacionado con el componente estrogénico, y, aunque los preparados modernos con bajas dosis (\leq 35 μ g) implican menos riesgo que los anticonceptivos originales, la incidencia de TEV sigue siendo elevada.⁵⁶ La utilización de AOC incrementa el riesgo de TEV a más del doble, con una incidencia de aproximadamente entre 9 y 10 de cada 10.000 mujeres por tratamiento anual⁵⁷ (fig. 18.2). Comparativamente, en las mujeres sanas en edad fértil, el riesgo de TEV oscila entre 1 y 5 por 10.000 mujeres por año, mientras que el riesgo de TEV durante el embarazo es casi de 29 por 10.000 mujeres por año, y es todavía mayor durante el período posparto.⁵⁸ Otros factores de riesgo para la TEV son, entre otros, la edad, la obesidad,



• **Figura 18.2** Riesgo de tromboembolia venosa entre mujeres en edad fértil con diversos trastornos. Los datos sobre el embarazo se basan en la duración concreta del embarazo en los estudios de referencia. Si la duración del embarazo se extrapola a 9 meses, la incidencia es de 7 a 27 por cada 10.000 mujer-años. AOC, anticonceptivos orales combinados. (Tomado de U. S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone. Disponible en <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-updated-information-about-risk-blood-clots-women-taking-birth-control>.)

el tabaquismo y las mutaciones que predisponen a la trombosis.⁵⁹⁻⁶¹ En los estudios epidemiológicos prospectivos de mayor calidad no ha sido posible demostrar un aumento del riesgo de TEV cuando se utilizan los nuevos progestágenos (desogestrel y drospirenona) y los anillos vaginales (etonogestrel), en comparación con los progestágenos más antiguos (levonorgestrel y noretindrona).⁶²⁻⁶⁵ En estos estudios de cohortes prospectivos se tuvieron en cuenta importantes variables basales confundidoras, como la edad, los antecedentes familiares y el índice de masa corporal (IMC); se clasificó a las usuarias de anticonceptivos según el tiempo durante el que los habían venido utilizando; se mantuvo un contacto regular con las participantes, y se validó individualmente cada diagnóstico de TEV.⁶⁶⁻⁶⁸ Como los AOC que contienen valerato de estradiol han sido introducidos recientemente, hay pocos datos sobre su influencia en el riesgo de TEV.

La directrices nacionales consideran contraindicada la utilización de AOC en mujeres con riesgo elevado de TEV, entre las que se encuentran las que presentan antecedentes de TEV, las que atraviesan el período posparto inmediato, las sometidas a cirugía que requieran inmovilización prolongada y las portadoras de trastornos protrombóticos hereditarios conocidos.⁹ En lo que respecta a las trombofilias hereditarias, los médicos han de calcular el peligro de TEV de acuerdo con el tipo de trombofilia y su asociación a otros factores de riesgo, como la coexistencia de trombofilias múltiples, la obesidad, la edad y cualquier episodio de TEV en momentos anteriores de exposición a hormonas, como durante el embarazo o tras el uso de anticonceptivos con contenido estrogénico.⁶⁹ El cribado rutinario de la población general en busca de marcadores de trombofilia hereditaria como paso previo a la administración de AOC no está recomendado.⁹

Infarto de miocardio y trombosis cerebrovascular

Aunque los episodios arteriales son mucho menos frecuentes que la TEV en las mujeres en edad fértil, las secuelas de los accidentes cerebrovasculares y de los infartos de miocardio son más devastadoras que las que producen las TEV. El riesgo de trombosis arterial, infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares incluidos, se incrementa al utilizar AOC. Este riesgo depende de la dosis de estrógeno, y se ha observado un incremento del riesgo de trombosis de 1,6 veces cuando se administran dosis de estrógeno de 20 µg y de 2,4 veces cuando dichas dosis superan los 50 µg; parece que el riesgo no guarda relación

alguna con el tipo de progestágeno.^{70,71} Se calcula que este efecto es la causa de 19 accidentes cerebrovasculares trombóticos y de 7 infartos de miocardio por cada 100.000 mujeres por tratamiento anual.⁷¹ El riesgo de trombosis arterial parece que no es mayor cuando se han utilizado AOC en el pasado.⁷²

El riesgo absoluto de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular aumenta con la edad. Por ello, no se deben administrar AOC a mujeres de más de 35 años con factores de riesgo de infarto de miocardio o de accidente cerebrovascular, como tabaquismo, hipertensión, diabetes de larga evolución y cefaleas migrañosas con aura.⁹

Cáncer de mama

El hallazgo de que el tratamiento hormonal combinado con estrógenos y progestágenos incrementa el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas ha generado preocupación ante la posibilidad de que los AOC puedan incrementar también el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas. Los recientes resultados de un extenso estudio nacional danés, en el que participaron aproximadamente 1,8 millones de mujeres de entre 15 y 49 años durante un período de casi 11 años, han puesto de manifiesto un ligero incremento del riesgo relativo de cáncer de mama invasivo del 1,2 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,14-1,26) en mujeres que estaban siendo tratadas con anticonceptivos hormonales (la mayoría de ellas con AOC), en comparación con las que nunca los habían utilizado.⁷³ El aumento del riesgo absoluto de cáncer de mama fue pequeño, y se tradujo en aproximadamente un caso más de cáncer de mama por cada 7.690 mujeres que utilizaron anticonceptivos hormonales durante 1 año. En este estudio se llevaron a cabo ajustes en lo relativo a la duración del tratamiento anticonceptivo hormonal, la edad, los años naturales, el nivel educativo, el número de embarazos, la presencia o ausencia de SOPQ o endometriosis, y los antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario. No obstante, a la hora de interpretar estas observaciones se han de tener en cuenta las limitaciones metodológicas del estudio. Los investigadores daneses utilizaron una base de datos que carecía de información acerca de ciertas variables potencialmente confundidoras, como la edad en el momento de la menarquia, los antecedentes de lactancia y el consumo de alcohol. Además, los investigadores no tuvieron en consideración posibles diferencias entre las consumidoras y las no consumidoras en lo que respecta a la participación en programas de detección precoz del cáncer de mama, por ejemplo, mediante mamografías. Aunque la base de datos contenía información sobre mujeres con edades comprendidas entre los 15 y los 79 años, para el análisis solo se incluyeron las que tenían menos de 50 años. Este es un fallo lamentable, ya que más de las tres cuartas partes de los tumores de mama invasivos afectan a mujeres de más de 50 años; la exclusión de esta subpoblación impidió constatar la posible relación entre la utilización de anticonceptivos hormonales y el riesgo de cáncer de mama durante la etapa posmenopáusica.⁷⁴ En un extenso estudio de cohortes llevado a cabo en el Reino Unido y en el que participaron 46.000 mujeres que fueron estudiadas durante más de 40 años, también se observó un incremento del riesgo de cáncer de mama, pero también una disminución del riesgo de cáncer de cualquier tipo (menor incidencia de cánceres colorrectales, endometriales, ováricos y hematopoyéticos) en las mujeres que siempre habían utilizado AOC en comparación con las que nunca lo habían hecho.⁷⁵ Los autores llegaron a la conclusión de que la mayoría de las mujeres que deciden utilizar anticonceptivos orales no se ven expuestas a peligro de cáncer a largo plazo; por el contrario, en el caso de algunos cánceres, muchas mujeres se ven beneficiadas por importantes disminuciones del riesgo, que persisten durante muchos años tras la interrupción del tratamiento. Estos hallazgos concuerdan con los obtenidos en una revisión sistemática sobre el uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer, en la que también se observó una disminución de dicho riesgo de cáncer.⁴¹

Una revisión sistemática de estudios de cohortes y de casos y controles ha puesto de manifiesto que el uso de AOC por parte de mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama no incrementa el riesgo de cáncer de mama en esta población.⁷⁶ No obstante, hay datos recientes que indican que el uso de AOC podría elevar el riesgo de cáncer de

mama precoz en mujeres con mutaciones en el gen *BRCA*,⁷⁷ aunque en estudios anteriores no se había detectado esta asociación.^{37,78} Según las directrices USMEC, no es preciso restringir el uso de la anticoncepción hormonal en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama ni en mujeres portadoras de genes de susceptibilidad al cáncer de mama (p. ej., *BRCA1* y *BRCA2*).⁹

Cáncer cervicouterino

El riesgo de cáncer cervicouterino invasivo de las mujeres que estén utilizando AOC aumenta con la duración del tratamiento (el riesgo relativo para una utilización ≥ 5 años frente a las mujeres que nunca los han utilizado es 1,9; IC del 95%, 1,69-2,13), como se ha demostrado en un metaanálisis de datos agregados procedentes de 24 estudios y en los que participaron más de 16.000 mujeres con cáncer cervicouterino y 35.000 sin él. El riesgo se reduce cuando se interrumpe el tratamiento y, transcurridos 10 años o más, retorna al nivel de riesgo de las mujeres que nunca los han utilizado. Estas pautas de riesgo son parecidas para las mujeres que padecen cáncer invasivo *e in situ*, así como para aquellas en las que se detectó infección por cepas de virus del papiloma humano de alto riesgo.⁷⁹

En un metaanálisis más reciente de estudios de casos y controles y de cohortes se ha observado que tras 5 años de tratamiento se produce un incremento del riesgo de cáncer cervicouterino, pero este efecto no fue estadísticamente significativo y el nivel de la evidencia fue insuficiente.⁴¹ El cribado regular del cáncer cervicouterino según los protocolos aplicados en cada país es recomendable para todas las mujeres sexualmente activas, independientemente de si usan o no anticonceptivos. Los antecedentes de neoplasia intraepitelial cervicouterina o de infección por el virus del papiloma no constituyen contraindicaciones para la utilización de AOC.⁹

Utilización concomitante de anticonceptivos orales y otras medicaciones

Algunos fármacos anticonvulsivos (fenitoína, carbamacepina, barbitúricos, primidona, topiramato y oxcarbacepina) inductores de enzimas hepáticas pueden reducir la eficacia anticonceptiva de los AOC.⁹ Las rifamicinas, como la rifampicina y la rifabutina, también pueden presentar interacciones con las hormonas anticonceptivas y reducir su eficacia durante su uso y hasta 4 semanas después de la interrupción del tratamiento antibiótico.⁸⁰ Excepcionalmente a las rifamicinas, no se ha detectado pérdida de eficacia de ningún anticonceptivo hormonal debida a la administración concomitante de antibióticos de ninguna clase.⁸¹ Además, algunos antirretrovirales, como ciertos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (efavirenz) y algunos inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (*r*) (darunavir/*r*, fosamprenavir/*r*, lopinavir/*r*, saquinavir/*r* y tipranavir/*r*), pueden reducir la eficacia de la anticoncepción hormonal.⁹ Si se utilizan anticonceptivos orales durante el tratamiento con alguno de estos fármacos, se deben emplear formulaciones que contengan al menos 30 μg de etinilestradiol y preservativos como anticonceptivo de refuerzo.⁹ Otra posibilidad, que puede ser preferible, es utilizar anticonceptivos que contengan solamente progestágeno en altas dosis, como AMPAP, o dispositivos intrauterinos, ya que la eficacia de estos no se ve afectada por los fármacos inductores de las enzimas hepáticas.

Anillo vaginal y parche transdérmico anticonceptivos

Las vías transdérmica y transvaginal son alternativas seguras y aceptables a los AOC para administrar combinaciones anticonceptivas de estrógenos y progestágenos. Los parches y los anillos vaginales anticonceptivos permiten el acceso de las mujeres a métodos anticonceptivos a base de combinaciones de estrógenos y progestágenos sin necesidad de ingerir píldoras diariamente. Si se utilizan correctamente, la tasa de fallos de la anticoncepción con parches y anillos es parecida a la observada con los anticonceptivos orales.⁸² En la actualidad, no hay suficientes datos para saber cómo afecta el peso corporal a la eficacia anticonceptiva de anillos vaginales y parches.⁸³

Es importante observar que todos los anticonceptivos que contienen etinilestradiol incrementan el riesgo de TEV, independientemente de que se administren por vía oral, vaginal o transdérmica.⁸⁴ El parche anticonceptivo da lugar a concentraciones más elevadas de etinilestradiol circulante que los AOC o los anillos vaginales.⁸⁵ No está claro si la utilización de parches va asociada a un mayor riesgo de TEV que el que genera el uso de AOC.^{67,86} Las contraindicaciones para los parches y anillos vaginales son las mismas que las de los AOC. Ante la ausencia de datos que determinen si existen diferencias entre parches y anillos y los AOC en lo que se refiere a los riesgos y beneficios de naturaleza no anticonceptiva que conlleva su utilización, se considera que sus efectos en este sentido son equivalentes.

Al igual que ocurre con las píldoras de AOC, el mecanismo de acción de los parches y anillos vaginales anticonceptivos consiste en la supresión de la ovulación. Los parches y anillos son eficaces de inmediato si se colocan en los primeros 5 días desde el comienzo de la menstruación, pero, como las concentraciones terapéuticas de esteroides no se alcanzan hasta que hayan transcurrido varios días, si el tratamiento se comienza en cualquier otro momento, se deben utilizar durante 7 días otros métodos anticonceptivos, como los preservativos o la abstinencia.⁸

Parche anticonceptivo transdérmico

El único parche anticonceptivo que se encuentra disponible en EE. UU. consiste en un recuadro de 4,5 cm y del color de la piel que libera 20 μg diarios de etinilestradiol, así como norelgestromina, el metabolito biológicamente activo del progestágeno norgestimato⁸⁷ (fig. 18.3). Se aplica un parche el mismo día de cada semana y durante 3 semanas, y a continuación se deja 1 semana de descanso durante la cual es previsible que se produzca el sangrado. La sudoración debida a ejercicios intensos, la natación y los baños en agua caliente o las saunas no deberían causar el desprendimiento del parche. El sangrado imprevisto en las usuarias de parches es parecido al que se produce al usar AOC.⁸² Aunque el cumplimiento terapéutico es mayor entre las usuarias de parches que en las que toman píldoras, las primeras suelen verse más afectadas por molestias mamarias, dismenorrea, náuseas y vómitos.^{82,88} Son frecuentes las reacciones cutáneas locales leves. En la actualidad, se está investigando un parche anticonceptivo que libera menos etinilestradiol que el que está disponible.⁸⁹

Anillo vaginal anticonceptivo

Los esteroides sexuales se absorben muy bien a través de la mucosa vaginal. En EE. UU. solo hay disponible un modelo de anillo vaginal, consis-



• Figura 18.3 Parche anticonceptivo.



• **Figura 18.4** Anillo vaginal anticonceptivo.

tente en un círculo de plástico flexible de 4 mm de espesor y 54 mm de diámetro externo.⁹⁰ El anillo libera 15 µg diarios de etinilestradiol, así como etonogestrel, el metabolito biológicamente activo del progestágeno desogestrel (fig. 18.4). El anillo anticonceptivo se inserta en la vagina durante 3 semanas y después se retira durante 1 semana, durante la cual es previsible que se produzca el sangrado. Se necesita un anillo nuevo cada 4 semanas. El anillo no requiere adaptación individualizada; siempre y cuando se mantenga dentro de la vagina, la absorción correcta de los esteroides está garantizada. El anillo se tolera bien, y el principal efecto adverso es un molesto aumento de las secreciones fisiológicas vaginales.⁸⁸ La incidencia de sangrado imprevisto es menor con los anillos vaginales que con los AOC.⁸² La expulsión espontánea es infrecuente. Los anillos también se pueden utilizar para regímenes de ciclo extendido.⁹¹

La motivación de las mujeres con respecto a la utilización de anillos vaginales anticonceptivos es variable; algunas son muy partidarias y les resulta muy cómodo este método. Algunas usuarias no extraen el anillo durante las relaciones sexuales; cuando esto ocurre, no es frecuente que el hombre sienta molestias. Otras mujeres prefieren extraerlo antes del coito, y parece que el que permanezca fuera de la vagina menos de 48 h no altera la eficacia anticonceptiva.⁸ No obstante, no se recomienda extraerlo repetidamente durante períodos de tiempo largos, y en el prospecto se indica que no debe permanecer más de 3 h fuera de la vagina.⁹² Si el anillo se extrae durante 48 h o más, es preciso utilizar durante 7 días un anticonceptivo de refuerzo.

Métodos anticonceptivos con progestágenos exclusivamente

Los anticonceptivos que solamente contienen progestágenos ofrecen muchas ventajas sobre los que contienen estrógenos. La anticoncepción con progestágenos exclusivamente presenta menos contraindicaciones (v. tabla 18.3). Los anticonceptivos a base de progestágenos pueden ser adecuados para muchas mujeres en las que las dosis anticonceptivas de estrógenos están contraindicadas, como las que tienen un riesgo basal importante de TEV, las fumadoras de 35 años o más, las hipertensas o las que tienen diabetes de larga evolución. Además, se pueden utilizar inmediatamente después del parto, y se utilice o no la lactancia materna.

Entre los métodos en que se emplean exclusivamente progestágenos se encuentran los siguientes:

- PPS (minipíldoras).
- Inyecciones de AMPAP subcutáneas o de acción prolongada.
- Implante de etonogestrel.
- DIU de levonorgestrel (DIU LNG; en formato grande o pequeño).

En estos métodos se utilizan diferentes tipos, dosis y vías de administración de progestágenos. La dosis de progestágeno en la «minipíldora» que se encuentra disponible en EE. UU. (0,35 mg de noretindrona) equivale a solamente un tercio de la que suelen contener los anticonceptivos hormonales combinados en los que se emplea este progestágeno. Tras la inserción de un DIU LNG de 52 mg, se alcanza una concentración sérica estable de entre 150 y 200 pg/ml de levonorgestrel,⁹³ considera-

TABLA 18.4 Resumen y recomendaciones de la utilización de anticonceptivos orales a base de progestágenos exclusivamente

1. La anticoncepción con progestágenos solos es una opción a disposición de las mujeres en las que el uso de anticonceptivos con estrógenos está contraindicado o puede dar lugar a problemas de salud adicionales
2. La ovulación no se suprime siempre; los efectos anticonceptivos de los progestágenos solos se deben a sus efectos sobre el moco cervicouterino y el endometrio
3. Se estima que la tasa de fracaso de la anticoncepción solo con progestágenos para una usuaria típica es superior al 7%. Las mujeres que optan por la anticoncepción con progestágenos solos suelen ser menos fértiles de lo normal, debido a la lactancia o a una edad reproductiva más avanzada, por lo que es posible que la tasa de fracaso en estas poblaciones sea menor que en la de las mujeres más fértiles
4. Es esencial tomar la píldora todos los días a la misma hora para maximizar la eficacia anticonceptiva
5. Las irregularidades menstruales son frecuentes entre las usuarias de anticonceptivos orales con solo progestágenos, y constituyen la principal causa de abandono del tratamiento

blemente más baja que la que se observa en mujeres que utilizan píldoras anticonceptivas con 150 µg de levonorgestrel (6,2 ng/ml).⁹⁴

Aunque parece que las PPS, los implantes y el DIU LNG no incrementan el riesgo de TEV, los datos relativos al AMPAP no están tan claros.⁹⁵⁻⁹⁹ En un metaanálisis basado en dos estudios,⁹⁶ se observó una duplicación del riesgo de TEV tras la administración por vía parenteral de anticonceptivos con solo progestágenos; sin embargo, existían variables confundidoras residuales que debilitaron las conclusiones.¹⁰⁰⁻¹⁰² En caso de que el AMPAP incremente el riesgo de TEV, es probable que la magnitud de este incremento sea menor que la observada con los AOC. Los USMEC permiten la utilización de AMPAP en mujeres con TEV y en las que presentan alto riesgo de tromboembolia.

Píldora anticonceptiva oral con progestágeno exclusivamente

En EE. UU. solo se encuentra comercializada la PPS, que consiste en comprimidos con 0,35 mg de noretindrona. La dosis de progestágeno es más baja que la que contiene cualquier anticonceptivo oral combinado. Debido a la corta semivida de la PPS, las concentraciones séricas de esteroides se reducen hasta el valor basal en apenas 24 h tras la administración, y, si transcurren más de 3 h desde el momento en que se debía de haber tomado una dosis, se considera que esa dosis se ha perdido.⁸ Las PPS de noretindrona se comercializan en envases con 28 píldoras activas, que se toman de forma continua (es decir, no hay IEH) (tabla 18.4). La PPS tiene pocas contraindicaciones (v. tabla 18.3).

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los anticonceptivos orales que solamente contienen progestágeno consiste en la supresión de la ovulación, el espesamiento del moco cervicouterino y la inducción de atrofia del endometrio. Al contrario de lo que ocurre con los AOC, la PPS con 0,35 mg de noretindrona no siempre suprime la ovulación, por lo que los efectos del progestágeno sobre el moco cervicouterino y el endometrio son factores clave en la prevención de la concepción.¹⁰³ El moco cervicouterino se espesa a las pocas horas de la administración de anticonceptivos orales a base solamente de progestágeno, y actúa como una barrera que impide el paso del esperma a través del canal del cuello uterino; para que los efectos anticonceptivos de la PPS de noretindrona sobre el moco cervicouterino alcancen su máxima intensidad, es necesario que transcurran 48 h.⁸ En los países europeos hay disponible una PPS que contiene 75 µg de desogestrel. En comparación con las PPS con noretindrona disponibles en EE. UU., las PPS con desogestrel sí que inhiben la ovulación, y su eficacia anticonceptiva es la misma que la de los AOC.¹⁰⁴

Eficacia

La eficacia de los anticonceptivos a base únicamente de progestágeno no está bien establecida.¹⁰⁵ Los datos de encuestas nacionales que se han empleado para determinar las tasas de fracaso con una utilización típica no han mostrado diferencias entre los AOC (el grupo más numeroso) y las PPS. Un posible factor confundidor es el hecho de que las mujeres que utilizan anticonceptivos a base de progestágeno solo pueden ser menos fértiles, debido a la lactancia o a una mayor edad reproductiva. Es posible que las tasas de fracaso durante el primer año (7%) de los anticonceptivos con solo progestágeno sean mayores que las que se observan para los AOC.²⁶ En general, las PPS con 0,35 mg de noretindrona no deberían ser consideradas anticonceptivos de primera línea excepto en los casos de mujeres que no puedan o no quieran utilizar estrógenos. Dadas las dudas sobre la eficacia de las píldoras de 35 mg de noretindrona en mujeres con una fertilidad normal, algunos expertos recomiendan que, cuando estas mujeres opten por el uso de PPS (p. ej., una mujer hipertensa de 35 años), tomen *dos* comprimidos diarios (dos comprimidos como dosis única, uso fuera de indicación). Hay comercializados unos comprimidos que contienen 1 mg de acetato de noretindrona y 5 µg de etinilestradiol, y que se utilizan para el tratamiento de los síntomas de la menopausia.¹⁰⁶ Parece que esta dosis de acetato de noretindrona es suficiente para suprimir de forma consistente la ovulación; además, la dosis de estrógeno es baja. Por ello, algunos médicos prescriben fuera de indicación este medicamento combinado para tratar a mujeres que requieren anticoncepción y que no pueden utilizar por razones médicas los anticonceptivos combinados convencionales a base de estrógeno y progestágeno. Se debe advertir a estas pacientes que el uso de la combinación de 1 mg de acetato de noretindrona y 5 µg de etinilestradiol no está autorizado con fines anticonceptivos, por lo que se recomienda utilizar, además, preservativos. Cabe destacar el hecho de que el efecto progestágeno de 1 mg de acetato de noretindrona es parecido al de 1 mg de noretindrona.

Inicio del tratamiento con la píldora a base únicamente de progestágeno

Los anticonceptivos orales que contienen únicamente progestágeno pueden comenzar a administrarse durante los primeros 5 días de la menstruación, sin necesidad de utilizar ningún método anticonceptivo de refuerzo. Algunos médicos inician el tratamiento en cualquier momento del ciclo, siempre que estén razonablemente seguros de que la mujer no está embarazada. En este caso se debe utilizar un método anticonceptivo de refuerzo durante los 2 primeros días.⁸ Debido a la breve duración de acción y a la corta semivida de la PPS, es preciso realizar la toma diaria siempre a la misma hora para que la eficacia anticonceptiva sea máxima. Si el anticonceptivo a base de progestágeno exclusivamente se toma con más de 3 h de retraso o si se olvida una toma, se debe utilizar un anticonceptivo de refuerzo (p. ej., preservativo) durante al menos 2 días. Además, la paciente debe reanudar las tomas normales del anticonceptivo cuanto antes. La administración de anticonceptivos orales a base únicamente de progestágeno se puede iniciar inmediatamente o durante los primeros 7 días siguientes a un aborto inducido o espontáneo. Si no se administran inmediatamente después del aborto, la mujer debe utilizar anticoncepción de refuerzo o abstenerse de mantener relaciones sexuales durante 2 días. La administración de la PPS se puede iniciar en cualquier momento después del parto, incluso inmediatamente después de este, sea la mujer lactante o no.¹⁰⁷ Si han transcurrido más de 21 días desde el parto y la mujer no está utilizando PPS para prolongar la amenorrea de la lactancia, se deben utilizar anticonceptivos de refuerzo durante 2 días.⁸

Efectos adversos de los anticonceptivos orales a base únicamente de progestágeno

En estudios ecográficos se ha observado que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales a base solamente de progestágeno presentan mayor actividad de los folículos ováricos que el resto de las mujeres, aunque esta actividad puede crecer y decrecer a lo largo del tiempo.¹⁰⁸ El seguimiento de mujeres mediante ecografía transvaginal durante

un ensayo clínico de 3 años de duración de evaluación del DIU LNG de formato pequeño puso de manifiesto que el 1,6% de las participantes presentaban quistes ováricos (por definición > 3 cm) en el momento del cribado, y entre el 1,1 y el 2,4% en las visitas subsiguientes. El 88% de estos quistes tenían un diámetro menor o igual a 5 cm, y ninguno medía más de 8 cm. Ningún quiste ovárico persistió durante más de 9 meses, lo que es compatible con una etiología funcional.¹⁰⁹ Cuando se detectan de forma incidental quistes ováricos asintomáticos en mujeres que están siendo tratadas con anticonceptivos a base exclusivamente de progestágenos, no es precisa ninguna intervención, salvo tranquilizar a la paciente y llevar a cabo un seguimiento ecográfico. Si tras 6-8 semanas de seguimiento se observa la desaparición o la disminución del tamaño de los quistes ováricos, no es precisa ninguna evaluación más.

Salvo las alteraciones de las pautas de sangrado, los efectos adversos de las PPS son poco frecuentes.¹⁰³ El aumento de peso no se ha podido demostrar objetivamente, y las cefaleas son raras. El sangrado imprevisto, leve o profuso y la amenorrea son frecuentes cuando se utilizan anticonceptivos a base solo de progestágeno, y son cuestiones que deben advertirse a las usuarias. La interpretación de los signos y síntomas del embarazo, intrauterino o extrauterino, puede ser compleja. Se recomienda llevar a cabo una prueba de embarazo para las mujeres que usan PPS que presenten náuseas, dolor mamario, irregularidades menstruales o dolor abdominal bajo (v. *tabla 18.2*).

Otros efectos

En la mayoría de los estudios se ha concluido que los anticonceptivos a base exclusivamente de progestágeno apenas afectan al metabolismo de los glúcidos.¹¹⁰ Sin embargo, en un estudio llevado a cabo con mujeres de origen latino se observó que las mujeres lactantes con antecedentes de diabetes gestacional que utilizaron anticonceptivos con solo progestágeno después del parto presentaban el triple de riesgo de diabetes que las que usaron AOC en bajas dosis.¹¹¹ Independientemente del anticonceptivo que utilicen, todas las mujeres con diabetes gestacional deben ser sometidas a un cribado de diabetes después del parto mediante una prueba de tolerancia a la glucosa de 75 g y 2 h.¹¹²

Al igual que otros anticonceptivos, las PPS reducen el riesgo total de embarazo ectópico. Los antecedentes de embarazo ectópico no constituyen una contraindicación para la utilización de anticonceptivos a base exclusivamente de progestágeno. No obstante, si la mujer queda embarazada, la probabilidad de que el embarazo sea ectópico es mayor en las mujeres que utilizan PPS que en las que no toman anticonceptivos.¹⁰³ Parece que las PPS no afectan negativamente a la densidad ósea. El único estudio sobre la salud esquelética de mujeres que consumen anticonceptivos orales a base de progestágeno se llevó a cabo en una población de mujeres lactantes; se observó que estos anticonceptivos, de hecho, ejercen un efecto protector frente a las pérdidas pequeñas y reversibles de la DMO que se producen durante la lactancia.¹¹³ Finalmente, los progestágenos suelen inhibir el crecimiento del endometrio.¹⁰⁸ No obstante, hay pocos datos epidemiológicos que avalen la relación entre los anticonceptivos a base únicamente de progestágeno y el riesgo de cáncer de endometrio o de cualquier otro tipo.

Anticonceptivos orales a base únicamente de progestágeno durante la lactancia

Los anticonceptivos orales a base únicamente de progestágeno no afectan a la calidad ni a la cantidad de la leche materna.¹⁰⁷ La cantidad de progestágeno que pasa de la madre lactante a la leche es muy pequeña, y no se ha observado ningún efecto negativo sobre el crecimiento del lactante. Los prospectos recomiendan no administrar estos anticonceptivos a las mujeres lactantes hasta 6 semanas después del parto. En un ensayo aleatorizado llevado a cabo en EE. UU. se trató 2 semanas después del parto a un grupo de mujeres con anticonceptivos a base exclusivamente de progestágeno, y a otro grupo con AOC con estrógeno y progestágeno. Ocho semanas después del parto, aproximadamente dos tercios de las mujeres seguían amamantando a sus hijos en los dos

grupos.¹¹⁴ Dada la ausencia de datos que indiquen que la iniciación precoz del tratamiento anticonceptivo supone algún riesgo para la madre o el niño, y las ventajas que conlleva esta iniciación precoz, algunos expertos recomiendan iniciar la administración de PPS antes del alta hospitalaria y no más tarde de la tercera semana después del parto, independientemente del estado de lactación.

Anticoncepción con acetato de medroxiprogesterona de acción prolongada

El AMPAP es un anticonceptivo inyectable a base exclusivamente de progestágeno que proporciona una anticoncepción eficaz, personal y reversible. Su utilización es discreta, no es preciso que la mujer lleve a cabo ninguna acción a diario ni en el momento de la relación sexual, y no requiere colaboración alguna por parte de su pareja (tabla 18.5).

Formulaciones y farmacología

El AMPAP se encuentra disponible en dos formulaciones diferentes: 150 mg/1 ml para inyección intramuscular y 104 mg/0,65 ml para inyección subcutánea. Las inyecciones se pueden administrar cada 3 meses, ya que la baja solubilidad de los microcristales en el punto de inyección da lugar a concentraciones estables de fármaco activo durante varios meses. El mecanismo de acción primario del AMPAP consiste en la inhibición de la maduración folicular y de la ovulación mediante la inhibición de la secreción de las gonadotropinas. Al contrario de lo que ocurre con otros anticonceptivos a base exclusivamente de progestágeno, las concentraciones medias de estradiol en mujeres premenopáusicas con ciclo pueden encontrarse por debajo de lo normal.¹¹⁵

El AMPAP es un anticonceptivo eficaz. Las tasas de fracaso en los ensayos clínicos tras la administración por vía intramuscular de una dosis de 150 mg oscilan entre 0 y 0,7 por cada 100 mujer-años. En la práctica clínica, la tasa de fracaso para las usuarias típicas es de 4 embarazos por cada 100 mujer-años, lo que probablemente refleja el hecho de que algunas usuarias no acuden a recibir una nueva inyección en la fecha prevista.²⁶ Como las concentraciones de progestágeno que se alcanzan son elevadas, la eficacia no se ve mermada por la obesidad ni por la utilización concurrente de otras medicaciones, como, por ejemplo, anticonvulsivos. En cuanto a la formulación subcutánea de 104 mg, no se han observado fallos anticonceptivos en ensayos clínicos en fase III.¹¹⁶ Esta formulación es relativamente nueva, por lo que no se dispone de las tasas de fracaso para usuarias típicas, pero se espera que sean parecidas a las de la formulación intramuscular.

Aunque las usuarias de AMPAP pueden presentar bajas concentraciones de estrógenos, los síntomas vasomotores y la atrofia vaginal no son frecuentes. Debido a su efecto progestágeno, el AMPAP también provoca cambios en el moco cervicouterino que dificultan la migración de los espermatozoides y atrofia endometrial. La nueva inyección subcutánea es menos dolorosa y se encuentra disponible en forma de jeringa precargada, lo que hace posible la autoadministración.¹¹⁷ El AMPAP intramuscular se encuentra disponible en forma de medicamento genérico, que es más barato que el AMPAP subcutáneo. Por lo demás, los beneficios y los riesgos de las formas de administración intramuscular y subcutánea son parecidos.¹¹⁸

Administración del AMPAP

Inyecciones iniciales

El momento idóneo para el inicio del tratamiento con AMPAP es durante los primeros 7 días tras el inicio de la menstruación.⁸ De esta manera, se garantiza que la paciente no se encuentre embarazada en el momento de la inyección, y se inhibe la ovulación durante el primer mes de uso, lo que hace innecesaria la utilización de métodos anticonceptivos de refuerzo. La mayoría de las mujeres presentan concentraciones farmacológicamente activas de acetato de medroxiprogesterona y una puntuación baja en las pruebas de calidad del moco cervicouterino en las primeras 24 h siguientes a la inyección.¹¹⁹ Las estrategias de «en el mismo día», «inicio rápido» o «inyección

TABLA 18.5 Resumen y recomendaciones del uso de AMPAP

1. El AMPAP es un método anticonceptivo excelente para mujeres que desean un método anticonceptivo a largo plazo y reversible
2. El AMPAP actúa fundamentalmente inhibiendo la maduración folicular y la ovulación mediante la inhibición de la secreción de gonadotropina; también afecta al moco cervicouterino
3. Hay disponibles dos formulaciones de AMPAP: 150 mg/1 ml para inyección i.m. y 104 mg/0,65 ml para inyección s.c.
4. El AMPAP puede ser administrado siempre que el médico esté razonablemente seguro de que la paciente no está embarazada. La dosis se repite cada 3 meses (13 semanas), con un período de gracia de 2 semanas
5. Aunque el AMPAP no afecta de forma permanente a la función endocrina, el retorno a la fertilidad puede requerir un cierto tiempo
6. Es importante un asesoramiento claro y exhaustivo acerca de los efectos adversos. Las mujeres que están bien informadas cuando eligen este método anticonceptivo tienen una probabilidad mucho mayor de convertirse en usuarias satisfechas que seguirán utilizándolo
7. El AMPAP induce cambios menstruales en todas las mujeres que lo utilizan, y esta es la causa más importante de abandono del método
8. Como el AMPAP induce amenorrea, se utiliza también para tratar una serie de trastornos ginecológicos y no ginecológicos, como la menstruación excesivamente copiosa, la dismenorrea y la anemia por carencia de hierro
9. No hay evidencia de alta calidad que indique que el uso del AMPAP incremente el riesgo de desarrollar cáncer, enfermedades cardiovasculares ni enfermedades de transmisión sexual. La utilización de AMPAP reduce significativamente el riesgo de padecer cáncer de endometrio
10. Existe una relación entre la utilización del AMPAP en un momento dado y la disminución de la densidad mineral ósea; la pérdida de densidad mineral ósea es pasajera, se revierte al interrumpirse la administración de AMPAP y no se ha asociado a osteoporosis posmenopáusica ni a fracturas

AMPAP, acetato de medroxiprogesterona de acción prolongada; i.m., intramuscular; s.c., subcutáneo.

ya» en el momento en que se obtiene un resultado negativo en una prueba de embarazo facilitan el inicio del tratamiento con AMPAP a muchas mujeres, y puede que sirvan para prevenir algunos embarazos no deseados.¹²⁰ No obstante, siempre existe la posibilidad de pasar por alto un embarazo pese a que el resultado de la prueba diagnóstica sea negativo. Cuando se utiliza una estrategia de inicio rápido para el tratamiento con AMPAP, se deben utilizar métodos anticonceptivos de refuerzo o abstenerse de mantener relaciones sexuales durante 7 días, y se debe realizar una nueva prueba de embarazo entre 2 y 4 semanas más tarde. No obstante, parece que la administración inadvertida de AMPAP durante el embarazo no tiene efectos teratógenos.¹²¹ La administración de AMPAP se puede iniciar inmediatamente después de un aborto espontáneo o inducido, o antes de que transcurran 7 días desde este.⁸ Si se administra en los primeros 7 días después del episodio, se debe utilizar un método anticonceptivo de refuerzo. La administración de AMPAP se puede iniciar en cualquier momento después del parto, incluso inmediatamente después, sea la lactancia materna o artificial.^{107,122} Cuando hayan transcurrido más de 21 días desde el parto y la lactancia no sea exclusivamente materna, se deberá utilizar un método anticonceptivo de refuerzo durante los 7 días siguientes a la primera inyección de AMPAP.⁸

Inyecciones sucesivas

Se deben programar inyecciones sucesivas de AMPAP cada 3 meses (13 semanas). Tras una inyección de 150 mg, la ovulación no se vuelve a producir hasta que hayan transcurrido al menos 14 semanas. Se puede conceder un período de gracia de 2 semanas (inyección sin realizar

prueba de embarazo hasta 15 semanas después de la inyección anterior) a las mujeres a las que se inyecta AMPAP cada 3 meses.⁸ Si el retraso en acudir a recibir la inyección supera las 2 semanas, se debe realizar una prueba de embarazo en orina antes de volver a administrar AMPAP, y se recomienda utilizar un método anticonceptivo de refuerzo durante los primeros 7 días.

Efectos adversos del AMPAP

Se debe explicar con claridad a las pacientes cuáles son los efectos adversos del AMPAP, así como la necesidad de recibir inyecciones periódicamente. Las mujeres a las que se informa bien cuando deciden optar por este método suelen estar más satisfechas y se adhieren durante más tiempo al tratamiento.¹²³ La mayoría de las mujeres que utilizan AMPAP experimentan cambios menstruales, y esta es la causa más frecuente del abandono de estos anticonceptivos inyectables y de otros basados exclusivamente en progestágenos.¹²⁴ La tolerancia a las alteraciones menstruales puede incrementarse mediante la educación proactiva de la paciente antes del inicio del tratamiento y las medidas de apoyo durante el seguimiento. Durante los primeros meses de utilización son frecuentes los episodios de sangrado imprevisto ligero o profuso, que pueden durar más de 7 días. Este sangrado se va reduciendo al aumentar la duración del tratamiento, y, transcurrido 1 año, el 50% de las mujeres experimentan amenorrea; esta proporción crece hasta el 75% en usuarias a largo plazo.¹¹⁵ Se han observado pautas parecidas de sangrado cuando se emplea la forma de administración subcutánea.¹²⁵ Para muchas mujeres, la amenorrea (junto con la atenuación o la desaparición total de los dolores menstruales) constituye una de las ventajas de este método.

No se conoce ninguna manera de predecir, prevenir, ni tratar el sangrado imprevisto en mujeres que utilizan AMPAP. En pequeños estudios se ha observado que la administración de suplementos estrogénicos (p. ej., 1,25 mg de estrógeno conjugado por vía oral, 1-2 mg de estradiol micronizado por vía oral o parches de estradiol de 0,1 mg durante 10-20 días) puede poner fin al episodio de sangrado.¹²⁶ Otro posible tratamiento propuesto en las U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use es la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos durante 5-7 días. No obstante, en una revisión sistemática se ha llegado a la conclusión de que no existen datos de alta calidad que avalen la utilización clínica de forma rutinaria de ninguna intervención para tratar el sangrado imprevisto persistente debido al uso de anticonceptivos a base exclusivamente de progestágenos.¹²⁵

En estudios observacionales no se han detectado efectos consistentes del AMPAP sobre el estado de ánimo.¹²⁷ Los progestágenos pueden desencadenar o exacerbar los síntomas depresivos en determinadas subpoblaciones de mujeres, entre las que se encuentran las que tienen antecedentes de síndrome premenstrual o trastornos del estado de ánimo. Sin embargo, la depresión no es una contraindicación para el uso de AMPAP.¹²⁸ Existe controversia sobre los efectos del AMPAP sobre el peso corporal.¹²⁹ En los ensayos clínicos controlados, que son escasos, no se ha conseguido demostrar que el AMPAP provoque aumento de peso.^{115,130} Los estudios observacionales no son fáciles de interpretar, dado que las personas tienden a aumentar de peso a lo largo del tiempo utilicen o no anticonceptivos. El aumento de peso por término medio debido al uso de AMPAP es pequeño (2 kg); no obstante, existe una considerable variabilidad interindividual. El aumento de peso debido al uso de AMPAP puede ir asociado a subgrupos específicos con mayor riesgo de obesidad, como adolescentes y ciertas minorías étnicas.¹³¹ Entre las mujeres participantes en el estudio CHOICE de EE. UU. que escogieron el AMPAP, hubo más mujeres afroamericanas que entre las que escogieron otros métodos anticonceptivos. Los cambios del peso fueron variables entre las mujeres que eligieron diferentes métodos basados exclusivamente en progestágenos; no obstante, la pertenencia a la raza negra predijo aumento de peso independientemente del anticonceptivo empleado.^{132,133} Es aconsejable vigilar la evolución del peso de las mujeres que utilizan AMPAP a lo largo del tiempo.⁸

Riesgos y beneficios del AMPAP

El AMPAP se ha utilizado para el tratamiento de diversos trastornos ginecológicos y no ginecológicos. La tendencia del AMPAP a producir amenorrea lo convierte en anticonceptivo especialmente apropiado para mujeres con sangrado menstrual muy copioso, dismenorrea o anemia por carencia de hierro. El AMPAP es un medio útil para suprimir el sangrado menstrual y controlar la higiene menstrual en personas con necesidades especiales (p. ej., trastornos cognitivos, militares profesionales, personas confinadas a una silla ruedas).^{115,134}

Los progestágenos inhiben el crecimiento del tejido endometrial provocando de forma directa la decidualización inicial y la atrofia final, e inhibiendo la secreción hipofisaria de gonadotropina y la producción de estrógenos por parte de los ovarios. En ensayos clínicos aleatorizados se ha demostrado que el AMPAP es más eficaz que los anticonceptivos orales y el danazol para el tratamiento del dolor asociado a endometriosis, e igualmente eficaz que las inyecciones de leuprolida.¹³⁰ En EE. UU., el AMPAP subcutáneo está autorizado para el tratamiento del dolor asociado a endometriosis.

Efectos sobre el riesgo de cáncer

En extensos estudios de casos y controles dirigidos por la OMS se ha demostrado que la utilización de AMPAP se asocia a una reducción del riesgo de cáncer de endometrio del 80%, y no afecta a la incidencia del cáncer cervicouterino.¹³⁵⁻¹³⁷ En un estudio tailandés de casos y controles más reciente se ha observado que el uso de AMPAP confiere una protección frente al cáncer epitelial de ovario parecida a la que ofrecen los AOC.¹³⁸ Los datos agregados de varios países recopilados por la OMS y otros datos obtenidos en EE. UU., Sudáfrica y Nueva Zelanda confirman que el uso de AMPAP no conlleva un incremento del riesgo de cáncer de mama.¹³⁹

Efectos sobre el riesgo cardiovascular

El AMPAP afecta negativamente a los lípidos circulantes, pero no incrementa la producción de factores de coagulación ni ejerce efectos adversos sobre la presión arterial. No se ha observado efecto clínico alguno sobre las enfermedades cardiovasculares.¹⁰² De acuerdo con estos hallazgos, los USMEC permiten la utilización de AMPAP y de otros anticonceptivos a base exclusivamente de progestágeno en mujeres con antecedentes de TEV y en las que el uso de anticonceptivos combinados con estrógeno y progestágeno está contraindicado.⁹ Esta recomendación contradice la información que aparece en el prospecto comercial del AMPAP (redactado en la década de los sesenta), en el que se indica que el uso de AMPAP está contraindicado en mujeres con antecedentes de TEV. En el caso de mujeres con factores de riesgo cardiovascular múltiples (p. ej., tabaquismo, edad avanzada, hipertensión, diabetes), los USMEC clasifican el AMPAP dentro de la categoría 3 (v. tabla 18.3), lo que significa que los riesgos pueden tener más peso que los beneficios obtenidos. Parece que el fundamento de esta recomendación, que los autores de este capítulo no comparten, son los efectos antiestrogénicos del AMPAP y la reducción de la concentración de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Además, los efectos del AMPAP pueden persistir un cierto tiempo tras la interrupción de su administración, por lo que no serían reversibles inmediatamente en caso de que se produjese algún acontecimiento adverso.

Efectos sobre la salud esquelética

Los efectos del AMPAP sobre la DMO han sido motivo de gran controversia. La *densidad mineral ósea* se define como la cantidad de sustancia mineral por volumen total de hueso, y presenta una correlación directa con la resistencia de este último.¹⁴⁰ Las inyecciones de AMPAP suprimen la secreción de gonadotropinas, lo que reduce la producción de estrógenos en los ovarios y, en consecuencia, una disminución de la DMO. En 2004, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. hizo obligatoria la impresión de un «recuadro negro» en el etiquetado del AMPAP para advertir del peligro de disminución de la DMO, que puede ser un factor que desaliente a los médicos a la hora de iniciar un tratamiento con AMPAP o de prescribir un tratamiento prolongado.¹⁴¹ El embarazo, la

lactancia, la menopausia y la utilización de anticonceptivos hormonales afectan a la DMO, al alterar el metabolismo de las hormonas sexuales.

En estudios transversales y longitudinales llevados a cabo mediante técnicas de absorciometría con rayos X de doble energía para evaluar a mujeres que estaban utilizando AMPAP, se han observado DMO más bajas en las mujeres que sí que utilizaban AMPAP que en las que no lo hacían.¹⁴²⁻¹⁴⁹ Tras 2 años de utilización, los estudios longitudinales han puesto de manifiesto pérdidas de DMO de entre -3,1 y -5,8% y de entre -4,1 y -5,7% en la cadera y en la columna vertebral, respectivamente, y pérdidas de entre -4,5 a 7,7% y de 4,9 a 6,6% tras 4 años de utilización.^{147,148} La mayor parte de la disminución de la DMO se produce durante los primeros 2 años de tratamiento, lo que indica que es posible que la utilización prolongada no incremente progresivamente el riesgo de osteoporosis.¹⁴⁷ Parece que la disminución de la DMO es sustancial o completamente reversible, como han demostrado estudios en los que han participado mujeres adultas y adolescentes que fueron tratadas entre 2 y 5 años y sometidas a un período de seguimiento de 5 años tras la interrupción del tratamiento.^{145,147,150-152}

Tanto la utilización del AMPAP como la lactancia van acompañadas de una disminución de las concentraciones plasmáticas de estrógenos. Las pérdidas reversibles de DMO asociadas al uso de AMPAP y la recuperación que se observa al interrumpir la administración de este se asemejan a las tendencias que se observan durante la lactancia.^{153,154} En estudios transversales se ha demostrado que la DMO de mujeres adultas que han utilizado AMPAP con anterioridad es parecida a la de las mujeres que nunca han usado anticonceptivos inyectables, una observación que confirma que la pérdida de DMO asociada al uso de AMPAP es reversible.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷

Los cambios de la DMO debidos al uso de AMPAP son clínicamente importantes si incrementan el riesgo de fracturas. No hay datos publicados que indiquen que la utilización premenopáusica de AMPAP afecte más tarde al riesgo de fractura de las mujeres posmenopáusicas. Aunque la relación entre la disminución de DMO y el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas está demostrada,¹⁵⁸ esta relación no es tan acusada en mujeres premenopáusicas sanas.¹³⁴ Los hallazgos procedentes de estudios observacionales sobre la relación entre el uso de AMPAP y el riesgo de fracturas en mujeres en edad fértil han sido contradictorios. En tres estudios observacionales se emplearon grandes bases de datos nacionales para analizar la relación existente entre el uso de AMPAP y DIU LNG y las fracturas.¹⁵⁹⁻¹⁶¹ Dos de ellos se basaron en una misma base de datos británica.^{159,160} Utilizando métodos de casos y controles, las mujeres que siempre habían utilizado AMPAP presentaron mayor riesgo de fracturas que las que nunca lo habían utilizado (cociente de posibilidades [OR], 1,44).¹⁵⁹ Utilizando la misma base de datos, pero una metodología de análisis retrospectivo de cohortes, un segundo grupo concluyó también que las usuarias de AMPAP presentaban mayor riesgo de fractura (OR, 1,41). No obstante, en este segundo estudio se señala que la elevación del riesgo ya se encontraba presente en el instante basal, *antes* del tratamiento con AMPAP; por ello, el aumento del riesgo de fractura podría no deberse al uso del AMPAP.¹⁶⁰ En un estudio danés de casos y controles también se concluyó que el uso continuado de AMPAP se asocia a una elevación del riesgo de fracturas (OR, 1,44). No obstante, los autores del estudio danés indican que el subgrupo de mujeres que escogieron el tratamiento con AMPAP, el 0,1% de la muestra total, podría no ser representativo de la población general de mujeres danesas, lo que limitaría las conclusiones del estudio.¹⁶¹ Los estudios británicos y el danés ponen de manifiesto que las mujeres que escogen el AMPAP difieren de las que escogen otros métodos anticonceptivos (como se observó también en el estudio CHOICE¹³²), y plantean la hipótesis de que el riesgo de fractura asociado al uso de AMPAP se deba a variables confundidoras no tenidas en cuenta entre las mujeres que eligen la anticoncepción con inyectables, diferencias que pueden ser también de naturaleza conductual. Por ejemplo, los autores del estudio danés observaron que la prevalencia de alcoholismo (trastorno cuya relación con fracturas debidas a accidentes de tráfico y de otros tipos está bien demostrada) entre las mujeres que usaban AMPAP era del

14%, siete veces mayor que entre las que no lo utilizaban; además, los investigadores daneses señalan que las mujeres que sufrieron fracturas tenían una probabilidad unas tres veces mayor de ser clasificadas como alcohólicas que las del grupo control.

Al asesorar a mujeres que estén considerando la posibilidad de iniciar o continuar un tratamiento con anticonceptivos inyectables, los médicos deben indicar los riesgos y beneficios del AMPAP, incluida la advertencia de recuadro negro de la FDA, y utilizar su juicio clínico y la toma conjunta de decisiones para evaluar si el método es adecuado. Los efectos del AMPAP sobre la DMO y la salud esquelética no deben constituir un obstáculo para que los médicos recomienden el inicio o la continuación durante más de 2 años del tratamiento con AMPAP (categoría 2 de los USMEC para adolescentes < 18 años y mujeres > 45 años; categoría 1 para mujeres de 18-45 años).⁹ No se recomienda controlar la DMO en adolescentes ni en mujeres jóvenes que utilicen AMPAP. Aunque se ha observado que la administración suplementaria de estrógenos en bajas dosis limita la pérdida de DMO en las adolescentes,^{162,163} esta no está recomendada durante el tratamiento con AMPAP debido a los posibles efectos adversos y a la escasez de datos procedentes de ensayos clínicos acerca de las consecuencias sobre la salud esquelética.

En el caso de pacientes con comorbilidades y trastornos que puedan afectar a la salud esquelética, como alto riesgo de caídas, utilización de silla de ruedas, uso crónico de corticosteroides, nefropatías o malabsorción, lo adecuado es un asesoramiento y un abordaje clínico individualizado, además de la toma conjunta de decisiones. Se debe recomendar a todas las mujeres una ingesta de calcio y vitamina D adecuada a su edad, la realización regular de ejercicios de soporte de peso y el abandono del tabaquismo. Aunque estas recomendaciones pueden mejorar la salud general de las pacientes, no existen estudios que demuestren que estas medidas sean beneficiosas a largo plazo para la salud ósea de las mujeres tratadas con anticonceptivos inyectables.

Efecto sobre las enfermedades de transmisión sexual

La asociación entre el uso del AMPAP y el riesgo de ETS es discutible. En algunos estudios se ha observado un incremento del riesgo de ETS en mujeres que usaban AMPAP en comparación con las que utilizaban otros anticonceptivos, pero no está claro si esto es consecuencia de diferencias en la conducta sexual de las usuarias del AMPAP, como una menor utilización de preservativos.^{164,165} La relación entre el uso de AMPAP y el contagio y la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tampoco está clara, pero hay varios estudios que indican que sí que hay un aumento del riesgo.¹⁶⁶ Hay varios posibles mecanismos biológicos por los que el AMPAP puede facilitar la infección por el VIH.^{167,168} El AMPAP se usa mucho en regiones con alta prevalencia del VIH, en donde hay pocos métodos anticonceptivos alternativos. En una revisión sistemática de inyectables a base de progestágeno se observó un posible aumento del riesgo de contagio del VIH (cociente de riesgo ajustado, 1,4; IC del 95% 1,2-1,6) entre mujeres de alto riesgo.¹⁶⁶ No se sabe si esta asociación se debe verdaderamente a un efecto biológico, ya que, por cuestiones metodológicas, los resultados del estudio no fueron concluyentes. A fecha de hoy, los USMEC indican que las ventajas del AMPAP siguen teniendo más peso que los riesgos teóricos o confirmados (categoría 2 de los USMEC) entre mujeres con alto riesgo de infección por el VIH, pero que sigue siendo preciso asesorar a las mujeres sobre estas cuestiones.¹⁶⁵ Los USMEC hacen hincapié en que estos asuntos no deben impedir el acceso de las mujeres al AMPAP, ya que hay un riesgo muy elevado de que se eleven el número de embarazos no deseados y la morbilidad y mortalidad maternas asociadas. Se debe recomendar siempre a las mujeres infectadas por el VIH o que corren riesgo de infección que utilicen siempre preservativos, para evitar la transmisión del VIH y de otras ETS.¹⁶⁵

Efectos al recuperar la fertilidad

Aunque el AMPAP no altera de forma permanente la función endocrina, una vez interrumpido el tratamiento puede pasar algo de tiempo hasta

la recuperación de la fertilidad. El 50% de las mujeres que interrumpen el tratamiento con AMPAP con la intención de quedar embarazadas lo hacen dentro de los 10 meses siguientes a la administración de la última inyección. No obstante, algunas mujeres pueden tardar hasta 18 meses en recuperar la fertilidad tras la última inyección.¹¹⁵ La persistencia de la inhibición de la ovulación tras la interrupción de la administración de AMPAP no depende del tiempo durante el que se haya estado utilizando, pero sí del peso, ya que el aclaramiento es más lento en las mujeres más obesas.¹⁶⁹ Antes de iniciar el tratamiento con AMPAP, el médico debe advertir a las pacientes de la posibilidad de una duración prolongada de los efectos. Las mujeres que pretendan quedar embarazadas a lo largo del próximo año deberían elegir otro método anticonceptivo.

Dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos

Los DIU LNG constituyen un método anticonceptivo muy eficaz, seguro, cómodo y reversible.¹⁷⁰ En la década de los ochenta, el uso de anticonceptivos intrauterinos descendió espectacularmente en EE. UU. después de que unos estudios iniciales metodológicamente incorrectos establecieran una relación entre la utilización de anticonceptivos intrauterinos y una posterior infertilidad de origen tubárico. En la actualidad, se ha constatado que la anticoncepción intrauterina no solo es altamente eficaz, sino que es segura para la mayoría de las mujeres.¹⁷¹ La utilización de DIU entre las mujeres que usan algún método anticonceptivo se ha incrementado en EE. UU. entre 2002 y 2012 desde el 2 a más del 10%. La mayoría de los DIU utilizados por las mujeres norteamericanas son dispositivos liberadores de progestágenos.¹⁷² La adición de progestágeno al DIU incrementa su eficacia anticonceptiva, y el uso del DIU LNG de 52 mg está autorizado en EE. UU. no solo como anticonceptivo, sino también para el tratamiento del sangrado menstrual excesivamente copioso. El uso fuera de indicación del DIU LNG sirve también para tratar otros trastornos, como el dolor asociado a endometriosis, los síntomas de la adenomiosis uterina, la hiperplasia o el carcinoma de endometrio, y como protección del endometrio en tratamientos con estrógenos de mujeres menopáusicas.

Utilización como anticonceptivo

Mirena, Liletta, Kyleena, y Skyla son los cuatro DIU LNG comercializados en EE. UU. Mirena y Liletta son dispositivos de formato grande, en forma de T, que contienen dosis más elevadas de levonorgestrel, concretamente 52 mg, en el interior de un reservorio. Estos dispositivos liberan 20 µg diarios de levonorgestrel. Aunque Mirena está autorizado para ser utilizado hasta durante 5 años, la duración de su eficacia anticonceptiva es aún mayor. En un estudio llevado a cabo en EE. UU. en mujeres que habían utilizado el DIU LNG durante 5 años, en conjunto, se produjeron dos embarazos en el grupo de DIU LNG durante el sexto y el séptimo años de utilización de este. La tasa de fracaso en el sexto año de uso fue de 0,25 por cada 100 mujer-años (IC del 95%, 0,04-1,42); en el séptimo año fue de 0,43 por cada 100 mujer-años (IC del 95%, 0,08-2,39).¹⁷³ En consecuencia, se puede recomendar a las mujeres, y en especial a las mayores de 35 años, que sigan utilizando su DIU LNG de 52 mg hasta el sexto o el séptimo años, advirtiéndoles que esta modalidad de uso está fuera de indicación.¹⁷⁴ Aunque el uso de Liletta solo está indicado (desde 2018) para un período de 4 años, es de esperar que, al contener la misma cantidad de levonorgestrel que Mirena, sea finalmente autorizado para ser utilizado durante 5 años o más.

Kyleena, y Skyla son más pequeños y contienen menor cantidad de levonorgestrel, concretamente 19,5 y 13,5 mg, que liberan 17,5 y 14 µg/día, respectivamente. Están autorizados para ser utilizados durante 5 y 3 años, respectivamente. Estos dispositivos de formato pequeño se diferencian de Mirena y Liletta por su tamaño (30 × 28 mm frente a 32 × 32 mm) y por la presencia de un anillo plateado en la parte superior del segmento vertical (visible con ultrasonidos). El diámetro del sistema de inserción también es menor que Mirena (3,8 frente a 4,5 mm). El menor

tamaño de Kyleena y Skyla los hace especialmente útiles para mujeres con cavidades uterinas pequeñas o cuellos uterinos apretados.¹⁷⁵ Los datos obtenidos en extensos estudios internacionales indican que la incidencia de embarazos con los diversos tipos de DIU LNG es extremadamente baja, y oscilan entre 0,1 y 0,3 por cada 100 mujer-años.^{26,176,177}

Pese a la supresión endometrial, la fertilidad se recupera muy rápidamente una vez que se retira el dispositivo anticonceptivo.¹⁷⁸ La alta eficacia anticonceptiva del DIU LNG refleja el espesamiento del moco cervicouterino y la potente supresión endometrial que provocan las altas concentraciones locales de progestágeno. La mayoría de las usuarias de DIU LNG siguen ovulando, incluso en presencia de amenorrea.¹⁷⁶ Existen pocas contraindicaciones para el uso de los DIU, y la mayoría de las mujeres pueden utilizarlos, adolescentes y nulíparas incluidas.¹⁷⁰ El uso del DIU está contraindicado en caso de embarazo, cervicitis activa o infección uterina, cáncer de útero o cervicouterino, distorsión de la cavidad uterina, sangrado anormal de etiología desconocida y reacciones adversas a los componentes del dispositivo.¹⁷⁹ Aunque las concentraciones sistémicas de levonorgestrel en las usuarias de DIU LNG son muy bajas, la utilización de anticonceptivos hormonales está generalmente desaconsejada en mujeres que han padecido cáncer de mama.

Otros usos del DIU

Existe un amplio consenso en el sentido de que las mujeres de EE. UU. se verán beneficiadas de una utilización más amplia de los DIU, DIU LNG incluidos.¹⁷¹ En el Contraceptive CHOICE Project llevado a cabo en St. Louis, Misuri, se proporcionaron anticonceptivos reversibles gratuitos durante hasta 3 años a mujeres que no pretendían quedar embarazadas en al menos 1 año ($n = 5.000$). En este proyecto se ha demostrado que, cuando se proporciona un asesoramiento estandarizado y se eliminan las barreras económicas que impiden la adquisición de anticonceptivos, la mayoría de las mujeres (68%) prefieren métodos anticonceptivos reversibles de larga duración (45%, DIU LNG; 10%, DIU de cobre, y 13%, implante de etonogestrel).¹⁸⁰ La proporción de mujeres que continuaron el tratamiento a los 12 y a los 24 meses fue del 88 y el 79% en el caso del DIU LNG, del 84 y del 77% en el del DIU de cobre, y del 83 y el 69% en el del implante de etonogestrel, respectivamente.¹⁸¹ Las tasas de satisfacción también fueron más elevadas en el caso de los anticonceptivos reversibles de acción prolongada que cuando se utilizaron otros métodos, como los anticonceptivos orales o el AMPAP. Además, la incidencia de embarazos no deseados, nacimientos y abortos entre las mujeres que participaron en el Contraceptive CHOICE Project fue considerablemente más baja en comparación con otras mujeres de St. Louis y de EE. UU. en general.¹⁸² Las adolescentes que participaron en este proyecto también prefirieron los DIU y los implantes.¹⁸³ En la actualidad se considera que los DIU pueden ser utilizados con seguridad y eficacia por parte de mujeres adolescentes, siempre y cuando se les proporcione información adecuada sobre la prevención de las ETS y los efectos adversos que pueden aparecer.^{184,185} Las adolescentes y las mujeres jóvenes presentan tasas más altas de continuidad del tratamiento y menor incidencia de embarazos no deseados repetidos cuando utilizan métodos que no requieren una atención continua para el cumplimiento terapéutico.¹³² Además, se ha demostrado que la instauración de un tratamiento con anticonceptivos reversibles de acción prolongada inmediatamente después de un aborto disminuye la frecuencia de abortos de repetición.^{186,187}

Sangrado anormal, expulsión y perforación de útero

Al igual que ocurre con el AMPAP y otros anticonceptivos a base exclusivamente de progestágeno, la causa más frecuente de abandono del DIU LNG es el sangrado uterino imprevisto.¹⁸⁸ El sangrado imprevisto es más frecuente durante los primeros meses de utilización del DIU LNG, y tiende a desaparecer con el paso del tiempo. Al cabo de 12 meses, hasta un 50% de las mujeres presentan amenorrea o sangrado infrecuente. Los dos tipos de DIU LNG de formato pequeño provocan amenorrea o sangrado infrecuente a los 12 meses al 38% de las mujeres uno de ellos, y al 26%, el otro.^{189,190} Conocer las preferencias de la mujer y evaluar su grado de tolerancia con las alteraciones menstruales son cues-

tiones esenciales a la hora de evitar el abandono temprano del método anticonceptivo. Explicar de forma adecuada y específica los cambios de las pautas de sangrado que probablemente se producirán antes de la inserción es esencial para promover la aceptación por parte de la paciente.

La expulsión es la causa más frecuente de fracaso de los DIU. En un estudio llevado a cabo en EE. UU., la incidencia acumulada de expulsiones en los primeros 36 meses fue de 10,2 por cada 100 usuarias de DIU, y fue igual entre las usuarias de DIU LNG y de DIU de cobre.¹⁹¹ El riesgo de expulsión es más elevado en mujeres nulíparas, en las que padecen dismenorrea grave o adenomiosis uterina, en las que presentan anomalías de la cavidad uterina y en las que la inserción se llevó a cabo inmediatamente después del parto. Los autores tienen la impresión anecdótica de que la inserción del DIU en lo más alto del fondo uterino reduce al mínimo el riesgo de expulsión.

Los USMEC permiten la inserción inmediatamente después de abortos de primer trimestre (categoría 1) y de segundo trimestre (categoría 2).⁹ La inserción posparto se recomienda que se lleve a cabo tras un intervalo de 4 semanas (categoría 1). La inserción inmediatamente después del parto (vaginal o mediante cesárea) también es posible (categoría 2), y se lleva a cabo en los primeros 10 min tras la expulsión de la placenta, y siempre y cuando no haya indicios de corioamnionitis o sepsis puerperal.¹⁹² La incidencia de expulsiones tras la inserción inmediatamente después del parto oscila entre el 10 y el 20%, y es menor cuando el parto ha requerido cesárea. Como la expulsión se suele producir al cabo de unos pocos meses, se recomienda a las mujeres que se sometan a revisiones durante los 12 meses siguientes a la inserción.

La perforación del útero es una complicación rara, pero potencialmente grave, de la inserción de los DIU LNG. En un extenso estudio de cohortes llevado a cabo en Europa, se observó una incidencia de perforación de 0,6 en mujeres no lactantes y de 4,5 en mujeres lactantes por cada 1.000 inserciones.¹⁹³ Ninguna de las perforaciones provocó lesiones de estructuras intraabdominales ni pélvicas, ni morbilidad grave.¹⁹⁴

Infección del tracto genital superior e infertilidad

La utilización de anticoncepción intrauterina no incrementa el riesgo de infección pélvica.¹⁹⁵ De la misma manera, no existen datos que apunten a que la anticoncepción intrauterina aumente el riesgo de infertilidad subsiguiente.¹⁹⁶ Los métodos intrauterinos son adecuados para mujeres nulíparas y adolescentes.¹⁸⁴ No se recomienda la administración de profilaxis antibiótica antes de la inserción de un DIU. Se debe elaborar una historia clínica (antecedentes sexuales incluidos) como parte de la evaluación rutinaria para la utilización de anticoncepción intrauterina, con objeto de detectar a las mujeres con alto riesgo de ETS; las pruebas previas a la inserción se deben realizar selectivamente, no a todas las mujeres. La realización de estas pruebas el mismo día de la inserción es igual de eficaz para la prevención de la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) que cuando se realizan previamente, incluso para las mujeres de alto riesgo.¹⁹⁷ No se debe insertar un DIU a mujeres con EIP activa, cervicitis purulenta o infección activa por clamidias o gonococos.⁹ No obstante, en caso de infección cervicouterina o vaginal no está indicado extraer el DIU.⁸ Si una mujer portadora de un DIU LNG contrae gonorrea, clamidiosis o EIP, se debe llevar a cabo un tratamiento acorde con las directrices del documento de los CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment, y si la paciente responde al tratamiento, no será necesario extraer el DIU.¹⁹⁸

Efectos metabólicos y sistémicos

Las concentraciones circulantes de progestágeno en usuarias de DIU LNG, que son bajas, pero detectables, han generado inquietud por si pudieran afectar negativamente al control de la glucosa, al perfil lipídico y a la presión arterial. Sin embargo, esta preocupación no se ha visto confirmada en ensayos clínicos de alta calidad.¹⁷⁶ Los datos indican que la utilización del DIU LNG es segura en pacientes con diabetes, hiperlipidemia o hipertensión. Se cree que los progestágenos no incrementan el riesgo de tromboembolia, y los DIU LNG no se han asociado a episodios venosos ni arteriales de ningún tipo.¹⁰²

Utilización de dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel con fines no anticonceptivos

Sangrado menstrual excesivamente copioso

El DIU LNG de dosis alta es un tratamiento bien estudiado y muy efectivo para el sangrado menstrual excesivamente copioso. En estudios comparativos se ha comprobado que presenta la misma o mayor eficacia que otros tratamientos quirúrgicos conservadores del útero (p. ej., ablación endometrial global, resección transcervical del endometrio), es una alternativa aceptable a la histerectomía para muchas mujeres y proporciona una mejoría comparable de la calidad de vida relacionada con los trastornos menstruales.^{199–202} Aunque hasta un 43% de las mujeres que utilizan el DIU LNG para tratar el sangrado uterino anormal serán finalmente sometidas a una histerectomía, el sistema sigue ofreciendo unos menores costes sanitarios tanto directos como indirectos a los 5 años en comparación con la histerectomía inmediata.^{201,203}

Fibroides sintomáticos y adenomiosis uterina

Los datos avalan que el DIU LNG también es un tratamiento eficaz para el sangrado menstrual excesivo asociado a fibroides uterinos.^{204,205} No obstante, los fibroides de la submucosa pueden tener mayor tendencia a provocar sangrado intenso y, por tanto, a originar la expulsión del DIU LNG al distorsionar la cavidad uterina.²⁰⁶ Por tanto, es probable que la eficacia del DIU LNG dependa del número de fibroides y de su tamaño y localización en el útero.

La adenomiosis uterina es otro trastorno frecuente y benigno que puede ir asociado a sangrado copioso y a dolor pélvico. Hay una reducida cantidad de datos que indican que el DIU LNG alivia el sangrado y el dolor en mujeres que padecen este trastorno.^{207–209} Al igual que ocurre con los fibroides uterinos, la incidencia de expulsión es mayor cuando se insertan DIU a mujeres con adenomiosis uterina.²⁰⁰

Endometriosis

En una revisión Cochrane se llegó a la conclusión de que el DIU LNG de 52 mg reduce el dolor pélvico y la dismenorrea propia de la endometriosis.²¹⁰ Las ventajas del DIU LNG en este contexto radican en la ausencia de los efectos antiestrogénicos propios de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, y en que el tratamiento es más barato. Entre las desventajas se encuentra el hecho de que los DIU LNG pueden dar lugar a sangrado irregular.

Protección del endometrio en el tratamiento de reemplazo de estrógenos

Hay evidencia de buena calidad que avala la utilización del DIU LNG a largo plazo para la supresión del endometrio durante el tratamiento de reemplazo de estrógenos, y su uso para esta indicación está autorizado en diversos países.^{211,212} No obstante, el DIU LNG de 52 mg es relativamente grande y puede ser difícil de introducir en el útero de una mujer posmenopáusica. Los dos DIU LNG de formato pequeño pueden ser más adecuados para mujeres posmenopáusicas. Es preciso realizar estudios de aceptabilidad, así como otros encaminados a determinar cuál es la dosis efectiva más baja de levonorgestrel necesaria para una supresión eficaz del endometrio.²¹³

Protección del endometrio en usuarias de tamoxifeno

El tamoxifeno se suele utilizar como adyuvante de la terapia endocrina en el tratamiento del cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos en mujeres premenopáusicas y en algunas posmenopáusicas. En las mujeres posmenopáusicas, el tamoxifeno incrementa el riesgo de desarrollo uterino de pólipos, hiperplasia y cáncer. En una revisión sistemática de la utilidad del DIU LNG de 52 mg para la prevención de enfermedad endometrial en mujeres tratadas con tamoxifeno, se llegó a la conclusión de que este dispositivo reduce el riesgo de pólipos endometriales, pero no se sabe si el DIU LNG disminuye también el riesgo de hiperplasia o de cáncer de endometrio.²¹⁴ Las usuarias de DIU LNG presentaron una mayor incidencia de sangrado imprevisto, lo que puede incrementar la necesidad de intervenciones diagnósticas en este

grupo de alto riesgo. La FDA considera que todos los medicamentos con progestágenos, DIU LNG incluido, están contraindicados en mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama. En unas directrices publicadas en 2014, el American College of Obstetricians and Gynecologists recomienda no utilizar el DIU LNG en mujeres con cáncer de mama, lo que ilustra la incertidumbre que existe en torno a la seguridad de la utilización de estos dispositivos para tratar a estas mujeres.²¹⁵

Tratamiento de la hiperplasia o el carcinoma de endometrio

Aunque el mejor tratamiento para las etapas iniciales del cáncer de endometrio es la histerectomía, en algunas ocasiones se utilizan progestágenos para tratar la hiperplasia de endometrio con atipia o el cáncer de endometrio temprano en mujeres que quieren preservar su fertilidad o que presentan comorbilidades que desaconsejan el tratamiento quirúrgico. El DIU LNG de 52 mg revierte los cambios neoplásicos del endometrio en la mayoría de las mujeres con hiperplasia atípica compleja y cáncer de endometrio en sus etapas iniciales.²¹⁶

Implantes anticonceptivos

Los implantes anticonceptivos proporcionan una anticoncepción de larga duración, muy eficaz, cómoda y reversible. Todos los implantes subdérmicos anticonceptivos para uso clínico contienen progestágenos. Estos métodos constituyen una excelente opción anticonceptiva para mujeres en las que están contraindicados los métodos hormonales combinados, así como una alternativa más para cualquier mujer que desee protección a largo plazo y rápidamente reversible frente al embarazo. El único implante subdérmico para mujeres disponible en la actualidad, en EE. UU. es Nexplanon (fig. 18.5), que se comercializó en 2006 como Implanon. En 2011, Nexplanon (un análogo radiopaco sustituyó a Implanon.

Nexplanon contiene 68 mg de etonogestrel en un implante subdérmico de forma cilíndrica.¹²⁷ El dispositivo está autorizado para ser utilizado durante 3 años, presenta una gran eficacia a lo largo de toda su vida útil, y es fácil de insertar y extraer por parte de médicos experimentados. Se puede utilizar durante la lactancia; puede mejorar la dismenorrea; no afecta de forma significativa al peso corporal, al acné, a los lípidos ni a las enzimas hepáticas, y solo afecta ligeramente a la DMO.²¹⁸ Al igual que otros anticonceptivos a base de progestágenos, el implante de etonogestrel suele dar lugar a sangrado vaginal irregular.

Descripción y farmacología

El cilindro de Nexplanon libera el progestágeno gonano etonogestrel, antiguamente denominado 3-cetodesogestrel, el metabolito biológicamente activo del desogestrel.²¹⁸ El desogestrel se utiliza en algunos anticonceptivos orales, y el etonogestrel es el progestágeno que se utiliza en los anillos vaginales anticonceptivos. El implante mide 4 cm de longitud y tiene un diámetro de 2 mm, es radiopaco y posee un núcleo formado por una sustancia sólida no biodegradable a base de etilvinilacetato impregnado con 68 mg de etonogestrel (v. fig. 18.5). El copolímero etilvinilacetato libera de forma controlada etonogestrel durante al menos 3 años de utilización. Cada implante se suministra dentro de un sistema de inserción estéril y desechable para su aplicación subdérmica. Las concentraciones séricas máximas de etonogestrel se suelen alcanzar 4 días después de la inserción del implante. Las concentraciones de etonogestrel disminuyen ligeramente después de 1 año y aún más cuando transcurren los 3 años de vida útil, pero siguen superando el umbral requerido para inhibir la ovulación.²¹⁷ Una vez extraído y después de 1 semana, la concentración sérica es indetectable en la mayoría de las usuarias, que vuelven a ovular a las 6 semanas de la extracción del implante. Pese a una eficaz inhibición de la ovulación, las concentraciones de estradiol se reducen solo hasta valores propios de la fase folicular temprana, y el implante no provoca hipoestrogenismo. Por ello, y de acuerdo con los limitados datos disponibles obtenidos en los ensayos clínicos, no parece que los implantes de etonogestrel afecten negativamente a la DMO.²¹⁸

Mecanismo de acción y eficacia

Los implantes de etonogestrel impiden la fecundación fundamentalmente mediante la inhibición de la ovulación, aunque también inducen cierto espesamiento del moco cervicouterino.²¹⁹ Los implantes de etonogestrel son anticonceptivos de alta eficacia. En un análisis integrado de 11 ensayos clínicos internacionales en los que participaron más de 900 mujeres sanas de entre 18 y 40 años, no se registró ningún embarazo durante el tiempo en que el implante se mantuvo en su lugar. Una vez extraído el implante de etonogestrel, en los primeros 14 días se produjeron seis embarazos. Si se incluyen estos seis embarazos, el índice Pearl acumulativo (número de embarazos por cada 100 mujer-años) fue de 0,38 (los índices Pearl al año y a los 2 años fueron 0,27 y 0,3, respectivamente).²¹⁹ Una vez extraído el implante, la ovulación normal y la fertilidad se recuperan rápidamente. Los embarazos que se han descrito en usuarias de estos implantes se han debido principalmente a embarazos no detectados en el momento de la inserción del implante o a una inserción defectuosa del dispositivo. Los datos obtenidos en estudios llevados a cabo en Australia sobre los implantes de etonogestrel indican que la tasa de fracaso de este método en condiciones reales es de 1,07 por cada 1.000 inserciones.²²⁰ Entre los 218 embarazos detectados en este estudio australiano, no hubo datos suficientes para explicar la causa del fracaso en 45 casos, y se comprobó que 46 mujeres ya estaban embarazadas en el momento de la inserción del implante. En los 127 casos restantes, los errores en la inserción del implante provocaron el embarazo de 84 mujeres. Otras razones del fracaso anticonceptivo fueron la inserción del implante en el momento inadecuado (19 casos), la expulsión del implante del sitio de inserción (3 casos) y las interacciones con fármacos inductores de enzimas hepáticas (8 casos). Los 13 casos restantes se clasificaron como defectos del producto. No obstante, los implantes de etonogestrel siguen presentando una eficacia superior a la de la mayoría de los métodos anticonceptivos reversibles y permanentes de que se dispone, incluso cuando se toman en consideración estos fracasos.

Se han descrito fracasos de los implantes anticonceptivos en mujeres tratadas con fármacos anticonvulsivos, especialmente con carbamacepina. Por ello, estos implantes no son recomendables para mujeres tratadas con anticonvulsivos, algunos antirretrovirales y otros fármacos inductores de las enzimas hepáticas.²²⁰⁻²²² En los ensayos clínicos para la autorización de los implantes de etonogestrel no se incluyeron mujeres con sobrepeso u obesas. No obstante, en un estudio de cohortes prospectivo en el que participaron 1.168 mujeres (28% con sobrepeso y 35% obesas) se comprobó que la tasa de fracasos era independiente del IMC.²²³



• **Figura 18.5** Implante subdérmico de etonogestrel.

En el prospecto del implante de Nexplanon se indica que el tiempo máximo de utilización es de 3 años. No obstante, parece que el implante retiene su eficacia hasta durante 5 años.²²⁴ En un estudio llevado a cabo en EE. UU. con 291 mujeres que llevaban utilizando el implante durante 3 años, no se produjo ningún embarazo durante el cuarto ni el quinto año de uso.¹⁷³ Por ello, y aun a sabiendas de que se trata de una modalidad de utilización fuera de indicación, se puede plantear a las usuarias que existe la posibilidad de seguir utilizando el mismo implante hasta los 5 años.

Perfil de seguridad y efectos adversos

Las mujeres con implantes Nexplanon suelen experimentar pautas de sangrado irregulares e impredecibles, parecidas a las de las mujeres que utilizan otros anticonceptivos de uso continuado a base exclusivamente de progestágeno. Los datos combinados de 11 ensayos clínicos muestran que las pautas de sangrado más frecuentes entre las usuarias de implantes de etonogestrel son la amenorrea (22%), el sangrado poco frecuente (34%), el sangrado frecuente (7%) y el sangrado frecuente o prolongado, o ambos (18%).²²⁵ El número de días de sangrado no suele incrementarse, pero la pauta es impredecible. Desde un punto de vista clínico, es importante el hecho de que las pautas de sangrado que se observan durante los primeros 3 meses suelen predecir las pautas futuras en la mayoría de las mujeres. Las mujeres con pautas de sangrado favorables durante los primeros 3 meses suelen seguir estas pautas durante los primeros 2 años de utilización. Las mujeres con pautas iniciales desfavorables tienen una probabilidad de al menos el 50% de que esas pautas evolucionen favorablemente. Solo un 11,3% abandonan el tratamiento debido a estas irregularidades, fundamentalmente debido a una larga duración del sangrado o a episodios frecuentes de sangrado imprevisto.²²⁵ Los síntomas de la mayoría de las mujeres (77%) con dismenorrea basal desaparecen completamente debido a la supresión de la ovulación. Es posible que un asesoramiento correcto sobre los posibles cambios de las pautas de sangrado previo a la inserción reduzca las tasas de abandono del tratamiento.^{126,226} En un pequeño ensayo clínico a corto plazo se comprobó que la adición al tratamiento de AOC reduce este molesto sangrado en las pacientes portadoras de implantes.²²⁷ Si una paciente que esté utilizando un implante anticonceptivo desea ser tratada para reducir este sangrado irregular e incómodo, las U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use proponen dos alternativas: 1) fármacos antiinflamatorios no esteroideos durante 5-7 días, o 2) AOC o estrógenos en bajas dosis durante 10-20 días.⁸ Estos tratamientos pueden acortar los episodios de sangrado y proporcionar un alivio temporal, pero no solucionan el problema del sangrado a largo plazo. Para reducir este sangrado debido al implante anticonceptivo, los autores de este capítulo recomendamos utilizar AOC a largo plazo en pacientes seleccionadas en las que este tratamiento no esté contraindicado, y siempre y cuando la paciente esté conforme con ello.

En varios estudios se ha observado un ligero aumento de peso (< 1 kg) en pacientes con implantes de etonogestrel.²¹⁹ Sin embargo, solamente entre el 3 y el 7% de las mujeres optan por la extracción del implante por cuestiones relacionadas con el peso. Al igual que ocurre en las mujeres que utilizan PPS, un 15% de las portadoras de implantes desarrollan quistes ováricos. La mayoría de los quistes desaparecen espontáneamente y no requieren tratamiento alguno.²²⁸

Parece que los implantes de etonogestrel son seguros durante la lactancia.¹⁰⁸ En una revisión Cochrane de 2015 no se detectó ningún efecto preocupante en lo relativo al volumen de leche, a su composición o al crecimiento del lactante en las mujeres portadoras de implantes.²²⁹ De la misma manera, en un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo en Brasil con mujeres lactantes, el crecimiento del lactante fue parecido en las mujeres a las que se les insertó el implante de forma precoz (antes del alta hospitalaria) que en aquellas a las que se les insertó más tarde, y se observó que los implantes de etonogestrel no parecen modificar la composición de la leche materna y no influyen de ninguna manera en el crecimiento del niño hasta los 3 años.²³⁰

Las determinaciones de lípidos ponen de manifiesto una disminución global de las concentraciones séricas de colesterol total,

colesterol HDL y colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. En algunos estudios se han registrado también disminuciones de las concentraciones de triglicéridos. Se han observado pequeñas reducciones del cociente HDL/lipoproteínas de baja densidad, aunque no de una magnitud clínicamente importante. Los implantes de etonogestrel no incrementan significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular.²³¹

Una complicación poco frecuente de la inserción de implantes anticonceptivos es su desplazamiento hacia vasos de la circulación sistémica, especialmente hacia la arteria pulmonar. La colocación superficial adecuada de los implantes es esencial para evitar esta grave complicación.^{232,233}

Selección de pacientes

Antes de recomendar un implante anticonceptivo, el médico debe repasar las correspondientes indicaciones y contraindicaciones. Las contraindicaciones para la utilización de implantes de etonogestrel son pocas, y entre ellas se encuentran el cáncer de mama, la utilización de fármacos inductores de enzimas hepáticas, el sangrado vaginal anormal de origen desconocido y pendiente de evaluación, la cirrosis grave, el lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos antifosfolípidos positivos o no determinados, y los tumores hepáticos.⁹ También se han descrito fracasos de los implantes de etonogestrel en mujeres tratadas con el fármaco antirretroviral efavirenz.²³⁴ Cuando se asesore a una mujer sobre los implantes de etonogestrel, el médico debe abordar las preocupaciones y temores que la mujer pueda abrigar acerca de este método anticonceptivo. Las mujeres pueden estar especialmente preocupadas por la extracción del implante, aunque estos dispositivos de cilindro único no suelen dar problemas a la hora de extraerlos. Se deben explicar los efectos adversos (especialmente el sangrado irregular), ya que la aparición de un efecto adverso inesperado podría empujar a la mujer a solicitar la extracción prematura del implante. El implante no protege frente a las ETS. Por ello, y como se debería hacer con todas las mujeres sexualmente activas, es preciso recordar a las pacientes las reglas que garantizan unas relaciones sexuales seguras. Las candidatas ideales a los implantes anticonceptivos son las mujeres que desean un control de la natalidad reversible y a largo plazo, que no presentan contraindicaciones para la utilización de implantes de etonogestrel, que están dispuestas a ser sometidas a la inserción y extracción del dispositivo, y a las que no les incomodan los posibles cambios de las pautas menstruales.

Inserción y extracción

Unas técnicas de inserción y extracción adecuadas son esenciales para la eficacia clínica y para la prevención de posibles complicaciones. El momento de la inserción depende de la utilización anterior de anticonceptivos por parte de la paciente y de la evaluación del médico del momento más apropiado para cada mujer concreta.⁸ En EE. UU., LES solo está disponible para médicos que han llevado a cabo un proceso formativo sobre su inserción y extracción impartido por el propio fabricante. La formación adecuada de los médicos reduce la incidencia de complicaciones durante la inserción y la extracción. Las complicaciones durante la inserción son poco frecuentes (< 2%), y pueden consistir en dolor local, infecciones y hemorragias. La migración del implante hacia la circulación sistémica se ha mencionado anteriormente.^{232,233} Tras la implantación, no está indicada una cita rutinaria para verificar el estado del implante.

Antes de la extracción, el médico debe palpar el implante. A continuación, debe practicar una incisión de entre 2 y 3 mm verticalmente sobre el implante en condiciones de esterilidad y tras la inyección de un anestésico local. A continuación, se saca el cilindro mediante la técnica de extracción del sistema Norplant descrita por Pymar et al.²³⁵ Si el implante se insertó correctamente, la extracción suele ser sencilla y durar menos de 5 min. La causa más frecuente de dificultad durante la extracción es la inserción demasiado profunda del implante. Si el médico no consigue palpar el implante, puede ser preciso utilizar técnicas de imagen antes de proceder a la extracción.

Anticoncepción de urgencia

La anticoncepción de urgencia (AU) se define como cualquier fármaco o dispositivo que se utiliza para impedir el embarazo después de una relación sexual sin protección (abusos sexuales incluidos) o tras la detección de un fallo de un anticonceptivo.²³⁶ Aunque muchas veces se hace mención de la AU como píldora del día después, esta denominación puede conducir a equívocos, porque da a entender que la AU solo puede utilizarse al día siguiente de la relación sexual sin protección. De hecho, la AU o anticoncepción poscoital puede reducir el riesgo de embarazo no deseado hasta 5 días después de la relación sexual.

La AU por vía oral está concebida como método de retaguardia para ser utilizado ocasionalmente, y no como método anticonceptivo de uso regular. Las visitas de las pacientes relacionadas con la AU proporcionan una oportunidad para explicar la anticoncepción a largo plazo, cuestiones sobre salud y seguridad sexuales, y otras medidas sanitarias que deben adoptar las mujeres, como los frotis de Papanicolau. La AU debe estar a disposición inmediata de cualquier mujer en riesgo de embarazo no deseado, incluidas adolescentes y víctimas de abusos sexuales.

Las investigaciones indican que un acceso más sencillo a la AU mejora su utilización, pero no está claro si esto se traduce en una disminución de los embarazos no deseados o de los abortos.²³⁷ Aunque la facilidad de acceso es un factor importante, la manera en que utilizan las mujeres la AU puede ser un determinante más importante de los resultados finales obtenidos. Incluso aunque las mujeres dispongan de AU en su propio hogar, muchas veces no lo utilizan después de una relación sexual sin protección. La causa más frecuente de este fenómeno es la falta de sensación de riesgo de embarazo o la negligencia.²³⁸ Aunque el aumento de información acerca de la AU y de acceso a esta constituye una prioridad de salud pública, la utilización regular y continuada de anticonceptivos es una forma más eficaz de prevenir los embarazos no deseados y los abortos.

Pautas anticonceptivas de urgencia

Entre los AU disponibles en la actualidad para las mujeres de EE. UU. se encuentran el levonorgestrel de 1,5 mg, el acetato de ulipristal (AUP) de 30 mg y el DIU de cobre T 380A.

En 2009 se introdujeron los comprimidos de 1,5 mg de levonorgestrel de dosis única (preferibles a los anteriores de 0,75 mg para tomar en dos dosis), que se deben tomar lo antes posible después de la relación sin protección y que, según el prospecto, se pueden utilizar hasta 72 h después de la relación.²³⁶ Este medicamento es de libre dispensación. Anteriormente, los menores de 17 años requerían prescripción médica, pero en la actualidad no existen restricciones en cuanto a la edad para conseguir AU con levonorgestrel sin receta, según una norma publicada en 2014 por la FDA. La pauta de AU por vía oral con progestágeno exclusivamente se tolera mejor que el antiguo método de Yuzpe, en el que se empleaban altas dosis de AOC.

El AUP se autorizó en 2010 en EE. UU. para la AU.²³⁹ Se trata de un modulador de los receptores de progesterona de la misma clase que la mifepristona y que es más eficaz que el levonorgestrel para la AU.²³⁶ El AUP requiere receta y, aunque se debe tomar lo antes posible tras una relación sin protección, se ha comprobado que es eficaz hasta 5 días después de esta.²⁴⁰

El DIU de cobre T 380A se puede insertar para AU hasta 5 días después de la relación sin protección, aunque hay datos que indican que puede ser eficaz hasta 10 días después.²⁴¹⁻²⁴³ Aunque el DIU T de cobre es una forma eficaz de AU, que tiene la ventaja de que después proporciona a la mujer anticoncepción de larga duración,²⁴⁴ la necesidad de que lo inserte un especialista y su alto precio pueden constituir obstáculos para su utilización.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la AU hormonal es multifactorial y no se conoce bien en su totalidad. Como los espermatozoides se mantienen

viables hasta 5 días en el tracto genital femenino, pero el óvulo solo se puede fecundar durante 1 día tras la ovulación, el mecanismo de acción depende de cuándo se administre el fármaco de AU con respecto al momento de la relación sexual y de la ovulación.

El levonorgestrel de AU antes del comienzo del pico de LH impide o retrasa la ovulación, pero es ineficaz si se toma más tarde.^{236,245} El AUP es un modulador selectivo de los receptores de progesterona para el que se han propuesto varios mecanismos de acción según el momento del ciclo menstrual en que se tome. Cuando se administra antes del comienzo del pico de LH, inhibe el desarrollo folicular, mientras que si se toma cuando la concentración de LH se encuentra en ascenso, pero antes de alcanzar su valor máximo, retarda la rotura del folículo.²⁴⁶ Se ha observado que ninguno de estos fármacos de administración oral interfiere directamente en la implantación. Por ello, no se consideran agentes abortivos ni teratogénos en caso de que ya se haya iniciado el embarazo.^{247,248}

Se cree que el mecanismo de acción del DIU de cobre consiste en la liberación de iones cobre que son tóxicos para los espermatozoides; además, la inflamación que provoca impide el transporte del óvulo o la implantación del cigoto.²⁴⁹

Eficacia

La eficacia de la AU depende del mecanismo de acción y de cuándo se administre el tratamiento con respecto al momento de la relación sexual no protegida. La probabilidad de embarazo después de una relación sexual única sin protección es variable (3-8%), dependiendo del día del ciclo menstrual y de la fertilidad de la pareja.²⁵⁰ Calcular la eficacia de la AU es difícil, ya que es imposible saber cuántos embarazos se hubiesen producido en su ausencia. Por tanto, una manera de estimar la eficacia es medir la tasa de fracasos del método anticonceptivo, es decir, el número de embarazos tras su administración.

El método más eficaz de AU es el DIU de cobre, que presenta un porcentaje de fracasos inferior al 0,1%.²⁴¹ En lo que respecta a la AU por vía oral, el AUP es más eficaz que el levonorgestrel, ya que retrasa más eficientemente la rotura folicular y su duración de acción es mayor, prolongándose durante una buena parte del pico de LH.²⁵¹ En una revisión sistemática reciente en que se compararon AUP y levonorgestrel, se puso de manifiesto que el riesgo de embarazo cuando se utiliza AUP es casi la mitad que cuando se utiliza levonorgestrel tras su administración en las primeras 120 h siguientes a una relación sexual no protegida; la proporción de fracasos del AUP administrado en las primeras 120 h es del 1,3%.²⁵² Además, si administra en las primeras 24 h siguientes a la relación, el AUP reduce el riesgo de embarazo al menos dos tercios en comparación con el levonorgestrel, con una proporción de fracasos del 0,9%.²⁵³

Después de un único episodio de relaciones sexuales sin protección, la utilización de anticoncepción a base exclusivamente de levonorgestrel es más eficaz que no aplicar tratamiento alguno.²⁵⁴ La toma de una única de dosis de 1,5 mg de levonorgestrel es tan eficaz como dividir esa dosis en dos de 0,75 mg, y la pauta de una sola dosis es más cómoda para la paciente.²⁵² El momento en que se aplique la AU con levonorgestrel afecta a su efectividad. Una tardanza de 12 h en el inicio del tratamiento incrementa la probabilidad de embarazo casi un 50%, y su eficacia se reduce linealmente con el tiempo.²⁵⁵

La eficacia de la AU por vía oral se puede ir reduciendo al aumentar el IMC. En un estudio se llevó a cabo un análisis secundario para comprobar los efectos del IMC en la eficacia anticonceptiva; se demostró que el levonorgestrel era ineficaz en mujeres con sobrepeso (IMC > 26 kg/m²) en comparación con el AUP, que también era ineficaz en mujeres obesas (IMC > 35 kg/m²).²⁵⁶ No se debe denegar el acceso de las mujeres a la AU basándose solo en el IMC, pero, a la hora de seleccionar un determinado tratamiento, se debe explicar y considerar el posible impacto del peso sobre la eficacia de la AU. Algunos organismos europeos han propuesto aumentar la dosis de levonorgestrel para AU a 3 mg en los casos de obesidad, así como en los casos en los que la mujer esté siendo tratada con fármacos inductores de enzimas hepáticas.²⁵⁷ La eficacia del DIU de cobre no depende del IMC.

Indicaciones

La AU está indicada para cualquier mujer con riesgo de embarazo no deseado tras un episodio de fracaso de algún método anticonceptivo o después de una relación sexual sin protección. Los expertos recomiendan proveer a las mujeres de AU de antemano.²⁵⁸ Sin embargo, las encuestas indican que el grado de conocimiento y de utilización de la AU en EE. UU. por parte de mujeres y de profesionales sanitarios es bajo.²⁵⁹

No es preciso realizar ninguna exploración clínica ni prueba de embarazo antes de administrar AU hormonal por vía oral.⁹ Dado que la AU se utiliza con poca frecuencia y que su duración de acción es corta, en este caso no son aplicables las contraindicaciones médicas de los anticonceptivos orales habituales. En las recomendaciones de los USMEC se indica que las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, enfermedad cardiovascular, migrañas o hepatopatías pueden ser tratadas mediante AU.⁹ Las directrices más recientes recomiendan no amamantar a los lactantes durante 1 semana tras la administración de AUP; las mujeres lactantes deben seguir extrayendo leche durante este tiempo y desechándola.²⁶⁰

La única contraindicación para los tratamientos de AU por vía oral es la alergia al principio activo en cuestión. El embarazo es una contraindicación relativa, ya que la AU no es eficaz si la mujer ya está embarazada; como se ha señalado anteriormente, no hay datos que indiquen que pueda haber efectos teratógenos sobre un feto en desarrollo. La eficacia de la AU por vía oral puede verse reducida en mujeres con síndromes de malabsorción graves, así como en las que están siendo tratadas con fármacos inductores de enzimas hepáticas o con ciertos antirretrovirales. Las contraindicaciones para el DIU de cobre en la AU son las mismas que cuando estos dispositivos se emplean con fines anticonceptivos.⁹

Efectos adversos

La FDA ha llegado a la conclusión de que el levonorgestrel es suficientemente seguro como para poder ser dispensado sin receta médica en los estados que tienen acceso directo a las farmacias. El AUP presenta un excelente perfil de seguridad y se dispensa sin receta en toda Europa, pero requiere prescripción médica en EE. UU. Los efectos adversos del DIU de cobre en la AU son los mismos que cuando se utiliza como anticonceptivo a largo plazo.

No se han descrito fallecimientos ni complicaciones graves en relación con el uso de la AU. Los efectos adversos más frecuentes a corto plazo de la AU por vía oral consisten en náuseas, vómitos y sangrado irregular, que afecta hasta al 20% de las usuarias. El sangrado irregular inducido por la AU hormonal se suele corregir en el siguiente ciclo menstrual. Otros efectos adversos de carácter leve que han manifestado las participantes en ensayos clínicos son mareos, fatiga, dolor mamario, cefaleas y dolor abdominal.²⁵² Si los vómitos se presentan en las primeras 3 h tras la administración de la AU por vía oral, la mayoría de los expertos recomiendan tomar una nueva dosis.²³⁶

Tras el tratamiento AU hormonal, la menstruación suele producirse entre 1 semana antes y 1 semana después del tiempo previsto. En las mujeres tratadas con levonorgestrel, la menstruación tiende a adelantarse, mientras que en las tratadas con AUP, se suele retrasar.²⁵² Si la menstruación de retrasa más de 1 semana o si es más ligera de lo habitual, se debe realizar una prueba de embarazo. Se debe advertir a las mujeres que deben acudir al médico si presentan sangrado irregular de forma continuada o dolor abdominal, ya que estos síntomas pueden ser señal de aborto espontáneo o de embarazo ectópico.

Anticoncepción en curso

Como se ha señalado anteriormente, la AU hormonal puede retardar la ovulación, haciendo que una mujer pueda ser susceptible de quedar embarazada en fases más avanzadas del ciclo. Por ello, se debe recomendar a las mujeres que practiquen un método anticonceptivo normal tras la utilización de la AU. No obstante, hay datos preliminares que indican que la anticoncepción hormonal, y especialmente la basada en progestágenos por vía oral, puede reducir la eficacia del

AUP.²⁶¹ Se requieren más estudios acerca del mecanismo y los perfiles de riesgo de diversos tratamientos. Se ha propuesto que el inicio de la anticoncepción hormonal regular debería posponerse 5 días desde el momento de administración del AUP, y que durante ese período la mujer debería abstenerse de mantener relaciones sexuales o utilizar un anticonceptivo de barrera.^{8,261,262}

Desafíos clínicos en anticoncepción

Anticoncepción hormonal en adolescentes

Aunque disminuye cada vez más, la incidencia de embarazos de adolescentes es mayor en EE. UU. que en otros países industrializados occidentales.^{6,263} Aproximadamente el 75% no son planificados, y alrededor del 38% terminan en abortos inducidos.³ El embarazo y la maternidad de las adolescentes ponen en peligro tanto a la madre como al niño en lo referente a aspectos médicos, educacionales y psicosociales.²⁶⁴ Los hijos de madres adolescentes presentan mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer, muerte neonatal y, posteriormente, desarrollo de trastornos del comportamiento y bajo rendimiento académico.²⁶⁵ La maternidad de las adolescentes contribuye a la transmisión intergeneracional de la pobreza.²⁶⁶ Las adolescentes sexualmente activas están más motivadas para el uso de anticonceptivos si tienen éxito académico, piensan que un embarazo constituiría un obstáculo para sus aspiraciones y mantienen una relación de pareja estable.²⁶⁷

Los médicos que asesoren a adolescentes han tener en cuenta la alta fertilidad de estas mujeres jóvenes, la alta frecuencia con que mantienen relaciones sexuales sin protección, el alto riesgo de abuso sexual y el mayor riesgo de ETS.²⁶⁸ El uso correcto y continuado de los métodos anticonceptivos puede ser problemático en el caso de las adolescentes, y los métodos de acción prolongada incrementan la eficacia.¹³² Estos métodos, entre los que se encuentran la inyección de AMPAR, los implantes anticonceptivos y los DIU, se deben poner a disposición de las adolescentes.^{184,269} Si se selecciona correctamente a las pacientes y se las asesora convenientemente, los DIU y los implantes pueden ser soluciones anticonceptivas exitosas para las adolescentes.^{184,270} Los médicos también deben estar al tanto de los aspectos legales en lo relativo a la prescripción de anticonceptivos a menores en el estado en el que ejerzan.

Es beneficioso para las adolescentes sexualmente activas el asesoramiento anual relativo a comportamientos saludables, como la abstinencia, el uso de preservativos para evitar las ETS y la utilización de métodos anticonceptivos adecuados, así como recibir instrucciones para usarlos eficazmente.²⁶⁸ Las adolescentes también deben ser asesoradas abiertamente sobre la conveniencia de utilizar preservativos para todo tipo de relaciones sexuales, incluidas las orales y las anales. Los obstáculos que dificultan una anticoncepción eficaz en las adolescentes son la falta de planificación previa, las relaciones no consensuadas, la falta de asistencia confidencial, el miedo a la desaprobación por parte de padres y médicos, la inexistencia de servicios diseñados para que las adolescentes se sientan cómodas, las barreras lingüísticas y culturales, el temor a la exploración pélvica y los precios.²⁷¹ Algunos prejuicios sobre la anticoncepción, como sus efectos sobre el peso corporal, la fertilidad futura, el acné y el riesgo de cáncer, también pueden desalentar a las adolescentes, y son cuestiones que se deben abordar al asesorarlas. La National Campaign to Prevent Teen and Unplanned Pregnancy, que ahora se denomina *Power to Decide*, mantiene una página web que proporciona una información excelente, herramientas para la toma de decisiones y recordatorios dirigidos especialmente a mujeres jóvenes en la dirección <https://www.bedsider.org>.

Anticonceptivos hormonales combinados en adolescentes

Aunque los AOC, los parches y los anillos son métodos seguros y eficaces para las adolescentes, muchas mujeres jóvenes no están bien informadas acerca del uso correcto de estos métodos ni sobre los efectos adversos que cabe esperar. Pueden utilizar estos anticonceptivos hormonales de corta duración de manera inconstante, lo que conducirá a

una incidencia muy alta de embarazos.²⁷¹ Al asesorarlas, es preciso proporcionar instrucciones claras habladas y por escrito sobre la forma en que se ha de iniciar el tratamiento, la manera de usarlo correctamente y qué se debe hacer si olvida tomar una o más píldoras, o si ha usado el parche o el anillo de forma incorrecta. Por estas mismas razones, las PPS no son recomendables para las adolescentes, ya que, para que sean eficaces, requieren un cumplimiento terapéutico más estricto.

El inicio o la continuación de la anticoncepción hormonal no requiere exploración pélvica, cribado para cáncer cervicouterino ni cribado de ETS en las adolescentes ni en las mujeres mayores en edad fértil.⁸ Para iniciar un tratamiento anticonceptivo hormonal basta con descartar contraindicaciones, medir la presión arterial y estar razonablemente seguro de que la paciente no se encuentra embarazada.²⁷² Los cribados de ETS y cáncer cervicouterino apropiados a cada edad se deben llevar a cabo independientemente del uso o no uso de anticonceptivos. Los cribados para infecciones por clamidias o gonococos se pueden realizar en muestras de orina o en escobillones vaginales recogidos sin espéculo y siguiendo las recomendaciones de los CDC para mujeres con menos de 26 años.¹⁹⁸ Se debe promover el uso de preservativos junto con la anticoncepción hormonal para prevenir las ETS.

La primera revisión se debe hacer entre 8 y 12 semanas después del inicio del tratamiento con AOC, para comprobar si se están usando correctamente y qué efectos adversos pueden haberse producido; las sucesivas revisiones se deben realizar en intervalos de entre 6 y 12 meses. La instrucción y el asesoramiento continuado son esenciales para garantizar una utilización correcta. A muchas adolescentes les preocupa el aumento de peso o el acné que pueden provocar los AOC, por lo que son temas que se deben abordar directamente.²⁷¹ Hay disponibles píldoras anticonceptivas masticables, que pueden ser más cómodas para las adolescentes que tienen dificultades para tragar pastillas. El sangrado imprevisto puede molestar más a las adolescentes que a las mujeres adultas. El médico debe tener en cuenta que, en este grupo de alto riesgo, el sangrado imprevisto puede deberse a una infección cervicovaginal, por lo que debe investigar esta posibilidad y, en su caso, tratarla convenientemente.

Anticonceptivos inyectables en adolescentes

La frecuencia de abandonos del tratamiento con AMPAP en adolescentes es elevada; la mitad de las adolescentes dejan de utilizar este método en los primeros 12 meses.²⁷³ No obstante, dado que el AMPAP inhibe la ovulación durante un largo período de tiempo, la utilización previa del AMPAP protege a muchas adolescentes de los embarazos no deseados, aunque no sean constantes en su uso. La razón que lleva a las adolescentes al abandono del AMPAP con más frecuencia es el aumento de peso, y las adolescentes obesas pueden verse más afectadas en este sentido.¹¹⁵ Aunque la pérdida de densidad ósea de las adolescentes que utilizan AMPAP ha sido motivo de preocupación, la Society for Adolescent Medicine opina que el AMPAP es un anticonceptivo muy eficaz, y que esta preocupación por la pérdida de DMO debe contextualizarse teniendo en cuenta las altas posibilidades de recuperación ósea al interrumpir el tratamiento, el bajo riesgo de fracturas y las ventajas que conlleva la prevención de embarazos entre las adolescentes.²⁷⁴

Anticoncepción hormonal en el puerperio y en la mujer lactante

El puerperio es un momento especialmente adecuado para iniciar la anticoncepción y permitir así a la mujer espaciar sus embarazos de forma óptima.²⁷⁵ El período posparto inmediato es un momento idóneo para que las mujeres inicien la anticoncepción, dado lo fácil y cómodo que es acceder a la paciente. Retrasar el inicio de la anticoncepción hasta la visita rutinaria posparto de las 6 semanas pone a muchas mujeres en riesgo de embarazo no deseado. A las 6 semanas del parto, hasta un 40% de las mujeres habrán tenido relaciones sexuales sin protección, y casi un 50% habrán ovulado si no están lactando.^{276,277} Además, no todas las mujeres acuden a las revisiones posparto, y, en consecuencia, muchas mujeres no adoptan medidas anticonceptivas adecuadas.²⁷⁸ Por supuesto, el retorno de la fertilidad queda pospuesto en las mujeres

lactantes que cumplen los requisitos para el método anticonceptivo de la amenorrea de la lactancia.

Tras el parto, las mujeres permanecen en un estado de hipercoagulabilidad durante semanas.^{279,280} Este mayor riesgo no desaparece hasta que han transcurrido 12 semanas desde el parto, aunque 6 semanas después de este el riesgo ya es bajo (22 casos por cada 100.000 partos a las 6 semanas, que se reducen a tres casos por cada 100.000 partos durante las semanas 7-12).²⁸¹ Los factores de riesgo de TEV durante el período posparto son edad superior a 34 años, antecedentes de TEV, trombofilia, inmovilidad, transfusiones durante el parto, miocardiopatía periparto, IMC igual o superior a 30 kg/m², hemorragias posparto, parto por cesárea, preeclampsia y tabaquismo.²⁸² Los USMEC recomiendan posponer la utilización de los métodos que contengan estrógenos (categoría 4) hasta 3 semanas después del parto para todas las mujeres, y hasta 4 semanas después del parto para las mujeres lactantes.⁹ Las directrices añaden que el riesgo de utilizar métodos con estrógenos 6 semanas después del parto en mujeres con factores de riesgo de TEV tiene un peso mayor que los beneficios que se puedan obtener.

Tradicionalmente, la anticoncepción hormonal combinada no ha sido considerada una opción de primera línea para las mujeres lactantes, debido a que se creía que el estrógeno podía reducir el volumen de leche producida y su contenido calórico y mineral.²²⁹ Sin embargo, parece que la utilización de AOC por parte de mujeres lactantes bien alimentadas no genera problemas de desarrollo en el niño. Los datos de que se dispone en este sentido son limitados e inconsistentes, y se han realizado recientemente dos revisiones sistemáticas que no han permitido llegar a conclusiones firmes en cuanto a los efectos de los AOC sobre la duración de la lactancia y los desenlaces infantiles.^{229,283} A nivel individual, es preciso señalar que algunas mujeres pueden estar en riesgo de tener dificultades durante la lactancia y, si se desea una lactancia completa, es preciso advertirlas en este sentido. Las directrices de los USMEC permiten el uso de métodos que incluyan estrógenos 30 días después del parto por parte de mujeres lactantes sin factores de riesgo de TEV.⁹

La evidencia obtenida en un pequeño número de estudios indica que la anticoncepción con progestágenos exclusivamente no interfiere en la lactancia ni con el desarrollo del niño, ni tampoco incrementa el riesgo de enfermedad tromboembólica.^{102,107} Por tanto, parece razonable iniciar la anticoncepción a base exclusivamente de progestágenos, es decir, el AMPAP, las PPS o los implantes, inmediatamente después del parto, independientemente del hecho de que la madre vaya a amamantar al niño o no. No obstante, existe un problema teórico consistente en que la iniciación de un método con progestágeno inmediatamente después del parto podría adelantarse a la lactogenia, dado que se cree que la desaparición de la progesterona tras la expulsión de la placenta desencadena la secreción de prolactina.²²⁹ Aunque los datos a largo plazo son escasos, los estudios observacionales llevados a cabo sobre anticonceptivos a base exclusivamente de progestágeno indican que estos no ejercen efecto alguno sobre la iniciación ni sobre la continuación posterior de la lactancia, ni sobre el crecimiento y el desarrollo del niño, incluso cuando su administración se inicia inmediatamente después del parto.¹⁰⁷ Otra opción son los DIU, insertados inmediatamente después de la expulsión de la placenta o transcurrido un cierto tiempo después del parto (4-6 semanas), siempre y cuando no existan indicios de corioamnionitis ni de endometritis o sepsis posparto. La inserción del DIU inmediatamente después de la expulsión de la placenta incrementa el riesgo de expulsión del dispositivo en comparación con una inserción más tardía, hecho que ha de ser contrapesado con las ventajas de instaurar inmediatamente un método anticonceptivo de alta eficacia, especialmente si se duda de que la mujer vaya a acudir a las visitas de seguimiento posparto.²⁸⁴

Anticoncepción hormonal en mujeres de más de 35 años

La edad por sí sola no es motivo en ningún caso de contraindicación para la utilización de anticonceptivos hormonales.⁹ No obstante, los riesgos asociados al uso de algunos métodos pueden incrementarse con la edad y con la presencia de comorbilidades. Por ejemplo, aunque la

incidencia de TEV, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular es baja, estos riesgos aumentan con la edad, la obesidad, el tabaquismo, la diabetes, las cefaleas migrañosas con aura y la hipertensión.^{72,285} No obstante, como las mujeres delgadas, sanas y no fumadoras corren poco riesgo de padecer estos trastornos infrecuentes, pueden utilizar cualquier método, incluidos los combinados (píldoras con estrógenos y progestágenos, parches y anillos vaginales), hasta la menopausia.²⁸⁶ En estudios muy extensos de casos y controles basados en la población llevados a cabo en EE. UU., no se ha observado incremento del riesgo de infarto de miocardio ni de accidente cerebrovascular entre mujeres sanas y no fumadoras mayores de 35 años que utilizaban AOC con un contenido de estrógeno inferior a 50 µg.^{287,288} En la perimenopausia, las mujeres pueden verse beneficiadas por los efectos positivos sobre la DMO²⁸⁹ y el sangrado uterino anormal inducidos por los AOC,²⁹⁰ así como por la reducción de síntomas vasomotores.²⁹¹ Además, la utilización de AOC va asociada a una disminución del riesgo de cáncer de endometrio y de ovario, lo que es particularmente importante en mujeres mayores todavía en edad fértil. En el caso de mujeres mayores con alto riesgo de TEV, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, es preferible la utilización de anticonceptivos hormonales a base exclusivamente de progestágeno o de DIU.²⁹²⁻²⁹⁴ No se sabe si las mujeres mayores que han utilizado AMPAP a largo plazo pueden recuperar una DMO próxima a la basal antes de llegar a la menopausia. Por ello, los USMEC clasifican el AMPAP en mujeres de más de 45 años en la categoría 2, mientras que todos los demás métodos a base exclusivamente de progestágeno se incluyen en la categoría 1. El DIU LNG es especialmente eficaz para el sangrado de la perimenopausia.^{295,296}

Interrupción de la anticoncepción hormonal en la menopausia

Al decidir cuándo interrumpir el uso de un método anticonceptivo, se deben evaluar los beneficios y los riesgos del método teniendo en cuenta la disminución del riesgo que presenta la mujer de quedar embarazada con el paso del tiempo. La mediana de la edad a que se presenta la menopausia en América del Norte es de 51 años, y aproximadamente el 90% de las mujeres serán menopáusicas a los 55 años.²⁹⁷ Aunque los embarazos en mujeres de más de 44 años son infrecuentes, se puede producir una concepción espontánea. La determinación mediante la medida de las concentraciones de hormona estimulante del folículo del momento en que las usuarias de anticonceptivos hormonales son ya menopáusicas y, por tanto, no necesitan ya seguir usando anticonceptivos, puede conducir a errores, por lo que no debe utilizarse de forma rutinaria.⁸ Hasta que se disponga de una herramienta bien validada para determinar cuándo se ha alcanzado la menopausia, conviene que las mujeres sanas y no fumadoras que estén utilizando anticonceptivos hormonales sigan haciéndolo hasta los 50-55 años, una vez cuidadosamente evaluados los posibles riesgos y beneficios.⁹ Por tanto, la mayoría de las mujeres pueden seguir utilizando métodos anticonceptivos con seguridad hasta que estén seguras de haber alcanzado la menopausia. En el momento en que interrumpan la anticoncepción hormonal, algunas mujeres de mediana edad pueden optar por iniciar algún tratamiento hormonal para la menopausia.

Anticoncepción en mujeres con trastornos médicos subyacentes

Como el embarazo en mujeres con trastornos médicos subyacentes va asociado a mayor riesgo de morbilidad y mortalidad materna y neonatal, una anticoncepción eficaz es especialmente importante en este caso²⁹⁸ (tabla 18.6). Los médicos deben recordar que el riesgo que conlleva el uso de un anticonceptivo ha de ser confrontado con el riesgo de embarazo. Aunque hay numerosos estudios en que se han verificado la seguridad y la eficacia de la anticoncepción hormonal en mujeres sanas, desgraciadamente existen muchos menos datos en lo

TABLA 18.6 Trastornos asociados a incremento del riesgo de episodios adversos como consecuencia de un embarazo no deseado

- Cáncer de mama
- Valvulopatía cardíaca complicada
- Diabetes: insulinodependiente; con nefropatía/retinopatía/neuropatía u otro tipo de enfermedad vascular; o de > 20 años de evolución
- Cáncer de endometrio u ovario
- Epilepsia
- Hipertensión (sistólica > 160 mmHg o diastólica > 100 mmHg)
- Antecedentes de cirugía bariátrica en los últimos 2 años
- VIH/sida
- Cardiopatía isquémica
- Enfermedad trofoblástica gestacional maligna
- Tumores hepáticos malignos (hepatoma) y carcinoma hepatocelular
- Miocardiopatía periparto
- Esquistosomiasis con fibrosis hepática
- Cirrosis grave (descompensada)
- Anemia falciforme
- Trasplante de órgano sólido en los últimos 2 años
- Accidente cerebrovascular
- Lupus eritematoso sistémico
- Mutaciones predisponentes a trombosis
- Tuberculosis

sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana.

Tomado de Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC et al. US medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65:1-104.

que respecta a mujeres con problemas médicos subyacentes o en otras circunstancias especiales. Una buena fuente de información basada en la evidencia son los U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use publicados por los CDC.⁹

Las decisiones relativas al uso de anticonceptivos por parte de mujeres con problemas médicos coexistentes pueden ser complicadas. En algunos casos, las medicaciones administradas para tratar ciertos trastornos crónicos pueden afectar a la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, en estas condiciones, el embarazo puede suponer importantes riesgos para la madre y el feto. Las diferencias en el contenido y en la forma de administración de los anticonceptivos hormonales pueden afectar de diferente manera a pacientes con determinados trastornos. Como los anticonceptivos transdérmicos y los anillos vaginales son relativamente modernos, hay menos datos acerca de su utilización en mujeres con problemas médicos. A falta de datos más cuantiosos, se debe considerar que las contraindicaciones para el uso de AOC con estrógeno y progestágeno son las mismas que para la utilización de la anticoncepción a base de parches transdérmicos y anillos vaginales. Los médicos han de ser conscientes de que la utilización de anticonceptivos no hormonales, como los DIU de cobre, sigue siendo una opción segura y eficaz para muchas mujeres que padecen trastornos médicos.

Anticoncepción hormonal en mujeres obesas

La proporción de mujeres norteamericanas adultas obesas (IMC igual o mayor a 30 kg/m²) ha crecido hasta el 38%.²⁹⁹ Los estudios demuestran que las mujeres obesas presentan un nivel de actividad sexual y de embarazos no deseados parecidos a los de las mujeres de peso normal.³⁰⁰ No hay ningún método anticonceptivo que esté contraindicado para las mujeres obesas.^{9,301} Como se ha indicado anteriormente, la AU por vía oral puede ser menos eficaz en mujeres obesas. Aunque se ha cuestionado la eficacia de los anticonceptivos orales y de los parches transdérmicos en mujeres obesas, en una revisión Cochrane de 2016 se observó que generalmente no existe relación entre el IMC y la eficacia de los anticonceptivos hormonales.³⁰² De la misma manera, en un estudio prospectivo de cohortes en el que participaron 1.500 mujeres,

el riesgo global de embarazo no deseado en mujeres que utilizaban píldoras, parches o anillos anticonceptivos no presentó diferencias significativas entre las distintas categorías de IMC, con un rango total de entre el 8,4 y el 11% tras 3 años de utilización.³⁰³ Este estudio no sirvió para evaluar por separado la eficacia de píldoras, parches y anillos.³⁰⁴ En un reciente y extenso estudio prospectivo de cohortes en el que se ha incluido a 52.000 mujeres, se ha observado un ligero aumento del número de fracasos de los AOC al irse incrementando el IMC (cociente de riesgo de 1,5 para IMC superiores a 35; IC del 95%, 1,3-1,8), una vez realizados los correspondientes ajustes según edad, número de embarazos y nivel educativo.²⁰ No obstante, esta diferencia desaparece cuando las píldoras se administran siguiendo una pauta 24/4, al contrario de lo que ocurre con las pautas 21/7. En el caso de los métodos a corto plazo, la capacidad para detectar pequeñas diferencias de eficacia anticonceptiva entre mujeres con peso normal y mujeres obesas puede verse condicionada por factores relacionados con el cumplimiento terapéutico.³⁰⁵

La eficacia de los AOC, los anillos anticonceptivos y los parches transdérmicos refleja la inhibición de la ovulación debida al progestágeno administrado. Los estudios farmacocinéticos demuestran que, cuando se inicia el tratamiento anticonceptivo con píldoras o tras el IEH, debido a diferencias en el aclaramiento, las mujeres obesas tardan el doble de tiempo que las que presentan un peso normal en alcanzar concentraciones terapéuticas estables de esteroides anticonceptivos.^{306,307} Por tanto, estos episodios pueden ser un reflejo de momentos en que esta población es vulnerable. Es posible que la utilización de anticonceptivos orales de toma continua o con IEH más breves sean más adecuados para las mujeres obesas. Los datos relativos a la eficacia de los parches y los anillos vaginales en mujeres obesas son escasos, pero, en ambos casos, la anticoncepción es más eficaz que cuando solamente se emplean anticonceptivos de barrera.^{89,301,308,309} No se ha observado una mayor incidencia de embarazos entre las mujeres con sobrepeso u obesas tratadas con 150 mg de AMPAP por vía intramuscular o con 104 mg por vía subcutánea,^{116,310} ni tampoco entre las que utilizan implantes de etonogestrel.³¹¹ Como los DIU actúan a nivel local sobre el útero y no dependen de las concentraciones sistémicas de un fármaco, su eficacia no depende del IMC.³⁰⁵

En el caso de las mujeres obesas, los anticonceptivos hormonales combinados se encuadran en la categoría 2 de los USMEC, debido a consideraciones teóricas relativas a las tromboembolias arteriales y venosas. Aunque la obesidad y la utilización de anticonceptivos hormonales combinados constituyen factores de riesgo independientes de TEV,^{285,312,313} el riesgo absoluto de TEV de mujeres obesas tratadas con anticonceptivos combinados sigue siendo menor que el que presentan estas mismas mujeres durante el embarazo y el puerperio.^{314,315} La existencia de un riesgo más elevado de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en mujeres obesas que utilizan AOC es objeto de controversia,³¹⁶ pero el riesgo global absoluto de episodios de esta naturaleza es bajo entre las mujeres en edad fértil.⁷² Dicho esto, es cierto que las mujeres obesas tienden a presentar otras comorbilidades, como hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes. No hay publicado ningún estudio acerca de la seguridad de los anticonceptivos hormonales combinados en mujeres obesas con estas comorbilidades. Por ello, al asesorar a mujeres obesas sobre las opciones anticonceptivas disponibles, se deben incluir los métodos a base exclusivamente de progestágeno y los intrauterinos, especialmente si la paciente tiene más de 35 años. Como las mujeres obesas presentan un riesgo elevado de sangrado uterino anormal y de neoplasia de endometrio, los DIU LNG pueden estar especialmente indicados en esta subpoblación de pacientes.^{317,318}

Las mujeres que hayan sido sometidas a cirugías bariátricas que puedan afectar a la absorción de fármacos administrados por vía oral (derivación gástrica en Y de Roux o derivación biliopancreática) deben utilizar los anticonceptivos orales con precaución (categoría 3 de los USMEC).³¹⁹ Esto no es aplicable a las mujeres que han sido sometidas a cirugía bariátrica de tipo restrictivo (gastroplastia vertical con banda, banda gástrica ajustable por vía laparoscópica o gastrectomía en manga por vía laparoscópica).

Anticoncepción hormonal en mujeres tratadas con fármacos antiepilépticos

Una anticoncepción eficaz es un elemento esencial del tratamiento de las mujeres epilépticas, debido al alto riesgo de convulsiones durante el embarazo, a los efectos teratogénos de algunos fármacos antiepilépticos (FAE), y a las muchas interacciones entre los FAE y los anticonceptivos hormonales.³²⁰ Los FAE inductores de enzimas hepáticas pueden reducir las concentraciones séricas del estrógeno o del progestágeno que contienen los anticonceptivos orales, o de ambos.³²¹ El riesgo de fracaso de los AOC puede verse incrementado en presencia de fármacos inductores de la enzima CYP3A4, como carbamacepina, felbamato, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, oxcarbacepina, primidona, topiramato y rufinamida. La utilización concomitante de FAE inductores de enzimas hepáticas y de anticonceptivos hormonales combinados se incluye dentro de la categoría 3 de los USMEC, dado que el incremento del riesgo de embarazo suele tener más peso que los posibles beneficios obtenidos. La lamotrigina constituye un caso especial, ya que aquí son los anticonceptivos con estrógeno los que incrementan el metabolismo de la lamotrigina y reducen su concentración.^{322,323} Por tanto, si se utilizan conjuntamente estas dos medicaciones, será preciso ajustar la dosis de lamotrigina. Además, la concentración de lamotrigina puede verse incrementada durante el IEH.

Parece que los anticonceptivos inyectables (AMPAP) son útiles para mujeres tratadas con FAE, dadas las altas dosis que se administran, y los DIU son muy eficaces en mujeres tratadas con anticonvulsivos. En los USMEC se recomienda que, cuando las mujeres tratadas con fármacos inductores de enzimas hepáticas utilicen AOC, se emplee una formulación que contenga al menos 30 µg de etinilestradiol. Además, para intentar aumentar la eficacia, los expertos recomiendan elegir un anticonceptivo oral que contenga un progestágeno de semivida larga (drospirenona, desogestrel, levonorgestrel), o utilizar formulaciones con IEH de menos de 7 días o con píldoras activas para tomar ininterrumpidamente.^{20,324} Dado que la PPS con noretindrona disponible en EE. UU. contiene una dosis demasiado baja como para inhibir de forma consistente la ovulación, esta opción no parece la más adecuada para mujeres tratadas con FAE inductores de enzimas. Los datos relativos a los parches anticonceptivos y a los anillos vaginales son escasos. También se han descrito fracasos anticonceptivos en mujeres tratadas con FAE inductores de enzimas que utilizaban implantes con etonogestrel.²²⁰⁻²²²

Anticoncepción hormonal en mujeres tratadas con antibióticos

Aunque se han publicado muchas series y descripciones anecdóticas de fracasos de los AOC en mujeres tratadas concomitantemente con antibióticos, la evidencia farmacocinética de bajas concentraciones séricas de esteroides apunta solamente a la rifampicina.^{80,81} Las mujeres tratadas con rifampicina no deben confiar en la utilización exclusiva de anticonceptivos orales, transdérmicos, anillos vaginales o implantes como protección. Al contrario de lo que ocurre con la rifampicina, no se han observado disminuciones de las concentraciones de esteroides en mujeres que utilizan AOC y están siendo tratadas al mismo tiempo con ampicilina, doxiciclina, fluconazol, metronidazol, miconazol, quinolonas o tetraciclinas. La utilización de métodos hormonales combinados no está restringida en mujeres tratadas con antibióticos de amplio espectro, antifúngicos o antiparasitarios.⁹

Anticoncepción hormonal en mujeres portadoras del VIH

Más de 17 millones de mujeres, muchas de ellas en edad fértil, están infectadas por el VIH.³²⁵ La transmisión del VIH es consecuencia cada vez más de relaciones heterosexuales. El papel de la anticoncepción hormonal en mujeres portadoras del VIH ha sido motivo de controversia.

Es posible que el riesgo de infectarse o de transmitir el VIH sea más elevado en mujeres que utilizan AMPAP, pero este anticonceptivo es necesario en zonas de alta prevalencia del VIH (África subsahariana) en donde hay pocas alternativas anticonceptivas.¹⁶⁶ Las recomendaciones de los USMEC se han revisado recientemente en lo que respecta a la utilización del AMPAP por parte de mujeres con riesgo de contagio del VIH, basándose en una revisión sistemática sobre progestágenos inyectables en la que se detectó un posible incremento del riesgo de infección por el VIH (cociente de riesgo ajustado, 1,4; IC del 95%, 1,2-1,6) en esta población.¹⁶⁶ En la actualidad se considera que las ventajas del AMPAP siguen teniendo más peso que los riesgos teóricos o confirmados (categoría 2) entre las mujeres con alto riesgo de infección por el VIH, pero las mujeres deben ser asesoradas en este sentido.¹⁶⁵ Las PPS, los métodos hormonales combinados y los implantes son seguros (categoría 1) para las mujeres infectadas o en riesgo de infección por el VIH. Los anticonceptivos hormonales, AMPAP incluido, no parece que influyan en la progresión de la enfermedad por el VIH.³²⁶ En el caso de las mujeres en tratamiento con antirretrovirales, es importante observar que existen varias interacciones farmacológicas con los anticonceptivos hormonales (especialmente con algunos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y con ciertos inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir). Estas interacciones pueden influir en la seguridad y eficacia tanto del anticonceptivo hormonal como del fármaco antirretroviral. La página web <https://www.hiv-druginteractions.org> se va actualizando cuando surgen nuevos datos y se comercializan nuevos fármacos. Hay publicadas descripciones de datos que indican que el fármaco antirretroviral efavirenz reduce la capacidad protectora de los implantes anticonceptivos; los DIU y el AMPAP son opciones anticonceptivas más adecuadas para mujeres tratadas con este fármaco o con cualquier otro que sea inductor de enzimas hepáticas.²³⁴

Los USMEC permiten la utilización de los DIU por parte de mujeres infectadas por el VIH (categoría 1), ya que no hay datos que indiquen que están más expuestas a las complicaciones infecciosas que las mujeres sin VIH.¹⁶⁶ No parece que los DIU afecten a la progresión de la enfermedad ni incrementen el riesgo de transmisión a los compañeros sexuales. En el caso de mujeres con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, los DIU se pueden utilizar si la mujer está en tratamiento con antirretrovirales y se encuentra clínicamente bien (categoría 1), y, si no es así, también han de ser tomados en consideración (categoría 2). Todas las mujeres portadoras de DIU que padezcan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida han de ser vigiladas estrechamente para prevenir infecciones pélvicas.

Anticoncepción hormonal e hipertensión crónica

Antes del inicio del tratamiento con anticonceptivos hormonales combinados, se debe medir la presión arterial.^{8,327} Aunque son pocas las mujeres que desarrollan hipertensión franca tras el inicio del tratamiento con anticonceptivos hormonales combinados, se debe medir la presión arterial en cada visita para revisión.³²⁸ Los AOC modernos de dosis bajas pueden incrementar la presión arterial sistólica y diastólica 8 y 6 mmHg por término medio, respectivamente.³²⁹ Se cree que este incremento se debe a la activación del sistema renina-angiotensina.³³⁰ No obstante, en una revisión sistemática se comprobó que en el seguimiento llevado a cabo durante los 2 años siguientes al inicio del tratamiento con AOC solamente se observaron episodios hipertensivos en una pequeña proporción de las mujeres estudiadas.³³¹

En el caso de mujeres con hipertensión preexistente, el problema de los métodos hormonales combinados es el incremento del riesgo de trombosis arterial, que en raras ocasiones puede dar lugar a infarto de miocardio o accidentes cerebrovasculares. Los anticonceptivos hormonales combinados no se deben utilizar en mujeres con hipertensión de grado 1 (sistólica 140-159 mmHg o diastólica 90-99 mmHg), salvo que no exista ningún otro método adecuado o aceptable para la paciente (categoría USMEC 3).⁹ Las mujeres con hipertensión de grado 2 (sistólica \geq 160 mmHg o diastólica \geq 100 mmHg) o enfermedades

vasculares no deben utilizar en ningún caso anticonceptivos hormonales combinados (categoría USMEC 4). Las mujeres en tratamiento por hipertensión constituyen una categoría diferente (v. tabla 18.2). Aunque el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres con hipertensión controlada farmacológicamente debería ser reducido, no disponemos de datos sobre la utilización de anticonceptivos hormonales combinados en esta población. Por tanto, la utilización de anticonceptivos hormonales combinados en este grupo de mujeres requiere una valoración clínica (categoría USMEC 3). Las mujeres con hipertensión arterial bien controlada y sometidas a revisiones con regularidad que tengan menos de 35 años pueden ser candidatas a una prueba de tratamiento con anticonceptivos combinados, siempre y cuando no presenten otros problemas de salud, no muestren signos de enfermedad vascular de ningún órgano final y no sean fumadoras. Si varios meses después del inicio del tratamiento anticonceptivo se constata en las revisiones que la presión arterial sigue estando bien controlada, la mujer puede seguir utilizando el método en cuestión.

Los anticonceptivos a base exclusivamente de progestágeno, como el AMPAP, las PPS, los implantes de etonogestrel o el DIU LNG, son opciones adecuadas para las mujeres hipertensas. Al contrario de lo que ocurre con otros progestágenos, la utilización del AMPAP en mujeres con hipertensión de grado 2 (sistólica \geq 160 mmHg o diastólica \geq 100 mmHg) generalmente no es recomendable, debido al riesgo de alteraciones lipoproteicas perjudiciales (categoría USMEC 3).⁹ No obstante, los riesgos y los beneficios del método han de ser comparados con los riesgos de un embarazo en una mujer hipertensa. La determinación de la presión arterial antes o durante la utilización de métodos a base exclusivamente de progestágenos no es necesaria.⁸

Anticoncepción hormonal en mujeres con diabetes

En una revisión sistemática se ha llegado a la conclusión de que los efectos de los anticonceptivos hormonales sobre el metabolismo de los glúcidos en mujeres no diabéticas son limitados.³³² De forma similar, parece que los AOC tampoco alteran el metabolismo de los glúcidos ni afectan a la enfermedad vascular en mujeres diabéticas. Los antecedentes de diabetes gestacional no constituyen una contraindicación para el tratamiento con anticonceptivos hormonales. No obstante, los estudios en este sentido son escasos y no abordan el tratamiento de las mujeres diabéticas con sobrepeso.³³³ Además, a la hora de evaluar a una mujer diabética, el médico ha de tener en cuenta la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad, el tabaquismo, la hipertensión y la edad.

En el caso de mujeres con diabetes de más de 20 años de evolución o con evidencia de enfermedad microvascular (retinopatía, nefropatía o neuropatía), los anticonceptivos hormonales combinados suelen estar contraindicados (categoría USMEC 3 o 4, dependiendo de la gravedad del trastorno).⁹ En las mujeres con diabetes de más de 20 años de evolución o con evidencia de enfermedad microvascular, el AMPAP inyectable se clasifica dentro de la categoría 3, debido al peligro de hipoprogesteronismo y a sus efectos sobre las concentraciones de HDL,³³⁴ lo que implica que los riesgos que conlleva su utilización suelen tener más peso que los beneficios que se puedan obtener.

Las PPS, los DIU y los implantes son adecuados para mujeres diabéticas. En un ensayo clínico aleatorizado se observó que el control metabólico era parecido en mujeres con diabetes no complicada tratadas con DIU de cobre o con DIU LNG.³³⁵

Anticoncepción hormonal en mujeres en espera de cirugía

La TEV con embolia pulmonar sigue siendo una causa importante de fallecimiento relacionada con los procedimientos quirúrgicos, incluidos los ginecológicos.³³⁶ Es posible que este riesgo se incremente por la

utilización de anticoncepción hormonal combinada durante el período perioperatorio. Los cambios procoagulantes inducidos por los AOC no desaparecen hasta que transcurren 6 semanas o más desde la interrupción del tratamiento.³³⁷ Los beneficios que se obtienen interrumpiendo la anticoncepción hormonal combinada 1 mes o aún más tiempo antes del procedimiento de cirugía mayor deben ser contrapesados con el riesgo de un embarazo no deseado. Los USMEC recomiendan que la administración de AOC se interrumpa antes de los procedimientos de cirugía mayor en que se prevea una prolongada inmovilización postoperatoria (categoría 4).⁹ Además, en las pacientes con factores de riesgo de TEV, como TEV previa, o que vayan a ser sometidas a procedimientos de alto riesgo (p. ej., cirugía mayor abdominal o pélvica, cirugía mayor ortopédica o cirugía oncológica), se puede considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con AOC. En cualquier otro procedimiento de cirugía mayor en que se espere que la paciente recibirá el alta hospitalaria inmediatamente después de la intervención, no es necesario interrumpir el tratamiento con anticonceptivos hormonales combinados. Dado el bajo riesgo de TEV perioperatoria, no se considera necesario interrumpir el tratamiento con anticonceptivos hormonales combinados antes de la esterilización tubárica por laparoscopia o de otros procedimientos quirúrgicos menores que no se asocian a alto riesgo de TEV. No parece que los anticonceptivos a base exclusivamente de progestágeno y los dispositivos intrauterinos estén asociados con un aumento del riesgo de TEV perioperatoria.

Anticoncepción hormonal en mujeres con antecedentes de tromboembolia

Las mujeres con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar agudas, antecedentes documentados de TEV de origen desconocido, TEV recurrente o asociada al embarazo, utilización de estrógenos exógenos, trombofilia o síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos conocidos, o cáncer activo no deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (categoría USMEC 4).^{9,338} En cuanto a las mujeres no sometidas a tratamiento anticoagulante, el riesgo de TEV recurrente depende de si el episodio inicial de trombosis venosa profunda fue asociado a un factor de riesgo permanente (p. ej., factor V de Leiden) o reversible (p. ej., cirugía).³³⁹ Por tanto, una candidata a tratamiento con AOC que haya padecido años antes un único episodio de TEV asociada a un factor de riesgo no recurrente (p. ej., TEV tras inmovilización debida a un accidente de tráfico) puede no presentar en ese momento riesgo elevado de TEV. En consecuencia, la decisión de iniciar un tratamiento con anticonceptivos que contengan estrógenos en estas pacientes ha de ser individualizada. En la mayoría de los estudios no se ha observado un aumento del riesgo de TEV al utilizar anticonceptivos a base exclusivamente de progestágeno; por tanto, estos métodos y los DIU no están contraindicados en mujeres con alto riesgo de tromboembolia.¹⁰²

Anticoncepción hormonal en mujeres tratadas con anticoagulantes

Entre los riesgos a largo plazo de la warfarina en mujeres en edad fértil se encuentran el sangrado menstrual copioso o prolongado y, raras veces, el hemoperitoneo tras la rotura de quistes ováricos. Además, la warfarina es teratógena. Dado que el riesgo de trombosis recurrente en mujeres anticoaguladas es bajo, algunos expertos consideran factible la utilización de anticonceptivos con estrógenos en mujeres anticoaguladas con antecedentes de trombosis venosa, analizando siempre cada caso individualmente, especialmente si otros métodos no son adecuados para la mujer o están contraindicados, y si el riesgo de recurrencia es bajo (categoría USMEC 3).³⁴⁰ Entre las mujeres con antecedentes de enfermedad tromboembólica que han participado en ensayos clínicos de anticoagulantes, la utilización de anticonceptivos hormonales, incluidos los combinados, no incrementa el riesgo de trombosis recurrente entre las mujeres tratadas con anticoagulantes.³⁴⁰ Por tanto, es posible que el

uso de anticonceptivos hormonales combinados en mujeres anticoaguladas crónicamente sea adecuado. La utilización de los DIU LNG también es una opción interesante para algunas mujeres tratadas con anticoagulantes, dada su alta eficacia anticonceptiva y su capacidad para suprimir el sangrado uterino; el DIU LNG es preferible al DIU de cobre en este caso.³⁴¹⁻³⁴⁵ La inyección intramuscular de AMPAP inhibe la ovulación de forma consistente, y los escasos datos que se disponen no han puesto de manifiesto problemas en el punto de inyección, como hematomas, en las mujeres anticoaguladas.³⁴⁶ No se ha observado riesgo de hematoma en mujeres anticoaguladas con inyecciones parecidas (p. ej., la vacuna de la gripe).³⁴⁷ Por tanto, el AMPAP es un anticonceptivo útil para tratar a mujeres anticoaguladas. No disponemos de datos acerca del riesgo de formación de hematomas en el punto de inserción de los implantes anticonceptivos; no obstante, es poco probable que el riesgo sea mayor que el asociado a las inyecciones intramusculares de AMPAP.

Anticoncepción hormonal en mujeres con cefaleas migrañosas

Las cefaleas son frecuentes entre las mujeres en edad fértil. La mayoría de estas cefaleas son cefaleas tensionales, no migrañosas.³⁴⁸ Los síntomas de algunas mujeres que padecen migrañas experimentan una mejoría con el uso de anticonceptivos hormonales, pero los de otras se agravan. Como la existencia de cefaleas migrañosas verdaderas con aura condiciona la utilización de anticonceptivos que contengan estrógenos, su diagnóstico es de gran importancia. La mayoría de las migrañas cursan sin aura. Las náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia y visión borrosa que preceden o aparecen durante un episodio de cefalea migrañosa no tienen la consideración de aura. Según la International Headache Society, el aura consiste en los complejos síntomas neurológicos que suelen preceder a la cefalea, pero también puede aparecer cuando la cefalea ya ha comenzado.³⁴⁹ El aura típica es reversible, dura menos de 60 min y puede consistir en síntomas visuales, como figuras en zigzag (espectro de fortificación, denominado así por su semejanza con las paredes de una fortaleza medieval) que se despliegan a través del campo visual, síntomas sensoriales, como pinchazos de alfileres y agujas, alteraciones del habla o debilidad motora.

Aunque el riesgo absoluto de accidente cerebrovascular isquémico es bajo en las mujeres en edad fértil, la migraña con aura es un factor de riesgo independiente de accidente cerebrovascular. En la mayoría de los estudios se ha observado que el riesgo de accidente cerebrovascular es mayor en las mujeres que padecen migrañas con aura que en las que tienen migrañas sin aura.^{350,351} Se supone, por tanto, que el aura se asocia a alteraciones isquémicas.³⁵² La utilización de anticonceptivos hormonales combinados, por sí sola, incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres, aunque el riesgo absoluto siga siendo bajo.³⁵³ El incremento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico se debe probablemente al estado de hipercoagulabilidad originado por el estrógeno. El riesgo de accidente cerebrovascular entre las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados se incrementa con la edad, desde 3,4 episodios por 100.000 mujer-años en las adolescentes hasta 64,4 episodios por 100.000 mujer-años en las mujeres de entre 45 y 49 años.⁷² En un estudio reciente de casos y controles, los investigadores observaron que la utilización de anticonceptivos hormonales combinados por parte de mujeres que padecían migrañas con aura incrementaba sinérgicamente el riesgo de accidente cerebrovascular.⁵⁴ Por el contrario, la utilización de anticonceptivos hormonales combinados por parte de mujeres que padecían migrañas sin aura no incrementó el riesgo por encima del valor basal. Aunque los episodios cerebrovasculares son poco frecuentes entre mujeres que padecen migrañas con aura y que utilizan AOC, las consecuencias de un accidente cerebrovascular pueden ser tan catastróficas como para que los médicos consideren la posibilidad de utilizar en este tipo de pacientes solamente anticonceptivos a base exclusivamente de progestágeno o anticonceptivos intrauterinos. Según los USMEC, los anti-

conceptivos que contienen estrógenos están contraindicados (categoría 4) en mujeres que sufren migrañas con aura, y su administración debe ser interrumpida en mujeres con migraña sin aura en caso de que aparezcan síntomas propios del aura. Cabe destacar que algunos especialistas en cefaleas están proponiendo en la actualidad que las formulaciones modernas de AOC en muy bajas dosis (p. ej., los AOC que solo contienen 10 µg de estradiol) pueden ser seguras e incluso útiles para prevenir las migrañas relacionadas con la menstruación en pacientes que sufran migrañas, pero que no padezcan ninguna otra enfermedad, sean normotensas y no fumen.³⁵⁴ La utilización de métodos a base exclusivamente de progestágeno o de DIU en mujeres con migrañas con o sin aura no está contraindicada (categoría USMEC 1).⁹

Anticoncepción hormonal en mujeres con lupus eritematoso sistémico

Aunque una anticoncepción eficaz es importante para las mujeres que padecen lupus, los médicos raramente prescriben anticonceptivos orales combinados con estrógeno y progestágeno a estas mujeres, por temor a incrementar la actividad de la enfermedad y a que se produzcan episodios de trombosis. No cabe duda de que las mujeres con LES presentan un riesgo elevado de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y TEV, especialmente en presencia de anticuerpos antifosfolipídicos.³⁵⁵⁻³⁵⁷ Antes de iniciar un tratamiento anticonceptivo en mujeres con LES, se ha de constatar el grado de actividad de la enfermedad y la posible presencia de anticuerpos antifosfolipídicos y de trombocitopenia. La anticoncepción hormonal combinada está contraindicada en mujeres con LES y positividad en la determinación de anticuerpos antifosfolipídicos, debido al incremento del riesgo de tromboembolia venosa y arterial (categoría USMEC 4). En otras pacientes con LES, la utilización o no utilización de anticonceptivos hormonales combinados depende de la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular (p. ej., edad avanzada, tabaquismo, hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia), y está encuadrada dentro de la categoría 2 de los USMEC. El uso de AOC no parece que incremente la actividad de la enfermedad en mujeres en que la enfermedad está inactiva o estabilizada.³⁵⁸ Aunque se considera que los métodos basados exclusivamente en progestágenos no incrementan el riesgo de TEV, todos ellos se encuentran clasificados dentro de la categoría 3 (los riesgos son mayores que los beneficios) para mujeres con LES y anticuerpos antifosfolipídicos. Esto se debe a que estas pacientes son bastante propensas a las TEV, y en un ensayo clínico controlado y aleatorizado, dos mujeres en esta situación y tratadas con PPS sufrieron episodios trombóticos.^{359,360} Aunque la clasificación en la categoría 3 también afecta al DIU LNG, las concentraciones sistémicas de fármaco cuando se utiliza este método son mínimas. Para otras pacientes con LES, pero sin anticuerpos antifosfolipídicos, los métodos a base exclusivamente de progestágeno se encuadran en la categoría 2 de los USMEC. No existe restricción alguna para la utilización del DIU de cobre en mujeres con LES y anticuerpos antifosfolipídicos. En las mujeres con trombocitopenia, es preferible el DIU LNG en lugar del DIU de cobre. Muchas mujeres con LES están sometidas a tratamientos inmunodepresores y, en el pasado, existió una cierta controversia sobre la utilización de DIU en mujeres inmunodeprimidas. Sin embargo, la inmunodepresión ya no se considera una contraindicación para la utilización de DIU.^{361,362}

Anticoncepción hormonal en mujeres con anemia falciforme

Al igual que ocurre en los embarazos de mujeres con LES, la morbilidad y la mortalidad materna y fetal son mayores en los embarazos de mujeres con anemia falciforme. Ha existido controversia sobre la seguridad de los anticonceptivos hormonales en mujeres con anemia falciforme homocigótica (SS).³⁶³ Esta cuestión solo se ha abordado en un pequeño ensayo clínico controlado, aleatorizado y con diseño cruzado. Cada 3 meses se

inyectaron a 25 pacientes por vía intramuscular AMPAP o solución salina como placebo. Las pacientes del grupo de AMPAP presentaron menor tendencia a experimentar los episodios de dolor propios de la anemia falciforme (OR, 0,23; IC del 95%, 0,05-1,02).³⁶⁴ No se ha llevado a cabo ningún estudio aleatorizado sobre los productos que contienen estrógenos.³⁶⁵ Estos datos, aunque limitados, indican que el AMPAP y otros métodos a base exclusivamente de progestágeno constituyen una opción anticonceptiva segura para mujeres con anemia falciforme.³⁶³

No se ha llevado a cabo ningún estudio bien controlado para determinar si el riesgo de TEV en mujeres con anemia falciforme que utilizan anticonceptivos orales es mayor que en otras mujeres tratadas también con anticonceptivos orales combinados. No obstante, en un pequeño estudio de casos y controles llevado a cabo en EE. UU. se observó que la utilización de AOC iba asociada a una elevación no significativa del riesgo de TEV.³⁶⁶ En estudios transversales de mujeres con anemia falciforme no se han observado diferencias en los marcadores de activación plaquetaria, generación de trombina, fibrinólisis o deformabilidad eritrocítica entre las usuarias de métodos anticonceptivos orales combinados, de métodos a base exclusivamente de progestágeno, y las que no utilizaban ningún método anticonceptivo.³⁶⁷ De acuerdo con estas observaciones, con estudios sobre mujeres embarazadas con anemia falciforme y con pequeños estudios observacionales de mujeres con anemia falciforme que utilizaban AOC, así como sobre la base de consideraciones teóricas, los USMEC llegan a la conclusión de que el embarazo supone un mayor riesgo para estas mujeres que la utilización de anticonceptivos que contengan estrógenos.⁹ Sin embargo, esta recomendación no es válida si la mujer presenta al mismo tiempo factores de riesgo cardiovascular o hipertensión pulmonar, una complicación propia de la anemia falciforme.

Aunque no existe evidencia publicada sobre la utilización de DIU entre mujeres con anemia falciforme, no existen grandes dudas sobre su seguridad en esta población de mujeres. No hay en la actualidad datos que avalen la limitación del uso de los DIU por parte de las mujeres con anemia falciforme.³⁶³ Los USMEC clasifican el DIU LNG en la categoría 1, y añaden que no existen restricciones para la utilización de este método en mujeres con anemia falciforme. El DIU de cobre se encuadra dentro de la categoría 2, en la que los beneficios tienen más peso que los riesgos, debido al teóricamente posible incremento de pérdidas de sangre durante la menstruación.

Anticoncepción hormonal en la depresión

La depresión y las alteraciones del estado de ánimo son extremadamente frecuentes entre las mujeres en edad fértil.¹²⁸ Hay que tener en consideración el impacto de los anticonceptivos hormonales sobre el estado de ánimo y los posibles efectos del tratamiento antidepresivo sobre la eficacia anticonceptiva. Las mujeres con depresión pueden utilizar cualquier método anticonceptivo, sin que exista contraindicación alguna (categoría USMEC 1).⁹ No existen datos que indiquen que los anticonceptivos hormonales, AMPAP incluido, puedan perjudicar al estado de ánimo de ninguna mujer, padezca esta depresión basal o no.^{127,368} Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y los inhibidores de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina, los antidepresivos utilizados con más frecuencia, no parece que presenten interacciones con los anticonceptivos hormonales.^{369,370} Por el contrario, en un ensayo clínico se ha observado que la hierba de San Juan, un producto utilizado en fitoterapia e inductor de enzimas hepáticas, incrementa el metabolismo de progestágenos y estrógenos, adelanta el sangrado y aumenta la probabilidad de ovulación en mujeres tratadas con AOC.^{371,372} Por ello, la utilización concomitante de hierba de San Juan y de anticonceptivos hormonales combinados, PPS o implantes de etonogestrel se encuadra dentro de la categoría 2 de los USMEC.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

19

Patología testicular

ALVIN M. MATSUMOTO Y BRADLEY D. ANAWALT

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Anatomía funcional e histología, 669

Desarrollo del testículo, 673

Fisiología adulta, 675

Hipogonadismo masculino, 690

PUNTOS CLAVE

- Los testículos son cruciales para el desarrollo normal de los genitales internos y externos del feto; para las características sexuales secundarias, la función sexual y el inicio de la espermatogénia durante la pubertad; y para el desarrollo y mantenimiento del fenotipo, la función sexual y la fertilidad en el hombre adulto.
- Un conocimiento adecuado de la anatomía, la fisiología y la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-testicular constituye la base para poder comprender las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de los principales trastornos de la función testicular, la carencia androgénica y la infertilidad.
- El hipogonadismo masculino es un síndrome clínico que surge porque los testículos no pueden producir cantidades adecuadas de testosterona (carencia androgénica) y espermatozoides, o por una alteración aislada de la espermatogénia.
- Las consecuencias de la carencia androgénica varían dependiendo del estadio del desarrollo sexual. En el feto, la carencia androgénica provoca el desarrollo de unos genitales ambiguos; en el niño retrasa la pubertad o produce eunucoidismo; y en los adultos causa disfunción sexual, ginecomastia, infertilidad y cambios en la composición del organismo, la masa y la fuerza musculares, y la densidad y la fuerza óseas, que pueden tener consecuencias muy marcadas sobre la salud de una persona.
- El hipogonadismo masculino es común, pero el diagnóstico solo debe hacerse en hombres con síntomas y signos de carencia androgénica y concentraciones de testosterona sérica consistentemente bajas, en ausencia de condiciones que supriman transitoriamente la testosterona.
- En hombres con concentraciones séricas bajas de testosterona total y condiciones que alteran la globulina transportadora de hormonas sexuales, es útil una evaluación de la testosterona libre en el suero.
- En hombres con hipogonadismo, las concentraciones de gonadotropinas deben medirse para distinguir entre hipogonadismo primario y secundario.
- El hipogonadismo primario se asocia con infertilidad que no puede ser tratada con terapia médica.
- Los hombres con hipogonadismo secundario deben ser evaluados para causas de disfunción hipotalámica o hipofisaria, como hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, masas en la silla turca y síndromes de sobrecarga de hierro.
- La terapia sustitutiva de gonadotropina generalmente mejora la espermatogénia y la fertilidad en hombres con hipogonadismo secundario.
- Antes de iniciar el reemplazo de testosterona en hombres con obesidad o síndrome metabólico, con concentraciones séricas bajas de testosterona y síntomas de una posible carencia androgénica, es importante iniciar cambios en el estilo de vida para bajar de peso. Los fármacos que podrían suprimir el eje hipotalámico-hipofisario-testicular deben ser suspendidos, si es posible.
- Durante el tratamiento con testosterona hay que vigilar su eficacia y seguridad.

Los testículos cumplen funciones fisiológicas cruciales durante varias etapas del desarrollo. Durante las fases iniciales de la vida fetal, es necesario que los testículos fetales sintetizen testosterona y hormona antimülleriana (AMH) para que se diferencien y se desarrollen los genitales internos y externos masculinos normales. Durante la pubertad se requiere la activación del eje hipotalámico-hipofisario-testicular y la síntesis de testosterona para que induzcan los caracteres sexuales masculinos secundarios (adultos), estimulen la función sexual y pongan en marcha la producción espermática. En los adultos se necesita que los testículos produzcan testosterona para poder mantener los caracteres masculinos adultos (virilización), la función sexual, la espermatogénia y la capacidad de fecundación. Por consiguiente, los trastornos testiculares pueden inducir anomalías en

el desarrollo y la función sexuales, el hábito y la función corporales, y la fertilidad, que repercuten profundamente sobre la salud y el bienestar.

Los trastornos de los testículos son comunes. El síndrome de Klinefelter es la anomalía cromosómica sexual humana más común y la causa más común de hipogonadismo primario. Ocurre en 1 de cada 500 hasta 600 nacimientos de varones.^{1,2} Las anomalías aisladas de la producción espermática representan las principales causas de infertilidad masculina, que afecta aproximadamente al 5-6% de los hombres (por lo demás sanos) en edad reproductiva.³ Los trastornos testiculares causantes de carencia de testosterona pueden producir una disminución de la libido (interés y deseo sexuales), disfunción eréctil, ginecomastia (aumento de tamaño benigno de las mamas) y disminu-

ción de la masa ósea (osteoporosis), alteraciones todas ellas que son frecuentes en los hombres, especialmente con la edad. Por último, las alteraciones de la función hipotálamico-hipofisario-testicular se asocian a menudo a trastornos sistémicos crónicos, síndromes de emaciación, obesidad mórbida, consumo crónico de determinados fármacos (p. ej., opioides y glucocorticoides) y el envejecimiento. Estas circunstancias producen a menudo una carencia de testosterona que, si es intensa y prolongada, puede contribuir a la aparición de manifestaciones clínicas y morbilidad.^{4,5}

El tratamiento de los trastornos testiculares conlleva en muchos casos una mejora clínica significativa de la capacidad funcional y la calidad de vida. En chicos prepúberes y adultos con carencia grave de testosterona, el tratamiento con testosterona induce transformaciones espectaculares en la composición y la función del organismo.⁶ En los hombres con niveles bajos de testosterona sérica, infertilidad y alteración de la espermatogénia debida a la deficiencia de gonadotropina, la terapia de reemplazo de gonadotropinas generalmente aumenta la producción espermatógena y testosterona y restaura la fertilidad. Por último, los avances en las técnicas de reproducción asistida (TRA) han permitido que hombres con trastornos testiculares que hasta ahora eran infértiles puedan tener hijos. Por ejemplo, aunque en otros tiempos se creía que los hombres con síndrome de Klinefelter y azoospermia (ausencia de espermatozoides en su eyaculado) padecían infertilidad intratable, la extracción de espermatozoides testicular (TESE) mediante técnicas de microcirugía combinada con la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (IICE) puede permitir que algunos de ellos puedan ser padres.⁷

Anatomía funcional e histología

Testículos

Los testículos adultos son órganos pares, de forma ovoide, que cuelgan del conducto inguinal por el *cordón espermático* (formado por un pedículo neurovascular, el conducto deferente y el músculo cremáster); se encuentran fuera de la cavidad abdominal, en el interior del escroto. El testículo izquierdo desciende en el escroto algo más que el derecho en el 60% de los hombres, aproximadamente, y el testículo derecho desciende más en el 30% de los hombres, aproximadamente. Cada testículo tiene un volumen de 15-30 ml, una longitud de 3,5-5,5 cm y una anchura de 2-3 cm.^{8,9}

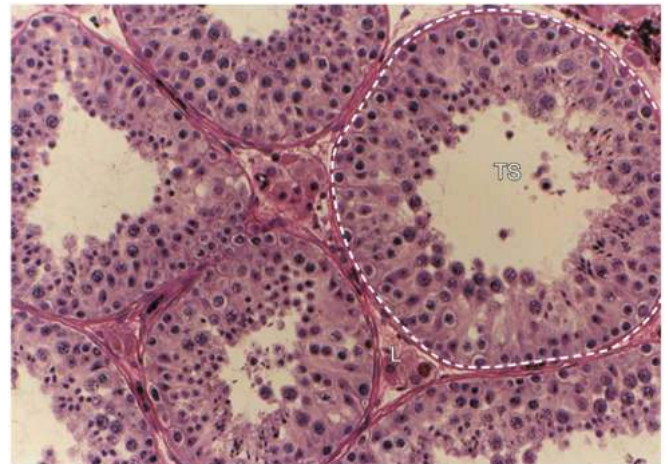
El testículo comprende dos compartimentos estructural y funcionalmente distintos: el *compartimento de los túbulos seminíferos*, que está formado por células de Sertoli y células germinales en desarrollo, en distintos estadios de espermatogénia, y representa el 80-90% del volumen testicular, y el *compartimento intersticial*, que está formado por células de Leydig que secretan testosterona, la principal hormona esteroidea sexual masculina, y por células mioideas peritubulares, fibroblastos, células neurovasculares y macrófagos¹⁰ (fig. 19.1). Dado que las células germinales constituyen la mayor parte del volumen testicular, el tamaño reducido de los testículos suele ser un indicio de alteración importante de la espermatogénia.

El testículo está rodeado por una cápsula fibrosa, la *túnica albugínea*. Unos tabiques fibrosos que nacen de la túnica albugínea dividen el parénquima testicular en una serie de lóbulos. El aporte de sangre arterial de los testículos procede fundamentalmente de las arterias testiculares (espermáticas internas) que nacen de la aorta abdominal y descienden a través del conducto inguinal, dentro del cordón espermático. La irrigación colateral procede de las arterias cremastérica y deferente. Esta irrigación colateral permite que el testículo sobreviva tras la ligadura de la arteria testicular que se realiza durante la fijación quirúrgica al escroto de un testículo alto que no ha descendido (orquiopexia). Sin embargo, la torsión del cordón espermático, conocida como *torsión testicular*, estrangula el aporte sanguíneo al testículo y produce necrosis e infarto testiculares al cabo de 6-8 h, razón por la que esta circunstancia representa una urgencia

quirúrgica.¹¹ Un testículo con una *deformidad en badajo* (es decir, que no está unido a la pared escrotal) es más propenso a la torsión testicular. El drenaje linfático de los testículos sigue las arterias testiculares hasta los ganglios linfáticos periaórticos; esta es una ruta habitual para las metástasis del cáncer testicular.

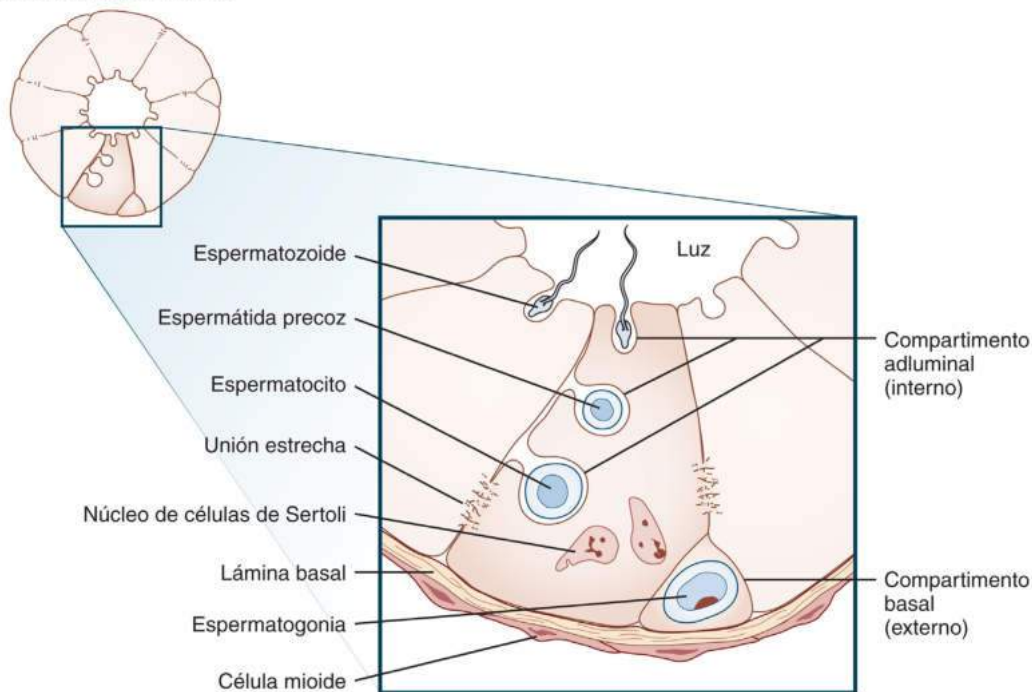
Una red de venas que forman el plexo pampiniforme permite el drenaje venoso de los testículos. El plexo pampiniforme se une a la vena testicular (espermática interna). La vena testicular derecha drena en la vena cava inferior, y la vena testicular izquierda desemboca perpendicularmente en la vena renal izquierda. Las venas testiculares disponen de válvulas unidireccionales que impiden el flujo retrógrado de la sangre hacia el escroto. Se puede producir una dilatación anormal del plexo venoso que drena el testículo, denominada *varicocele*, si las válvulas son defectuosas o no se han formado, o si se produce una compresión venosa extrínseca que impide un drenaje venoso normal.¹² El aumento de la presión como consecuencia del reflujo de la sangre y la alteración de la regulación térmica pueden contribuir a la disfunción testicular que se puede observar en un varicocele. El 98% de los varicoceles se producen en el escroto izquierdo, debido posiblemente a una ausencia o un defecto de las válvulas de la vena testicular izquierda. En caso de un varicocele unilateral derecho prominente o de un varicocele de nueva aparición en cualquiera de ambos lados hay que descartar una obstrucción venosa por una neoplasia maligna abdominal o pélvica (p. ej., nefrocarcinoma renal) o una adenopatía; un varicocele derecho crónico puede ser también indicio de *situs inversus*. En contadas ocasiones, una anomalía anatómica de la arteria mesentérica superior que comprime la vena renal izquierda produce un varicocele izquierdo; es lo que se conoce como *síndrome del cascaneceles*.

Dado que los testículos se encuentran fuera de la cavidad abdominal, están expuestos a una temperatura aproximadamente 2 °C menor que la corporal central. La posición de los testículos dentro



• **Figura 19.1** Microfotografía óptica de los compartimentos intersticial y de los túbulos seminíferos del testículo humano. El compartimento de los túbulos seminíferos (TS) representa la mayor parte del testículo y está constituido por células germinales en desarrollo, rodeadas por células de Sertoli. La lámina basal de los túbulos seminíferos está tapizada por espermatogonias, en las capas medias de los túbulos se observan espermatozoides en distintos estadios de desarrollo, y en la zona luminal de los túbulos seminíferos hay espermátidas en diferentes estadios de maduración. Dentro de cada túbulo hay células germinales en distintas fases de espermatogénia. En el compartimento intersticial se observan tres agrupaciones prominentes de células de Leydig (L) enclavadas entre los túbulos seminíferos, células mioideas peritubulares en el seno de la lámina basal de los túbulos, y vasos sanguíneos y macrófagos dispersos. (Tomado de Matsumoto AM. Spermatogenesis. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996:359-384.)

Corte transversal de un túbulo seminífero



• **Figura 19.2** Diagrama esquemático de las células del túbulo seminífero (*parte superior*). El túbulo seminífero está constituido por células de Sertoli que rodean las células germinales en desarrollo (*centro*). Las células de Sertoli se extienden desde la lámina basal hasta la luz tubular. Uniones estrechas entre células de Sertoli contiguas separan el túbulo seminífero en dos compartimentos, basal y adluminal, y constituyen la base anatómica de la barrera hematotesticular (*parte inferior*). El compartimento basal, que contiene espermatogonias revistiendo la lámina basal y células mioide peritubulares, está expuesto al compartimento intersticial, que contiene células de Leydig y vasos sanguíneos que suministran reguladores endocrinos de la función testicular (p. ej., gonadotropinas). El compartimento adluminal contiene espermatocitos en desarrollo, espermatidas y espermatozoides maduros que son liberados a la luz del túbulo seminífero. (Tomado de Matsumoto AM. The testis. In: Felig P, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:635–705.)

del escroto y la temperatura testicular están reguladas por el músculo cremáster. Este se contrae cuando se necesita más calor, acortando el cordón espermático y acercando el testículo al abdomen; cuando hay que reducir la temperatura, el músculo se relaja y el testículo desciende hacia el escroto. Además, el plexo venoso pampiniforme produce un mecanismo de intercambio térmico a contracorriente que permite enfriar el testículo al rodear la arteria testicular con sangre venosa más fresca. Para conseguir una espermatogonia normal es importante mantener una temperatura testicular ligeramente inferior a la temperatura corporal central. La exposición de los testículos a temperaturas superiores, como cuando estos no descienden normalmente al escroto (*criptorquidia*) o cuando se produce una exposición a un calor externo excesivo a causa del uso frecuente y prolongado de baños calientes, puede alterar la espermatogonia.

Túbulos seminíferos

Los túbulos seminíferos contienen un epitelio formado por células de Sertoli que rodean y sustentan las células germinales que experimentan una diferenciación y un desarrollo progresivos para formar los espermatozoides maduros. Una vez que son liberados a la luz tubular, los espermatozoides maduros son transportados por los túbulos seminíferos (que miden hasta 70 cm de longitud y están muy enrollados en el interior de los lóbulos testiculares) hasta la *rete testis*, los conductos eferentes, el epidídimo y, finalmente, el conducto deferente para su eyaculación. Los túbulos seminíferos están rodeados por una lámina basal formada por una matriz extracelular que los separa del compartimento intersticial,

proporciona integridad estructural a los túbulos y regula la función de las células que están en contacto con ella. Al examen histológico del corte transversal de una muestra de biopsia testicular se observan numerosos túbulos seminíferos diferentes rodeados por la lámina basal y grupos de células de Leydig en el compartimento intersticial entre los túbulos¹⁰ (v. fig. 19.1).

Las células de Sertoli se extienden desde la lámina basal hasta la luz de los túbulos, y las adyacentes envuelven y actúan como un almacén estructural para las células germinales que se están diferenciando en el interior del túbulo⁹ (fig. 19.2). A lo largo de la lámina basal, en la periferia de los túbulos, existen células madre espermatógenas indiferenciadas, denominadas *espermatogonias*, entremezcladas con las células de Sertoli. Las células de Sertoli adyacentes rodean las espermatogonias y forman complejos de unión especializados o uniones estrechas que dividen el túbulo seminífero en un *compartimento basal*, en el que se encuentran las espermatogonias, y un *compartimento adluminal*, ocupado por las células germinales en proceso de diferenciación. Las uniones estrechas entre las células de Sertoli impiden el paso de moléculas de gran tamaño, esteroides e iones al interior del túbulo seminífero y constituyen la base citológica de la *barrera hematotesticular*, análoga a la hemoencefálica. En el compartimento adluminal, los *espermatocitos* formados a partir de las espermatogonias en el compartimento basal experimentan una meiosis y forman las *espermatidas*, que maduran progresivamente (*espermioogonia*); las células germinales más maduras ocupan las posiciones más cercanas a la luz, hasta que los espermatozoides maduros son liberados a la luz tubular (*espermioación*).

Debido a la barrera hematotesticular, solo las células de Sertoli y las espermatogonias están directamente expuestas a la regulación endocrina y paracrina de la circulación y las células del compartimento intersticial, respectivamente. Las células de Sertoli necesitan sintetizar y secretar muchas sustancias, algunas de las cuales se encuentran en la circulación pero no están al alcance de las células germinales en desarrollo del compartimento adluminal, para poder nutrirse y regular la espermatogonia. Las células de Sertoli contienen receptores para la hormona estimulante del folículo (FSH) y los andrógenos, y median la regulación de la espermatogonia por la FSH y la testosterona circulantes sintetizadas localmente por las células de Leydig en respuesta al estímulo de la hormona luteinizante (LH) circulante. Las células de Sertoli producen componentes de la matriz extracelular y AMH, provocan la regresión de los conductos de Müller y previenen el desarrollo de los órganos sexuales accesorios femeninos en el feto masculino e inhibina B, que es el contribuyente testicular más importante a la supresión de la FSH por retroalimentación negativa.

Espermatogonia

En los hombres, el proceso de la espermatogonia del testículo mantiene un índice de producción de unos 120 millones de espermatozoides maduros por día (aproximadamente 1.000 por cada latido cardíaco).¹³ La espermatogonia, o proceso mediante el que las células madre (espermatogonias) se diferencian en espermatozoides maduros, se divide en tres fases funcionalmente diferentes: 1) la *fase mitótica* o *proliferativa*, durante la que la mayoría de las espermatogonias entran en mitosis para renovar la reserva de células madre y una minoría experimenta una diferenciación adicional para producir espermatozoides; 2) la *fase meiótica*, durante la que los espermatozoides experimentan sucesivas divisiones meióticas para producir células germinales haploides (espermátidas), y 3) la *espermioogonia*, durante la que las espermátidas redondas e inmaduras se diferencian en espermatozoides maduros^{10,14} (fig. 19.3).

Fase proliferativa

Atendiendo al patrón y la tinción de la cromatina, las espermatogonias pueden clasificarse en espermatogonias A oscuras (A_d), espermatogonias A pálidas (A_p) o espermatogonias B. Debido a su índice mitótico relativamente bajo, se cree que las espermatogonias A_d son las espermatogonias madre. Las espermatogonias A_d son relativamente resistentes a las agresiones externas (p. ej., a radiaciones ionizantes), y como respuesta a esas agresiones experimentan una proliferación mitótica. Sin embargo, una depresión marcada o total de las espermatogonias A_d , como la que se produce con dosis elevadas de rayos X o por un compromiso vascular, provoca un deterioro irreversible o una pérdida de la producción espermática.

Un número reducido de espermatogonias A_d experimentan divisiones mitóticas para formar espermatogonias A_p y posteriormente espermatogonias B. En los seres humanos, la tasa de formación de espermatogonias B es bajo, de manera que solo un número reducido de espermatogonias B son capaces de entrar en meiosis y experimentar una diferenciación adicional.¹⁵ Esta tasa limita la eficiencia de la espermatogonia en los seres humanos. Las espermatogonias B son las células germinales más sensibles a los efectos de las radiaciones ionizantes, y su número disminuye tras la radiación de los testículos.¹⁶

Las espermatogonias B que desembocan en una diferenciación adicional experimentan una división mitótica para formar espermatozoides *preleptoteno* o en *reposo*, que entran en una fase meiótica prolongada de 24 días de duración. Las espermatogonias no se separan completamente tras la mitosis (*citocinesis incompleta*). Algunos grupos de espermatogonias permanecen conectados mediante puentes citoplásmicos, formando un sincitio, y experimentan meiosis y espermiogonia al mismo tiempo.

Fase meiótica

Los espermatozoides primarios preleptoteno contienen un complemento diploide de cromosomas (46 cromosomas o 2N, donde N representa el número de cromosomas haploides) y son las últimas células germinales que sintetizan ADN. Los espermatozoides preleptoteno experimentan una ronda inicial de división meiótica (*meiosis I*), que dura más de 2 semanas, para formar espermatozoides secundarios que contienen un complemento haploide de cromosomas (1N). Los espermatozoides secundarios, que aparecen únicamente durante unas 8 h, experimentan una segunda división meiótica (*meiosis II*) para formar espermátidas haploides.

En el 0,7% de los nacidos vivos y el 50% de los abortos en el primer trimestre se produce una segregación incorrecta de los cromosomas (*no disyunción meiótica*) que da lugar a un número anormal de cromosomas (*aneuploidía*).^{17,18} El síndrome de Klinefelter se asocia clásicamente con un cariotipo 47,XXY causado por la no disyunción meiótica paterna en el 50% de los casos.^{19,20}

Espermioogonia

La fase final de la espermatogonia consiste en la maduración de las espermátidas, que pasan de ser redondas a alargadas y posteriormente maduran formando los espermatozoides; este proceso, conocido como espermiogonia, va seguido de la liberación de espermatozoides a la luz de los túbulos seminíferos (espermiación). Los principales cambios que se producen durante la espermiogonia consisten en la formación de la cabeza del espermatozoide con condensación de los cromosomas (ADN y nucleoproteínas) y la formación de la *caperuza acrosómica*, que contiene las enzimas proteolíticas necesarias para que el espermatozoide penetre en el óvulo; la formación de la cola del espermatozoide o *flagelo* (que apunta hacia la luz), que permite su movilidad; la supresión por fagocitosis del exceso de citoplasma de la espermátida (conocida como el *cuerpo residual*) por las células de Sertoli; y la liberación de espermatozoides maduros a la luz. La maduración progresiva de las espermátidas se acompaña de un desplazamiento progresivo de las espermátidas más maduras hacia la luz del túbulo seminífero. Bajo la regulación de la FSH y de la testosterona intratesticular, las células de Sertoli nutren la espermiogonia apoyando la maduración de las espermátidas.

Pérdida de las células germinales

En comparación con la mayoría de las demás especies, la espermatogonia demuestra una eficiencia relativamente baja en los seres humanos, y la degeneración y pérdida de las células germinales que se observan predominantemente durante la mitosis y la meiosis son los principales factores que contribuyen a la escasa eficiencia de la producción espermática.²¹ Grados significativos de degeneración de células germinales que ocurren durante la meiosis dan como resultado una pérdida de aproximadamente el 60% durante la formación de espermátidas de espermatozoides preleptoteno. A medida que los hombres envejecen, aumenta la degeneración de células germinales, que puede dar lugar a una menor producción espermática diaria. Se cree que esta degeneración de las células germinales evita que sigan desarrollándose células germinales anormales, lo que actúa como un mecanismo importante de control de calidad.

Organización de la espermatogonia

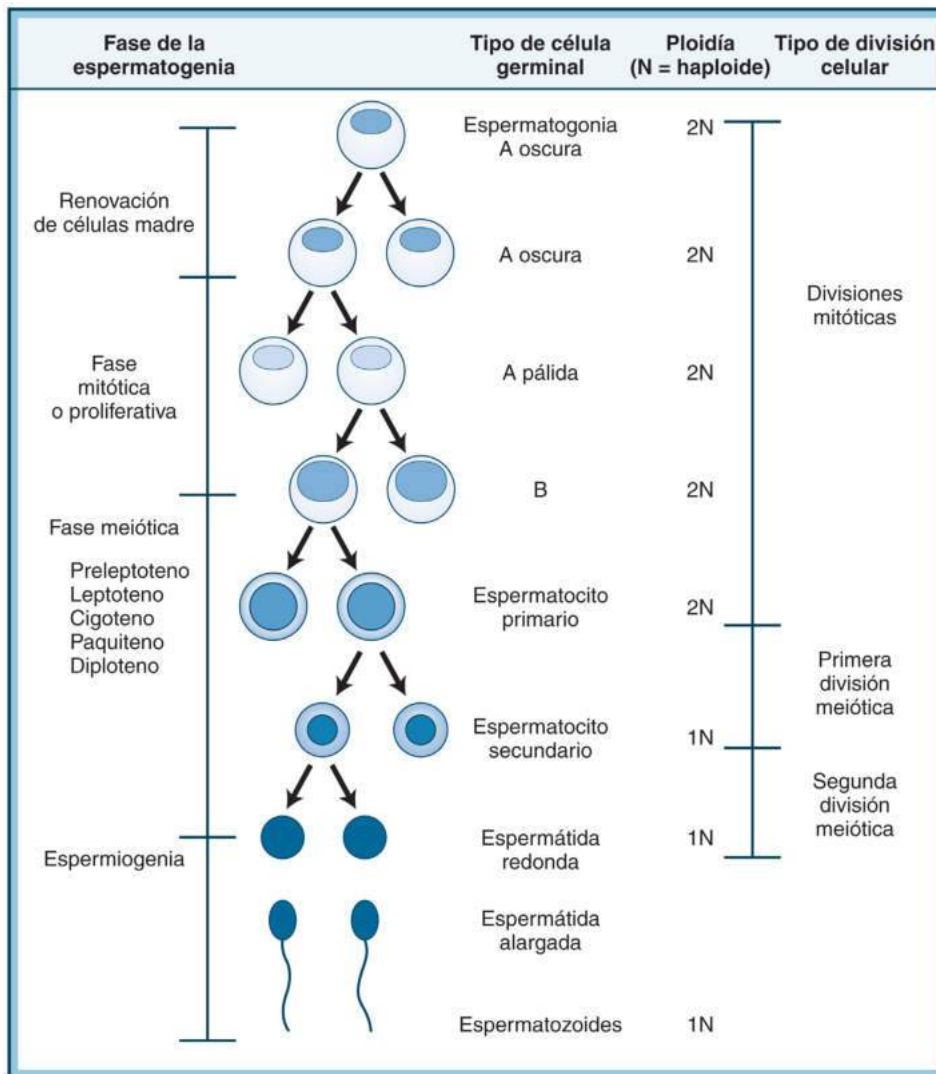
El examen histológico de un corte transversal de testículo humano revela que las células germinales en fases concretas de desarrollo se agrupan en seis asociaciones celulares, conocidas como *estadios*, que constituyen en conjunto un *ciclo* completo de espermatogonia. En la mayoría de los mamíferos, estos estadios se organizan secuencialmente a lo largo del eje longitudinal de los túbulos, de manera que todas las células germinales presentes en un corte transversal de un túbulo se encuentran en el mismo estadio de espermatogonia.^{22,23} Por el contrario, en un corte transversal de testículo humano pueden aparecer de forma variable tres o más estadios diferentes de un mismo ciclo. Aunque algunos autores han propuesto la existencia de un patrón helicoidal de estadios a lo largo del túbulo para explicar esta disposición aparentemente caótica, otros autores no han podido confirmar esta hipótesis.

En los seres humanos, el tiempo para completar la espermatogenia (a partir de las espermatogonias A_p hasta la liberación de los espermatozoides maduros) dura 74 ± 4 días.²⁴ El tránsito epididimario de los espermatozoides dura entre 12 y 21 días, aproximadamente.²⁵ Por consiguiente, las agresiones testiculares externas (p. ej., radiaciones ionizantes) o la inducción de una carencia gonadótropa (p. ej., por tratamientos anticonceptivos hormonales masculinos) que inhiben el desarrollo precoz de las células germinales y reducen la espermatogenia no se traduce en una disminución del número de espermatozoides en el eyaculado hasta 3 meses después o más.

Transporte del espermia y fecundación

Los espermatozoides maduros liberados a la luz del túbulo seminífero son transportados a la *rete testis*, los conductos eferentes de los testículos y posteriormente a la cabeza del epidídimo, fundamentalmente por un

mecanismo de contracciones peristálticas y flujo de líquido intratubular. En el epidídimo, el espermia experimenta modificaciones bioquímicas y funcionales que dan lugar a la capacidad para la motilidad anterógrada sostenida. Después de la eyaculación, desde los conductos deferentes y el pene hasta el aparato reproductor femenino, los espermatozoides humanos interactúan con los productos de secreción uterinos y se someten a *capacitación* en el útero; las alteraciones bioquímicas resultantes en el casquete acrosómico aumentan la fluidez de la membrana del espermia, la entrada de calcio y la motilidad de los espermatozoides («hiperactivación»), de modo que los espermatozoides adquieren la capacidad de fecundar un óvulo.^{26,27} Tras la capacitación, cuando el espermatozoide encuentra un óvulo en la ampolla de la trompa de Falopio, el espermatozoide se une al huevo y libera hialuronidasa para poder atravesar la zona pelúcida que rodea el óvulo, un proceso conocido como *reacción del acrosoma*. Seguidamente se produce la fertilización al fusionarse las membranas plasmáticas del espermatozoide y el óvulo.

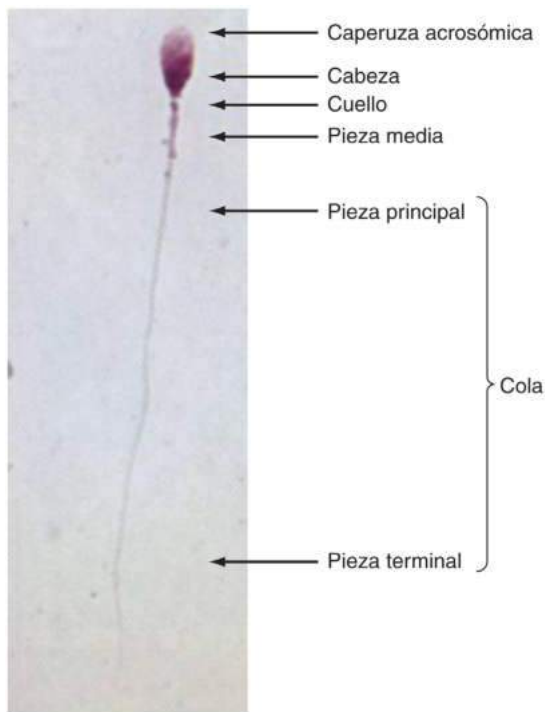


• **Figura 19.3** Diagrama esquemático de la espermatogenia humana. Las células madre espermatogoniales se renuevan por división mitótica. Al comienzo de la espermatogenia, algunas espermatogonias se diferencian en espermatocitos primarios, que contienen un número diploide de cromosomas ($2N = 46$ cromosomas). A continuación, los espermatocitos primarios sufren dos divisiones meióticas sucesivas y forman las espermátidas, que contienen un número haploide de cromosomas ($1N = 23$ cromosomas). Las espermátidas experimentan un proceso de espermiogenia de espermátidas redondas a alargadas y forman los espermatozoides maduros, que contienen también un número haploide de cromosomas. (Modificado de Matsumoto AM. Spermatogenesis. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996:359–384.)

Espermatozoides

Desde el punto de vista morfológico, la mayoría de los espermatozoides humanos eyaculados están constituidos por una cabeza ovalada que contiene cromatina condensada y nucleoproteínas; una caperuza acrosómica que cubre aproximadamente los dos tercios anteriores de la cabeza; un cuello corto que contiene los centriolos, que son importantes para la inserción de la cola y la escisión del cigoto tras la fertilización; una pieza media que está constituida por filamentos axiales rodeados por una espiral de mitocondrias que contienen enzimas oxidativas que proporcionan energía para la motilidad; y una cola larga o flagelo que permite el avance progresivo normal de los espermatozoides¹⁰ (fig. 19.4). El flagelo consta de un esqueleto formado por microtúbulos, el *axonema*, que tiene una estructura característica formada por dos microtúbulos centrales rodeados por nueve microtúbulos dobles (patrón $9 \times 2 + 2$) que sirve de armazón para los complejos de proteínas motoras (es decir, los *brazos de dineína*).²⁸

En los seres humanos, el eyaculado tiene una concentración normal de espermatozoides de más de 15 millones/ml, de los cuales el 4% o más tienen un aspecto morfológico normal de acuerdo con unos criterios estrictos ($\geq 30\%$ según los criterios precedentes) y el 40% o más demuestran una motilidad total, de acuerdo con los criterios más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{29,30} Los hombres infértiles pueden presentar anomalías morfológicas de la cabeza de los espermatozoides (formas cónicas, amorfas o de doble cabeza) o de la cola (formas espiraladas) y una motilidad reducida o nula. Las alteraciones en los componentes estructurales o funcionales del axonema (p. ej., ausencia de los brazos de dineína) provocan anomalías en la motilidad, y la carencia de adenosina trifosfatasa de la dineína produce discinesia ciliar primaria (también denominado síndrome de cilios inmóviles), un síndrome asociado con enfermedad pulmonar, sinusitis recurrente y otitis media, así como con infertilidad masculina.³¹



• **Figura 19.4** Microfotografía óptica de un espermatozoide humano maduro eyaculado, compuesto por cabeza, cuello, pieza media y cola (piezas principal y terminal). (Tomado de Matsumoto AM. Spermatogenesis. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996:359-384.)

Intersticio

El compartimento intersticial del testículo contiene grupos de células de Leydig, las principales células productoras de esteroides sexuales del testículo, que representan solo un 5% del volumen testicular.^{23,32} (v. fig. 19.1). Las células de Leydig sintetizan testosterona, que actúa como un regulador paracrino en los túbulos seminíferos del testículo sobre las células de Sertoli más cercanas, estimulando la espermatogénia. La testosterona es secretada a los capilares testiculares adyacentes y pasa posteriormente a la circulación general para actuar como una señal endocrina sobre los órganos diana para los andrógenos de todo el organismo. Las células de Leydig producen también *factor similar a la insulina 3* (INSL3), una hormona peptídica de la familia de la relaxina-insulina, que desempeña un papel muy importante en la primera fase de descenso de los testículos del abdomen al escroto durante el proceso de desarrollo.³³ INSL3 puede ser también un importante regulador autocrino de las células de Leydig y un regulador paracrino directo de las células germinales.³⁴

Las células mioideas peritubulares, que rodean los túbulos seminíferos, son células contráctiles de tipo muscular liso que facilitan el transporte anterógrado de los espermatozoides y el líquido testicular en la luz tubular, aportan integridad estructural al túbulo, secretan componentes de la matriz extracelular y factores reguladores putativos como los de crecimiento, e intervienen en el metabolismo del retinol.^{23,35} Estas células contienen receptores de andrógenos (AR) y se cree que median algunos de los efectos paracrinos de la testosterona sobre las células de Sertoli del interior de los túbulos seminíferos, pero no se conoce bien la función exacta que desempeñan en la fisiología testicular humana.

El compartimento intersticial contiene además macrófagos que pueden regular la esteroidogénia de las células de Leydig mediante la secreción de citocinas y pueden intervenir en la fagocitosis de las células en proceso de degeneración y los restos necróticos. El intersticio contiene arteriolas y una red muy rica de capilares que permite el paso de la testosterona y otras sustancias a la circulación y la distribución de gonadotropinas circulantes (p. ej., LH y FSH).

Desarrollo del testículo

Desarrollo fetal

Durante la embriogénia, el cromosoma Y dirige el desarrollo del testículo a partir de un primordio indiferenciado que tiene la capacidad de desarrollarse y formar un testículo o un ovario.³⁶ El *gen SRY* (*región determinante del sexo del cromosoma Y*), que se encuentra en la región pseudoautosómica del cromosoma Y, codifica un factor de transcripción que incrementa la expresión de SRY-box 9 (*SOX9*), que a su vez regula la formación de las células de Sertoli y la diferenciación de los testículos. La expresión del *gen SRY* es activada por varios factores, como el factor esteroideogénico 1 y la proteína de unión al ADN GATA4.³⁷ El factor esteroideogénico 1 puede inducir también la expresión de *SOX9* con independencia de *SRY*. *SOX9* dirige la expresión de otros genes que son esenciales para inducir la diferenciación de los testículos, como el factor de crecimiento fibroblástico 9 (*FGF9*) y *AMH*, y para reprimir la diferenciación ovárica, como *WNT4* y *NROB1* (anteriormente denominado *DAX1*). En ausencia de *SRY* o de su acción, *SOX9* es reprimido por muchos factores, como la β -catenina, en cuyo caso se desarrollan las células foliculares y los ovarios.

Las células germinales primordiales se originan a partir del saco vitelino y migran hacia las crestas genitales. Junto con las células epiteliales y mesenquimatosas celómicas que se diferencian respectivamente en última instancia en las células de Sertoli y las células intersticiales (células de Leydig y células mioideas peritubulares), forman el *blastema genital* hacia la sexta semana de gestación. La ausencia de migración normal de algunas células germinales primordiales permite explicar la localización de las neoplasias de células germinales extragonadales

en los hombres bajo la influencia de productos génicos activados por *SRY*. Las células germinales primordiales son rodeadas por células de Sertoli primitivas, formando los cordones seminíferos o sexuales que finalmente se convierten en los túbulos seminíferos.

Bajo la influencia de la gonadotropina coriónica humana (hCG) materna en un primer momento y de la LH y la FSH de la hipófisis fetal en una etapa posterior, las células germinales, las células de Sertoli y las células de Leydig inmaduras experimentan un proceso de diferenciación, proliferación y organización. La síntesis de testosterona por las células de Leydig fetales aumenta progresivamente e induce el desarrollo del epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales a partir de los conductos de Wolff o mesonéfricos. La conversión de la testosterona en 5 α -dihidrotestosterona (DHT) en el conducto urogenital da lugar a la formación de la próstata a partir del seno urogenital, del pene a partir de los tubérculos y pliegues genitales, y del escroto a partir de la hinchazón urogenital.³⁸ En ausencia de la síntesis o la acción de la testosterona, se desarrollan los genitales internos y externos femeninos. La secreción de AMH por las células de Sertoli fetales induce la regresión de los conductos de Müller o paramesonéfricos e impide la formación del útero y las trompas de Falopio.

El desarrollo fenotípico masculino se completa hacia la semana 15.^a de gestación, después de lo cual se detiene la proliferación de las células de Sertoli y las de los germinales. Las células de Leydig producen testosterona en el tercer trimestre cuando aumenta la secreción de gonadotropina fetal, y esta fase de acción androgénica se requiere para alcanzar el tamaño normal del pene al nacer.

Descenso testicular

El testículo en desarrollo está unido al diafragma por el ligamento suspensorio craneal y anclado a la región inguinal por un ligamento caudal conocido como *gubernáculo*. El descenso del testículo tiene lugar en dos fases.³³ Durante la *fase transabdominal* inicial, el testículo desciende por el interior del abdomen hacia la región inguinal; esto tiene lugar entre la 10.^a y la 23.^a semana de gestación. Estudios en animales parecen indicar que el descenso testicular durante esta fase depende de dos procesos: 1) la regresión del ligamento suspensorio craneal, inducida por la testosterona, que permite que desciendan los testículos, y 2) un aumento del grosor del gubernáculo, que está controlado por la INSL3 y su receptor emparentado, el receptor peptídico 2 de la familia de la relaxina (RXFP2, también conocido como receptor 8 unido a la proteína G que contiene repeticiones ricas en leucina o receptor unido a la proteína G que influye en el descenso testicular). Durante la *fase inguinoescrotal*, que comienza entre la 26.^a y la 28.^a semana de gestación, el testículo desciende al escroto; este proceso está controlado en gran medida por los efectos que tiene la testosterona sobre el acortamiento y las contracciones del gubernáculo. Los efectos de la testosterona pueden estar mediados en parte por un neurotransmisor, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, que es liberado por el nervio genitofemoral. La falta de descenso testicular (criptorquidia) asociada a la carencia o resistencia a los andrógenos fetales, a la carencia de gonadotropina y a las mutaciones de *INSL3* o *RXFP2* parece confirmar la importancia que tienen la testosterona, las gonadotropinas y el INSL3 en el descenso de los testículos en los seres humanos.³⁴

El descenso testicular suele completarse (de manera que los testículos quedan totalmente dentro del escroto) entre el séptimo mes de gestación y el momento del nacimiento. Durante el descenso de los testículos se produce una herniación de la cavidad abdominal, o *proceso vaginal*, coincidiendo con la trayectoria del gubernáculo, que forman el anillo y el conducto inguinales y desciende junto con el testículo hacia el escroto. Cuando se desarrollan la pared y los músculos abdominales, los anillos inguinales se cierran y el proceso vaginal se oblitera formando la *túnica vaginal*, que cubre las partes anterior y lateral de los testículos. Un cierre incompleto del anillo inguinal predispone a la formación de una *hernia inguinal*, y una obliteración incompleta del proceso vaginal con acumulación de líquido seroso da lugar a la formación de

un *hidrocele*; cualquiera de estas alteraciones puede manifestarse como una masa escrotal.

Desarrollo posnatal

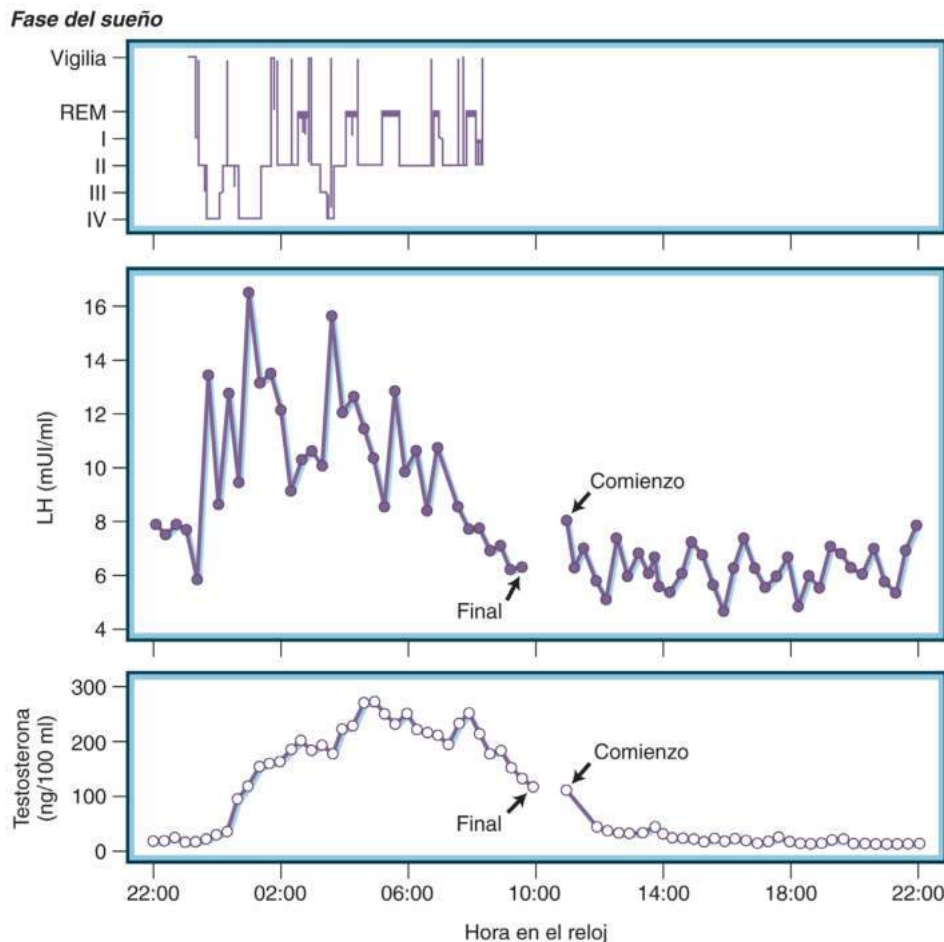
Durante la fase final de la gestación, el feto masculino está expuesto a concentraciones elevadas de estrógenos maternos procedentes de la placenta. Al disminuir esas concentraciones tras el nacimiento, el eje hipotalámico-hipofisario-testicular se libra de la supresión por retroalimentación negativa, lo que da lugar a una avalancha posnatal de gonadotropinas que estimulan la producción testicular de testosterona e inhibina B.

Las concentraciones de LH y testosterona empiezan a aumentar aproximadamente al cabo de una semana de vida y llegan a su valor máximo uno o dos meses después, alcanzando unas concentraciones equivalentes a las puberales, junto con un incremento del número de células de Leydig; posteriormente, descienden hasta alcanzar valores prepuberales hacia los 6 meses de vida. Los lactantes con insensibilidad total a los andrógenos que carecen de actividad androgénica debido a una mutación en AR (v. comentario más adelante) no muestran un incremento posnatal de las gonadotropinas y tienen unas concentraciones posnatales de LH y testosterona bajas o indetectables, lo que parece indicar que se necesita la expresión de los AR para que se produzca este incremento.³⁹ En los seres humanos no existen pruebas que demuestren que el aumento posnatal de la LH y la testosterona tenga un efecto sobre la función de las células de Leydig adultas. Sin embargo, en lactantes con hipogonadismo hipogonadotrópico, la falta de gonadotropinas fetales en el tercer trimestre y el aumento neonatal de testosterona juegan un papel importante en el desarrollo de micropene y criptorquidia.^{40,41} En los lactantes con micropene, las pruebas hormonales posnatales pueden permitir la identificación precoz y posiblemente el tratamiento del hipopituitarismo o el hipogonadismo hipogonadotrópico aislado.

Las concentraciones de FSH y de inhibina B empiezan a aumentar también en la primera semana de vida, junto con un aumento en la proliferación de las células de Sertoli, y alcanzan un valor máximo a los 3 meses. La FSH desciende a valores prepuberales hacia el noveno mes de vida. Debido a que las células de Sertoli continúan proliferando durante algún tiempo después de que la FSH disminuye, la concentración de inhibina B declina más lentamente y se estabiliza aproximadamente a los 15 meses de edad. El número de células de Sertoli determina el potencial espermatógeno, y el aumento de gonadotropinas posnatal es probablemente importante para la producción espermatocítica cuantitativamente normal en adultos. El aumento de testosterona posnatal también aumenta la formación de A₄ espermatogonias (células madre espermatogoniales) derivadas de los gonocitos durante los primeros 3 meses y aumenta el tamaño de los testículos y la longitud de los túbulos seminíferos durante el primer año de vida, proporcionando más evidencia de la importancia del aumento repentino de las gonadotropinas en la espermatogonia normal y en la fertilidad en la edad adulta. En bebés varones con deficiencia congénita de gonadotropinas, la falta de un aumento posnatal en suero de las concentraciones de gonadotropinas da como resultado un menor número de células de Sertoli y de espermatogonias. La falta de una oleada gonadal posnatal explica por qué la terapia de reemplazo de gonadotropinas no produce un recuento normal de espermatozoides en la mayoría de los hombres con formas congénitas de hipogonadismo hipogonadotrópico que son tratados como adultos.

Desarrollo puberal

Al inicio de la pubertad, la reactivación de la secreción de la GnRH hipotalámica estimula la LH y FSH hipofisarias, inicialmente solo durante el sueño nocturno (fig. 19.5) y posteriormente durante todo el día.^{42,43} El aumento de la LH circulante aumenta la secreción de testosterona por las células de Leydig, lo que induce los caracteres sexuales



• **Figura 19.5** Secreción de hormona luteinizante (LH) (*centro*) y de testosterona (*parte inferior*) durante el sueño en relación con la etapa de este (*parte superior*) en un chico que está entrando en la pubertad. REM, sueño de movimientos oculares rápidos. (Tomado de Boyar RM, Rosenfeld RS, Kapen S, et al. Human puberty: simultaneous augmented secretion of luteinizing hormone and testosterone during sleep. *J Clin Invest.* 1974;54:609-618.)

secundarios masculinos. El aumento de las concentraciones séricas de LH y de las concentraciones intratesticulares de testosterona, junto con el aumento de las concentraciones de FSH, estimula a las células de Sertoli para iniciar la espermatogénesis. Debido al aumento del número de células germinales y a la expansión de los túbulos seminíferos, el tamaño de los testículos aumenta progresivamente. El aumento del tamaño testicular es el primer signo clínico de la pubertad. Además, debido a la liberación de espermatozoides maduros a la luz de los túbulos seminíferos y el transporte de espermatozoides al aparato genitourinario, empieza a aparecer espermatozoides en la orina (*espermarquia*) al comienzo de la pubertad (generalmente a los 12-15 años de edad).⁴⁴

Fisiología adulta

Eje hipotalámico-hipofisario-testicular

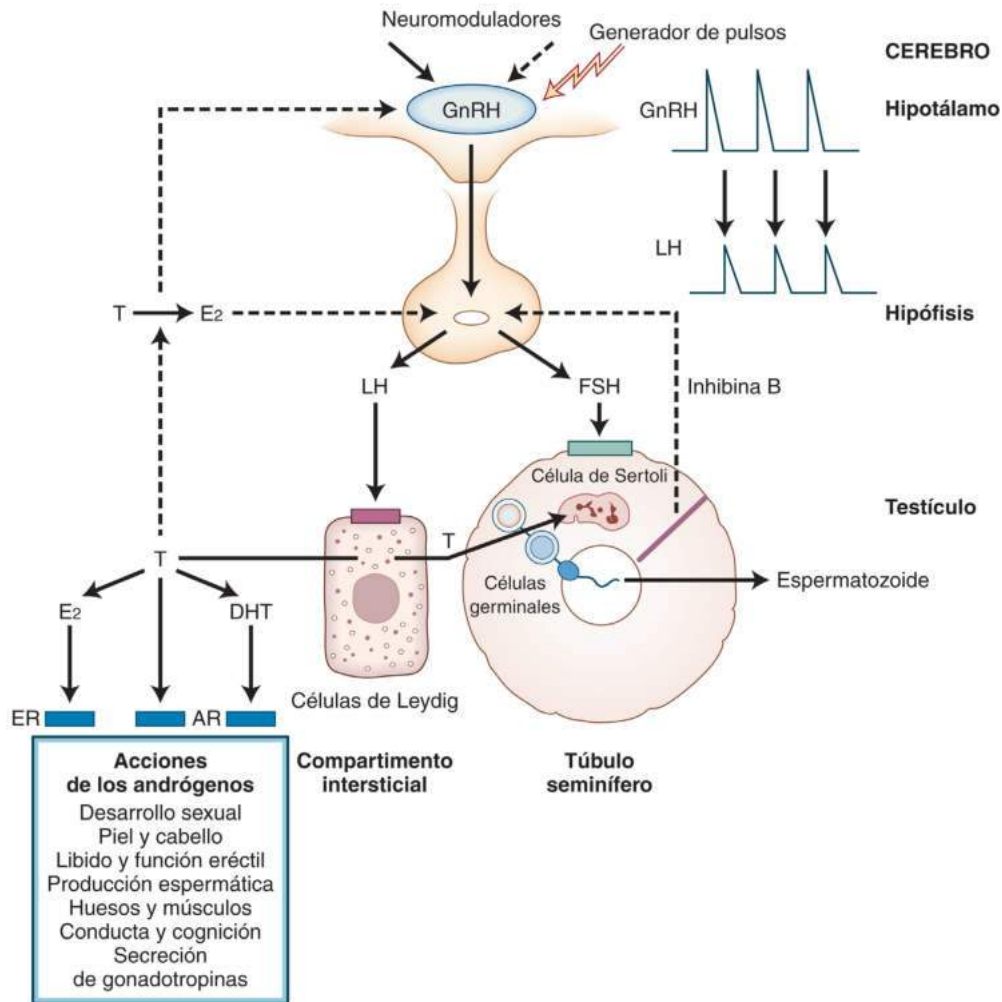
El testículo está controlado por mecanismos clásicos de retroalimentación negativa y anteroinformación positiva (fig. 19.6). Los principales reguladores positivos de la función testicular son LH y FSH, sintetizadas y secretadas por la adenohipófisis. La secreción de la LH y, en menor medida, de la FSH es de tipo pulsátil y depende fundamentalmente de la liberación episódica de GnRH por las neuronas del hipotálamo.⁴⁵ La GnRH estimula las células productoras de gonadotropinas de la adenohipófisis (gonadotropos) para que secreten LH y FSH cada 90-120 min en los hombres.

La LH actúa sobre las células de Leydig de los testículos estimulando la síntesis de testosterona, la principal hormona esteroidea sexual de los hombres. En combinación con la FSH, la testosterona actúa localmente sobre las células de Sertoli de los túbulos seminíferos testiculares, iniciando y manteniendo la espermatogénesis. La testosterona secretada a la circulación actúa mediando y favoreciendo la acción androgénica prácticamente sobre todos los tejidos del organismo, incluyendo la inhibición por retroalimentación negativa de la secreción hipofisaria de LH y FSH (fundamentalmente a través de la conversión en estradiol) y la supresión de la síntesis hipotalámica de GnRH. La FSH estimula las células de Sertoli para que sintetizen inhibina B, una hormona peptídica que inhibe por retroalimentación negativa la secreción de FSH por la adenohipófisis.

Es esencial conocer bien el eje hipotalámico-hipofisario-testicular para poder comprender las causas, la clasificación, el diagnóstico diferencial, las consecuencias clínicas y el tratamiento de los trastornos testiculares.

Regulación del sistema nervioso central sobre la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina

El cerebro desempeña un papel crucial en la regulación de los testículos y de la función reproductora a través de la síntesis del decapeptido, hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) por un número relati-

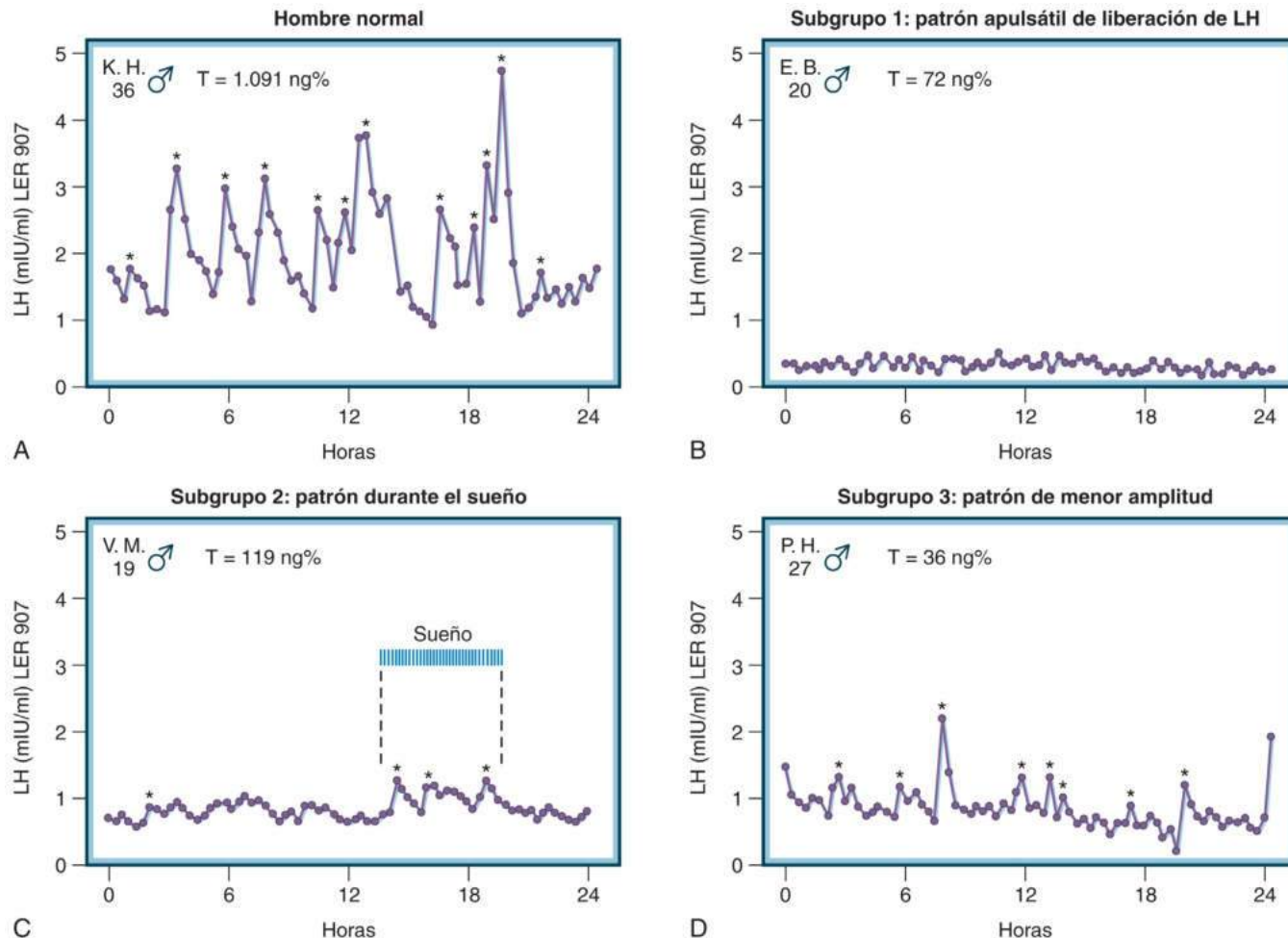


• **Figura 19.6** Diagrama esquemático del eje hipotalámico-hipofisario-testicular. La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) hipotalámica estimula la hipófisis para que sintetice hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del foliculo (FSH). La LH estimula (*líneas continuas*) las células de Leydig testiculares para que sintetizen testosterona (T), que es metabolizada activamente a estradiol (E_2) y dihidrotestosterona (DHT), que interactúan con el receptor de andrógenos (AR) y el receptor de estrógenos (ER), respectivamente, que puede producir varias acciones androgénicas directas e indirectas. La FSH estimula las células de Sertoli y germinales para la espermatogénesis. El E_2 y la testosterona estimulada por la LH suprimen por retroalimentación negativa (*líneas discontinuas*) la síntesis hipotalámica de GnRH y la síntesis hipofisaria de LH y FSH, y la inhibina B estimulada por la FSH suprime por retroalimentación negativa la secreción hipofisaria de FSH. (Modificado de Matsumoto AM. The testis. In: Felig P, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:635–705.)

vamente reducido de neuronas que se localizan fundamentalmente en el núcleo arqueado del hipotálamo basal medial. La GnRH es liberada episódicamente por terminaciones axónicas de la eminencia media a los capilares del sistema porta hipotalámico-hipofisario, a través del cual acceden a la adenohipofisis y estimulan la síntesis y liberación de LH y FSH. Como todas las hormonas tróficas hipotalámicas, la concentración de GnRH en la sangre porta es baja. Como consecuencia, las concentraciones de GnRH en la sangre periférica son muy bajas y no se pueden medir para su uso clínico (p. ej., para diagnosticar la carencia de GnRH).

No se conoce bien el mecanismo exacto de la liberación episódica sincrónica de GnRH por muchas neuronas GnRH independientes al sistema porta hipofisario para estimular de forma pulsátil los gonadotropos hipofisarios. Existen pruebas que demuestran que la generación de pulsos es una consecuencia directa de la periodicidad intrínseca de las neuronas GnRH u otras que hacen sinapsis con las neuronas GnRH en el hipotálamo basal medial, como las que contienen kisspeptina o neurotransmisores excitadores o inhibidores.

La frecuencia de la secreción pulsátil de GnRH se sincroniza temporalmente con la liberación episódica de LH, subunidad α libre (cosecretada con gonadotropinas intactas) y FSH.⁴⁶ Dado que la LH y la subunidad α libre tienen en la circulación una vida media más corta que la de la FSH, las concentraciones de LH y subunidad α muestra algunos pulsos discretos, que pueden observarse mediante la obtención de muestras sanguíneas frecuentes (p. ej., cada 10 min durante 12–24 h), mientras que los pulsos de FSH no resultan tan evidentes. La frecuencia de pulsos de LH o de subunidad α libre refleja la frecuencia de pulsos de GnRH y sirve como indicador de la actividad neuronal GnRH sincrónica (generación de pulsos) en el cerebro. La amplitud de los pulsos de LH o de subunidad α libre refleja en ambos casos la amplitud de los pulsos de GnRH y la capacidad de respuesta de los gonadotropos al estímulo de la GnRH. Los hombres normales suelen presentar 12–16 pulsos de LH de amplitud variable en un plazo de 24 h (fig. 19.7). En los hombres con carencia de GnRH (hipogonadismo hipogonadotropo congénito [HHC], también denominado hipogonadismo hipogonad-



• **Figura 19.7** Secreción pulsátil endógena de hormona luteinizante (LH) en un hombre normal (A) y en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (B-D), valorada mediante la extracción de muestras de sangre cada 20 min durante 24 h. En los hombres normales (A) se producen pulsos discretos (*) de LH cada 2 h, aproximadamente, que reflejan la liberación pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) por el hipotálamo, y estimulan unas concentraciones adultas normales de testosterona (T). La mayoría de los hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (B) no demuestran pulsos de LH detectables y tienen concentraciones prepuberales de testosterona. Otros muestran pulsos de LH de menor amplitud que se producen fundamentalmente durante el sueño, sin que se observe una pulsatilidad significativa de LH durante las horas de vigilia (C), o muestran pulsos de LH de amplitud reducida a lo largo de las horas de sueño y de vigilia (D) con unas concentraciones de testosterona puberales o prepuberales, respectivamente. (Tomado de Santoro N, Filicori M, Crowley WF Jr. Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Endocr Rev.* 1986;7:11-23.)

tropo idiopático [HHI] se observa una ausencia de pulsos de LH (en la mayoría de los casos) o anomalías en la pulsatilidad de la LH.⁴⁷

El tratamiento de los hombres que tienen una carencia de GnRH con dosis reducidas de GnRH pulsátil permite normalizar la secreción de LH y FSH y la función testicular. Por el contrario, la administración continua de dosis reducidas de GnRH no estimula una secreción normal de gonadotropinas en estos hombres.⁴⁸ La administración de agonistas potentes de los receptores de GnRH que proporcionan una estimulación continua con dosis elevadas de GnRH de la hipófisis tiene un efecto estimulador inicial, pero posteriormente regula a la baja y suprime profundamente la secreción de gonadotropina y la síntesis de testosterona. Este efecto ha constituido la base para el uso de agonistas potentes de la GnRH para inducir la castración médica (tratamiento de privación androgénica) en hombres con cáncer de próstata avanzado. Estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia crucial que tiene el control de la función reproductora mediante GnRH pulsátil en los hombres.

Las neuronas GnRH reciben muchos estímulos excitadores e inhibidores procedentes de otras regiones cerebrales (p. ej., de neuronas kisspeptina), así como señales de retroalimentación procedentes de los testículos y otras endocrinas circulantes. Por consiguiente, el sistema neuronal GnRH desempeña una importante función integradora en la regulación de las funciones reproductiva y testicular. Un conjunto muy amplio y complejo de neuroreguladores se encarga de mediar la secreción de GnRH, actuando directamente sobre las propias neuronas GnRH o indirectamente sobre otras neuronas que regulan a su vez las neuronas GnRH para estimular o inhibir la secreción de GnRH. Estos sistemas neuromoduladores del sistema nervioso central (SNC), junto con reguladores endocrinos periféricos, representan los medios por los que la secreción de GnRH y la función testicular pueden verse alteradas por factores ambientales como el estrés (p. ej., por medio de la hormona liberadora de corticotropina, los glucocorticoides), un compromiso nutricional (p. ej., por medio de la leptina) y determinados fármacos (p. ej., los opioides).

Durante la embriogénesis, las neuronas GnRH y olfatorias se originan fuera del SNC, en la placoda olfatoria, y migran juntas a lo largo de los axones olfatorios a través de la lámina cribiforme del hueso etmoides hasta alcanzar el bulbo olfatorio, donde las neuronas GnRH se separan y siguen migrando hasta el hipotálamo basal medial.⁴⁹ Las posibles anomalías en el desarrollo de los bulbos olfatorios y la migración de estas neuronas explicarían la asociación entre el HHC por carencia de GnRH y la pérdida o alteración del sentido del olfato (anosmia o hiposmia, respectivamente) que se observa en los pacientes con el síndrome de Kallmann. Se producen mutaciones con pérdida de función en genes que desempeñan un papel fundamental en la migración y el desarrollo embriológico de las neuronas GnRH, como los genes para el síndrome de Kallmann 1 (*ANOS1*), *KAL2* (actualmente conocido como *receptor del factor de crecimiento fibroblástico 1 [FGFR1]*), y el receptor de prokinetina 2 (*PROKR2*) y su ligando, la prokinetina 2 (*PROK2*). Igualmente, algunos genes que tienen importancia en la regulación de las neuronas GnRH pueden sufrir mutaciones con pérdida de función; como ejemplos podemos citar los genes para el receptor de la kisspeptina 1 (*KISS1R* [anteriormente *GPR54*]) y su ligando, kisspeptina 1 (*KISS1*), también conocido como *metastina*; el receptor de la neurocinina B (taquicinina 3) (*TACR3*) y su ligando (*TAC3*); y el receptor de GnRH (*GNRHR*) y su ligando (*GNRH*). Todos estos defectos dan lugar a una carencia aislada de GnRH asociada a una anomalía del desarrollo puberal, que a menudo se acompaña de anosmia o hiposmia u otros defectos morfológicos.⁵⁰

Regulación de la secreción de gonadotropinas por la GnRH

La GnRH liberada por el hipotálamo al sistema porta hipofisario se une a los receptores de la GnRH unidos a la proteína G en los gonadotropos de la adenohipofisis.⁵¹ En los seres humanos, los receptores de la GnRH se unen fundamentalmente a proteínas $G_{q/11}$, que activan la fosfolipasa C- β para producir 1,2-diacilglicerol e inositol 1,4,5-trifosfato (IP3). El diacilglicerol activa la proteína cinasa C (PKC), y el IP3 moviliza el calcio intracelular, que se une a la proteína captadora del calcio, la calmodulina. Tanto la PKC como las cinasas dependientes de la calmodulina fosforilan y activan varios factores de transcripción, induciendo un aumento de la síntesis de las subunidades de gonadotropinas LH β , FSH β y la subunidad α común y la liberación de LH y FSH intactas y subunidades α libres a la circulación. El receptor de la GnRH puede unirse también a la proteína G_s , que activa la proteína cinasa A (PKA), que induce la síntesis y liberación de gonadotropos.

La LH y la FSH, junto con otra hormona adenohipofisaria, la hormona estimulante de la tiroides (TSH), y una hormona placentaria, la hCG, pertenecen a la familia de hormonas glucoproteicas. Las hormonas glucoproteicas son heterodímeros en los que una subunidad α común se une de forma no covalente a una subunidad β única; esta estructura les confiere la capacidad para unirse a sus receptores emparentados, así como su especificidad biológica. En el gonadotropo hipofisario, la subunidad α común y las subunidades LH β y FSH β son productos de genes diferentes que son sintetizados y regulados de forma distinta.⁵² Una vez sintetizadas las subunidades, una subunidad α se combina por enlace no covalente con una subunidad LH β o FSH β . Tras la traducción, el heterodímero experimenta una glucosilación variable en la que cadenas de oligosacáridos (glucanos) forman enlaces covalentes con aminoácidos específicos, dando lugar a moléculas de LH y FSH con un grado elevado de microheterogeneidad (es decir, muchas isoformas LH y FSH caracterizadas por patrones de glucosilación diferentes). La subunidad α de las gonadotropinas se sintetiza en cantidades relativamente mayores que las de subunidades LH β y FSH β ; también es glucosilada, y la subunidad α libre es cosecretada a la circulación junto con la LH y la FSH. Muchos adenomas hipofisarios no funcionantes y secretores de gonadotropinas secretan cantidades excesivas de subunidad α libre a la circulación.⁵³

El grado de glucosilación de las gonadotropinas y otras hormonas glucoproteicas modifica su velocidad de depuración de la circulación y

su transducción de señales tras la unión con los receptores, alterando de ese modo su actividad biológica *in vivo*. La vida media de las gonadotropinas en la circulación aumenta con el mayor grado de glucosilación: hCG > FSH > LH > subunidad α libre. En los seres humanos, el tiempo medio inicial para que desaparezca la LH es de unos 40 min, aproximadamente, y el tiempo medio secundario para que desaparezca es de unos 120 min, aproximadamente; en el caso de la FSH, esos períodos son aproximadamente de 4 y 70 h, respectivamente.^{54,55} Las variaciones en la glucosilación de la LH y la FSH dan lugar a una microheterogeneidad sustancial entre las isoformas de gonadotropinas circulantes, que tienen una vida media y una actividad biológica variables y pueden verse alteradas por determinadas condiciones fisiológicas, como la pubertad, el envejecimiento y la privación androgénica.

En la práctica clínica, para medir las concentraciones séricas de LH y FSH se emplean inmunoanálisis rápidos, no radiactivos y muy sensibles, para los que se utilizan anticuerpos monoclonales que reconocen dos epítomos independientes en la molécula de la gonadotropina. Las mediciones de las gonadotropinas resultan esenciales para evaluar a los hombres con hipogonadismo, ya que permiten distinguir entre aquellos que presentan un trastorno testicular primario (*hipogonadismo primario*, en el que las gonadotropinas están elevadas) y aquellos que tienen un trastorno hipotalámico secundario o hipofisario (*hipogonadismo secundario*, en el que las gonadotropinas son bajas o normales). Para diagnosticar y monitorizar a los pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes y secretores de gonadotropinas se utilizan inmunoanálisis específicos para la subunidad α libre.

Control gonadótropo de la función testicular

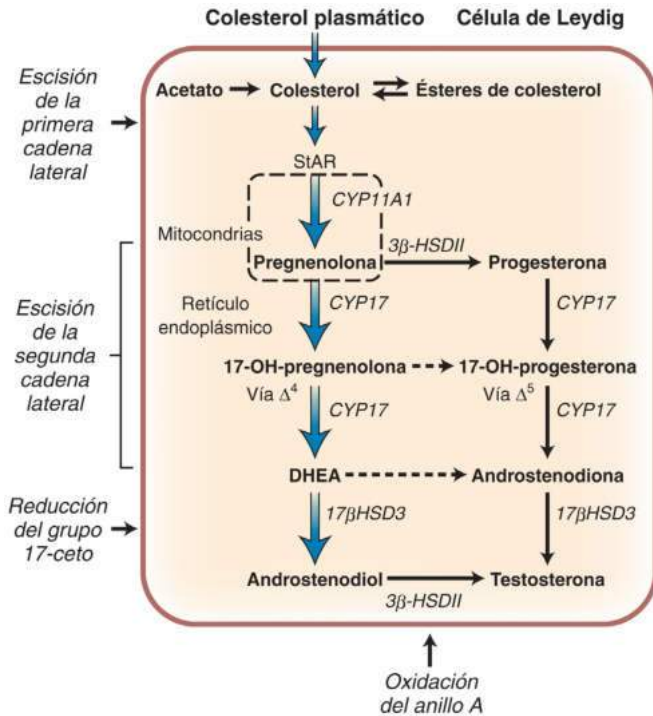
Regulación de las células de Leydig por la LH

La LH circulante se une al receptor unido a la proteína G para la LH y la hCG (denominado *LHCGR*) en la superficie de las células de Leydig, agregándose a este y produciendo un cambio en su conformación que activa la proteína G_s . A su vez, la proteína G_s se encarga fundamentalmente de activar la PKA que depende del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC).⁵⁶ La PKA activada incrementa la síntesis de proteínas que regulan la esteroidogénesis y la biosíntesis de testosterona (fig. 19.8). Las principales proteínas reguladas por la PKA estimulada por la LH son:

1. *Proteína reguladora esteroideogénica aguda (StAR)*, una proteína transportadora que regula la transferencia del colesterol de la membrana mitocondrial externa a la interna: este es el paso que limita la velocidad de síntesis de los esteroides.
2. *Isoenzima 11A1 del citocromo P450 (P450 11A1)*, también conocida como enzima que extiende las cadenas laterales de colesterol, en el seno de la membrana mitocondrial interna, que cataliza la conversión del colesterol suministrado por la proteína StAR en pregnenolona: este es el primer paso enzimático, y el que limita la velocidad, en la esteroidogénesis.
3. *P450 17A1*, también conocido como *17 α -hidroxilasa/17,20-liasa* en el retículo endoplásmico, que cataliza la conversión de la pregnenolona en 17 α -hidroxipregnenolona: este es el segundo paso enzimático de la biosíntesis de la testosterona.⁵⁷

En los seres humanos, el colesterol es sintetizado en el interior de las células de Leydig a partir del acetato por mediación de la *3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa*, o deriva del colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) circulante.

En la práctica clínica, hay muy pocas mutaciones inactivadoras de LHCGR que causen hipoplasia de las células de Leydig; estas mutaciones alteran el desarrollo de los genitales masculinos y causan una *anomalía 46,XY del desarrollo sexual (TDS 46,XY)*, anteriormente conocida como pseudohermafroditismo masculino; v. capítulo 23) como consecuencia de una producción insuficiente de testosterona durante el desarrollo fetal.⁵⁸ Algunas mutaciones de LH β muy poco frecuentes alteran el desarrollo puberal masculino normal con micropene, pero, por lo demás, un desarrollo genital normal en el momento del nacimiento, lo que demuestra que no se necesita una secreción normal de LH endógena para que se



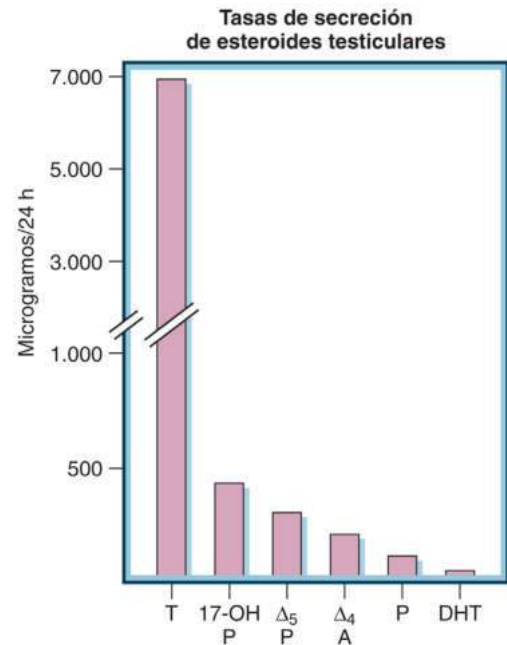
• **Figura 19.8** Vías de biosíntesis de la testosterona en las células de Leydig del testículo humano. El colesterol puede sintetizarse *de novo* a partir del acetato en el interior de las células de Leydig u obtenerse por hidrólisis de los ésteres de colesterol o el colesterol circulante. El colesterol es transportado a la membrana mitocondrial interna por una proteína reguladora aguda esteroidógena (StAR); una vez allí, es convertido en pregnenolona por la enzima escindidora de cadenas laterales del colesterol P450 11A1 (CYP11A1). En el testículo humano, la biosíntesis de la testosterona se produce predominantemente por la vía Δ^5 , en el retículo endoplásmico, donde la pregnenolona es transformada en 17-hidroxipregnenolona y posteriormente en deshidroepiandrosterona (DHEA), por mediación de la 17 α -hidroxilasa/17,20 liasa P450 17A1 (CYP17), que es convertida en androstenodiol por la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 (17 β HSD3 o HSD17B3) y después en testosterona por la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (3 β HSD2 o HSD3B2). En la vía Δ^4 , la pregnenolona se convierte sucesivamente en 17-hidroxiprogesterona, androstenodiona y testosterona. (Modificado de Bhasin S. Testicular disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2008:645–698.)

produzca la diferenciación sexual masculina durante el desarrollo fetal y que el principal conductor es la estimulación de la síntesis de testosterona por la hCG de las células de Leydig fetales.⁵⁹ Se han observado mutaciones activadoras de LHCG en chicos con pubertad precoz familiar (*testotoxicosis*).⁶⁰ Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que se utilizan para tratar la hipercolesterolemia no alteran de forma significativa las concentraciones séricas de testosterona.

Síntesis de testosterona e INSL3 por las células de Leydig

En el testículo humano, tras su transporte a la membrana mitocondrial interna estimulado por la LH, el colesterol se convierte en pregnenolona por mediación de CYP11A1 y la pregnenolona se convierte en 17 α -hidroxipregnenolona por mediación de CYP17A1. Seguidamente, la biosíntesis de testosterona pasa por una serie de pasos enzimáticos adicionales en el retículo endoplásmico, inicialmente a través de la vía de biosíntesis^{57,61} de los esteroides Δ^5 (v. fig. 19.8).

La actividad 17,20-liasa (*desmolasa*) de la P450 17A1 cataliza la conversión adicional de la 17 α -hidroxipregnenolona en DHEA. A continuación, la DHEA es transformada en Δ^5 -androstenodiol por la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 3 (17 β HSD3 o HSD17B3).



• **Figura 19.9** Tasas relativas de secreción de hormonas esteroides en el testículo humano. Las tasas de secreción se calcularon a partir de las diferencias arteriovenosas (AV) en la testosterona y otros esteroides a través del testículo, asumiendo una tasa de secreción de testosterona de 7.000 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ y utilizando la siguiente ecuación: tasa de secreción = tasa de secreción asumida de testosterona/diferencia AV de testosterona \times diferencia AV de los esteroides en cuestión. La testosterona (T) es el principal esteroide secretado por los testículos; también se secretan cantidades muy inferiores de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), pregnenolona ($\Delta^5\text{P}$), androstenodiona ($\Delta^4\text{A}$), progesterona (P) y dihidrotestosterona (DHT). (Tomado de Hammond GL, Ruokonen A, Kontturi M, et al. The simultaneous radioimmunoassay of seven steroids in human spermatic and peripheral venous blood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45:16–24.)

La DHEA y el Δ^5 -androstenodiol se convierten en los esteroides Δ^4 , Δ^4 -androstenodiona y testosterona, respectivamente por mediación de la enzima 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa/ Δ^5 - Δ^4 -isomerasa de tipo 2 (3 β HSD2 o HSD3B2).

Los precursores esteroides precoces, pregnenolona y 17 α -hidroxipregnenolona, pueden convertirse también en progesterona y 17 α -progesterona, respectivamente, por mediación de la HSD3B2 y continuar posteriormente por la vía Δ^4 la síntesis de testosterona. Sin embargo, en el testículo humano, la vía Δ^5 es la vía predominante en la biosíntesis esteroidea para la producción de testosterona. La testosterona puede convertirse en los testículos en sus metabolitos activos, estradiol y DHT, por mediación de las enzimas *aromatasa* (P450 19A1) y *esteroide 5 α -reductasa de tipo 1* (SRD5A1, la isoforma predominante que se detecta en los testículos), respectivamente.

Las mutaciones en las enzimas para la biosíntesis de la testosterona provocan anomalías de la diferenciación sexual y distintos grados de TDS 46,XY, dependiendo de la gravedad de la carencia androgénica.⁶²

La testosterona es el principal andrógeno producido por los testículos. En los seres humanos, la secreción media de testosterona es de 7.000 $\mu\text{g}/\text{día}$, aproximadamente. Los testículos secretan también cantidades significativas pero cuantitativamente menores de 17 α -hidroxiprogesterona, pregnenolona, Δ^4 -androstenodiona y progesterona. Los testículos secretan muy poco estradiol (aproximadamente unos 10 $\mu\text{g}/\text{día}$) o DHT (aproximadamente 69 $\mu\text{g}/\text{día}$)^{9,63} (fig. 19.9).

En respuesta a la estimulación pulsátil de la LH, se produce una secreción episódica de testosterona a la vena espermatocálica, que pasa después a la circulación general. Sin embargo, los pulsos de testosterona son menos discretos, tienen una amplitud relativamente baja y únicamente

coinciden con los de LH tras un lapso de demora de 80-120 min, lo que parece indicar que las células de Leydig responden con una lentitud relativa a la estimulación de la LH.⁴⁵ Además de esta variación ultradiana, las concentraciones de testosterona muestran en los hombres jóvenes una variación circadiana que se caracteriza por una oscilación máxima de 140 ng/dl, alcanzándose una concentración máxima de testosterona aproximadamente a las 8 de la mañana y una concentración mínima a las 8 de la tarde.⁶⁴ La variación circadiana de las concentraciones de testosterona es menor pero también puede observarse en hombres mayores, con una oscilación máxima de 60 ng/dl. La respuesta de la testosterona a la estimulación de la hCG (similar a la LH) es mayor por la mañana que por la tarde, lo que parece indicar que la variación diurna en la capacidad de respuesta de las células de Leydig podría contribuir a la variación circadiana en las concentraciones de testosterona.⁶⁵ Las variaciones ultradianas y circadianas en las concentraciones de testosterona contribuyen a la variabilidad observada en las mediciones de la testosterona en un mismo individuo; junto con la variabilidad en las pruebas, esto pone de manifiesto la importancia de repetir las determinaciones de la testosterona durante la evaluación clínica de los pacientes con manifestaciones clínicas de hipogonadismo masculino.

INSL3 es una hormona peptídica de la familia de la relaxina-insulina que es sintetizada por las células de Leydig para secretarla a la circulación.⁶⁶ Las concentraciones séricas de INSL3 reflejan el número y el estado de diferenciación de las células de Leydig. Durante la pubertad, la LH induce la proliferación y la diferenciación de las células de Leydig, así como la síntesis de INSL3. Las concentraciones séricas de INSL3 aumentan progresivamente durante la pubertad, alcanzando los valores adultos hacia los 18 años de edad y manteniéndose estables hasta los 35-40 años de edad, después de lo cual empiezan a descender gradualmente.

Los hombres con anorquia y orquiectomía bilateral (que carecen de células de Leydig) y los que presentan supresión de gonadotropina crónica inducida con andrógenos o análogos de la GnRH muestran unas concentraciones de INSL3 indetectables o muy bajas. Los hombres con hipogonadismo hipogonadótropo tienen unas concentraciones de INSL3 indetectables; en estos pacientes, la estimulación con hCG (similar a la LH) incrementa las concentraciones séricas de testosterona al cabo de 72-96 h, aunque no tiene un efecto estimulador sobre las de INSL3. Sin embargo, el tratamiento crónico con hCG incrementa las concentraciones de testosterona y de INSL3 en estos hombres, debido presumiblemente a que inducen la diferenciación de las células de Leydig a causa de una estimulación a largo plazo similar a la que produce la LH.⁶⁷ Los hombres con orquiectomía unilateral presentan unas concentraciones de INSL3 intermedias entre aquellos con orquiectomía bilateral y los normales, pero las concentraciones de testosterona son corrientes, lo que parece confirmar la importancia que tiene el número de células de Leydig en relación con la concentración de INSL3 circulante.

Regulación de la FSH y la testosterona de las células de Sertoli

La FSH circulante se une a los receptores para la FSH unidos a la proteína G en la superficie de las células de Sertoli, y activa la proteína G_s, que aumenta la producción de AMPc.⁶⁸ Seguidamente, el AMPc activa la PKA y otras proteínas transductoras de señales (p. ej., fosfatidilinositol 3-cinasa, fosfolipasa A₂, proteínas de los conductos del calcio, proteína cinasa activada por mitógenos [MAPK]). La PKA activada impulsa muchas proteínas, como el factor de transcripción *proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc*; a su vez, estas proteínas regulan la expresión génica y la síntesis de proteínas de las células de Sertoli que desempeñan funciones muy importantes en el mantenimiento y la regulación de la espermatogonia en los túbulos seminíferos. En los roedores, la expresión de receptores para la FSH en las células de Sertoli varía de forma cíclica en función del estadio de la espermatogonia, alcanzando su máxima expresión entre los períodos XIII e I y su mínima expresión entre las etapas VII e VIII.⁶⁹ No se conocen bien las funciones exactas que desempeñan los productos de las células de Sertoli en la espermatogonia humana, y los datos disponibles proceden de estudios en los que se han empleado células de Sertoli obtenidas sobre todo de animales inmaduros, generalmente roedores.

La testosterona sintetizada localmente por las células de Leydig se une a AR intracelulares en el citoplasma de las células de Sertoli; el AR unido al ligando se transloca al núcleo, donde se une a elementos de respuesta androgénica e interactúa con proteínas correguladoras para regular la expresión génica y la síntesis de proteínas de las células de Sertoli que desempeñan funciones cruciales en el mantenimiento y la regulación de la espermatogonia. La expresión de los AR varía también cíclicamente en función del estadio de la espermatogonia, alcanzando su máxima expresión en el período VII, en el momento en que la expresión de los receptores para la FSH alcanza su valor más bajo.⁷⁰

Las funciones más destacadas de las células de Sertoli^{71,72} consisten en: 1) mantener la estructura y la compartimentalización de los túbulos seminíferos; 2) aportar nutrientes y factores de crecimiento a las células germinales en desarrollo y a los espermatozoides; 3) translocar, modelar y liberar células germinales en desarrollo; 4) secretar líquido a los túbulos seminíferos, y 5) producir hormonas reproductivas.

Mantenimiento de la estructura y la compartimentalización de los túbulos seminíferos

La barrera hematotesticular está formada por uniones estrechas basales entre células de Sertoli adyacentes; estas uniones dividen el túbulo seminífero en dos compartimentos: basal y adluminal. La compartimentalización proporciona un entorno que protege las células germinales en desarrollo contra las agresiones externas y el sistema inmunitario.

Las células de Sertoli sintetizan muchas proteínas estructurales, de los complejos de unión y de la matriz extracelular, como moléculas de adhesión celular (p. ej., la claudina 3, que es especialmente importante para la integridad de las uniones estrechas entre las células de Sertoli), cadherinas, lamininas, colágeno de tipo I y IV, y proteoglicanos como la condroitina y la heparina. Estas proteínas son importantes para poder mantener la integridad estructural y sustentar las células germinales en desarrollo, formar la barrera hematotesticular, mediar las interacciones entre células, y mantener la secreción polarizada de productos por las células de Sertoli.

Aporte de nutrientes y factores de crecimiento a las células germinales en desarrollo y a los espermatozoides

Aunque cumple una función protectora, la barrera hematotesticular aísla también las células germinales en desarrollo evitando el paso de los nutrientes, las hormonas y los factores de crecimiento presentes en la circulación sistémica. Las células de Sertoli desempeñan un papel crucial en la síntesis de nutrientes vitales, cofactores y proteínas necesarios para la progresión normal de la espermatogonia y el mantenimiento de los espermatozoides que viajan por la luz de los túbulos seminíferos. Las células de Sertoli producen piruvato y contienen lactato deshidrogenasa, que cataliza la conversión del piruvato en lactato, el sustrato energético preferido de las células germinales.

La mayoría de las proteínas que sintetizan las células de Sertoli son de unión o de transporte para diferentes sustancias (p. ej., metales, vitaminas, esfingolípidos, andrógenos, hormonas, factores de crecimiento) que actúan como cofactores y reguladores del desarrollo de las células germinales en el interior de los túbulos seminíferos. Entre las proteínas de unión que producen las células de Sertoli cabe citar la transferrina, una proteína que se une al hierro; la ceruloplasmina, una proteína que se une al cobre; la proteína de unión a glucoesfingolípidos; la glucoproteína 2 sulfatada, también conocida como *clusterina*, una proteína que se une a los lípidos y tiene otras actividades biológicas; la *proteína de unión a andrógenos (ABP)*; la α_2 -macroglobulina, que actúa como proteína de unión para la inhibina y la activina; la folistatina, una proteína de unión muy potente para la activina; y las proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP), que se unen al factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1).

La ABP es un homólogo testicular de la *globulina de fijación a las hormonas sexuales (SHBG)*, la principal ABP circulante, sintetizada por el hígado y codificada por el mismo gen.⁷³ Basándose en estudios realizados en roedores, se cree que la ABP interviene en la regulación de las concentraciones locales de testosterona en los túbulos seminíferos y el epidídimo. Sin embargo, en un estudio se observó que la SHBG humana

se expresa en las células germinales pero no en las células de Sertoli, y que existe una isoforma de la SHBG de menor tamaño entre la membrana acrosómica externa y la plasmática de los espermatozoides, que es liberada durante la capacitación.⁷⁴ Estos hallazgos parecen indicar que la SHBG/ABP desempeña una función potencialmente diferente en los seres humanos y en los roedores, y pone de manifiesto los riesgos de extrapolar los resultados obtenidos en estudios con animales.

Las células de Sertoli producen además varios factores de crecimiento, como el IGF-1, el fibroblástico básico, la activina A, el transformador α (TGF- α) y el TGF- β , la interleucina 1 α (IL-1 α) y la IL-6, el factor de células madre (el ligando de c-KIT), el factor neurotrófico derivado de células gliales y distintas poliaminas (putrescina, espermina y espermidina), que actúan como reguladores paracrinos de la renovación de las células madre, el desarrollo de las células germinales y el funcionamiento de las células de Leydig y las células mioideas peritubulares, y también como reguladores autocrinos.

Translocación, modelación y liberación de las células germinales en desarrollo

Las células de Sertoli desplazan activamente las células germinales en desarrollo desde el compartimento basal al compartimento adluminal y liberan espermatozoides del epitelio seminífero a la luz tubular (espermiación). Durante la translocación, las células de Sertoli eliminan las células germinales en proceso de degeneración, el citoplasma residual de las espermátidas alargadas tardías (cuerpo residual), y el líquido y el contenido de los túbulos seminíferos mediante fagocitosis y pinocitosis. Las células de Sertoli sintetizan proteasas e inhibidores de proteasas (p. ej., testibumina o glucoproteína 1 sulfatada, activadores del plasminógeno tisular, colagenasa de tipo IV, cistatina, α_2 -macroglobulina) que intervienen en la translocación de las células germinales, la supresión de las células germinales en proceso de degeneración y la espermiación.

Secreción del líquido de los túbulos seminíferos

El líquido de los túbulos seminíferos cumple algunas funciones muy importantes en el aporte de nutrientes a las células germinales en desarrollo dentro del epitelio seminífero, el transporte de factores reguladores y nutrientes en la luz de los túbulos seminíferos, y el transporte de espermatozoides liberados a la luz tubular hasta la *rete testis*, los conductos eferentes y el epidídimo.

Síntesis de hormonas reproductivas

Las células de Sertoli sintetizan hormonas que son importantes para la diferenciación y la función reproductiva masculinas, como la AMH, que induce la regresión de los conductos de Müller, impidiendo que se formen el útero y las trompas de Falopio durante la embriogénesis; la inhibina B y la activina A, dos hormonas peptídicas que participan respectivamente en la regulación de la secreción de FSH por retroalimentación negativa y pueden actuar como reguladores paracrinos de la espermatogénesis; y el estradiol, un estrógeno muy potente que se produce por un proceso de aromatización de la testosterona en las células de Sertoli inmaduras.

La FSH actúa directamente y la testosterona (secretada por las células de Leydig en respuesta a la LH) actúa directa e indirectamente (p. ej., estimulando las células mioideas peritubulares) para controlar la función de las células de Sertoli y regular la espermatogénesis. Estudios de los perfiles de expresión génica por medio de análisis de micromatriz en células de Sertoli de ratas tratadas con FSH, en ratones con una mutación en el AR específico de las células de Sertoli, y en otros con una mutación en la GnRH tratados con testosterona han aportado información sobre genes específicos de las células de Sertoli que están regulados directamente por la FSH y la testosterona.⁷⁵ Sin embargo, todavía no se han llevado a cabo estudios similares en seres humanos para investigar la regulación de la expresión génica en las células de Sertoli (específicamente por la FSH y la testosterona).

Regulación paracrina y autocrina de la función testicular

Como ya hemos explicado anteriormente con respecto a la función testicular, las gonadotropinas LH y FSH secretadas por la hipófisis son los principales reguladores endocrinos, y la testosterona sintetizada por

las células de Leydig en respuesta a la estimulación de la LH representa el principal regulador paracrina. No obstante, existen pruebas (precedentes fundamentalmente de estudios en animales experimentales y otros *in vitro* en los que se han empleado tipos de células testiculares aisladas de animales) que demuestran que las células de Leydig, las de Sertoli, las mioideas peritubulares y los macrófagos de los testículos secretan otros factores paracrinos y autocrinos que pueden actuar como moduladores importantes de la producción de testosterona y espermatozoides.

Uno de los ejemplos más destacados de la regulación paracrina en los testículos es el efecto de la testosterona, sintetizada localmente por las células de Leydig, sobre la función de las células de Sertoli y la espermatogénesis. Existen pruebas que demuestran que la testosterona tiene un efecto directo sobre la función de las células de Sertoli y la espermatogénesis y uno indirecto sobre las células de AR mioideas peritubulares. En ratones *hpg* con carencia de GnRH y de gonadotropinas en los que se han suprimido específicamente los AR de las células de Sertoli, el tratamiento con DHT no consigue estimular la espermatogénesis, lo que parece indicar que se requiere una acción directa de los andrógenos sobre las células de Sertoli para estimular la espermatogénesis.⁷⁶ En animales en los que se han suprimido los AR específicos de las células mioideas peritubulares se observa una anomalía funcional de las células de Sertoli (es decir, una menor cantidad de líquido en los túbulos seminíferos y una menor expresión génica dependiente de los andrógenos de las células de Sertoli), azoospermia e infertilidad que no pueden explicarse por alteraciones en las concentraciones de testosterona, LH y FSH.⁷⁷ Estos hallazgos parecen indicar que el efecto paracrina que tiene la testosterona producida por las células de Leydig sobre la función de las células de Sertoli y la regulación de la espermatogénesis está mediado en parte por interacciones inducidas por los andrógenos entre las células mioideas peritubulares y las células de Sertoli. Se ignora si en los seres humanos se producen estas interacciones entre las células epiteliales y del estroma. Por el momento, seguimos sin conocer bien las funciones que desempeñan los factores paracrinos y autocrinos diferentes de la testosterona en la regulación de la función testicular humana.

Control hormonal de la espermatogénesis

La LH y la FSH representan los principales reguladores hormonales de la espermatogénesis en los seres humanos. El efecto de la FSH sobre la espermatogénesis está mediado por una acción endocrina directa sobre las células de Sertoli, mientras que el de la LH está mediado por una acción sobre las células de Leydig para que sinteticen testosterona, que a su vez actúa localmente en los testículos de un modo paracrina, con efectos directos sobre las células de Sertoli y posiblemente indirectos a través de una regulación de las células de Sertoli sobre las células mioideas peritubulares. Las cantidades de gonadotropinas necesarias para iniciar la espermatogénesis en el momento de la pubertad difieren de las necesarias para poder mantener la producción espermática (una vez iniciada) en los adultos.^{10,78}

Inicio de la espermatogénesis

Normalmente, para poder iniciar la espermatogénesis al llegar la pubertad se requiere tanto la FSH como la LH. Los hombres con carencia gonadotrófica prepuberal (p. ej., HHC), necesitan tratamiento con LH (hCG) para estimular una síntesis de testosterona intratesticular adecuada para mantener la espermatogénesis y la producción de líquido seminal por las glándulas sexuales accesorias (vesículas seminales y glándula prostática). Sin embargo, la mayoría de esos pacientes necesitan además tratamiento con FSH para poder iniciar y completar la primera oleada de espermatogénesis y para producir espermatozoides en el eyaculado.⁷⁹ En algunos hombres con carencia gonadotrófica incompleta (normalmente con signos de secreción de FSH endógena, como un mayor volumen testicular), el tratamiento con LH exclusivamente basta para poner en marcha y completar la espermatogénesis. El tratamiento con FSH sin LH (hCG) no estimula la producción espermática en hombres prepúberes con deficiencia completa de gonadotropinas, pero podría ser suficiente en hombres con deficiencia parcial de gonadotropinas.

Determinadas mutaciones naturales inactivadoras de los receptores y las subunidades β de la gonadotropina proporcionan alguna información sobre las funciones que desempeñan la LH y la FSH en la puesta en mar-

cha de la espermatogénia. Los hombres con mutaciones inactivadoras de la LH β suelen mostrar una falta de desarrollo puberal, detención de la espermatogénia o azoospermia e infertilidad.⁵⁹ No obstante, recientemente se ha publicado el caso de un hombre con una mutación de LH β que daba lugar a una molécula de LH parcialmente activa (tal como demostraba la expresión de enzimas esteroidogénicas en algunas células de Leydig maduras y unas concentraciones reducidas de testosterona intratesticular) que tenía una espermatogénia completa y cuantitativamente normal.⁸⁰ Este hallazgo parece indicar que se puede poner en marcha una espermatogénia completa con unas concentraciones reducidas de LH y de testosterona intratesticular en presencia de concentraciones elevadas de FSH sérica, como las que existían en este caso.

Los hombres con mutaciones inactivadoras de los receptores para la LH manifiestan diferentes grados de diferenciación sexual alterada o TDS 46,XY, que van desde ambigüedad genital hasta hipospadias perineoescrotal, y azoospermia, aunque los defectos de la producción espermiática pueden llevar a confusión por la presencia de criptorquidia en muchos de ellos.⁵⁸ Recientemente se ha publicado el caso de un hombre con una mutación parcialmente inactivadora del receptor para la LH que presentaba micropene, pubertad tardía, concentraciones reducidas de testosterona sérica, y normales de FSH, pero con unos testículos descendidos y de tamaño normal en ambos lados y una producción espermiática normal, aunque con una baja concentración de espermatozoides (oligozoospermia).⁸¹ Este hallazgo parece indicar que la espermatogénia puede ponerse en marcha de forma cualitativa con una actividad de la LH y una testosterona intratesticular muy bajas en presencia de unas concentraciones de FSH normales.

Se ha comprobado que los hombres con mutaciones inactivadoras de FSH β presentan generalmente azoospermia con concentraciones de testosterona bajas o bajas-normales y concentraciones de LH elevadas.⁸²⁻⁸⁵ Por el contrario, se ha observado que los hombres con mutaciones inactivadoras en los receptores para la FSH presentan unos recuentos de espermatozoides moderada o marcadamente reducidos (pero sin azoospermia) con unas concentraciones de testosterona normales y otras de LH normales o elevadas.^{58,86} No está clara la razón de esta aparente discrepancia en el grado de alteración de la espermatogénia entre los hombres con mutaciones en FSH β y en los receptores para la FSH. Es posible que una cierta capacidad funcional residual de los receptores en los hombres con mutaciones de los receptores para la FSH permita la persistencia de una pequeña señalización de la FSH o que los hombres con mutaciones en FSH β sufran una mayor disfunción de las células de Leydig, como demuestran las menores concentraciones séricas de LH y de testosterona intratesticular, que da lugar a un mayor deterioro de la espermatogénia.

En resumen, los datos de los escasos informes de hombres con mutaciones inactivadoras de los receptores y las subunidades β de las gonadotropinas parecen indicar que para el inicio de la primera oleada de espermatogénia se pueden necesitar únicamente concentraciones muy bajas o una actividad reducida de la LH (testosterona intratesticular) o la FSH en presencia de cantidades adecuadas de la otra gonadotropina. Sin embargo, en la práctica clínica, la mayoría de los hombres con carencia gonadótropa prepuberal requieren tratamiento con LH y FSH para poder iniciar la espermatogénia durante la pubertad. Dado que la FSH estimula la proliferación y el número de las células de Sertoli durante el desarrollo testicular, desempeña un papel vital a la hora de determinar la capacidad para conseguir una espermatogénia cuantitativamente normal.

Mantenimiento de la espermatogénia

En los hombres con carencia gonadótropa prepuberal (p. ej., HHC), una vez que se ha puesto en marcha la espermatogénia mediante el tratamiento con LH (hCG) y FSH, es posible mantener la producción espermiática únicamente con la LH, sin necesidad de la administración continuada de FSH.⁷⁹ Sin embargo, en los que presentan HHC, la administración de FSH junto con testosterona (que mantiene las concentraciones séricas normales de testosterona pero con concentraciones persistentemente bajas en testosterona intratesticular y LH) no estimula la espermatogénia. Es posible reiniciar la espermatogénia únicamente con LH (hCG) en los hombres tratados previamente con

gonadotropina con HHC después de un período de carencia gonadótropa como consecuencia de una terapia hormonal sustitutiva con testosterona exógena. Por otra parte, en los hombres con carencia gonadótropa y azoospermia adquirida en la edad adulta (p. ej., secundaria a un adenoma hipofisario), es posible reiniciar y mantener la espermatogénia con un tratamiento a base de LH (hCG) exclusivamente.⁷⁹

En hombres normales con carencia gonadótropa experimental inducida mediante la administración de dosis elevadas de testosterona, se puede reiniciar y mantener la espermatogénia administrando solo LH o hCG, a pesar de una disminución muy marcada de las concentraciones de FSH, o administrando solo FSH, a pesar de una disminución muy marcada de las concentraciones de LH (y presumiblemente de unas concentraciones de testosterona intratesticular muy bajas). No obstante, la administración exclusiva de LH o FSH no estimuló la producción espermiática hasta alcanzar los valores basales que existían antes de la supresión gonadótropa experimental.⁸⁷ En este modelo de carencia gonadótropa, el tratamiento con LH (hCG) más FSH permitió restablecer el recuento de espermatozoides totalmente hasta recuperar los valores iniciales. Finalmente, confirmando la capacidad de la FSH por sí sola para estimular la producción espermiática, se mantuvo la espermatogénia en un hombre hipofisectomizado que presentaba una mutación activadora de los receptores para la FSH a pesar de unas concentraciones séricas de gonadotropinas indetectables.⁸⁸

En conjunto, todos estos datos parecen indicar que basta una concentración normal de FSH o de LH para poder mantener una producción espermiática cualitativamente normal, pero que se necesitan ambas gonadotropinas para obtener una espermatogénia cuantitativamente normal en los hombres.

Se ha investigado el efecto que producen las gonadotropinas sobre estadios específicos de la espermatogénia en hombres normales con supresión gonadótropa experimental inducida mediante la administración de dosis elevadas de progestina y testosterona. En estos hombres con carencia gonadótropa, la restitución selectiva de la FSH o la LH (que incrementa la testosterona intratesticular) mantuvo todos los estadios de la espermatogénia, incluyendo la maduración de las espermatogonias, la meiosis, la espermiogénia y la espermiación, aunque cada uno de esos productos demostró efectos predominantes sobre estadios específicos.⁸⁹ La FSH ejerció un efecto relativamente mayor sobre la maduración de las espermatogonias (conversión de espermatogonias A_p en B), la meiosis precoz y el mantenimiento de los espermatoцитos paquitenos (conversión de las espermatogonias en espermatoцитos paquitenos). La LH (que estimula la testosterona intratesticular) tuvo efectos predominantes sobre la conclusión de la meiosis (conversión de los espermatoцитos paquitenos en espermátidas redondas) y sobre la espermiación (liberación de espermatozoides maduros). La LH y la FSH (testosterona intratesticular) ejercen efectos similares sobre la espermiogénia (conversión de espermátidas redondas en alargadas).

En los hombres normales, la LH estimula las concentraciones de testosterona intratesticular, que son aproximadamente 100-200 veces mayores que las de testosterona en el suero y se correlacionan con las de LH circulante. La administración de distintas combinaciones de testosterona exógena, progestina y un antagonista de la GnRH para inducir carencia gonadótropa en estudios de anticoncepción masculina redujo la testosterona intratesticular un 98%, hasta alcanzar concentraciones equiparables a las observadas en el suero, y redujo también la producción espermiática, causando oligozoospermia marcada o azoospermia.⁹⁰ La administración a corto plazo de hCG (con actividad similar a la de la LH) en hombres normales con carencia gonadótropa experimental produjo un aumento de la testosterona intratesticular en relación directa con la dosis administrada.⁹¹

La terapia hormonal sustitutiva de la testosterona en hombres con carencia gonadótropa no incrementa la testosterona intratesticular hasta valores que permitan mantener la espermatogénia. De hecho, el tratamiento con testosterona suprime las concentraciones de gonadotropinas endógenas y puede eliminar la producción espermiática. Sin embargo, no podemos asumir que esto suceda en todos los sujetos con carencia gonadótropa tratados con testosterona, especialmente si la terapia hormonal sustitutiva no resulta adecuada. En un estudio en

el que participó un pequeño número de hombres con hipogonadismo hipogonadotrofo adquirido secundario a un trastorno hipotalámico-hipofisario, la mitad de los pacientes presentaban recuentos espermáticos detectables que iban desde cifras muy bajas (1 millón/ml) hasta unas normales (120 millones/ml) durante la terapia hormonal sustitutiva con testosterona, debido fundamentalmente a una supresión gonadotropa incompleta asociada a un régimen subterapéutico de testosterona (200-250 mg en inyección intramuscular [i.m.] cada 3-4 semanas).⁹²

Es posible mantener la espermatogonia con concentraciones de testosterona intratesticular que equivalen a un 10% de los valores normales, aunque se desconoce la concentración mínima necesaria para mantener la producción espermática. En el interior del testículo, la testosterona intratesticular se convierte en metabolitos activos, estradiol y DHT, por mediación de la P450 19A1 (aromatasa) y la 5 α -reductasa (SRD5A1), respectivamente. Como en el caso de la testosterona, las concentraciones intratesticulares de estradiol son unas 100 veces mayores que las séricas; sin embargo, las intratesticulares de DHT son solo unas 15 veces mayores que las que se encuentran en la circulación.⁹³ No se conocen bien las funciones que desempeñan estas concentraciones relativamente elevadas de estradiol y DHT en los testículos en relación con el mantenimiento de la espermatogonia.

Regulación de la secreción de gonadotropinas mediante retroalimentación negativa

Como hemos explicado anteriormente, la regulación anterógrada de la función testicular implica la estimulación de la secreción gonadotropa hipofisaria por la GnRH, lo que a su vez estimula los testículos para que secreten testosterona e incrementen la producción espermática (v. fig. 19.6). Un aspecto importante de la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-testicular es la supresión por retroalimentación negativa de la GnRH hipotalámica y la secreción de gonadotropinas hipofisarias por medio de hormonas esteroideas y peptídicas sintetizadas por los testículos. La testosterona, sintetizada por las células de Leydig testiculares, y el estradiol, su metabolito activo, actúan sobre el hipotálamo y la hipófisis inhibiendo la secreción de GnRH y de gonadotropinas. La inhibina B, sintetizada por las células de Sertoli presentes en los túbulos seminíferos de los testículos, actúan fundamentalmente sobre la hipófisis suprimiendo la secreción de FSH.

En una serie de estudios prospectivos muy elegantes, hombres normales y otros con carencia de GnRH con HHC tratados con dosis fisiológicas de GnRH pulsátil, se sometieron a castración médica con dosis elevadas de ketoconazol y tratamiento con dosis fisiológicas de testosterona o estradiol. Posteriormente, se midieron los efectos de estas intervenciones sobre la síntesis de FSH y LH. Estos estudios han ayudado a determinar las funciones relativas que desempeñan la testosterona y el estradiol en la regulación de la secreción de las gonadotropinas y en los lugares de retroalimentación negativa de estos esteroides.^{94,95} Parece que tanto la testosterona como el estradiol obtenido por la aromatización de la testosterona ejercen un efecto de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo, suprimiendo la secreción pulsátil de GnRH. Estos estudios han demostrado igualmente que para que se produzca la inhibición de la retroalimentación negativa de la secreción hipofisaria de LH y FSH por la testosterona se requiere la aromatización de la testosterona a estradiol. El efecto supresor del estradiol sobre la FSH es modesto cuando los testículos y las concentraciones de inhibina B son normales, lo que parece indicar que la inhibina B es el principal regulador por retroalimentación negativa fisiológica de la secreción de FSH.⁹⁶ Cuando las concentraciones de inhibina B son muy bajas, como sucede en los hombres con fallo de los túbulos seminíferos o anorquia, la retroalimentación negativa producida por el estradiol sintetizado a partir de la testosterona asume un mayor protagonismo en la supresión de la FSH.

Aunque el metabolismo activo de la testosterona para convertirse en estradiol desempeña un papel importante en los efectos de retroalimentación negativa de la testosterona, la conversión de la testosterona en DHT por los tipos 1 y 2 de la 5 α -reductasa no desempeña un papel destacado en la retroalimentación de los esteroides. Los hombres con mutaciones en *SRD5A2* muestran solo elevaciones muy modestas

de las gonadotropinas y aumentos en la amplitud de los pulsos de la LH, pero no en la frecuencia de estos.⁹⁷ Los hombres con hiperplasia prostática benigna (HPB) y los normales tratados con finasterida (un inhibidor de SRD5A2) o dutasterida (un inhibidor de SRD5A1 y SRD5A2) no muestran aumentos en las concentraciones séricas de LH y FSH.⁹⁸ Estos datos parecen indicar que la DHT desempeña un papel menor en la regulación fisiológica de las gonadotropinas por retroalimentación negativa. Sin embargo, la administración de cantidades supra fisiológicas de DHT reduce las concentraciones de LH (un 30-60%) y de FSH (un 15-30%).⁹⁹

Los gonadotropos hipofisarios contienen receptor estrogénico α (ER α), pero parece que las neuronas GnRH carecen de ER α y de AR. Se cree que la retroalimentación negativa producida por la testosterona y el estradiol está mediada indirectamente por otros sistemas neuronales que envían señales de retroalimentación esteroidea a las neuronas GnRH. Estudios en animales parecen indicar que determinadas neuronas que sintetizan *kisspeptina*, un péptido de 54 aminoácidos producto del gen *KISS1*, pueden ser posibles mediadores de la retroalimentación negativa esteroidea.^{100,101} Estas neuronas interactúan directamente con neuronas GnRH en el hipotálamo basal medial, la mayoría de las cuales contienen el receptor para la kisspeptina, *KISS1R*, y la liberación de kisspeptina estimula de ese modo la secreción de GnRH. Las neuronas de kisspeptina pueden interactuar también con otras (p. ej., las neuronas de ácido γ -aminobutírico) para regular indirectamente la secreción de GnRH. Las neuronas de kisspeptina contienen AR y ER α . En animales experimentales, la castración incrementa la expresión de la kisspeptina, coincidiendo con un aumento de la secreción de GnRH y gonadotropinas; el tratamiento con esteroides sexuales como la testosterona, el estradiol o la DHT revierte estos cambios, y los antagonistas de la kisspeptina bloquean el aumento poscastración de la secreción de LH. En los seres humanos, mutaciones en *KISS1* o *KISS1R* causan hipogonadismo hipogonadotrofo y anomalías en el desarrollo puberal,¹⁰² y cada vez son más numerosas las pruebas en animales que indican que la kisspeptina puede desempeñar un papel clave en el inicio de la pubertad.

Las inhibinas son heterodímeros de glucoproteínas que pertenecen a la superfamilia de proteínas TGF- β , que comprende las activinas, las inhibinas, el TGF- β , las proteínas morfogénicas óseas y factores de crecimiento y diferenciación como AMH y miostatina.¹⁰³ Las inhibinas están constituidas por una subunidad α unida por un puente disulfuro a una subunidad β_A o β_B para formar inhibina A o inhibina B, respectivamente. La *inhibina B* (heterodímero α - β_B) es la forma de inhibina que tiene importancia fisiológica en los seres humanos. A diferencia de la mayoría de las proteínas de la familia TGF- β , que actúan como reguladores autocrinos o paracrinos locales de diversas funciones celulares, la inhibina B actúa como una hormona circulante. Es sintetizada por las células de Sertoli en respuesta al estímulo de la FSH. Se une a un correceptor compuesto por el receptor de TGF- β de tipo III (TGFBR3 o β -glucano) y al receptor de la activina de tipo IIB (ACVR2B) y se cree que constituye el principal supresor endocrino por retroalimentación negativa de la secreción de FSH por parte de los gonadotropos hipofisarios.

En los seres humanos, las concentraciones de inhibina B aumentan progresivamente durante la pubertad, manteniendo una correlación con las concentraciones de FSH y con la proliferación de células de Sertoli estimuladas por la FSH.¹⁰³ Alcanza concentraciones adultas hacia la mitad de la pubertad. En ese momento, la función de las células de Sertoli está estrechamente unida al comienzo de la espermatogonia, y las concentraciones de inhibina B muestran una correlación inversa con las concentraciones de FSH al activarse la regulación por retroalimentación negativa mediada por la inhibina B. Por ejemplo, en chicos con síndrome de células de Sertoli nada más, las concentraciones de inhibina B son normales antes de la pubertad gracias a la proliferación de las células de Sertoli, pero se vuelven indetectables al llegar la pubertad, lo que refleja la ausencia de células germinales y una disfunción de las células de Sertoli. En los adultos, las concentraciones de inhibina B son inversamente proporcionales al grado de lesión o pérdida de las células germinales y a la disfunción de las células

de Sertoli. Esta correlación parece indicar que las células germinales regulan la función de las de Sertoli, aunque no se conocen bien los mecanismos celulares y moleculares exactos de los que depende esta regulación. Se han utilizado las concentraciones de inhibina B como biomarcadores de la espermatogonia y la función de las células de Sertoli en investigaciones, y algunos profesionales las han utilizado también, pero todavía no se han aplicado en la práctica clínica habitual.

Las *activinas* incluyen homodímeros constituidos por dos subunidades β_A (activina A) o dos β_B (activina B) y un heterodímero de una subunidad β_A y otra β_B (activina AB).^{103,104} Las activinas son sintetizadas por los gonadótropos y se unen a los receptores ACVR2B. Actúan fundamentalmente como reguladores autocrinos, estimulando la síntesis de FSH β y sintetizando gonadótropos para estimular la GnRH, con el consiguiente aumento de la secreción de FSH. La inhibina B actúa como un antagonista selectivo de las activinas en los gonadótropos, uniéndose a los receptores ACVR2B. Las *folistatinas* son glucoproteínas sintetizadas por los gonadótropos y por las células foliculoestrelladas de la hipófisis, que se unen y antagonizan las acciones de la activina. Actúan como reguladores autocrinos y paracrinos de la secreción de FSH. Las activinas y las folistatinas se sintetizan también en las células de Sertoli y las germinales y pueden actuar como reguladores autocrinos y paracrinos de la función testicular.

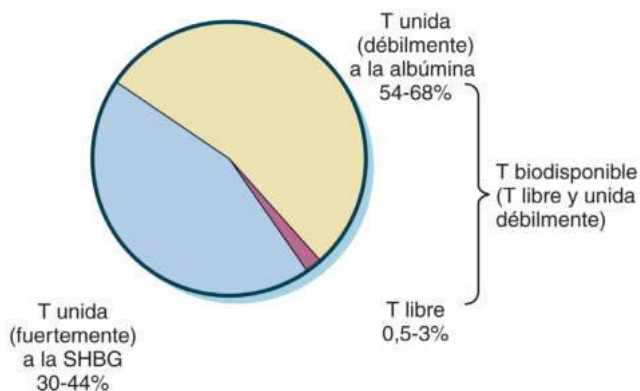
La supresión por retroalimentación negativa de la síntesis de gonadotropinas, mediante dosis farmacológicas de andrógenos o combinaciones de andrógenos y progestinas o mediante antagonistas de la GnRH, que basta para suprimir la producción espermiática, ha constituido la base para las estrategias dirigidas a desarrollar anticonceptivos hormonales masculinos.¹⁰⁵

Transporte, metabolismo y acciones de la testosterona

Testosterona circulante

Al igual que otras hormonas esteroideas y tiroideas, la testosterona secretada a la circulación por las células de Leydig se une fundamentalmente a proteínas plasmáticas, sobre todo la SHBG y la albúmina. En la circulación, la *testosterona total* está constituida por un 0,5-3% de *testosterona libre* sin unir a las proteínas plasmáticas, un 30-44% de testosterona unida a la SHBG y un 54-68% de testosterona unida a la albúmina^{106,107} (fig. 19.10).

En la práctica clínica, se cree que las acciones biológicas de la testosterona (como las de otras hormonas esteroideas) cumplen la hipótesis de la hormona libre; es decir, la actividad biológica de la testosterona está mediada únicamente por su concentración libre (sin unir) o por



• **Figura 19.10** Fracciones de testosterona circulante en la sangre. La mayor parte de la testosterona circulante (T) está unida a proteínas séricas: aproximadamente el 54% está unida débilmente a la albúmina, y el 44% está unida fuertemente a la proteína fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Solo un 2% de la T circulante no está unida a ninguna proteína. Se denomina testosterona biodisponible a la suma de la T libre y unida débilmente (a la albúmina).

la que se puede disociar fácilmente de las proteínas plasmáticas en la circulación.^{107,108} La testosterona se une fuertemente a la SHBG, con tanta afinidad ($1,6 \times 10^{-9}$ mol/l) que no se disocia fácilmente ni puede pasar a los tejidos diana para ejercer su acción biológica. Por el contrario, la testosterona se une con poca fuerza a la albúmina, con una afinidad (1×10^{-4} mol/l), muy inferior a la que demuestra hacia la SHBG. Por consiguiente, la testosterona unida a la albúmina puede disociarse y pasar a los tejidos para ejercer su acción. En conjunto, la testosterona libre y la unida a la albúmina reciben el nombre de *testosterona biodisponible*, ya que estas fracciones están disponibles para difundir a los tejidos diana, unirse a los AR e inducir la transcripción génica, produciendo acciones androgénicas en estos tejidos. Se reportó un caso de un hombre que tenía SHBG indetectable y concentraciones de testosterona total muy bajas debido a una mutación de sentido erróneo del gen *SHBG* que bloqueaba su secreción.¹⁰⁹ Sus concentraciones de testosterona libre y gonadotropinas y el análisis de semen eran normales, y había evidencia objetiva normal del desarrollo sexual. A pesar de que tenía síntomas sutiles de hipogonadismo masculino (disfunción sexual, debilidad y fatiga), los hallazgos generales de este hombre proporcionan apoyo a la hipótesis de la hormona libre. Además, los datos del European Male Aging Study, un estudio de cohorte longitudinal, indican que las concentraciones bajas de testosterona libre en el suero están asociadas con síntomas y hallazgos objetivos de hipogonadismo masculino en hombres con concentraciones normales de testosterona total.¹¹⁰ Además, los síntomas persistentes de hipogonadismo ocurren en hombres que tienen concentraciones bajas de testosterona libre sérica y testosterona total, pero no en hombres obesos con concentraciones normales de testosterona libre sérica y de testosterona total bajas.¹¹¹ Aunque la hipótesis de la testosterona libre sigue siendo controvertida, los datos limitados disponibles generalmente lo apoyan.¹¹²

La SHBG, que es sintetizada por los hepatocitos, es una β -globulina homodimérica compuesta por una subunidad pesada y otra ligera que tienen la misma secuencia de péptidos y están codificadas por un mismo gen, aunque difieren en su grado de glucosilación.⁷³ El gen *SHBG* se expresa también en los testículos, y en la mayoría de los mamíferos las células de Sertoli sintetizan un homólogo de la SHBG, conocido como ABP, bajo el control de la FSH. Sin embargo, parece que *SHBG* se expresa en las células germinales y no en las células de Sertoli, y sintetizan una forma truncada de SHBG (no ABP) que se localiza en el acrosoma de los espermatozoides.⁷⁴ La SHBG posee dos lugares de unión por cada monómero; estos lugares captan la DHT y la testosterona con gran afinidad y el estradiol con menos avidez. En estudios previos se ha asumido que los monómeros de la SHBG tienen la misma afinidad por la testosterona y otros ligandos. Estudios recientes parecen indicar que la unión de la testosterona a un monómero del dímero SHBG altera la capacidad de unión de la testosterona al segundo monómero y que la unión solo puede caracterizarse por un complejo modelo alostérico, dinámico y multifásico.¹¹³ La glucosilación de la SHBG no modifica la unión a los esteroides, pero puede prolongar la vida media plasmática de la proteína en la circulación. La síntesis hepática de la SHBG aumenta por la influencia de los estrógenos y la tiroxina, y disminuye con los andrógenos y la insulina.

En contra de la hipótesis de la hormona libre, hay pruebas que indican que la testosterona unida a la SHBG puede alterar la acción de los andrógenos en algunos tejidos diana. En algunos, como la próstata humana, la SHBG puede unirse a un receptor superficial celular; posteriormente, la testosterona se une al complejo SHBG-receptor, activando el AMPc y alterando las funciones del órgano diana.¹¹⁴ La glucosilación de la SHBG puede tener importancia en la interacción de los complejos esteroide-SHBG con las membranas plasmáticas. La *megalina* es un miembro de la subfamilia de proteínas de los receptores LDL que actúan como proteínas endocíticas que facilitan la entrada de los esteroides a las células (especialmente la de la 25-hidroxivitamina D a las de los túbulos proximales del riñón). La megalina se encuentra en el riñón y también en los epidídimos, la próstata, los ovarios y el útero. En estudios *in vitro* realizados en células que expresaban la megalina pero no otros receptores endocíticos, se observó que la testosterona, la DHT y el estradiol unidos a la SHBG eran endocitados a las células y activaban

la transcripción mediada por AR; estos efectos eran bloqueados por un antagonista de la megalina.¹¹⁵ Por otra parte, en ratones en los que se había suprimido la megalina se observó una detención del descenso testicular (un proceso mediado por andrógenos). Estos datos parecen indicar que la megalina puede ser un mediador importante en la captación celular de andrógenos en algunos tejidos. No obstante, todavía está por determinar la importancia que puede tener en la fisiología humana la testosterona unida a la SHBG o a proteínas endocíticas como la megalina.

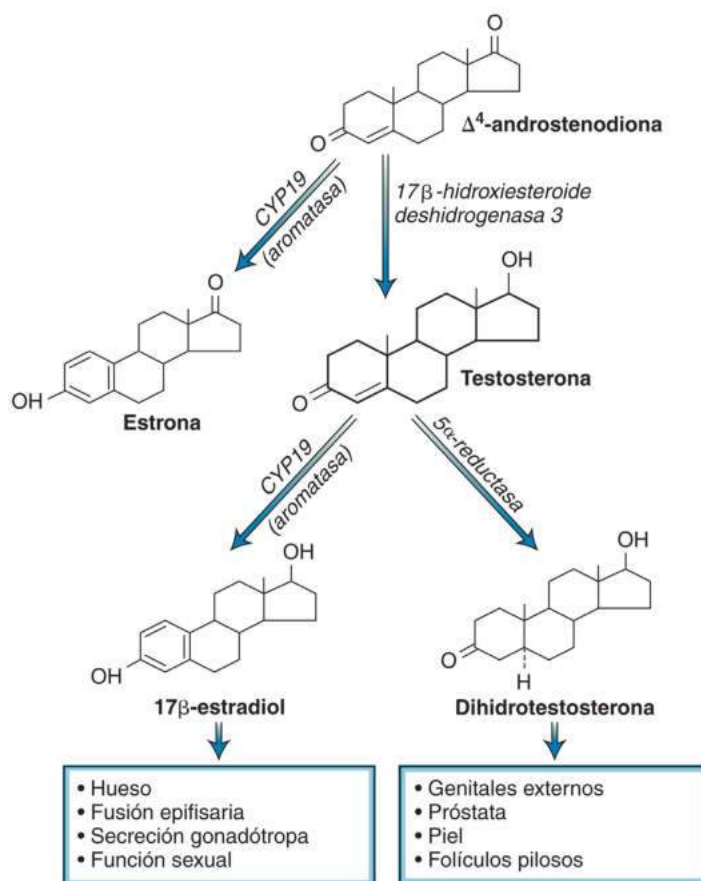
En hombres normales con el eje hipotalámico-hipofisario-testicular intacto, las alteraciones en las concentraciones de SHBG y en la testosterona unida a la SHBG no influyen en la fisiología y la acción de los andrógenos en condiciones estables. Cualquier efecto agudo sobre la concentración de testosterona libre causado por los cambios en la SHBG alteraría la regulación por retroalimentación negativa de las gonadotropinas, normalizando las concentraciones de testosterona libre. Por ejemplo, un aumento agudo de las concentraciones de SHBG puede alterar transitoriamente las concentraciones de testosterona libre, pero la consiguiente disminución de la retroalimentación negativa de la testosterona incrementa la secreción hipofisaria de LH, lo que a su vez aumenta la síntesis testicular de testosterona para restablecer las concentraciones normales de testosterona libre. Por el contrario, las alteraciones en las concentraciones de SHBG pueden modificar las concentraciones de

testosterona libre en los hombres con trastornos reproductivos que tienen una regulación por retroalimentación negativa defectuosa o están recibiendo terapia hormonal sustitutiva de testosterona.

Las concentraciones de SHBG pueden disminuir o aumentar en una serie de circunstancias clínicas habituales.¹¹⁶ En la práctica clínica, es muy importante considerar las alteraciones de la SHBG dentro del diagnóstico del hipogonadismo masculino (v. comentario más adelante). Dado que las variaciones en las concentraciones de SHBG alteran las mediciones de la testosterona sérica total, es necesario medir con exactitud la testosterona libre o biodisponible para poder valorar la idoneidad de la función de las células de Leydig, para determinar si un paciente tiene hipogonadismo, y para vigilar la restitución de la testosterona en pacientes con alteraciones en las concentraciones de SHBG circulante.

Metabolismo activo y catabolismo de la testosterona

Un aspecto importante de los efectos que produce la testosterona en los tejidos diana es su metabolismo activo para convertirlo en 17β -estradiol (estradiol) por medio de la P450 19A1 y en DHT a través de la SRD5A1 y la SRD5A2; estos son los estrógenos y andrógenos endógenos⁹ más potentes (fig. 19.11). Muchos de los efectos biológicos de la testosterona están mediados por estos metabolitos activos, que actúan por mecanismos que dependen de los ER α y ER β (estradiol) o



• **Figura 19.11** Metabolismo activo de la testosterona. La testosterona puede convertirse en 17β -estradiol, un estrógeno potente, por mediación de la enzima aromatasa o P450 19A1 (CYP19), o en dihidrotestosterona (DHT), un andrógeno más potente, por mediación de la enzima 5α -reductasa. Para que la testosterona pueda ejercer sus efectos sobre la diferenciación genital externa, el crecimiento prostático, la piel y los folículos pilosos en las zonas sensibles a los andrógenos, se requiere la 5α -reducción de la testosterona a DHT. Los efectos de la testosterona para los que se requiere su aromatización a estradiol son la prevención de la reabsorción ósea, el aumento de la densidad mineral ósea, la fusión epifisaria y la secreción de gonadotropina. La testosterona y la DHT, pero no el estradiol, aumentan y mantienen la masa y la fuerza muscular; la testosterona, la DHT y el estradiol juegan un papel en la función sexual masculina normal, y la testosterona y la DHT tienen efectos opuestos al estradiol en las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. (Modificado de Bhasin S. Testicular disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2008:645–698.)

de los AR (DHT). Estos metabolitos activos son sintetizados y actúan localmente como reguladores paracrinos o autocrinos, y también son secretados y actúan como reguladores endocrinos de la función de los tejidos diana.

Aromatización de la testosterona en estradiol

La aromatasa (P450 19A1) cataliza la conversión de la testosterona en estradiol y también la del andrógeno más débil, la Δ^4 -androstenediona, en un estrógeno más frágil, la estrona. En los hombres, estas conversiones se producen predominantemente en el tejido adiposo pero también en otros, como el cerebro, el hueso, la mama, el hígado, los vasos sanguíneos y los testículos (células de Sertoli y células de Leydig). Cada día se sintetizan aproximadamente 40-50 μg de estradiol, fundamentalmente por aromatización extratesticular de la testosterona a estradiol y de la Δ^4 -androstenediona a estrona (que posteriormente es convertida en estradiol por distintas isoformas de las enzimas 17 β HSD). Aproximadamente un 15-25% del estradiol circulante es producido por los testículos, fundamentalmente por las células de Leydig.¹¹⁷

La aromatización de la testosterona a estradiol media los efectos de la testosterona sobre el cierre epifisario durante la pubertad, la inhibición de la reabsorción ósea y el mantenimiento de la densidad mineral ósea (DMO), la regulación de la acumulación de masa adiposa, la supresión por retroalimentación negativa de la secreción hipotalámica de GnRH y la secreción hipofisaria de gonadotropina, la función sexual y posiblemente la regulación de las concentraciones de colesterol de alta densidad (HDL) y algunos aspectos de la función cognitiva y el estado de ánimo.^{118,119} Hombres sanos jóvenes o de mediana edad con hipogonadismo experimental inducido con un agonista de la GnRH fueron tratados con un placebo o distintas dosis de testosterona con o sin la coadministración de un inhibidor de la aromatasa, para investigar los efectos relativos de la carencia experimental de andrógenos y estrógenos, respectivamente.^{120,121} La carencia androgénica indujo una disminución de la masa corporal magra, el tamaño muscular y la fuerza; la carencia de estrógenos provocó una acumulación de masa adiposa y pérdida ósea; la carencia androgénica y estrógenos incitó un declive de la función sexual. Además, la deficiencia de estradiol parece ser la causa principal de los síntomas vasomotores (sofocos) en hombres con hipogonadismo agudo grave.¹²²

En los hombres, el estradiol circulante está regulado fundamentalmente por la cantidad de sustratos androgénicos (testosterona y Δ^4 -androstenediona) y por la actividad de la aromatasa en el tejido adiposo y otros periféricos. En las células de Leydig, la actividad de la aromatasa está controlada fundamentalmente por la LH. La estimulación de la actividad de la aromatasa en hombres con carencia de gonadotropinas tratados con hCG puede dar lugar a concentraciones de estradiol sérico relativamente mayores que las de testosterona y puede contribuir a producir sensibilidad mamaria benigna y aumento de las mamas (ginecomastia) durante el tratamiento. Igual que en el caso de las mujeres, a los hombres con cáncer de mama ER-positivo se les puede tratar con inhibidores de la aromatasa para limitar la síntesis de estrógenos.

Los pocos hombres en los que se han observado mutaciones inactivadoras del gen de la aromatasa (*CYP19A1*) han mostrado una estatura elevada, crecimiento lineal persistente tras la pubertad, proporciones corporales eunucoides, retraso de la edad ósea, osteopenia u osteoporosis y *genu valgum* progresivo, así como alteraciones variables en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, como resistencia a la insulina, concentraciones elevadas de triglicéridos y bajas de colesterol HDL, anomalías de las enzimas hepáticas e hígado graso, descensos variables en el recuento de espermatozoides e infertilidad, y concentraciones de estradiol indetectables con concentraciones séricas normales o elevadas de testosterona y de gonadotropinas.¹²³ Por otra parte, el tratamiento con estradiol indujo el cierre epifisario e incrementó la DMO y la edad ósea. Algunos hombres con una rara mutación inactivadora de la ER α presentaban un fenotipo similar, pero a diferencia de los que presentaban carencia de aromatasa, tenían concentraciones séricas

elevadas de estradiol, testosterona y gonadotropinas, lo que concuerda con una posible resistencia a los estrógenos.¹¹⁸ Estos datos parecen confirmar las funciones potencialmente importantes que podría tener el estradiol en el hueso y el metabolismo de la glucosa y los lípidos; en la función hepática; y en las funciones hipofisaria y testicular.

5 α -reducción de la testosterona a dihidrotestosterona

La testosterona se convierte en DHT, un andrógeno 2,5-3 veces más potente que la propia testosterona, por mediación de SRD5A1 y SRD5A2. Estas dos isoenzimas de la 5 α -reductasa difieren en el pH óptimo para su actividad y en sus patrones de expresión.¹²⁴ SRD5A2 se expresa en mayores cantidades en la próstata, el epidídimo, las vesículas seminales, la piel de los genitales y el hígado, y en menores cantidades en otros tejidos como determinadas regiones cerebrales, la piel extragonadal, los testículos y el riñón. SRD5A1 se expresa en mayores cantidades en la piel extragonadal (folículos capilares), el hígado y determinadas regiones cerebrales, y en cantidades inferiores en la próstata, el epidídimo, las vesículas seminales, la piel de los genitales, el testículo, la glándula suprarrenal y el riñón. Cada día se sintetizan aproximadamente 200-300 μg de DHT, fundamentalmente por 5 α -reducción de la testosterona en los tejidos periféricos (predominantemente la piel y el hígado). La próstata y el testículo contribuyen relativamente poco a las concentraciones sanguíneas de la DHT.

Los hombres con mutaciones inactivadoras de *SRD5A2* nacen con TDS 46,XY muy marcado, con genitales ambiguos (falo parecido a un clítoris, escroto bífido, hipospadias pseudovaginal y glándula prostática rudimentaria), pero con una diferenciación normal de los conductos de Wolff (vesículas seminales, epidídimos y conductos deferentes normales) y sin estructuras müllerianas, lo que parece confirmar el papel crucial que desempeña la DHT en la diferenciación de los genitales externos y el desarrollo de la próstata.¹²⁵ A las personas con carencia de SRD5A2 las suelen criar como si fueran chicas. Al comenzar la pubertad y aumentar la testosterona hasta alcanzar las concentraciones masculinas adultas, crece el falo, se desarrolla el esqueleto, se estimulan la libido y las erecciones, y el rol sexual puede cambiar de femenino a masculino. Es frecuente la criptorquidia, aunque no se observa en todos los casos, y se acompaña de oligozoospermia o azoospermia. Los testículos pueden descender durante la pubertad. Las personas con testículos descendidos pueden tener recuentos espermáticos normales. Se han publicado casos de fertilidad en hombres con carencia de SRD5A2. Sin embargo, en los adultos, la próstata está infradesarrollada y no se puede palpar, disminuye el vello facial y corporal, no se produce sebo y tampoco se observa alopecia con un patrón masculino, lo que parece confirmar la importancia de la actividad normal de la SRD5A2 y la DHT en relación con el crecimiento del vello, la función sebácea y el desarrollo de la próstata. Las concentraciones séricas de DHT son bajas, las de testosterona son normales o están ligeramente aumentadas y las de gonadotropinas son normales o están modestamente elevadas.

En la próstata, la conversión de la testosterona en DHT da lugar a unas concentraciones de esta última que son aproximadamente 10 veces mayores que las séricas, lo que amplifica la actividad de los andrógenos en la próstata. Las concentraciones intraprostáticas de andrógenos pueden contribuir a posibles alteraciones prostáticas, como la HPB o el cáncer de próstata.¹²⁶

Los inhibidores de la SRD5A2 (finasterida) o de la SRD5A1 y la SRD5A2 (dutasterida) se emplean para tratar los síntomas urinarios inferiores, mejorar el flujo urinario y prevenir complicaciones secundarias a la HPB, así como para tratar la alopecia de patrón masculino y la androgénica.¹²⁷ El tratamiento con finasterida o dutasterida reduce, respectivamente, la prevalencia o la incidencia del cáncer de próstata observado en las biopsias, pero posiblemente se asocia a un mayor número de neoplasias con grado de Gleason elevado.^{128,129} Un aspecto importante de los efectos de los andrógenos sobre la próstata es que las concentraciones intraprostáticas de andrógenos no se reflejan en las concentraciones séricas, lo que pone de manifiesto la importancia de las acciones autocrinas y paracrinas locales de los andrógenos en la

fisiología y la patología de la próstata y probablemente de otros órganos diana de los andrógenos.

Catabolismo de la testosterona

El hígado es el lugar fundamental en el que se catabolizan la testosterona y la 5 α DHT circulantes.¹³⁰ La testosterona y la 5 α DHT son captadas por el hígado, y la testosterona es transformada en un metabolito inactivo, la 5 β DHT por la enzima 5 β -reductasa. Seguidamente, la 5 α DHT y la 5 β DHT sufren una 3 α -reducción por mediación de las enzimas 3 α HSD formándose 3 α ,5 α -androstenediol (también conocido como 3 α -diol) y 3 α ,5 β -androstenediol, respectivamente; posteriormente, se produce una 17 β -oxidación por mediación de la enzima 17 β HSD de tipo 2, formándose androsterona y etioolanolona como productos catabólicos. En tejidos periféricos como la piel, la 5 α DHT puede convertirse también en 3 α -diol, que es metabolizado posteriormente en el hígado.

En el hígado, la testosterona, la DHT, la androsterona, la etioolanolona y los 3 α -androstenedioles sufren una glucuronidación y, en menor medida, una sulfatación para formar conjugados más hidrófilos que pasan a la circulación y son excretados en la orina y la bilis. La inactivación metabólica de la testosterona implica fundamentalmente su conversión en metabolitos como glucuronidos (y también sulfatos) de androstenediona (aproximadamente 50%), androsterona (20%) y glucuronidos de etioolanolona (20%) (así como sulfatos) y menor conversión en glucuronidos de 3 α -diol (3 α -diol G). Dado que el 3 α -diol procede fundamentalmente de la piel, se han empleado las mediciones sanguíneas y urinarias de 3 α -diol G como marcadores de la acción androgénica periférica.¹³⁰ En los hombres con carencia de 5 α -reductasa, las concentraciones de 3 α -diol G son menores. La cantidad de vello corporal y de acné se correlaciona con las concentraciones de 3 α -diol G.

La epitestosterona (17 α -hidroxi-4-androsteno-3-ona) es un 17 α -hidroxiepímero de la testosterona (17 β -hidroxi-4-androsteno-3-ona) sin actividad biológica que es sintetizado por el testículo en respuesta a la LH.¹³¹ La tasa de producción de la epitestosterona equivale aproximadamente al 3% de la de testosterona, pero tiene una velocidad de depuración equivalente al 33% de la de la testosterona, y no existe interconversión entre la epitestosterona y la testosterona. Como la testosterona, la epitestosterona es conjugada en el hígado, formando fundamentalmente glucuronidos y sulfatos, y excretada por vía urinaria. Dado que los conjugados de epitestosterona desaparecen rápidamente por la orina, los índices de excreción de la testosterona y la epitestosterona son muy similares, y la proporción de testosterona/epitestosterona urinaria (cociente T/E) es 1:1, aproximadamente.

Para detectar un posible dopaje con esteroides anabólicos androgénicos (en particular la testosterona) en deportistas que compiten, se miden el cociente T/E y otros metabolitos urinarios mediante pruebas muy sensibles de cromatografía de gases/espectrometría de masa.¹³¹ La administración de testosterona exógena suprime la LH y la producción y eliminación de epitestosterona en relación con la testosterona administrada, lo que da lugar a una relación T/E elevada en la orina. Las agencias antidopaje mundial y estadounidense han establecido un cociente T/E superior a 4:1 como sospechoso de dopaje con testosterona.

La testosterona experimenta una glucuronidación mediada fundamentalmente por la enzima uridina difosfato glucuroniltransferasa 2B17 (UGT2B17), mientras que la epitestosterona experimenta una glucuronidación mediada fundamentalmente por otra isoforma de la UGT, la UGT2B7. Aunque la testosterona puede ser glucuronizada por otras isoformas de la UGT (p. ej., UGT2B15), las personas con supresión de UGT2B17 (habitual en poblaciones asiáticas) muestran una menor glucuronidación y depuración de la testosterona, lo que da lugar a unos cocientes T/E inferiores con la administración de testosterona.¹³⁰⁻¹³³ Al comprobarse que existían poblaciones con un cociente T/E bajo de forma natural se procedió a reducir el valor de corte para el cociente T/E del umbral utilizado anteriormente para sospechar el dopaje (> 6:1) al valor actual (> 4:1). Además, hay personas con un cociente T/E elevado de forma natural, debido quizá a otros

polimorfismos genéticos o a factores ambientales como un consumo de alcohol excesivo que pueden incrementar el cociente T/E de forma pasajera, sobre todo en las mujeres.¹³⁴ En ausencia de perturbaciones ambientales, el cociente T/E de una persona se mantiene notablemente estable a lo largo del tiempo, por lo que se realizan mediciones longitudinales del cociente T/E urinario para detectar el uso ilegal de andrógenos (es lo que se conoce como pasaporte biológico de un atleta). Algunos deportistas han consumido simultáneamente epitestosterona y testosterona (para mantener un cociente T/E normal) para evitar la detección.

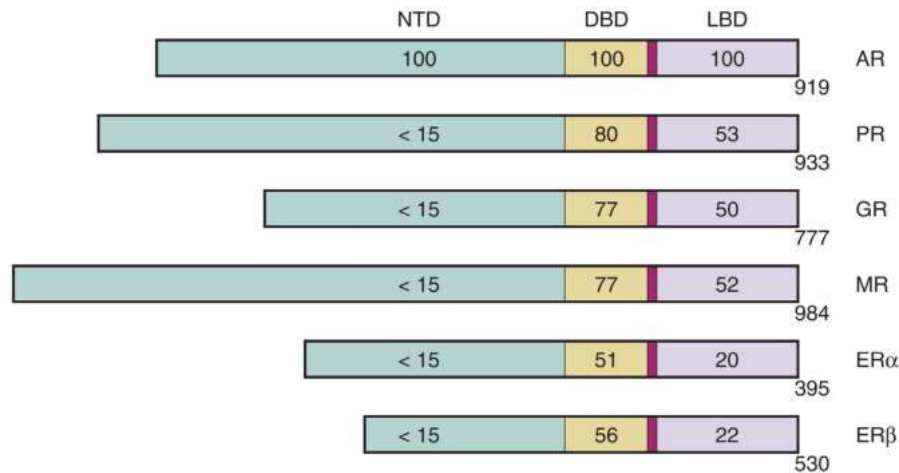
Si un cociente T/E urinario hace pensar en un posible dopaje, se puede confirmar el uso de andrógenos exógenos mediante el cociente cromatografía de gases/isótopo de combustión/espectrometría de masa, que permite detectar pequeñas diferencias en la proporción de isótopos de testosterona carbono 13/carbono 12 (¹³C/¹²C) o de sus metabolitos.¹³¹ Dado que los andrógenos sintéticos se obtienen a partir de determinadas plantas (boniatos o soja), su cociente ¹³C/¹²C es menor que el de la testosterona endógena y otros esteroides que reflejan un origen animal o una ingestión en la dieta de productos animales y vegetales. No obstante, la *ratio* de los isótopos ¹³C/¹²C determinada por espectrometría de masas no permite detectar el dopaje por administración de hCG o similares de la LH para estimular la síntesis endógena de testosterona o la administración de andrógenos procedentes de animales que tienen un cociente ¹³C/¹²C similar al de la testosterona endógena.

Mecanismos de acción de los andrógenos

En los tejidos diana de los andrógenos, la testosterona y la DHT presentes en la circulación difunden a través de la membrana plasmática y se unen a los AR intracelulares.¹³⁵ La unión de un andrógeno al AR incita un cambio en la conformación de este último que disocia las proteínas de choque térmico fijadas al AR, permitiendo la translocación al interior del núcleo, la inducción de la fosforilación y la homodimerización y la interacción con el ADN, específicamente en los elementos de respuesta androgénica localizados en puntos reguladores de los genes diana. El dímero AR recluta activamente correguladores (coactivadores y correpresores) específicos de los tejidos para formar el aparato de transcripción necesario para controlar la transcripción génica regulada por los andrógenos y la consiguiente síntesis de proteínas regulada por andrógenos.

El gen *AR* se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq11-12). *AR* está organizado en dominios funcionales¹³⁵ (fig. 19.12): 1) un *dominio N-terminal* que comprende dos dominios de transactivación (AF1 y AF5) que se encargan de mediar la mayor parte de la actividad transcripcional de *AR* y la interacción correguladora, y dos segmentos repetidos de trinucleótidos (CAG y GGN, que codifican trectos de poliglutamina y poliglicina, respectivamente) en número variable que modifica la transactivación de *AR*; 2) un *dominio de unión al ADN* que comprende dos motivos de dedos de cinc, el primero de los cuales media el reconocimiento y la unión del ADN y el segundo estabiliza la interacción con el ADN y media la dimerización de *AR*; 3) una pequeña *región de bisagra* (H), y 4) un *dominio de unión al ligando* que media la unión con gran afinidad del andrógeno al AR y contiene además otro dominio de transactivación (AF2).

AR es miembro de la superfamilia de receptores nucleares, que comprende otros receptores de hormonas esteroideas, comparte aproximadamente un 80% de la secuencia del dominio de unión al ADN y un 50% del dominio de unión al ligando con sus receptores esteroideos más cercanos: el receptor para la progesterona, el receptor para los glucocorticoides y el receptor para los mineralocorticoides.¹³⁵ Esta similitud podría explicar, por ejemplo, por qué algunas progestinas (p. ej., el acetato de medroxiprogesterona) demuestran actividad agonista sobre los AR, otros (p. ej., el acetato de ciproterona) tienen actividad antagonista sobre los AR, y la espironolactona (un antagonista de los mineralocorticoides) demuestra actividad antagonista sobre los AR. En comparación con la unión de la testosterona, la DHT se une al AR con mayor afinidad y estabilidad y menor velocidad de disociación,



• **Figura 19.12** Diagrama esquemático de la estructura del gen de los receptores de andrógenos (AR) humanos y homología con otros receptores de hormonas esteroideas: receptor para la progesterona (PR), receptor para glucocorticoides (GR), receptor para mineralocorticoides (MR), receptor estrogénico α (ER α) y receptor estrogénico β (ER β). El AR es una proteína de 919 aminoácidos que está constituida por tres dominios funcionales: un dominio de unión al ligando (LBD), un dominio de unión al ADN (DBD) y un dominio de transactivación N-terminal (NTD). El dominio DBD es el que comparte el mayor grado de homología (> 51% frente al AR), y el dominio NTD, el de menor grado de homología (< 15% frente al AR) entre los receptores para hormonas esteroideas. (Tomado de Li J, Al-Azzawi F. Mechanism of androgen receptor action. *Maturitas*. 2009;63:142–148.)

lo que confiere mayor actividad androgénica a la DHT, el andrógeno endógeno más potente en los seres humanos.

Las mutaciones inactivadoras del gen *AR* pueden causar anomalías cualitativas o cuantitativas en la función de los receptores, dando lugar a una alteración variable de la acción androgénica.¹³⁶ Las mutaciones de *AR* manifiestan variabilidad fenotípica, que va desde la de una mujer fenotípica 46,XY con genitales externos femeninos normales y desarrollo mamario (*insensibilidad completa a los andrógenos*, anteriormente *feminización testicular*) que se observa en individuos con resistencia o insensibilidad completa a los andrógenos, hasta otro por lo demás normal con hipospadias incompleto, ligera infravirilización o infertilidad.

En una población normal, el número de repeticiones del trinucleótido CAG en el primer exón del gen *AR* oscila entre 11 y 35. En general, parece que el número de repeticiones de CAG demuestra una correlación inversa con la función y la acción de los AR, tanto *in vitro* como *in vivo*, en ratones transgénicos y seres humanos. La *enfermedad de Kennedy*, o *atrofia muscular espinal y bulbar ligada al cromosoma X*, es un trastorno neurodegenerativo de las neuronas motoras, poco frecuente y que comienza en la edad adulta, que provoca debilidad muscular progresiva; se asocia a un número muy elevado de repeticiones de CAG, que oscila entre 40 y 62, y que no se solapa con la población normal.¹³⁷ Se cree que la neurodegeneración observada en este trastorno se debe a la toxicidad producida por la agregación intracelular del AR y cofactores asociados, que se agrava con la unión del andrógeno al AR mutante y su translocación al interior del núcleo.

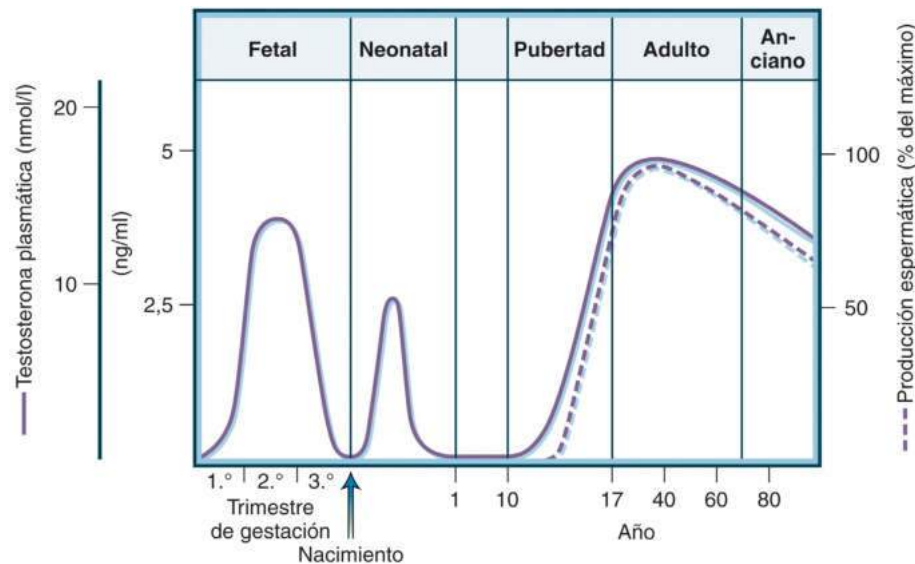
La mayoría de los hombres con la enfermedad de Kennedy manifiestan además signos clínicos de resistencia parcial a los andrógenos, como ginecomastia, disminución de la libido, disfunción eréctil, disminución del vello facial, atrofia testicular y oligozoospermia o azoospermia, junto con concentraciones elevadas de testosterona y concentraciones normales o elevadas de gonadotropinas.¹³⁸ La gravedad de los últimos índices bioquímicos de insensibilidad androgénica es directamente proporcional a la longitud de las repeticiones de CAG. Aunque no se observa en todos los casos, en algunos estudios se ha evidenciado una asociación entre el número de repeticiones de CAG y las manifestaciones de la acción androgénica en hombres normales.¹³⁹ En esos estudios, un número reducido de repeticiones de CAG dentro de los márgenes normales se asoció a una mayor androgenicidad (p. ej., aparición más temprana del cáncer de próstata, alopecia con patrón masculino, menores concentraciones de colesterol HDL), y un número

elevado de repeticiones dentro de los márgenes normales se asoció a una menor androgenicidad (p. ej., ginecomastia, alteración de la espermatogénia, menor densidad ósea, síntomas depresivos). Parece que existe también una correlación entre el número de repeticiones de CAG y las manifestaciones clínicas en hombres con carencia androgénica secundaria al síndrome de Klinefelter y su respuesta al tratamiento con testosterona; los hombres con síndrome de Klinefelter con mayor número de repeticiones de CAG requieren dosis relativamente más altas de testosterona para lograr efectos androgénicos completos.

Estudios *in vitro* y en animales experimentales parecen indicar que algunas acciones de los andrógenos pueden producirse al cabo de algunos segundos o minutos, demasiado rápidas para que puedan deberse a los efectos genómicos clásicos de los andrógenos a través de los AR sobre la transcripción génica y la posterior síntesis de proteínas, que suelen producirse al cabo de varias horas.¹⁴⁰ Los efectos rápidos, no genómicos (también denominados *no clásicos*), de los andrógenos pueden estar mediados por interacciones y receptores superficiales celulares y por la activación de mecanismos convencionales de transducción de señales, como la activación de PKA y PKC, que incrementan el calcio intracelular y las vías MAPK. La unión del andrógeno al AR intracelular puede activar también correguladores que no requieren transcripción génica para enviar señales, como las tirosina cinasas (p. ej., MAPK, ERK y Akt) que son coactivadores del AR. Se han descrito acciones no genómicas de los andrógenos en el testículo (células de Sertoli), el cerebro, el músculo, el tejido cardiovascular, la próstata y las células inmunitarias. En los seres humanos se ha atribuido el efecto vasodilatador inmediato de la testosterona sobre la isquemia miocárdica en pacientes con cardiopatía coronaria a un efecto no genómico directo de los andrógenos (o metabolitos estrogénicos) sobre las células vasculares.

Efectos de los andrógenos en diferentes estadios del desarrollo sexual

Las concentraciones y las acciones de la testosterona varían en los diferentes estadios del desarrollo sexual¹⁴¹ (fig. 19.13). Durante la *vida fetal*, la testosterona es secretada por el testículo fetal a partir de la séptima semana de gestación.³⁶ La secreción de testosterona está controlada fundamentalmente por la hCG materna, en un primer momento, y posteriormente por la LH secretada por la hipófisis fetal. Durante ese período, las concentraciones de testosterona aumentan hasta alcanzar casi las concentraciones



• **Figura 19.13** Diagrama esquemático de los cambios que experimentan la concentración sérica de testosterona y la producción espermática durante las diferentes etapas de la vida. Durante la vida fetal, las concentraciones de testosterona aumentan hasta llegar casi a valores masculinos adultos, alcanzando su máximo valor durante el primer trimestre y manteniéndose elevadas durante todo el segundo trimestre, después de lo cual disminuyen. Durante la etapa neonatal, la testosterona aumenta hasta casi valores adolescentes a los 3-6 meses de vida, y después desciende a valores prepuberales. Durante la pubertad, las concentraciones de testosterona y la producción espermática aumentan hasta alcanzar niveles masculinos adultos durante varios años. Con el envejecimiento, se produce un descenso variable, gradual y progresivo de las concentraciones séricas de testosterona y la producción espermática, empezando a los 40 años. (Tomado de Griffin JE, Wilson JD. The testis. In: Bondy PK, Rosenberg LE, eds. *Metabolic Control and Disease*, 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1980:1535-1578.)

masculinas adultas, y la testosterona y su conversión en DHT resultan cruciales para la diferenciación normal de los genitales internos y externos masculinos (p. ej., el desarrollo de los caracteres sexuales primarios). Las concentraciones de testosterona se mantienen elevadas durante la mayor parte del segundo trimestre y disminuyen en el tercer trimestre.

Poco tiempo después del nacimiento, durante la *vida neonatal*, la secreción de LH aumenta y estimula un segundo ascenso de las concentraciones de testosterona, hasta alcanzar casi las puberales, entre el tercer y el sexto mes de vida; posteriormente, se observa un descenso hasta unas concentraciones prepuberales más bajas.¹⁴² El gran aumento neonatal de las concentraciones de testosterona puede influir en el desarrollo del tamaño normal del falo y la culminación del descenso testicular. El aumento neonatal de las concentraciones de testosterona y FSH que se observa en este momento estimula también la proliferación de las células de Sertoli y el desarrollo de las espermatogonias, lo que puede influir en la capacidad espermatógena.

Durante la *pubertad*, las concentraciones de testosterona aumentan hasta alcanzar valores masculinos adultos (o más altos) en respuesta a la activación de la secreción hipotalámica de GnRH y su estimulación de la secreción gonadotropa hipofisaria.^{43,143} El aumento progresivo de la testosterona y sus metabolitos activos (estradiol y DHT) es el responsable del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios (*virilización* o *masculinización*) y de otros cambios. Las variaciones puberales inducidas por la testosterona pueden clasificarse en transformaciones corporales, cerebrales y de la función sexual.

Entre los *cambios funcionales corporales* mediados por la testosterona y sus metabolitos activos cabe destacar:

- El crecimiento y el desarrollo del pene y el escroto y la aparición de las arrugas y la pigmentación en la piel escrotal.
- El aumento de tamaño de la próstata y las vesículas seminales y la producción de líquido seminal y secreción de las glándulas sexuales accesorias.
- El crecimiento del vello y el desarrollo de una distribución masculina del vello, dependiente de los andrógenos: crecimiento de vello en la cara (bigote y barba), el conducto auditivo externo, el

tórax, las axilas, el pubis y el abdomen inferior (escudo masculino), la región perianal, la cara interna de los muslos, las piernas y los brazos, y la recesión del cabello en el cuero cabelludo frontal.

- El aumento de la producción de sebo.
- La estimulación de la síntesis de IGF-1 y de hormona del crecimiento (GH).
- El crecimiento de los huesos largos y, en última instancia, el cierre de las epífisis de estos, con la consiguiente detención del crecimiento.
- El aumento de la DMO y la acreción de la masa ósea máxima.
- El aumento de la masa y la fuerza de los músculos esqueléticos, especialmente de los músculos pectorales y de los hombros.
- La disminución y redistribución de la grasa corporal.
- El aumento de tamaño de la laringe y el aumento del grosor de las cuerdas vocales, lo que da lugar a un tono de voz más grave.
- La estimulación de la eritropoyesis, lo que conlleva un aumento del hematocrito, fundamentalmente por inducción directa de la diferenciación eritroide en la médula ósea y la estimulación de la secreción de eritropoyetina.
- La reducción del colesterol HDL.

Entre los *cambios en la función cerebral* mediados por la testosterona y sus metabolitos activos cabe destacar la estimulación de la libido (interés, deseo y motivación sexuales); el aumento de la motivación, la iniciativa y la agresividad social; y el incremento en determinados aspectos de la función cognitiva (p. ej., capacidades visoespaciales). Entre los *cambios en la función sexual* mediados por la testosterona y sus metabolitos activos cabe destacar el inicio de la espermatogonía, la adquisición de la fertilidad y el aumento de las erecciones espontáneas.

En la *etapa adulta*, las concentraciones de testosterona en los hombres normales permiten mantener muchos de los cambios inducidos durante la pubertad: el mantenimiento de determinados cambios en las funciones corporales, como unas cantidades normales de vello dependiente de los andrógenos y de la distribución masculina del vello, la producción de sebo, la DMO, la masa y la fuerza musculares, un hematocrito dentro de los valores masculinos (mayores que los femeninos) y un colesterol HDL dentro de los valores masculinos (menores que los femeninos); los cambios en funciones

cerebrales como la libido, la motivación, la iniciativa, la agresividad social, la energía y vitalidad, el estado de ánimo y posiblemente algunos aspectos de la función cognitiva (p. ej., capacidad visoespacial); y los cambios en las funciones sexuales, como la producción espermática, la fertilidad potencial y las erecciones espontáneas. Algunos de los cambios virilizantes inducidos por la testosterona durante la pubertad son permanentes. Una vez que aparecen los cambios, no se necesita ya la testosterona para mantener el tamaño del pene, el desarrollo escrotal, el crecimiento lineal, el tamaño de la laringe, el grosor de las cuerdas vocales o el tono de la voz.¹¹⁶

Con la *edad*, se produce un declive gradual y progresivo de las concentraciones séricas de testosterona, junto con una reducción de la masa y la fuerza musculares, la DMO, la libido, la energía y la vitalidad, el estado de ánimo, determinados aspectos de la función cognitiva, la producción espermática y la fertilidad, y las erecciones.¹⁴⁴ Sin embargo, no está muy clara la posible contribución del declive de las concentraciones de testosterona con la edad a estos cambios funcionales asociados a la edad.

Hipogonadismo masculino

Las dos funciones más destacadas de los testículos consisten en producir cantidades suficientes de testosterona y de espermatozoides para sustentar el desarrollo y el mantenimiento de la función sexual masculina, las funciones corporales y la fertilidad. El *hipogonadismo masculino* es un síndrome clínico que aparece como consecuencia de un fallo de los testículos que no sintetizan cantidades adecuadas de testosterona; este síndrome se asocia casi siempre a una alteración de la producción espermática (*carencia androgénica y alteración de la producción espermática*) o a una *alteración aislada de la producción o la función de los espermatozoides* con una síntesis normal de testosterona. El hipogonadismo constituye el trastorno más frecuente de la función testicular que se observa en la práctica clínica.

Dado que la función testicular está controlada por el hipotálamo y la hipófisis, el hipogonadismo masculino puede deberse a un trastorno primario del testículo (*hipogonadismo primario*); puede ser secundario a un trastorno de la hipófisis o el hipotálamo (*hipogonadismo secundario*); o, en algunos casos, pueden existir defectos a ambos niveles (*hipogonadismo primario y secundario combinado*).

La identificación de los hombres con hipogonadismo secundario tiene importantes implicaciones clínicas que pueden condicionar el tratamiento.¹¹⁶ Por ejemplo, puede deberse a un adenoma hipofisario que puede acompañarse de manifestaciones clínicas relacionadas con la masa tumoral (p. ej., cefaleas, defectos del campo visual); a una secreción insuficiente o excesiva de otras hormonas adenohipofisarias; o a una diabetes insípida (poliuria) secundaria a una carencia de hormona antidiurética hipotalámica. Estos pacientes necesitan tratamiento para su trastorno hipotalámico o hipofisario subyacente, además de terapia hormonal sustitutiva de la testosterona. El hipogonadismo secundario puede revertir con el tratamiento de la anomalía subyacente (p. ej., una carencia nutricional) o tras la interrupción de la administración de un fármaco causal (p. ej., glucocorticoides, opioides), o puede asociarse a un trastorno sistémico crónico incurable, como una nefropatía crónica. Es posible tratar las alteraciones de la espermatogénia y la infertilidad causadas por la carencia gonadótropa en hombres con hipogonadismo secundario administrándoles gonadotropinas o GnRH, y restablecer la producción espermática y la fertilidad. Por el contrario, la infertilidad causada por un trastorno testicular primario no suele ser tratable mediante terapia hormonal y requiere otras opciones para conseguir la fertilidad, como el uso de donantes de semen, la TRA (p. ej., IICE) o la adopción.

Manifestaciones clínicas

La testosterona desempeña diferentes funciones durante las vidas fetal, prepuberal y adulta, razón por la que las manifestaciones de la carencia androgénica difieren dependiendo del estadio de desarrollo sexual.^{9,116}

Carencia androgénica fetal

Durante el desarrollo fetal, la testosterona y su conversión en DHT desempeñan funciones cruciales en la diferenciación y el desarrollo de

los genitales internos y externos masculinos. La carencia androgénica fetal (p. ej., por defectos congénitos en las enzimas encargadas de la biosíntesis de la testosterona) o la resistencia/insensibilidad a los andrógenos (p. ej., por mutaciones en los AR o carencia de 5 α -reductasa) se manifiestan en el momento de nacer con diferentes grados de ambigüedad genital y TDS 46,XY^{32,62,145} (tabla 19.1). Dependiendo del grado de carencia androgénica o de resistencia/insensibilidad a los andrógenos, el fenotipo de las personas con estos trastornos puede ir desde el fenotipo de una mujer normal hasta el de un hombre por lo demás normal con micropene, pseudohipospadias perineoescrotal vaginal, escroto bífido y/o criptorquidia de distinta gravedad. Estos trastornos se describen más detalladamente en el capítulo 23.

Carencia androgénica de inicio prepuberal

El aumento de las concentraciones de testosterona que se observa en la pubertad es el responsable del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios; del aumento de la masa muscular y la reducción y redistribución de la grasa corporal; del crecimiento de los huesos largos y, en última instancia, del cierre de las epífisis con la consiguiente interrupción del crecimiento; de la estimulación del interés sexual (libido), las erecciones espontáneas y la actividad sexual; y del inicio de la espermatogénia y la producción de líquido seminal.^{146,147} El inicio prepuberal de la carencia androgénica causa *eunucoïdismo*^{146,147} (fig. 19.14; v. tabla 19.1), que se caracteriza sobre todo por unos genitales infantiles con un pene pequeño y un escroto poco desarrollado que carece de arrugas y pigmentación. Los testículos son pequeños, generalmente de menos de 2 cm de longitud y entre 2 y menos de 4 ml de volumen. El vello es fino y delicado, y no se observa crecimiento del vello dependiente de los andrógenos (es decir, ausencia de patrón de vello masculino en todas las regiones corporales) ni recesión del cabello temporal. El patrón de vello púbico es más característico de las mujeres, con forma de triángulo invertido en la zona púbica (escudo femenino) en lugar de forma de diamante con el vello que se extiende de la zona púbica hasta el ombligo (escudo masculino) y hay muy poco vello que se extienda a los muslos. El acné no se desarrolla porque la producción de grasa no se estimula debido a la carencia androgénica.

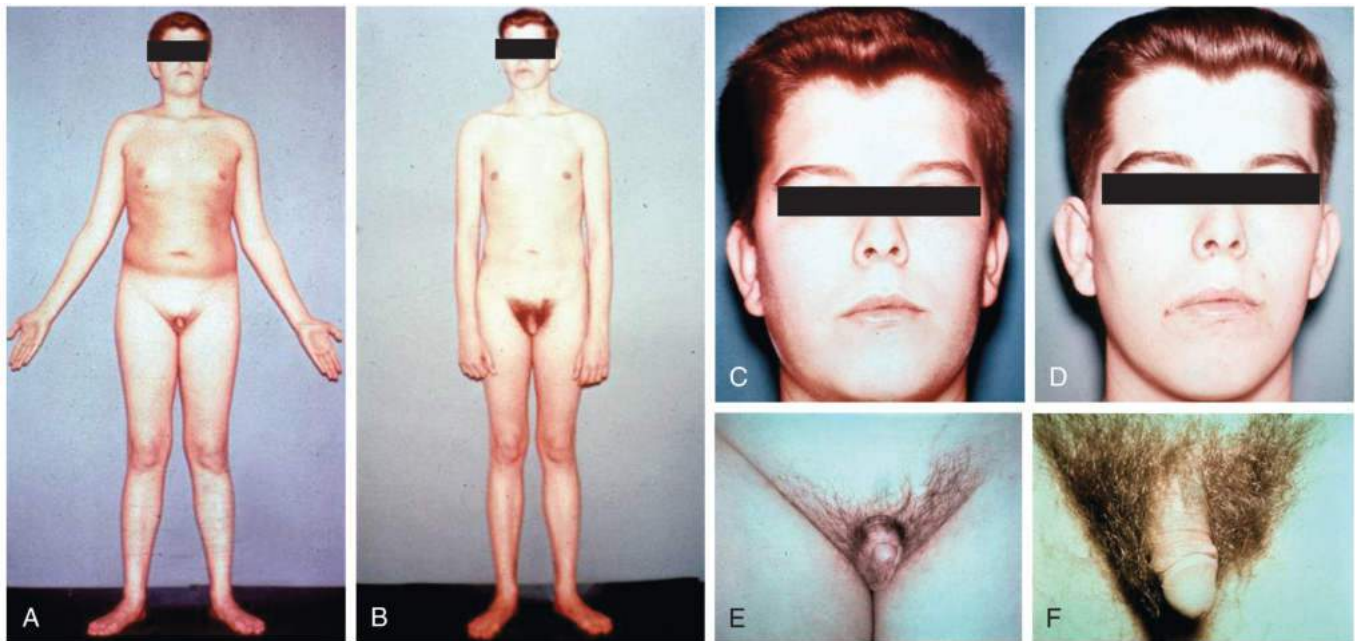
El eunucoïdismo se caracteriza por un hábito corporal distintivo, con desarrollo escaso de la masa muscular (especialmente en los hombros y el tórax), distribución de grasa prepuberal (predominantemente la cara, el tórax y las caderas) y brazos y piernas excesivamente largos en relación con la altura. La amplitud del brazo excede la altura en más de 5 cm, y la distancia desde la sínfisis del pubis hasta el suelo supera la distancia desde la coronilla de la cabeza hasta la sínfisis del pubis en más de 5 cm. La voz es aguda debido a la falta de crecimiento laríngeo y de engrosamiento de las cuerdas vocales como consecuencia de los andrógenos. La longitud relativamente excesiva de los brazos y las piernas se debe a un fallo en el cierre de las epífisis de los huesos largos; normalmente, el cierre epifisario está mediado por un aumento del estradiol procedente de la aromatización de la mayor cantidad de testosterona que se sintetiza durante la pubertad. En estudios preliminares, los inhibidores de la aromataza que inhiben la conversión de testosterona en estradiol y retrasan del cierre epifisario se han utilizado en combinación con tratamiento con GH en niños con talla baja idiopática; sin embargo, se desconocen los riesgos y beneficios a largo plazo de este enfoque.¹⁴⁸

La carencia androgénica de inicio prepuberal puede pasar desapercibida o no ser diagnosticada hasta la edad adulta. La no adquisición de la masa ósea máxima como consecuencia de la carencia androgénica puede manifestarse como una DMO baja para la edad, y la carencia androgénica prolongada y marcada incrementa el riesgo de osteoporosis y fracturas cuando estos hombres van envejeciendo. A pesar de la ausencia de desarrollo puberal, estos individuos pueden desarrollar ginecomastia (aumento benigno del tamaño de las mamas) que se debe más a la carencia androgénica que a la producción relativamente alta de concentraciones de estradiol asociada a la ginecomastia puberal. (Tanto la ginecomastia prepuberal y puberal son resultado de proporciones relativamente altas de estradiol sérico con respecto a las concentraciones de testosterona, pero por diferentes mecanismos). Estas personas demuestran menos motivación e iniciativa psicológicas, lo que, unido a la escasa

TABLA 19.1 Manifestaciones clínicas de la carencia androgénica

CARENCIA ANDROGÉNICA FETAL	
Síntomas	Signos
Genitales ambiguos	Genitales ambiguos (TDS 46,XY) Genitales femeninos normales Microfalo (con aspecto de clitoromegalia) Hipospadias perineoescrotal pseudovaginal Escroto bífido Criptorquidia
CARENCIA ANDROGÉNICA DE INICIO PREPUBERAL	
Síntomas	Signos
Pubertad tardía	Eunucoidismo
Falta de interés o deseo sexual (libido)	Genitales infantiles
Menos erecciones espontáneas nocturnas o matutinas	Testículos pequeños
Aumento de tamaño y sensibilidad de las mamas	Ausencia de crecimiento del vello con patrón masculino, ausencia de carne
Menos motivación e iniciativa	Brazos y piernas desproporcionadamente largos en relación con la altura
Menos fuerza y rendimiento físicos	Distribución prepupal del tejido adiposo
Ausencia de eyaculado o eyaculación (espermarquia)	Masa muscular poco desarrollada
Imposibilidad de tener hijos (infertilidad)	Voz aguda Menor masa ósea máxima, osteopenia u osteoporosis Ginecomastia Glándula prostática pequeña Aspermia, oligozoospermia marcada o azoospermia
CARENCIA ANDROGÉNICA ADULTA	
Síntomas	Signos
Desarrollo sexual incompleto	Eunucoidismo
Falta de interés o deseo sexual (libido)	Testículos pequeños o que disminuyen de tamaño
Menos erecciones espontáneas nocturnas o matutinas	Pérdida de vello masculino (vello axilar y púbico)
Aumento de tamaño y sensibilidad de las mamas	Ginecomastia
Imposibilidad de tener hijos (infertilidad)	Aspermia, azoospermia u oligozoospermia grave
Pérdida de altura, antecedentes de fracturas por traumatismos mínimos	Menos densidad mineral ósea (osteopenia u osteoporosis)
Sofocos, sudoración	Pérdida de altura, fracturas por traumatismos mínimos o compresión vertebral
Menos frecuencia de afeitado	Disminución inexplicable del tamaño de la próstata o el PSA
Síntomas menos específicos	Signos menos específicos
Menos energía y vitalidad	Ligera anemia normocítica, normocrómica (valores femeninos normales)
Menos motivación y confianza en sí mismo	Decaimiento, depresión leve o distimia
Sensación de tristeza, irritabilidad	Menos masa y fuerza musculares
Debilidad, menor rendimiento físico o laboral	Aumento de la grasa corporal o del índice de masa corporal
Falta de concentración y memoria	Arrugas finas en la piel de la cara (laterales a las órbitas y la boca)

PSA, antígeno prostático específico; TDS, alteraciones del desarrollo sexual.



• **Figura 19.14** Paciente de 19 años con carencia androgénica de inicio prepuberal como consecuencia de una anorquia congénita antes (**A, C y E**) y después (**B, D y F**) de 5 años de tratamiento con testosterona. Antes de comenzar el tratamiento, el paciente presentaba rasgos de eunucoidismo, caracterizado por unos genitales infantiles (pene pequeño y escroto poco desarrollado); ausencia de vello torácico, púbico y facial; brazos y piernas largos en relación con la estatura, y poco desarrollo de la masa muscular en la mitad superior del cuerpo, con acumulación de grasa en la cara, el tórax y las caderas. Tras el tratamiento con testosterona aumentó el tamaño del pene; aumentó el vello torácico, púbico y facial, con recesión del cuero cabelludo y desarrollo de acné; aumentó la masa muscular, especialmente en la mitad superior del cuerpo, y disminuyó la grasa en la cara, el tórax y las caderas. (Tomado de Matsumoto AM. The testis. In: Felig P, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:635-705.)

masa y fuerza muscular, puede contribuir a un rendimiento físico muy bajo (p. ej., en los deportes o el servicio militar). Estos hombres manifiestan un interés o deseo sexual (libido) reducido y no experimentan erecciones espontáneas por la noche o al despertarse por la mañana. El hematocrito se mantiene dentro de los valores femeninos debido a una estimulación deficiente de la eritropoyesis por los andrógenos. La próstata y las vesículas seminales son pequeñas sin la estimulación androgénica, y no se produce líquido seminal, lo que da lugar a aspermia (ausencia de eyaculado) y a la ausencia de espermarquia (primera eyaculación). Los hombres con carencia androgénica leve o parcial de inicio prepuberal o aquellos tratados con andrógenos pueden producir líquido seminal. No obstante, estos pacientes suelen manifestar oligozoospermia grave o azoospermia, y la mayoría son infértiles.

Carencia androgénica adulta

Algunos individuos con carencia androgénica de inicio prepuberal que no son diagnosticados o no son tratados adecuadamente cuando son pequeños se convierten en adultos con rasgos eunucoides y otras manifestaciones de carencia androgénica de inicio prepuberal (v. [tabla 19.1](#)). Su trastorno suele resultar clínicamente evidente debido a un desarrollo sexual insuficiente para su edad cronológica.

Los adultos necesitan la testosterona para mantener la función sexual, algunos caracteres sexuales secundarios, la masa muscular y ósea y la producción espermática. Las manifestaciones clínicas de la carencia androgénica son inespecíficas y pueden variar dependiendo de la gravedad y la duración de la carencia androgénica, de la presencia de procesos concomitantes, del tratamiento previo con testosterona o de diferencias en la sensibilidad de los órganos diana a los andrógenos. Debido a ello, el diagnóstico clínico de la carencia androgénica adquirida en la etapa adulta puede plantear problemas, especialmente en los hombres mayores.¹¹⁶

Algunos signos y síntomas clínicos son indicativos de carencia androgénica. Generalmente, los adultos manifiestan inicialmente *disfunción sexual* (disminución de la libido, que se manifiesta por un interés o deseo sexual reducido, reducción de las erecciones espontáneas y evocadas por estímulos sexuales, y disfunción eréctil); *ginecomastia* (aumento benigno del tamaño de las mamas, que puede acompañarse de sensibilidad a la palpación); *infertilidad* (imposibilidad de tener hijos a pesar de mantener relaciones sexuales sin protección) asociada a oligozoospermia o azoospermia, y testículos pequeños o manguantes con deterioro marcado de la espermatogénia. Los caracteres sexuales secundarios no regresan a un estado prepuberal; no obstante, en caso de carencia androgénica marcada y prolongada puede perderse el vello que depende de los andrógenos, produciéndose, por ejemplo, una disminución del vello facial asociada a una menor frecuencia de afeitado, y pérdida del vello axilar y púbico ([fig. 19.15](#)). Los hombres que sufren un descenso rápido y marcado de las concentraciones de testosterona (p. ej., por el tratamiento del cáncer de próstata con un agonista de la GnRH) pueden experimentar sofocos y sudoración debido a la inestabilidad vasomotora (parecidos a los que experimentan las mujeres menopáusicas) debido principalmente a la baja producción de estradiol relacionada con las concentraciones de testosterona extremadamente bajas. Dado que la testosterona y su metabolito activo, el estradiol, desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la masa corporal, los hombres con carencia androgénica crónica pueden manifestar osteopenia u osteoporosis en las mediciones de la DMO (p. ej., por absorciometría de rayos X de energía doble) o sufrir traumatismos óseos mínimos o fracturas por compresión vertebral que pueden acompañarse de una pérdida de altura. No es frecuente observar una disminución inexplicable del tamaño de la próstata o de la concentración del antígeno prostático específico (PSA), aunque puede producirse como consecuencia de una carencia androgénica adquirida grave y prolongada.



• **Figura 19.15** Hombre de 54 años con carencia androgénica adulta por hipopituitarismo, que manifestaba disfunción sexual (disminución de la libido y disfunción eréctil); pérdida de vello torácico, axilar y púbico (**A**, **B** y **C**), y ginecomastia (**A**). El pene y los testículos eran de tamaño normal (**B**). El paciente tenía un vello facial normal (**C**), pero se tenía que afeitar con menos frecuencia.

Otros signos y síntomas son mucho menos específicos de la carencia androgénica pero pueden aparecer, generalmente junto con las manifestaciones clínicas descritas previamente, que son más indicativas de carencia androgénica. Los hombres con concentraciones reducidas de testosterona suelen manifestar falta de energía y de vitalidad, poca motivación y agresividad social, ánimo decaído e irritabilidad o falta de concentración y mala memoria. Los hombres con carencia androgénica grave pueden desarrollar una anemia leve, normocítica, normocrómica e hipoproliferativa, dentro del rango de valores femeninos, por ausencia de estimulación androgénica de la eritropoyesis. En caso de carencia prolongada, pueden disminuir la masa y la fuerza musculares, con debilidad y disminución del rendimiento físico y laboral. Estos últimos síntomas pueden acompañarse de un aumento de la grasa corporal, aunque la carencia androgénica no constituye *per se* una causa de obesidad clínicamente manifiesta. Los cambios cutáneos y la disminución de la producción sebácea en caso de carencia androgénica grave y prolongada pueden acompañarse de la aparición de arrugas faciales muy finas, que son especialmente apreciables en las comisuras laterales de las órbitas (canto lateral) y la boca. Los testículos pueden ser pequeños, especialmente con un deterioro grave de la espermatogenia, pero en la mayoría de los hombres con carencia androgénica adulta adquirida los testículos tienen un tamaño normal o ligeramente reducido.

Dado que las manifestaciones clínicas son inespecíficas, los hombres mayores pueden presentar varios trastornos médicos o concomitantes y estar tomando fármacos que contribuyen a producir signos y síntomas que concuerdan con una posible carencia androgénica, lo que plantea un problema muy particular para su diagnóstico (fig. 19.16). Los síntomas y signos de los procesos concomitantes pueden enmascarar, simular o contribuir a las manifestaciones clínicas de la carencia androgénica en los hombres mayores. Los de edad avanzada pueden manifestar inicialmente pérdida muscular y deterioro de la movilidad, fracturas por fragilidad u osteoporosis, disminución de la vitalidad y estado de ánimo deprimido. Sin embargo, en una exploración minuciosa, los

hombres mayores con carencia androgénica marcada y prolongada suelen manifestar indicios objetivos de carencia androgénica.

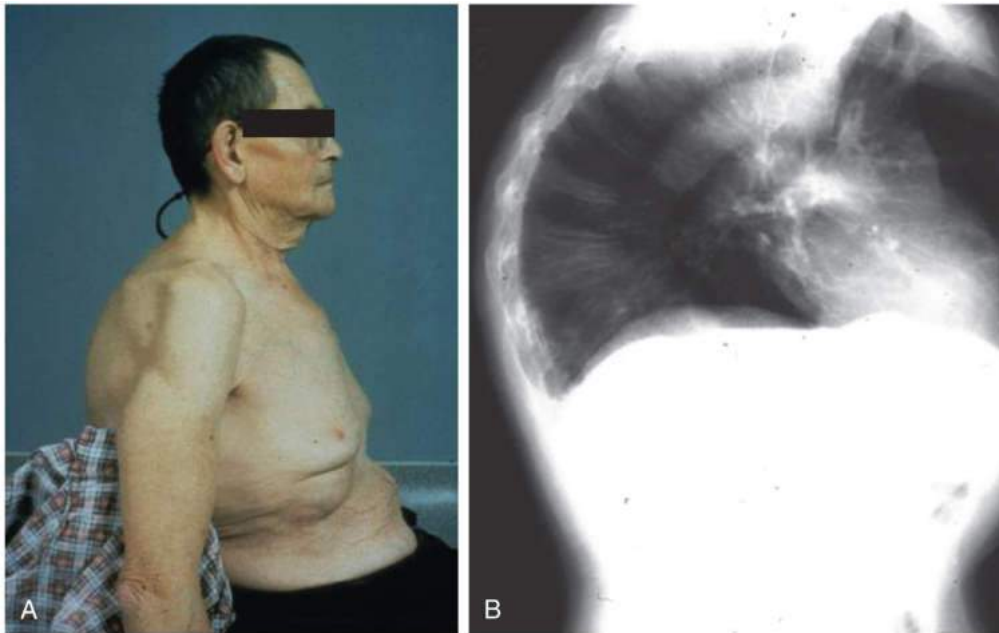
Alteración aislada de la producción o la función de los espermatozoides

La mayoría de los hombres con infertilidad presentan hipogonadismo que se manifiesta por una alteración aislada de la producción espermática con una síntesis normal de andrógenos. En la edad adulta, estos manifiestan inicialmente infertilidad y demuestran oligozoospermia o azoospermia, unos espermatozoides con un aspecto morfológico anormal (*teratospermia*) o una motilidad reducida o nula (*astenospermia*) o una combinación de anomalías en el análisis del líquido seminal. No tienen manifestaciones de carencia androgénica, y las concentraciones séricas de testosterona son normales. Los testículos pueden ser pequeños (si la espermatogenia está muy afectada) o de tamaño normal. En caso de criptorquidia o anorquia puede resultar imposible palpar los testículos.

Anamnesis y exploración física

La evaluación clínica del hipogonadismo masculino comprende una anamnesis minuciosa y una exploración física para determinar si existen signos y síntomas de carencia androgénica o alteración aislada de la producción espermática, y para identificar posibles causas habituales de hipogonadismo.⁹ Dado que los adultos con carencia androgénica manifiestan inicialmente disfunción sexual, ginecomastia e infertilidad, hay que considerar el diagnóstico diferencial de estos trastornos y otras causas que no son el hipogonadismo en aquellos pacientes que presentan estos problemas. Hay que realizar pruebas de laboratorio de la testosterona sérica, las gonadotropinas y el líquido seminal (en aquellos preocupados por la infertilidad) para confirmar el diagnóstico de hipogonadismo y determinar si se trata de un caso de hipogonadismo predominantemente primario o secundario.

La *anamnesis* debe incluir la búsqueda de síntomas de carencia androgénica. Determinadas preguntas sobre la aparición de estos



• **Figura 19.16** Hombre de 70 años con carencia androgénica grave por síndrome de Kallmann (hipogonadismo hipogonadótropo y anosmia), que acudió a una unidad geriátrica de evaluación y tratamiento con discapacidad funcional y problemas de movilidad como consecuencia de un cuadro de emaciación muscular de las extremidades superiores (A) e inferiores y dolor de espalda muy intenso por múltiples fracturas por compresión vertebral (B) como consecuencia de la osteoporosis. El paciente presentaba ginecomastia y carecía de vello torácico, axilar y púbico.

síntomas pueden ser útiles para determinar si la causa de la carencia androgénica ocurrió antes del nacimiento, entre el nacimiento y la pubertad, o después de la pubertad. Debemos tener en cuenta que los síntomas o signos que sugieren una reducción del efecto de los andrógenos en comparación con el valor inicial generalmente indican el inicio del hipogonadismo. Estas preguntas pueden agruparse en las siguientes áreas:

1. **Desarrollo:** marcadores de desarrollo de la deficiencia congénita de andrógenos incluyen antecedentes de anomalías genitales (hipospadias, microfalo, criptorquidia); marcadores de desarrollo de deficiencia congénita o androgénica de inicio en prepúberes incluyen antecedentes de retraso en el desarrollo sexual o de tratamientos con hormona del crecimiento y testosterona para inducir la pubertad; antecedentes familiares de pubertad tardía o trastornos reproductivos; impacto psicológico del retraso en la pubertad o el crecimiento; dificultad en la escuela o discapacidad de aprendizaje (a menudo asociada con el síndrome de Klinefelter); incapacidad o capacidad reducida para oler (lo que sugiere HHC debido al síndrome de Kallmann).
2. **Función sexual:** erecciones defectuosas; menos erecciones espontáneas, nocturnas o matutinas; imposibilidad de mantener relaciones sexuales; disminución de la actividad sexual; imposibilidad de tener hijos a pesar de mantener relaciones sexuales sin protección (> 1 año); testículos pequeños (lo que sugiere hipogonadismo congénito o de inicio prepuberal) o menguantes.
3. **Función cerebral:** mal estado general; disminución del deseo, el interés y la motivación sexuales (libido); escasa energía y vitalidad y cansancio excesivo; poca motivación e iniciativa, pasividad, poca confianza en uno mismo y escasa autoestima; ánimo deprimido e irritabilidad; problemas para dormir; sofocos y sudoración; poca concentración y mala memoria.
4. **Funciones corporales:** disminución de la masa y la fuerza musculares; menor actividad física o rendimiento; aumento de tamaño o sensibilidad de las mamas, especialmente si es de aparición reciente; pérdida de estatura, antecedentes de traumatismos menores

o fracturas por compresión vertebral, osteopenia u osteoporosis; pérdida de vello corporal (torácico, axilar o púbico); disminución del crecimiento de la barba y de la frecuencia de afeitado.

La anamnesis inicial puede incluir también preguntas acerca de la posible causa del hipogonadismo. En el caso del *hipogonadismo primario*, puede haber antecedentes de parotiditis con afectación testicular; traumatismos y radioterapia o cirugía testiculares; complicaciones de la cirugía pélvica o escrotal; farmacoterapia (espironolactona, ketoconazol, citotóxicos); o insuficiencia hepática o renal crónica. En el caso del *hipogonadismo secundario*, pueden observarse cefaleas, alteraciones visuales o disminución de la visión periférica, antecedentes de trastornos hipofisarios, neumopatía crónica o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), trastornos con emaciación (p. ej., síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida], cáncer), carencias nutricionales, procesos agudos recientes, obesidad mórbida o uso de determinados fármacos (p. ej., opioides, glucocorticoides, esteroides anabólicos, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona, suplementos nutricionales).

Hay que interrogar al paciente acerca de posibles circunstancias que representan contraindicaciones relativas o absolutas al tratamiento con testosterona, como antecedentes de HBP grave y síntomas urinarios inferiores, de acuerdo con el sistema de puntuación de síntomas de la American Urological Association (AUA) o de la International Prostate Symptom Score (IPSS), antecedentes de cáncer prostático o mamario, antecedentes o síntomas de síndrome de apnea obstructiva del sueño no tratada (somnolencia diurna, ronquidos que interrumpen el sueño, episodios de apnea con testigos), antecedentes de ICC y policitemia.

En los pacientes con una posible carencia androgénica de inicio prepuberal, la *exploración física* debe incluir mediciones de la envergadura braquial total, la estatura, y la distancia de la coronilla a la sínfisis del pubis y de la sínfisis al suelo, para determinar si el paciente tiene unos brazos y unas piernas excesivamente largos (v. [fig. 19.14](#)). Las proporciones corporales eunucoideas se caracterizan por una envergadura braquial que es como mínimo 5 cm mayor que la estatura, y una distancia sínfisis-suelo que es como mínimo 5 cm mayor que la distancia coronilla-sínfisis; esas proporciones son indicio de carencia androgénica

de inicio prepuberal. Los hombres con síndrome de Klinefelter pueden tener unas piernas desproporcionadamente largas en comparación con los brazos y un cociente mayor entre los segmentos corporales inferior y superior, pero uno entre la envergadura braquial y la estatura relativamente normal. El eunucoïdismo se caracteriza además por la presencia de genitales infantiles (micropene o pene pequeño, escroto sin arrugas ni pigmentación); testículos pequeños o, en contadas ocasiones, ausencia de estos; criptorquidia; vello facial, axilar, torácico, púbico y de las extremidades ralo o ausente; escaso desarrollo de la musculatura de la mitad superior del cuerpo; predominio del tejido adiposo en la cara, el tórax y las caderas; y ginecomastia. Los pacientes con síndrome de Kallmann pueden tener anosmia o hiposmia, que puede confirmarse mediante una identificación de olores y una determinación del umbral, utilizando para ello olores domésticos habituales y fácilmente identificables (p. ej., menta, canela, cacao, café, cigarrillo, naranja, jabón) o de un modo más formal, como la prueba de rasgar y oler de la Universidad de Pennsylvania.

Los signos físicos de la carencia androgénica adquirida en la edad adulta suelen ser más sutiles que los de la carencia de inicio prepuberal (v. fig. 19.15). En los pacientes con carencia androgénica adulta grave y prolongada puede observarse pérdida del vello facial, axilar, torácico, púbico y de las extremidades que depende de los andrógenos; sin embargo, existen variaciones técnicas en la distribución del vello corporal en las zonas que dependen de los andrógenos (p. ej., es menor en los asiáticos y los hispanos). La piel puede ser seca y pueden aparecer arrugas finas a los lados de las órbitas o la boca en pacientes con carencia androgénica marcada y prolongada. Hay que examinar minuciosamente a los pacientes para valorar la existencia de tejido mamario palpable o ginecomastia; la presencia, el tamaño y la consistencia de los testículos; y posibles anomalías palpables en el escroto, como varicocele, aumento del tamaño epididimario, o sensibilidad o ausencia del conducto deferente. En los hombres mayores, particularmente en los que tienen alto riesgo de cáncer de próstata (p. ej., etnia afroamericana, antecedentes familiares de cáncer de próstata), se debe ofrecer un tacto rectal para detectar un cáncer de próstata. Si se realiza, el objetivo del examen es detectar anomalías palpables, como un nódulo prostático o induración y para evaluar el tamaño de la próstata. Conviene valorar una posible cifosis y medir la estatura para detectar una pérdida de altura significativa (> 5 cm) asociada a fracturas osteoporóticas por compresión vertebral que pueden ser asintomáticas.

Se requiere una técnica adecuada para examinar las mamas masculinas. Los dedos pulgar e índice (o los dedos de ambas manos) se utilizan para sujetar y agarrar suavemente el área periareolar de la mama y palpar el tejido mamario glandular, de consistencia gomosa y más firme que el tejido adiposo circundante (fig. 19.17). El tejido mamario es generalmente discoide y tiene un borde firme que se puede palpar y «voltar» para distinguirlo del tejido adiposo. Utilizando esta técnica, es posible distinguir habitualmente entre la ginecomastia y la presencia de una cantidad excesiva de tejido adiposo, o *seudoginecomastia*, que se asocia a menudo a la obesidad generalizada. La ginecomastia suele ser bilateral y relativamente simétrica, aunque en ocasiones es asimétrica y más prominente en uno de los lados. Cuando aparece, la ginecomastia asimétrica puede ser indicio de un carcinoma mamario, que suele ser muy duro e irregular y puede asociarse a la aparición de depresiones cutáneas (*piel de naranja*), retracción del pezón o secreción a través de este, y adenopatías axilares. Se utiliza el diámetro del tejido mamario palpable como una medida objetiva de ginecomastia. La ginecomastia de reciente aparición suele ser sensible a la palpación, y los hombres suelen quejarse de irritación de los pezones como consecuencia del roce con la ropa.

Para examinar los testículos y el escroto, el paciente puede tumbarse de espaldas o permanecer de pie, aunque es preferible esta última posición ya que relaja el escroto, lo que facilita la detección de determinadas anomalías (p. ej., varicocele). En pacientes con testículos retráctiles situados en la zona alta del escroto, es posible que solo se puedan palpar los testículos después de introducir el escroto en agua templada,



• **Figura 19.17** El método correcto para examinar la mama masculina consiste en sujetar la zona periareolar entre el índice y el pulgar y pellizcar suavemente con ambos dedos a ambos lados de la mama hacia el pezón. El tejido mamario glandular parece un disco de tejido elástico que se extiende concéntricamente desde debajo del pezón y la zona subareolar y es más firme que el tejido adiposo circundante. Para estimar el tamaño de la ginecomastia se mide el diámetro del tejido mamario palpable. (Tomado de Matsumoto AM. The testis. In: Felig P, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:635–705.)



• **Figura 19.18** Evaluación del tamaño de los testículos utilizando un orquidómetro de Prader en un hombre con el síndrome clásico 47,XXY de Klinefelter que característicamente es muy pequeño (p. ej., 2 ml). Se debe tener cuidado de no incluir la cabeza del epidídimo al estimar el tamaño de los testículos.

después de un baño templado o pidiendo al paciente que se agache. Los testículos pueden ser muy difíciles de examinar y palpar en los hombres con obesidad mórbida que tienen unos pliegues excesivos de grasa sobre el escroto, en presencia de un hidrocele de gran tamaño, si el testículo es sensible a la palpación (p. ej., en caso de orquiepididimitis o de torsión testicular) y ocasionalmente en algunos hombres que son muy sensibles a la palpación por motivos poco claros. En tales casos, puede que haya que recurrir a la ecografía testicular para confirmar la presencia del testículo, estimar su tamaño y detectar posibles anomalías.

Aunque las mediciones ecográficas resultan más exactas, para estimar el tamaño del testículo se pueden medir la longitud y la anchura con una regla o un calibre, o comparar el volumen testicular con el de modelos elipsoides de volumen conocido (orquidómetro de Prader) (fig. 19.18). El tamaño testicular normal varía con la edad y la etnia. La longitud normal de un testículo prepuberal oscila entre 1,6 y 2,9 cm, aproximadamente, la anchura entre 1 y 1,8 cm, y el volumen entre 1 y 4 ml. Un testículo de más de 3 ml (medido con un orquidómetro)

es indicio de que ha comenzado la pubertad.¹⁴⁹ En los adultos, los testículos normales suelen tener una longitud de 3,5-5,5 cm, una anchura de 2-3 cm y un volumen de 15-30 ml.^{8,9} Además de medir el tamaño, hay que palpar los testículos para valorar su consistencia o firmeza y determinar la posible presencia de una masa, que puede representar un tumor testicular benigno o maligno. En la exploración testicular de los hombres con síndrome de Klinefelter clásico destacan la dureza y el pequeño tamaño (generalmente < 3 ml) de los testículos.

Diagnóstico diferencial

Dado que la disfunción sexual, la ginecomastia y la infertilidad son a menudo las alteraciones iniciales en los adultos con carencia androgénica, es importante considerar el diagnóstico diferencial de esas anomalías y conocer bien otras causas frecuentes de estas manifestaciones a la hora de evaluar a los hombres que sufren esos problemas.

Disfunción sexual

Para una función sexual normal es necesario que se produzca una serie de procesos fisiológicos sucesivos y coordinados (libido, elección, eyaculación, orgasmo y detumescencia) en un orden concreto, así como una función psicológica y un funcionamiento normal del SNC, los nervios periféricos, los vasos sanguíneos y los genitales.¹⁵⁰

Una disfunción sexual puede deberse a un trastorno específico de la libido o el deseo sexual, a una disfunción eréctil, a alteraciones de la eyaculación, a una disfunción orgásmica o a una falta de detumescencia. Estas alteraciones pueden aparecer aisladamente, aunque los trastornos específicos de la función sexual suelen producirse simultáneamente debido a que estos procesos están interrelacionados y a que una determinada causa (p. ej., carencia de testosterona y/o estrógenos debido a hipogonadismo) puede alterar más de uno de los procesos fisiológicos que intervienen en una función sexual normal. La disfunción sexual masculina se describe más detalladamente en el capítulo 20. Los hombres con carencia androgénica suelen manifestar inicialmente una disfunción sexual, y es importante considerar el diagnóstico diferencial de esta alteración como parte de su evaluación.

La carencia androgénica conlleva a menudo una disminución de la libido o el deseo sexual (trastorno de deseo sexual hipoactivo), una pérdida o reducción de las erecciones espontáneas vespertinas y matutinas o de las erecciones por estímulo sexual (disfunción eréctil) y, si es grave, una disminución o supresión de la eyaculación. Muchos hombres con carencia androgénica pueden mantener la respuesta eréctil a estímulos eróticos intensos (y, en ocasiones, experimentar erecciones espontáneas), lo que parece indicar que la necesidad de los andrógenos para la función sexual es muy variable.¹⁵¹ No obstante, la persistencia de la disfunción eréctil puede causar ansiedad durante las relaciones sexuales y, unida al deseo sexual hipoactivo y a la depresión anímica causados por la carencia androgénica, puede contribuir a la pérdida eventual de las erecciones por los estímulos eróticos y, secundariamente, una disfunción orgásmica. La carencia androgénica puede alterar también la síntesis de óxido nítrico (NO) y la relajación máxima del músculo liso y la vasodilatación en el pene, limitando la capacidad para conseguir una erección que sea suficiente para completar satisfactoriamente las relaciones sexuales y contribuyendo aún más a agravar la disfunción eréctil.^{152,153}

En la práctica clínica, los hombres con carencia androgénica acuden inicialmente en la mayoría de los casos debido a un trastorno del deseo sexual hipoactivo y una disfunción eréctil. Los hombres con carencia androgénica grave pueden manifestar una disminución de la eyaculación, pero estos pacientes suelen quejarse además de un trastorno de deseo sexual hipoactivo y una disfunción eréctil.

Trastorno del deseo sexual hipoactivo y disfunción eréctil

La libido, el deseo o impulso para la actividad sexual, tiene su origen en estímulos visuales, auditivos y táctiles externos y en estímulos psíquicos internos que actúan sobre determinadas regiones cerebrales corticales y subcorticales, como el sistema límbico (amígdala, hipocampo, núcleos

talámicos anteriores y corteza prefrontal) y el lóbulo temporal. Estímulos procedentes de esas zonas acceden al área preóptica medial, que integra las aferencias centrales y envía impulsos a los núcleos paraventriculares; a su vez, estos núcleos envían proyecciones a los centros medulares toracolumbar y sacro, que regulan la erección del pene. Esta vía neural permite explicar por qué los procesos cerebrales que causan un trastorno de deseo sexual hipoactivo suelen acompañarse de distintos grados de disfunción eréctil (v. comentario más adelante).¹⁵⁰ En particular, se observa una pérdida de las erecciones espontáneas vespertinas y matutinas asociadas a la activación cerebral de las vías neurales sexuales durante la fase de movimientos oculares rápidos y los sueños. En la práctica clínica, en la libido pueden influir la actividad sexual previa o reciente y las experiencias, el contexto psicosocial, el estado de salud general, la suficiencia androgénica y la función cerebral.

No se conocen bien los sistemas neurotransmisores que regulan la fisiología de la libido normal. Sin embargo, existen pruebas que demuestran que la neurotransmisión de dopamina central puede tener importancia en la mediación de la regulación del deseo sexual y las erecciones por el SNC. En los seres humanos, el tratamiento con agonistas de los receptores de la dopamina (p. ej., bromocriptina, pergolida) puede estimular las erecciones espontáneas (e incluso comportamiento hipersexual), y en el 20-30% de los hombres con enfermedad de Parkinson, el tratamiento con levodopa estimula la libido y las erecciones espontáneas. Los antagonistas de los receptores de la dopamina suelen reducir la libido y causar disfunción eréctil. No obstante, estos fármacos influyen también en muchos otros sistemas neurotransmisores. El efecto antagónico sobre la dopamina (p. ej., de los neurolépticos o los antipsicóticos) eleva las concentraciones de prolactina, que suprime la secreción endógena de gonadotropinas y testosterona y puede contribuir a la disminución de la libido y a la disfunción eréctil.

El *trastorno del deseo sexual hipoactivo* se define como una carencia o ausencia persistente o recurrente del deseo por la actividad sexual, que provoca una angustia personal muy marcada, problemas en las relaciones personales o ambas cosas.^{150,154,155} y se estima que afecta a más del 15% de los hombres. El trastorno de deseo sexual hipoactivo se debe fundamentalmente a procesos que alteran la función cerebral normal y suelen acompañarse de disfunción eréctil, en particular una pérdida de las erecciones espontáneas vespertinas o matutinas (tabla 19.2). La *disfunción eréctil* se define como la imposibilidad de conseguir o mantener una erección del pene que permita completar una relación o actividad sexual satisfactoria.¹⁵⁶ La disfunción eréctil es un trastorno habitual, cuya frecuencia aumenta con la edad. Se calcula que afecta a menos del 10% de los hombres menores de 40 años, pero aproximadamente al 50% de los hombres de 40 a 70 años; un 35% de los de este último grupo de edades manifiesta una disfunción eréctil moderada o completa.

Trastorno del deseo sexual hipoactivo y disfunción eréctil debidos a procesos cerebrales. Los *trastornos psicógenos* causan a menudo deseo sexual hipoactivo y disfunción eréctil. Entre esos trastornos cabe destacar el estrés o la preocupación asociados a las circunstancias o situaciones de la vida, las enfermedades, las diferencias conyugales o los problemas subyacentes de transferencia materna o identidad sexual; la ansiedad de rendimiento asociada al miedo al fracaso o la preocupación en relación con la conveniencia de las erecciones durante las relaciones sexuales; la depresión mayor o la distimia (se observa una disfunción eréctil moderada o completa en el 60-90% de los hombres con depresión moderada o grave); y enfermedades psiquiátricas mayores como trastornos psicóticos o de la personalidad.^{150,154,155}

Los *trastornos sistémicos crónicos* (cardiopatías, trastornos respiratorios, insuficiencia renal o hepática, o cáncer) y la mala salud general suelen acompañarse de una reducción de la libido y las erecciones espontáneas.^{150,154,155} Varios *fármacos con actividad sobre el SNC* pueden causar trastorno de deseo sexual hipoactivo y disfunción eréctil; por ejemplo, el alcohol, los antihipertensivos de acción central, los narcóticos, los sedantes-hipnóticos, los anticonvulsivos, los antidepresivos y los antipsicóticos. Aparte de sus efectos directos sobre la neurotransmisión cerebral, los trastornos crónicos y los fármacos con actividad sobre el

TABLA 19.2 Causas del trastorno de deseo sexual hipoactivo y de la disfunción eréctil

Causa	Ejemplos
Trastornos cerebrales	
Trastornos psicógenos	Estrés o preocupación, ansiedad por no dar la talla, depresión, alteraciones psiquiátricas importantes
Trastornos sistémicos crónicos	Insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal o hepática; cáncer
Fármacos con actividad sobre el SNC	Alcohol; fármacos antihipertensivos, narcóticos, sedantes-hipnóticos, anticonvulsivos, antidepressivos, antipsicóticos
Alteraciones cerebrales estructurales	Alteraciones del lóbulo temporal o el sistema límbico, enfermedad de Parkinson u otros trastornos cerebrales neurodegenerativos, vasculopatías cerebrales
Carencia androgénica	Hipogonadismo primario y secundario
Otras endocrinopatías	Hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, hipotiroidismo
Trastornos medulares y periféricos	
Trastornos medulares	Traumatismos, compromiso vascular, estenosis raquídea, absceso epidural, tumor, mielitis transversa, esclerosis múltiple, otras lesiones medulares
Trastornos de nervios periféricos	Diabetes mellitus; cirugía o daños pélvicos, prostáticos o retroperitoneales; otras causas de neuropatía periférica
Fármacos con actividad sobre el SNP	Fármacos anticolinérgicos, antihistamínicos, antidepressivos, simpaticomiméticos, agonistas α -adrenérgicos, antagonistas β -adrenérgicos
Vasculopatías periféricas	Aterosclerosis aortoiliaca, diabetes mellitus, traumatismo, cirugía, vasculitis, incompetencia venosa (fugas venosas), tabaquismo
Fármacos antihipertensivos	Diuréticos, antagonistas β -adrenérgicos, antagonistas del calcio
Anomalías penianas	Enfermedad de Peyronie, encordamiento, traumatismo, priapismo, fimosis

SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso periférico.

SNC pueden asociarse también a carencia androgénica. Determinados *trastornos cerebrales estructurales*, como las lesiones infiltrantes o destructivas del lóbulo temporal o el sistema límbico, la enfermedad de Parkinson u otros procesos cerebrales neurodegenerativos, o algunas vasculopatías cerebrales como los accidentes cerebrovasculares o las vasculitis, pueden reducir la libido y las erecciones espontáneas.

La *carencia androgénica* se asocia habitualmente a una reducción o pérdida de la libido y las erecciones espontáneas.^{157,158} La disfunción sexual suele ser una manifestación inicial muy llamativa en los hombres jóvenes con carencia androgénica grave y en los mayores que se someten a determinados tratamientos médicos (p. ej., con agonistas de la GnRH) o a castración quirúrgica por una neoplasia prostática avanzada. Por el contrario, los hombres mayores con carencia androgénica menos grave pueden desarrollar una disfunción sexual que guarda también relación con la depresión subyacente, la patología sistémica crónica o el uso de determinados fármacos.¹⁵⁹ Los procesos concomitantes contribuyen a la inespecificidad de las manifestaciones iniciales de la carencia androgénica (p. ej., la disfunción sexual) observada al envejecer. El tratamiento con

testosterona de la carencia androgénica grave en hombres jóvenes suele mejorar el deseo, el interés y los pensamientos sexuales; la atención a los estímulos eróticos; y la frecuencia, duración y rigidez de las erecciones espontáneas vespertinas y matutinas.^{158,160,161} En hombres mayores hipogonadales con libido reducida, 1 año de tratamiento con dosis fisiológicas de testosterona transdérmica mejoró la actividad sexual y el deseo comparado con el placebo.¹⁶²

Hay *otras endocrinopatías* que pueden causar trastorno de deseo sexual hipoactivo y disfunción eréctil, como la hiperprolactinemia, el síndrome de Cushing (exceso de glucocorticoides), el hipertiroidismo y el hipotiroidismo. Además de sus efectos directos sobre la función cerebral, la hiperprolactinemia y el exceso de glucocorticoides suprimen también la secreción de GnRH y de gonadotropinas e inducen una carencia androgénica que contribuye a la disfunción sexual. Curiosamente, algunos hombres con carencia androgénica por hiperprolactinemia grave que son tratados exclusivamente con testosterona no recuperan plenamente la función sexual y pueden necesitar tratamiento adicional con agonistas de receptores de la dopamina, aunque esto no se ha podido demostrar de manera concluyente. Los agonistas de los receptores de la dopamina reducen las concentraciones elevadas de prolactina y pueden producir también efectos directos en el cerebro, activando los sistemas neuronales que intervienen en la estimulación de la libido y las erecciones.

Disfunción eréctil por trastornos medulares o periféricos. Los estímulos eróticos externos e internos procedentes del cerebro viajan a través de vías neuronales descendentes de las columnas medulares laterales para estimular el centro medular sacro (S2-S4) parasimpático de la erección, produciendo *erecciones psicógenas*. Los estímulos del sistema nervioso parasimpático eferente procedentes del centro sacro viajan a través de los nervios erectores (nervio esplácnico pélvico) y el plexo pélvico y penetran en el pene a través del nervio cavernoso. Esta estimulación relaja los músculos lisos, de manera que se forman espacios trabeculares interconectados similares a los de una esponja en los cuerpos cavernosos del pene y se produce una vasodilatación de las arteriolas cavernosas y los sinusoides vasculares. Debido a ello, aumentan varias veces el flujo y la presión de la sangre en los espacios trabeculares de los cuerpos cavernosos, causando una ingurgitación del pene (tumescencia). La expansión de los espacios trabeculares contra la gruesa vaina fibrosa (túnica albugínea) que rodea los cuerpos cavernosos comprime las vénulas subtunicales e impide el retorno venoso, causando una tumescencia peniana sostenida (es decir, una erección).^{150,156}

Impulsos aferentes somáticos (a través del nervio pudendo) y parasimpáticos, en respuesta a la estimulación sensorial del pene como consecuencia de las relaciones sexuales o la masturbación, estimulan también las erecciones por medio de un arco reflejo que pasa a través del centro medular sacro de la erección, produciendo *erecciones reflexógenas*. La estimulación del nervio pudendo induce también la contracción refleja de los músculos isquiocavernosos y bulbocavernosos, lo que produce una compresión vascular de la base del pene, incrementando aún más la presión sanguínea cavernosa y la rigidez peniana máxima, y dando lugar a una fase de meseta de la erección.

El principal neurotransmisor responsable de la relajación muscular lisa y la erección es el NO. En respuesta a estímulos parasimpáticos colinérgicos (mediados por la acetilcolina), se sintetiza NO a partir de su precursor, la L-arginina, por mediación de la óxido nítrico sintasa, y es liberado por células endoteliales sinusoidales de los cuerpos cavernosos y por terminales nerviosas posganglionares no colinérgicas y no adrenérgicas. A continuación, el NO penetra en las células musculares lisas adyacentes, donde activa la guanilato ciclasa e incrementa el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) intracelular. El GMPc activa una proteína cinasa que depende del GMPc, que fosforila muchas proteínas, como las cadenas ligeras de miosina y los conductos iónicos, lo que en última instancia reduce las concentraciones de calcio intracelular (con la consiguiente relajación del músculo liso) aumenta el flujo sanguíneo peniano y produce una erección. El GMPc es hidrolizado e inactivado sobre todo por la enzima fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5). Además del GMPc, hay otros neurotransmisores que inducen la relajación

del músculo liso cavernoso, como la prostaglandina E₁ (PGE₁), que activa la adenilato ciclasa e incrementa el AMPc y la proteína cinasa dependiente del AMPc.

Se han empleado los conocimientos sobre los sistemas neurotransmisores que controlan las erecciones para diseñar tratamientos farmacológicos para la disfunción eréctil^{156,163,164} (que se detallan en el capítulo 20). Los más utilizados son los inhibidores orales de la PDE5, como el sildenafil, el vardenafil y el tadalafil, que inhiben la degradación del GMPc, produciendo una relajación más prolongada del músculo liso y una mejor erección peniana tras la estimulación erótica. La inyección intracavernosa de alprostadil (PGE₁) o la inserción intrauretral de pellets de alprostadil incrementa las concentraciones cavernosas de AMPc e induce la relajación muscular lisa y la erección peniana incluso sin estimulación sexual. También se utilizan inyecciones intracavernosas de papaverina, un inhibidor inespecífico de la PDE (que inhibe la degradación del GMPc y el AMPc), junto con fentolamina, un vasodilatador antagonista de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 (bi-mix), o una combinación de ambos con alprostadil (tri-mix), para inducir la relajación del músculo liso y la erección.

Las terapias no farmacológicas incluyen bombas de vacío que extraen sangre hacia el pene e inducen tumescencia. Las bombas de vacío se utilizan a menudo con anillos elásticos venooclusivos para mantener la erección. En algunos hombres es mejor el tratamiento con una prótesis con un pene implantada quirúrgicamente.

Estudios en animales experimentales e *in vitro* han demostrado que la carencia androgénica altera el funcionamiento y la estructura del nervio peniano, el músculo liso trabecular, el endotelio vascular y la túnica albugínea; reduce la síntesis y la actividad de la óxido nítrico sintasa y neuronal; e induce una acumulación de adipocitos en la región subtúnica de los cuerpos cavernosos.¹⁵³ La administración de andrógenos permite revertir estos cambios, lo que parece indicar que estos ejercen un efecto peniano directo además de su actividad central para mantener las erecciones penianas. En los seres humanos, el tejido de los cuerpos cavernosos expresa AR. Sin embargo, no existen pruebas concluyentes que respalden la idea de que el tratamiento androgénico actúe directamente sobre el pene para potenciar la respuesta al tratamiento con inhibidores de la PDE5 en los hombres con carencia androgénica y disfunción eréctil. En la práctica, a los hombres sintomáticos con carencia androgénica y disfunción sexual se les suele tratar con terapia hormonal sustitutiva de testosterona, que puede mejorar de forma variable la disfunción eréctil, especialmente en los hombres hipogonadales más jóvenes con carencia androgénica grave y sin trastornos concomitantes. En los Testosterone Trials controlados con placebo, 1 año de terapia transdérmica fisiológica con testosterona mejoró la función eréctil en hombres mayores con hipogonadismo, aunque la mejoría fue menor que la observada con los inhibidores de la PDE5.¹⁶² Si la disfunción eréctil no mejora con la testosterona, se les prescribe un tratamiento adicional para la disfunción eréctil (p. ej., la adición de un inhibidor de la PDE5). En algunos hombres hipogonadales, el tratamiento exclusivamente con inhibidores de la PDE5 puede bastar para mejorar la disfunción eréctil, pero no sirve para tratar la disminución de la libido u otros síntomas de carencia androgénica.¹⁶¹

Además de los procesos cerebrales que causan trastorno del deseo sexual hipoactivo y disfunción eréctil, determinados trastornos medulares y periféricos (p. ej., alteraciones del sistema nervioso periférico, vasculopatía periférica, fármacos que alteran la función nerviosa periférica y vascular, anomalías del pene) pueden causar también una disfunción eréctil que no suele acompañarse de deseo sexual hipoactivo (v. tabla 19.2). No obstante, una disfunción eréctil marcada y prolongada puede provocar ansiedad de rendimiento o depresión, lo que puede reducir secundariamente la libido. Por otra parte, algunos trastornos periféricos que causan disfunción eréctil pueden alterar también la función cerebral, el interés y los impulsos sexuales, contribuyendo a la disfunción eréctil. Los antidepresivos tricíclicos pueden alterar las funciones del sistema nervioso periférico y el SNC.

Los *trastornos medulares*, como las lesiones medulares por traumatismos, compromiso vascular, estenosis raquídea, abscesos epidurales, tumo-

res, mielitis transversal, esclerosis múltiple y otras lesiones medulares, suelen causar disfunción eréctil. En general, la gravedad de la disfunción eréctil asociada a las lesiones medulares y la respuesta al tratamiento varían dependiendo del segmento medular afectado, de la gravedad de la lesión (es decir, completa o incompleta) y del tiempo transcurrido desde esta. Los *trastornos nerviosos periféricos*, especialmente aquellos que afectan al sistema nervioso vegetativo, pueden alterar la regulación normal del tejido eréctil del pene y causar disfunción eréctil. Por ejemplo, la disfunción eréctil puede deberse a la diabetes mellitus u otras enfermedades que producen neuropatía periférica (p. ej., amiloidosis, vasculitis, intoxicación por metales pesados, insuficiencia renal, atrofia sistémica múltiple, porfiria intermitente aguda) o a intervenciones quirúrgicas o lesiones pélvicas, prostáticas o retroperitoneales (p. ej., resección abdominoperineal del recto, disección ganglionar pélvica, prostatectomía, derivación aortoiliaca, simpatectomía lumbar). A menudo, los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso periférico, como anticolinérgicos, antihistamínicos, antidepresivos, simpaticomiméticos, agonistas α -adrenérgicos y antagonistas β -adrenérgicos, impiden la función eréctil al alterar la regulación nerviosa periférica del tejido eréctil del pene, y muchos de ellos producen también disfunción eréctil al alterar la función de los neurotransmisores en el sistema nervioso y el pene.

La irrigación del pene procede de la arteria iliaca interna (hipogástrica), una rama de la arteria iliaca común que nace de la aorta.¹⁵⁰ La arteria iliaca interna da origen a la arteria pudenda interna, que se ramifica en las arterias dorsal del pene, bulbouretral y cavernosa. Las arterias cavernosas discurren por el centro de los cuerpos cavernosos y dan ramas en forma de sacacorchos, las arterias helicinas, que se abren directamente a los espacios lagunares. La relajación de la musculatura lisa de los espacios lagunares incrementa el flujo de sangre hacia los cuerpos cavernosos, produciendo la tumescencia del pene. La sangre procedente de los espacios lagunares o los sinusoides cavernosos se acumula en el plexo subtúnica y drena a través de las venas emisarias la vena dorsal profunda, que desemboca en última instancia en las ilíacas interna y común interna y, posteriormente, en la cava inferior. Al ingurgitarse los espacios lagunares de los cuerpos cavernosos y producirse la tumescencia del pene contra la túnica albugínea fibrosa, se corta el flujo de salida del plexo venoso subtúnica, produciéndose una tumescencia sostenida o una erección. Los trastornos del aporte arterial o el drenaje venoso pueden causar disfunción eréctil.

Las *vasculopatías periféricas* secundarias a la aterosclerosis aortoiliaca representan probablemente la causa más frecuente de disfunción eréctil en los hombres de edad avanzada.^{150,156} Estos suelen presentar unos pulsos ausentes o muy atenuados en las arterias femorales, y algunos padecen el síndrome de Leriche (pulsos femorales ausentes, claudicación de las piernas o las nalgas y disfunción eréctil). Otros hombres con aterosclerosis iliaca son capaces de conseguir una erección, pero a causa de la penetración y del uso de los músculos de la cadera para empujar durante las relaciones sexuales, la sangre se desvía del pene a las caderas, provocando una detumescencia prematura y la pérdida de la erección; es lo que se conoce como el *síndrome del robo pélvico*. La aterosclerosis de los vasos de pequeño y gran calibre puede contribuir a la disfunción eréctil en los hombres con diabetes mellitus, hipertensión arterial, nefropatía crónica, tabaquismo y otros factores de riesgo aterosclerótico. Aproximadamente el 50% de los hombres con diabetes mellitus tienen disfunción eréctil. El tabaquismo, y en concreto la nicotina, causa también vasoconstricción directa de los cuerpos cavernosos y disfunción eréctil. Otras circunstancias que comprometen la circulación aortoiliaca, como los traumatismos pélvicos, la radiación y las vasculitis, constituyen causas menos frecuentes de disfunción eréctil. La compresión crónica de la arteria pudenda por el uso de la bicicleta, especialmente debido a algunos sillines, puede provocar isquemia peniana y disfunción eréctil; además, la compresión del nervio pudendo puede causar entumecimiento peniano y contribuir a la disfunción sexual. La *incompetencia venosa peniana* (fuga venosa) puede causar una pérdida prematura de las erecciones y una imposibilidad de mantenerlas el tiempo suficiente para completar las relaciones sexuales.

Muchos fármacos *antihipertensivos*, como diuréticos, antagonistas α - y β -adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del calcio, representan posibles causas de disfunción eréctil. Las *anomalías penianas*, como la enfermedad de Peyronie o encordamiento (fibrosis o cicatriz de la túnica albugínea que da lugar a una lesión del pene), el micropene o microfalo, los traumatismos penianos, la fimosis (imposibilidad de retraer el prepucio sobre el pene) y el priapismo (erecciones prolongadas y dolorosas) pueden causar también disfunción eréctil.

Evaluación de la disfunción eréctil. Una anamnesis médica, psiquiátrica y farmacológica y una exploración física minuciosas suelen proporcionar las bases para sospechar las causas de la disfunción eréctil con bastante certidumbre.^{150,156} La disfunción eréctil de origen psicógeno suele aparecer bruscamente, es pasajera, es intermitente o guarda relación con una situación estresante, se produce únicamente con algunas parejas sexuales pero no con otras y no aparece con la masturbación. Las erecciones espontáneas vespertinas o matutinas suelen persistir en la disfunción eréctil psicógena, pero desaparecen cuando las causas son orgánicas. Las erecciones espontáneas pueden detectarse mediante la medición formal de la tumescencia peniana nocturna en un laboratorio del sueño o por medio de la rotura de alambres de diferente resistencia a la tracción en un dispositivo RigiScan, pero estas mediciones no suelen realizarse habitualmente en la práctica y normalmente no son necesarias.

Los pacientes con trastornos cerebrales no psicógenos, alteraciones medulares o del sistema nervioso periférico, vasculopatías o anomalías penianas que causan disfunción eréctil orgánica suelen tener manifestaciones clínicas del proceso subyacente, y una revisión minuciosa de su tratamiento farmacológico permite identificar los fármacos que alteran la función eréctil. La carencia androgénica constituye una causa de disminución de la libido y disfunción eréctil, y afecta al 15-20% de los hombres que acuden a una clínica de medicina general a causa de una disfunción sexual.¹⁶⁵ Por consiguiente, la evaluación de los hombres que acuden con una disfunción sexual debe incluir la búsqueda de otros síntomas de carencia androgénica, una exploración para buscar signos como tamaño testicular reducido y ginecomastia, y la confirmación de la carencia androgénica mediante la medición de las concentraciones séricas de testosterona (v. comentario más adelante).

Para descartar una posible vasculopatía periférica hay que comprobar los pulsos periféricos, especialmente la presencia de los femorales. La determinación mediante ecografía Doppler del cociente entre las presiones arteriales sistólicas peniana y braquial (índice peniano/braquial) permite sospechar un posible diagnóstico de insuficiencia vascular peniana. Un índice peniano/braquial superior a 0,75 es normal, mientras que un índice inferior a 0,6 es indicio de disfunción eréctil vascular. En caso de sospecha clínica de una lesión medular, hay que valorar la sensibilidad perineal y peniana. Hay que provocar el reflejo cremastérico (al golpear la cara interna del muslo se observa la contracción del músculo cremáster ipsilateral y el ascenso del escroto y el testículo) y el reflejo bulbocavernoso (al comprimir el glande del pene se contrae el esfínter anal) para valorar los segmentos medulares L1-L2 y S2-S4, respectivamente. Por último, hay que examinar el pene para descartar posibles anomalías, como placas penianas, angulación o un prepucio tirante e imposible de retraer.

Trastornos de la eyaculación y disfunción orgásmica

Una vez que se alcanza la fase de meseta de la erección, la estimulación del sistema nervioso simpático procedente del centro medular dorso-lumbar (T10-L2) de la erección viaja a través del nervio hipogástrico y el plexo pélvico, llega al pene por el nervio cavernoso, y causa (por mediación de los receptores α -adrenérgicos) la contracción de la cola del epidídimo, el conducto deferente, las glándulas sexuales accesorias (las glándulas bulbouretrales o de Cowper y las glándulas uretrales o glándulas de Littre), la próstata, las vesículas seminales y los conductos eyaculatorios, que empujan los espermatozoides y el semen hacia la uretra posterior (*emisión*). También estimula el cierre del esfínter uretral interno para impedir la eyaculación retrógrada del esperma hacia la

vejiga.¹⁵⁰ Tras la emisión, la estimulación sensitiva continuada del pene como consecuencia de las relaciones sexuales o la masturbación estimula unas contracciones rítmicas reflejas de los músculos isquiocavernosos y bulbocavernosos, que expulsan el semen de la uretra (*eyaculación*).¹⁵⁰

Como la erección, la eyaculación está sometida a un control considerable por parte de los centros cerebrales superiores, tanto de tipo voluntario como involuntario.¹⁵⁰ La *eyaculación precoz* es la que se produce antes de la penetración vaginal o poco después durante las relaciones sexuales, y va seguida de una pérdida rápida de la erección.¹⁶⁶ La causa de la eyaculación precoz suele ser una alteración psicológica, como la ansiedad por no hacerlo bien; raras veces se debe a una causa orgánica. Hay pruebas que parecen demostrar que la neurotransmisión serotoninérgica inhibe la función sexual y la eyaculación. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina retrasan la eyaculación, un efecto que se utiliza en la práctica para tratar la eyaculación precoz.^{166,167} Otros hombres con problemas psicológicos como una ansiedad excesiva pueden tener *eyaculación retardada* (imposibilidad de eyacular), ya sea aislada o combinada con alteraciones de la libido y las erecciones. El eyaculado está compuesto por espermatozoides (10%) y líquido seminal (90%); este último procede en su mayor parte de las vesículas seminales (65%) y la glándula prostática (30%). Dado que las secreciones de estas glándulas sexuales accesorias dependen de los andrógenos, una carencia androgénica grave puede causar una *eyaculación ausente o reducida*. La ausencia o disminución de la eyaculación puede deberse también a anomalías uretrales. Las neuropatías vegetativas, como las provocadas por la diabetes mellitus, los fármacos simpaticolíticos, la simpatectomía toracolumbar, la cirugía retroperitoneal o pélvica extensa, o la cirugía del cuello vesical, pueden producir eyaculación ausente o reducida al causar una *eyaculación retrógrada* hacia la vejiga urinaria.

El *orgasmo*, la sensación placentera asociada a la eyaculación, suele producirse simultáneamente con la eyaculación y está mediada por la activación del SNC a través de vías ascendentes de los centros medulares de la erección a regiones del lóbulo temporal y el sistema límbico.¹⁵⁰ Debido a la alteración de la libido y a la disfunción eréctil, los hombres con carencia androgénica pueden ser también incapaces de alcanzar un orgasmo. La ausencia aislada de orgasmos en presencia de una libido, unas erecciones y una eyaculación normales es relativamente poco frecuente y se debe casi siempre a un problema psicológico.

Problemas de detumescencia. Tras la eyaculación, las eferencias simpáticas toracolumbares estimulan los receptores α -adrenérgicos para inducir la contracción del músculo liso trabecular, lo que provoca el colapso de los espacios lagunares, la vasoconstricción de las arteriolas de los cuerpos cavernosos (lo que reduce el flujo sanguíneo al pene) y la descompresión de las vénulas subtuniculares, lo que da lugar a un aumento del flujo de salida venoso y a la flacidez del pene (*detumescencia*).¹⁵⁰ Una detumescencia prematura puede contribuir a la disfunción eréctil, como la que se observa en la incompetencia venosa peniana. La inyección intracorporal de fentolamina, un antagonista del receptor α -adrenérgico, junto con papaverina y PGE₁, induce relajación prolongada del músculo liso lagunar, vasodilatación arteriolar y tumescencia peniana, y se emplea para tratar la disfunción eréctil causada por la detumescencia prematura.

El *priapismo* es la ausencia de detumescencia con persistencia de una erección que se prolonga más de 4 h, no guarda relación con la estimulación sexual y suele ser dolorosa.^{150,168} Una erección que persiste durante más de 4 h constituye una urgencia y puede complicarse a causa de la posible isquemia, trombosis y daños vasculares que contribuyen aún más a la disfunción eréctil; si la isquemia es muy intensa, puede causar gangrena y llevar a la pérdida eventual del pene. El priapismo puede ser idiopático o deberse a determinados fármacos (p. ej., inyecciones intravenosas para tratar la disfunción eréctil, fenotiacinas, trazodona, cocaína), a trastornos hematológicos como la drepanocitosis o la leucemia mielógena crónica, a alteraciones neurológicas como las lesiones medulares o a procesos infiltrantes como la amiloidosis. El tratamiento inicial consiste en la administración de pseudoefedrina, un agonista de los

receptores α -adrenérgicos; si esto no da resultado, se procede a aspirar la sangre de los cuerpos cavernosos bajo anestesia local.

Ginecomastia

La ginecomastia es un aumento benigno del tamaño de la mama masculina causada por una proliferación del tejido mamario glandular.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ A la inspección, es difícil distinguir entre la ginecomastia y un aumento del depósito de tejido adiposo en la mama sin proliferación glandular (seudoginecomastia), que es habitual en niños y hombres obesos. Para detectar tejido mamario glandular hay que realizar una exploración física correcta y minuciosa (v. comentario anteriormente), y buscar un disco de tejido firme, elástico, finamente lobular, que se mueve libremente y se extiende concéntricamente desde debajo del pezón y laaréola. En un primer momento, la ginecomastia de aparición relativamente reciente y rápida puede resultar dolorosa y acompañarse de sensibilidad. Con el paso del tiempo, el tejido glandular es sustituido por tejido fibroso y la sensibilidad desaparece, aunque persiste el tejido palpable. Por el contrario, la seudoginecomastia es blanda, no discreta e irregularmente lobular, parecida a la grasa subcutánea del abdomen.

La ginecomastia suele ser bilateral, puede ser de tamaño asimétrico y produce una sintomatología variable. Si existe tejido mamario palpable unilateral, el principal problema es la posibilidad de una neoplasia mamaria masculina. El cáncer de mama suele ser muy duro e indurado, excéntrico al pezón y laaréola, y está fijo al tejido subyacente; puede asociarse a depresión cutánea con retracción de los folículos pilosos (*piel de naranja*), retracción del pezón, sangrado o secreción por el pezón, o adenopatías axilares.¹⁷² Otros tumores de la pared torácica pueden causar un aumento unilateral del tamaño mamario, como los lipomas, los quistes sebáceos o dermoides, los hematomas, la necrosis adiposa, los linfangiomas, los neurofibromas y los linfomas.

Las principales hormonas que regulan el desarrollo del tejido mamario son los estrógenos, que estimulan el crecimiento y la diferenciación del epitelio mamario para que forme conductos (hiperplasia ductal), y la progesterona, que controla el desarrollo acinar y la formación de los brotes glandulares (formación glandular).^{169,171} La GH, el IGF-1, la insulina, la hormona tiroidea y el cortisol desempeñan funciones permisivas en el desarrollo mamario. Los andrógenos inhiben el crecimiento y la diferenciación del tejido mamario. La prolactina estimula las células acinares mamarias diferenciadas para producir leche, pero las concentraciones elevadas de progesterona (y, en menor medida, las de estradiol) inhiben la lactogenia. Por tanto, la producción de leche requiere una reducción de los niveles altos de progesterona (y en menor grado una reducción de las concentraciones de estradiol) en presencia de altas concentraciones de prolactina, como ocurre en los primeros días después del parto. La producción de leche (galactorrea) rara vez se observa en hombres con hiperprolactinemia y ginecomastia, porque las concentraciones de progesterona no suelen ser lo suficientemente altas para que se produzca el desarrollo acinar mamario, y las concentraciones de progesterona y estradiol no disminuyen lo suficiente en los hombres en presencia de altas concentraciones de prolactina para estimular la lactogenia.

Puede aparecer ginecomastia en situaciones clínicas en las que los estrógenos muestran unas concentraciones o una actividad relativamente elevadas en comparación con los andrógenos (es decir, un cociente estrógenos/andrógenos elevado). Estas condiciones hormonales pueden deberse a unas concentraciones elevadas de estrógenos o a una menor concentración o actividad de los andrógenos. La carencia androgénica reduce la influencia inhibitoria de los andrógenos sobre el desarrollo mamario, por lo que representa una causa importante de ginecomastia. No obstante, en pacientes que manifiestan aumento del tamaño mamario con o sin sensibilidad hay que considerar el diagnóstico diferencial de otras causas de ginecomastia.

Causas de ginecomastia

En los recién nacidos y los niños en edad puberal se produce normalmente una *ginecomastia fisiológica*. El 60-90% de los neonatos hombres desarrollan ginecomastia pasajera (ginecomastia neonatal) como

consecuencia de la exposición intrauterina a altas concentraciones de estrógenos maternos; esta ginecomastia remite varias semanas después del parto.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ (tabla 19.3). Al llegar la pubertad, se produce inicialmente un aumento de las mamas que superan un diámetro de 0,5 cm en el 60-70% de los chicos a los 14 años, y que remite al cabo de 1 o 2 años. Se cree que esta ginecomastia puberal se debe a un aumento transitorio de las concentraciones séricas de estrógenos en comparación con la testosterona durante la pubertad.

La *ginecomastia patológica* puede deberse a una actividad o unas concentraciones excesivas de estrógenos o a una carencia androgénica o una resistencia/insensibilidad aisladas a los andrógenos. En algunos casos, el exceso de estrógenos y la carencia androgénica contribuyen a que proliferen el tejido mamario glandular.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Por ejemplo, en la mayoría de las condiciones que producen ginecomastia a causa de una exposición excesiva a los estrógenos, las concentraciones elevadas de estrógenos circulantes inhiben la secreción endógena de gonadotropinas y testosterona y producen hipogonadismo secundario, que contribuye igualmente al desarrollo del tejido mamario. Además, algunos trastornos de los testículos que producen carencia androgénica (es decir, hipogonadismo primario), como el síndrome de Klinefelter, dan lugar a concentraciones elevadas de LH circulante que estimulan la actividad de la aromatasas en las células de Leydig, produciendo unas concentraciones de estradiol mayores que las de testosterona y contribuyendo a la patogenia de la ginecomastia.

Entre los *trastornos por exceso de estrógenos* que causan ginecomastia cabe destacar la exposición a estrógenos exógenos (p. ej., el tratamiento del cáncer de próstata con dietilestilbestrol, el contacto con cremas o cosméticos que contienen estrógenos, la exposición ocupacional accidental a estrógenos, la ingestión de suplementos nutricionales que contienen estrógenos o de cantidades excesivas de fitoestrógenos) y la exposición a agonistas de los ER, como el humo de marihuana (componentes fenólicos sin identificar pero sin cannabinoides activos¹⁷³) o la digitoxina. La ingestión de cantidades normales de fitoestrógenos en la dieta (p. ej., isoflavonas de semillas de soja) no suele causar ginecomastia.¹⁷⁴ En ocasiones, la administración de testosterona u otros andrógenos aromatizables, generalmente a chicos prepuberales o a hombres con carencia androgénica grave y prolongada, induce o agrava la ginecomastia, ya que da lugar inicialmente a unas concentraciones de estradiol relativamente mayores que las de testosterona.

Se cree que el *aumento de la actividad periférica de la aromatasas* con un incremento de la conversión de andrógenos en estrógenos en el tejido adiposo excesivo puede causar ginecomastia leve o moderada en hombres obesos.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Por otra parte, es probable que una mayor aromatización de los andrógenos a estrógenos con un exceso de tejido adiposo (incluyendo el mamario) contribuya sustancialmente al aumento de la prevalencia de la ginecomastia con la edad, que se observa hasta en un 65% de los hombres de 50-80 años.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ La ginecomastia familiar es un trastorno genético autosómico dominante o ligado al cromosoma X que se debe a una activación constitutiva del gen *CYP19A1* y que incrementa la conversión periférica de los andrógenos en estrógenos, y constituye una causa muy poco frecuente de ginecomastia que se manifiesta en forma de ginecomastia prepupal que persiste en la edad adulta.

Los *tumores secretores de estrógenos* de la glándula suprarrenal o el testículo representan causas poco frecuentes de ginecomastia. Los tumores suprarrenales feminizantes suelen ser malignos y de gran tamaño, y forman masas abdominales palpables. Por el contrario, los tumores de Leydig o Sertoli que secretan estrógenos suelen ser pequeños y benignos. Los tumores de Sertoli feminizantes (en particular, la variedad calcificante de células grandes) pueden aparecer aislados o asociados a trastornos autosómicos dominantes como el síndrome de Peutz-Jeghers (pólipos intestinales múltiples y máculas pigmentadas mucocutáneas) o el complejo de Carney (mixomas cardíacos o cutáneos, lesiones cutáneas pigmentadas y endocrinopatías, como tumores endocrinos funcionantes de la glándula suprarrenal y el testículo). Los *tumores secretores de hCG* (p. ej., carcinomas de células germinales, de pulmón,

TABLA 19.3 Causas de ginecomastia

Causa	Ejemplos
Causas fisiológicas	
Exposición a estrógenos maternos	Ginecomastia neonatal
Aumento pasajero de las concentraciones de estrógenos/andrógenos	Ginecomastia puberal
Exceso de estrógenos	
Estrógenos o agonistas de receptores estrogénicos	Estrógenos, digitoxina, testosterona u otros andrógenos aromatizables
Aumento de la actividad de la aromatasa periférica	Obesidad, envejecimiento, familiar
Tumores secretores de estrógenos	Carcinoma suprarrenal, tumor de células de Leydig o de Sertoli
Tumores secretores de hCG	Carcinoma de células germinales, pulmonar, hepático
Tratamiento con hCG	
Carencia androgénica o resistencia a los andrógenos	
Carencia androgénica	Hipogonadismo primario o secundario
Hiperprolactinemia causante de carencia androgénica	
Trastornos de resistencia a los andrógenos	Resistencia androgénica congénita y adquirida
Fármacos que interfieren en la acción de los andrógenos	Espironolactona, antagonistas de receptores de andrógenos, inhibidores de 5 α -reductasa, antagonistas de receptores histamínicos 2
Trastornos sistémicos	
Insuficiencia de órganos	Cirrosis hepática, nefropatía crónica
Endocrinopatías	Hipertiroidismo no tratado, acromegalia, tratamiento con hormona del crecimiento, síndrome de Cushing
Trastornos nutricionales	Realimentación, recuperación tras un proceso crónico (hemodiálisis, insulina, isoniácida, fármacos antituberculosos, efavirenz)
Causas idiopáticas	
Fármacos	HAART, antagonistas del calcio, amiodarona, antidepresivos (SSRI, antidepresivos tricíclicos), alcohol, anfetaminas, penicilamina, sulindaco, difenilhidantoína, omeprazol, teofilina
Ginecomastia idiopática de comienzo en la edad adulta	
Macromastia prepuberal persistente	

HAART, tratamiento con antirretrovirales muy activos; hCG, gonadotropina coriónica humana; SSRI, inhibidores selectivos de la captación de serotonina.

de estómago, de células renales o hepáticos en los adultos; hepatoblastomas en los chicos) o el *tratamiento con hCG* para la carencia gonadótropa incrementan la actividad de la aromatasa en las células de Leydig y estimulan una secreción excesiva de estradiol en comparación con la de testosterona, produciendo ginecomastia sintomática de aparición relativamente rápida.

Los trastornos y los fármacos que provocan *carencia androgénica*, como aquellas condiciones que causan hipogonadismo primario o secundario (incluyendo fármacos como los citotóxicos) o resistencia a los andrógenos, constituyen causas importantes de ginecomastia.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Aunque la prolactina actúa sobre la mama facilitando la producción láctea en el tejido glandular desarrollado, el principal mecanismo por el que la hiperprolactinemia produce ginecomastia es una inhibición de la síntesis endógena de gonadotropinas y testosterona (con la consiguiente carencia androgénica), que actúa indirectamente estimulando el desarrollo mamario al reducir la influencia inhibidora de los andrógenos sobre la mama. La hiperprolactinemia es una de las razones fundamentales por las que muchos fármacos con actividad sobre el SNC (como los antipsicóticos, los antidepresivos y los sedantes) pueden producir ginecomastia. Los fármacos que interfieren en las acciones de los andrógenos, como la espironolactona (a diferencia de la eplerenona, antagonista selectivo de los receptores de la aldosterona, que no causa ginecomastia), los antagonistas de los AR (p. ej., flutamida, bicalutamida, nilutamida y enzalutamida), la marihuana y los antagonistas de los receptores histamínicos 2 (H₂), pueden causar ginecomastia.

La carencia androgénica contribuye a la patogenia de la ginecomastia en *trastornos sistémicos* como la insuficiencia de órganos importantes (y en particular, la cirrosis hepática y las nefropatías crónicas, que se asocian habitualmente a hipogonadismo primario y secundario combinado) y en *endocrinopatías* como la acromegalia y el síndrome de Cushing, que pueden asociarse a hipogonadismo secundario.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ En la cirrosis hepática disminuye el catabolismo de la Δ^4 -androstenediona, lo que da lugar a un aumento de la conversión periférica de la Δ^4 -androstenediona en estrona y de las concentraciones de estrógenos circulantes. Además, tanto en la cirrosis hepática como en el hipertiroidismo, el aumento de las concentraciones séricas de SHBG (que se une a la testosterona con mayor afinidad que por el estradiol) da lugar a unas concentraciones de estradiol libre relativamente mayores que las de testosterona libre y, por consiguiente, contribuye a la estimulación del tejido mamario y al desarrollo de ginecomastia. Las concentraciones de LH suelen estar elevadas en los hombres con hipertiroidismo, lo que estimula relativamente más la secreción de estradiol que de testosterona por las células de Leydig testiculares. Un exceso de GH en la acromegalia o el tratamiento con GH y el exceso de cortisol en el síndrome de Cushing estimulan directamente el crecimiento del tejido mamario además de producir hipogonadismo secundario, dos factores que contribuyen a la patogenia de la ginecomastia.

Suele producirse ginecomastia en los *trastornos nutricionales*, en particular durante la reposición nutricional tras un período de inanición y pérdida de peso (GINECOMASTIA DE REALIMENTACIÓN) e igualmente durante la recuperación tras una enfermedad crónica.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Tanto en caso de inanición como de enfermedad crónica grave, que suele acompañarse de anorexia y pérdida de peso, la síntesis central de GnRH y la secreción concomitante de gonadotropinas y testosterona están muy suprimidas. Durante la realimentación o la restitución del apetito y el aumento de peso, se produce una activación del eje hipotalámico-hipofisario-testicular y un restablecimiento de la función gonadal, algo parecido a lo que ocurre durante la pubertad pero con mayor rapidez (una «segunda pubertad»), que da lugar a un aumento transitorio de las concentraciones de estrógenos en comparación con las de testosterona, que induce ginecomastia. La ginecomastia de realimentación fue descrita por primera vez en prisioneros de la Segunda Guerra Mundial que desarrollaban una ginecomastia dolorosa tras la liberación y la reposición nutricional. Igualmente, puede producirse una ginecomastia similar a la de realimentación en las nefropatías crónicas en estadio 5 al comenzar la hemodiálisis, en la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) con el trata-

miento insulínico, en la tuberculosis con los fármacos antituberculosos, y en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida con el tratamiento con antirretrovirales muy activos (HAART). Como ya hemos explicado anteriormente, estos trastornos sistémicos crónicos causan también una carencia androgénica que puede contribuir a la patogenia de la ginecomastia. El HAART puede causar también lipohipertrófia y acumulación de grasa en las mamas (seudoginecomastia), efavirenz, un componente de algunos regímenes HAART, tiene actividad estrogénica por la que podría causar verdadera ginecomastia.

No se conocen bien los mecanismos de la relación causal de la ginecomastia con muchos fármacos, y esos casos suelen clasificarse como idiopáticos. Entre esos medicamentos cabe citar los antagonistas del calcio (p. ej., nifedipino, verapamilo), la amiodarona, los antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), el alcohol, las anfetaminas, la penicilamina, el sulindaco, la difenilhidantoína, el omeprazol (con mucha menos frecuencia que los antagonistas de receptores H₂) y la teofilina.^{169-171,175,176}

En muchos casos de ginecomastia de comienzo adulto, la causa se considera *idiopática*. La mayoría de estos se deben probablemente a un aumento de la aromatización de los andrógenos a estrógenos asociado a un incremento de la adiposidad periférica, una mayor síntesis mamaria de estrógenos, una mayor sensibilidad a ellos o alguna combinación de estos factores. En contadas ocasiones, los chicos pueden desarrollar una ginecomastia puberal muy marcada (desarrollo de mamas de tamaño femenino, estadios III-V de Tanner) que persiste hasta la edad adulta (*macromastia puberal persistente*). Este trastorno no se asocia a anomalías hormonales o de receptores específicas.

Evaluación

La mayoría de los casos de ginecomastia son asintomáticos y de grado leve, pero pueden identificarse mediante una exploración física minuciosa y correcta (tal como se ha descrito anteriormente). Una ginecomastia asintomática (< 5 cm), identificada casualmente durante la exploración, no justifica una mayor evaluación. Sin embargo, un aumento del tamaño mamario reciente y de rápida aparición, de magnitud considerable (≥ 5 cm), sintomático (es decir, asociado a dolor y sensibilidad mamaria, o a galactorrea), asimétrico o sospechoso de neoplasia maligna (de localización excéntrica, muy duro, fijo a los tejidos superficiales o profundos, o asociado a secreción sanguinolenta por el pezón o adenopatías) obliga a realizar una evaluación.

Normalmente, una anamnesis minuciosa, que incluye una evaluación de la farmacoterapia, y una exploración física permiten identificar posibles factores predisponentes o fármacos causantes de la ginecomastia, que en los hombres mayores puede ser multifactorial.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ La evaluación clínica debe centrarse en los indicios de carencia androgénica; la valoración del tratamiento con fármacos con o sin receta, el consumo de sustancias prohibidas, la ingestión de productos de herbolario o suplementos nutricionales, el uso de cosméticos y la ingesta dietética habitual; los signos y síntomas de enfermedades sistémicas (p. ej., hepatopatías o nefropatías), neoplasias malignas o endocrinopatías (p. ej., exceso de hormonas tiroideas, GH, cortisol); y los antecedentes de una recuperación reciente tras un episodio de malnutrición, pérdida marcada de peso o enfermedad crónica. Como mínimo, las pruebas de laboratorio iniciales deben incluir la medición de las concentraciones séricas de testosterona (testosterona libre calculada si se sospechan alteraciones de la SHBG), LH, FSH y TSH y pruebas de las funciones renal y hepática. La evaluación suele incluir además una determinación del estradiol, la prolactina y la β-hCG, aunque las elevaciones clínicamente importantes de estas hormonas suprimen las concentraciones de gonadotropinas. En caso de sospecha de aumento mamario por una posible neoplasia maligna, hay que realizar una mamografía y una biopsia.

Tratamiento

La ginecomastia puberal suele remitir espontáneamente sin necesidad de tratamiento al cabo de 1 o 2 años, y hacia los 18 años de edad en

el 90% de los casos, aproximadamente. En los adultos, los síntomas asociados a la proliferación glandular inflamatoria (dolor y sensibilidad mamaria, sensibilidad de los pezones) suelen remitir espontáneamente en un plazo de 6 meses, después de lo cual la fibrosis progresiva del estroma deja tejido mamario palpable permanente y solo se produce una regresión parcial de la ginecomastia al cabo de 1 año.

El tratamiento inicial de la ginecomastia va orientado a corregir la causa subyacente del aumento mamario o a retirar o sustituir un fármaco potencialmente causal.¹⁷⁷ No prescribir tratamiento es eficaz para la ginecomastia de 6 meses o más; la ausencia de mama ablandada generalmente indica la etapa fibrótica crónica de la ginecomastia, que no remitirá. La radiación mamaria profiláctica en dosis bajas (10-15 Gy durante 1-3 días) puede usarse antes de la terapia de privación de andrógenos en hombres con cáncer de próstata para prevenir el desarrollo de la ginecomastia, que es más común en la orquiectomía quirúrgica y en la monoterapia con antagonistas de AR que en la terapia combinada con un agonista o antagonista de GnRH. La terapia sustitutiva con testosterona en hombres con carencia androgénica puede dar lugar a una regresión parcial de la ginecomastia si el agrandamiento de las mamas es de inicio reciente. Para la ginecomastia de aparición reciente (< 6 meses), los antagonistas selectivos del RE (tamoxifeno, 10-20 mg al día, o raloxifeno, 60 mg al día) son eficaces para tratar la ginecomastia puberal y adulta y para la prevención de la ginecomastia inducida por la terapia de privación de andrógenos. Por razones poco claras, los inhibidores de la aromatasa (p. ej., anastrozol) en general no resultan eficaces. Aunque no se ha aprobado el uso del tamoxifeno para tratar la ginecomastia, se ha comprobado su eficacia en el tratamiento de la ginecomastia idiopática, produciendo una regresión parcial en el 80% de los casos y completa en el 60%, aproximadamente. En algunos países que no incluyen a EE. UU., se utiliza un gel de DHT (un andrógeno no aromatizable) para tratar la ginecomastia.

La ginecomastia de aparición reciente, durante la fase inicial de proliferación ductal, inflamación y edema periductales, y acumulación de grasa subareolar, suele responder al tratamiento médico (p. ej., reposición androgénica en hombres hipogonadales, tratamiento con antagonistas de ER). En caso de ginecomastia prolongada (> 6 meses), se produce una fibrosis progresiva del estroma mamario que no responde al tratamiento médico. En tales casos, hay que optar por una mastoplastia quirúrgica reductora (es decir, supresión de tejido mamario [mastectomía subcutánea] con o sin tejido adiposo periareolar [liposucción]), especialmente si el aumento mamario es muy marcado, doloroso, socialmente embarazoso o desfigurante.

Infertilidad

La *infertilidad* se define como la imposibilidad de que una pareja sexualmente activa logre concebir después de 1 año de relaciones sexuales sin protección. Las probabilidades de concepción de una pareja joven (ambos menores de 35 años) sexualmente activa al cabo de 1 año es del 85%, aproximadamente. Alrededor del 15% de las parejas en edad reproductiva son infértiles, y un factor masculino contribuye a la causa (ya sea de forma aislada o combinada con un factor femenino) en cerca de la mitad de los casos. Por consiguiente, la infertilidad masculina es un trastorno frecuente, que afecta aproximadamente al 7% de los hombres.¹⁷⁸

Causas de infertilidad masculina

Alrededor del 80-90% de los hombres infértiles, la esterilidad se debe a hipogonadismo primario o secundario, que se manifiesta con más frecuencia por una alteración aislada de la producción o la función de los espermatozoides, con mucha menos frecuencia por una carencia androgénica y una espermatogénia alterada, y en contadas ocasiones por una resistencia a los andrógenos.^{179,180} (tabla 19.4). En apartados posteriores se analizan detalladamente la evaluación y las causas específicas del hipogonadismo. La mayoría de los hombres con una alteración aislada de la producción espermatogénica tienen un trastorno primario de los testículos, que es idiopático en el 60-70% de los casos (si incluimos

la oligozoospermia o azoospermia idiopática y el varicocele, dado que la relación entre el varicocele y la patología de la infertilidad no está muy clara). Si los hombres con hipogonadismo primario sufren una alteración aislada de la espermatogénia, las concentraciones séricas de FSH pueden aumentar selectivamente (FSH > 8 UI/l) debido a la menor retroalimentación negativa que induce la inhibina B secretada por las células de Sertoli del testículo.

Los trastornos de la espermatogénia secundarios al hipogonadismo primario pueden asociarse a alteraciones cromosómicas o genéticas. La prevalencia de anomalías cromosómicas es 8-10 veces mayor entre los hombres infértiles con alteración de la espermatogénia, específicamente, la aneuploidía de cromosomas sexuales (p. ej., el síndrome de Klinefelter) o las translocaciones robertsonianas de dos cromosomas no homólogos, que en la mayoría de los casos afectan a los cromosomas 13 y 14 o 14 y 21.¹⁸¹ El brazo largo del cromosoma Y (Yq), y específicamente la región (Yq11) del factor de azoospermia (AZF), contiene muchos genes que codifican proteínas que desempeñan funciones importantes

en la espermatogénia. Esta región contiene secuencias palindrómicas repetidas de ADN que pueden experimentar reordenaciones y deleciones. Las deleciones pequeñas de la región AZF (*microdeleciones del cromosoma Y*) constituyen la causa genética más frecuente de alteración de la producción espermática e infertilidad masculina; se identifican en el 5-10% de los hombres con azoospermia o oligozoospermia grave (concentración de espermatozoides < 5 millones/ml).¹⁸¹ Se han identificado microdeleciones en tres regiones del cromosoma Y: en la región AZFa, las microdeleciones son poco frecuentes pero suelen asociarse a azoospermia y a una histología de células de Sertoli nada más; en la región AZFb suelen asociarse a oligozoospermia grave y detención de las células germinales en el estadio de espermatocito primario paquitenio; y en la región AZFc, donde residen la mayoría de las microdeleciones del cromosoma Y, suelen asociarse a detención de las células germinales en el estadio de espermátida o a hipoespermatoogénia con presencia de algunas espermátidas maduras. En ocasiones, las microdeleciones en las regiones AZFb y AZFc se asocian a azoospermia y una histología de células de Sertoli nada más. Entre los genes que codifican una serie de proteínas candidatas para la infertilidad masculina cabe destacar *DDX3Y* (una ARN helicasa dependiente del ATP), *RBMY* (unido al motivo Y de fijación al ARN, una proteína de fijación al ARN) y *DAZ* (suprimido en la azoospermia, otra proteína de fijación al ARN) en las regiones AZFa, AZFb y AZFc, respectivamente.^{181,182}

Aproximadamente el 15-20% de los casos de infertilidad masculina se deben a *alteraciones del transporte de los espermatozoides* de los testículos a la uretra, generalmente por obstrucción de los conductos genitales. El 1-2% de los hombres con esterilidad presentan una *ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes* (ABCCD).^{181,183,184} El 75% de los hombres con ABCCD son heterocigóticos para el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*), que codifica un conducto epitelial para el cloruro. No presentan manifestaciones clínicas obvias de fibrosis quística, aunque algunos tienen anomalías en las pruebas de cloruros en el sudor y desarrollan infecciones sinopulmonares. Por el contrario, casi todos los hombres con fibrosis quística clínica tienen ABCCD. La ABCCD se acompaña también habitualmente de una ausencia de las vesículas seminales, los conductos eyaculatorios y los epidídimos por atrofia fetal de estos derivados de los conductos de Wolff; en el 10% de los casos se observa también agenesia o hipoplasia renal.

Otras causas de obstrucción de los conductos genitales son otros defectos congénitos de los epidídimos y los conductos deferentes (p. ej., quistes epididimarios asociados a la exposición prenatal a dietilestilbestrol); la vasectomía (ligadura quirúrgica de los conductos deferentes); la fibrosis postinfección (p. ej., asociada a la gonorrea, las infecciones por *clamidia* y otras enfermedades de transmisión sexual; tuberculosis; lepra); y el síndrome de Young, congénito y muy poco frecuente de discinesia ciliar primaria, que se caracteriza por bronquiectasias, infecciones sinopulmonares recidivantes y azoospermia obstructiva causada por una oclusión de los epidídimos por secreciones mucosas muy espesas.

Aunque no se ha podido establecer claramente una relación causal con la infertilidad, otras anomalías de los conductos genitales pueden contribuir a la alteración del transporte de los espermatozoides y a la patología de la infertilidad en algunos hombres. Una *disfunción de las glándulas accesorias*, como la reducción de las secreciones de la próstata y la vesícula seminal, que se observa en trastornos que causan resistencia o carencia androgénica muy marcada, puede contribuir a una disminución de la fertilidad, aunque los principales efectos de estos trastornos son una menor espermatogénia y una disfunción sexual. La *infección o inflamación* de los epidídimos, las vesículas seminales o la glándula prostática pueden alterar directamente la fertilidad al impedir la maduración o el funcionamiento de los espermatozoides o, secundariamente, produciendo cicatrices en los conductos genitales o induciendo *anticuerpos antiespermatozoides* en el semen (lo que produce aglutinación del espermatozoides y alteraciones en la función espermática).^{185,186} La *disfunción del sistema nervioso simpático* (p. ej., asociada a las neuropatías neurovegetativas, los fármacos simpaticolíticos, la simpatectomía, la

TABLA 19.4 Causas de infertilidad masculina

Causa	Ejemplos
Hipogonadismo	
Anomalía aislada de la producción o la función de los espermatozoides	
Carencia androgénica y alteración de la producción espermática	
Resistencia a los andrógenos	
Alteraciones del transporte de los espermatozoides	
Obstrucción de conductos genitales	Ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes, fibrosis quística, otros defectos congénitos, vasectomía, fibrosis postinfección, síndrome de Young
Disfunción de glándulas accesorias	Carencia androgénica o resistencia a los andrógenos, infección o inflamación, anticuerpos antiespermatozoides (inmunitario)
Disfunción del SNS	Neuropatía vegetativa, fármacos simpaticolíticos, simpatectomía, cirugía retroperitoneal o abdominopélvica, lesión o enfermedad medular, vasovasostomía
Disfunción eyaculatoria	
Eyaculación prematura o retardada	
Eyaculación retrógrada	Prostatectomía, cirugía del cuello vesical, neuropatía vegetativa, disfunción del SNS
Disminución de la eyaculación	Carencia androgénica o resistencia a los andrógenos, disfunción del SNS, anomalías ureterales
Trastornos del coito	
Disfunción eréctil	
Defectos en la técnica del coito	Relaciones sexuales poco frecuentes (< 1 vez por semana), mala sincronización con la ovulación, retirada prematura del pene

SNS, sistema nervioso simpático.

cirugía retroperitoneal o abdominal pélvica, las lesiones o alteraciones de la médula espinal, la vasovasostomía) pueden contribuir a una alteración del transporte espermático y a la infertilidad masculina.

La *disfunción eyaculatoria* puede causar infertilidad masculina o contribuir a esta al impedir el depósito normal o eficaz del semen en la vagina y el conducto genital femenino. La eyaculación precoz o la retrasada pueden contribuir a la infertilidad si se producen durante la fase de excitación o de preliminares previa a la penetración vaginal o tras la retirada de la vagina. Se puede producir una eyaculación retrógrada del semen hacia la vejiga en lugar de a la uretra por un fallo neuromuscular de la contracción normal del esfínter vesical durante la eyaculación. La eyaculación retrógrada puede deberse a una prostatectomía o a una intervención quirúrgica en el cuello vesical (p. ej., resección transuretral de la próstata), a una neuropatía vegetativa (p. ej., como complicación de la diabetes mellitus) o a una disfunción del sistema nervioso simpático y en particular al uso de simpaticolíticos (p. ej., agonistas de receptores α -adrenérgicos como prazosina o terazosina), la cirugía retroperitoneal o abdominal pélvica (p. ej., disección ganglionar retroperitoneal) y lesiones o trastornos medulares. La disminución de la eyaculación, disfunción del sistema nervioso simpático o anomalías uretrales puede contribuir a una disminución de la expulsión del esperma al conducto genital femenino.

La disfunción eréctil puede contribuir a la infertilidad masculina al causar relaciones sexuales vaginales fallidas. Los trastornos del coito son causas poco comunes de infertilidad masculina, pero son potencialmente corregibles con la educación adecuada. Las relaciones sexuales vaginales poco frecuentes (menos de una vez a la semana), el coito durante la menstruación en lugar de justo antes o alrededor del momento de la ovulación, y la retirada prematura del pene durante el coito pueden contribuir a fertilidad reducida.

Evaluación

Dado que en un 30% de los casos existe un factor femenino concomitante que contribuye a la infertilidad, es importante que la mujer se someta a pruebas para evaluar la ovulación (períodos menstruales, androgenización) y descartar posibles alteraciones cervicouterinas (pruebas poscoitales) y trastornos uterinos y tubáricos (histerosalpingografía, ecografía pélvica). En los hombres, la anamnesis y la exploración física suelen bastar para identificar la posible causa de la infertilidad.¹⁷⁹⁻¹⁸¹

Además de una valoración de la salud general y de los posibles trastornos concomitantes médicos, la evaluación clínica inicial debe centrarse en:

- Los signos y síntomas de carencia o resistencia androgénica (que se explican en otros apartados de este capítulo).
- Un examen del escroto para descartar un varicocele grande, comprobar la presencia y el tamaño de los testículos y determinar la presencia o ausencia de cordones fibrosos duros en los conductos deferentes.
- Los antecedentes familiares o los indicios de fibrosis quística.
- Una vasectomía o vasovasostomía previa.
- Los antecedentes o manifestaciones de infecciones genitourinarias.
- El uso de fármacos, especialmente aquellos que provocan carencia o resistencia androgénica y los simpaticolíticos.
- Los problemas de eyaculación, en particular, ausente o reducida.
- Una posible neuropatía vegetativa (p. ej., como complicación de la diabetes mellitus).
- La cirugía retroperitoneal o abdominopélvica.
- Las lesiones o trastornos de la médula espinal.
- La disfunción eréctil.
- Las prácticas y técnicas durante el coito.

La evaluación inicial de laboratorio de un caso de infertilidad masculina debe comenzar con un mínimo de dos o tres análisis del líquido seminal en un período de varios meses (v. comentario más adelante) para valorar el volumen del semen, el número y la concentración de espermatozoides, y la movilidad y el aspecto morfológico de estos, con el objetivo de identificar a los hombres con problemas de su producción o funcionamiento, que son

la principal causa de esterilidad masculina. La presencia de leucocitos en el semen ($> 10^6/\text{ml}$: *leucospermia* o *piospermia*) puede indicar la posibilidad de una inflamación o infección genitourinaria, aunque los cultivos ordinarios no son muy útiles a la hora del tratamiento. Una aglutinación de los espermatozoides en el semen (es decir, la agregación entre espermatozoides móviles) puede indicar la presencia de *anticuerpos antiespermatozoides*, que pueden medirse en el semen e indicar una causa inmunitaria de la infertilidad masculina, pero no está claro si los anticuerpos antiespermatozoides afectan a la fertilidad.¹⁸⁷

La fructosa del líquido seminal procede en su mayor parte de las vesículas seminales (60%) y en menor medida de la glándula prostática (30%). Una cantidad reducida o nula de fructosa en el líquido seminal y un volumen de semen reducido pueden indicar la ausencia congénita de los conductos deferentes y las vesículas seminales o una obstrucción de los conductos eyaculatorios. Debe realizarse una ecografía transrectal o escrotal para detectar vesículas seminales dilatadas para confirmar la obstrucción del conducto eyaculatorio. En los hombres que tienen un eyaculado escaso o nulo hay que obtener y analizar una muestra de orina posteyaculatoria para buscar la presencia de espermatozoides, lo que indicaría eyaculación retrógrada.

Las concentraciones séricas de testosterona deben medirse al menos en dos ocasiones para confirmar la carencia androgénica y las mediciones de LH y FSH para determinar si el paciente tiene hipogonadismo primario o secundario (v. más adelante). Los hombres con hipogonadismo primario tienen niveles bajos de testosterona con concentraciones séricas elevadas de LH y FSH (concentraciones de FSH superiores a las de LH). La identificación de hombres infértiles con hipogonadismo secundario (testosterona baja con concentraciones bajas o inapropiadamente normales de LH y FSH) potencialmente tiene una importante implicación terapéutica. En los que presentan alteraciones de la producción espermática por carencia gonadótropa es posible estimular la espermatogonia y restablecer la fertilidad mediante un tratamiento a base de gonadotropinas o GnRH. El hipogonadismo secundario representa una de las pocas causas de infertilidad masculina que tienen tratamiento. Unas concentraciones elevadas de testosterona, LH y FSH pueden indicar resistencia a los andrógenos: normalmente la LH es mayor que la FSH.

Las mediciones de las concentraciones de FSH específicamente como marcador de la función de las células de Sertoli y los túbulos seminíferos permiten identificar a los hombres con defectos graves de la espermatogonia y alteraciones funcionales de los túbulos seminíferos y las células de Sertoli; esos pacientes suelen presentar un aumento selectivo de las concentraciones séricas de FSH con unas de LH normales o altas-normales debido a la pérdida de la inhibición de la secreción hipofisaria de FSH por retroalimentación negativa de la inhibina B.¹⁸⁸ En hombres jóvenes con fertilidad probada, el límite superior de la normalidad para la FSH sérica es de 8 UI/L.¹⁸⁹ Muchos laboratorios comerciales dan límites superiores de normalidad más altos, porque han incluido hombres sin fertilidad probada. No obstante, los hombres con un grado menor de disfunción de los túbulos seminíferos y alteraciones de la espermatogonia y aquellos con azoospermia como consecuencia de una obstrucción de los conductos genitales (azoospermia obstructiva) tienen unas concentraciones séricas de FSH normales.

Los *trastornos genéticos* representan una proporción pequeña pero significativa de las causas de infertilidad masculina. Dado que es frecuente recurrir a la TRA, y específicamente a la IICE (que implica la inyección directa de espermatozoides en el citoplasma de un óvulo; v. más adelante), para tratar la infertilidad masculina, existe la posibilidad de que se transmita algún defecto genético a los descendientes. Debido a ello, hay que efectuar pruebas genéticas y asesorar a los hombres que consideren la opción de la IICE, especialmente aquellos con oligozoospermia grave o azoospermia.¹⁷⁹⁻¹⁸¹

Los hombres en los que una posible ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes u obstrucción de los genitales se confirma mediante ecografía transrectal o escrotal y aquellos otros con azoospermia obstructiva inexplicable deben someterse a probar genéticas para descartar mutaciones de *CFTR* y recibir asesoramiento genético

antes de la IICE. En hombres con oligozoospermia marcada (concentración de espermatozoides < 5 millones/ml) o azoospermia, hay que realizar siempre pruebas para descartar microdeleciones en la región AZF del cromosoma Y. En los hombres con alteraciones moderadas de la espermatogénia e infertilidad son muy frecuentes los defectos en los cromosomas autosómicos y sexuales, a menudo sin otras anomalías fenotípicas. Por consiguiente, se recomienda examinar el cariotipo antes de proceder a la IICE en hombres infértiles con alteraciones en la producción espermática, y en particular en aquellos con una concentración de espermatozoides inferior a 10 millones/ml.

En los hombres con azoospermia, un volumen de semen normal, una concentración de fructosa normal y una concentración de FSH normal en los que no queda claro si la azoospermia se debe a un fallo de las células germinales, a una obstrucción de los conductos genitales o a ambas cosas, es necesario realizar una exploración quirúrgica del escroto y obtener una biopsia testicular. La biopsia microquirúrgica sirve también para obtener espermatozoides para la IICE, incluso en los hombres con alteraciones graves y conocidas de la espermatogénia, como aquellos con síndrome de Klinefelter.^{179,180,190,191}

En algunos hombres que están considerando la opción de la inseminación intrauterina (IIU) o la fecundación *in vitro* (FIV) pueden resultar útiles algunas pruebas especializadas de la función espermática *in vitro*, como un estudio detallado de la motilidad espermática mediante un análisis de semen asistido por ordenador, las pruebas de penetración del moco cervicouterino, la reacción acrosómica y las pruebas de adhesión a la zona pelúcida humana. No obstante, estas pruebas solo deben realizarse en laboratorios muy especializados que hayan demostrado unos controles de calidad excelentes. Incluso en esos laboratorios, se obtiene una tasa elevada de falsos positivos y negativos clínicos, lo que limita la utilidad médica de esas pruebas.

Tratamiento

En los hombres con infertilidad por hipogonadismo primario (ya sea por carencia androgénica y alteración de la producción espermática o por un problema aislado de la producción o el funcionamiento de los espermatozoides), los defectos de la producción espermática no tienen tratamiento eficaz, aunque la espermatogénia se recupera espontáneamente después de un período de tiempo variable tras la interrupción del proceso con citotóxicos o radiaciones ionizantes. Dado que las concentraciones intratesticulares de testosterona son normalmente unas 100 veces mayores que las séricas, el procedimiento con testosterona exógena de los hombres con carencia androgénica no proporciona suficientes cantidades de testosterona para poder mantener la producción espermática en los testículos.

Por otra parte, en los hombres con hipogonadismo secundario es posible estimular la producción espermática con gonadotropinas o GnRH, o la espermatogénia puede recuperarse lo bastante para restablecer la fertilidad tras la interrupción de la administración de fármacos que suprimen las gonadotropinas, como los esteroides anabólicos androgénicos, las progestinas, los glucocorticoides, los opioides y los fármacos que causan hiperprolactinemia.

La mayoría de los hombres con un varicocele e infertilidad tienen un líquido seminal anormal. Sin embargo, no se ha podido demostrar que la reparación del varicocele permita restablecer la fertilidad en esos pacientes. Por consiguiente, a menos que este sea muy grande o sintomático, no se recomienda proceder a su reparación quirúrgica.^{12,192} Aunque los ensayos clínicos no han podido demostrar eficacia,¹⁹³ los hombres infértiles con leucospermia o aglutinación de espermatozoides se tratan empíricamente con un curso de 14 días de antibióticos, como doxiciclina, trimetoprim-sulfametoxazol o una fluoroquinolona. Aunque la prednisona en dosis altas (40-60 mg durante varios meses) se ha recomendado para tratar la infertilidad en hombres con espermatozoides en el eyaculado y anticuerpos antiespermatozoides en el suero, una revisión sistemática reciente concluyó que los anticuerpos antiespermatozoides no causan infertilidad masculina. Es probable que la «respuesta» a la terapia con corticosteroides se deba al hecho de que algunos de estos

hombres eventualmente puedan concebir sin ninguna terapia.¹⁸⁷ El tratamiento con corticosteroides en dosis altas de forma empírica no está justificado debido al alto riesgo de toxicidad.

Aunque la IICE es cara, se usa cada vez con más frecuencia para tratar la infertilidad masculina, y permite mejorar espectacularmente el pronóstico de los hombres con alteraciones de la producción espermática, con independencia de su etiología.^{190,191} Para la IICE y otros TRA se utilizan espermatozoides eyaculados u obtenidos mediante biopsia testicular (TESE) o a partir del epidídimo (*aspiración microquirúrgica de espermatozoides del epidídimo [MESA]*). Con la IICE se obtienen unas tasas de fertilización del 60% y de gestación del 20%, aproximadamente, con independencia de la causa de la infertilidad masculina o del origen de los espermatozoides. El uso de la IICE tras la TESE con biopsia microquirúrgica testicular o aspiración con aguja fina para recuperar los espermatozoides ha permitido restablecer la fertilidad en hombres con hipogonadismo primario que sufrían alteraciones graves de la espermatogénia y azoospermia y que anteriormente eran considerados intratables (p. ej., síndrome de Klinefelter, azoospermia prolongada tras la quimioterapia).¹⁹⁴ Debido al riesgo de anomalías cromosómicas y de transmisión de microdeleciones y mutaciones de *CFTR* en el cromosoma Y que causan infertilidad en la descendencia masculina, deben realizarse pruebas genéticas y ofrecer asesoramiento si se considera la posibilidad de recurrir a la IICE (v. comentario anteriormente).¹⁸¹

La obstrucción de los epidídimos o de los conductos eyaculatorios puede corregirse quirúrgicamente, por ejemplo, mediante anastomosis terminoterminal de los epidídimos o resección transuretral de los conductos eyaculatorios. Con mayor frecuencia, se recurre a la MESA para obtener espermatozoides que pueden ser incubados con óvulos *in vitro* (FIV) o inyectados directamente en un óvulo (IICE), y este método permite restablecer la fertilidad con más probabilidades que las opciones quirúrgicas. Por el contrario, la reanastomosis microquirúrgica de los conductos (vasovasostomía) para invertir una vasectomía resulta menos costosa y permite restablecer la fertilidad mejor que la MESA seguida de FIV o IICE. Los espermatozoides vuelven a aparecer en el eyaculado de aproximadamente el 90% de los hombres que se someten a una inversión de la vasectomía, pero solo el 50% recupera la fertilidad, debido probablemente a una estenosis o bloqueo de la vasovasostomía previa, un bloqueo epididimario o el desarrollo de anticuerpos antiespermatozoides en respuesta a la vasectomía.¹⁹⁵

En los hombres con eyaculación retrógrada, se ha conseguido tratar con éxito la infertilidad recogiendo espermatozoides en la orina post-eyaculación alcalinizada, y procediendo posteriormente a un lavado exhaustivo y a la IIU o a la IICE. Con la información adecuada, es posible corregir los trastornos del conducto que contribuyen a la infertilidad. Además, se puede elegir el mejor momento para las relaciones sexuales, unos días antes o después de la ovulación (el período de mayores probabilidades de concepción) basándose en las mediciones de la temperatura basal corporal o, para mayor exactitud, utilizando los kits que se venden para medir rápidamente la LH urinaria y estimar el momento de la ovulación en la mujer.

Si no se dispone de las opciones de tratamiento descritas anteriormente o las parejas infértiles que desean tener hijos no se las pueden costear, se puede considerar la opción de la inseminación artificial con espermatozoides de donantes o la adopción.

Diagnóstico del hipogonadismo masculino

Manifestaciones clínicas de la carencia androgénica

Para poder diagnosticar el hipogonadismo masculino, las manifestaciones clínicas deben ser coherentes con las de la carencia androgénica y las concentraciones séricas de testosterona deben ser inequívocamente bajas. Entre los hombres de edad media o avanzada que viven en la comunidad, la prevalencia cruda de la carencia androgénica sintomática oscila entre el 2 y el 9%, dependiendo de la constelación de signos y síntomas y de la definición bioquímica de carencia androgénica que se utilice (es decir, el umbral empleado para una única concentración

baja de testosterona).¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ Esta prevalencia aumenta con la edad y es mucho mayor en el ámbito de la asistencia primaria.¹⁹⁹ En poblaciones comunitarias, la prevalencia de las concentraciones reducidas de testosterona únicamente (sin tener en cuenta los signos y síntomas de carencia androgénica) es mucho mayor que la carencia androgénica clínica. Esto pone de manifiesto la importancia de establecer un diagnóstico de hipogonadismo únicamente en aquellos hombres que tienen manifestaciones clínicas y unas concentraciones de testosterona mantenidamente bajas. El diagnóstico clínico y bioquímico de la carencia androgénica puede resultar problemático, especialmente en los adultos mayores.

Aunque las manifestaciones de la carencia o resistencia androgénica fetal (genitales ambiguos y TDS 46,XY) y de la carencia androgénica de inicio prepuberal (eunucoidismo) suelen resultar clínicamente muy obvias; el diagnóstico clínico de la carencia androgénica en los adultos plantea más dificultades. Como ya hemos explicado anteriormente, los signos y síntomas de la carencia androgénica son inespecíficos y tienen un diagnóstico diferencial muy amplio. Además, varios factores pueden modificar las manifestaciones clínicas: gravedad y duración de la carencia androgénica, edad, trastornos concomitantes, fármacos, tratamiento previo con testosterona y variaciones individuales en la sensibilidad androgénica, todos los cuales contribuyen a la variabilidad en la presentación clínica y pueden dificultar el diagnóstico.¹¹⁶ Como las manifestaciones de la carencia androgénica en los adultos son inespecíficas, es necesario considerar otras causas potenciales (p. ej., depresión, trastornos concomitantes o fármacos) en el diagnóstico diferencial para explicar los rasgos clínicos de un paciente en particular.²⁰⁰

El grado y la duración de la carencia androgénica influyen considerablemente en las manifestaciones clínicas. La disminución marcada y relativamente rápida de las concentraciones de testosterona en los hombres con cáncer de próstata tratados con un agonista de la GnRH o mediante una orquiectomía produce manifestaciones clínicas muy llamativas con una notable reducción de la función eréctil, la libido, la energía y el estado de ánimo; sofocos y alteraciones del sueño; infertilidad; disminución de la masa y la fuerza musculares, la DMO (junto con un aumento del riesgo de fracturas) y el vello corporal; ginecomastia; aumento de la grasa corporal; anemia; y posiblemente, un mayor riesgo de diabetes mellitus y episodios cardiovasculares.^{201,202} Por el contrario los hombres con carencia androgénica leve pueden presentar unas manifestaciones escasas o irrelevantes; esos pacientes tienen una carencia androgénica «subclínica» que puede asociarse o no a unas consecuencias médicamente significativas. Este último caso es análogo al observado en otros trastornos endocrinos como el hipotiroidismo subclínico o el hiperparatiroidismo primario asintomático.

El envejecimiento se asocia a alteraciones en las funciones corporales, como una disminución de la función sexual, la masa y la fuerza musculares y la DMO, que dan lugar a manifestaciones clínicas similares a las de la carencia androgénica.¹⁴⁴ Estas alteraciones asociadas al envejecimiento pueden deberse también en parte a una carencia androgénica secundaria a la edad. Para aumentar aún más la complejidad clínica en los hombres mayores, los trastornos concomitantes asociados a la edad y los fármacos usados para tratarlos pueden modificar los signos y los síntomas de la carencia androgénica y, en muchos casos, pueden contribuir igualmente a la etiología de esta. Por consiguiente, es fácil entender por qué el diagnóstico de la carencia androgénica clínica resulta tan problemático en los hombres mayores, y especialmente en los ancianos más débiles que sufren múltiples procesos concomitantes y toman varios fármacos.

La interrupción de un tratamiento previo con testosterona puede modificar las manifestaciones clínicas de la carencia androgénica, dependiendo de la duración y del tiempo transcurrido desde su interrupción. También es probable que en las manifestaciones clínicas de la carencia androgénica influyan variaciones individuales en la acción de los andrógenos sobre los órganos diana específicos. Las alteraciones en la sensibilidad a los andrógenos pueden deberse a diferencias individuales o específicas tisulares en la actividad de los AR o los ER y los

correguladores asociados, a diferencias en la conversión activa de la testosterona a estradiol o DHT o en la inactivación de la testosterona.

En los hombres con manifestaciones clínicas indicativas de carencia androgénica, el diagnóstico de hipogonadismo puede confirmarse bioquímicamente mediante la medición de concentraciones séricas de testosterona prolongadamente bajas¹¹⁶ (fig. 19.19).

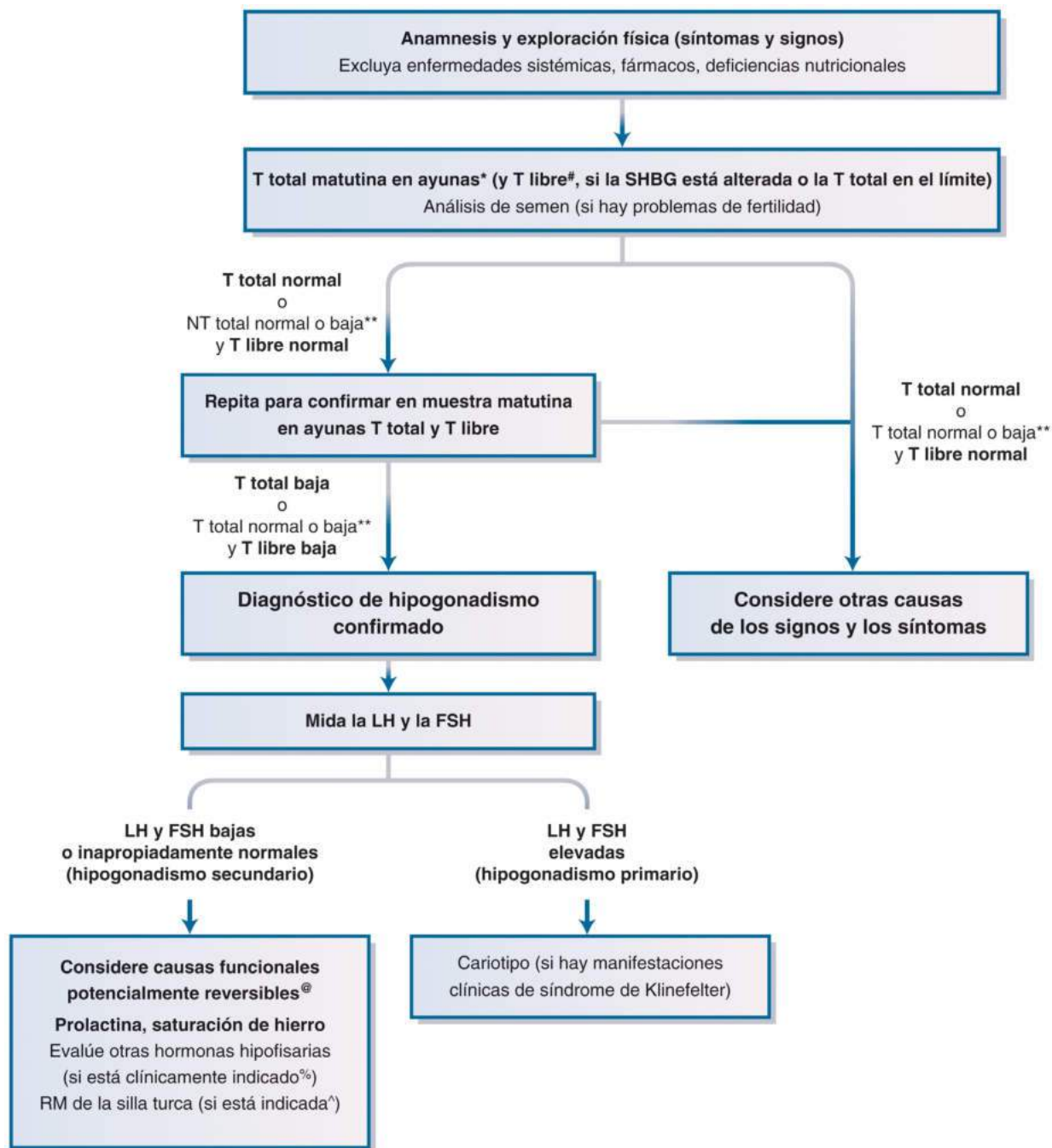
Medición de la testosterona

Al igual que las manifestaciones clínicas, la confirmación bioquímica de la carencia androgénica plantea sus propias dificultades. Las concentraciones de testosterona muestran variaciones biológicas y procedimentales. En las concentraciones de testosterona total influyen las alteraciones en la SHBG, y las concentraciones de testosterona pueden disminuir pasajeramente a causa de algunas enfermedades, de determinados fármacos y de algunas carencias nutricionales.¹¹⁶ Por tanto, el diagnóstico bioquímico de la carencia androgénica requiere la demostración de manera consistente e inequívoca de concentraciones bajas de testosterona en el suero en al menos dos muestras de sangre obtenidas entre las 7 y las 10 de la mañana, preferiblemente en ayunas. En los hombres que presentan condiciones que alteran la SHBG es necesario medir la testosterona libre o biodisponible de manera exacta y fiable para poder confirmar el diagnóstico de hipogonadismo. Por último, nunca se debe establecer un diagnóstico de hipogonadismo durante un proceso agudo o subagudo.

Se desconoce el umbral de concentración de testosterona circulante total o libre por debajo del cual aparecen los signos y síntomas de carencia androgénica y para los que el tratamiento con testosterona permitirá mejorar las manifestaciones clínicas. No obstante, es probable que la idea de una única concentración umbral de testosterona no tenga validez ni utilidad clínica, ya que los umbrales varían con el síntoma específico y el órgano o tejido diana de los andrógenos. En general, los signos y síntomas de carencia androgénica son más probables con una concentración de testosterona total por debajo del límite inferior del intervalo normal para los hombres jóvenes no obesos sanos (aproximadamente 265-280 ng/dl o 2,65-2,8 ng/dl [9,2-9,7 nmol/l], cuando se utiliza una prueba exacta y fiable).²⁰³ Las probabilidades y la gravedad de las manifestaciones clínicas de la carencia androgénica aumentan con un mayor descenso de la concentración de testosterona por debajo de los valores normales.

Variabilidad en las concentraciones de testosterona

Debido a que las concentraciones séricas de testosterona muestran variaciones biológicas y en los análisis de laboratorio, una sola medición no constituye un indicador fiable de la concentración media de un individuo. Las concentraciones séricas de testosterona muestran variaciones ultradianas y circadianas, lo que representa una causa fisiológica de variabilidad biológica. En un número reducido de hombres jóvenes se ha observado fluctuaciones ultradianas en las concentraciones séricas de testosterona, caracterizadas por picos de amplitud creciente que alcanzan un valor medio de 240 ng/dl (40% de amplitud fraccional), aproximadamente, de 95 min de duración;⁴⁵ en hombres mayores se han observado picos más caóticos y de menor amplitud.²⁰⁴ Como ya hemos explicado anteriormente, la variación circadiana de la testosterona sérica alcanza un máximo hacia las 8 de la mañana y muestra un recorrido máximo de 140 ng/dl, por término medio.⁶⁴ La variación circadiana de la testosterona es menor en los hombres mayores, aunque sigue produciéndose, con un recorrido máximo de 60 ng/dl, por término medio. En los jóvenes, las concentraciones séricas de testosterona son un 20-25% menores a las 4 de la tarde que a las 8 de la mañana (es decir, durante las horas clínicas habituales).²⁰⁵ Esta diferencia disminuye con la edad en los hombres de 70 años: las concentraciones de testosterona son un 10% inferiores a las 4 de la tarde que a las 8 de la mañana. Y lo que es más importante, muchos hombres jóvenes y mayores que tienen unas concentraciones de testosterona inferiores a las normales por la tarde presentan unas concentraciones mantenidamente normales por la mañana. Las concentraciones de testos-



• **Figura 19.19** Algoritmo para el diagnóstico y evaluación de sospecha de carencia androgénica. En hombres con manifestaciones clínicas (síntomas y signos) compatibles con carencia androgénica se mide la testosterona total (T) en ayunas por la mañana, y si hay una afección que causa una alteración en el nivel de la globulina de unión de hormonas sexuales (SHBG; v. [tabla 19.5](#)) o si la T total está en el límite (p. ej., entre 200 y 400 ng/dl), se debe realizar una medición precisa del nivel de T libre obtenida inicialmente. Deben excluirse enfermedades sistémicas agudas, fármacos o deficiencias nutricionales que puedan reducir las concentraciones de T. Si la T total o libre inicial es baja, debe repetirse para confirmar un diagnóstico de hipogonadismo masculino. *El límite inferior del rango normal para T total ajustado para los estándares de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en hombres sanos no obesos de 19 a 39 años es de 264 ng/dl (9,2 nmol/l); este límite podría usarse para ensayos de T total certificados por los CDC. Según el ensayo y la población de referencia utilizados, el límite inferior del rango normal establecido en centros no certificados por los CDC es posible que no identifique con precisión a los hombres con hipogonadismo. #La T libre debe medirse con un método preciso, como el método de equilibrio de diálisis o estimado a partir de T total, SHBG con o sin concentraciones de albúmina, utilizando una fórmula que refleje con precisión la T libre por diálisis de equilibrio. El rango normal de T libre en hombres jóvenes sanos suele estar entre 5 y 6 ng/dl (0,17 a 0,31 nmol/l) en la mayoría de los laboratorios. **La T total también puede estar alta en algunas condiciones en las que las concentraciones de SHBG son muy altas, como la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana o con el uso de algunos anticonvulsivos. Se deben obtener las concentraciones de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH) (en la misma muestra que las mediciones de T) para determinar si la deficiencia de T está causada por hipogonadismo secundario (T baja con LH y FSH bajas o normales) o hipogonadismo primario (T baja con LH y FSH altas). ®En hombres con hipogonadismo secundario, las causas funcionales potencialmente reversibles o tratables de hipogonadismo primario y secundario deben manejarse sin tratamiento con T (v. [tablas 19.7 y 19.8](#)); se deben evaluar la prolactina sérica y la saturación de hierro, y %si existe una sospecha clínica de hipopituitarismo o anomalías de la silla turca en las imágenes, se debe realizar una evaluación de otras hormonas hipofisarias (p. ej., T₄ libre y TSH). ^Las imágenes de la hipófisis (resonancia magnética de la silla turca [RM]) para excluir un tumor hipofisario y/o hipotalámico o una enfermedad infiltrante están indicadas si hay hipogonadismo secundario (p. ej., T total en suero < 150 ng/dl [5,2 nmol/l]), panhipopituitarismo, hiperprolactinemia persistente o síntomas o signos de efecto de masa tumoral (p. ej., cefalea de inicio reciente, discapacidad visual, defecto del campo visual o rinorrea del líquido cefalorraquídeo). Una tomografía computarizada de la silla turca puede ser suficiente si se sospecha un macroadenoma o para evaluar la afectación del hueso paraselar. (Reproducido a partir de Bhasin S, Ponce JP, Cunningham GM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1715–1744.)

terona disminuyen también con la infusión de glucosa o la ingestión de alimentos^{206,207} y, por consiguiente, las mediciones deben realizarse preferiblemente en ayunas. Teniendo en cuenta estos datos y el hecho de que los intervalos normales de la concentración de testosterona suelen basarse en las muestras de sangre obtenidas por la mañana, las mediciones de la testosterona para confirmar el diagnóstico de hipogonadismo deben efectuarse preferiblemente por la mañana y en ayunas.

Existe también una variación sustancial en las concentraciones séricas de testosterona entre un día y otro, lo que pone de manifiesto la necesidad de repetir la medición para confirmar que las concentraciones son bajas, especialmente si el primer resultado era solo moderadamente inferior a lo normal. En un grupo de hombres con concentraciones séricas de testosterona inferiores a 300 ng/dl en una prueba inicial, se observó que el 30-35% tenían una concentración normal al repetir la prueba.²⁰⁸ En un grupo de mediana o avanzada edad que vivían en la comunidad y tenían una concentración sérica inicial de testosterona inferior a 250 ng/dl, se observó que el 20% presentaban una concentración media de testosterona por encima de 300 ng/dl (es decir, dentro de los límites normales) al extraer seis muestras a lo largo de los 6 meses siguientes.²⁰⁹ Sin embargo, ninguno de los sujetos con una concentración sérica media inicial de testosterona inferior a 250 ng/dl en dos muestras separadas obtenidas con una diferencia de 1-3 días demostró una concentración media superior a 300 ng/dl en seis muestras obtenidas a lo largo de los 6 meses siguientes. Estos datos respaldan la necesidad de medir la testosterona al menos en dos ocasiones para confirmar el diagnóstico de carencia androgénica.

Pruebas de testosterona total

En la mayoría de los laboratorios locales se realizan análisis de la testosterona total, que están al alcance de cualquier clínico. Debido a ello, se recomienda emplear la testosterona total como el parámetro inicial para valorar la posible carencia androgénica. En los laboratorios clínicos locales, la testosterona total suele medirse mediante inmunoanálisis directo basado en una plataforma automática de plasma o suero sin extraer. No obstante, se observa una variabilidad sustancial en los resultados obtenidos con diferentes análisis, debido sobre todo a que la acreditación de los laboratorios se ha basado en la reproducibilidad de los resultados en comparación con otros laboratorios que emplean el mismo método o kit, en lugar de basarse en la exactitud de los resultados. Por ejemplo, al analizar muestras con controles de calidad idénticos mediante diferentes métodos o kit, los valores medidos oscilaron entre 160 y 508 ng/dl. Además, el límite inferior del intervalo normal en algunos análisis fue muy bajo, de 132-210 ng/dl (claramente dentro del intervalo hipogonadal para la mayoría de los análisis convencionales).²¹⁰ Por el contrario, el límite inferior del intervalo normal basado en los radioinmunoanálisis convencionales tras la extracción es de 280-300 ng/dl, aproximadamente. La mayoría de los laboratorios comerciales de referencia miden actualmente la testosterona por medio de métodos combinados de cromatografía de líquidos y espectrometría de masa tras la extracción de la fase sólida, que son más exactos y precisos que los inmunoanálisis.

Para abordar los problemas de precisión, control de calidad y falta de estandarización de los análisis de testosterona total, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. han desarrollado un programa para estandarizar y armonizar los ensayos de testosterona utilizando estándares de control de calidad basados en la precisión en los que participan la mayoría de los laboratorios de referencia.^{203,211} Recientemente, el College of American Pathologist también instituyó una calidad basada en la precisión de un programa de control, pero, desafortunadamente, ninguno de estos programas es obligatorio para la certificación. Recientemente, una referencia armonizada estableció el rango para la testosterona total, calibrado de forma cruzada para el método y los estándares de referencia de los CDC, en más de 9.000 hombres que viven en la comunidad de cuatro grandes cohortes en EE. UU. y Europa.²⁰³ El rango de referencia armonizado en hombres no obesos de 19,39 años de edad fue de 264 a 916 ng/ml. Este rango podría usarse para laboratorios que realizan un certificado CDC de

ensayo de testosterona total, pero no necesariamente para los ensayos de testosterona total cuya precisión no esté certificada por los CDC.

La disminución de las concentraciones de testosterona es frecuente en varias circunstancias clínicas: presencia de una masa en la hipófisis o la silla turca; radiación; enfermedades; uso de determinados fármacos, como opiáceos o glucocorticoides en dosis elevadas; enfermedad por el VIH con pérdida de peso; nefropatía crónica; la retirada de esteroides anabólicos androgénicos tras el uso a largo plazo; esterilidad; valores de DMO que revelan osteoporosis o fractura por traumatismo leve, y libido baja o disfunción eréctil. Si se observan manifestaciones clínicas propias de la carencia androgénica en hombres con estos trastornos, es necesario medir la testosterona.¹¹⁶

Variaciones en la testosterona total por alteraciones en la SHBG

Una proporción sustancial (30-40%) de la testosterona circulante está unida fuertemente a la SHBG, y las variaciones en la concentración de esta última pueden alterar las concentraciones de testosterona total sin modificar la testosterona libre o biodisponible. Aquellas circunstancias que reducen las concentraciones de SHBG (incluso dentro de los límites normales más amplios) hacen bajar la testosterona total (en ocasiones por debajo del intervalo normal) sin alterar las concentraciones de testosterona circulante libre o biodisponible¹¹⁶ (tabla 19.5). Entre las condiciones que reducen las concentraciones de SHBG cabe citar la obesidad moderada, a menudo asociada a la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2); los estados con pérdida de proteínas, como el síndrome nefrótico; la administración de glucocorticoides, progestinas o andrógenos; el hipotiroidismo no tratado; la acromegalia; la carencia familiar de SHBG, y los polimorfismos del gen de la SHBG. Las concentraciones de SHBG aumentan con la edad; la cirrosis y la inflamación (hepatitis de cualquier causa) hepáticas; los estrógenos; el hipertiroidismo; los anticonvulsivos; la enfermedad por el VIH y los polimorfismos del gen de la SHBG.

Si un paciente presenta alguna condición que altere la concentración de SHBG o si las concentraciones de testosterona total se acercan al límite inferior del intervalo normal (es decir, concentración de testosterona total de 200-400 ng/dl), hay que medir la testosterona sérica libre o biodisponible para confirmar la carencia androgénica. Desgraciadamente, en la mayoría de los laboratorios clínicos locales no se realizan rutinariamente análisis exactos y fiables para determinar la testosterona libre o biodisponible. Aunque los ensayos directos de testosterona libre usando métodos análogos métodos de inmunoanálisis

TABLA 19.5 Trastornos asociados a alteraciones en las concentraciones de SHBG

Disminución de las concentraciones de SHBG	Aumento de las concentraciones de SHBG
Obesidad moderada, diabetes mellitus de tipo 2	Envejecimiento
Síndrome nefrótico	Cirrosis hepática y hepatitis
Glucocorticoides, progestinas y andrógenos	Estrógenos
Hipotiroidismo no tratado	Hipertiroidismo no tratado
Acromegalia	Anticonvulsivos
Carencia familiar de SHBG	Enfermedad por el VIH
Polimorfismos en el gen de la SHBG	Polimorfismos en el gen de la SHBG

SHBG, globulina fijadora de hormonas sexuales; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. Tomado de Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism; an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1715-1744.

(que pueden ser automatizados) están ampliamente disponibles y son económicos, estos ensayos son inexactos y se ven afectados por alteraciones en SHBG, por lo que no se recomiendan.²¹²⁻²¹⁴

El método de referencia para medir las concentraciones de testosterona libre es la diálisis en equilibrio o la ultrafiltración por centrífugado. Es posible calcular con exactitud las concentraciones de testosterona libre a partir de las mediciones de la testosterona total, la SHBG y la albúmina empleando constantes de afinidad para la unión de la testosterona a sus proteínas de unión y algunas ecuaciones publicadas. Los valores de testosterona libre calculados son comparables a los obtenidos mediante diálisis de equilibrio.²¹³ No obstante, los valores calculados dependen de los análisis específicos usados para medir la testosterona y la SHBG y de la ecuación empleada para estimar la testosterona libre.²¹⁵ Existen diversas ecuaciones que pueden utilizarse para calcular la testosterona libre y que demuestran todas algún sesgo respecto del método de diálisis de equilibrio, debido en gran parte a que se asume que en la SHBG hay uno o dos lugares idénticos de unión no interactiva.¹¹³ No obstante, todas ellas proporcionan aproximaciones razonables de la testosterona libre dentro del intervalo normal-bajo de valores que conllevan menos riesgo de interpretaciones erróneas y diagnóstico exagerado de hipogonadismo que las mediciones de la testosterona total cuando están alteradas las concentraciones de SHBG.

Para medir la testosterona biodisponible se hace precipitar la testosterona unida a la SHBG en una solución de sulfato amónico y se mide la testosterona libre y ligada a la albúmina en el sobrenadante. También es posible calcular las concentraciones de testosterona biodisponible a partir de las mediciones de la testosterona total, la SHBG y la albúmina. En general, pocos estudios utilizaron mediciones de testosterona biodisponible frente a testosterona libre, por lo que muchos médicos utilizan mediciones de testosterona libre en lugar de biodisponibles para diagnosticar el hipogonadismo. Estas mediciones de la testosterona libre y biodisponible son muy exactas y fiables, están al alcance de los laboratorios comerciales y deben utilizarse para confirmar la carencia androgénica en los hombres que sufren trastornos que alteran la SHBG y en aquellos otros con una testosterona total cercana al límite inferior de los valores normales. En un informe reciente, el 60% de más de 3.600 hombres atendidos en un mismo sistema asistencial y que tenían concentraciones reducidas de testosterona total se comprobó que las concentraciones de testosterona libre calculadas eran normales al utilizar el intervalo de referencia del laboratorio que emplearon los médicos para tomar sus decisiones clínicas. Estos datos ponen de manifiesto la importancia clínica potencial del uso de la testosterona libre para confirmar un diagnóstico clínico de hipogonadismo.²¹⁶

Supresión transitoria de la testosterona

Al evaluar a los pacientes con un posible diagnóstico de hipogonadismo masculino, es importante tener presente que las concentraciones séricas de testosterona pueden disminuir provisionalmente durante las fases aguda (especialmente crítica) y subaguda de una enfermedad y su período de recuperación; debido al tratamiento a corto plazo con determinados fármacos, como opioides, glucocorticoides en dosis elevadas y fármacos con actividad sobre el SNC o drogas recreativas que suprimen la síntesis de gonadotropinas y testosterona; y durante la malnutrición pasajera, como la que se asocia a las enfermedades, los trastornos alimentarios o un ejercicio agotador excesivo o prolongado (con una ingesta de energía reducida en comparación con el gasto energético). En tales casos, conviene posponer la medición de la testosterona sérica hasta que el paciente se haya recuperado totalmente de su enfermedad, se haya interrumpido la administración de los fármacos causantes, se haya corregido la malnutrición o se haya interrumpido el ejercicio excesivo.¹¹⁶

Cribado y detección de casos de carencia androgénica

A falta de pruebas que demuestren que el tratamiento con testosterona para la carencia androgénica tiene más efectos beneficiosos que riesgos a largo plazo para la salud desde el punto de vista clínico, no está

indicado ningún tipo de cribado para detectar una posible carencia androgénica en la población general o en hombres mayores. Además, los instrumentos de detección existentes carecen de suficiente especificidad y sensibilidad para ser clínicamente útiles.¹¹⁶ En determinadas condiciones clínicas, la investigación del caso está justificada, porque el hipogonadismo es común. Estas condiciones incluyen enfermedades hipotalámico-hipofisarias, masas de la silla tura, cirugía o radioterapia; medicamentos que inhiben la producción de testosterona (p. ej., opioides, glucocorticoides); retirada de esteroides anabólicos androgénicos tras su uso a largo plazo; pérdida de peso asociada al VIH y otros síndromes de emaciación; esterilidad; osteoporosis o fractura por fragilidad tras traumatismo mínimo, especialmente en hombres jóvenes, y descenso de la libido o disfunción eréctil.¹¹⁶

Análisis del líquido seminal

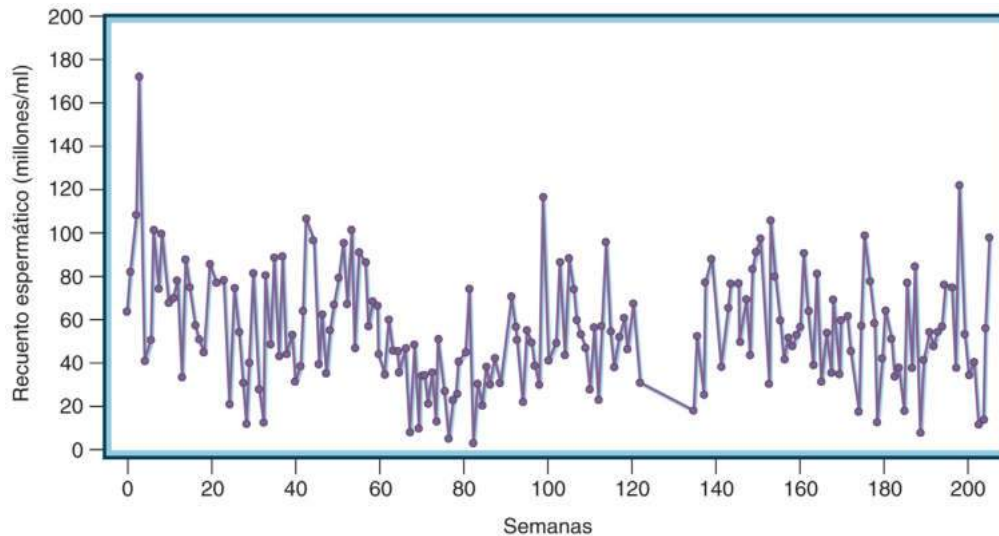
Si la infertilidad representa una manifestación destacada, independientemente de que exista o no también carencia androgénica, hay que analizar el líquido seminal para determinar la presencia y el grado de deterioro de la producción espermática. Para los análisis del líquido seminal se emplean muestras de semen eyaculado obtenidas mediante masturbación después de un período estandarizado (de al menos 48 h y no más de 7 días) de abstinencia desde la última eyaculación. La recogida del semen tras la retirada del pene del interior de la pareja justo antes de eyacular durante una relación sexual (*coitus interruptus*) suele ser incompleta y poco recomendable, aunque puede ser una opción si la masturbación no es posible o no resulta aceptable por razones personales o religiosas. Los análisis del líquido seminal deben llevarse a cabo en un laboratorio especializado que utilice procedimientos estandarizados, como los recomendados por la OMS, y disponga de los certificados y permisos necesarios para realizar estas pruebas.²⁹

De acuerdo con los criterios recientemente revisados de la OMS, basados en los casos de aproximadamente 1.800-1.900 hombres de 14 países diferentes cuyas parejas quedaron embarazadas en un plazo de 12 meses o menos (tabla 19.6), el límite inferior de la concentración normal de espermatozoides es de 15 millones/ml; el volumen de semen es de 1,5 ml; el recuento total de espermatozoides es de 39 millones por eyaculado; la motilidad total (tanto progresiva como no progresiva) de los espermatozoides es del 40%, y la progresiva, del 32%; y el porcentaje de espermatozoides con una morfología normal (utilizando unos criterios muy estrictos para eliminar incluso aquellos espermatozoides con anomalías leves) es del 4%, como mínimo.²⁹ Todos los valores por debajo de estos límites inferiores pueden clasificarse dentro del intervalo subfértil, y se observan en poblaciones independientes (sin cribar). En otro estudio se definieron los siguientes intervalos subfértiles: concentración de espermatozoides, menos de 13,5 millones/ml; motilidad, inferior al 32%; y estructura morfológica estricta, menos del 9%. Los

TABLA 19.6 Análisis de líquido seminal normal

Parámetro	Valor normal
Concentración de espermatozoides	≥ 15 millones/ml
Volumen de semen	≥ 1,5 ml
Número de espermatozoides	≥ 39 millones por eyaculado
Motilidad de los espermatozoides	≥ 40% (motilidad espermática progresiva > 32%)
Morfología de los espermatozoides	≥ 4% de formas normales (según criterios estrictos que descarten los espermatozoides con anomalías leves)

Tomado de *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*. 5th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.



• **Figura 19.20** Variación normal de la concentración de espermatozoides (millones de espermatozoides por mililitro de eyaculado) en un hombre joven sano: resultados de muestras obtenidas frecuentemente a lo largo de un período de 210 semanas. En varios momentos de ese período, las concentraciones de espermatozoides descendieron por debajo del límite normal (15 millones/ml). (Tomado de Matsumoto AM. *The testis*. In: Felig P, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:635–705.)

intervalos fértiles respectivos fueron más de 48 millones/ml para la concentración de espermatozoides, el 63% para la motilidad y el 12% para la estructura morfológica estricta. Los valores entre estos intervalos indicaban infertilidad indeterminada.²¹⁷

El número y la concentración de los espermatozoides muestran variaciones extremas⁹ (fig. 19.20) por varias razones, como las oscilaciones en la actividad sexual y la abstinencia, la técnica correcta de recogida, las enfermedades recientes (especialmente los procesos febriles) que pueden suprimir la espermatogénia, y factores relacionados con el estilo de vida, como el uso frecuente y prolongado de baños de agua caliente. Debido a ello, para poder valorar adecuadamente la producción espermática se deben realizar al menos dos o tres análisis del líquido seminal, con una diferencia de 1-2 semanas por lo menos. Además, para valorar la motilidad hay que utilizar semen recién recogido (con menos de una hora desde el momento de la eyaculación), lo que obliga a recogerlo en o cerca del laboratorio donde se vaya a realizar el análisis.

Mediciones de las gonadotropinas

Carencia androgénica y alteración de la producción espermática

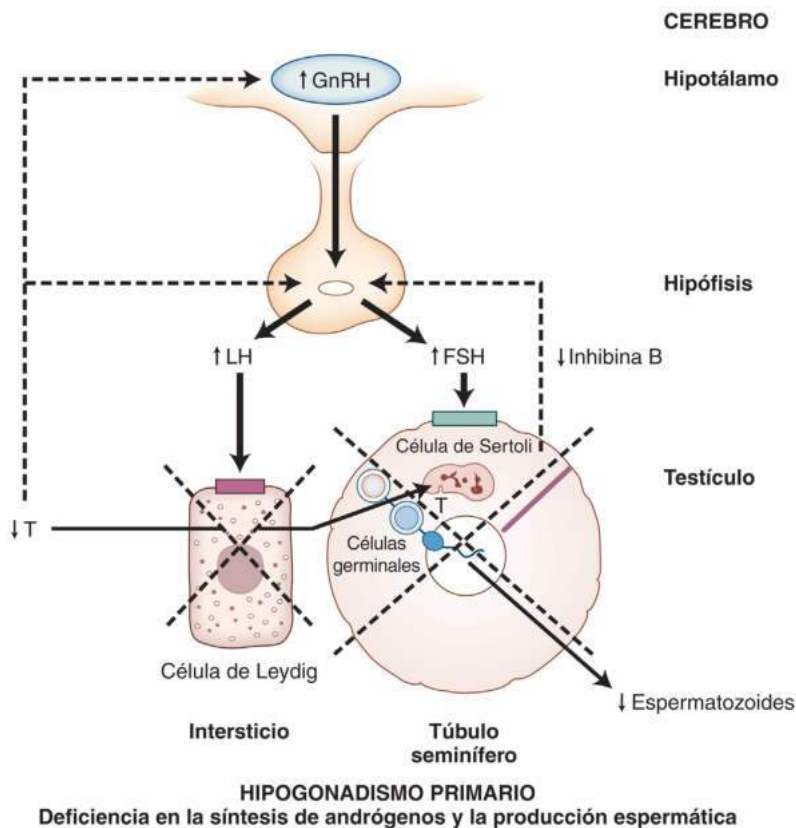
El diagnóstico de hipogonadismo se confirma en los hombres con signos y síntomas de carencia androgénica y en los que se miden concentraciones reducidas de testosterona por lo menos en dos ocasiones. Las concentraciones de testosterona no deben medirse poco tiempo después de un proceso agudo, del uso de fármacos o de una carencia nutricional que podrían reducir la testosterona de forma pasajera. Además, se debe realizar un análisis exacto de las concentraciones bajas de testosterona libre o biodisponible en aquellos hombres que presenten condiciones que acercan las concentraciones de SHBG o de testosterona total al límite inferior de los valores normales. En hombres con hipogonadismo confirmado hay que medir las gonadotropinas, la LH y la FSH séricas para distinguir entre hipogonadismo primario y secundario¹¹⁶ (v. fig. 19.19).

Los hombres con hipogonadismo primario causado por un trastorno testicular presentan concentraciones séricas reducidas de testosterona y concentraciones elevadas de LH y FSH como resultado de una menor supresión por retroalimentación negativa de la secreción de gonadotropinas por parte de la testosterona y la inhibina B (las concentraciones de FSH son más altas que las concentraciones de LH en hombres con hipogonadismo primario;⁹ fig. 19.21). Por el contrario, los hombres con hipogonadismo secundario causado por una alteración de la hipófisis o el hipotálamo (o ambos) tienen concen-

traciones reducidas de testosterona y gonadotropinas o concentraciones inadecuadamente normales de LH y FSH, si tenemos en cuenta la presencia de unas concentraciones tan bajas de testosterona⁹ (fig. 19.22). En la mayoría de los laboratorios clínicos locales, para medir la LH y la FSH se utilizan inmunoanálisis no radiactivos de última generación que tienen suficiente sensibilidad para distinguir entre concentraciones normales y bajas. Aunque existen diferencias en los rangos de referencia para LH y FSH entre los ensayos comerciales de gonadotropinas, son relativamente pequeñas, y un rango de referencia de consenso en hombres jóvenes eugonadales sanos para valores de LH es de 1,6 a 8 UI/l, y de FSH es de 1,3 a 8,4 UI/l.¹⁸⁹ Los rangos de referencia en los que el límite superior es más alto que estos incluyen a hombres mayores u hombres con alteraciones no conocidas de la espermatogénia.

El envejecimiento, algunos trastornos sistémicos (p. ej., síndromes de sobrecarga de hierro) y determinados fármacos (p. ej., glucocorticoides) pueden producir alteraciones en los testículos y también en el hipotálamo o la hipófisis, causando hipogonadismo combinado primario y secundario. En la mayoría de los casos predomina un patrón hormonal correspondiente a hipogonadismo primario o secundario. Por ejemplo, los hombres con hemocromatosis presentan defectos en la hipófisis y los testículos debido a la sobrecarga de hierro, pero suelen tener concentraciones bajas de testosterona y gonadotropinas, un patrón hormonal que corresponde al hipogonadismo secundario. Los hombres con nefropatía crónica presentan disfunción testicular e hipotálamo-hipofisaria, pero suelen tener concentraciones bajas de testosterona y elevadas de LH y FSH, esto último debido fundamentalmente a una menor depuración renal de las gonadotropinas. Sin embargo, en presencia de trastornos concomitantes, carencia nutricional o determinados fármacos, los hombres con nefropatía crónica pueden manifestar una supresión de las gonadotropinas y la testosterona dentro de los valores normales y un patrón hormonal correspondiente a un hipogonadismo secundario. Algunos hombres tienen más de un trastorno que influye en el eje gonadal, uno que afecta a los testículos y otro al hipotálamo o la hipófisis. Esto puede dar lugar a un patrón hormonal que se corresponde predominantemente con un hipogonadismo primario o secundario o con un patrón combinado (p. ej., concentraciones de testosterona muy bajas con otras de gonadotropinas solo ligeramente elevadas o altas-normales, que son inferiores a las que cabría esperar teniendo en cuenta las concentraciones tan bajas de testosterona).

La distinción entre hipogonadismo primario y secundario puede ayudar a identificar la causa específica y tiene consecuencias clínicas



• **Figura 19.21** Diagrama esquemático de las alteraciones que experimenta el eje hipotálamo-hipofisario-testicular en el hipogonadismo primario por alteraciones testiculares, que producen carencia androgénica, alteraciones de la producción espermática y aumento de las concentraciones de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH) (con las concentraciones de FSH generalmente más altas que las de LH) por la pérdida de la regulación de las gonadotropinas por retroalimentación negativa. *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *T*, testosterona. (Modificado de Matsumoto AM. The testis. In: Felig P, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:635–705.)

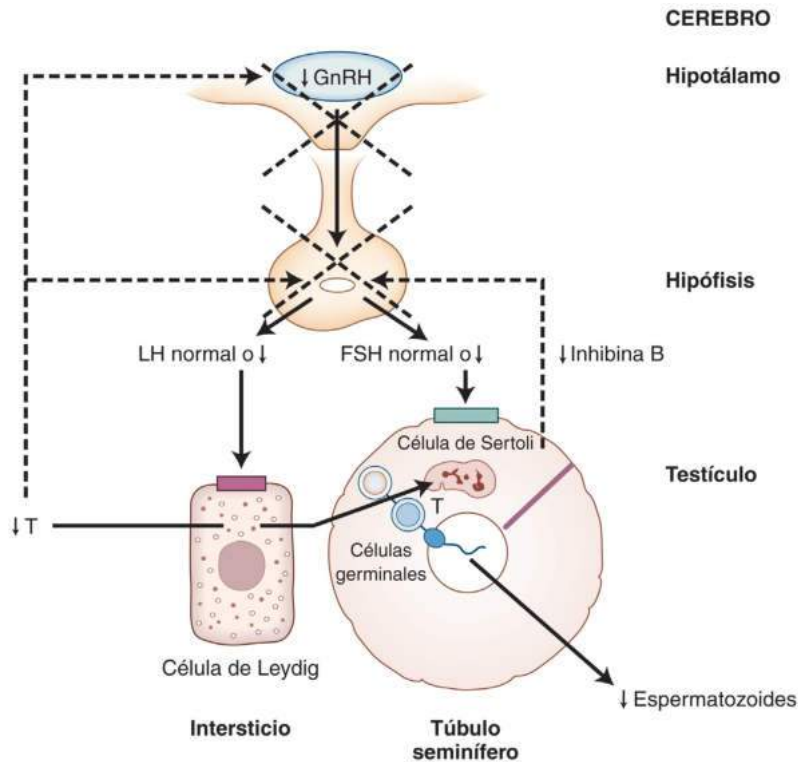
y terapéuticas importantes.⁹ El hipogonadismo secundario puede deberse a un proceso destructivo de la hipófisis o el hipotálamo, como un adenoma hipofisario (es decir, causas orgánicas). Un adenoma hipofisario de gran tamaño (macroadenoma) puede producir los efectos de una masa tumoral ocupante de espacio, como cefaleas, defectos del campo visual, hidrocefalia o rinorrea de líquido cefalorraquídeo, o puede reducir o incrementar la secreción de algunas hormonas adenohipofisarias, produciendo manifestaciones clínicas y consecuencias terapéuticas que van más allá del tratamiento exclusivo de la carencia androgénica. El hipogonadismo secundario puede deberse a anomalías pasajeras, como un proceso agudo, la administración de determinados fármacos (p. ej., opioides, glucocorticoides) o la malnutrición asociada a las enfermedades (es decir, causas funcionales de supresión de gonadotropinas). En tales casos, la carencia androgénica puede desaparecer tras el tratamiento y la recuperación de la enfermedad o la mala nutrición, o al retirar el fármaco causante. Por último, a los hombres con hipogonadismo secundario que tienen carencia gonadótropa pero unos testículos por lo demás normales, se les pueden administrar gonadotropinas o GnRH para estimular la espermatogénesis y la síntesis de andrógenos y para restablecer la fertilidad en aquellos que desean tener hijos. Por el contrario, la infertilidad de los hombres con hipogonadismo primario no puede tratarse con hormonas.

Anomalías aisladas de la producción o la función de los espermatozoides

La mayoría de los hombres con una alteración aislada de la producción espermática presentan recuentos muy bajos de espermatozoides o anomalías en la motilidad o el aspecto morfológico de los espermatozoides

(o en ambos), pero sin manifestaciones clínicas de carencia androgénica y con unas concentraciones normales de testosterona y gonadotropinas. En la mayoría de los hombres con una anomalía aislada de la producción o la función de los espermatozoides se considera que tienen hipogonadismo primario con un defecto aislado del compartimento testicular de los túbulos seminíferos (tabla 19.7); en tales casos, no se observa ninguna mejoría en la espermatogénesis con el tratamiento con gonadotropinas, igual que en el hipogonadismo secundario. En los hombres con un fallo grave de los túbulos seminíferos y azoospermia u oligozoospermia muy marcada puede observarse un aumento selectivo de las concentraciones de FSH debido a una menor retroalimentación negativa por la inhibina B con unas concentraciones normales de LH⁹ (fig. 19.23). En ocasiones, una anomalía aislada de la producción espermática se debe a una carencia gonadótropa (es decir, hipogonadismo secundario) (tabla 19.8); esto puede suceder en hombres que reciben dosis elevadas de testosterona y en aquellos que tienen tumores secretores de andrógenos, hiperplasia suprarrenal congénita o, raras veces, carencia aislada de la FSH.

Los hombres con macroadenomas hipofisarios no funcionantes o secretores de gonadotropinas suelen desarrollar hipogonadismo secundario con manifestaciones clínicas de carencia androgénica y concentraciones bajas de testosterona.⁵³ Muchos de estos hombres secretan cantidades excesivas de FSH intacta biológicamente inactiva, pero detectable mediante inmunoanálisis, subunidades α libres, FSH β y LH β , pero rara vez LH intacta detectable por inmunoanálisis. Por consiguiente, se debe sospechar la existencia de un tumor hipofisario secretor de gonadotropinas en los hombres con manifestaciones clínicas de carencia androgénica, testosterona baja y FSH elevada pero LH



HIPOGONADISMO SECUNDARIO
Deficiencia en la síntesis de andrógenos y la producción espermática

• **Figura 19.22** Diagrama esquemático de las alteraciones que experimenta el eje hipotalámico-hipofisario-testicular en el hipogonadismo secundario por alteraciones hipotalámicas o hipofisarias, que producen carencia androgénica, alteraciones en la producción espermática y unas concentraciones inadecuadamente normales o bajas de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH). *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *T*, testosterona. (Modificado de Matsumoto AM. The testis. In: Felig P, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:635–705.)

normal o baja (o, en contadas ocasiones, una LH elevada pero una FSH normal o baja), lo que constituye un patrón gonadótropo atípico para los hombres con carencia androgénica.

En muy pocas ocasiones se observan alteraciones de la acción androgénica o resistencia a los andrógenos en pacientes adultos (tabla 19.9). Estos hombres suelen presentar inicialmente manifestaciones clínicas similares a las de aquellos con una carencia androgénica leve, generalmente con fenotipo masculino casi normal y a menudo con un grado variable de hipospadias, criptorquidia, anomalías escrotales o alteraciones de la producción espermática. Normalmente, están elevadas las concentraciones séricas de testosterona y de gonadotropinas (con concentraciones de LH superiores a las de FSH;⁹ fig. 19.24).

Evaluación complementaria

La medición de la testosterona y el análisis de la producción espermática, junto con la determinación de las concentraciones de gonadotropinas, permiten clasificar el hipogonadismo masculino por su etiología en primario y secundario, y subclasificar el hipogonadismo secundario en trastornos que causan carencia androgénica y alteraciones de la producción espermática y trastornos que causan una alteración aislada de la producción o la función de los espermatozoides (v. tablas 19.7 y 19.8).

Una vez que se ha clasificado el hipogonadismo como primario o secundario, la evaluación posterior comprende una anamnesis (incluyendo una revisión de la farmacoterapia), una exploración física y pruebas de laboratorio para identificar una causa o causas específicas del hipogonadismo. En los hombres con hipogonadismo primario y manifestaciones clínicas sospechosas como testículos muy pequeños (p. ej., < 6 ml) y ginecomastia, una testosterona baja o baja-normal,

azoospermia y unas gonadotropinas muy elevadas, se puede obtener un cariotipo para confirmar el diagnóstico de síndrome de Klinefelter.

En los hombres con hipogonadismo secundario, la evaluación adicional puede incluir mediciones de la prolactina sérica (en casi todos los casos) para descartar la hiperprolactinemia; la saturación de hierro y la ferritina para cribar una posible hemocromatosis hereditaria, especialmente en hombres con otras manifestaciones de sobrecarga de hierro (p. ej., insuficiencia hepática, diabetes e ICC) y en hombres jóvenes con carencia gonadótropa selectiva inexplicable; otras pruebas para descartar una secreción excesiva o una carencia de hormonas adenohipofisarias; y una resonancia magnética (RM) de la silla turca para descartar un tumor o un proceso infiltrante hipofisario o hipotalámico. Normalmente, la tomografía computarizada (TC) de la silla turca permite detectar un macroadenoma hipofisario, pero es menos sensible que la RM de la silla turca cuando hay que detectar tumores más pequeños y procesos infiltrantes; la TC es más sensible para detectar la destrucción del hueso paraselar.¹¹⁶

No es rentable realizar una resonancia magnética de la silla turca en todos los hombres con hipogonadismo secundario. Esta modalidad debe reservarse para hombres con hipogonadismo secundario y lo siguiente: testosterona sérica inferior a 150 ng/dl y concentraciones bajas de gonadotropina;²¹⁸⁻²²⁰ concentraciones discordantes de LH y FSH (es decir, una gonadotropina notablemente elevada, pero la otra no); hiperprolactinemia (incluso leve); evidencia clínica y bioquímica de excesiva secreción de otras hormonas hipofisarias (p. ej., secreción de subunidad α libre, síndrome de Cushing, acromegalia), panhipopituitarismo o diabetes insípida; efectos de masa tumoral (p. ej., dolor de cabeza intenso, aparición de visión borrosa o discapacidad visual,

TABLA 19.7 Causas de hipogonadismo primario

Causas frecuentes	Causas poco frecuentes
Carencia androgénica y alteraciones de la producción espermática	
Anomalías congénitas o del desarrollo	
Síndrome de Klinefelter (XXY) y sus variantes	Distrofia miotónica Criptorquidia no corregida Síndrome de Noonan Anorquia congénita bilateral Síndrome poliglandular autoinmunitario Defectos en enzimas de la biosíntesis de testosterona HSC (TTRS) Síndromes genéticos complejos Síndrome de Down Mutación del receptor para la LH
Trastornos adquiridos	
Traumatismo o castración quirúrgica bilateral Fármacos (espirolactona, ketoconazol, abiraterona, enzalutamida, alcohol, quimioterápicos) ^a Radiaciones ionizantes	Orquitis
Trastornos sistémicos	
Hepatopatía crónica (cirrosis hepática) ^{a,b}	Neoplasias malignas (linfoma, cáncer testicular)
Nefropatía crónica ^{a,b}	Drepanocitosis ^b
Envejecimiento ^b	Lesión medular Vasculitis (panarteritis) Procesos infiltrantes (amiloidosis, leucemia)
Anomalías aisladas de la producción o la función de los espermatozoides	
Anomalías congénitas o del desarrollo	
Criptorquidia Varicocele Microdeleciones del cromosoma Y	Distrofia miotónica Síndrome de células de Sertoli nada más Discinesia ciliar primaria Síndrome de Down Mutación del receptor para la FSH
Trastornos adquiridos	
Orquitis Radiaciones ionizantes Quimioterápicos Traumatismo térmico	Toxinas ambientales
Trastornos sistémicos	
Proceso febril agudo Neoplasias malignas (cáncer testicular, enfermedad de Hodgkin) ^b Azoospermia u oligozoospermia idiopática	Lesión medular

^aCausas funcionales que son potencialmente reversibles con la interrupción de la medicación yatrógena o con un trasplante de hígado o riñón.

^bHipogonadismo combinado primario y secundario.

FSH, hormona estimulante del folículo; HSC, hiperplasia suprarrenal congénita; LH, hormona luteinizante; TTRS, tumores testiculares por restos suprarrenales.

defectos del campo visual o rinorrea del líquido cefalorraquídeo), y ninguna causa funcional obvia de hipogonadismo secundario (p. ej., obesidad mórbida, opioides o terapia crónica con dosis altas de glucocorticoides).

Al evaluar la etiología del hipogonadismo secundario, es importante considerar las causas potencialmente reversibles/tratables de supresión de gonadotropinas que son más comunes que las causas congénitas orgánicas o destructivas de la deficiencia de gonadotropina, y podría tratarse mediante la suspensión del medicamento que interfiera (p. ej., analgésicos opioides), el tratamiento de la enfermedad subyacente (p. ej., obesidad) o el trasplante de órganos (p. ej., trasplante renal).

En los hombres con carencia androgénica grave causada por un hipogonadismo primario o secundario o que han sufrido fracturas con traumatismos leves o fracturas por fragilidad, se debe realizar una exploración con absorciometría por rayos X de energía doble para valorar la DMO y descartar la osteopenia o la osteoporosis.¹¹⁶

Causas de hipogonadismo primario

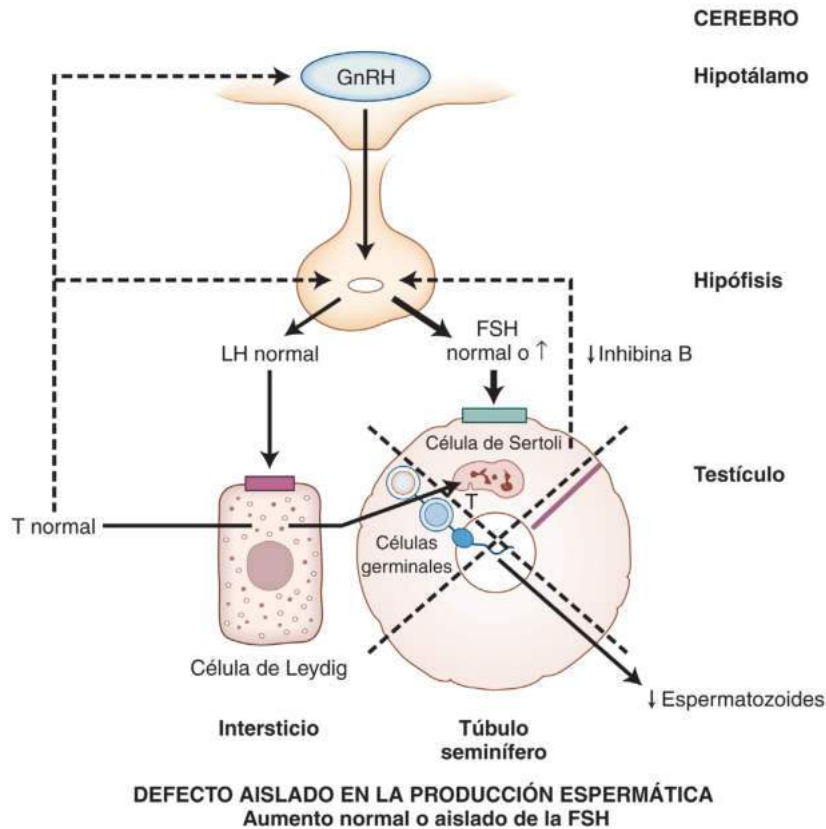
Carencia androgénica y alteración de la producción espermática

Trastornos congénitos o del desarrollo

Síndrome de Klinefelter. Clásicamente, el síndrome de Klinefelter se caracteriza por unos testículos duros y muy pequeños; azoospermia e infertilidad; grados variables de carencia androgénica y eunucoidismo; y unas concentraciones de gonadotropinas uniformemente elevadas.^{20,221,222} Representa la anomalía más frecuente de los cromosomas sexuales y es la principal causa de hipogonadismo primario causante de carencia androgénica y de alteraciones de la producción espermática. Afecta a uno de cada 500-700 hombres en el período perinatal y neonatal, y la prevalencia en los adultos es de uno por cada 2.500.^{1,2} Dado que este síndrome no provoca la muerte prematura de los chicos, su escasa prevalencia adulta indica que el síndrome de Klinefelter pasa desapercibido a menudo y queda sin diagnosticar en los hombres. Dado el hallazgo casi uniforme de testículos extremadamente pequeños y otras anomalías fenotípicas, es sorprendente que alrededor del 75% de los hombres con síndrome de Klinefelter nunca son diagnosticados. Esto podría deberse al error de reconocimiento de fenotipos leves o al error de realización de un examen testicular. El riesgo de tener un hijo con síndrome de Klinefelter aumenta con la edad materna y paterna.

La anomalía cromosómica en el síndrome de Klinefelter consiste en la presencia de uno o más cromosomas X extra debida a una falta de disyunción meiótica materna (fundamentalmente en la meiosis I) en el 50% de los casos, aproximadamente, o una falta de disyunción meiótica paterna en el resto.^{20,221,222} El principal cariotipo de los hombres con síndrome de Klinefelter es 47,XXY en el 90% de los casos. La mayor parte del 10% restante tiene síndrome de Klinefelter en mosaico (47,XXY/46,XY), en el que existe un cariotipo 47,XXY en algunos tejidos y células, y un cariotipo normal 46,XY en otros tejidos y células. El mosaicismo se debe a una falta de disyunción mitótica tras la fertilización. Los hombres con síndrome de Klinefelter en mosaico suelen mostrar un genotipo variable y menos acusado, que depende de los tejidos específicos en los que existe un cromosoma X extra. Algunos hombres con mosaicismo tienen un cariotipo normal en los testículos y mantienen intacta la espermatogonia y la fertilidad. En raras ocasiones, los que presentan síndrome de Klinefelter tienen más de un cromosoma X extra (p. ej., 48,XXX, 49,XXXX). Los hombres con estas variantes manifiestan un fenotipo más marcado que el que se observa en el síndrome de Klinefelter clásico.

Los lactantes con síndrome de Klinefelter pueden presentar micropene, hipospadias, criptorquidia o retraso del desarrollo.^{222,223} Durante la infancia, los chicos con este síndrome suelen tener testículos pequeños y un pene corto en comparación con los individuos normales de la misma edad, y pueden tener una estatura relativamente elevada, clinodactilia, hipertelorismo, ginecomastia, displasia del codo, paladar



• **Figura 19.23** Diagrama esquemático de las alteraciones que experimenta el eje hipotálamico-hipofisario-testicular con un defecto aislado del túbulo seminífero que da como resultado un deterioro aislado de la función o la producción de los espermatozoides. Las concentraciones de la hormona estimulante del folículo (FSH) pueden ser normales o selectivamente elevadas (si hay un defecto en la espermatogonia grave) con concentraciones normales de testosterona y hormona luteinizante (LH). *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *T*, testosterona. (Modificado de Matsumoto AM. The testis. In: Felig P, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:635–705.)

ojival, hipotonía, retraso del lenguaje o problemas para aprender o leer que requieren tratamiento, y problemas de comportamiento.^{222,224} No obstante, estas manifestaciones pueden ser muy leves y a menudo pasan desapercibidas. Menos del 10% de los chicos con síndrome de Klinefelter (generalmente aquellos con el fenotipo más grave) son diagnosticados antes de la pubertad. En el momento de esta, los testículos no aumentan de tamaño y se vuelven muy duros debido a la pérdida progresiva de las células germinales y a la hialinización y fibrosis de los túbulos seminíferos; los productos sintetizados por las células de Sertoli, la inhibina B y la AMH descienden hasta alcanzar concentraciones séricas muy bajas o indetectables; las concentraciones de testosterona circulante aumentan, pero alcanzan valores inferiores a los normales en algunos chicos, lo que da lugar a diferentes grados de eunucoidismo y ginecomastia; y las concentraciones de FSH están desproporcionadamente elevadas en comparación con las de la LH. La elevación de la LH en el suero desproporcionada en relación con la FSH es una indicación de otro trastorno diferente al síndrome de Klinefelter o cualquier causa de hipogonadismo primario que afecte tanto a las células de Sertoli como a la disfunción de las células de Leydig; por ejemplo, deben considerarse enfermedades raras, como trastornos de la biosíntesis de la testosterona o anomalías de la LH o su receptor.

En los adultos, el rasgo clínico más llamativo y constante del síndrome de Klinefelter es un tamaño muy reducido de los testículos: menos de 4 ml de volumen (< 2,5 cm de longitud); este rasgo se identifica fácilmente durante la exploración y debe alertar al médico de la posibilidad del síndrome de Klinefelter^{8,225} (v. fig. 19.18). Los hombres con este síndrome pueden manifestar infertilidad inicialmente, y

posteriormente se puede comprobar que tienen azoospermia y unos testículos muy pequeños.²²⁶ Otras manifestaciones consisten en grados variables de carencia androgénica, eunucoidismo y ginecomastia²²¹ (fig. 19.25). A diferencia del eunucoidismo clásico de piernas y brazos largos que se observa en pacientes con carencia androgénica de inicio prepuberal, el síndrome de Klinefelter produce un crecimiento desproporcionadamente mayor de los huesos largos de las extremidades inferiores en comparación con los de las superiores. El 50-80% de los hombres con este síndrome desarrollan ginecomastia, que puede ser bastante marcada y embarazosa. Las discapacidades de aprendizaje y del desarrollo ocurren aproximadamente en el 70% de los hombres diagnosticados con síndrome de Klinefelter; la prevalencia de deterioro cognitivo podría ser menor en hombres con síndrome de Klinefelter no diagnosticado. Son frecuentes las alteraciones del carácter y la personalidad y los problemas de comportamiento, posiblemente debido en parte a las consecuencias psicosociales de la carencia androgénica y los problemas de aprendizaje. Los hombres con síndrome de Klinefelter tienen un coeficiente de inteligencia 10-15 puntos inferior, pero no entran en el intervalo de discapacidad intelectual. El 40% de los hombres con síndrome de Klinefelter desarrollan taurodontismo, que se caracteriza por unos molares más grandes como consecuencia de la dilatación y la extensión de las cavidades pulpaes.

Como hemos explicado anteriormente, el gen *AR* se localiza en el cromosoma X, y se observa una relación inversa entre la longitud de la repetición de CAG extremadamente polimórfica en el exón 1 de ese gen y la actividad de los AR. En el síndrome de Klinefelter, el cromosoma X portador del gen *AR* con una repetición de CAG de escasa longitud (es

TABLA 19.8 Causas de hipogonadismo secundario

Causas frecuentes	Causas poco frecuentes
Carencia androgénica y alteraciones de la producción espermática	
Anomalías congénitas o del desarrollo	
Pubertad tardía constitucional	HHC debido a mutaciones genéticas
Hemocromatosis	HHC, idiopático (HHI) Síndrome de Kallmann Hipoplasia suprarrenal congénita Carencia aislada de LH, mutaciones en LHβ Síndromes genéticos complejos
Trastornos adquiridos	
Hiperprolactinemia ^a Opioides ^a Esteroides anabólicos androgénicos, progestinas, exceso de estrógenos ^a Agonistas o antagonistas de GnRH ^a	Hipopituitarismo Tumor hipofisario o hipotalámico Hipofisectomía quirúrgica, radiación hipofisaria o craneal Compromiso vascular, lesión cerebral traumática Proceso granulomatoso o infiltrante Infección Alteraciones del tallo hipofisario Hipofisitis linfocítica o autoinmunitaria HHI adquirido
Trastornos sistémicos	
Exceso de glucocorticoides (síndrome de Cushing) ^{a,b}	Enfermedad sistémica crónica ^{a,b}
Insuficiencia orgánica crónica ^{a,b}	Lesión medular
Hepatopatía crónica (cirrosis hepática), nefropatía crónica, neumopatía crónica, insuficiencia cardíaca crónica ^a	Sobrecarga de hierro por transfusiones (β-talasemia) ^a
Enfermedad sistémica crónica ^{a,b}	Drepanocitosis
Diabetes mellitus de tipo 2 ^a Neoplasia maligna ^a Trastorno reumático (artritis reumatoide) ^a Enfermedad por el VIH ^a Inanición, ^b malnutrición, ^b trastornos de la alimentación, ejercicio de resistencia ^a Obesidad mórbida, apnea obstructiva del sueño ^a Enfermedad aguda y crítica ^a Envejecimiento (enfermedades comórbidas asociadas con el envejecimiento) ^{a,b}	Fibrosis quística
Anomalías aisladas de la producción o la función de los espermatozoides	
Trastornos congénitos o del desarrollo	
	Hiperplasia suprarrenal congénita (deficiencia de 21-hidroxilasa, deficiencia de 11β-hidroxilasa) Deficiencia aislada de FSH, mutaciones en FSHβ
Trastornos adquiridos	
Testosterona, esteroides anabólicos androgénicos	Tumores que secretan andrógenos o hCG
Neoplasias malignas (enfermedad de Hodgkin, cáncer testicular) ^b	Hiperprolactinemia

^aCausas funcionales que son potencialmente reversibles o tratables con la interrupción del medicamento causante, el tratamiento de la causa subyacente de la supresión de gonadotropinas o el trasplante de órganos.

^bHipogonadismo combinado primario y secundario.

FSH, hormona estimulante del folículo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; hCG, gonadotropina coriónica humana; HHC, hipogonadismo hipogonadótropo congénito; HHI, hipogonadismo hipogonadótropo idiopático; LH, hormona luteinizante; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 19.9 Causas de resistencia a los andrógenos

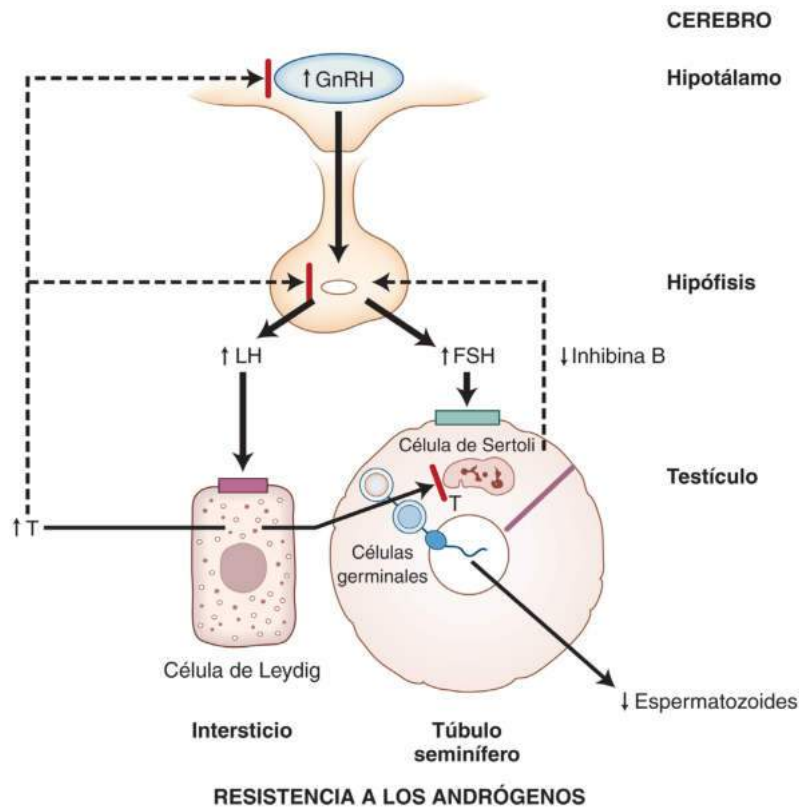
Causas frecuentes	Causas poco frecuentes
Anomalías congénitas o del desarrollo	
	Enfermedad de Kennedy (atrofia muscular medular y bulbar)
	Síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos (SIAP; 40-60% con mutaciones en AR)
	Deficiencia de 5 α -reductasa de tipo 2 (no es un síndrome de insensibilidad a los andrógenos, pero se presenta de manera similar al SIAP)
	Síndrome de insensibilidad total a los andrógenos (fenotipo femenino)
Trastornos adquiridos	
Antagonistas de AR (bicalutamida, nilutamida)	Enfermedad celíaca
Fármacos (espirolactona, acetato de ciproterona)	

AR, receptor de andrógenos; SIAP, síndrome de insensibilidad androgénica parcial.

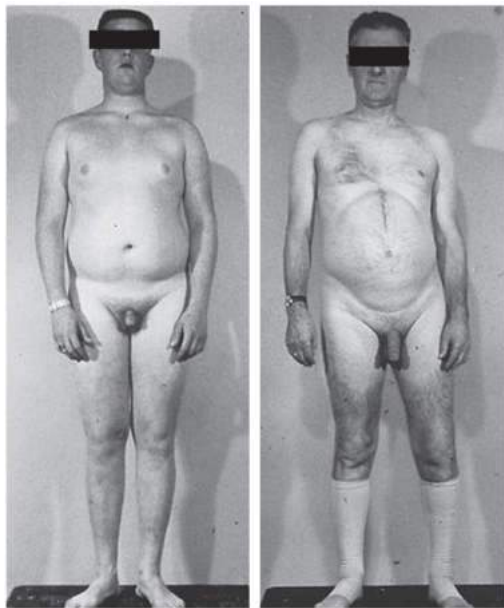
decir, con mayor actividad de los AR) experimenta una inactivación preferente.¹³⁹ Se ha comprobado que los pacientes con síndrome de Klinefelter y repeticiones de CAG de poca longitud tienen relaciones más estables, alcanzan mayor nivel educativo y responden mejor al tratamiento con testosterona. Por el contrario, los hombres con repeticiones de CAG de mayor longitud (es decir, con menor actividad de los AR) tienen piernas y brazos más largos, testículos más pequeños, un mayor grado de ginecomastia y una DMO menor. Por consiguiente, la inactivación sesgada del cromosoma X que induce una actividad preferente de la repetición de CAG alargada puede contribuir a la gravedad y la variabilidad fenotípicas del síndrome de Klinefelter.

La mayoría de los hombres con síndrome de Klinefelter en mosaico tienen manifestaciones clínicas menos marcadas que las de aquellos con el síndrome clásico. Los hombres con más de dos cromosomas X extra sufren manifestaciones más apreciables y una mayor incidencia de discapacidad intelectual y anomalías somáticas, como hipospadias, criptorquidia y sinostosis radiocubital. En contadas ocasiones, algunos hombres fenotípicos con un cariotipo 46,XX muestran manifestaciones clínicas características del síndrome de Klinefelter, pero tienen una estatura más corta y una mayor incidencia de criptorquidia, ginecomastia y carencia androgénica.²²⁷ En la mayoría de esos casos, se ha producido una translocación de un segmento del cromosoma Y que contiene un SRY al cromosoma X.

Además de infertilidad, carencia androgénica variable y ginecomastia, los pacientes con síndrome de Klinefelter corren un riesgo aproximadamente 20-50 veces mayor de desarrollar cáncer de mama



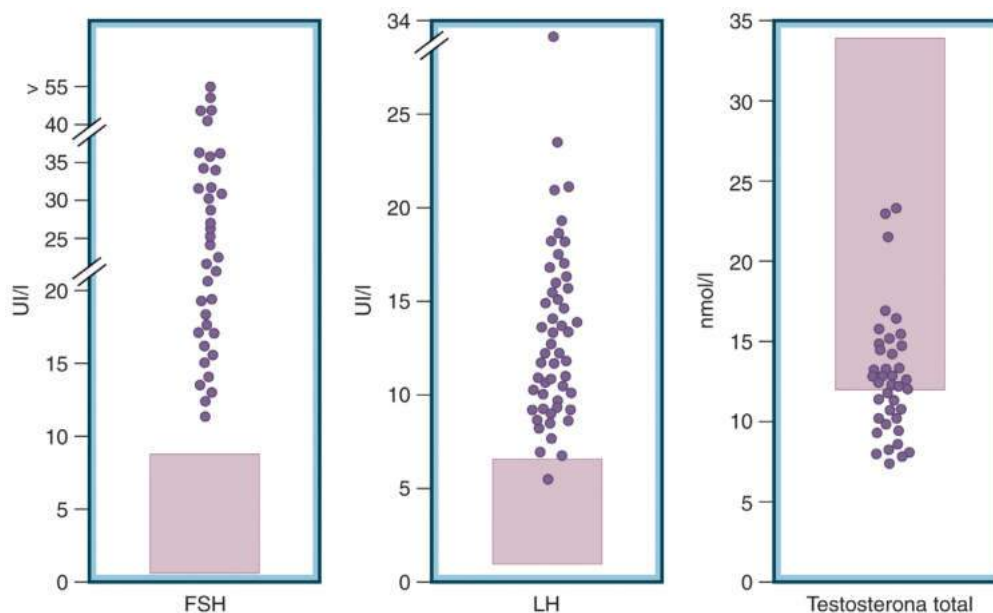
• **Figura 19.24** Diagrama esquemático de las alteraciones que experimenta el eje hipotálamo-hipofisario-testicular en la resistencia androgénica por una alteración en la acción de los andrógenos (p. ej., por una mutación del receptor de andrógenos), que da lugar a concentraciones elevadas de testosterona (T) pero con disminución de la acción androgénica. Esto produce manifestaciones de carencia androgénica, alteraciones de la producción espermatocitaria y aumento de las concentraciones de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH) (con concentraciones de LH superiores a las de FSH) por una alteración de la regulación de las gonadotropinas por retroalimentación negativa mediada por los andrógenos. *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina. (Modificado de Matsumoto AM. The testis. In: Felig P, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:635-705.)



• **Figura 19.25** Variabilidad en el grado de carencia androgénica que se manifiesta en los hombres con síndrome de Klinefelter. El paciente de la izquierda, que tiene el síndrome de Klinefelter 47,XXY clásico, muestra carencia androgénica de inicio prepuberal con unas proporciones corporales eunucoideas, un pene pequeño, poco vello torácico y púbico, escaso desarrollo muscular, distribución prepuberal del tejido adiposo y unos testículos muy pequeños (2 ml en ambos lados). El paciente de la derecha, que tiene síndrome de Klinefelter en mosaico 47,XXY/46,XY, muestra unas proporciones corporales, un tamaño peniano y un vello corporal normales, pero los testículos son pequeños (8 ml en ambos lados). (Tomado de Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med.* 1998;158:1309–1314.)

en comparación con los hombres normales (aunque el riesgo absoluto a lo largo de la vida de < 1% es bajo); esos individuos representan aproximadamente un 4% de todos los casos de cáncer de mama masculino.²²⁸ El síndrome de Klinefelter se asocia también a mayor riesgo de prolapso de la válvula mitral; varices venosas en las extremidades inferiores, úlceras por estasis venosa, trombosis venosas profundas y embolias pulmonares; trastornos autoinmunitarios como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren; otras neoplasias como cáncer de células germinales extragonadal y linfoma no hodgkiniano; DM2 y síndrome metabólico; y trastornos psiquiátricos como depresión y esquizofrenia. En los hombres con síndrome de Klinefelter se observa una pequeña reducción de la esperanza de vida, de unos 5-6 años, aproximadamente, asociada a una mayor incidencia de muertes por una serie de causas habituales.^{222,229,230}

Se observa azoospermia en más del 95% de los hombres con síndrome de Klinefelter clásico e infertilidad en más del 99%. Las concentraciones séricas de testosterona total suelen ser bajas, pero pueden quedar dentro del intervalo bajo-normal o medio-normal en el 40-50% de los casos^{20,221,231} (fig. 19.26). En comparación con los hombres normales, algunos hombres con síndrome de Klinefelter tienen unas concentraciones séricas de estradiol relativamente altas, lo que contribuye probablemente al desarrollo de la ginecomastia, y también mayores concentraciones de SHBG. El aumento de las concentraciones de SHBG podría explicar en parte la normalidad de las concentraciones de testosterona total en presencia de unas reducidas de testosterona libre. Las concentraciones séricas de FSH están elevadas en casi todos los casos y las de LH suelen estar elevadas, pero quedan dentro del intervalo alto-normal en algunos hombres, compatible con hipogonadismo primario^{20,221,231} (v. fig. 19.26). En algunos hombres con síndrome de Klinefelter se observan síntomas de carencia androgénica en presencia de unas concentraciones normales de testosterona total y libre y unas elevadas de gonadotropinas, lo que parece indicar una carencia o resistencia relativa a los andrógenos.



• **Figura 19.26** Concentraciones séricas de la hormona estimulante del foliculo (FSH, izquierda), la hormona luteinizante (LH, centro) y la testosterona total (T, derecha) en hombres con síndrome de Klinefelter (puntos) y en hombres normales (intervalo normal representado por recuadros sombreados). Una proporción considerable de los hombres con síndrome de Klinefelter tiene unas concentraciones de testosterona total dentro de los límites normales, pero casi todos tienen concentraciones elevadas de LH y FSH. (Tomado de Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med.* 1998;158:1309–1314.)

El diagnóstico del síndrome de Klinefelter se confirma mediante el *análisis del cariotipo*, para el que se suelen emplear linfocitos de sangre periférica cultivados. En ocasiones, para el análisis del cariotipo se utilizan fibroblastos cutáneos y tejido testicular cultivados si se sospecha un posible mosaicismo. Si un feto es diagnosticado de síndrome de Klinefelter 47,XXY en las pruebas prenatales, hay que proporcionar asesoramiento genético. Este síndrome en general tiene un pronóstico bueno, pero una minoría de las parejas optan por no seguir adelante con un feto diagnosticado de síndrome de Klinefelter antes del nacimiento.

El tratamiento del síndrome de Klinefelter va dirigido a corregir la carencia androgénica. Los lactantes con micropene pueden beneficiarse del tratamiento con testosterona (sistémico o de forma tópica en el pene). En los chicos con síndrome de Klinefelter, es importante intervenir precozmente mediante logopedia y terapia de lectura si presentan dislexia y retraso en el habla. En la pubertad, pueden necesitar tratamiento con testosterona para que desarrollen adecuadamente los caracteres sexuales secundarios; la masa ósea y la DMO máximas; la masa y la fuerza musculares; y la energía, la motivación, el estado de ánimo y el comportamiento. Los adultos con síndrome de Klinefelter que tienen manifestaciones clínicas de carencia androgénica y concentraciones séricas mantenidamente bajas de testosterona total o libre (o ambas) deben recibir terapia hormonal sustitutiva de testosterona. Además, a los hombres que presentan signos y síntomas de carencia androgénica pero tienen unas concentraciones normales de testosterona total y libre hay que ofrecerles la posibilidad de una prueba de tratamiento con testosterona.

Aunque la azoospermia y la infertilidad generalmente no son reversibles con tratamiento médico, la TESE permite identificar aquellos túbulos seminíferos relativamente escasos que contienen espermatogénesis activa y recoger espermatozoides del 50-70% de los hombres con síndrome de Klinefelter para utilizarlos en la IICE; con este método se consiguen unas tasas de nacimientos vivos del 45%, aproximadamente, en centros especializados.²³² Debido al mayor riesgo de aneuploidía de cromosomas sexuales y autosómicos, aquellas parejas que se someten a IICE deben recibir asesoramiento genético y someterse a pruebas prenatales o preimplantación.

La ginecomastia crónica no dolorosa no remite con el tratamiento con testosterona, y requiere una mamoplastia reductora. El asesoramiento psicológico para los pacientes y sus esposas y la participación en grupos de apoyo pueden resultar muy útiles para los hombres con síndrome de Klinefelter.

Distrofia miotónica. La distrofia miotónica es un trastorno multisistémico autosómico dominante que se caracteriza por una debilidad muscular progresiva y una emaciación (particularmente en la parte inferior de las piernas, las manos, el cuello y la cara) que producen discapacidad física; miotonía (contracción involuntaria y mantenida de los músculos); cataratas; defectos de la conducción cardíaca; insuficiencia respiratoria; disfagia; atrofia testicular, alteraciones de la espermatogénesis, infertilidad y carencia androgénica; alopecia frontal prematura; y discapacidad intelectual.²³³ Los rasgos de esta enfermedad suelen aparecer en los adultos jóvenes pero pueden hacerlo a cualquier edad, y su gravedad varía considerablemente de unos casos a otros. Hay dos tipos de distrofia miotónica causados por una expansión de repeticiones de trinucleótidos CTG en dos genes diferentes. La distrofia miotónica de tipo 1 provoca manifestaciones clínicas más graves y se debe a una expansión de repeticiones CTG en el gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica (*DMPK*); representa el 98% de los casos. La distrofia miotónica de tipo 2 es menos grave y se debe a una expansión de repeticiones CTG en el gen de la proteína de unión a ácidos nucleicos, dedo de cinc de tipo CCHC (*CNBP*).

Aproximadamente un 80% de los hombres jóvenes o de mediana edad con distrofia miotónica desarrollan hipogonadismo primario.^{234,235} La mayoría de ellos presentan una anomalía aislada de la producción o la función de los espermatozoides con atrofia testicular, oligozoospermia o azoospermia, daños testiculares moderados o graves en la biopsia testicular, infertilidad y unas concentraciones de FSH

desproporcionadamente elevadas en comparación con las de LH. Aproximadamente un 20-40% de los hombres con distrofia miotónica presentan un grado variable de carencia androgénica con concentraciones bajas de testosterona y elevadas de LH y FSH; estos hombres responden a la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona. Se ha demostrado que la administración de testosterona en dosis elevadas aumenta la masa muscular pero no mejora su fuerza.²³⁶ La infertilidad por distrofia miotónica no es reversible con tratamiento médico, y los pacientes que desean tener hijos tienen que someterse a TRA o a otras opciones; dado el carácter autosómico dominante de esta enfermedad, hay que ofrecerles asesoramiento genético y realizar pruebas preimplantación o prenatales.

Criptorquidia. La criptorquidia es la falta de descenso normal de uno o ambos testículos desde el interior del abdomen, a través del conducto inguinal, hasta llegar al escroto. Es la anomalía congénita más frecuente del conducto genital masculino en los niños; afecta al 2-4% de los lactantes varones nacidos a término.²³⁷⁻²³⁹ Es más frecuente en niños prematuros, de bajo peso al nacer y pequeños para su edad gestacional. El testículo desciende espontáneamente durante el primer año en la mayoría de los lactantes (inducido probablemente por el gran aumento neonatal de las gonadotropinas y la testosterona), razón por la que la criptorquidia es menos prevalente en niños y adultos (aproximadamente 0,3-1%). Dado que suele existir además un proceso vaginal permeable, la criptorquidia se acompaña de una hernia inguinal en el 50-80% de los casos. La criptorquidia unilateral y bilateral se asocia a una anomalía de la producción espermática, infertilidad y un mayor riesgo de cáncer testicular.

A diferencia de lo que sucede en la criptorquidia, los *testículos ectópicos* se localizan fuera de la trayectoria normal de descenso testicular.²⁴⁰ Los testículos ectópicos pueden quedar en cualquier parte del perineo o en las regiones femoral o inguinal superficial. También es importante distinguir entre la criptorquidia y los *testículos retráctiles* (seudocriptorquidia). Los testículos retráctiles se localizan en el escroto, pero retroceden hacia el conducto inguinal o el abdomen con un estímulo mínimo como consecuencia de un reflejo cremastérico hiperactivo; los testículos retráctiles no suelen acompañarse de anomalías de la producción espermática, infertilidad o mayor riesgo de cáncer testicular. No obstante, se han publicado casos de alteraciones de la espermatogénesis y de la fertilidad en hombres con testículos retráctiles bilaterales localizados en la parte más alta del conducto inguinal o, a veces, en el abdomen.

La criptorquidia bilateral puede asociarse a varios trastornos causantes de hipogonadismo primario (como el síndrome de Noonan y variantes del de Klinefelter), hipogonadismo secundario (como HHC, síndrome de Kallmann y alteraciones genéticas complejas asociadas a múltiples anomalías o defectos congénitos, como el síndrome de Prader-Labhart-Willi o el de Laurence-Moon-Biedl) y síndrome de resistencia androgénica (p. ej., síndrome de Reifenstein).²⁴¹ La criptorquidia puede deberse también a mutaciones en *INSL3*, un producto de las células de Leydig que controla el crecimiento del gubernáculo, o en su receptor (*RXFP2*) hasta en un 5% de los casos.

La criptorquidia unilateral o bilateral que no guarda relación con ninguna causa conocida de hipogonadismo o resistencia androgénica suele dar lugar a alteración aislada de la producción espermática con un número reducido de espermatozoides, unas concentraciones normales de testosterona y un aumento selectivo de las concentraciones de FSH y, en ocasiones, de las concentraciones de LH.^{237,242} A veces, la criptorquidia produce un fallo de las células de Leydig y carencia androgénica (p. ej., en adultos con criptorquidia bilateral no corregida), lo que da lugar a concentraciones séricas reducidas de testosterona y concentraciones elevadas de LH y FSH.^{243,244} Los hombres con criptorquidia bilateral sufren azoospermia en el 50-60% de los casos y oligozoospermia en el 75-100% de estos; en los pacientes con criptorquidia unilateral, estas cifras son del 15-20% y el 20-40%, respectivamente. Esto parece indicar que la criptorquidia unilateral compromete el funcionamiento de ambos testículos. En estas personas,

una anomalía subyacente del desarrollo o por causas ambientales que afecte a ambos testículos (*disgenesia testicular*) puede contribuir a una alteración de la espermatogenia.^{237,242} En los testículos no descendidos se inhibe la formación de espermatogonias A₄ a partir de los gonocitos neonatales.²⁴⁵ A veces, el descenso testicular normal se ve interrumpido por una anomalía anatómica como una hernia inguinal externa de gran tamaño. En este caso, ambos testículos funcionan normalmente, y generalmente se recomienda la orquiopexia antes de la pubertad para preservar la espermatogenia y la fertilidad.

El riesgo de cáncer testicular en un testículo no descendido es 2,5-8 veces mayor que en uno escrotal, y sigue siendo muy elevado incluso después de la recolocación quirúrgica del testículo en el escroto, lo que parece respaldar la idea de que la criptorquidia es una manifestación de una anomalía testicular subyacente (es decir, *disgenesia testicular*).^{237,241,242,246} Aunque el cáncer testicular tiene una incidencia de solo 1-2 casos por cada 100.000 hombres, el riesgo de desarrollar una neoplasia maligna en un testículo criptorquídico a lo largo de toda la vida es sustancial. El carcinoma testicular *in situ* (que supuestamente precede al cáncer testicular) tiene una prevalencia en los testículos criptorquídicos del 3%, aproximadamente. El cáncer testicular suele aparecer en pacientes de 20-40 años de edad.

Se debe realizar una exploración física minuciosa para valorar la ubicación de los testículos en el escroto o el conducto inguinal; la posible presencia de una hernia inguinal, un hidrocele u otra masa escrotal; el reflejo cremastérico inducido al acariciar la cara superointerna del muslo; y el tamaño del pene y la posición del meato uretral. Para la exploración, el paciente debe colocarse en bipedestación, en cuclillas o en decúbito supino con las piernas en abducción. La exploración escrotal puede plantear dificultades en un hombre con obesidad mórbida y mucho panículo adiposo. Entre las técnicas que se pueden utilizar para detectar los testículos retráctiles destacan la exploración durante una maniobra de Valsalva, mientras se comprime el abdomen inferior, o después de calentar el escroto con una toalla tibia para facilitar el descenso testicular. Además, la inducción del reflejo cremastérico puede producir un fruncimiento localizado de la piel escrotal si hay un testículo retráctil en el escroto. A menudo, es posible confirmar la presencia de un testículo bajo no descendido comprimiendo el abdomen inferior con una mano, frotando con firmeza desde la espina iliaca anterosuperior, a través de la ingle y el pubis, hasta el escroto, y agarrando después el testículo con la otra mano. Después de mantener el testículo en el escroto hasta que se fatiga el músculo cremastérico, se suelta. Si el testículo se retrae, se considera que es un testículo retráctil; un testículo criptorquídico bajo vuelve a su posición no descendida al soltarlo. La ausencia de un testículo palpable en el escroto tras varias exploraciones puede deberse a criptorquidia, a atrofia testicular extrema o a anorquia (ausencia del testículo). Hasta un 50% de los hombres con un testículo unilateral impalpable en el escroto tienen ausencia testicular o atrofia grave en lugar de criptorquidia; en tales casos, el testículo contralateral puede ser relativamente grande (aproximadamente 2 ml más). La ecografía de alta resolución (o la RM) suele localizar los testículos que no se palpan.

El tratamiento para la criptorquidia persistente debe comenzar antes de la pubertad, momento en el que se produce la mayor degeneración de células germinales.^{237,242} El momento exacto para el tratamiento es motivo de controversia, pero existen recomendaciones recientes de que el tratamiento debe empezar entre los 6 y los 12 meses o hasta los 24 meses de edad. El tratamiento hormonal con hCG en chicos prepuberales consigue en estimular el descenso de un testículo criptorquídico en el 10-20% de los casos, aproximadamente. Con la esperanza de evitar la cirugía, se puede hacer una prueba de terapia con hCG. Si no se intenta o no da resultado, hay que realizar una orquiopexia (recolocación y fijación quirúrgica del testículo dentro del escroto con ligadura del saco herniario al anillo inguinal externo o interno) para poder examinar los testículos (p. ej., para descartar una neoplasia maligna) y preservar lo que quede de función testicular. A pesar de la orquiopexia, la espermatogenia sigue afectada y los índices de fertilidad

son reducidos, especialmente en caso de criptorquidia bilateral (65% de tasa de paternidad tras la orquiopexia). Si la orquiopexia se realiza antes de la pubertad, disminuye el riesgo de cáncer testicular, aunque sigue siendo dos o tres veces superior a lo normal. En los pacientes con antecedentes de criptorquidia unilateral también es mayor el riesgo de neoplasia maligna en el testículo contralateral. Dado que el riesgo de neoplasia maligna es 2-6 veces mayor en los hombres que se someten a una orquiopexia tras la pubertad y la fertilidad es menor, algunos médicos recomiendan recurrir a la orquiectomía en aquellos en los que se descubre la criptorquidia después de la pubertad. La mayoría de las neoplasias testiculares detectadas en los casos de criptorquidia persistente son seminomas, mientras que los identificados en los testículos criptorquídicos tras la orquiopexia son en su mayoría tumores testiculares no seminomas.

Síndrome de Noonan. El síndrome de Noonan es una alteración genética esporádica autosómica dominante u ocasional que se caracteriza por estatura corta; rasgos faciales inusuales (hipertelorismo, ojos sesgados hacia abajo, ptosis, estrabismo, orejas de implantación baja con hélix grueso, puente nasal alto, micrognatia, cara de forma triangular, paladar ojival, línea del pelo baja, maloclusión dental); cuello corto y alado; tórax en escudo, *pectus excavatum* o *carinatum*, escoliosis, cúbito valgo y laxitud articular; discapacidad intelectual; cardiopatías (estenosis pulmonar, miocardiopatía hipertrófica); hepatoesplenomegalia; linfoedema y criptorquidia.^{247,248}

Debido a que varias de estas características clínicas recuerdan a las de las mujeres con síndrome de Turner, el de Noonan era conocido antiguamente como *síndrome de Turner masculino*. Sin embargo, el cariotipo de estos hombres es normal. El síndrome de Noonan aparece aproximadamente en uno de cada 1.000-2.500 nacidos vivos y se debe a mutaciones en los genes de la vía de señalización Ras-MAPK.^{247,248} Aproximadamente el 50% de los hombres con síndrome de Noonan presentan mutaciones en el gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptor de tipo 11 (*PTPN11*), y el resto tienen mutaciones en los genes *son of sevenless* homólogo 1 (*SOS1*), *RAF1* o *KRAS*.

Los hombres con síndrome de Noonan pueden desarrollar hipogonadismo primario, caracterizado por carencia androgénica y alteraciones en la producción espermática, con concentraciones de gonadotropinas elevadas; suelen experimentar un retraso en la pubertad.²⁴⁹ Más del 50% presentan criptorquidia, que contribuye a la causa del hipogonadismo.

Anorquia bilateral congénita. La anorquia congénita (también conocida como castración prepupal funcional o síndrome de testículos ausentes) es un trastorno muy poco frecuente en el que faltan uno o ambos testículos en un hombre con fenotipo y genotipo normales.^{250,251} Para la diferenciación y el desarrollo normales de los genitales masculinos externos e internos durante las fases iniciales de la gestación se necesita que los testículos fetales funcionen normalmente. La presencia de unos genitales masculinos internos y externos por lo demás normales sin estructuras derivadas del conducto de Müller o descenso de las estructuras del cordón espermático (p. ej., conductos deferentes, vasos sanguíneos) al escroto implica que durante las 16 primeras semanas de gestación deben haber existido unos testículos que funcionaban normalmente, y que posteriormente se han perdido durante la vida fetal o neonatal. La anorquia congénita bilateral tiene una prevalencia de 1:20.000, y la anorquia congénita unilateral de 1:5.000 hombres. Se desconoce la causa, pero es probablemente heterogénea. Se ha postulado que la anorquia congénita puede deberse a un compromiso vascular espermático por torsión o traumatismo durante o después del descenso testicular.

Los lactantes con anorquia bilateral tienen micropene casi en el 50% los casos, lo que parece respaldar un origen prenatal de este trastorno.^{250,251} Los hombres con anorquia congénita suelen manifestar hipogonadismo primario prepupal con retraso de la pubertad y eunuoidismo (v. fig. 19.14), concentraciones de testosterona muy bajas, similares a las de los castrados, y concentraciones de gonadotropinas elevadas. A la exploración, no se detectan testículos palpables,

sino que suelen encontrarse epidídimos y cordones espermáticos. Las concentraciones normales de testosterona y gonadotropinas en adolescentes o adultos a los que les faltan los testículos permiten descartar el diagnóstico de anorquia congénita y deben hacernos pensar en la posibilidad de una criptorquidia bilateral, que conlleva un mayor riesgo de neoplasia maligna testicular.

Se puede realizar una prueba de estimulación con hCG para distinguir entre la anorquia congénita y la criptorquidia bilateral. En los pacientes con anorquia congénita, las concentraciones séricas de testosterona no aumentan en respuesta a la administración prolongada de hCG (p. ej., 1.000-2.000 UI tres veces por semana durante 2 semanas), mientras que la mayoría de los pacientes con criptorquidia bilateral responden a la hCG. No obstante, se ha podido observar una respuesta nula de la testosterona a la administración de hCG durante 6 semanas en hombres con criptorquidia bilateral.²⁵² Los pacientes con anorquia congénita suelen tener unas concentraciones séricas de AMH indetectables.²⁵³ La medición de las concentraciones de AMH es más sensible que la de las de testosterona, pero igualmente específica. Si la exploración clínica y las pruebas bioquímicas endocrinas no permiten distinguir entre la anorquia bilateral y la criptorquidia, puede que haya que recurrir a los estudios de imagen (p. ej., la RM) y a la laparoscopia o a la exploración quirúrgica abdominal para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento de la anorquia congénita bilateral consiste en restituir la testosterona para estimular el alargamiento del pene en los pacientes con micropene e inducir y mantener el desarrollo sexual en los chicos con retraso de la pubertad y enuncoidismo. La implantación de prótesis testiculares en el escroto puede tener utilidad psicológica y estética.

Síndrome poliglandular autoinmunitario. Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios se caracterizan por un conjunto de trastornos autoinmunitarios contra determinados órganos que afectan a muchos tejidos endocrinos y no endocrinos y se deben a la presencia de autoanticuerpos circulantes contra componentes de los tejidos. El síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1, también conocido como *poliendocrinopatía-candidiasis-displasia ectodérmica autoinmunitaria* es un trastorno autosómico recesivo muy poco frecuente que se debe a una mutación en el gen regulador autoinmunitario (*AIRE*).^{254,255} Sus características principales son: candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal primaria y presencia de trastornos autoinmunitarios, incluyendo hipogonadismo primario. El hipogonadismo primario es mucho más frecuente en las mujeres que en los hombres. En ellas, el hipogonadismo se manifiesta en forma de fracaso ovárico prematuro y aparece en el 35-70% de los casos, mientras que en los hombres aparece en el 8-28% de los casos y se manifiesta en forma de carencia androgénica y alteración de la producción espermática con concentraciones elevadas de gonadotropina sérica o de una alteración aislada de la producción espermática (azoospermia) y elevación aislada de las concentraciones de FSH.

El síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 2 es un trastorno poligénico frecuente asociado a los genes para los antígenos leucocíticos humanos DR3 y DR4.^{254,255} Se caracteriza por producir insuficiencia suprarrenal primaria autoinmunitaria, alteraciones tiroideas (enfermedad de Hashimoto o de Graves) y DM1, además de otros trastornos autoinmunitarios como hipogonadismo primario (también más frecuente en las mujeres que en los hombres). En el síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 2, el hipogonadismo primario se debe a la presencia de autoanticuerpos circulantes contra las células productoras de esteroides y con autoanticuerpos específicos contra P450 11A1 y P450 17A1 (enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol y 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa, respectivamente).

Defectos de las enzimas para la biosíntesis de la testosterona. Los hombres con defectos poco frecuentes en la 17,20-liasa/17 α -hidroxilasa, 17 β HSD/17-cetorreductasa de tipo 3 o 3 β HSD de tipo 2, por mutaciones en los genes *CYP17A1*, *HSD17B3* y *HSD3B2*, respectivamente, suelen presentar en el momento de nacer fenotipo femenino con virilización parcial o con genitales ambiguos. Sin embargo, los pacientes con defectos incompletos de esas enzimas en ocasiones presentan

fenotipo masculino con hipospadias, ginecomastia, hipogonadismo primario con carencia androgénica, que se manifiesta en forma de pubertad tardía.

Debido a que las actividades de 17,20-liasa y 17 α -hidroxilasa residen en la misma enzima, las mutaciones en *CYP17A1* suelen causar deficiencias en ambas actividades, lo que lleva a concentraciones elevadas de progesterona, corticosterona y el precursor de la aldosterona, la 11-desoxicorticosterona.²⁵⁶ En raras ocasiones, se han reportado casos de varones que presentan deficiencia aislada de 17,20-liasa con concentraciones elevadas de 17-hidroxi progesterona.²⁵⁷ Varones XY con deficiencia de 17 α -hidroxilasa pueden tener hipertensión e hipotasemia debido a la producción excesiva de 11-desoxicorticosterona, que tiene una potente actividad mineralocorticoide, así como grados variables de deficiencia de hormonas esteroides sexuales; pero la deficiencia grave de 17 α -hidroxilasa se caracteriza por un fenotipo de mujer debido a la falta de efectos de la testosterona en los conductos de Wolff. Los pacientes con deficiencia de 17 α -hidroxilasa generalmente no manifiestan insuficiencia suprarrenal debido al aumento de la producción de corticosterona precursora del cortisol que tiene actividad glucocorticoide. Los hombres con deficiencia de 17,20-liasa/17 α -hidroxilasa parcial combinada o deficiencia aislada de 17,20-liasa tienen hipogonadismo primario con niveles bajos de testosterona y concentraciones elevadas de LH y FSH (LH > FSH), y requieren tratamiento con testosterona en el momento de la pubertad.

Los pacientes con deficiencia de 17 β HSD/17-cetorreductasa de tipo 3 pueden tener genitales ambiguos y criarse como mujeres; sin embargo, en la pubertad, sus concentraciones de testosterona aumentan lo suficiente para inducir la virilización, lo que a veces requiere una reasignación de género (similar a las personas con concentraciones séricas bajas de DHT debido a la deficiencia de 5 α -reductasa).²⁵⁸ Las concentraciones séricas de testosterona están bajas o normales, pero las concentraciones de androstenediona y gonadotropinas se incrementan.

La deficiencia incompleta de 3 β HSD de tipo 2 es un trastorno poco común que puede manifestarse en adolescentes con genitales ambiguos leves, virilización retardada, ginecomastia, concentraciones bajas de testosterona, y concentraciones elevadas de LH y FSH.²⁵⁹ Las concentraciones de pregnenolona, 17-hidroxi pregnenolona y DHEA están elevadas. Ha sido reportada la virilización espontánea y la pubertad por efectos directos de altas concentraciones del andrógeno débil DHEA o por conversión de DHEA en testosterona a través de la 3 β HSD de tipo 1 (o ambos). Se ha reportado un varón eugonadal con deficiencia de 3 β HSD parcial que presentaba ginecomastia también.²⁶⁰

Mutaciones del receptor de la LH. Las mutaciones inactivadoras del receptor de la LH en varones XY generalmente causa aplasia o hipoplasia de células de Leydig. Estos pacientes suelen presentar TDS, caracterizado por un fenotipo femenino sin desarrollo mamario en la pubertad (aplasia celular de Leydig) o ambigüedad genital (hipoplasia) y criptorquidia.⁵⁸ En raras ocasiones, mutaciones que inactivan parcialmente del receptor de LH dan lugar a un fenotipo masculino con micropene, hipospadias, retraso del desarrollo sexual, subvirilización, concentraciones bajas de testosterona, producción espermática alterada y concentraciones séricas elevadas de LH. Sin embargo, suelen tener concentraciones normales de FSH. Se reportó un paciente con una mutación del receptor de LH que exhibía concentraciones normales de testosterona y espermatogénia después de estimulación con hCG, lo que sugiere que la acción de la hCG vía receptor de la LH puede disociarse de la de la LH.²⁶¹

Hiperplasia suprarrenal congénita. Los hombres adolescentes y adultos con hiperplasia suprarrenal congénita por carencia de la 21-hidroxilasa pueden desarrollar *tumores testiculares por restos suprarrenales* (TTRS) que recuerdan los tumores de células de Leydig pero no contienen cristaloides intracitoplásmicos de Reinke, que suelen identificarse (aproximadamente en el 40-50% de casos) en el análisis histológico de estos últimos.²⁶²⁻²⁶⁴ Los TTRS pueden ser grandes y fácilmente palpables, o pueden detectarse únicamente mediante ecografía testicular. Se cree que estos tumores se originan durante el período embrionario a partir de tejido suprarrenal aberrante, y res-

ponden a la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Los TTRS regresan con la terapia suprafisiológica con glucocorticoides en una dosis que suprime las concentraciones circulantes de ACTH, y pueden crecer con dosis fisiológicas de glucocorticoides.

La deficiencia de 21-hidroxilasa es un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación en el gen *CYP21A2*. Es el defecto enzimático más corriente que causa hiperplasia suprarrenal congénita. La falta de 21-hidroxilasa produce una acumulación de sustratos esteroideos (17-hidroxiprogesterona y progesterona) que da lugar a una síntesis excesiva de andrógenos suprarrenales (androstenediona, DHEA y 11-hidroxandrostenediona), que posteriormente se convierten en testosterona y 11-cetotestosterona. Además, la deficiencia de 21-hidroxilasa clásica (grave) conlleva una reducción de la síntesis de cortisol y aldosterona, lo que provoca una falta de glucocorticoides y mineralocorticoides, respectivamente, y un aumento de la secreción de ACTH (debido a una disminución de la retroalimentación negativa del cortisol). El aumento de la secreción de ACTH estimula el crecimiento de las glándulas suprarrenales, produciendo hiperplasia suprarrenal. El tratamiento con glucocorticoides reduce la secreción de ACTH, reduce la síntesis excesiva de andrógenos suprarrenales, contrarresta la insuficiencia suprarrenal clínica e impide una hiperplasia excesiva de las glándulas suprarrenales.

Una síntesis excesiva de andrógenos suprarrenales por falta de tratamiento o por un glucocorticoide inadecuado para la deficiencia de 21-hidroxilasa suprime la secreción de gonadotropinas por regulación mediante retroalimentación negativa de esteroides sexuales y causa hipogonadismo secundario.²⁶⁵ Dado que las concentraciones de andrógenos se mantienen gracias a una síntesis suprarrenal excesiva, los hombres con falta de 21-hidroxilasa pueden no manifestar carencia androgénica clínica. Sin embargo, suelen tener deterioros puntuales de la producción espermática debido a la supresión de la circulación de concentraciones de gonadotropinas (debido al aumento de la producción de esteroides sexuales suprarrenales y terapia con corticoesteroides exógenos). El tratamiento con glucocorticoides reduce la producción excesiva de andrógenos suprarrenales y generalmente restaura la secreción de gonadotropinas y normaliza la función testicular, pero dosis suprafisiológicas de glucocorticoides pueden ser necesarias para estos efectos. El tratamiento precoz con glucocorticoides puede prevenir o inducir la regresión de los tumores suprarrenales que pueden afectar la función testicular directamente o causar obstrucción mecánica de los túbulos seminíferos.²⁶²⁻²⁶⁵

Si los TTRS están presentes, la falta de supresión de ACTH circulante estimula su crecimiento, lo que a menudo da lugar a tumores muy grandes que pueden causar daño testicular irreversible.²⁶²⁻²⁶⁵ Cuando se produce el daño testicular, el paciente tendrá una producción espermática irreversiblemente deteriorada debido a la pérdida de túbulos seminíferos, y también puede tener carencia androgénica debido a la pérdida de células de Leydig. Con la supresión de ACTH circulante con tratamiento con glucocorticoides, los TTRS pueden retroceder completamente, pero los testículos dañados permanecen pequeños, y las concentraciones de testosterona en el suero y los recuentos de espermatozoides bajos. A pesar de que cantidades excesivas de terapia con glucocorticoides suprimirán la producción de ACTH y el crecimiento de TTRS, también se suprimen las gonadotropinas y la testosterona séricas, y la producción espermática.

Síndrome de Down. El síndrome de Down o trisomía 21 es una alteración cromosómica en la que aparece un cromosoma 21 extra o parte de este.²⁶⁶ Se observa en uno de cada 700-800 lactantes y es la principal causa de discapacidad intelectual en niños. El síndrome de Down se caracteriza por discapacidad intelectual moderada o grave, personalidad cariñosa, alegre y espontánea, estatura corta, rasgos faciales característicos (especialmente facies redondeada con microgenia, ojos sesgados hacia arriba y con forma de almendra que dan lugar a pliegues epicantos bilaterales, macroglosia y puente nasal aplanado), cardiopatías congénitas, hipotiroidismo primario y defectos en la mayoría de los demás sistemas corporales. Los hombres con

síndrome de Down suelen manifestar hipogonadismo primario, que se caracteriza en la mayoría de los casos por una anomalía aislada de la producción espermática con elevación normal o selectiva de las concentraciones de FSH. Al examen histológico, pueden manifestar hipoespermatozoología (reducción moderada o grave de todos los tipos de células germinales), detención de la maduración o síndrome de células de Sertoli nada más con pérdida de todas las células germinales. Con menos frecuencia, desarrollan carencia androgénica leve o moderada con concentraciones de testosterona bajas o bajas-normales y concentraciones elevadas de LH y FSH.

Síndromes genéticos complejos. En algunos casos, puede producirse hipogonadismo primario con carencia androgénica y anomalías en la producción espermática o una anomalía aislada en la producción o el funcionamiento de los espermatozoides como expresión de determinados síndromes genéticos complejos, asociados generalmente a varias anomalías o defectos congénitos y a distintas manifestaciones del desarrollo morfológico.²⁶⁷ Como ejemplos cabe citar los síndromes de Alström, de ataxia telangiectasia, de Marinesco-Sjögren, de Robinow, de Rothmund-Thomson, de Sohval-Soffer, de Weinstein, de Werner y de Wolfram.²⁶⁸⁻²⁷⁷ El síndrome de Prader-Labhart-Willi (ligado a la criptorquidia), el síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl y el de Alström son trastornos que suelen asociarse a hipogonadismo secundario, aunque en estas anomalías puede producirse también hipogonadismo primario.²⁷⁸⁻²⁸¹

Trastornos adquiridos

Castración quirúrgica bilateral y traumatismos. La castración quirúrgica bilateral produce un descenso rápido y muy marcado de las concentraciones de testosterona en cuestión de pocas horas, dando lugar a manifestaciones clínicas graves de carencia androgénica, como sofocos. Los traumatismos contusos graves de los testículos y el compromiso vascular asociado pueden provocar atrofia testicular y pérdida de su función, con carencia androgénica y alteración de la espermatogénia o una modificación aislada en la producción o el funcionamiento de los espermatozoides.

Fármacos y radiaciones ionizantes. Determinados fármacos que influyen en la síntesis de los andrógenos pueden causar carencia androgénica. El ketoconazol y la abiraterona inhiben la actividad de la 17,20-liasa y de la 17 α -hidroxilasa en dosis elevadas (> 400 mg/día y 1.000 mg/día, respectivamente) y se han empleado, combinados con otros fármacos, para reducir la síntesis de andrógenos suprarrenales y testiculares como parte del tratamiento para el cáncer de próstata.²⁸²⁻²⁸⁴ La espironolactona, un antagonista inespecífico de la aldosterona, actúa fundamentalmente como antagonista competitivo de los AR e inhibe la acción de los andrógenos.²⁸⁵ Sin embargo, en dosis elevadas inhabilita también la actividad de la 17,20-liasa y la 17 α -hidroxilasa y la biosíntesis de testosterona.^{286,287} La enzalutamida es un antagonista competitivo de los AR que inhibe también la acción posreceptora de los AR (translocación de los AR al interior del núcleo, unión de los cofactores de AR y unión al ADN) que se utiliza para tratar el cáncer de próstata resistente a la castración.²⁸⁸ La ingesta crónica excesiva de alcohol puede inhibir directamente la síntesis de testosterona, pero puede suprimir también las gonadotropinas; puede producir deficiencia nutricional o hepatopatía crónica, lo que puede contribuir a una carencia androgénica y una alteración de la producción espermática.^{289,290}

En general, dado que la espermatogénia implica una replicación celular activa, el compartimento de las células germinales es mucho más sensible a las influencias externas o ambientales (p. ej., quimioterápicos, radiaciones ionizantes) que las células de Leydig. La exposición a esos agentes suele provocar hipogonadismo primario, que se caracteriza por una alteración aislada de la producción o la función de los espermatozoides y unas concentraciones de FSH elevadas. Sin embargo, una lesión testicular grave como consecuencia de esos agentes puede causar disfunción o daño de las células de Leydig, con la consiguiente carencia androgénica y alteración de la producción espermática, así como un aumento de las concentraciones de LH y FSH (FSH > LH).

Los regímenes de quimioterapia combinada que incluyen alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, ifosfamida, procarbamina, busulfano, clorambucilo), como aquellos que se utilizan para tratar la leucemia y los linfomas de Hodgkin y no hodgkiniano, o el uso de alquilantes como la ciclofosfamida para tratar los trastornos reumáticos sistémicos, son especialmente tóxicos para los testículos y pueden causar carencia androgénica hasta en un 20% de los pacientes.^{291,292} La quimioterapia en dosis elevadas y la radiación corporal total antes de un trasplante de médula ósea pueden causar también carencia androgénica en una proporción importante de los pacientes hombres. Por el contrario, en los que sufren cáncer testicular que se someten a quimioterapia combinada a base de derivados del platino (junto con orquiectomía unilateral y, a menudo, radioterapia), la prevalencia de carencia androgénica (generalmente leve) con unas concentraciones de testosterona ligeramente bajas o bajas-normales y unas concentraciones de LH elevadas es relativamente baja.²⁹²

Normalmente, la exposición de los testículos a las radiaciones ionizantes suprime la espermatogonia en relación directa con las dosis empleadas, y en dosis superiores a 600-800 cGy puede comprometer la función de las células de Leydig y reducir la síntesis de testosterona.^{16,293,294}

Se han establecido guías de práctica clínica por varios grupos para la vigilancia continua de la toxicidad testicular en niños y adultos jóvenes supervivientes de cáncer.^{295,296}

Orquitis. Las infecciones virales de los testículos pueden causar atrofia testicular, alteraciones de la producción espermática y, en los casos graves, carencia androgénica. La *orquitis de las paperas* era muy frecuente antes de la aparición de la vacuna contra el sarampión/parotiditis/rubéola en 1968, y después de esta fecha las tasas de las paperas disminuyeron extensamente.^{297,298} Porque algunas personas temen los posibles efectos secundarios de las vacunas, ha habido un resurgimiento de las paperas y la orquitis en adolescentes y adultos jóvenes. La orquitis prepuberal por paperas es muy poco frecuente y no se asocia a disfunción testicular posterior. La orquitis representa la complicación más frecuente de las paperas en adolescentes y adultos; suele provocar daños permanentes en los túbulos seminíferos, alteraciones en la espermatogonia y, en los casos graves, fallo de las células de Leydig y carencia androgénica.

Las paperas suelen manifestarse con cefaleas, fiebre y malestar, seguidos de hinchazón parotídea unilateral o bilateral debida a la parotiditis.^{297,298} Aproximadamente 10 días o hasta 6 semanas después del comienzo de la parotiditis, se producen dolor e hinchazón testiculares, que pueden ser subclínicos hasta en un 50% de los casos. La orquitis se acompaña de epididimitis en el 85% de los casos. La orquitis de las paperas suele ser unilateral, aunque puede ser bilateral en el 15% de los casos en adolescentes y en el 30% de los de adultos jóvenes. Incluso cuando la orquitis es clínicamente unilateral, pueden producirse cambios degenerativos en el testículo aparentemente ileso. Las células germinales se desprenden como consecuencia de la infección aguda, la inflamación y la isquemia causada por la presión inducida por la hinchazón de los testículos dentro de la túnica albugínea. Tras la fase aguda, se produce una fibrosis de los túbulos seminíferos y posteriormente una atrofia testicular (30-50% de los casos) durante los meses posteriores, que altera la espermatogonia en el 25-40% de los casos. En los pacientes graves se puede administrar prednisona para reducir la inflamación y la hinchazón asociadas a la orquitis de las paperas, aunque este tratamiento no previene los daños testiculares.

La *infección por el VIH no tratada o tratada de forma inadecuada* puede causar supresión gonadótropa e hipogonadismo secundario, especialmente cuando se acompaña de emaciación y trastornos sistémicos. No obstante, en el 20-30% de los casos la infección por el VIH produce hipogonadismo primario caracterizado por concentraciones de testosterona reducidas y de gonadotropinas elevadas. La causa del hipogonadismo primario es la orquitis provocada por la infección testicular por el VIH, o secundaria a una infección oportunista (p. ej., por citomegalovirus [CMV], *Mycobacterium avium intracellulare*,

Toxoplasma gondii) como consecuencia de la inmunodepresión del paciente.^{299,300}

Otras causas de orquitis infecciosa que suelen acompañarse de epididimitis son las infecciones por ecovirus y arbovirus o la coriomeningitis linfocítica; la gonorrea o las infecciones por *Chlamydia* en adultos jóvenes y por microorganismos patógenos urinarios como *Escherichia coli* en hombres mayores; la lepra y la tuberculosis; la brucelosis, el muermo y la sífilis; e infecciones parasitarias como la filariasis y la bilharziasis.^{299,301}

Trastornos sistémicos

Las bajas concentraciones séricas de testosterona que se acompañan de signos y síntomas de carencia androgénica se asocian habitualmente a enfermedades crónicas del hígado, el riñón, el corazón y los pulmones.^{4,5} En estos casos, la causa subyacente del hipogonadismo clínico y bioquímico es compleja y multifactorial. El propio trastorno, las complicaciones asociadas, el compromiso nutricional y los fármacos usados para tratar el proceso pueden contribuir a las manifestaciones clínicas de carencia androgénica o llevar a confusión, y también pueden suprimir la síntesis de gonadotropinas y testosterona, interviniendo también de ese modo en su etiología. Los trastornos sistémicos crónicos suelen afectar a la función testicular e hipotalámico-hipofisaria y causar hipogonadismo primario y secundario combinado. Sin embargo, en la práctica clínica la medición de las concentraciones de gonadotropinas suele indicar un hipogonadismo predominantemente primario (es decir, gonadotropinas elevadas) o secundario (es decir, gonadotropinas normales o bajas). No se han evaluado los efectos beneficiosos y los riesgos del tratamiento con testosterona en pacientes con estos trastornos sistémicos en estudios controlados, aleatorizados a largo plazo.

Hepatopatías crónicas. En los hombres con hepatopatías crónicas de cualquier etiología (y especialmente en aquellos con cirrosis o insuficiencia hepáticas) es frecuente observar disfunción sexual, ginecomastia y atrofia testicular que altera la producción androgénica y espermática en el 50-75% de estos pacientes.^{4,5,302-304} Las concentraciones de testosterona total pueden ser bajas, aunque a menudo son normales o altas-normales, debido a que las de SHBG aumentan considerablemente con la cirrosis y la hepatitis activa crónica. Por consiguiente, para valorar la carencia androgénica hay que emplear métodos muy exactos para medir la testosterona libre o biodisponible. Las concentraciones de testosterona libre y biodisponible suelen ser bajas, y las concentraciones de LH suelen ser elevadas o altas-normales en los pacientes con cirrosis hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh).

Las concentraciones de estrógenos (estrón y estradiol) suelen ser elevadas debido a un aumento de la síntesis (p. ej., inducida por el exceso de alcohol) y a una menor depuración de los andrógenos suprarrenales (p. ej., androstenediona), que proporcionan mayores cantidades de sustrato para la aromatización de los andrógenos a estrógenos. Las altas concentraciones de estrógenos contribuyen al desarrollo de ginecomastia (cociente estrógenos/andrógenos elevado), eritema palmar y arañas vasculares, y a un aumento de las concentraciones de prolactina. El tratamiento de la ascitis y el edema con espironolactona puede reducir aún más las concentraciones de testosterona y bloquear la acción androgénica, contribuyendo a la ginecomastia y a otras manifestaciones de carencia androgénica. Las concentraciones séricas de FSH y LH pueden menguar debido a las altas concentraciones de estrógenos y prolactina y a la malnutrición que muestran habitualmente los hombres con cirrosis e insuficiencia hepáticas; estos factores pueden contribuir a producir un patrón hormonal más coherente con el hipogonadismo secundario en algunos hombres. Aproximadamente el 30-50% de los que sufren hepatopatías crónicas desarrollan oligozoospermia o azoospermia asociadas a anomalías en la motilidad y el aspecto morfológico de los espermatozoides.

El tratamiento de la carencia androgénica con testosterona suele ser bien tolerado, aunque en ocasiones puede agravar la ginecomastia y a veces puede incrementar el edema y la ascitis al favorecer la retención de líquidos. Un ensayo clínico preliminar doble ciego, aleatorizado,

controlado con placebo de 12 meses en hombres con cirrosis hepática encontró que la testosterona mejora la masa corporal magra y ósea, reduce la masa grasa, y mejora las concentraciones de hemoglobina y hemoglobina A_{1c}.³⁰⁵ Como para prevenir el rechazo se emplean inmunodepresores como la prednisona y la ciclosporina, el trasplante de hígado solo revierte parcialmente el hipogonadismo asociado a las hepatopatías crónicas.^{302,306}

Nefropatías crónicas. Las nefropatías crónicas terminales producen habitualmente hipogonadismo combinado primario y secundario, que da lugar a carencia androgénica y alteraciones de la producción espermática en el 50-60% de los pacientes afectados.^{4,5,307} Las concentraciones séricas de testosterona son bajas, y las de LH y FSH están elevadas, debido en gran parte a la marcada disminución de la depuración renal de las gonadotropinas y al aumento de la secreción como consecuencia de la reducción de la retroalimentación negativa. Las concentraciones de SHBG no suelen alterarse en las nefropatías crónicas a menos que se produzca un síndrome nefrótico, en cuyo caso las concentraciones de SHBG (y, por consiguiente, de testosterona total) pueden disminuir. En este último caso, hay que medir la testosterona libre o biodisponible para valorar una posible carencia androgénica. La producción espermática está alterada, y disminuyen la motilidad y el porcentaje de espermatozoides con un aspecto morfológico normal. Las células de Leydig responden peor a la administración de hCG, de conformidad con la disfunción testicular primaria. Varían la frecuencia y la amplitud de la secreción pulsátil de LH, lo que parece indicar que también está alterada la función hipotalámico-hipofisaria. La hiperprolactinemia, la carencia nutricional relativa, la uremia, el estado proinflamatorio, los trastornos concomitantes que suprimen secundariamente las gonadotropinas y la carencia de cinc (que altera la función testicular) pueden contribuir a la disfunción testicular en los hombres con nefropatías crónicas.

No se han realizado ensayos controlados aleatorizados que evalúen la evolución clínica a largo plazo de los beneficios y riesgos del tratamiento con testosterona.³⁰⁸ La testosterona y la producción espermática no mejoran con la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.^{307,309} El trasplante renal con éxito suele normalizar prácticamente la testosterona y la producción espermática, aunque la inmunodepresión mediante inhibidores de la rapamicina (p. ej., sirolímús) pueden anular ligeramente la función testicular.^{307,310,311}

Envejecimiento. A partir de los 40 años de edad se observa un declive gradual y progresivo de las concentraciones de testosterona total (aproximadamente un 1% anual), de manera que una proporción cada vez mayor de hombres de edad avanzada presentan concentraciones séricas de testosterona reducidas, en cifras de hipogonadismo.³¹²⁻³¹⁴ Dado que las concentraciones de SHBG aumentan con la edad, las de testosterona libre y biodisponible disminuyen más rápidamente incluso (2-3% anual). También menguan con la edad la producción diaria de espermatozoides, su motilidad, el porcentaje de estos con morfología normal, el número de células de Sertoli y las concentraciones de inhibina B.¹⁴⁴ Descienden el número de células de Leydig y la síntesis de testosterona en respuesta a la estimulación por la hCG, lo que concuerda con una disfunción testicular primaria.¹⁴⁴ Los hombres mayores mantienen una variación circadiana en la concentración de testosterona, aunque es menos marcada.⁶⁴ Por otra parte, la secreción pulsátil de LH es más irregular y desordenada y los pulsos de LH tienen menos amplitud en los hombres mayores que en los más jóvenes. La administración pulsátil de GnRH normaliza la secreción pulsátil de LH pero no la secreción de testosterona, lo que concuerda con una alteración de la secreción hipotalámica de GnRH combinada con un defecto primario en la síntesis testicular de testosterona.^{315,316}

Las concentraciones séricas de LH y FSH aumentan con la edad (aproximadamente un 1-2% anual), pero no suelen subir por encima del intervalo normal hasta una edad muy avanzada (> 70 años).^{312-314,317} Debido a ello, el perfil hormonal asociado al envejecimiento que se observa con mayor frecuencia en hombres de mediana o avanzada edad es el de unas concentraciones bajas de testosterona pero norma-

les de LH y FSH, características de un hipogonadismo secundario; se cree que la supresión de las gonadotropinas está relacionada en gran medida con las comorbilidades relacionadas con la edad (p. ej., obesidad, enfermedades y medicamentos). Las gonadotropinas siguen aumentando conforme van envejeciendo los hombres. En los hombres de edad muy avanzada, especialmente a partir de los 70 años, es más frecuente observar un patrón hormonal de concentraciones bajas de testosterona y elevadas de LH y FSH, correspondientes a un hipogonadismo primario.

Al envejecer, los hombres pueden desarrollar insuficiencia orgánica crónica o alteraciones sistémicas, toman un número cada vez mayor de fármacos y desarrollan carencia nutricional o síndromes de emaciación que se asocian a unas concentraciones reducidas de testosterona.³¹⁸ Es probable que estos procesos concomitantes contribuyan a la disminución de la testosterona y el hipogonadismo clínico asociados al envejecimiento en los hombres. Por el contrario, el descenso de las concentraciones de testosterona como consecuencia de la edad puede contribuir a la propensión al hipogonadismo clínico observado en estas circunstancias, o a su gravedad.

En los hombres de mediana o avanzada edad que viven en la comunidad, la prevalencia de las concentraciones bajas de testosterona aumentó del 12% en los de 50 años hasta el 48% entre los de 80 años o más.³¹³ Sin embargo, la prevalencia de la *carencia androgénica clínica* (es decir, signos y síntomas característicos de una carencia androgénica y unas concentraciones bajas de testosterona) fue del 6-9% y aumentó con la edad, alcanzando un porcentaje del 18-23% entre los de 70 años.^{196,197} Al aplicar unos criterios más rigurosos a la hora de diagnosticar la carencia androgénica asociada al envejecimiento (tres síntomas sexuales y una concentración baja de testosterona definida como hipogonadismo de comienzo tardío), la prevalencia fue del 2% y aumentó igualmente con la edad, llegando al 5% en los hombres de 70 años.¹⁹⁸

El declive en las concentraciones de testosterona junto con el envejecimiento produce alteraciones en las funciones corporales que podrían atribuirse a la carencia androgénica,¹⁴⁴ como disminución de la masa y la fuerza musculares acompañada de una reducción del rendimiento y la capacidad funcional física; disminución de la DMO y aumento del riesgo de osteoporosis y fracturas; aumento de la grasa corporal; reducción de la función y la actividad sexuales, con disminución de la libido y disfunción eréctil; declive de la vitalidad, la energía, el estado de ánimo y la función cognitiva; y alteraciones en la calidad del sueño. Se observan cambios similares en hombres más jóvenes con hipogonadismo, que mejoran tras el tratamiento con testosterona, lo que plantea la posibilidad de que el declive de las concentraciones de testosterona que se produce con el envejecimiento pueda contribuir a estos cambios en las funciones corporales asociados a la edad.

Estudios previos de corta duración (hasta 3 años), relativamente reducidos, de tratamiento con testosterona en grupos heterogéneos de hombres mayores con concentraciones de testosterona bajas o bajas-normales, sin importar la posible presencia de signos o síntomas de carencia androgénica, han proporcionado resultados contradictorios. En la mayoría de ellos, el tratamiento con testosterona ha tenido efectos beneficiosos sobre la composición corporal, con un aumento de la masa magra o muscular y una disminución de la masa adiposa, pero efectos menos constantes sobre la fuerza y el rendimiento muscular, la DMO, la función sexual y cognitiva, y la vitalidad. El único efecto adverso observado en estos estudios ha sido una eritrocitosis excesiva en algunos.

Los Testosterona Trials fueron siete estudios coordinados, doble ciego, controlados con placebo, con asignación por minimización, que evaluaron los efectos a corto plazo del tratamiento con testosterona durante 1 año en la función sexual, la función física, la vitalidad, la función cognitiva, la densidad ósea, la anemia y el volumen de placa de la arteria coronaria en un gran número (788) de hombres mayores (edad promedio de 72 años) con hipogonadismo inequívoco (síntomas y signos de libido baja, dificultad para caminar y velocidad lenta al caminar y/o baja energía, así como dos concentraciones matutinas de

testosterona < 275 ng/dl) sin otra razón aparente más que la edad. Comparado con placebo, el tratamiento con testosterona durante 1 año, que elevó la testosterona a concentraciones en el rango medio normal para hombres jóvenes, mejoró la función sexual (actividad sexual, libido y disfunción eréctil), la anemia y la hemoglobina, la DMO, la estimación de la fuerza ósea; mejoró ligeramente la distancia al caminar, el estado de ánimo y los síntomas depresivos, y no mejoró varios dominios de función cognitiva y vitalidad. Además, el tratamiento con testosterona causó eritrocitosis (concentración de hemoglobina > 17,5 g/dl) y un aumento de la concentración de PSA de más de 1 ng/ml en un pequeño número de hombres, y aumento del volumen de la placa arterial coronaria no calcificada en la angiografía por TC. No hubo diferencia en los síntomas urinarios inferiores o en los eventos adversos cardiovasculares o de próstata en los hombres tratados con testosterona y en los tratados con placebo (aunque los Testosterone Trials tenían poca potencia para los últimos resultados).^{162,319-323}

En estudios previos de tratamiento con testosterona en hombres mayores de salud frágil con concentraciones bajas de testosterona se han observado efectos beneficiosos sobre la fuerza muscular y el rendimiento físico, aunque se produjo un aumento de acontecimientos adversos cardiovasculares autorreportados en un pequeño estudio pero no en otro similar.^{324,325} Los metaanálisis de experiencias de tratamiento con testosterona³²⁶⁻³²⁸ y estudios farmacoepidemiológicos para evaluar los acontecimientos cardiovasculares asociados al procedimiento con testosterona³²⁹⁻³³⁷ han arrojado también resultados contrapuestos. Los metaanálisis de los ensayos de tratamiento con testosterona, aunque sin el poder estadístico suficiente, no encontraron riesgo de cáncer de próstata,³³⁸ y los estudios de farmacoepidemiología han sido inconsistentes, mostrando ningún riesgo o posiblemente un mayor riesgo de cáncer de próstata de bajo grado y agresivo de alto grado con tratamiento con testosterona.^{337,339-342}

Se necesitan estudios aleatorizados, de mayor envergadura, a largo plazo, para determinar el balance entre las ventajas clínicas (p. ej., relacionadas con la fragilidad y las fracturas) y los riesgos (especialmente en relación con el cáncer de próstata y las enfermedades cardiovasculares [ECV]) del tratamiento con testosterona en hombres mayores. Mientras no dispongamos de los resultados de estos análisis, únicamente debemos considerar la posibilidad de utilizar este procedimiento en hombres mayores con manifestaciones clínicamente significativas de carencia androgénica (p. ej., disminución de la libido y anemia) o concentraciones séricas de testosterona inequívocamente bajas, y solo después de explicar minuciosamente las incertidumbres en relación con los riesgos y las ventajas a largo plazo del tratamiento.¹¹⁶

Otros trastornos sistémicos. Hasta un 20% de los hombres con *neoplasias malignas*, como enfermedad de Hodgkin avanzada o cáncer testicular, desarrollan hipogonadismo primario con concentraciones bajas de testosterona o elevadas de LH (o ambas cosas) antes de la quimioterapia gonadotóxica y la radioterapia.³⁴³⁻³⁴⁵ Es más frecuente observar alteraciones de la producción espermática, aproximadamente en el 30-50% de los hombres con enfermedad de Hodgkin o cáncer testicular antes del tratamiento. Se desconoce el mecanismo de la disfunción gonadal previa a este.

La *anemia drepanocítica* es un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación puntual en la cadena de la β -globulina. Produce una hemoglobina anormal (hemoglobina S) que polimeriza y da lugar a la formación de eritrocitos falciformes, rígidos y frágiles. La enfermedad se caracteriza por episodios recurrentes de vasooclusión dolorosa en diferentes órganos debidos a la trombosis, la isquemia y el infarto, y a la hemólisis. La anemia drepanocítica es un trastorno frecuente, que afecta aproximadamente a uno de cada 700 lactantes afroamericanos. La anemia drepanocítica puede causar hipogonadismo primario, caracterizado por unas concentraciones de testosterona bajas o bajas-normales, manifestaciones clínicas de carencia androgénica, atrofia testicular y alteración de la espermatogénia, y concentraciones elevadas de gonadotropinas, debido posiblemente a los repetidos infartos y episodios vasooclusivos testiculares.³⁴⁶⁻³⁴⁸ El tratamiento con hidroxiurea

y posiblemente la carencia de cinc pueden contribuir a las alteraciones de la espermatogénia. Los hombres con anemia drepanocítica pueden experimentar priapismo por vasooclusión peniana, y el restablecimiento de la libido tras el tratamiento del hipogonadismo con testosterona puede precipitar esos episodios.

En los primeros meses o el año inmediatamente posteriores a una *lesión medular*, disminuyen las concentraciones de testosterona y la producción espermática, y las gonadotropinas suelen ser normales. Sin embargo, en algunos hombres pueden aumentar las concentraciones de LH o FSH en presencia de unas concentraciones de testosterona bajas o bajas-normales, lo que concuerda con un posible hipogonadismo primario.³⁴⁹ Algunos hombres muestran niveles bajos de testosterona y concentraciones elevadas de gonadotropinas crónicamente después de lesiones de la médula espinal.³⁵⁰⁻³⁵² Pueden ser causados por hiperprolactinemia asociada con medicamentos, así como por deficiencia nutricional, apnea obstructiva del sueño o comorbilidades asociadas con las lesiones crónicas de la médula espinal. En la biopsia testicular se han observado alteraciones de la espermatogénia en un 40% de los hombres con lesión medular, aproximadamente, pero casi en el 90% de los casos existen espermatozoides maduros que se podrían emplear para la TESE y la IICE.³⁵³

Las *vasculitis* (p. ej., panarteritis nudosa, polivascularitis granulomatosa, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Behçet) o los *trastornos infiltrantes* (p. ej., amiloidosis sistémica) que afectan a ambos testículos pueden causar lesiones testiculares y requerir una orquiectomía, lo que produce carencia androgénica y supresión de la producción espermática.³⁵⁴⁻³⁵⁶

Anomalías aisladas de la producción o la función de los espermatozoides

Trastornos congénitos o del desarrollo

Como ya hemos explicado anteriormente, la criptorquidia, la distrofia miotónica y el síndrome de Down se manifiestan muy frecuentemente en forma de hipogonadismo primario caracterizado por una alteración aislada de la producción espermática sin carencia androgénica y un aumento selectivo de las concentraciones de FSH. En los hombres en los que no resulta tan afectada la espermatogénia, las concentraciones séricas de gonadotropinas son normales, pero es más correcto considerar que estos tienen hipogonadismo primario con una anomalía aislada de la producción espermática, ya que se ha comprobado que el tratamiento con gonadotropinas no mejora la fertilidad.

Varicocele

Un varicocele es una dilatación del plexo venoso pampiniforme que rodea el cordón espermático dentro del escroto. Se debe al flujo retrógrado de la sangre hacia la vena espermática interna, generalmente por la existencia de válvulas defectuosas o la ausencia de estas en las venas espermáticas o, en contadas ocasiones, por una obstrucción del drenaje venoso normal a causa de una compresión venosa extrínseca o intrínseca (p. ej., por un tumor). Suele aparecer en el lado izquierdo y es asintomático en la mayoría de los casos. Se observan varicoceles en el 10-15% de los hombres de la población general y con más frecuencia en hombres infértiles (hasta en un 30-40%).^{192,357}

No está muy clara la relación que existe entre los varicoceles y las anomalías de la producción espermática y la infertilidad.^{192,357} Aproximadamente el 50% de los hombres que tienen un varicocele muestran unos resultados normales en los análisis de semen, y la mayoría de los que tienen un varicocele son fértiles. Los que padecen un varicocele grande e infertilidad suelen tener un menor número de espermatozoides con motilidad reducida y un mayor número de formas anormales (p. ej., espermatozoides de cabeza troncocónica o amorfa), pero estas anomalías no son específicas del varicocele. El varicocele es doloroso en el 2-10% de los hombres con infertilidad. El tamaño de los testículos y las concentraciones séricas de testosterona, LH y FSH son habitualmente normales, aunque puede haber una elevación aislada de la FSH sérica en hombres con disminución de la espermatogénia. La

biopsia testicular de los hombres con varicocele y parámetros seminales anormales revela un amplio espectro de hallazgos histopatológicos, como hipoespermatozoides, interrupción de la maduración e histología de células de Sertoli nada más.

No está muy claro si la ligadura de un varicocele mejora la fertilidad en los hombres infértiles. En estudios controlados para investigar la eficacia de la ligadura de los varicoceles no se ha podido demostrar que esta mejore la fertilidad. No obstante, esos estudios han sido en la mayoría de los casos de tamaño reducido, heterogéneos y de escasa calidad. Un pequeño número de estudios controlados en hombres infértiles con varicocele palpable y al menos un parámetro seminal anormal parece indicar que la ligadura del varicocele permite mejorar la tasa de embarazos espontáneos. Algunas organizaciones han recomendado la ligadura quirúrgica en hombres infértiles con un varicocele grande y palpable y un análisis anormal de líquido seminal.^{192,357}

Microdeleciones del cromosoma Y. Las microdeleciones del cromosoma Yq (el brazo largo del cromosoma Y) representan la principal causa genética de alteración de la producción espermática y de infertilidad masculina. Se detectan en el 5-10% de los hombres con oligozoospermia grave y en el 10-15% de los que presentan azoospermia.¹⁸¹ Como hemos explicado anteriormente, se han identificado microdeleciones en tres regiones del brazo largo del cromosoma Y^{181,182,358} (fig. 19.27).

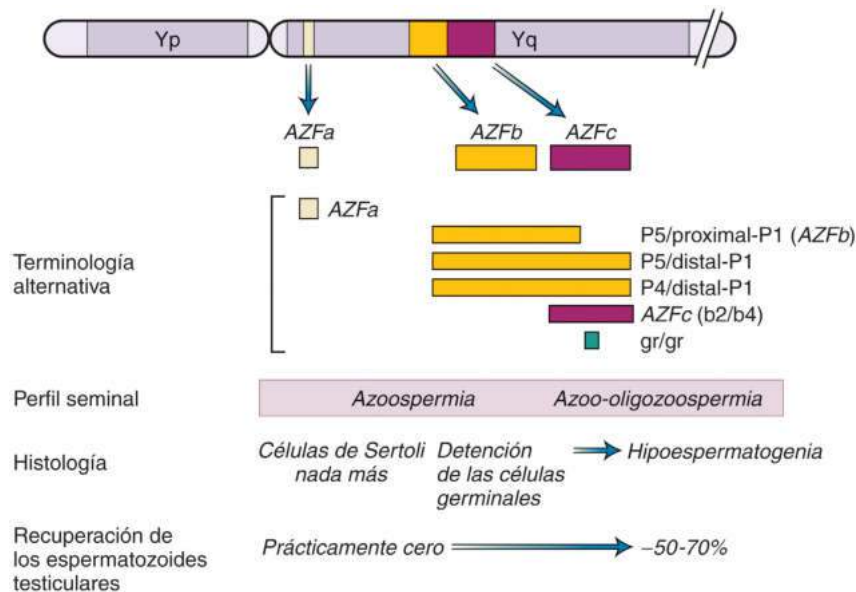
Las microdeleciones en la región *AZFa*, que contiene los genes *DDX3Y* y *USP9TY* (peptidasa específica de la ubiquitina, ligada al cromosoma Y) suelen producir azoospermia e histología de células de Sertoli nada más. Las microdeleciones en la región *AZFb*, que contiene múltiples copias de los genes *RBMY* y *PRY* (similar a *PTPM13*, ligado al cromosoma Y) suelen producir oligozoospermia marcada y detención de las células germinales en la fase de espermatocito primario paquitenio, y en ocasiones hipoespermatozoides. Las microdeleciones en la región *AZFc* que contiene el gen *DAZ* (suprimido en la azoospermia) y en la que se ubica la mayoría de las microdeleciones del cromosoma Y, suelen producir detención de las células germinales en la fase de espermátida o hipoespermatozoides con presencia de algunas espermátidas

maduras. Se observan microdeleciones en *AZFc* aproximadamente en el 12% de los hombres con azoospermia no obstructiva y en el 6% de los que tienen oligozoospermia grave. Las microdeleciones simultáneas en las regiones *AZFb* y *AZFc* suelen producir azoospermia e histología de células de Sertoli nada más.

Se debe considerar la posibilidad de un análisis para detectar microdeleciones en Yq en aquellas parejas que contemplan la opción de la IICE, ya que se ha comprobado que esas microdeleciones se transmiten a la descendencia masculina con la IICE.¹⁸¹ Si se utiliza la IICE en hombres con microdeleciones del cromosoma Y, hay que considerar la posibilidad de asesorarles genéticamente y de realizar nuevas pruebas preimplantación o prenatales.

Síndrome de células de Sertoli nada más (aplasia de células germinales). El síndrome de células de Sertoli nada más, o aplasia de células germinales, constituye un diagnóstico histológico poco frecuente en el que los túbulos seminíferos carecen totalmente de células germinales y están revestidos únicamente por células de Sertoli con escasa o nula fibrosis o hialinización.³⁵⁹ Los hombres con este trastorno son infértiles, demuestran una androgenización normal, y tienen unos testículos moderadamente pequeños (10-20 ml de volumen), azoospermia, concentraciones normales de testosterona y de LH, y un aumento selectivo de las concentraciones de FSH (lo que indica una grave disfunción de los túbulos seminíferos).³⁶⁰ En ocasiones, las concentraciones de LH están ligeramente elevadas y la testosterona responde menos a la estimulación con hCG, lo que parece indicar una disfunción leve de las células de Leydig.

Se desconoce la causa de este síndrome, aunque se cree que se debe a una ausencia congénita de células germinales por un fallo en la migración de los gonocitos. Sin embargo, en algunas familias existen células germinales antes de la pubertad pero se pierden posteriormente durante o después de la pubertad. Como hemos explicado anteriormente, una histología de células de Sertoli nada más puede asociarse a microdeleciones en el brazo largo del cromosoma Y en las regiones *AZF*.³⁶¹ Los graves daños y la pérdida de células germinales que se observan en el



• **Figura 19.27** Diagrama esquemático de los brazos corto (Yp) y largo (Yq) del cromosoma Y humano. Las deleciones en determinadas regiones de Yq, específicamente en las regiones del factor de azoospermia (AZF), se asocian a defectos graves de la producción espermática. Las microdeleciones en la región *AZFa* suelen asociarse a azoospermia e histología de células de Sertoli nada más. Las microdeleciones afectan en la mayoría de los casos a la región *AZFc* y pueden asociarse a oligozoospermia intensa o azoospermia. No obstante, incluso en caso de oligozoospermia o azoospermia, en la mitad de los pacientes se pueden recuperar espermatozoides mediante biopsia y extracción espermática testicular para usarlos en inyección espermática intracitoplásmica. (Tomado de McLachlan RI, O'Bryan MK. Clinical review: state of the art for genetic testing of infertile men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1013-1024.)

síndrome de Klinefelter, la orquitis de las paperas, la criptorquidia, y la exposición a radiaciones ionizantes o a fármacos alquilantes pueden dar lugar a unos túbulos seminíferos revestidos únicamente por células de Sertoli. No obstante, en estos casos de síndrome adquirido de células de Sertoli nada más suele observarse una extensa esclerosis o hialinización de los túbulos seminíferos, y los testículos suelen ser más pequeños. La infertilidad es irreversible en el síndrome congénito de células de Sertoli nada más, pero puede ser reversible con el paso del tiempo en algunos casos de síndrome adquirido de células de Sertoli nada más.

Discinesia ciliar primaria (síndrome de cilios inmóviles). La discinesia ciliar primaria, o síndrome de cilios inmóviles, es un trastorno genético autosómico recesivo, heterogéneo y poco frecuente, que afecta a los cilios. Se caracteriza fundamentalmente por infecciones respiratorias recurrentes (sinusitis y bronquitis) que favorecen el desarrollo de bronquiectasias, como consecuencia de una menor limpieza mucociliar por discinesia de los cilios de las vías respiratorias, y produce infertilidad por astenozoospermia (espermatozoides inmóviles o con escasa movilidad) a causa de un menor movimiento de la cola de los espermatozoides.^{28,362} En la mitad de los casos, la discinesia ciliar primaria se asocia a *situs inversus* y recibe el nombre de *síndrome de Kartagener*. Algunos hombres muestran anomalías en la motilidad espermática sin alteraciones de las vías respiratorias.

Los pacientes con discinesia ciliar primaria y motilidad espermática alterada presentan anomalías estructurales del axonema, el citoesqueleto microtubular del flagelo espermático, especialmente en los brazos de dineína (complejos de proteínas motoras). Casi todos los hombres con discinesia ciliar primaria sufren mutaciones en los genes que codifican la cadena pesada del axonema de la dineína 5 (*DNAH5*), la cadena intermedia de la dineína 1 (*DNAH1*) o la cadena pesada del axonema de la dineína 11 (*DNAH11*). Estos pacientes manifiestan infertilidad y una anomalía aislada de la motilidad espermática con un número de espermatozoides y una estructura morfológica normales y unas concentraciones normales de testosterona y gonadotropinas.

Mutaciones en los receptores para la FSH. Se han descrito en algunos hombres mutaciones inactivadoras de los receptores para la FSH.^{58,86} A diferencia de lo que sucede en las mujeres con mutaciones en los receptores para la FSH, que desarrollan amenorrea primaria e infertilidad, los hombres muestran una presentación más variable. Ciertos pacientes tienen oligozoospermia grave, mientras que otros tienen oligozoospermia moderada o unas concentraciones normales de espermatozoides con un aspecto morfológico anormal, y algunos demuestran una fertilidad normal. Las concentraciones séricas de testosterona son normales, las de FSH están elevadas y las de LH son ligeramente superiores a las normales. Es posible que la síntesis normal de testosterona en los testículos contribuya a la persistencia de la espermatogénia y la infertilidad en ausencia de la acción de la FSH.

Trastornos adquiridos

Dado que la función de los túbulos seminíferos está más expuesta a posibles daños que la de las células de Leydig, la mayoría de los hombres con hipogonadismo primario causado por quimioterápicos, radiaciones ionizantes u orquitis por paperas u otras infecciones manifiestan una alteración aislada de la producción espermática sin carencia androgénica.

Los *agentes alquilantes* (p. ej., ciclofosfamida, ifosfamida, procarbazona, busulfano, clorambucilo) que se emplean en regímenes de quimioterapia combinada para tratar el linfoma y la leucemia provocan casi siempre una azoospermia que se recupera al cabo de 5 años hasta en dos tercios de los hombres.^{291,363-365} El efecto de la ciclofosfamida depende de la dosis, y es probable que dosis acumulativas de ciclofosfamida de 10 g/m² para una neoplasia maligna provoquen oligozoospermia marcada o azoospermia, que puede ser irreversible.³⁶⁵ La quimioterapia en dosis elevadas y la radiación corporal total que se administran antes de un trasplante de médula ósea suelen causar daños irreversibles en las células germinales, con azoospermia u oligozoospermia grave y concentraciones elevadas de FSH. La producción espermática cesa

inicialmente en los hombres con tumores testiculares que se someten a quimioterapia combinada a base de compuestos de platino, a una orquiectomía unilateral, y a menudo tras la radioterapia.²⁹² No obstante, la producción espermática se recupera al cabo de 5 años en el 80% de los hombres. Antes de iniciar la quimioterapia, hay que ofrecer la posibilidad de criopreservar esperma para su uso posterior en IUI, FIV o IICE a todos aquellos hombres que deseen ser fértiles en el futuro. Los métodos utilizados para suprimir las gonadotropinas mediante la administración de agonistas de la GnRH o de testosterona exógena no han permitido prevenir de forma uniforme los daños que provoca la quimioterapia en las células germinales.

El metotrexato y la sulfasalacina pueden causar oligozoospermia, reducir la movilidad espermática y contribuir a la infertilidad.^{366,367} Los procesos de la espermatogénia humana, y en particular las espermatogonias, son muy sensibles a los efectos de la exposición a las radiaciones ionizantes.^{16,293,294} Dosis de rayos X de tan solo 15 cGy pueden suprimir temporalmente la producción espermática. El tiempo necesario para que se recupere la espermatogénia tras la exposición a los rayos X depende de la dosis. Para que el número de espermatozoides vuelva a los valores iniciales se requieren 9-18 meses tras la exposición a 100 cGy o menos, y hasta 5 años tras la exposición a 400-600 cGy. Aunque las células de Leydig son más resistentes a las radiaciones ionizantes, una dosis de rayos X superior a 800 cGy puede provocar daños en estas y carencia androgénica. Como en el caso de la quimioterapia, la conservación de espermatozoides en bancos de esperma antes de la radioterapia para su uso posterior en la TRA ofrece la esperanza para una fertilidad posterior.

Un *traumatismo térmico* prolongado y repetido (p. ej., por exceso de baños de agua caliente) en los testículos puede suprimir la producción espermática de forma pasajera.^{368,369} Además, varios productos químicos usados en la industria y los laboratorios han sido señalados como toxinas directas para los testículos. Como ejemplos de *toxinas medioambientales* cabe citar el disulfuro de carbono, un disolvente empleado en la fabricación del rayón; el dibromocloropropano, un insecticida; el plomo; el óxido de deuterio; el etilenglicol; el cadmio; la fluoroacetamida; los nitrofuranos; los dinitropirroles; las diaminas, y la α -clorhidrina.³⁷⁰ Por otra parte, se ha postulado que agentes medioambientales o xenobióticos como los ftalatos actúan como antiandrógenos o estrógenos, alterando la función reproductiva; estas sustancias han recibido el nombre de *disruptores endocrinos*.³⁷¹ Estos agentes ambientales han sido señalados como posible causa del aumento de la incidencia del síndrome de disgenesia testicular (es decir, hipospadias, criptorquidia, disminución del número de espermatozoides y cáncer testicular).³⁷²

Trastornos sistémicos

Un *proceso febril* agudo puede suprimir la espermatogénia de forma temporal.³⁷³ En los hombres con *lesiones medulares* causantes de tetraplejía o paraplejía puede producirse una alteración de la producción espermática debida en parte al aumento de la temperatura escrotal por la pérdida de las inervaciones simpáticas lumbares.^{349-351,353} Los hombres con neoplasias malignas (en particular el linfoma de Hodgkin o el cáncer testicular) pueden sufrir alteraciones de la espermatogénia con azoospermia u oligozoospermia en el 30-80% de los casos antes del tratamiento (la primera relacionada posiblemente con los síntomas B: fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso).^{331,343,345,364}

En la mayoría de los casos de infertilidad con una anomalía aislada de la producción espermática no es posible identificar una causa. Se observa *oligozoospermia o azoospermia idiopática* en el 60-80% de los casos (incluyendo a los pacientes con varicocele).¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ En casos de alteración aislada y grave de la espermatogénia en hombres con hipogonadismo primario pueden aumentar selectivamente las concentraciones séricas de FSH. Como hemos explicado anteriormente, a los hombres con alteraciones menos graves de la espermatogénia y unas concentraciones séricas de gonadotropinas normales se les sigue diagnosticando un trastorno de hipogonadismo primario, ya que se ha demostrado que la administración de gonadotropinas no mejora la fertilidad en estos casos.

Causas de hipogonadismo secundario

Carencia androgénica y alteración de la producción espermiática

Trastornos congénitos o del desarrollo

Retraso constitucional del crecimiento y la pubertad. Dentro del diagnóstico diferencial del hipogonadismo secundario es importante considerar la posibilidad de un *retraso constitucional del crecimiento y la pubertad* (RCCP), ya que esta es una causa pasajera de hipogonadismo secundario y constituye la causa más frecuente de retraso puberal, que habitualmente se acompaña de la demora del crecimiento y estatura corta en los chicos.^{146,147,374,375}

El fenómeno endocrino inicial que precede a los cambios fenotípicos puberales es una activación de los mecanismos del SNC que regulan la síntesis de GnRH, lo que da lugar a una secreción pulsátil de LH seguida de la secreción de testosterona, inicialmente por las noches (v. fig. 19.5) y posteriormente durante todo el día.⁴² Por la influencia de las concentraciones cada vez mayores de testosterona, aparecen los caracteres sexuales secundarios entre los 9 y los 13 años de edad.

El primer signo físico de desarrollo puberal es un aumento del tamaño de los testículos, que alcanzan un volumen de más de 3 ml, y una disminución del grosor de la piel del escroto, seguida de la aparición de arrugas y de un aumento de la pigmentación.^{146,147,149,374,375} Posteriormente, aumenta la longitud del pene y aparece el vello púbico a lo largo del año o los 2 años siguientes; después crecen los huesos largos (alcanzándose la máxima velocidad de crecimiento longitudinal unos 3 años después, aproximadamente) y aparecen otros caracteres sexuales secundarios, como un aumento de tamaño de la laringe y el desarrollo de una voz más grave. En los chicos no se suele alcanzar la masa ósea máxima hasta la tercera década de vida. Se observa una variabilidad considerable en el comienzo y la progresión de la pubertad y en el grado de virilización; esto se atribuye en gran medida a la herencia genética y étnica del individuo.

La ausencia de maduración sexual y los testículos con un volumen de menos de 3 ml a los 14 años son diagnósticos de retraso de la pubertad.^{146,147,149,374,375} Los chicos con retraso puberal suelen experimentar problemas psicosociales importantes debido a la falta de desarrollo sexual y físico que hace que se les considere más pequeños que sus compañeros de grupo y tengan dificultades en las competiciones deportivas. Además de preocuparse por la falta de desarrollo sexual, los chicos y sus padres suelen preocuparse también por la ausencia de estirón puberal y la escasa estatura del niño.

El RCCP, o hipogonadismo secundario pasajero, constituye la causa del retraso puberal en el 65% de los casos, aproximadamente.^{146,147,149,374,375} El RCCP suele ser clínicamente indistinguible del permanente, de causas orgánicas de hipogonadismo secundario (p. ej., debido a mutaciones genéticas conocidas o HHI) o hipogonadismos hipogonadotropos adquiridos debido a una causa identificable (p. ej., enfermedad hipofisaria o hipotalámica). Sin embargo, las causas permanentes de retraso de la pubertad ocurren en menos del 10% de los casos. Otras causas de retraso en el desarrollo y el crecimiento sexual representan aproximadamente el 25% de los casos, y suelen ser clínicamente evidentes en la presentación. Estas causas incluyen el hipogonadismo secundario funcional (p. ej., debido a un trastorno sistémico crónico, el hipotiroidismo, determinados fármacos) y el hipogonadismo primario (p. ej., debido al síndrome de Klinefelter, las papeas, la quimioterapia, la radioterapia) o la resistencia androgénica.

El RCCP constituye una variante fisiológica de la pubertad normal que se caracteriza por una ralentización del crecimiento y un retraso del momento y el tempo del desarrollo puberal.^{146,147,149,374,375} Dado que en las familias con carencia de GnRH (HHC) se observa una mayor prevalencia de RCCP, este podría representar una variante leve de HHC en algunos casos.³⁷⁶ Sin embargo, un estudio reciente encontró distintos perfiles genéticos en niños con RCCP y HHC.³⁷⁷ No se han identificado genes ni polimorfismos genéticos que condicionen las variaciones en la cronología de la pubertad normal. Sin embargo, en

el 80% de los chicos con RCCP se encuentran antecedentes familiares de retraso puberal o «floreCIMIENTO tardío».

Clínicamente, un niño con RCCP tiene retrasos congruentes en el crecimiento, desarrollo sexual y desarrollo óseo. La edad de la altura (es decir, la edad que corresponde a la altura del niño cuando se traza en el percentil 50 en una tabla de crecimiento), la etapa de desarrollo sexual y la edad ósea son concordantes y retrasadas en comparación con la cronológica.^{146,147,149,374,375} La velocidad de estatura en niños con RCCP es más lenta que sus compañeros de la misma edad cronológica, porque la pubertad acelera la velocidad de crecimiento.

En ausencia de anosmia, hiposmia u otras anomalías morfológicas, las características clínicas y analíticas del RCCP no pueden distinguirse de las del HHC (v. comentario más adelante). Si a los 18 años no ha se ha producido la pubertad espontánea en un paciente normoósmico, el diagnóstico suele ser de HHC. Se debería notar que la remisión y la recaída del hipogonadismo después de los 18 años han sido reportadas en algunos hombres mayores con HHC anósmica (síndrome de Kallmann) o normoósmica.³⁷⁸⁻³⁸⁰

En última instancia, los chicos con RCCP experimentan un crecimiento y un desarrollo sexual normales, aunque varios años después que sus compañeros.^{146,147,149,374,375} Suelen alcanzar una estatura normal, aunque puede que no consigan la altura media de los padres. Además, algunos hombres pueden no llegar a la masa ósea máxima. Los chicos con RCCP pueden experimentar problemas psicológicos importantes y sufrir exclusión o aislamiento social a causa de la inmadurez sexual y la baja estatura. Debido a ello, después de excluir las posibles causas orgánicas de pubertad tardía, se suele iniciar el tratamiento con dosis bajas de testosterona de aquellos chicos con RCCP al cumplir los 14 años, o incluso antes en algunas ocasiones, para inducir la maduración sexual y un crecimiento más acorde con el de sus compañeros. Normalmente, se empieza con una dosis reducida de testosterona y se va aumentando gradualmente a lo largo de varios años; de forma intermitente, se interrumpe el tratamiento para comprobar si se produce la pubertad espontánea (v. comentario más adelante).

Hemocromatosis hereditaria. La hemocromatosis hereditaria es un trastorno autosómico recesivo bastante frecuente que se caracteriza por una absorción gastrointestinal excesiva del hierro que da lugar a un depósito excesivo en una serie de tejidos, especialmente los del hígado, el páncreas, el corazón, las articulaciones, la piel, los testículos y la hipófisis.^{381,382} En la mayoría de los casos, la hemocromatosis hereditaria se debe a mutaciones en el gen de la hemocromatosis (*HFE*), especialmente homocigóticas C282Y/C282Y (70-85%), heterocigóticas compuestas C282Y/H63D (5-10%) o, en contadas ocasiones, a otras en genes reguladores del hierro, como el del receptor de la transferrina 2 (*TFR2*), el péptido antimicrobiano hepcidina (*HAMP*), la hemojuvelina (*HJV*) y la familia de portadores de solutos 40A1 (*SLC40A1*). Se detectan mutaciones homocigóticas C282Y aproximadamente en uno de cada 200-400 hijos de caucásicos del norte de Europa.

Con independencia de la mutación específica que haya causado la hemocromatosis hereditaria, la sobrecarga de hierro se debe a una síntesis hepática insuficiente de hepcidina, una hormona peptídica que degrada la proteína exportadora de hierro ferroportina; esto hace que el hierro se absorba sin ninguna regulación por el duodeno y se produzca una sobrecarga de este en los tejidos.^{381,382} En un primer momento, la sobrecarga de hierro provoca un aumento de la saturación de este de la transferrina, seguido de un incremento de las concentraciones de ferritina en la mayoría de los hombres con hemocromatosis. Por consiguiente, la penetrancia bioquímica es muy alta. Se debe considerar la posibilidad de realizar pruebas para descartar la hemocromatosis si la saturación de hierro sobrepasa el 45% en los hombres. En ausencia de inflamación o de cáncer, una concentración sérica de ferritina por encima de 1.000 µg/l conlleva un riesgo superior de cirrosis hepática en los pacientes con hemocromatosis, y hay que considerar la posibilidad de realizar una biopsia hepática o una RM para determinar el contenido hepático de hierro.

A diferencia de las anomalías bioquímicas características de la sobrecarga de hierro, la hemocromatosis hereditaria tiene una penetrancia clínica bastante baja (0,5-2%) y son mucho menos frecuentes las manifestaciones de sobrecarga de hierro (cirrosis o carcinomas hepáticos, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca o arritmias, artralgias o policondritis, piel bronceada, hipogonadismo).^{381,382} Esto puede deberse a la importancia que tienen las agresiones secundarias sobre los órganos diana (p. ej., daños hepáticos por el alcohol) que contribuyen a las manifestaciones clínicas o a un diagnóstico más precoz con mayor vigilancia y cribado. Las manifestaciones clínicas, cuando aparecen, suelen hacerlo entre los 40 y los 60 años de edad. El hipogonadismo, los cambios en el color de la piel y las artralgias de las manos suelen ser las primeras manifestaciones clínicas de sobrecarga de hierro.

Los hombres con efectos en los órganos terminales por hemocromatosis hereditaria casi siempre tienen hipogonadismo secundario, que da lugar a carencia androgénica y deterioro en la producción espermática debido a la sobrecarga de hierro en la hipófisis, que causa deficiencia de gonadotropinas selectiva.³⁸³ Las concentraciones séricas de testosterona y el número de espermatozoides son bajos, las de LH y FSH suelen ser bajas, y la respuesta de las gonadotropinas a la estimulación con GnRH es nula o está muy atenuada. En caso de que la hemocromatosis provoque cirrosis, las concentraciones de SHBG pueden estar elevadas; debido a ello, las concentraciones séricas de testosterona libre pueden ser bajas en presencia de unas concentraciones normales de testosterona total. Por consiguiente, se necesitan unas valoraciones exactas y fiables de la testosterona libre para confirmar la carencia androgénica bioquímica en los hombres con cirrosis hepática a causa de la hemocromatosis. El depósito de hierro en la hipófisis puede detectarse mediante la RM. La sobrecarga de hierro afecta también a los testículos y en ocasiones puede reducir moderadamente la respuesta de la testosterona a la estimulación gonadótropa, lo que produce hipogonadismo combinado primario y secundario. Sin embargo, en la mayoría de los casos el tratamiento con gonadotropinas es capaz de estimular una función testicular normal, incluyendo la espermatogonia y la fertilidad.

La prevalencia del hipogonadismo por sobrecarga de hierro ha disminuido desde el 10-100% en informes antiguos hasta el 6%, aproximadamente en estudios más recientes, gracias a un diagnóstico más precoz y a una menor sobrecarga de hierro. Es posible prevenir el hipogonadismo y se puede invertir mediante una flebotomía terapéutica en las fases iniciales de la sobrecarga de hierro.

Hipogonadismo hipogonadótropo congénito. El HHC, ya se deba a mutaciones conocidas (v. más adelante) o idiopático (conocido como HHI, anteriormente conocido como eunucoidismo hipogonadótropo), es un grupo poco común, clínicamente heterogéneo, de trastornos caracterizados por deficiencia aislada de gonadotropinas de grado variable con función hipofisaria normal, por lo demás.^{384,385} La mayoría de los casos de HHC probablemente se deban a mutaciones genéticas, muchas de las cuales aún no se han identificado. Los hombres con HHC no experimentan una pubertad normal, lo que da lugar a una maduración sexual incompleta o eunucoidismo, carencia androgénica con concentraciones muy bajas de testosterona (normalmente en valores prepuberales), concentraciones bajas o bajas-normales de LH y FSH, y una alteración de la producción espermática. La carencia gonadótropa se debe a un defecto en la síntesis o la acción normal de la GnRH, como demuestra la ausencia o la alteración de los patrones de secreción pulsátil de la LH⁴⁷ (v. fig. 19.7) y la posibilidad de normalizar la secreción gonadótropa y la función testicular mediante el tratamiento pulsátil con GnRH exógena. Los lactantes con HHC pueden tener micropene o criptorquidia. En ocasiones, un hombre con una virilización normal puede desarrollar HHC en la edad adulta.³⁸⁶

Aproximadamente en el 60% de los casos, el HHC se acompaña de anosmia o hiposmia; es lo que se conoce como síndrome de Kallmann.³⁸⁴ La anosmia o la hiposmia se deben a un fallo en el desarrollo de los bulbos olfatorios (detectable en la RM cerebral). El 40% restante de los hombres tienen HHC anósmico. Además,

algunos hombres con HHC muestran otros defectos del desarrollo, como sincinesia (movimientos especulares), agenesia renal unilateral, labio leporino/paladar hendido o paladar ojival, pérdida de audición neurosensorial, anomalías esqueléticas en los dedos como sindactilia o braquidactilia (cuarto metacarpiano), agenesia dental, anomalías en los movimientos oculares o ceguera para los colores (deuteranopía) y agenesia del cuerpo calloso.

El síndrome de Kallmann tiene una prevalencia de un caso por cada 8.000-10.000 hombres, aproximadamente, y se observa un marcado predominio masculino (proporción hombres/mujeres, 4:1-5:1).³⁸⁷ Se han observado modos de herencia recesiva ligada al cromosoma X, autosómica dominante y autosómica recesiva, aunque muchos casos son esporádicos. Los familiares de un hombre con síndrome de Kallmann pueden mostrar una expresión clínica variable, como HHC normoósmico, anosmia aislada o RCCP.^{50,385,388} Aproximadamente en el 30-40% los casos, el síndrome de Kallmann se debe a una mutación conocida de genes que desempeñan funciones importantes en la migración de las neuronas GnRH desde la placoda olfatoria hasta el hipotálamo, y en el desarrollo normal de los bulbos olfatorios durante el desarrollo fetal. Estos incluyen mutaciones de *ANOS1* (10-20%), *FGFR1/KAL2* (10%), *PROK2* (5%) y *PROKR2* (5%).^{50,385,388} (*ANOS1* y *ANOS2* se conocían anteriormente como *KAL1* y *KAL2*.) El HHC sin mutación genética conocida a veces se llama *hipogonadismo hipogonadótropo idiopático* (HHI).

El gen *ANOS1* se localiza en el cromosoma X y codifica una glicoproteína de adhesión extracelular conocida como anosmina 1.^{50,385,388} La mutación o delección de *ANOS1* provoca un fallo en la migración normal de las neuronas GnRH desde la placoda olfatoria hasta el hipotálamo, lo que da lugar a una carencia grave de GnRH; representa la causa principal del síndrome de Kallmann recesivo ligado al cromosoma X (tipo 1). El fenotipo del síndrome de Kallmann causado por mutaciones en *ANOS1* es más grave y menos variable que el de los otros defectos genéticos conocidos. Se observa sincinesia o disdiadocinesia en el 80% los casos y agenesia renal unilateral en el 30%. El gen *FGFR1* codifica un receptor para el factor de crecimiento fibroblástico que desempeña también un papel importante en la migración de las neuronas GnRH durante el desarrollo.^{50,385,388} Las mutaciones en este gen provocan un espectro variable de fenotipos, desde un síndrome de Kallmann autosómico dominante muy grave (tipo 2) y HHC normoósmico hasta un RCCP asociado a labio leporino/paladar hendido (en el 30% de los casos), agenesia dental y anomalías esqueléticas como braquidactilia y sindactilia. *PROK2* y *PROKR2* codifican un péptido y su receptor unido a la proteína G que desempeñan funciones importantes en la migración normal de las neuronas GnRH y el desarrollo de los bulbos olfatorios.^{50,385,388} Los hombres con mutaciones en *PROK2* o *PROKR2* muestran fenotipos clínicos bastante variables, que pueden ir desde un síndrome de Kallmann grave (tipo 4 o tipo 3, respectivamente) hasta un HHC normoósmico.

Aproximadamente en el 30% de los casos, el HHC normoósmico se debe a mutaciones en genes implicados en la función hipotalámico-hipofisaria (especialmente durante la pubertad), como mutaciones en *GNRHR*, el receptor para GnRH (10-20%); *KISS1R*, que codifica el receptor para la kisspeptina 1/metastina, un importante neuropéptido estimulador de GnRH, especialmente durante la pubertad (2-5%); *TAC3*, que codifica la neurocinina B, otro importante neuropéptido estimulador de la GnRH, y el gen para su receptor, *TAC3R*; *FGFR1/KAL2* (2-5%); *PROK2*; los genes para la leptina (*LEP*) y su receptor (*LEPR*), que se asocian a una obesidad masiva; y en contadas ocasiones, *GNRH1*, el gen para la GnRH.^{50,385,388}

El hipogonadismo hipogonadótropo forma parte de un grupo de síndromes genéticos complejos asociados a rasgos dismórficos específicos o a defectos hormonales combinados. Por ejemplo, el *síndrome CHARGE*, caracterizado por coloboma ocular o anomalías del SNC, alteraciones cardíacas, atresia de las coanas nasales, retraso del crecimiento, defectos genitales (hipogonadismo) y anomalías del oído (sordera, orejas dismórficas, hipoplasia de los conductos semicirculares).

res), puede asociarse al síndrome de Kallmann o al HHC normoós-mico.^{385,388-390} Aproximadamente en el 60% de los casos, este sín-drome se debe a una mutación en el gen de la proteína de unión del ADN cromodominio helicasa 7 (*CHD7*), que codifica una proteína de remodelación de la cromatina. Se han detectado mutaciones en *CHD7* aproximadamente en el 3-4% de los hombres con síndrome de Kallmann o HHC normoós-mico, y se cree que el HHC podría ser una variante leve del síndrome CHARGE.

La *hipoplasia suprarrenal congénita ligada al cromosoma X*, que se caracteriza por insuficiencia suprarrenal secundaria a hipoplasia supra-renal y HHC normoós-mico, se debe a una mutación en la región crítica de inversión del sexo-hipoplasia suprarrenal sensible a la dosis del gen de la proteína 1 (*DAX1*) del cromosoma X, denominado actualmente *NROB1* (subfamilia de receptores nucleares 0, grupo B, miembro 1), que codifica un receptor nuclear huérfano. Mutaciones del gen *SF1* (*NR5A1*), que codifica otro receptor nuclear huérfano; el gen de la prohormona convertasa 1 (*PC1*), que codifica una enzima que interviene en el procesamiento postraduccion de prohormonas hipofisarias y neuropéptidos; y genes para muchos factores de trans-cripción hipofisarios como *HESX1* (displasia septoóptica o síndrome de De Morsier), *LHX3*, *LHX4*, *POU1F1* y *PROX1* producen carencias en varias hormonas adenohipofisarias y otras, además de carencia gonadótropa. Las mutaciones en estos últimos factores de transcripción pueden asociarse igualmente a determinados rasgos dismórficos. A diferencia de los hombres con HHC, aquellos con múltiples defectos hormonales no suelen responder a la administración pulsátil crónica de GnRH con una normalización de las funciones gonadótropa y tes-ticular.^{50,385,388,391}

En ausencia de anosmia, hiposmia o rasgos del síndrome de Kallmann (p. ej., sincinesia), no se puede distinguir con total seguridad entre una persona que tiene HHC normoós-mico sin asociación con un síndrome genético complejo y otra que tiene RCCP.^{146,147,374,375} En ambos casos puede haber antecedentes familiares de pubertad tardía, HHC o síndrome de Kallmann; antecedentes de criptorquidia; mani-festaciones clínicas de retraso de la maduración sexual o eunucoidismo; y concentraciones séricas bajas de testosterona y bajas o bajas-normales de gonadotropinas. A diferencia de los chicos con HHC, que muestran una estatura normal para su edad cronológica, aquellos con RCCP suelen manifestar algún retraso del crecimiento y estatura corta. Los chicos con HHC pueden tener antecedentes de micropene y suelen mostrar retraso puberal después de los 19 años de edad, aunque algunos experimentan una pubertad espontánea tras los 20 años de edad o una remisión del HHC en la edad adulta; en un subgrupo de estos últimos también puede recidivar posteriormente el HHC.³⁷⁸⁻³⁸⁰ Actualmente, no existe ninguna prueba diagnóstica que permita distinguir de manera total y fiable entre el HHC normoós-mico aislado y el RCCP.

Como ya se ha explicado anteriormente, una vez descartadas las causas orgánicas de pubertad tardía (p. ej., un craneofaringioma), se suele iniciar el tratamiento con dosis bajas de testosterona de los chicos con pubertad tardía hacia los 14 años de edad para inducir la maduración sexual y el crecimiento.^{146,147,374,375} Normalmente, se interrumpe la administración de testosterona de forma intermitente para comprobar si se produce la pubertad espontánea, basándose en un aumento del tamaño testicular. Generalmente, los chicos con HHC necesitan tratamiento continuado con testosterona para alcanzar y mantener la maduración sexual, mientras que aquellos con RCCP no necesitan más tratamiento una vez que comienza la secreción espontánea de gonadotropinas y testosterona. Tras la interrupción del tratamiento, se produce una remisión sostenida aproximadamente en hasta un 10% de los hombres con síndrome de Kallmann o HHC normoós-mico que manifiestan inicialmente una maduración sexual nula o parcial.³⁷⁸⁻³⁸⁰ Por consiguiente, parece razonable interrumpir brevemente el tratamiento para valorar la reversibilidad del hipogona-dismo hipogonadótropo en todos los pacientes.

Si se desea fertilidad, se detiene el tratamiento con testosterona y se inicia tratamiento sustitutivo con gonadotropinas (o, en algunos

centros especializados, GnRH pulsátil) para estimular la producción espermática. Se puede esperar que el tratamiento previo con testosterona suprima la producción de gonadotropina endógena; sin embargo, la terapia con andrógenos previa no altera la subsiguiente respuesta de la espermatogonia a la terapia con gonadotropinas, aunque la respuesta a las gonadotropinas puede ser más lenta.³⁹²⁻³⁹⁴ El tratamiento con gonadotropina tiene muchas más probabilidades de estimular la esper-matogonia si hay algún indicio de maduración sexual y de testículos más grandes al comenzar y no existen antecedentes de criptorquidia u otro trastorno testicular primario.^{386,395} Incluso cuando no existen indicios clínicos de trastorno hipotalámico-hipofisario-testicular, el 10-20% de los hombres con HHC no demuestran una respuesta gonadótropa o testicular adecuada al tratamiento pulsátil crónico con GnRH, lo que parece indicar la existencia de defectos hipofisarios o testiculares subyacentes.³⁹⁶

Los hombres con HHC muestran distintos grados de carencia gonadótropa, como demuestra un patrón persistente pero anormal de secreción pulsátil de LH⁴⁷ (v. fig. 19.7). En algunos hombres con HHC predomina la secreción de FSH sobre la de LH, lo que da lugar a alguna maduración de los germinales y espermatogonia y a una variante rara de HHC conocida como *carencia aislada de LH*, o «síndrome del eunuco fértil».³⁹⁷⁻³⁹⁹ Este síndrome se caracteriza por carencia androgénica de inicio prepuberal o eunucoidismo como consecuencia de una carencia de LH, pero con unos testículos de tamaño puberal o casi adulto, en los que se produce una espermatogonia avanzada debido al mantenimiento relativo de la secreción de FSH. Sin embargo, la espermatogonia no suele ser totalmente normal en estos pacientes, y no son fértiles, como el nombre de este síndrome parece implicar. Dado que existe solo una carencia gonadótropa relativa y se produce alguna espermatogonia, el tratamiento con actividad de tipo LH (hCG) estimula la síntesis de testosterona en las células de Leydig y mejora la carencia androgénica, llegando a estimular la espermatogonia lo suficiente para inducir la fertilidad. Se han publicado casos de hombres con *carencia aislada de FSH* en ausencia de una mutación de *FSHβ*, aunque no se ha documentado adecuadamente el grado y la naturaleza del defecto en la secreción pulsátil de gonadotropinas.⁴⁰⁰⁻⁴⁰²

Los hombres con *mutaciones* inactivadoras de *LHβ* suelen mostrar una ausencia de desarrollo puberal, alteraciones de la espermatogonia o azoospermia e infertilidad.^{59,403,404} No obstante, recientemente se ha publicado el caso de un hombre con una mutación de *LHβ* que daba lugar a una molécula de LH parcialmente activa (como demostraban la expresión de enzimas esteroideógenas en algunas células de Leydig maduras y las bajas concentraciones intratesticulares de testosterona) y que tenía una espermatogonia completa y cualitativamente normal.⁸⁰ En este hombre se logró una espermatogonia completa en presencia de concentraciones intratesticulares muy bajas de LH y testosterona y de concentraciones séricas elevadas de FSH. Generalmente, se com-prueba que los hombres con *mutaciones de FSHβ* inactivadoras tienen azoospermia con concentraciones indetectables de FSH, bajas o bajas-normales de testosterona y elevadas de LH.^{80,82-85,405,406}

Se puede observar hipogonadismo secundario en varios sín-dromes genéticos complejos, como los de Prader-Labhart-Willi, Laurence-Moon-Bardet-Biedl, Alström, Björnstad, Börjeson-Forss-man-Lehmann, Bosma, Chudley, Costello, Gordon-Holmes, Johnson-McMillin, Juber-Marsidi, LEOPARD (múltiples lentigos, anomalías electrocardiográficas en la conducción, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento y sordera neurosensorial), Martsof, Moebius-Poland, Roifmnan, Rud y Wood-house-Sakati.^{267,280,407-422} La mayoría de estos son diagnosticados por pediatras y endocrinólogos infantiles basándose en la serie de rasgos dismórficos específicos y anomalías congénitas que son característicos de cada síndrome.²⁶⁷ En estos trastornos, el hipogonadismo secundario suele causar carencia androgénica de inicio prepuberal. Muchos de estos síndromes (pero no todos) se acompañan de anomalías del SNC o discapacidad intelectual. La obesidad puede contribuir a la etiología del hipogonadismo y puede alertar al médico ante la posible presencia

de un síndrome genético complejo. Se ha publicado que algunos de estos síndromes, como los de Prader-Labhart-Willi, Laurence-Moon-Bardet-Biedl y Alström, se asocian a hipogonadismo secundario y también primario.^{270,278,279,281}

Trastornos adquiridos

Hiperprolactinemia. La hiperprolactinemia representa una causa frecuente de hipogonadismo secundario. Los pacientes afectados por este trastorno tienen unas concentraciones bajas de testosterona y unas bajas o bajas-normales de gonadotropinas, y manifiestan disfunción sexual (disminución de la libido y disfunción eréctil), infertilidad y ginecomastia.^{423,424} Como la mama masculina no suele estar expuesta a un medio con abundancia relativa de estrógenos y progestina, necesario para inducir la hiperplasia ductal y la formación glandular en las mujeres, las elevadas concentraciones de prolactina no suelen producir galactorrea en los hombres. La hiperprolactinemia causa carencia gonadótropa fundamentalmente al suprimir la secreción pulsátil de GnRH hipotalámica, como demuestran la menor frecuencia y amplitud de los pulsos espontáneos de LH y la normalización de la pulsatilidad de la LH y las concentraciones de testosterona tras el tratamiento con agonistas de la dopamina o la administración pulsátil de GnRH.⁴²⁵

Las etiologías habituales de hiperprolactinemia causante de hipogonadismo secundario clínico son los adenomas secretores de prolactina, las alteraciones del tallo hipofisario (p. ej., compresión del tallo por un adenoma no secretor de prolactina, sección traumática del tallo); los trastornos hipotalámicos (p. ej., tumores hipotalámicos, procesos granulomatosos); y determinados fármacos.^{423,424}

A diferencia de las mujeres que suelen presentar microadenomas, los hombres con adenomas secretores de prolactina suelen presentar inicialmente macroadenomas de gran tamaño debido a la ausencia de síntomas francos o posiblemente a una diferencia intersexual específica en el comportamiento biológico de los tumores.^{426,427} Aproximadamente en el 10% los casos se observa una cosecreción excesiva de prolactina y GH. En los hombres con macroadenomas secretores de prolactina, las concentraciones séricas de prolactina suelen superar los 250 ng/ml, y pueden sobrepasar los 1.000 ng/ml cuando los tumores tienen más de 2 cm de diámetro. Algunos pacientes con macroadenomas secretores de prolactina muy grandes tienen concentraciones elevadas de prolactina sérica solo modestamente elevadas, causadas por un artefacto del ensayo por saturación tanto de la captura como de la detección de anticuerpos usados en inmunoanálisis sándwich de dos sitios.⁴²⁸ Este fenómeno se conoce como el efecto prozona o «gancho» y necesita dilución de las muestras de suero antes del ensayo. La medición de la prolactina después de la dilución en serie debe considerarse para todos los pacientes con grandes tumores hipofisarios y modesta hiperprolactinemia.

Las enfermedades que afectan al tallo hipofisario y los trastornos hipotalámicos pueden provocar hiperprolactinemia por una interrupción de la comunicación porta hipotalámico-hipofisaria y del transporte de la dopamina entre el hipotálamo y la hipófisis en el primer caso, o por la pérdida de neuronas hipotalámicas que contienen dopamina en el segundo. La extensión supraselar de un macroadenoma hipofisario de gran tamaño, que no secreta prolactina y que comprime el tallo hipofisario, suele producir hiperprolactinemia con unas concentraciones séricas de prolactina del orden de 20-250 ng/ml, aunque en ocasiones se detectan concentraciones aún mayores.^{423,424}

Los fármacos que causan hiperprolactinemia (concentración de prolactina habitualmente < 100 ng/ml) interfieren en la síntesis o la acción de la dopamina hipotalámica o alteran la regulación de la secreción de dopamina por los neurotransmisores del SNC (p. ej., serotonina).^{429,430} Los fármacos que causan hiperprolactinemia con más frecuencia son los antagonistas de receptores D₂ para la dopamina, como los antipsicóticos típicos (fenotiacinas, tioxantenos y butirofenonas), algunos antipsicóticos atípicos (p. ej., risperidona, molindona) y los fármacos que estimulan la motilidad gastrointestinal (p. ej., metoclopramida, domperidona). Por el contrario, antipsicóticos atípicos más recientes como la clozapina, la olanzapina, la quetiapina, la

ciprasidona y el aripiprazol elevan la prolactina con mucha menos frecuencia. Otros fármacos que provocan hiperprolactinemia con menos frecuencia son algunos antidepresivos tricíclicos (p. ej., clomipramina), los inhibidores de la monoaminoxidasa (p. ej., pargilina; clorgilina, que apenas se utiliza) y los antihipertensivos (verapamilo; α -metildopa y reserpina, que apenas se usan). En general, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina tienen efectos escasos o nulos sobre las concentraciones de prolactina.

Las concentraciones séricas de prolactina pueden aumentar en los pacientes con nefropatías crónicas, proporcionalmente al grado de insuficiencia renal, debido al aumento de la secreción y la disminución de la depuración, y esto puede contribuir al hipogonadismo asociado a la insuficiencia renal crónica. La hiperprolactinemia leve asociada al hipotiroidismo primario no suele suprimir la secreción de gonadotropinas de manera significativa ni causar hipogonadismo secundario clínico en los hombres. No obstante, si el hipotiroidismo primario es muy marcado y prolongado, puede inducir un ligero aumento del tamaño de la hipófisis, lo que se puede confundir con un adenoma hipofisario.

El tratamiento va dirigido inicialmente a combatir la causa subyacente de la hiperprolactinemia. En los hombres con macroadenomas secretores de prolactina, el tratamiento comienza con un agonista de la dopamina como bromocriptina o cabergolina.^{423,424,426,431} El tratamiento con agonistas de la dopamina suele reducir la prolactina sérica, mermar el tamaño tumoral y mejorar los defectos del campo visual. El procedimiento con estos fármacos también puede mejorar la disfunción sexual, normalizar las concentraciones de testosterona y mejorar la calidad del semen. Cuando persiste el hipogonadismo a pesar de un proceso adecuado con agonistas de la dopamina, se puede iniciar el tratamiento con testosterona para combatir las manifestaciones de la carencia androgénica. La testosterona está aromatizada a estradiol, y este estrógeno teóricamente podría aumentar las concentraciones de prolactina y el crecimiento tumoral por acción directa sobre los lactótrofos hipofisarios; este efecto también puede causar resistencia a la terapia con un agonista de la dopamina.⁴³² Por lo tanto, se requiere la monitorización del tamaño del tumor durante la terapia sustitutiva con testosterona.

En algunos hombres que no responden al tratamiento exclusivo con agonistas de la dopamina puede que haya que recurrir al tratamiento con gonadotropinas o GnRH pulsátil para estimular la espermatogénesis e inducir la fertilidad. Los tumores resistentes a los agonistas de la dopamina pueden necesitar tratamiento quirúrgico o radioterapia, y en caso de apoplejía hipofisaria o de efectos rápidamente progresivos causados por la masa tumoral, como pérdida de visión, se puede necesitar tratamiento quirúrgico de urgencia. Si la hiperprolactinemia se debe a algún fármaco, se puede interrumpir su administración o cambiar a otro que no eleve la prolactina. En el caso de los antipsicóticos y los antidepresivos, hay que consultar con el psiquiatra del paciente antes de realizar esos cambios.⁴²⁹ Si no es posible interrumpir la administración o cambiar a otros fármacos, puede que haya que recurrir a la testosterona para tratar la carencia androgénica. A la hora de añadir un agonista de la dopamina mientras se administra un antipsicótico causante de hiperprolactinemia hay que actuar con mucha precaución, ya que existe el riesgo de exacerbar la psicosis.

Opioides. Los opiáceos u opioides (especialmente potentes), los analgésicos narcóticos de acción prolongada como la metadona (> 30 mg/día), el sulfato de morfina intratecal o de liberación controlada o los parches transdérmicos de fentanilo, y drogas como la heroína (diacetilmorfina) o la oxicodona de liberación prolongada suprimen intensamente la secreción de gonadotropinas, provocando carencia androgénica grave.⁴³³⁻⁴³⁷

El uso prolongado de opioides causa carencia androgénica sintomática, con disfunción sexual y consecuencias a largo plazo como pérdida de DMO y mayor riesgo de osteoporosis; esta es una causa frecuente de hipogonadismo secundario asociado a carencia androgénica

y alteraciones en la producción espermática. Aunque los beneficios y riesgos del tratamiento con testosterona no se han evaluado en estudios controlados aleatorizados,⁴³⁸ se debe considerar la posibilidad de prescribir testosterona en los casos de hipogonadismo secundario como consecuencia del uso crónico de opioides. No obstante, el uso de opioides a corto plazo o la administración de opioides de acción breve (p. ej., tras la cirugía) puede causar solo una supresión transitoria de las gonadotropinas y la testosterona, que no requiere tratamiento.

La administración de antagonistas de opioides como la naloxona o la naltrexona aumenta la frecuencia de los pulsos de LH en los hombres normales, lo que parece indicar que sistemas neuronales opioides endógenos del hipotálamo ejercen una regulación negativa sobre la secreción pulsátil de GnRH.⁴³⁹ Por consiguiente, es muy probable que la administración exógena de opioides reduzca la secreción de gonadotropinas al suprimir la secreción hipotalámica de GnRH. Es probable que la acción de los opioides exógenos sobre la secreción de GnRH esté mediada por receptores opioides μ . A este respecto, la metadona, un agonista puro de receptores opioides μ , suprime las gonadotropinas y la testosterona con más frecuencia e intensidad que la buprenorfina, que es un agonista parcial de los receptores μ , los receptores δ y los receptores de nociceptina/receptores similares a los de opioides de tipo 1 y antagonista del receptor opioide κ .^{434,440} Tanto la metadona como la buprenorfina se utilizan en la práctica clínica para la desintoxicación y el tratamiento de mantenimiento contra la adicción a los opioides.

En los hombres que reciben tratamiento crónico con dosis elevadas de opioides de acción prolongada, las concentraciones séricas de testosterona, LH y FSH suelen estar marcadamente suprimidas, y la producción espermática está alterada.^{436,441} La anomalía más llamativa observada en el análisis del líquido seminal de los que toman metadona es una disminución de la motilidad espermática (astenospermia), aunque también se observan anomalías en la estructura morfológica de los espermatozoides (teratospermia) y oligozoospermia.³⁶⁷ Se ha comprobado la presencia de receptores opioides μ , δ y κ funcionales en los espermatozoides humanos.⁴⁴² Por consiguiente, los opioides exógenos pueden producir un efecto directo de ralentización de la motilidad espermática, con independencia de sus efectos sobre el eje hipotalámico-hipofisario-testicular.

Esteroides sexuales. La administración de esteroides sexuales, andrógenos, progestina o estrógenos suprime la secreción de gonadotropinas por mecanismos de retroalimentación negativa en el hipotálamo, la hipófisis, o ambos; la administración crónica puede causar hipogonadismo secundario, dando lugar a carencia androgénica y alteraciones de la producción espermática.

Un número importante de adolescentes y hombres utilizan andrógenos sintéticos (esteroides anabólicos androgénicos) y testosterona para incrementar la masa y la fuerza musculares y para mejorar el rendimiento deportivo o el aspecto físico. En tales casos, estos andrógenos se utilizan en dosis muy elevadas, en diferentes combinaciones y patrones, durante períodos prolongados. El consumo abusivo de esteroides anabólicos alcanza una prevalencia que oscila entre el 1 y el 6%, aproximadamente, en diferentes grupos de población, como estudiantes de bachillerato y universitarios, levantadores de pesas, culturistas (que a menudo tienen disforia muscular, una preocupación obsesiva por su apariencia muscular), jóvenes aficionados al deporte y deportistas profesionales.^{131,443,444}

Durante la administración crónica de esteroides anabólicos androgénicos a dosis elevadas, las concentraciones séricas de testosterona, LH y FSH son muy bajas y los recuentos espermáticos suelen disminuir hasta la oligozoospermia marcada o la azoospermia.^{131,443-445} Si no se está administrando testosterona, las concentraciones séricas de esta son muy bajas, ya que los esteroides anabólicos androgénicos sintéticos no producen reacciones cruzadas en los análisis de la testosterona. Debido a los efectos androgénicos de estos esteroides anabólicos, las personas que toman estos agentes pueden no quejarse de los síntomas de carencia androgénica.

Tras la interrupción del uso (incluso prolongado) de esteroides anabólicos, el eje hipotalámico-hipofisario-testicular suele recuperarse al

cabo de varias semanas o meses. Sin embargo, por razones poco claras, algunos hombres pasan por un período prolongado de hipogonadismo sintomático que puede durar varios meses o años, especialmente en los hombres de edad avanzada.^{131,443-446} Generalmente, es imposible saber si estos hombres tenían hipogonadismo subyacente antes de empezar a tomar los esteroides anabólicos. Por consiguiente, si el hipogonadismo secundario es muy marcado se suele necesitar un estudio apropiado que podría incluir pruebas de imagen supraselares (si el hipogonadismo es grave). A menudo, el hipogonadismo secundario prolongado que se observa tras el uso de esteroides anabólicos androgénicos produce disfunción sexual y depresión. La gravedad de los síntomas puede conducir al uso continuado de estos productos y a la dependencia de los esteroides anabólicos. En estos casos, puede que haya que recurrir al tratamiento con testosterona para aliviar los síntomas de carencia androgénica, o con gonadotropinas (hCG) para estimular la producción espermática e inducir la fertilidad. Aunque muy poco estudiado, se ha reportado que el tratamiento fuera de guía con citrato de clomifeno e inhibidores de la aromataza estimula las gonadotropinas y la secreción de testosterona en estos hombres.⁴⁴⁷

La administración crónica de dosis elevadas de progestinas como el acetato de megestrol o el acetato de depomedroxiprogesterona, o de estrógenos como el dietilestilbestrol suprime igualmente las funciones gonadótropa y testicular, produciendo hipogonadismo secundario. El acetato de megestrol se emplea para estimular el apetito en procesos con emaciación como el cáncer y la enfermedad por el VIH. A las dosis utilizadas para este cometido, provoca una carencia androgénica marcada y sintomática y suprime la producción espermática.⁴⁴⁸ El aumento de peso que induce el acetato de megestrol se produce fundamentalmente en forma de grasa y no de masa magra, debido en parte a la carencia androgénica que produce.⁴⁴⁹ Y lo que es más importante, el acetato de megestrol puede causar insuficiencia suprarrenal secundaria, sintomática y potencialmente peligrosa para la vida del paciente por la supresión simultánea de la producción de cortisol.⁴⁴⁸ Los acetatos de megestrol y de depomedroxiprogesterona se han utilizado para inducir la castración médica en pacientes con cáncer de próstata.⁴⁵⁰ El acetato de medroxiprogesterona se ha empleado también para reducir la libido en alteraciones psiquiátricas con desviaciones del comportamiento sexual (parafilias) y combinado con testosterona (para prevenir la carencia androgénica) para suprimir la espermatogonia en pruebas de desarrollo de métodos anticonceptivos masculinos.^{105,451} La administración de estrógenos (p. ej., dosis bajas de dietilestilbestrol para el cáncer de próstata), la exposición a sustancias que contienen estrógenos o la producción excesiva de estradiol por tumores secretores de estrógenos (p. ej., tumores de células de Sertoli o de Leydig) suprimen la síntesis de gonadotropinas y testosterona y causan hipogonadismo secundario, normalmente con una ginecomastia muy marcada.⁴⁵²⁻⁴⁵⁵

Análogos de la GnRH. Los análogos de la GnRH, tanto los agonistas como los antagonistas, suprimen intensamente la síntesis endógena de gonadotropinas y testosterona (es decir, producen castración médica); se emplean para tratar estados patológicos con dependencia androgénica como el cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico y la pubertad precoz central.^{202,456,457} La administración de agonistas de la GnRH (p. ej., leuprolida, goserelina) inducen una estimulación inicial de la secreción de gonadotropinas y testosterona (conocida como estallido), seguida al cabo de una o dos semanas de una regulación a la baja de los receptores para la GnRH y una supresión marcada de las gonadotropinas y la testosterona hasta alcanzar valores de castración.²⁰² El incremento inicial de las concentraciones de testosterona se ha asociado a brotes clínicos en el cáncer de próstata metastásico, y se han publicado casos de aumento de obstrucción a la salida vesical, dolores óseos, fracturas patológicas, compresión medular y muerte. No obstante, estas complicaciones son muy poco frecuentes y no está claro si se deben directamente al aumento inicial de las concentraciones de testosterona. Para prevenir las posibles complicaciones asociadas al aumento brusco de la testosterona, a los hombres con cáncer de próstata metastásico se les suelen coadministrar antagonistas de los AR

(p. ej., bicalutamida) con un agonista de la GnRH.⁴⁵⁸ A diferencia de los agonistas, los antagonistas de la GnRH (p. ej., degarelix) suprimen inmediatamente la secreción de gonadotropinas y testosterona, sin ningún estallido; no está claro si los resultados clínicamente relevantes difieren entre los agonistas de GnRH y los antagonistas.^{456,457}

La administración continua de agonistas de la GnRH a hombres con cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico induce unas concentraciones de testosterona de castración o casi castración y provoca síntomas de carencia androgénica grave, como disfunción sexual con disminución de la libido y de las erecciones espontáneas; disminución de la energía y la motivación; depresión de irritabilidad; sofocos y alteraciones del sueño; problemas de memoria y de concentración; reducción de la masa y la fuerza musculares; aumento de la masa adiposa y resistencia a la insulina; disminución de la DMO, con osteopenia u osteoporosis; ginecomastia y pérdida del patrón de vello masculino; y disminución de la hemoglobina y el hematocrito, lo que conlleva una merma significativa de la calidad de vida.^{201,202} Debido a ello, cada vez es más frecuente administrar agonistas de la GnRH de forma intermitente para tratar el cáncer de próstata avanzado. No obstante, en un número bastante considerable de hombres que interrumpen el tratamiento con agonistas de la GnRH, la función testicular permanece suprimida y las concentraciones de testosterona persisten en valores de castración o hipogonadismo durante períodos prolongados (hasta 1-3 años).⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹ Entre los factores de riesgo de supresión testicular prolongada cabe destacar la mayor duración del tratamiento con agonistas de la GnRH, la edad avanzada (> 70 años) y posiblemente las bajas concentraciones de testosterona y el hipogonadismo que ya existían antes del tratamiento.

En algunos estudios observacionales en poblaciones extensas (pero no en todos) se ha comprobado que el tratamiento prolongado con agonistas de la GnRH incrementa el riesgo de diabetes mellitus, cardiopatía coronaria, infarto de miocardio, muerte cardíaca repentina, accidentes cerebrovasculares y fracturas. Por consiguiente, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha recomendado que se valoren los factores de riesgo de esas enfermedades, se ponderen las ventajas y los riesgos del tratamiento con agonistas de la GnRH antes de utilizarlos y se siga vigilando la posible aparición de esos trastornos durante el proceso.^{202,462-465} En un metaanálisis de 2011 de estudios aleatorizados se comprobó que el tratamiento de privación androgénica en hombres con cáncer de próstata de pronóstico desfavorable no conllevaba un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, sino que se asociaba a un menor índice de mortalidad específico por el cáncer de próstata.⁴⁶⁶ Sin embargo, otro metaanálisis de ensayos de cohortes y aleatorizados encontró que la terapia de privación de andrógenos se asoció con un aumento en eventos cardiovasculares no mortales e infarto agudo de miocardio.⁴⁶⁷

Hipopituitarismo. Una lesión destructiva o infiltrante de la hipófisis o el hipotálamo suele alterar la síntesis de hormonas hipofisarias (hipopituitarismo) y causar carencia gonadótropa, con la consiguiente privación androgénica y alteración de la producción espermática. Se calcula que el hipopituitarismo tiene una incidencia aproximada de 1 caso por cada 2.200 individuos.^{468,469}

El hipopituitarismo se debe en la mayoría de los casos a *adenomas hipofisarios* y su tratamiento (hipofisectomía o radioterapia) o a *tumores hipotalámicos* o *paraselares* como craneofaringiomas, meningiomas, gliomas o astrocitomas ópticos, carcinomas metastásicos (de mama, pulmón, colon, próstata), pinealomas, germinomas, cordomas y ependimomas; en conjunto, estos tumores representan aproximadamente el 90% los casos.^{468,469}

Otras alteraciones hipofisarias o hipotalámicas (o ambas cosas) que pueden causar hipopituitarismo son la radioterapia craneal (tumores intracraneales, profilaxis para la leucemia linfoblástica aguda, carcinoma nasofaríngeo, radiación corporal total); compromiso vascular (lesiones cerebrales traumáticas,⁴⁷⁰⁻⁴⁷² infarto o apoplejía hipofisaria, hemorragia subaracnoidea, accidentes cerebrovasculares isquémicos, malformación vascular); procesos granulomatosos o infiltrantes (sarcoidosis, histiocitosis X, polivascularitis granulomatosa, hemocromatosis, sobrecarga de hierro postransfusional); infecciones (tuberculosis, infecciones micóticas como

aspergilosis o coccidioidomicosis, meningitis basilar, encefalitis, sífilis, enfermedad de Whipple); trastornos del tallo hipofisario (lesiones traumáticas como fractura de la base del cráneo o sección quirúrgica del tallo hipofisario, procesos granulomatosos, infundibuloneurohipofisitis linfocítica, infecciones, tumores); hipofisitis linfocítica (en particular, la infundibuloneurohipofisitis linfocítica, que es más frecuente en hombres, más que la adenohipofisitis linfocítica, que es más habitual en mujeres); e hipofisitis autoinmunitaria (p. ej., con linfocitos T citotóxicos asociados a inhibidores de la proteína 4, p. ej., terapia con ipilimumab).⁴⁷⁰⁻⁴⁷⁵ Estas alteraciones se describen en el capítulo 9.

Las lesiones destructivas o infiltrantes de la hipófisis (p. ej., adenoma hipofisario no funcionante) suelen provocar una pérdida progresiva y gradual de la función adenohipofisaria. En estos casos, suele observarse inicialmente una carencia de GH y gonadotropinas (LH y FSH), es decir hipogonadismo secundario, seguido de carencias de la TSH (hipotiroidismo secundario) y, en última instancia, de la ACTH (insuficiencia suprarrenal secundaria), lo que da lugar a *panhipopituitarismo*.^{468,469} No obstante, se observan muchas excepciones a esta sucesión de pérdidas, dependiendo de la localización específica de la lesión hipofisaria y de la naturaleza del proceso patológico subyacente. Por ejemplo, la hipofisitis linfocítica suele causar carencia de ACTH y TSH sin alterar la síntesis de gonadotropinas, y tras la radioterapia del eje hipotalámico-hipofisario es más frecuente la carencia de ACTH que la de TSH. La pérdida de hormonas adenohipofisarias anteriores es aún menos predecible en los procesos patológicos que afectan al hipotálamo, debido en parte a la organización anatómica más dispersa en el hipotálamo de los núcleos que sintetizan factores liberadores de hormonas hipofisarias. Los procesos destructivos agudos como la apoplejía hipofisaria suelen producir panhipopituitarismo.

Los trastornos del hipotálamo o de la parte superior del tallo hipofisario pueden acompañarse de *diabetes insípida*, que se debe a la destrucción o degeneración retrógrada de neuronas productoras de arginina vasopresina en los núcleos supraóptico o paraventricular, respectivamente.⁴⁷⁶⁻⁴⁷⁹ Aquellos procesos que afectan únicamente a la glándula hipofisaria no producen diabetes insípida.

Las alteraciones del hipotálamo y del tallo hipofisario pueden causar hiperprolactinemia debido a la pérdida de neuronas que contienen dopamina o a la interrupción de la vía porta hipotalámico-hipofisaria y del transporte de dopamina del hipotálamo a la hipófisis. Los microadenomas o macroadenomas hipofisarios pueden sintetizar prolactina, y una extensión supraselar de los macroadenomas hipofisarios no secretores o que secretan otras hormonas (p. ej., GH) puede causar hiperprolactinemia por la interrupción del sistema porta hipotalámico-hipofisario.

Los chicos prepuberales con hipopituitarismo causante de carencia gonadótropa manifiestan pubertad tardía y eunucoidismo, y los hombres presentan carencia androgénica y problemas de disminución de la libido y disfunción eréctil. Sin embargo, en los pacientes con hipogonadismo secundario, el médico debe mantenerse alerta ante la posibilidad y las manifestaciones clínicas de *carencias de otras hormonas hipofisarias* (ACTH, TSH, GH y arginina vasopresina); *síntesis excesiva de hormonas hipofisarias* por adenomas hipofisarios y sus consiguientes síndromes clínicos, como una síntesis excesiva de prolactina con hiperprolactinemia, de ACTH con síndrome de Cushing, de GH con acromegalia, de gonadotropina y subunidades α y β libres (que no suelen causar un síndrome por exceso hormonal pero raras veces producen pubertad precoz) o, en contadas ocasiones, TSH con hipertiroidismo; y *efectos de masa tumoral* como cefaleas, alteraciones visuales y defectos del campo visual (generalmente cuadrantanopsia superior bilateral o hemianopsia bitemporal, aunque puede producirse un efecto unilateral y una gran variedad de defectos del campo visual) y, con menos frecuencia, rinorrea de líquido cefalorraquídeo, parálisis de nervios craneales, epilepsia del lóbulo temporal y trastornos de personalidad.^{468,469,480,481} Es importante sospechar siempre de la posible presencia de insuficiencia suprarrenal secundaria en los pacientes con trastornos hipotalámicos o hipofisarios, ya que es una alteración peligrosa y tratable que se manifiesta con signos y síntomas inespecíficos. En los chicos con hipopituitarismo que

presentan inicialmente un cuadro clínico de RCCP, puede producirse una carencia de GH junto con la ausencia gonadótropa, que puede contribuir a la estatura corta y el retraso del crecimiento.

Habitualmente, en los hombres con hipogonadismo secundario por hipopituitarismo, la concentración sérica de testosterona y el número de espermatozoides son muy bajos, y las concentraciones de LH y FSH son claramente bajas o, con menos frecuencia, bajas-normales o ligeramente bajas. Hombres con panhipopituitarismo pueden tener una deficiencia de testosterona más grave que los que tienen HHC.⁴⁸² La respuesta gonadótropa a la estimulación aguda o crónica con GnRH no es una prueba de mucha utilidad clínica en el diagnóstico diferencial, ya que no permite distinguir de manera fiable entre procesos hipofisarios e hipotalámicos causantes de carencia gonadótropa en el hipopituitarismo. Si basándonos en la evaluación clínica y de laboratorio inicial sospechamos un posible hipopituitarismo, la evaluación posterior debe incluir estudios de imagen hipotalámico-hipofisarios, preferiblemente una RM con contraste de gadolinio, que permite definir mejor la presencia y la extensión de los procesos hipotalámicos e hipofisarios en comparación con la TC (aunque la TC es menos costosa e igualmente sensible para identificar un macroadenoma hipofisario o microcalcificaciones que se encuentran con frecuencia en craneofaringiomas, y evalúa con mayor precisión la destrucción del hueso paraselar); un estudio formal de los campos visuales; y una investigación de posibles carencias o excesos de hormonas adenohipofisarias.^{468,469}

El tratamiento va orientado a la causa subyacente del hipopituitarismo y a solucionar la deficiencia de hormonas hipofisarias, incluyendo el tratamiento de la carencia androgénica secundaria a la carencia gonadótropa mediante la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona.^{468,469} Con el tratamiento quirúrgico transesfenoidal de los adenomas hipofisarios, la función hipofisaria mejora en el 50% los casos, aproximadamente. El tratamiento de los adenomas hipofisarios secretores de prolactina con agonistas de la dopamina permite mejorar la función hipofisaria en el 60-75% de los casos. Si se busca la fertilidad, hay que interrumpir la administración de testosterona e iniciar el tratamiento con gonadotropinas, solo con hCG en un primer momento. En hombres con deficiencia adquirida de gonadotropinas, con volúmenes testiculares normales y sin coexistencia de enfermedad testicular, el tratamiento con hCG solo (sin adición de la terapia con FSH) a menudo estimula la espermatogénesis en concentraciones suficientes para restaurar la fertilidad.⁷⁹

Trastornos sistémicos

Exceso de glucocorticoides (síndrome de Cushing). Un aumento excesivo de las concentraciones de glucocorticoides exógenos o endógenos (esto último debido a la enfermedad de Cushing hipofisaria, síndrome de ACTH ectópico o a un adenoma suprarrenal) constituye una causa adquirida frecuente de hipogonadismo secundario que puede dar lugar a carencia androgénica sintomática y a alteraciones de la producción espermática.⁴⁸³⁻⁴⁸⁶ A diferencia de los pacientes con adenomas suprarrenales, algunos hombres con exceso de glucocorticoides a causa de un carcinoma suprarrenal secretan cantidades excesivas de andrógenos (y mineralocorticoides) y no muestran signos de carencia androgénica.

Los glucocorticoides actúan fundamentalmente suprimiendo las gonadotropinas mediante una inhibición de la secreción hipotalámica de GnRH, pero también pueden tener efectos supresores directos sobre la función testicular y, por consiguiente, producir hipogonadismo combinado primario y secundario. Sin embargo, el tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides inmunodepresores se asocia generalmente a un patrón hormonal que se caracteriza por concentraciones reducidas de testosterona y otras bajas-normales de gonadotropinas, correspondiente a un hipogonadismo secundario. En ocasiones, las gonadotropinas alcanzan concentraciones altas-normales o ligeramente elevadas en los hombres tratados con glucocorticoides, lo que parece indicar un posible hipogonadismo primario.

Aunque es más frecuente con dosis elevadas de glucocorticoides, incluso dosis diarias bajas como 5-7,5 mg de prednisona pueden causar

hipogonadismo, hasta en hombres mayores. Dado que los glucocorticoides en dosis elevadas pueden suprimir las concentraciones de SHBG, es importante confirmar el diagnóstico bioquímico de hipogonadismo midiendo con exactitud la testosterona libre (es decir, la libre calculada o la libre por diálisis de equilibrio). En estudios preliminares de hombres que recibieron tratamiento crónico con glucocorticoides se comprobó que la administración de testosterona mejoraba la masa muscular, la DMO y la calidad de vida.⁴⁸⁷

Insuficiencia orgánica crónica. Las insuficiencias orgánicas crónicas, como la cirrosis hepática, las nefropatías crónicas, las neumopatías crónicas o la ICC, constituyen una causa habitual de hipogonadismo secundario sintomático.^{4,5} Como ya hemos explicado anteriormente, los trastornos sistémicos crónicos suelen alterar el eje hipotalámico-hipofisario-testicular en diferentes lugares y producen habitualmente hipogonadismo combinado primario y secundario, pero hay muchos trastornos que dan lugar a un patrón hormonal caracterizado por unas concentraciones séricas de testosterona reducidas y otras de gonadotropinas bajas o bajas-normales, indicativas de hipogonadismo secundario.

En estos casos, el hipogonadismo clínico y bioquímico tiene una etiología multifactorial, que comprende tanto el propio trastorno crónico como las condiciones asociadas de malnutrición, emaciación, estado proinflamatorio (con aumento de citocinas proinflamatorias, como IL-2 e IL-6, y el factor de necrosis tumoral α [TNF- α]),⁴⁸⁸ uso de fármacos (p. ej., alcohol, opiáceos, glucocorticoides), estrés crónico y otros procesos concomitantes. Estos factores asociados desempeñan un papel importante en la supresión de las concentraciones de gonadotropinas y contribuyen al patrón hormonal de hipogonadismo secundario coligado a la insuficiencia orgánica crónica. La contribución de estos elementos a las manifestaciones clínicas y bioquímicas del hipogonadismo varía considerablemente de unas personas a otras. Por otra parte, puede haber confusión entre la confirmación bioquímica de una testosterona baja en pacientes con insuficiencia orgánica crónica o trastornos sistémicos y las alteraciones en la SHBG. Debido a ello, es necesario medir la testosterona de manera exacta y fiable para confirmar bioquímicamente la carencia androgénica en presencia de un trastorno sistémico crónico.

La *cirrosis hepática* de cualquier etiología (p. ej., hepatopatía alcohólica o no alcohólica) se asocia habitualmente a un patrón hormonal que coincide con el del hipogonadismo primario (es decir, concentraciones bajas de testosterona libre, concentraciones altas de LH y normales o altas-normales de FSH) en los cuadros leves o moderados (clase A o B de Child-Pugh) y con el hipogonadismo secundario (es decir, bajas de testosterona libre y bajas-normales de LH y FSH) en las hepatopatías graves o terminales (clase C de Child-Pugh).^{303,304} Las de SHBG aumentan progresivamente con la gravedad de la cirrosis, dando lugar a unas concentraciones séricas de testosterona total normales o elevadas a pesar de las bajas de testosterona libre y las manifestaciones clínicas de carencia androgénica. En los hombres con cirrosis suelen disminuir la producción espermática y la motilidad de los espermatozoides.

En la cirrosis alcohólica, las concentraciones séricas de estrona y estradiol están relativamente elevadas, debido al aumento de la síntesis de andrógenos suprarrenales (p. ej., androstenediona) inducido por el alcohol y su metabolito, el acetaldehído; a la menor depuración hepática de estos andrógenos; y a la posterior aromatización de la androstenediona a estrona y su conversión en estradiol.^{4,5} El hiperestrogenismo relativo es responsable de varias manifestaciones clínicas que se observan habitualmente en hombres con cirrosis alcohólica pero no en aquellos con no alcohólica, como ginecomastia, eritema palmar, plétora, arañas vasculares y pérdida del vello corporal masculino (disminución del vello axilar y púbico y escudo femenino). Los hombres con cirrosis alcohólica grave suelen tener unos testículos atróficos (generalmente de consistencia blanda) a causa de los efectos tóxicos directos del alcohol.

En los hombres con cirrosis hepática grave disminuyen la secreción pulsátil de GnRH y la respuesta hipofisaria a la GnRH, lo que contribuye a una insuficiencia gonadal secundaria.⁴⁸⁹ La espirolactona, que se emplea para tratar el edema y la ascitis en la hipertensión portal, es un antagonista del AR y un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos. Su uso

puede contribuir a los síntomas de carencia androgénica, la ginecomastia y el hipogonadismo. La malnutrición proteico-calórica, algunas complicaciones de la cirrosis como las infecciones, y el consumo continuado de alcohol contribuyen a las manifestaciones clínicas y a la causa del descenso de la testosterona en estos enfermos crónicos. Un estudio doble ciego preliminar de 12 meses controlado con placebo en hombres con cirrosis y concentraciones bajas de testosterona encontró que el tratamiento con testosterona era seguro y aumentó la masa corporal magra y ósea y las concentraciones de hemoglobina, y redujo la masa grasa.³⁰⁵ Tras un trasplante de hígado satisfactorio, la función gonadal mejora pero no se normaliza, debido probablemente al tratamiento inmunodepresor crónico con glucocorticoides y otros fármacos.⁴⁹⁰

Como explicábamos anteriormente, las *nefropatías crónicas* suelen asociarse a un patrón hormonal de concentraciones séricas de testosterona reducidas y de gonadotropinas elevadas, como consecuencia de la disminución de la depuración renal, que concuerda con un hipogonadismo primario.^{4,5,307,309,311} Con mayor estadio de la ERC, hay una reducción progresiva de la concentración de espermatozoides, de la motilidad y de las alteraciones en la morfología espermática.⁴⁹¹ Sin embargo, disminuye la amplitud de la secreción pulsátil de LH, lo que parece indicar una posible alteración de la función hipotalámico-hipofisaria en los hombres con nefropatías crónicas.⁴⁹² También puede disminuir la secreción gonadótropa debido a la uremia, la hiperprolactinemia, la malnutrición, el estado proinflamatorio (p. ej., diabetes) y la obesidad coexistentes, y algunos hombres muestran un patrón hormonal que es más propio del hipogonadismo secundario (es decir, concentraciones bajas de testosterona y normales o altas-normales de gonadotropinas). No se han realizado ensayos controlados aleatorizados para evaluar los riesgos y beneficios clínicos a largo plazo del tratamiento con testosterona en pacientes con nefropatías crónicas que tienen un alto riesgo de eventos y mortalidad.³⁰⁸ El trasplante renal exitoso generalmente normaliza las concentraciones de testosterona y gonadotropinas y la producción espermática, aunque la espermatogénia y la función de las células de Sertoli se recuperan más lentamente y en menor medida.^{307,309,493}

La mayoría de los hombres con *neumopatías crónicas*, y especialmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), suelen tener concentraciones séricas de testosterona reducidas.⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁶ La prevalencia del hipogonadismo bioquímico depende de la población estudiada y varía entre el 12% en una población basada en la comunidad y el 38% entre los veteranos de guerra, siendo este último un grupo con numerosos trastornos concomitantes que reducen las concentraciones de testosterona. En estos, aproximadamente el 75% de los hombres con EPOC y baja testosterona sérica tienen unas concentraciones de gonadotropinas bajas o bajas-normales, lo que concuerda con el hipogonadismo secundario, mientras que el resto las tiene elevadas respecto a las gonadotropinas, indicativas de hipogonadismo primario.⁴⁹⁵ Entre los factores coexistentes que contribuyen a los síntomas clínicos y al diagnóstico bioquímico de hipogonadismo en los hombres con EPOC grave cabe citar la emaciación muscular, la inactividad y la falta de ejercicio; la malnutrición y la caquexia; el estrés y la inflamación crónicos; los fármacos (p. ej., glucocorticoides); y la hipoxia. La hipoxia suprime la secreción de gonadotropina y testosterona con independencia de la administración de glucocorticoides en los hombres con EPOC o fibrosis pulmonar idiopática.⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁷ En estudios preliminares se ha observado un aumento de la masa magra tras el tratamiento con testosterona en individuos con EPOC y concentraciones bajas de testosterona, pero aumentos inconsistentes de la fuerza muscular (incluyendo la función de los músculos respiratorios), sin efectos sobre la resistencia o la calidad de vida.

La ICC se asocia a carencia androgénica bioquímica en el 25-30% de los casos, aproximadamente.⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰ Los hombres con ICC y una testosterona sérica baja suelen tener unas concentraciones de gonadotropinas normales o bajas-normales, lo que parece indicar un posible hipogonadismo secundario. Sin embargo, no está muy claro si existen diferencias en los signos y síntomas o la respuesta al tratamiento con testosterona entre los pacientes con ICC y testosterona baja y aquellos con

una normal.⁴⁹⁹ En estudios clínicos iniciales limitados en hombres con ICC, el tratamiento con testosterona aumentó la tolerancia al ejercicio, la fuerza muscular y la capacidad de oxigenación en hombres con concentraciones de testosterona bajas o normales, lo que parece indicar que la testosterona produce un efecto farmacológico independiente de la existencia de carencia androgénica. En un estudio piloto preliminar aleatorizado controlado en hombres con ICC con fracción de eyeción reducida y concentraciones bajas de testosterona, el tratamiento con testosterona fue seguro, pero no mejoró la capacidad funcional, la distancia al caminar, la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo, las concentraciones del péptido natriurético cerebral o la calidad de vida.⁵⁰¹

Trastornos sistémicos crónicos. Varios trastornos sistémicos crónicos, como la DM2, las neoplasias malignas, los trastornos reumáticos y la enfermedad por el VIH pueden causar también hipogonadismo secundario, caracterizado por unas concentraciones séricas de testosterona bajas y otras de gonadotropinas bajas o bajas-normales.^{4,5} Como en el caso de los hombres con insuficiencia orgánica crónica, el hipogonadismo clínico y bioquímico tiene una etiología multifactorial, debido a la propia enfermedad crónica y a la obesidad (p. ej., en la diabetes mellitus) o la malnutrición (p. ej., en las neoplasias malignas), la emaciación, el estado proinflamatorio, el uso de fármacos (p. ej., opiáceos, glucocorticoides), el estrés crónico u otros procesos concomitantes asociados. Estos factores suprimen las concentraciones de gonadotropinas y contribuyen de forma variable a la carencia androgénica clínica y bioquímica que se observa en personas con enfermedades sistémicas. Dado que las enfermedades sistémicas, los procesos concomitantes asociados y la farmacoterapia pueden alterar las concentraciones de SHBG, es necesario medir de forma precisa la testosterona libre (es decir, testosterona libre calculada o testosterona libre por diálisis de equilibrio) para confirmar la carencia androgénica bioquímica.

En el 30-50% de los hombres con DM2 se detectan concentraciones séricas de testosterona bajas y de gonadotropinas bajas o bajas-normales, correspondientes a un hipogonadismo secundario.^{502,503} Las bajas de testosterona se asocian a manifestaciones clínicas inespecíficas que pueden deberse a una carencia androgénica, como disfunción sexual y merma de la vitalidad. La DM2 suele asociarse a resistencia a la insulina y a una obesidad moderada. En los pacientes con DM2 y obesidad moderada, las bajas concentraciones de testosterona total normalmente se deben a la disminución de las concentraciones de SHBG como consecuencia de la resistencia a la insulina y su acción sobre el hígado. Debido a ello, es importante confirmar la carencia androgénica bioquímica en estos hombres utilizando valores calculados de testosterona libre o mediciones de la testosterona libre por diálisis de equilibrio.

El hipogonadismo secundario y las manifestaciones clínicas de carencia androgénica pueden deberse también a los procesos concomitantes y las complicaciones asociadas a la diabetes, como la obesidad, la vasculopatía aterosclerótica, el estado proinflamatorio de la diabetes, la neuropatía diabética y la nefropatía crónica. Un metaanálisis de siete ensayos de tratamiento con testosterona en hombres con DM de tipo 2, aleatorizados, controlados con placebo, concluye que el tratamiento no logró mejorar el control glucémico evaluado por la hemoglobina A_{1c} y la resistencia a la insulina mediante la evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina 2.⁵⁰⁴ Por consiguiente, únicamente se debe considerar la opción del tratamiento con testosterona en aquellos diabéticos con carencia androgénica sintomática que haya quedado confirmada mediante mediciones exactas de la testosterona libre. Si los síntomas no mejoran con una prueba de tratamiento con testosterona (p. ej., durante 6 meses), hay que considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento, especialmente en aquellos individuos que tenían unas concentraciones de testosterona en el límite o ligeramente bajas antes de comenzar el proceso.

Los hombres con DM1 mal controlada pueden tener concentraciones séricas reducidas de testosterona y gonadotropinas y pulsos de LH de menor amplitud y frecuencia, que no se observan en los pacientes con diabetes bien controlada y sin obesidad.^{505,506}

Los hombres con *neoplasias malignas* suelen desarrollar hipogonadismo secundario, caracterizado por concentraciones séricas bajas

de testosterona y bajas o bajas-normales de gonadotropinas.^{364,507,508} Como ya hemos mencionado anteriormente, algunos pacientes con neoplasias malignas presentan concentraciones bajas de testosterona y elevadas de gonadotropinas, correspondientes a un hipogonadismo primario. La malnutrición, la emaciación (caquexia cancerosa), la inflamación sistémica, el uso de fármacos (p. ej., analgésicos opioides, glucocorticoides), el estrés crónico y los procesos concomitantes contribuyen al hipogonadismo clínico y bioquímico en los hombres con cáncer. Dado que la SHBG puede disminuir como consecuencia de estas condiciones asociadas, es necesario medir de forma precisa la testosterona libre para confirmar la carencia androgénica.

El hipogonadismo primario o secundario puede aparecer antes y después de la quimioterapia sistémica o la radioterapia. Se pudo medir una baja concentración de testosterona libre con unas concentraciones normales o elevadas de gonadotropinas en el 40-60% de un grupo de hombres con neoplasias malignas avanzadas (es decir, cáncer metastásico) y malnutrición y en otros pacientes en diferentes estadios de la enfermedad de Hodgkin antes de la quimioterapia.^{344,345,364} Se observaron bajas concentraciones de testosterona libre y biodisponible aproximadamente en el 78 y el 66%, respectivamente, de un grupo de hombres con diferentes tipos de cáncer, sin incluir tumores dependientes de andrógenos (de próstata, de mama) o testiculares, la mayoría de los cuales recibieron quimioterapia, radioterapia o ambas.^{364,507} La baja concentración de testosterona se asoció a una menor calidad de vida y una disminución de la función sexual.⁵⁰⁸

Los hombres con *trastornos reumáticos*, en particular aquellos con artritis reumatoide (un trastorno autoinmunitario sistémico) pueden manifestar síntomas de disfunción sexual (disminución de la libido y disfunción eréctil) y presentar concentraciones séricas reducidas de testosterona libre o biodisponible y de gonadotropinas en el 30% de los casos, aproximadamente.^{509,510} El hipogonadismo secundario observado en la artritis reumatoide puede deberse en parte a la inflamación sistémica (con aumento de citocinas proinflamatorias como la IL-2, la IL-6 y el TNF- α), a complicaciones como el pulmón reumatoide y al tratamiento con glucocorticoides, aunque también puede aparecer en fases iniciales de la artritis reumatoide sin que exista ninguna complicación y antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides.^{509,510} En los hombres con artritis reumatoide de larga duración, las bajas concentraciones de testosterona libre no se normalizan tras la marcada supresión de la inflamación que induce el tratamiento anti-TNF.⁵¹¹ La administración de testosterona puede mejorar los síntomas de carencia androgénica, pero no reduce la actividad de esta enfermedad.⁵¹²

Los hombres con lupus eritematoso sistémico pueden presentar también concentraciones reducidas de testosterona libre junto con unas normales o bajas-normales de gonadotropinas, indicativas de hipogonadismo secundario, o elevadas de gonadotropinas, en coherencia con un posible hipogonadismo primario.⁵¹³⁻⁵¹⁶ Los factores que contribuyen a la supresión gonadótropa y el hipogonadismo secundario son las enfermedades sistémicas y la inflamación crónicas, la afectación o insuficiencia de órganos importantes (corazón, pulmón, cerebro, riñón) y el tratamiento con glucocorticoides.⁵¹⁶ Entre los factores que contribuyen a la disfunción testicular primaria cabe destacar la inflamación o vasculitis sistémica y local, la insuficiencia orgánica y el tratamiento con citotóxicos como la ciclofosfamida.

En estudios de cohortes observacionales, las concentraciones bajas de testosterona están asociadas con enfermedades autoinmunitarias reumáticas, que incluyen artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.^{517,518} Es posible que el hipogonadismo contribuya a la fisiopatología inmunitaria de la patología reumática.^{519,520} Los trastornos autoinmunitarios, y en particular las enfermedades traumáticas autoinmunitarias (p. ej., síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), los trastornos tiroideos (enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Graves) y las alteraciones neurológicas autoinmunitarias (p. ej., miastenia *gravis*, esclerosis múltiple) son más frecuentes en las mujeres que en los hombres. Los esteroides sexuales, fundamentalmente los estrógenos y los andrógenos, modulan la función inmunitaria actuando directamente

sobre la función de las células inmunitarias y pueden influir en las diferencias sexuales observadas en la autoinmunidad y en la fisiopatología de los trastornos autoinmunitarios.

Los pacientes con *enfermedad por el VIH* desarrollan habitualmente hipogonadismo, caracterizado por carencia androgénica sintomática y alteraciones de la producción espermática con unas concentraciones reducidas de testosterona libre a causa del hipogonadismo combinado primario y secundario.^{300,521} Antes de la aparición del HAART, aproximadamente el 50% de los hombres con emaciación por el VIH desarrollaban hipogonadismo. Aunque la carencia androgénica es menos frecuente desde la aparición del HAART, afecta aproximadamente al 20% de los hombres infectados por el VIH. En el 75-90% de los casos, unas concentraciones reducidas de testosterona libre se asocian a otras bajas o bajas-normales de gonadotropinas, características del hipogonadismo secundario.^{522,523} En el 10-25% restante de casos, las concentraciones de gonadotropinas están elevadas, lo que indica hipogonadismo primario.

Como otros trastornos sistémicos crónicos, el hipogonadismo de los hombres con enfermedad por el VIH tiene una etiología multifactorial.^{4,5} Aparte de la propia infección por el VIH, la supresión gonadótropa y el hipogonadismo secundario pueden deberse a la malnutrición, la emaciación y la caquexia; a las infecciones oportunistas que alteran la función hipotalámico-hipofisaria (p. ej., CMV, *T. gondii*); a la inflamación sistémica (con concentraciones elevadas de citocinas como la IL-2, la IL-6 y el TNF- α); a los fármacos (p. ej., opiáceos, glucocorticoides, acetato de megestrol); al consumo continuado de sustancias adictivas (p. ej., alcohol); y a los procesos agudos y crónicos. Entre las condiciones que pueden intervenir en la aparición del hipogonadismo primario cabe citar las infecciones oportunistas que afectan a los testículos (CMV, *M. avium intracellulare*, *T. gondii*), las neoplasias malignas que los perjudican (sarcoma de Kaposi, linfoma), la inflamación sistémica y los fármacos (quimioterapia para neoplasias secundarias, ketoconazol).^{300,521,522,524}

La malnutrición proteico-calórica puede suprimir las concentraciones de SHBG, y el avance de la infección por el VIH se asocia a un aumento de las concentraciones de SHBG. Debido a ello, al evaluar a los hombres con enfermedad por el VIH para detectar una posible carencia androgénica hay que medir con exactitud las concentraciones de testosterona libre.^{523,525} Puede observarse producción espermática con anomalías en la motilidad y la estructura morfológica de los espermatozoides, y atrofia testicular. Es importante saber que el VIH puede aparecer en el semen aun cuando resulte indetectable en el plasma.³⁰⁰

En estudios clínicos de escasa envergadura se ha comprobado que el tratamiento con testosterona o un esteroide anabólico androgénico mejora la libido y la función sexual; incrementa la masa y la fuerza musculares y la DMO; reduce la masa adiposa; mejora el estado de ánimo, la sensación de bienestar y la calidad de vida; y eleva el hematocrito en los hombres infectados por el VIH con bajas concentraciones de testosterona.¹¹⁶

Los hombres con *lesiones medulares* crónicas a cualquier nivel que les producen tetraplejía o paraplejía pueden desarrollar hipogonadismo secundario con concentraciones séricas de testosterona bajas y de gonadotropinas bajas o normales.^{350,351} Con menos frecuencia, algunos hombres con lesiones de la médula espinal demuestran niveles bajos de testosterona y concentraciones elevadas de gonadotropinas (compatibles con hipogonadismo primario) o hipogonadismo primario y secundario combinados. En los hombres con lesiones raquídeas bajas causantes de paraplejía puede observarse una supresión transitoria de las concentraciones de testosterona en los 4 meses inmediatamente posteriores a la lesión, que remite en la mayoría los casos.^{352,526} La supresión de las gonadotropinas se debe en parte a varias circunstancias asociadas a la lesión medular, como el traumatismo y el estrés agudos y crónicos asociados a la lesión y las complicaciones acompañantes; la apnea obstructiva del sueño; la obesidad o el compromiso nutricional; la hiperprolactinemia (generalmente asociada a la farmacoterapia); y el uso de fármacos (p. ej., glucocorticoides, opioides, fármacos con actividad sobre el SNC). No están claras las ventajas y los riesgos que tiene el tratamiento con testosterona en los pacientes con lesiones medulares.

La talasemia mayor, o β -talasemia, es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por una síntesis nula o muy mermada de las cadenas de β -globulina de la hemoglobina, que da lugar a una anemia muy intensa que requiere transfusiones sanguíneas de por vida. Es frecuente en la región mediterránea, en India y en el sudeste asiático. Las transfusiones sanguíneas crónicas en pacientes con β -talasemia producen una *sobrecarga de hierro secundaria a las transfusiones* en los tejidos y manifestaciones clínicas similares a las que se observan en los pacientes con hemocromatosis hereditaria. La sobrecarga de hierro secundaria a las transfusiones puede afectar también a los pacientes con anemia drepanocítica, aplásica refractaria o síndrome mielodisplásico.

El depósito de hierro en los testículos y la hipofisis suelen causar hipogonadismo combinado primario y secundario.⁵²⁷⁻⁵²⁹ No obstante, los hombres con sobrecarga de hierro secundaria a las transfusiones suelen presentar un patrón hormonal indicativo de hipogonadismo secundario, con unas concentraciones séricas reducidas de testosterona libre y unas bajas o bajas-normales de gonadotropinas en la mayoría de los casos. El hipogonadismo debido a una sobrecarga de hierro secundaria debida a las transfusiones puede manifestarse con carencia androgénica y alteraciones de la producción espermiática; los chicos afectados suelen ser de estatura corta y pubertad y crecimiento retardados.⁵³⁰ El tratamiento precoz de quelación de hierro con agentes como deferoxamina, deferasirox o deferiprona puede revertir el hipogonadismo y mejorar la supervivencia.⁵³¹ En los hombres con β -talasemia de larga duración, el tratamiento con quelantes no permite revertir el hipogonadismo.⁵³²

La *drepanocitosis* puede asociarse a concentraciones séricas bajas de testosterona y bajas o bajas-normales de gonadotropinas, indicativas de hipogonadismo secundario.⁵³³⁻⁵³⁵ La supresión gonadótropa puede deberse a una sobrecarga de hierro inducida por las transfusiones (aunque esto es mucho menos frecuente que en los hombres con β -talasemia^{348,536}); a microinfartos hipotalámico-hipofisarios; a fármacos (p. ej., opioides para el dolor crónico); a la inflamación sistémica; a carencias nutricionales; y a los trastornos sistémicos y el estrés crónicos secundarios los repetidos episodios dolorosos de oclusión vascular. Como ya hemos explicado anteriormente, los hombres con drepanocitosis pueden manifestar hipogonadismo primario debido a microinfartos testiculares causados por episodios vasooclusivos o por los efectos testiculares de la sobrecarga de hierro. Se han publicado casos de priapismo, que puede aparecer con los episodios vasooclusivos, en pacientes tratados con testosterona.^{531,537} Como en la β -talasemia, la terapia precoz de quelación del hierro puede revertir el hipogonadismo.

En ocasiones, los chicos o los hombres con *fibrosis quística* tienen concentraciones séricas bajas de testosterona o bajas o bajas-normales de gonadotropinas, un patrón hormonal característico del hipogonadismo secundario.⁵³⁸ Las enfermedades sistémicas y la inflamación crónica, la malnutrición y el uso de glucocorticoides pueden contribuir a la supresión gonadótropa.

Trastornos nutricionales y ejercicio de resistencia. La inanición, la malnutrición y los trastornos alimentarios (anorexia nerviosa) suprimen la secreción de gonadotropinas y testosterona, dando lugar a hipogonadismo secundario sintomático con carencia androgénica (que se manifiesta habitualmente en forma de disminución de la libido y de la actividad y el rendimiento sexuales) y alteraciones de la producción espermiática; estos defectos revierten al restablecer la ingesta alimentaria/calórica y aumentar de peso. El ayuno durante 3-5 días suprime la secreción de gonadotropinas y testosterona y reduce la amplitud y la frecuencia de los pulsos de LH.⁵³⁹⁻⁵⁴¹ Estos cambios revierten totalmente tras la administración pulsátil de GnRH o la restitución de metionil-leptina humana recombinante en dosis reducidas, que suprime a su vez el generador hipotalámico de pulsos de GnRH.⁵⁴²⁻⁵⁴⁴ La malnutrición proteico-calórica severa, que se asocia a menudo a otras carencias nutricionales, puede suprimir intensamente la testosterona y elevar las concentraciones de gonadotropinas, un indicio de hipogonadismo primario.^{540,545}

El *ejercicio de resistencia* crónico produce unas concentraciones séricas bajas de testosterona, unas bajas o bajas-normales de gonadotropinas

y alteraciones en la producción y la motilidad de los espermatozoides, características del hipogonadismo secundario.⁵⁴⁶⁻⁵⁴⁸ El entrenamiento y ejercicio de resistencia de alta intensidad, como ocurre en el ejército y con el sobreentrenamiento en los atletas, se asocia con privación relativa de calorías (lo que provoca un gasto mayor que la ingesta de energía, es decir, un déficit relativo de energía) y estrés intenso, que causa más supresión grave de las concentraciones de gonadotropinas y testosterona y síntomas de carencia androgénica que los que se ven con el ejercicio crónico de menor intensidad. Esta condición se ha denominado déficit energético relativo en el deporte por el Comité Olímpico Internacional.^{539,546-549} La supresión del eje hipotalámico-hipofisario-testicular remite al cesar el entrenamiento y aumentar la ingesta de calorías.^{546,547} Al margen de la disminución de la espermatogénia, no están muy claras las consecuencias clínicas de la carencia androgénica inducida por el ejercicio de resistencia.⁵⁵⁰ A diferencia de lo que sucede con el entrenamiento de resistencia crónico, el de resistencia a corto plazo provoca en algunos hombres un aumento agudo y transitorio de las concentraciones de testosterona, que depende de la intensidad del ejercicio y del ejercicio previo y posiblemente guarda relación con la hemoconcentración, la menor depuración metabólica o el aumento transitorio de las concentraciones séricas de LH.⁵⁵¹

La obesidad leve o moderada induce una disminución de las concentraciones de SHBG y de testosterona total. La testosterona libre suele ser normal, aunque puede disminuir y acompañarse de unas concentraciones bajas o bajas-normales de gonadotropinas en algunos hombres, especialmente en aquellos con procesos concomitantes como DM2 o apnea obstructiva del sueño.⁵⁵²⁻⁵⁵⁵ En los hombres con *obesidad comórbida* (IMC > 40 kg/m²) o con obesidad masiva (IMC > 45 kg/m²), las concentraciones séricas de testosterona libre son bajas, las de gonadotropinas son bajas o bajas-normales y los pulsos de LH tienen menos amplitud (aunque no menos frecuencia), lo que es indicio de hipogonadismo secundario.⁵⁵⁶ Los hombres con obesidad mórbida y masiva suelen quejarse de disminución de la libido y disfunción sexual, aunque estos síntomas se confunden con los de la obesidad y los trastornos concomitantes asociados a la obesidad mórbida, como la depresión, la diabetes y la apnea obstructiva del sueño. La supresión de gonadotropinas y la carencia androgénica probablemente se deban a citocinas proinflamatorias y a la desregularización de la señalización de la leptina, así como a las comorbilidades relacionadas con la obesidad.^{555,557} La cirugía bariátrica y la pérdida sustancial de peso aumentan las concentraciones séricas de gonadotropina y testosterona, pero la modesta pérdida de peso lograda con la dieta es menos efectiva para revertir el hipogonadismo relacionado con la obesidad.^{555,558-561} En un pequeño ensayo doble ciego controlado de 56 semanas en hombres con síntomas moderados de carencia androgénica y niveles bajos de testosterona, el tratamiento con testosterona junto con una dieta de muy baja energía mejoró los síntomas y redujo la masa grasa mientras se mantenía masa magra frente a dieta sola, que dio lugar a reducciones tanto en la masa corporal magra como en la grasa.^{562,563}

La obesidad mórbida puede complicarse con un síndrome de *apnea obstructiva del sueño*. Los individuos con apnea obstructiva del sueño no tratada o tratada incorrectamente presentan concentraciones reducidas de gonadotropinas y testosterona, en parte relacionado, pero también independiente, de la obesidad y la edad.^{553,564,565} Con un tratamiento adecuado a base de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), los síntomas pueden mejorar (p. ej., la función eréctil) y el hipogonadismo secundario bioquímico puede revertir en algunos pacientes, pero no en todos. El tratamiento del hipogonadismo con dosis relativamente altas de testosterona (p. ej., dosis asociadas al uso de ésteres de testosterona por vía parenteral) puede inducir o agravar la apnea obstructiva del sueño en los hombres con factores preponderantes como la obesidad y en los mayores.^{553,566-570} La terapia sustitutiva de testosterona para hombres obesos con apnea obstructiva del sueño que produce más concentraciones de testosterona fisiológica ha demostrado que mejora el deseo sexual sin inducir o empeorar la apnea obstructiva del sueño.⁵⁷¹

Trastornos agudos y críticos. Las enfermedades agudas y críticas, incluyendo aquellos procesos médicos y quirúrgicos que obligan a hospitalizar al paciente o a ingresarlo en la unidad de cuidados inten-

sivos (p. ej., infarto de miocardio, alteraciones respiratorias, sepsis, quemaduras, cirugía, politraumatismos, accidentes cerebrovasculares, traumatismos cerebrales, hepatopatías, fracturas), suprimen la secreción de gonadotropinas y testosterona como consecuencia de una disfunción testicular combinada primaria y secundaria.⁵⁷²⁻⁵⁷⁵ Sin embargo, el patrón hormonal que predomina durante los trastornos agudos o críticos es el de unas concentraciones séricas bajas de testosterona y unas bajas o bajas-normales de gonadotropinas, indicativas de hipogonadismo secundario. Disminuye la amplitud de los pulsos espontáneos de LH pero se mantiene su frecuencia, y la administración pulsátil de GnRH solo permite corregir parcialmente el hipogonadismo secundario, lo que pone de manifiesto la presencia de defectos hipofisarios y testiculares concomitantes.⁵⁷⁶ Por razones poco claras, en los pacientes con trastornos agudos o críticos pueden aumentar la aromatización de la testosterona a estradiol y las concentraciones séricas de este último, a veces de forma muy marcada, a pesar de los bajos niveles de testosterona.⁵⁷⁷ Las concentraciones elevadas de estradiol se asocian a la muerte en los pacientes en estado crítico y con lesiones graves.⁵⁷⁸⁻⁵⁸¹ Una advertencia con respecto a estos estudios es que el estradiol se midió por inmunoanálisis, no por espectrometría de masas de última generación, que es más precisa, sensible y específica que los inmunoanálisis para las mediciones de estradiol en hombres.⁵⁸²

La magnitud y la duración de la supresión de la testosterona dependen de la gravedad del proceso agudo o crítico, de la presencia de alteraciones sistémicas crónicas subyacentes, de la edad y de los fármacos utilizados (p. ej., glucocorticoides, opioides).^{572,573} Las concentraciones de testosterona y gonadotropinas pueden tardar varias semanas o meses en recuperarse, dependiendo de la gravedad y la duración del proceso agudo, de la duración de la recuperación subaguda y la rehabilitación, de complicaciones como la malnutrición, de los fármacos utilizados y de la patología sistémica crónica o las insuficiencias crónicas subyacentes. En caso de enfermedad crónica o insuficiencia orgánica subyacentes, el hipogonadismo puede persistir hasta mucho tiempo después de la recuperación del proceso agudo. Por estos motivos, no se debe evaluar el hipogonadismo subyacente durante el proceso agudo o subagudo y el período de recuperación. Hay que esperar varios meses para realizar la evaluación, hasta que el paciente haya recuperado o casi las condiciones clínicas iniciales.

Envejecimiento. Como ya hemos señalado anteriormente, el envejecimiento se acompaña de un declive gradual y progresivo de las concentraciones de testosterona total y libre; debido a ello, un porcentaje cada vez mayor de hombres de edad avanzada tiene unas concentraciones séricas bajas de testosterona, en valores hipogonadales.³¹²⁻³¹⁴ La carencia androgénica clínica tiene una prevalencia del 6-9%, que aumenta con la edad, llegando al 18-23% entre los mayores de 70 años.^{196,197} Las concentraciones séricas de gonadotropinas aumentan con la edad, pero no suelen hacerlo por encima del límite normal hasta una edad muy avanzada, generalmente más de 70 años.³¹⁴ Debido a ello, el perfil hormonal que se observa con más frecuencia en hombres clínicamente hipogonadales de mediana o avanzada edad consiste en concentraciones reducidas de testosterona y normales de LH y FSH, indicativas de hipogonadismo secundario. La secreción pulsátil de LH es anormal y se caracteriza por pulsos de LH desordenados o de menor amplitud; se normaliza tras la administración pulsátil de GnRH exógena, lo que parece indicar la existencia de un defecto en la secreción hipotalámica de GnRH.³¹⁶

La obesidad, las enfermedades sistémicas o las insuficiencias orgánicas crónicas, los fármacos, la malnutrición o los síndromes de emaciación que ocurren con mayor frecuencia al aumentar la edad pueden contribuir a la supresión de la síntesis de gonadotropinas y testosterona en los hombres de edad media o avanzada. Por el contrario, el descenso de la testosterona como consecuencia de la edad también puede contribuir a la propensión y la gravedad del hipogonadismo clínico que se observa en estos trastornos.^{200,318} Muchas de las comorbilidades que contribuyen a concentraciones bajas de testosterona en los hombres mayores son potencialmente reversibles o tratables (hipogonadismo funcional; v. más adelante). Por tanto, el manejo de las causas subya-

cente de las causas funcionales de hipogonadismo y de los síntomas de la carencia androgénica en hombres mayores debe utilizarse como un enfoque inicial adyuvante a la terapia sustitutiva con testosterona.⁵⁸³

Estudios previos a corto plazo, de tamaño relativamente reducido, sobre el tratamiento con testosterona en poblaciones heterogéneas de individuos mayores han proporcionado resultados contradictorios; en la mayoría de los casos se ha observado que el tratamiento con testosterona tiene efectos beneficiosos sobre la composición corporal (aumento de la masa magra y disminución de la masa adiposa), pero efectos menos constantes sobre la fuerza y el rendimiento musculares, la DMO, la función sexual, la vitalidad y la función cognitiva.

Recientemente, los resultados de los ensayos de los Testosterona Trials, un conjunto coordinado de siete estudios doble ciego controlados con placebo, evaluaron los efectos a corto plazo del tratamiento con testosterona en 788 hombres mayores (edad promedio de 72 años) con hipogonadismo inequívoco (síntomas y signos de libido baja; dificultad para caminar y lentitud en la velocidad al caminar y/o poca energía, y media de dos concentraciones séricas matutinas de testosterona total < 275 ng/dl) sin causa aparente de enfermedad hipotalámico-hipofisario-gonadal. Comparado con placebo, el tratamiento con testosterona durante 1 año que aumentó y mantuvo las concentraciones de testosterona a la mitad del rango para hombres jóvenes mejoró significativamente la función sexual (actividad sexual, libido y disfunción eréctil), la anemia y la hemoglobina, la DMO volumétrica y la resistencia ósea estimada; mejoró ligeramente la distancia a pie, el estado de ánimo y los síntomas depresivos, y no mejoró múltiples dominios de función cognitiva y vitalidad. Ha habido controversia sobre la importancia clínica de estos hallazgos. Además, el tratamiento con testosterona provocó eritrocitosis (concentración de hemoglobina > 17,5 g/dl) y un aumento de la concentración de PSA > 1 ng/ml en un pequeño número de hombres, y aumento del volumen de placa de la arteria coronaria no calcificada en la angiografía por TC. No hubo diferencia en los síntomas urinarios inferiores o eventos adversos cardiovasculares o de próstata en hombres tratados con testosterona y placebo (aunque los ensayos de testosterona no tuvieron la potencia suficiente para los últimos resultados).^{162,319-323}

Se necesitan estudios aleatorios a largo plazo, más extensos, para determinar el balance de ventajas y riesgos clínicos (en particular, el cáncer de próstata y los riesgos cardiovasculares) que conlleva el tratamiento con testosterona en los hombres mayores. Por ahora, el tratamiento con testosterona debe considerarse individualmente y solo para aquellos mayores que presentan signos y síntomas de carencia androgénica clínicamente significativos y unas concentraciones séricas de testosterona inequívocamente bajas, y únicamente después de haber explicado minuciosamente las dudas acerca de las ventajas y los riesgos del tratamiento.¹¹⁶ Además, en los hombres mayores, debe considerarse el tratamiento de las comorbilidades subyacentes y discontinuar los medicamentos que pueden causar hipogonadismo.

Anomalías aisladas de la producción o la función de los espermatozoides

Trastornos congénitos o del desarrollo

Hiperplasia suprarrenal congénita. Si no se trata o se trata de manera inadecuada con glucocorticoides, la hiperplasia suprarrenal congénita causada por deficiencia de 21-hidroxilasa o 11 β -hidroxilasa da como resultado una secreción excesiva de precursores de andrógenos suprarrenales (como androstenodiona, DHEA y 11-hidroxiandrostenodiona), que se convierten en testosterona y otros andrógenos (p. ej., 11-cetotestosterona). Las concentraciones elevadas de andrógenos circulantes suprimen la secreción de gonadotropinas mediante la regulación por retroalimentación negativa, que, a su vez, disminuye la secreción de testosterona endógena y la producción espermática, lo que da lugar a hipogonadismo secundario. La producción excesiva de andrógenos suprarrenales puede contrarrestar la carencia androgénica testicular, por lo que el hipogonadismo secundario puede manifestarse por un deterioro aislado de la producción y función de los espermatozoides.⁵⁸⁴

El tratamiento con glucocorticoides en dosis que suprimen las concentraciones séricas de ACTH a niveles normales o bajos reduce la producción excesiva de andrógenos suprarrenales y puede restaurar la secreción de gonadotropinas y normalizar la función de los testículos, incluida la espermatogénia. Como se mencionó anteriormente, el tratamiento con glucocorticoides supra fisiológicos suele ser necesario para reducir las concentraciones de andrógenos suprarrenales a valores normales, y las dosis altas de glucocorticoides suprimen el eje hipotalámico-hipofisario-testicular y dan lugar a concentraciones bajas de gonadotropina, testosterona y espermatozoides en muchos hombres con hiperplasia suprarrenal congénita. Además, algunos hombres con hiperplasia suprarrenal congénita continúan manifestando producción y función de espermatozoides deterioradas debido al daño testicular irreversible causado por TTRS grandes.

Carencia aislada de la FSH y mutaciones en *FSHβ*. Se han publicado muy pocos casos de hombres con carencia aislada de FSH sin mutaciones en el gen *FSHβ*; los pacientes afectados sufrían una anomalía aislada de la producción espermática consistente en azoospermia u oligozoospermia intensa, y en los pocos casos en los que se obtuvo una biopsia testicular se observó hipoespermatoogénia o interrupción de la maduración.⁴⁰⁰⁻⁴⁰² Estos hombres mostraban una virilización normal, concentraciones normales de testosterona y LH, séricas bajas o indetectables de FSH con una respuesta escasa o nula a la administración de GnRH; normales de LH, y normales de inhibina B y activina A en los análisis. En un caso, la administración exclusiva de FSH recombinante humana (rhFSH) produjo un aumento marcado del número de espermatozoides e indujo la fertilidad en dos ocasiones.

Se ha comprobado que los hombres con mutaciones inactivadoras de *FSHβ* presentan generalmente azoospermia con concentraciones indetectables de FSH, bajas o bajas-normales de testosterona y elevadas de LH.^{82-85,405,406} En un paciente, la administración de rhFSH incrementó las concentraciones de testosterona, lo que parece indicar que las células de Sertoli estimuladas por la FSH pueden incrementar la síntesis de testosterona por las células de Leydig inducida por la LH a través de un mecanismo paracrino.⁵⁸⁵

Trastornos adquiridos

Administración o exceso de andrógenos. La administración de testosterona exógena (en hombres normales o con hipogonadismo parcial)⁵⁸⁶ o la estimulación de la síntesis endógena de testosterona mediante la administración de hCG⁵⁸⁷ o por tumores secretores de hCG ectópica (p. ej., cáncer de testículo, de pulmón)⁵⁸⁸ suprime la secreción hipofisaria de gonadotropinas por un mecanismo de retroalimentación negativa; a su vez, esto elimina la espermatogénia testicular en presencia de concentraciones séricas de testosterona normales o elevadas (es decir, hipogonadismo secundario con alteración aislada de la producción espermática).^{589,590} El uso de algunos esteroides anabólicos androgénicos (p. ej., nandrolona) puede producir también concentraciones reducidas de gonadotropinas y una disminución aislada de la espermatogénia, proporcionando al mismo tiempo suficiente actividad androgénica para evitar una carencia androgénica clínica; sin embargo, los esteroides anabólicos androgénicos suelen suprimir también la síntesis endógena de testosterona, dando lugar a concentraciones séricas reducidas de testosterona.

La interrupción de la administración de andrógenos o hCG permite restablecer la secreción gonadótropa normal y normalizar la producción espermática y la síntesis testicular de testosterona. Se ha publicado que el consumo excesivo y prolongado de esteroides anabólicos por parte de los deportistas provoca atrofia testicular y oligozoospermia marcada o azoospermia, que persisten durante meses o años tras el abandono de los productos para mejorar el rendimiento.⁴⁴⁵ La supresión de la producción espermática inducida por los esteroides anabólicos puede responder al tratamiento con hCG o con citrato de clomifeno (uso no incluido en el prospecto).^{447,591} La administración de testosterona más progestinas a hombres normales ha constituido la principal estrategia empleada para suprimir la producción espermática en estudios recientes para el desarrollo de anticonceptivos hormonales masculinos.¹⁰⁵

Neoplasias malignas. Las neoplasias malignas que suelen afectar a los hombres en edad fértil (p. ej., cáncer testicular, enfermedad de Hodgkin) se manifiestan con una alteración de la producción y la función espermáticas antes de iniciar la quimioterapia o la radioterapia en el 30-80% de los casos.^{343-345,364} Aproximadamente el 64% de los hombres con neoplasias que proporcionaron muestras de semen para criopreservación antes de iniciar el tratamiento presentaban unos parámetros seminales anormales y el 12% carecía de espermatozoides viables.⁵⁹²

En estudios de la población, el cáncer de testículo se asocia a infertilidad. Esta asociación puede deberse a un desarrollo testicular anormal, conocido como *síndrome de disgenesia testicular*, causado por la exposición a gonadotoxinas ambientales o a disruptores endocrinos (p. ej., estrógenos) o a una predisposición genética subyacente.^{343,364,593} El síndrome de disgenesia testicular produce también criptorquidia e hipospadias, y la primera se asocia a un mayor riesgo de cáncer testicular y a espermatogénia anormal. La secreción ectópica de hCG y posiblemente el aumento de la temperatura escrotal producido por el tumor intratesticular pueden contribuir también a alteraciones de la espermatogénia en los hombres con cáncer testicular.⁵⁹³ La enfermedad de Hodgkin y otros linfomas y leucemias pueden causar fiebre, pérdida de peso e inflamación sistémica.⁵⁹³ Estas neoplasias pueden afectar también a los testículos. Todos estos factores pueden contribuir también a alterar la producción espermática. Los hombres con estas neoplasias que manifiestan alteraciones, síntomas o inflamación sistémicas pueden tener concentraciones bajas-normales de testosterona, suprimidas de gonadotropinas y un análisis seminal anormal, característicos del hipogonadismo secundario que alteran aisladamente la producción o la función de los espermatozoides.

Hiperprolactinemia. Los hombres con hiperprolactinemia grave (p. ej., concentraciones de prolactina > 200 ng/ml) desarrollan hipogonadismo secundario con carencia androgénica y alteración de la producción espermática. La hiperprolactinemia leve puede causar una alteración aislada de la producción espermática.⁵⁹⁴ En la mayoría de estos casos, las concentraciones de gonadotropinas y testosterona son normales y la espermatogénia no mejora al administrar agonistas de la dopamina.⁵⁹⁵ Por consiguiente, la hiperprolactinemia no contribuye a alterar la producción espermática y probablemente no tenga ninguna relevancia clínica en la mayoría de los casos. Generalmente, las anomalías de la producción y la función espermáticas se deben a una alteración testicular primaria, como oligozoospermia o azoospermia idiopática. En ocasiones, algunos hombres con hiperprolactinemia moderada (p. ej., concentraciones de prolactina 100-200 ng/ml) tienen concentraciones bajas-normales de testosterona y gonadotropinas y una alteración aislada de la producción espermática que responden a la administración de agonistas de la dopamina.⁵⁹⁴

Síndromes de resistencia a los andrógenos

Trastornos congénitos

Los síndromes congénitos de resistencia e insensibilidad a los andrógenos suelen deberse a defectos en la acción de estos por mutaciones en el gen *AR* o de la esteroide 5α -reductasa de tipo 2, *SRD5A2*.^{125,136,596,597} Los hombres con defectos graves en la acción de los andrógenos presentan al nacer fenotipo femenino, como sucede en el *síndrome de insensibilidad androgénica completa* (SIAC, conocido anteriormente como síndrome de feminización testicular) o fenotipo masculino con genitales ambiguos y *TDS 46,XY* (anteriormente conocido como *seudohermafroditismo masculino*).⁵⁹⁷ Los pacientes con *síndrome de insensibilidad androgénica parcial* (SIAP) presentan inicialmente diferentes grados de deterioro de la acción androgénica y alteraciones leves o graves del desarrollo sexual masculino.

El SIAC generalmente se presenta como una mujer fenotípica 46,XY con normal desarrollo mamario, amenorrea primaria y ausencia de vello corporal.⁵⁹⁷ La marcada insensibilidad a los andrógenos da lugar a ausencia de vello en la cara, las axilas y el pubis; a unos genitales externos femeninos de aspecto normal con los dos tercios distales de la vagina; y a un desarrollo escaso o ausente de los genitales internos masculinos (próstata, epidídimos, vesículas seminales y conductos deferentes) como consecuencia de la

resistencia androgénica fetal. En los adultos con SIAC suele observarse desarrollo mamario femenino debido a la conversión de las concentraciones normales o elevadas de testosterona (secretada por los testículos durante la pubertad) en estradiol, que estimula el desarrollo mamario. Dado que los testículos en posición intraabdominal o inguinal en el nacimiento secretan AMH normalmente durante el desarrollo fetal, faltan los genitales internos femeninos (vagina proximal, útero y trompas de Falopio).

La forma de presentación de los pacientes con SIAP varía de forma considerable.⁵⁹⁷ Algunos de ellos tienen en el momento de nacer genitales ambiguos, mientras que otros se manifiestan en la pubertad o en la etapa adulta con anomalías genitales leves o un desarrollo relativamente normal de los genitales. Las manifestaciones clínicas de carencia androgénica y de desarrollo sexual masculino anómalo van desde una infravirilización marcada hasta una virilización prácticamente normal con infertilidad. En los hombres con SIAP son frecuentes algunas manifestaciones indicativas de una alteración del desarrollo sexual, como microfalo, hipospadias, anomalías escrotales (p. ej., escroto bífido), criptorquidia y ginecomastia. Casi todos estos pacientes desarrollan ginecomastia.

Debido a la variabilidad de las manifestaciones clínicas, el SIAP abarca muchos trastornos conocidos anteriormente como los síndromes de Reifenstein, de Lubs, de Rosewater y de Gilbert-Dreyfus. Por ejemplo, el de Reifenstein se caracteriza por hipospadias, ginecomastia, infravirilización, glándula prostática pequeña, criptorquidia y alteración de la espermatogénia. No obstante, incluso dentro de una misma familia, distintos miembros pueden tener manifestaciones clínicas diferentes. Algunos miembros pueden no tener hipospadias, y otros pueden experimentar una virilización normal. Debido a este grado de variabilidad en sus manifestaciones, los antiguos epónimos no tienen ya utilidad clínica.⁵⁹⁷

Algunos hombres con SIAP no muestran indicios de desarrollo sexual masculino anómalo y sufren una anomalía espermiática aislada (oligozoospermia o azoospermia idiopática), asociada en ocasiones a ginecomastia, concentraciones altas o altas-normales de testosterona y elevadas de LH. Es lo que se conoce como *SIA mínimo*.^{136,596}

En el SIAC y el SIAP, las concentraciones séricas de testosterona son altas o normales altas con concentraciones séricas altas de LH, pero las concentraciones de FSH suelen ser normales. La mayoría de las personas 46,XY con SIAC tienen mutaciones autosómicas recesivas del gen *AR* en el cromosoma X que modifican su secuencia y su estructura primarias (produciendo SIAC casi siempre) o su función, alterando la unión de los andrógenos a los AR, la unión de los AR al ADN o la transactivación de los AR.^{136,596} En los hombres con SIAP se observa una correlación relativamente escasa entre el genotipo *AR* y el fenotipo clínico. En muchos hombres con SIAP o *SIA mínimo* no se identifica ninguna mutación en *AR*. Estos hombres pueden tener una longitud de repeticiones de CAG alta en el gen *AR*, y ser infradiagnosticados de mutaciones no reconocidas de otros genes, como *SRD5A2*, o mutaciones de coactivadores o correpresores que regulan la función del AR.

Un aumento del número de repeticiones de trinucleótidos CAG en el primer exón del gen *AR* da lugar a una expansión del tracto poliglutamina en el dominio N terminal del AR.¹³⁹ Se observa una correlación inversa entre la longitud de las repeticiones de CAG y la función y la acción de los AR. Un aumento patológico por encima de 40-62 repeticiones de CAG (intervalo normal, 11-35) da lugar a la enfermedad de Kennedy (atrofia muscular espinal y bulbar), un trastorno neurodegenerativo poco frecuente que parece deberse a la neurotoxicidad causada por la agregación intracelular del AR anómalo y las proteínas correguladoras asociadas (v. comentario precedente).^{137,138} Los hombres con la enfermedad de Kennedy tienen manifestaciones clínicas de resistencia parcial a los andrógenos, como ginecomastia, disfunción sexual, oligozoospermia o azoospermia e infertilidad, con concentraciones elevadas de testosterona y elevadas o normales de gonadotropinas. Se ha comprobado en algunos estudios (pero no en otros) que un número mayor de repeticiones de CAG dentro del intervalo normal se asocia a una menor virilización, alteraciones de la espermatogénia e infertilidad, y a ginecomastia.¹³⁹

La carencia de 5α -reductasa, causada por una mutación autosómica recesiva en *SRD5A2*, es un trastorno infrecuente similar al SIAP.⁵⁹⁸

Las personas afectadas presentan generalmente unos genitales muy ambiguos, que suelen caracterizarse por un falo parecido a un clítoris, un escroto marcadamente bífido, una abertura vaginal aparente con hipospadias perineal y escrotales (lo que se conoce como *hipospadias perineoescrotal pseudovaginal*), próstata atrófica y unos testículos que se localizan en el conducto inguinal o el escroto o, en ocasiones, dentro del abdomen (criptorquidia). A diferencia de lo que sucede en los hombres con SIA, la diferenciación de los conductos de Wolf es normal y los pacientes con carencia de 5α -reductasa tienen unos genitales internos masculinos normales (epidídimos, vesículas seminales, conductos eyaculatorios y deferentes). La secreción de AMH por los testículos fetales induce la regresión de las estructuras derivadas del conducto de Müller, de manera que no se desarrollan genitales internos femeninos.

Dado que los genitales ambiguos parecen más femeninos que masculinos, las personas con carencia de 5α -reductasa suelen ser criados como si fueran de sexo femenino.¹²⁵ Sin embargo, debido al marcado aumento de la síntesis testicular de testosterona en la pubertad, se produce una virilización parcial (es decir, crecimiento del pene, aparición de arrugas y pigmentación en el escroto, aumento de la masa muscular y la estatura, cambio a una voz más grave, aumento de la libido y erecciones espontáneas) y algunas de estas personas adoptan un rol sexual masculino durante la pubertad, dependiendo de factores psicosociales muy complejos y del entorno cultural. La producción de sebo es normal en ellos. Dado que para que los andrógenos ejerzan sus acciones normales en la piel y la próstata se necesita la conversión de la testosterona en DHT por mediación de la 5α -reductasa, los hombres con carencia de 5α -reductasa no desarrollan un patrón masculino de vello corporal, y la glándula prostática es impalpable. No se han diagnosticado casos de cáncer de próstata y de HPB en estos pacientes.

Los hombres con carencia de 5α -reductasa tienen concentraciones séricas altas-normales o altas de testosterona y normales o ligeramente elevadas de LH y FSH (LH > FSH). Las concentraciones séricas de DHT son bajas, y la proporción de testosterona sérica/DHT aumenta de forma variable. La espermatogénia está alterada (oligozoospermia o azoospermia) como resultado de la criptorquidia, pero se ha comunicado producción normal de espermatozoides en algunos hombres con testículos descendidos.⁵⁹⁹

Las personas con SIAC generalmente se crían como mujeres y se someten a una orquiectomía (especialmente si los testículos son intraabdominales), y reciben tratamiento sustitutivo de estrógenos; más recientemente, el tratamiento con testosterona para el funcionamiento sexual reducido ha demostrado ser más eficaz que con estrógenos.^{597,600} En hombres con SIAP o carencia de 5α -reductasa se ha inducido la virilización con dosis elevadas de testosterona, que incrementa las concentraciones séricas de testosterona por encima de los valores normales y regulariza las concentraciones de DHT.⁵⁹⁷

Trastornos adquiridos

Los antagonistas de AR (flutamida, bicalutamida y nilutamida) inducen resistencia a los andrógenos y se emplean para tratar el cáncer de próstata de dependencia androgénica.⁶⁰¹ Sustancias como la espirolactona, el acetato de ciproterona, la marihuana y los antagonistas de receptores H_2 (específicamente la cimetidina) poseen actividad antagonista sobre los AR.⁶⁰²⁻⁶⁰⁶

Los hombres con *enfermedad celiaca* o enteropatía por sensibilidad al gluten pueden tener manifestaciones de carencia androgénica, como una menor virilización, disfunción sexual, alteraciones en la producción y la función espermiática, e infertilidad. También pueden presentar concentraciones séricas elevadas o elevadas-normales de testosterona total y libre y elevadas de LH, indicativas de resistencia a los andrógenos.⁶⁰⁷⁻⁶¹⁰ En algunos pacientes, las manifestaciones de carencia androgénica y de resistencia bioquímica a los andrógenos pueden mejorar al restringir el gluten de la dieta y al mejorar la atrofia intestinal.⁶⁰⁹ Los hombres con enfermedad celiaca pueden desarrollar malnutrición, carencias nutricionales, enfermedades sistémicas crónicas e hiperprolactinemia, que pueden contribuir a sus manifestaciones

clínicas. En los pacientes con enfermedad celíaca, las concentraciones séricas de DHT pueden ser bajas a pesar de las altas de testosterona, lo que parece indicar que existe también una carencia parcial de 5α -reductasa adquirida, que podría contribuir a la resistencia androgénica. La principal fuente de DHT proviene de la conversión de la testosterona en DHT por mediación de la 5α -reductasa de tipo 1 en la piel y el hígado.⁶⁰⁸ No obstante, la 5α -reductasa también está presente en el tubo digestivo, y es posible que la pérdida de actividad enzimática en el intestino delgado como consecuencia del esprúe celíaco activo pueda contribuir a las bajas concentraciones de DHT.

Tratamiento de la carencia androgénica

Causas funcionales y orgánicas de hipogonadismo

Antes de iniciar la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona, es importante considerar si la causa del hipogonadismo es funcional u orgánica.²⁰⁰ El *hipogonadismo orgánico* es el resultado de alteraciones congénitas/del desarrollo, destructivas o infiltrantes del hipotálamo, la hipófisis o los testículos, que producen hipogonadismo *permanente*. Generalmente, el hipogonadismo orgánico se presenta con una grave carencia androgénica, clínicamente inequívoca (también conocida como *hipogonadismo clásico*). La mayoría de las causas de hipogonadismo primario y algunas del secundario son orgánicas (v. tablas 19.7 y 19.8). El *hipogonadismo funcional* se debe a una supresión no destructiva de la función hipotalámica, hipofisaria o, con menos frecuencia, testicular, que es *potencialmente reversible sin tratamiento médico o quirúrgico*. El hipogonadismo primario inducido por fármacos es una causa funcional. Muchas veces la causa del hipogonadismo secundario y combinado primario y secundario se deben a una supresión funcional de las gonadotropinas.

El tratamiento de las causas funcionales del hipogonadismo puede mejorar o eliminar la carencia androgénica clínica y bioquímica, y siempre debe considerarse esta opción antes de iniciar la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona. Por ejemplo, para tratar el hipogonadismo funcional debido a la hiperprolactinemia se puede interrumpir la administración de fármacos que causan hiperprolactinemia o el tratamiento con agonistas de la dopamina; para combatir el hipogonadismo funcional causado por opioides, glucocorticoides, fármacos con actividad sobre el SNC o progestinas se puede interrumpir su administración; la carencia nutricional se puede corregir mediante suplementos nutricionales y el aumento de peso; la obesidad mórbida puede mejorar reduciendo el peso con ayuda de la dieta o mediante la cirugía bariátrica; la apnea obstructiva del sueño puede mejorar con el tratamiento mediante CPAP; la DM2 puede mejorar con la pérdida de peso y la reducción de la resistencia a la insulina; y el consumo excesivo de alcohol puede mejorar con el tratamiento para la dependencia y la abstinencia. Sin embargo, en muchos casos no es posible tratar las causas funcionales del hipogonadismo dentro de un período de tiempo razonable (p. ej., tratamiento con opioides o glucocorticoides para los procesos concomitantes crónicos), por lo que se debe considerar la posibilidad del tratamiento con testosterona.

Terapia hormonal sustitutiva de la testosterona

Objetivos terapéuticos y tratamiento

El objetivo general de la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona consiste en corregir o mejorar las manifestaciones clínicas de carencia androgénica en los hombres con hipogonadismo primario o secundario. Dado que las manifestaciones específicas varían en función de la etapa de desarrollo sexual, los objetivos específicos del tratamiento con testosterona varían dependiendo de que el paciente sea un adolescente o un adulto.^{6,116}

En los chicos con *carencia androgénica de inicio prepuberal* y pubertad tardía, el tratamiento con testosterona persigue los siguientes objetivos:^{146,147,374,375}

- Inducir y mantener los caracteres sexuales secundarios, como el crecimiento del pene y el escroto, y un patrón masculino de vello corporal.

- Aumentar la masa y la fuerza musculares.
- Estimular la DMO, la adquisición de la masa ósea máxima y el crecimiento de los huesos largos sin comprometer la altura adulta al inducir un cierre prematuro de las epífisis.
- Estimular la libido y las erecciones espontáneas.
- Mejorar la energía, el estado de ánimo y la motivación.
- Inducir el crecimiento laríngeo y el cambio de la voz.
- Incrementar la producción de eritrocitos hasta valores normales en los hombres adultos.

El tratamiento con testosterona estimula además el crecimiento de las glándulas sexuales accesorias (vesículas seminales y próstata), lo que permite que se produzca líquido seminal e incrementa el volumen de eyaculado, pero no estimula la producción espermática hasta el punto necesario para inducir la fertilidad. La causa más frecuente de pubertad tardía no es un proceso patológico, sino el RCCP. A los chicos con pubertad tardía se les prescribe testosterona en dosis reducidas para evitar el cierre prematuro de las epífisis y no comprometer la estatura adulta, y se les administra intermitentemente hasta que se produce la pubertad espontánea (v. comentario más adelante). Si no se produce la pubertad espontánea, se aumenta gradualmente la dosis de testosterona hasta alcanzar las concentraciones adultas.^{146,147,374,375}

En el *hipogonadismo adulto*, el tratamiento con testosterona tiene los siguientes objetivos:^{6,116}

- Mejorar la función y la actividad sexuales restableciendo la libido y mejorando la función eréctil.
- Aumentar la masa y la fuerza musculares, mejorando potencialmente la función y el rendimiento físicos.
- Aumentar la DMO, reduciendo potencialmente el riesgo de fracturas.
- Mejorar la energía, la vitalidad, el estado de ánimo y la motivación.
- Incrementar el hematocrito hasta valores normales en los hombres adultos.
- Restablecer el crecimiento del vello masculino.

La ginecomastia de reciente aparición, que suele ser sintomática, puede responder al tratamiento con testosterona, pero en caso de ginecomastia marcada o prolongada hay que recurrir a la escisión quirúrgica. Para que se produzca la espermatogénesis se necesitan concentraciones intratesticulares relativamente altas de testosterona que no pueden conseguirse mediante la administración de andrógenos exógenos. Por consiguiente, la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona no estimula la producción espermática, no incrementa el tamaño testicular y no restablece la fertilidad. El tratamiento de la infertilidad de los hombres con hipogonadismo solo suele ser posible en aquellos con hipogonadismo secundario y carencia gonadótropa; para inducir la espermatogénesis y la fertilidad se prescriben gonadotropinas o GnRH.⁶¹¹

El intervalo adulto normal de las concentraciones séricas de testosterona es bastante amplio y suele basarse en los resultados obtenidos en muestras de sangre de jóvenes sanos extraídas por la mañana. En los jóvenes con carencia androgénica, la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona produce efectos clínicos beneficiosos, ya que las concentraciones séricas de testosterona aumentan hasta alcanzar ese intervalo normal. Las concentraciones séricas de testosterona disminuyen de forma gradual y progresiva con la edad, aunque no está clara la relevancia fisiológica de este declive asociado a la edad. En estudios iniciales en hombres mayores con concentraciones séricas reducidas de testosterona se observaron algunos efectos beneficiosos clínicos con el tratamiento que aumentaba las concentraciones de testosterona hasta valores normales en adultos jóvenes.^{322,612} Por consiguiente, el objetivo del tratamiento del hipogonadismo con testosterona consiste en restablecer las concentraciones séricas de esta hasta alcanzar valores adultos normales, con independencia de la edad.¹¹⁶

Los efectos dosis-respuesta de la testosterona varían en distintos órganos diana y para objetivos clínicos diferentes.⁶¹³ Por ejemplo, la acción de la testosterona sobre la masa muscular demuestra una relación dosis-respuesta continua. Al administrar testosterona, la masa muscular aumenta cuando las concentraciones de esta alcanzan valores

normales, y sigue aumentando cuando estas suben por encima de los valores normales. Por el contrario, las acciones de la testosterona sobre la libido muestran un comportamiento dosis-respuesta de tipo umbral; la administración de testosterona incrementa la libido cuando sus concentraciones alcanzan valores bajos o bajos-normales, pero no la sigue estimulando cuando la testosterona sérica alcanza concentraciones normales o supra fisiológicas.

En hombres con carencia androgénica grave y prolongada, la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona induce profundas alteraciones en la sexualidad, el comportamiento y el aspecto físico que pueden preocupar a los pacientes y sus parejas y provocar graves problemas de adaptación. Para prevenir esos problemas, es importante informar y asesorar a los pacientes con hipogonadismo y a sus parejas acerca de los cambios en las características corporales y el comportamiento que pueden producirse durante la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona. En algunos hombres con hipogonadismo grave y prolongado, el inicio del tratamiento con dosis reducidas (p. ej., enantato o cipionato de testosterona 100 mg cada 2 semanas, parches de testosterona 2 mg diarios, o 20,25 g de gel de testosterona al 1,62% diarios) durante varios meses, seguido de un aumento hasta alcanzar la restitución plena, puede producir una transición sintomática más gradual del hipogonadismo al eugonadismo y provocar menos problemas de adaptación.⁶¹⁴

Dado que la tasa de depuración metabólica de la testosterona es menor en los hombres mayores con hipogonadismo, se pueden alcanzar concentraciones terapéuticas con dosis inferiores.⁶¹⁵ En algunas circunstancias clínicas, como la HPB sintomática grave o la existencia de numerosos procesos concomitantes, puede ser desaconsejable una restitución total de la testosterona. En estos casos, la suplementación con testosterona en dosis bajas puede ser más prudente que el tratamiento completo. Dosis bajas de testosterona puede ser suficientes para inducir algunos efectos beneficiosos mientras se minimiza el posible empeoramiento de los síntomas urinarios inferiores (aunque esto no ha sido demostrado como un efecto adverso).

Estudios de preparados de testosterona de acción inmediata (p. ej., undecanoato de testosterona oral y ciclodextrina de testosterona sublingual) que produjeron efectos anabólicos a pesar de unas concentraciones séricas de testosterona que no se mantenían dentro de los valores normales parecen indicar la eficacia potencial de los suplementos de testosterona en dosis reducidas.^{616,617} Se puede establecer una analogía entre el uso de la hidrocortisona para la terapia hormonal sustitutiva de los glucocorticoides, en la que las concentraciones séricas de la hidrocortisona no reflejan la duración de su efecto biológico sobre los tejidos. Se ha comprobado que la administración de dosis reducidas de enantato de testosterona (50 mg/semana i.m.) incrementaba la fuerza y la potencia musculares en algunos hombres jóvenes en los que se había inducido hipogonadismo mediante el tratamiento concomitante con un agonista de la GnRH.⁶¹⁸

El hipogonadismo por carencia gonadótropa puede deberse a alteraciones hipotalámico-hipofisarias que precisan un tratamiento específico además de la restitución de la testosterona. Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento con testosterona hay que realizar una evaluación minuciosa para determinar la causa del hipogonadismo secundario. Por ejemplo, los tumores hipotalámicos o hipofisarios pueden causar efectos de masa ocupante, como defectos del campo visual, o acompañarse de una secreción insuficiente o excesiva de otras hormonas hipofisarias. Estos tumores pueden necesitar tratamiento quirúrgico o radioterapia, restitución hormonal adicional, tratamiento médico o alguna combinación de estas opciones para reducir la secreción excesiva de hormonas hipofisarias. En algunos casos, el tratamiento de la causa subyacente del hipogonadismo secundario permite corregir la carencia androgénica (p. ej., la retirada de un fármaco que causa hiperprolactinemia o carencia gonadótropa). Para aquellos hombres con carencia gonadótropa y testículos normales que desean tener hijos, se pueden prescribir gonadotropinas en lugar de restituir la testosterona para estimular la producción espermática, restablecer la fertilidad y corregir la carencia androgénica. Igualmente, a los que presentan

hipogonadismo secundario por un trastorno hipotalámico se les puede prescribir GnRH pulsátil para estimular la producción de testosterona y espermatozoides y restituir la fertilidad.

Para poder tratar adecuadamente el hipogonadismo se necesita un enfoque clínico muy amplio. Es importante considerar otras causas aparte de la carencia androgénica que podrían contribuir a síntomas y signos y tratarlas adecuadamente. En los hombres con hipogonadismo que manifiestan fundamentalmente disfunción sexual, la principal causa de disfunción eréctil suele ser una alteración neurovascular subyacente o el uso de determinados fármacos. En estos casos, el tratamiento exclusivamente con testosterona no basta para restablecer completamente las erecciones y permitir unas relaciones sexuales satisfactorias. El tratamiento adicional con un inhibidor de la PDE5 (sildenafil, vardenafil o tadalafil),^{161,619} el alprostadilo intracavernoso o intrauretral (MUSE), el alprostadilo/papaverina/fentolamina (tri-mix) intracavernosos, dispositivos de bombas de vacío para el pene o prótesis de pene puede ser necesarios para un resultado clínico satisfactorio. En los pacientes con hipogonadismo y osteoporosis es muy importante realizar una evaluación exhaustiva para buscar otras causas habituales de pérdida ósea (p. ej., carencia de vitamina D, consumo excesivo de alcohol, tabaquismo, fármacos, inactividad, hiperparatiroidismo primario) y tratarlas también. Es igualmente importante tomar medidas para prevenir caídas y reducir el riesgo de fracturas.

Preparados de testosterona

En la [tabla 19.10](#) se enumeran los preparados a base de testosterona que se utilizan para tratar el hipogonadismo masculino.^{6,116} En EE. UU., los preparados aprobados comprenden ésteres de testosterona parenterales que se administran mediante inyección i.m. de acción inmediata y de acción prolongada; parches transdérmicos de testosterona y geles o soluciones de testosterona; un comprimido de testosterona transbucal; y un gel de testosterona intranasal.

Los derivados 17 α -alquilados de testosterona por vía oral, como la metiltestosterona y la fluoximesterona, no deben utilizarse para la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona.⁶ Es difícil restituir plenamente los andrógenos con estos preparados orales, ya que son andrógenos débiles que alcanzan poca biodisponibilidad. Además, pueden producir efectos hepatotóxicos graves.⁶²⁰ Generalmente, los andrógenos 17 α -alquilados causan colestasis, que revierte al interrumpir la administración. Más preocupante resulta la posibilidad de estos fármacos de producir peliosis hepática (quistes llenos de sangre en el hígado) o tumores hepáticos benignos o malignos. Los andrógenos 17 α -alquilados reducen también el colesterol HDL y elevan el colesterol LDL, dando lugar a un perfil clínico proaterógeno, y son relativamente caros. Por consiguiente, estos andrógenos orales tienen más riesgos potenciales y menos efectos beneficiosos terapéuticos que otros preparados de testosterona, y no deben emplearse para tratar el hipogonadismo masculino.

Ésteres de testosterona parenterales. Los ésteres 17 β -hidroxilo de testosterona por vía parenteral, el *enantato de testosterona* y el *cipionato de testosterona*, se administran mediante inyección i.m. Constituyen preparados eficaces, seguros, relativamente prácticos y baratos que se han utilizado durante décadas para restituir la testosterona en hombres con hipogonadismo. Los preparados transdérmicos de gel de testosterona proporcionan concentraciones más fisiológicas y se usan actualmente más que las inyecciones de ésteres. No obstante, algunos hombres con hipogonadismo prefieren los ésteres de testosterona a los preparados transdérmicos debido a que son los más baratos que existen, hay que administrarlos con menos frecuencia y suelen proporcionar concentraciones séricas medias de testosterona más consistentes, pero más altas. Proporcionándoles las instrucciones adecuadas, la mayoría de los hombres con hipogonadismo (o algún familiar) son capaces de autoadministrarse las inyecciones i.m. de ésteres de testosterona. En caso contrario, las inyecciones deben administrarse en un centro clínico.

La esterificación del grupo 17 β -hidroxilo de la testosterona aumenta su hidrofobia y solubilidad en un vehículo oleoso (aceite de sésamo

TABLA 19.10 Tratamiento del hipogonadismo masculino adulto

Preparado	Posología	Ventajas	Inconvenientes
Tratamiento de la carencia androgénica			
Preparados disponibles en EE. UU.			
<i>Ésteres de testosterona parenterales</i>			
Enantato o cipionato de testosterona, inyecciones i.m.	Adultos: 150-200 mg i.m. cada 2 semanas o 75-100 mg i.m. cada semana 50, 75 o 100 mg s.c. por autoinyector Chicos prepuberales: 50-100 mg mensuales o 25-50 mg cada 2 semanas, aumentando a 50-100 mg cada 2 semanas y posteriormente hasta la dosis de reposición en adultos a lo largo de 2-4 años o hasta que se produzca la pubertad espontánea	Uso clínico extensivo Barato en autoinyección Alguna flexibilidad en las dosis	Inyecciones i.m., molestias Fluctuación sintomática de las concentraciones de T (suprafisiológicas tras la inyección hasta hacerse bajas-normales o bajas antes de la siguiente inyección) Inyecciones i.m. frecuentes para reducir las fluctuaciones de las concentraciones de T Más eritrocitosis que con la T transdérmica
Undecanoato de testosterona, inyecciones i.m.	750 mg las semanas 0 y 4, después cada 10 semanas	Inyecciones i.m. menos frecuentes Mantenimiento de concentraciones normales de T durante más tiempo Ausencia de fluctuaciones aparentes en los síntomas	REMS: inyección i.m. profunda lenta en una clínica (no en autoinyección); observación durante 30 min para descartar posibles MEPG y reacciones anafilácticas Inyecciones i.m., molestias Inyección voluminosa (3 ml) Autoinyección imposible Raras veces, tos inmediatamente después de la inyección Mantenimiento prolongado de las concentraciones de T tras la interrupción de la administración si se producen efectos adversos
<i>Testosterona transdérmica</i>			
Parche de testosterona (no escrotal)	2 o 4 mg (un parche) o 6 mg (un parche de 2 mg más otro de 4 mg) aplicados a diario en zonas no sometidas a presión	Concentraciones de T fisiológicas bajas o medias-normales Imita la variación circadiana normal cuando se aplica por la noche Sin inyecciones Menos eritrocitosis que con la T parenteral Supresión rápida de la reposición de T si se producen efectos adversos	Irritación cutánea frecuente Concentraciones de T bajas-normales: pueden necesitarse dos parches Escasa adherencia a la piel en caso de sudoración excesiva Aplicación diaria Más cara que la T parenteral
Geles y solución de testosterona	<i>Gel de T al 1%:</i> 5-10 g de gel (con 50-100 mg de T) aplicados diariamente en los hombros o la parte superior de los brazos; disponible en sobres de papel de 2,5 o 5 g (con 25 o 50 mg de T, respectivamente), o un tubo de 5 g (con 50 mg de T) <i>Gel de T al 1,62%:</i> 20,25-81 mg (con 20,25-81 mg de T) que se aplican diariamente en los hombros o la parte superior de los brazos; disponible en paquetes de 20,25 y 40,5 mg (con 20,25 y 40,5 mg de T, respectivamente) o en bomba de dosis calibradas que suministra 12,5 mg por cada activación de la bomba <i>Gel al 2%:</i> 40-70 mg (con 40-70 mg de T) aplicados diariamente en la cara interna de los muslos; disponible en una bomba de dosis calibradas que suministran 10 mg por cada activación de la bomba <i>Solución al 2%:</i> 30-120 mg aplicados en las axilas; disponible en un aplicador de bomba de dosis calibradas que suministra 30 mg por cada activación de la bomba	Concentraciones de T fisiológicas estables bajas o altas-normales Sin inyecciones Poca irritación cutánea Flexibilidad en las dosis Supresión rápida de la reposición de T si se producen efectos adversos Para gel al 1,62 o al 2%: menos cantidad de gel en formulaciones más concentradas Menos cantidad de gel en preparados más concentrados Para solución al 2%: la absorción de la solución no se ve afectada por desodorantes o antitranspirantes Los desodorantes y los antitranspirantes no reducen la absorción de la solución	Posibilidad de transferencia por contacto de la T a mujeres o niños Aplicación diaria Más caros que la T parenteral, especialmente con dosis superiores Concentraciones de DHT moderadamente altas Uno de los preparados huele a almizcle y otro produce piel seca o pegajosa Ligera irritación cutánea en algunos hombres La solución puede gotear por debajo de los brazos

TABLA 19.10 Tratamiento del hipogonadismo masculino adulto (cont.)

Preparado	Posología	Ventajas	Inconvenientes
Testosterona transbucal	Comprimido de 30 mg que se aplica entre la mejilla y la encía dos veces al día	Concentraciones de T fisiológicas, estables, medias-normales Sin inyecciones, sin aplicación de parches o geles y sin los inconvenientes asociados Retirada rápida de la reposición de T si se producen efectos adversos	Aplicación dos veces al día Irritación o inflamación gingival Gusto raro o amargo Curva de aprendizaje muy exigente para su aplicación correcta; necesita instrucciones muy cuidadosas o se puede producir una aceptación muy baja Los comprimidos pueden ser difíciles de retirar o pueden desprenderse prematuramente Sin flexibilidad en la posología Concentraciones de DHT moderadamente elevadas Más cara que la T parenteral
Gel nasal de testosterona	11 mg (suministran 1,1 mg de T) tres veces al día (cada 6-8 h) hasta una dosis diaria total de 33 mg (3,3 mg de T) diarios Disponible en una bomba de dosis calibradas que suministra 5,5 mg (0,55 mg de T) por cada activación de la bomba	Sin inyecciones Sin interacciones con descongestionantes nasales simpaticomiméticos	Administración tres veces al día Curva de aprendizaje para una administración correcta Fluctuación en las concentraciones de T entre los límites inferior y superior normal tras su administración No hay que sonarse ni aspirar por la nariz durante una hora tras su administración Hay que interrumpir el tratamiento en caso de rinitis grave Irritación nasal No se recomienda junto con otros fármacos intranasales o en procesos nasales crónicos
Pellets de testosterona	2-6 pellets (cada bolita de 3,2 mm de diámetro × 9 mm de longitud contiene 75 mg de T, para un total de 150-450 mg de T suministrados) implantados s.c. cada 3-6 meses (habitualmente 3-4 meses)	Mantenimiento de unas concentraciones normales de T durante más tiempo	Requiere una incisión quirúrgica Con muy poca frecuencia puede producirse extrusión, sangrado e infecciones Número elevado de pellets No se retiran fácilmente; puede producirse fibrosis Imposibilidad de suprimir rápidamente la reposición de T si se producen efectos adversos Uso infrecuente
Preparados de testosterona disponibles fuera de EE. UU.			
Undecanoato de testosterona oral	40-80 mg p.o. con las comidas dos o tres veces al día	La administración oral resulta conveniente para muchos pacientes	Administración dos o tres veces al día Concentraciones de T y respuesta clínica variables Hay que administrarla junto con la comida Concentraciones elevadas de DHT
Parche de testosterona en una matriz adhesiva	Se aplican dos parches (que suministran 4,8 mg de T diarios) cada dos días	Concentraciones de T fisiológicas bajas o medias-normales Duración 2 días Sin inyecciones	Alguna irritación cutánea Se necesitan dos parches
Tratamiento para iniciar y mantener la producción espermática en hombres con hipogonadismo hipogonadótropo			
Inicialmente para estimular la testosterona y potencialmente la producción espermática			
hCG	500-2.000 UI por vía s.c. 2-3 veces a la semana para mantener unas concentraciones séricas de T dentro de los valores normales durante 6-12 meses	Estimula eficazmente la síntesis endógena de T En hombres con hipogonadismo hipogonadótropo adquirido y en algunos con hipogonadismo hipogonadótropo congénito parcial, es posible estimular la producción espermática con un tratamiento a base de hCG exclusivamente Inyecciones s.c. más sencillas que las i.m. (aguja más pequeña, inyección no tan profunda) Menos fluctuación en las concentraciones de T en comparación con las inyecciones i.m. de éster de T Sin inyecciones, parches, ni comprimidos bucales	Inyecciones 2-3 veces por semana Cara Se necesitan dosis mayores en hombres con alteraciones testiculares primarias concomitantes (p. ej., criptorquidia) Sensibilidad mamaria o ginecomastia como consecuencia de la elevada síntesis de estradiol testicular Puede necesitar dilución En ocasiones, sensación de quemazón con la inyección Ineficaz en el hipogonadismo primario

TABLA 19.10 Tratamiento del hipogonadismo masculino adulto (cont.)

Preparado	Posología	Ventajas	Inconvenientes
Añadido a la hCG para estimular la producción espermática			
FSH Gonadotropina menopáusica humana, FSH humana o FSH humana recombinante	Después de 6-12 meses de tratamiento exclusivamente con hCG que ha producido unas concentraciones normales de T, se añaden 75-300 UI de FSH por vía s.c. tres veces por semana durante otros 6-12 meses o más	Estimula eficazmente la producción espermática en hombres con hipogonadismo hipogonadótropo	Tres inyecciones semanales Muy cara, precio prohibitivo para la mayoría Sensibilidad mamaria o ginecomastia como consecuencia de la elevada síntesis testicular de estradiol Puede necesitar dilución En ocasiones, sensación de quemazón con la inyección En hombres con alteraciones testiculares primarias concomitantes (p. ej., criptorquidia), es poco probable que estimule la espermatogénia
Para estimular la síntesis de testosterona y la producción espermática			
GnRH	5-25 ng/kg por vía s.c. cada 2 h mediante una bomba de infusión programable durante 6-12 meses	Estimula eficazmente la síntesis endógena de T y la producción espermática	No es fácil conseguir la GnRH Hay que usar y mantener una bomba, generalmente en un centro especializado Cara Se usa poco, excepto en determinados lugares Raras veces, irritación local, infección

DHT, dihidrotestosterona; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *hCG*, gonadotropina coriónica humana; *i.m.*, intramuscular; *MEPG*, microembolia pulmonar grasa; *p.o.*, vía oral; *REMS*, Risk Evaluation and Mitigation Strategy; *s.c.*, vía subcutánea; *T*, testosterona.

para el enantato de testosterona, aceite de semilla de algodón para el cipionato de testosterona). Tras su inyección i.m., el vehículo oleoso libera lentamente en el interior del músculo los ésteres de testosterona, que son hidrolizados rápidamente a testosterona, que pasa a la circulación y produce unas concentraciones séricas máximas relativamente altas pero con una liberación prolongada. El enantato de testosterona y el cipionato de testosterona poseen unos perfiles farmacocinéticos, una duración de los efectos y una eficacia terapéutica similares, por lo que se les considera terapéuticamente equivalentes.^{621,622}

En los adultos con hipogonadismo, la dosis inicial habitual de enantato o cipionato de testosterona es de 150-200 mg en inyección i.m. cada 2 semanas. Tras la inyección i.m. de 200 mg de enantato de testosterona, las concentraciones séricas de testosterona suelen subir por encima de los valores normales durante 1-3 días y después disminuyen gradualmente a lo largo de 2 semanas hasta el límite inferior del intervalo normal, o en ocasiones hasta concentraciones inferiores a las normales, antes de la siguiente inyección⁶²³ (fig. 19.28). Los aumentos y descensos extremos de las concentraciones séricas de testosterona pueden provocar fluctuaciones en la energía, el estado de ánimo y la libido, que resultan problemáticas para algunos hombres. Se pueden aliviar los síntomas asociados a las concentraciones nadir de testosterona que se alcanzan antes de la siguiente inyección reduciendo el intervalo entre dosis a 10 días y la propia dosis a 150 mg (es decir, inyección i.m. de 150 mg cada 10 días). Como alternativa, algunos pacientes prefieren cambiar la dosis de enantato o cipionato de testosterona a 50-100 mg i.m. cada semana para limitar las oscilaciones en las concentraciones de testosterona y los síntomas asociados (v. fig. 19.28). La administración de enantato de testosterona en dosis de 300 mg i.m. cada 3 semanas o de 400 mg i.m. cada 4 produce fluctuaciones muy amplias en las concentraciones séricas de testosterona con valores marcadamente suprafisiológicos durante varios días después de una inyección y otras por debajo de lo normal 3 semanas después de una inyección; estos regímenes no se recomiendan.⁶²³

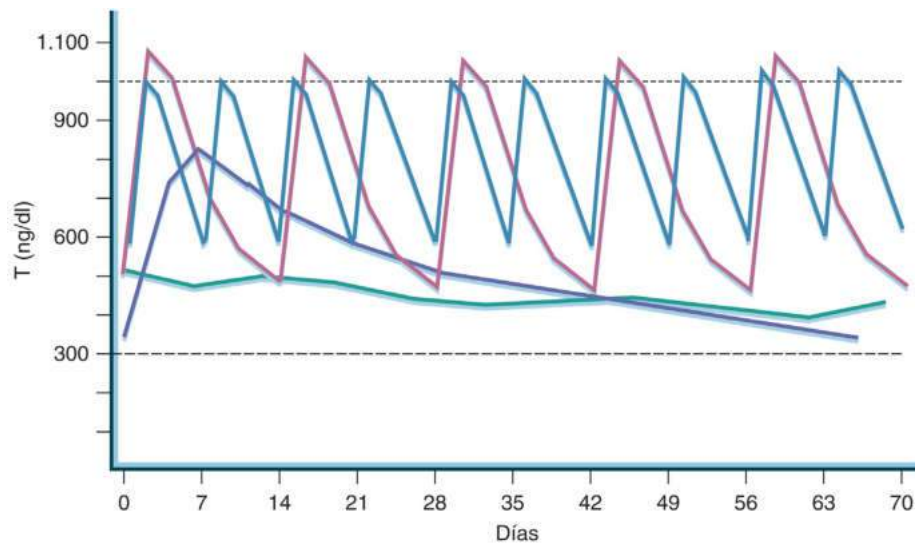
Dada la imposibilidad de distinguir entre el RCCP en el que finalmente se produce la pubertad de forma espontánea y la pubertad tardía causada por el hipogonadismo hipogonadótropo permanente (p. ej., HHC),^{146,147,374,375} en los chicos con carencia androgénica debido a

una causa de inicio prepuberal, no se suele iniciar el tratamiento con testosterona hasta que tienen unos 14 años de edad (con una edad ósea de al menos 10,5 años). El tratamiento con testosterona se realiza de forma intermitente para poder detectar la pubertad espontánea, si esta se produce. En ocasiones, el proceso con testosterona comienza a una edad más temprana si el retraso del desarrollo genital y del crecimiento provoca problemas psicológicos importantes a los chicos afectados y a sus familiares.

En los chicos que presentan carencia androgénica debido a una causa de inicio prepuberal, el tratamiento comienza con una dosis muy baja de enantato o cipionato de testosterona (p. ej., 50-100 mg en inyección i.m. cada mes o 25-50 mg cada 2 semanas) para prevenir un cierre prematuro de las epífisis de los huesos largos, que comprometería la estatura adulta.^{146,147,374,375} Estas dosis tan bajas de testosterona bastan para inducir una cierta virilización y el crecimiento de los huesos largos sin interferir en la pubertad espontánea que experimentan finalmente los chicos con RCCP. El tratamiento con testosterona continúa durante 3-6 meses y después se interrumpe durante otros 3-6 meses para comprobar si la pubertad comienza espontáneamente. Si existe algún indicio de que se está produciendo la pubertad espontánea (p. ej., tamaño testicular > 8 ml), se interrumpe la administración de testosterona. Si no hay indicios de pubertad espontánea, se reanuda el tratamiento intermitente con testosterona. La dosis de enantato o cipionato de testosterona se incrementa gradualmente hasta 50-100 mg i.m. cada 2 semanas, y después hasta alcanzar las dosis adultas totales de restitución a lo largo de los siguientes años para reproducir el aumento gradual de las concentraciones de testosterona que se produce durante la pubertad espontánea.

Hasta la fecha no se ha aprobado el uso de preparados de testosterona transdérmica para tratar a chicos con pubertad tardía. Sin embargo, dado que evitan la necesidad de administrar inyecciones i.m., los geles y parches de testosterona transdérmica en dosis reducidas representarían una alternativa muy útil para tratar la carencia androgénica debido a una causa de inicio prepuberal en los chicos, pero actualmente no está autorizado su uso para esta indicación.

En 2014 se aprobó en EE. UU. el uso de un preparado de *undecanoato de testosterona* en aceite de castor (*Aveed*) para tratar el hipogonadismo masculino. Este preparado se administra inicialmente en



• **Figura 19.28** Diagrama esquemático de las concentraciones séricas de testosterona (T) después de la administración crónica de 200 mg i.m. cada 2 semanas de T enantato (rojo), 100 mg cada semana de T enantato (azul), 750 mg i.m. cada 10 semanas de T undecanoato (negro) y T gel al 1,62% por vía transdérmica una vez al día (verde). La línea discontinua denota el rango de referencia de concentraciones séricas de T en hombres adultos (300-1.000 ng/dl).

inyección lenta i.m. en el músculo glúteo a una dosis de 750 mg en 3 ml de aceite de castor, seguida de otra inyección de la misma dosis 4 semanas después y posteriormente cada 10 semanas para alcanzar y mantener unas concentraciones séricas de testosterona dentro de los valores normales en la mayoría de los hombres con hipogonadismo.⁶²⁴ Se alcanza una concentración estable tras la tercera inyección, y las concentraciones medias de testosterona alcanzan un valor máximo dentro del intervalo alto-normal a los 7 días de la inyección y después descienden gradualmente a lo largo de las 10 semanas siguientes hasta concentraciones nadir medias justo por encima del límite inferior del intervalo normal (v. fig. 19.28). A pesar de este declive en las concentraciones de testosterona, no se han observado fluctuaciones ni recidiva de los síntomas de carencia androgénica. Aunque algunos hombres experimentan molestias con inyecciones de ese volumen, estas suelen ser bien toleradas y tienen la ventaja de que se necesitan menos que con los preparados de ésteres de testosterona de acción inmediata.

Se ha aprobado un preparado diferente de undecanoato de testosterona en aceite de castor (*Nebido*), que se utiliza en Europa y otros países para la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona en hombres con hipogonadismo.⁶²⁵ Se administra una dosis de 1.000 mg en 4 ml en inyección i.m., seguida de otra inyección con la misma dosis 6 semanas después y posteriormente cada 10-14 semanas.

Debido al gran volumen de fármaco que se administra y a la necesidad de utilizar una técnica de inyección adecuada, no es posible la autoadministración i.m. del undecanoato de testosterona. Un número reducido de hombres puede toser inmediatamente después de la inyección de undecanoato de testosterona (esto también sucede con las inyecciones de ésteres de testosterona de acción inmediata). Aunque no existen pruebas directas de la causa de la tos, se conjetura que se debe a microembolias pulmonares grasas (MEPG) como consecuencia de la gran cantidad de aceite de castor que se inyecta en el músculo con este preparado. Por estas razones, la FDA ha requerido una evaluación de riesgos y una estrategia de mitigación para el uso de undecanoato de testosterona (Aveed) en EE. UU. que requiere capacitación de personal y certificación del centro de salud para garantizar una técnica de inyección adecuada (inyección intramuscular lenta) y seguimiento adecuado (durante 30 min), y capacidad de tratamiento para un posible microembolia pulmonar grasa o anafilaxia después de la inyección.

En 2018, se aprobó el autoinyector de aguja pequeña de un solo uso con una formulación de enantato de testosterona de 50, 75 o 100 mg (solución de 0,5 ml) para inyección s.c. semanal, para uso en el

tratamiento sustitutivo de testosterona de hombres con hipogonadismo (*Xyosted*).^{626,627}

Testosterona transdérmica. Los preparados de testosterona transdérmica que se comercializan para la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona para el hipogonadismo masculino son un parche adhesivo de testosterona; dos geles de testosterona al 1%, un gel de testosterona al 1,62%; un gel de testosterona al 2%; y una solución de testosterona al 2% (v. tabla 19.10). La administración transdérmica de testosterona se utiliza en hombres con hipogonadismo que prefieren este método, no toleran o son incapaces de autoadministrarse inyecciones i.m. de ésteres de testosterona. Actualmente, el gel de testosterona es el preparado más utilizado para tratar el hipogonadismo masculino en EE. UU.

A diferencia de las inyecciones de ésteres de testosterona, que producen concentraciones suprafiológicas transitorias de testosterona, los parches, los geles y las soluciones proporcionan concentraciones de testosterona más fisiológicas; el uso del parche da como resultado una variación circadiana en las concentraciones de testosterona, y las formulaciones de gel generalmente producen concentraciones de testosterona sérica en estado estable relativamente constante.

La testosterona estimula la producción de eritrocitos, y la terapia hormonal sustitutiva puede producir una eritrocitosis excesiva. En los hombres con hipogonadismo, la eritrocitosis excesiva es menos frecuente con los parches de testosterona que con las inyecciones de enantato de testosterona, lo que parece indicar que las concentraciones fisiológicas de testosterona que se consiguen con el tratamiento transdérmico pueden tener menos efectos adversos androgénicos.⁶²⁸ En comparación con las inyecciones de ésteres de testosterona, los preparados transdérmicos tienen una vida media más corta en el tejido subcutáneo y la circulación; debido a ello, al interrumpir el tratamiento se observa un descenso muy rápido de las concentraciones séricas de testosterona y un efecto de menor duración. Por consiguiente, la testosterona transdérmica tiene la ventaja de que permite retirar la restitución androgénica con relativa rapidez si se desarrolla eritrocitosis excesiva o si se detecta cáncer de próstata.

Entre los inconvenientes de los preparados transdérmicos cabe destacar la necesidad de aplicarlos a diario, el mayor precio en comparación con las inyecciones de ésteres de testosterona, la irritación o erupción cutánea con los parches de testosterona⁶²⁹ (menos frecuentes con los geles y las soluciones de testosterona) y la posibilidad de que la testosterona pase a otras personas por contacto cutáneo con los geles y las soluciones en el lugar de aplicación.

El primer sistema de administración de testosterona transdérmica para tratar el hipogonadismo masculino fue un parche escrotal.⁶³⁰ El tratamiento obligaba a aplicar a diario dos parches no adhesivos, relativamente grandes, sobre la piel escrotal limpia, seca y preferiblemente afeitada, y a usar ropa interior ajustada para mantenerlos en su sitio. Esto no era aceptable para algunos hombres con hipogonadismo. Además, algunos que presentaban carencia androgénica congénita tenían un escroto demasiado pequeño para poder colocar incluso los parches de testosterona de menor tamaño. Debido a la escasa adherencia a la piel escrotal, se incluían unas tiras adhesivas muy finas como opción a este parche. Algunos hombres que utilizaban estos parches de testosterona experimentaban irritación y prurito cutáneos. El parche de testosterona escrotal producía unas concentraciones séricas de DHT altas-normales o por encima de los valores normales a causa de la elevada actividad de la 5 α -reductasa en la piel del escroto. Los parches no escrotales y los geles de testosterona han desbancado a los escrotales en la terapia hormonal sustitutiva, y los últimos ya no se comercializan en EE. UU.

Existe un parche de testosterona no escrotal, *Androderm*, para la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona en pacientes hombres con hipogonadismo.⁶³¹ Este está constituido por un reservorio central que contiene testosterona y sustancias que favorecen su penetración en un gel de base alcohólica, rodeado por un parche adhesivo que se aplica sobre la piel de la espalda, el abdomen, la mitad superior de los brazos, o los muslos, evitando las zonas con prominencias óseas. Si se aplica por la noche, el parche de testosterona produce unas concentraciones séricas de testosterona que alcanzan su valor máximo por la mañana, imitando la variación circadiana de las concentraciones de testosterona endógena en los hombres normales. Los parches *Androderm* se comercializan en dos tamaños, que suministraban 2 mg (32 cm²) o 4 mg (39 cm²) de testosterona cada día. Normalmente, el uso prolongado del parche de testosterona permite mantener unas concentraciones séricas en valores medios-normales o bajos-normales y mejorar las manifestaciones clínicas de la carencia androgénica. Generalmente, para conseguir unas concentraciones constantes medias-normales o altas-normales hay que aplicar un parche de 2 mg más otro de 4 mg o dos de 4 mg.⁶³²

La principal limitación de *Androderm* es la irritación o erupción cutánea de intensidad variable; este efecto secundario se observa al menos en el 30-60% de los pacientes.⁶²⁹ Casi siempre se produce eritema e irritación leves o moderados, debido probablemente a una reacción cutánea al adhesivo o a la sustancia que favorece la penetración. En contadas ocasiones puede producir dermatitis de contacto grave o reacciones cutáneas similares a quemaduras. El tratamiento previo de la piel situada bajo el reservorio del parche con un corticoide tópico como una crema de acetónido de triamcinolona al 0,1% permite reducir la incidencia y la gravedad de la irritación cutánea que producen los parches de testosterona.⁶³³

Hay varios geles de testosterona en el mercado, y son las formulaciones de testosterona más utilizadas para el tratamiento del hipogonadismo masculino en EE. UU. Los geles se vierten en la palma de la mano y se aplican diariamente por la mañana después de limpiar y secar la piel. El sitio de aplicación especificado varía por el producto, pero ninguno de ellos se aplica en la cara o en el escroto. El gel de base alcohólica se seca rápidamente tras su aplicación, y la testosterona pasa al espacio subcutáneo, donde se va liberando constantemente durante el resto del día, produciendo unas concentraciones de testosterona relativamente estables. En la superficie de la piel de las manos y en los lugares de aplicación quedan restos de testosterona. Debido a ello, hay que lavarse las manos con agua y jabón después de su aplicación, hay que cubrir con ropa las zonas de aplicación del gel, y evitar el contacto de la piel de estas zonas con otras personas (especialmente mujeres y niños) durante varias horas o lavar la zona para prevenir la transferencia de la testosterona.⁶³⁴ Debido a los informes sobre transferencia de la testosterona a los niños por contacto, actualmente se incluyen estas instrucciones y avisos para evitar la transferencia por contacto en un recuadro negro de la FDA en el prospecto de todos los preparados de testosterona transdérmica. La testosterona residual en la piel en los lugares de aplicación se puede eliminar (p. ej., por ducharse o bañarse),

pero se debe evitar lavar los sitios de aplicación durante un mínimo de 1 h e idealmente durante 6 h o más después de la aplicación (para maximizar la absorción de testosterona).

A diferencia de los parches de testosterona, la irritación cutánea local es relativamente poco frecuente con los geles y las soluciones de testosterona: se observa en menos del 5% de los hombres y probablemente se debe en su mayor parte a la sequedad que produce el alcohol en la piel. Algunos hombres se quejan de que la piel queda pegajosa al secarse el gel de base alcohólica. Los geles de testosterona producen unas concentraciones séricas de DHT en el límite superior o por encima del intervalo normal como consecuencia de la actividad de la 5 α -reductasa en la superficie de piel relativamente grande sobre la que se aplica el gel. Una limitación importante para el uso de gel de testosterona como terapia hormonal sustitutiva de la testosterona es su precio alto. Los productos en gel de testosterona genérica han sido aprobados y son menos costosos que los productos de marca, pero su disponibilidad ha sido variable y son baratos.

El primer gel desarrollado, *AndroGel* al 1%, estaba disponible inicialmente en sobres de aluminio en dos dosis diferentes: 2,5 g de gel (que contiene 25 mg de testosterona) o 5 g de gel (que contiene 50 mg de testosterona). (Porque solo alrededor del 10% del medicamento se absorbe, estos sobres administran 2,5 o 5 mg de testosterona, respectivamente.) La dosis inicial de *AndroGel* es de 5 g diarios. Según las concentraciones de testosterona o la respuesta clínica, aproximadamente 2 semanas después del inicio de la terapia, la dosis puede aumentarse a 7,5 g (es decir, un paquete de 2,5 g más un paquete de 5 g) o a 10 g (dos paquetes de 5 g) al día o disminuido a 2,5 g al día. *AndroGel* ahora está disponible en una reformulación más concentrada del 1,62% que se administra mediante una bomba de dosis medida que administra 12,5 mg de testosterona por actuación, o paquetes de aluminio de 20,25 o 40,5 mg de testosterona. Con titulación, la dosis de *AndroGel* al 1,62% oscila desde 20,25 a 81 mg de testosterona.

Testim es el otro gel hidroalcohólico de testosterona al 1% que existe para tratar el hipogonadismo masculino.⁶³⁵ Como *AndroGel*, *Testim* se aplica a diario por la mañana sobre la piel intacta, limpia y seca de los hombros y los brazos. En estudios a corto plazo controlados frente a placebo, *Testim* ha permitido mantener concentraciones séricas fisiológicas estables de testosterona en hombres con hipogonadismo y mejorar las manifestaciones clínicas de la carencia androgénica.⁶³⁶ Tras la aplicación inicial de *Testim*, las concentraciones séricas de testosterona son aproximadamente un 30% mayores que las que se consiguen tras la aplicación de *AndroGel*. Sin embargo, no existen comparaciones directas de las concentraciones estables que se obtienen con el uso prolongado de estos dos geles de testosterona.

Testim se presenta en un tubo de 5 g que contiene 50 mg de testosterona y suministra aproximadamente 5 mg de testosterona (es decir, una absorción del 10%). La dosis inicial de *Testim* es de 5 g diarios. Dependiendo de las concentraciones de testosterona o de la respuesta clínica observada aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento, se puede aumentar la dosis a 10 g (dos tubos) diarios. A diferencia de *AndroGel*, *Testim* no se comercializa en dosis de 2,5 g o en un dispensador de dosis calibradas, lo que limita la posibilidad de ajustar la dosis con este preparado. Aunque *AndroGel* es inodoro, *Testim* huele a almizcle. Dependiendo del paciente y de sus parejas, este aroma puede resultar agradable o desagradable. *Testim* contiene un emoliente cutáneo y seca menos la piel que *AndroGel*.

Se han aprobado en EE. UU. dos nuevos preparados transdérmicos para tratar el hipogonadismo masculino: *Fortesta* es un gel de testosterona al 2% que se aplica sobre la cara interna de los muslos en dosis de 40-70 mg (que suministran 4-7 mg de testosterona) diarios mediante una bomba de dosis calibradas que proporciona 10 mg de testosterona por cada activación de la bomba (lo que suministra 1 mg de testosterona).⁶³⁷ *Axiron* es una solución de testosterona al 2% que se aplica sobre la piel axilar a una dosis de 30-120 mg (que suministran 3-12 mg de testosterona) diarios mediante un aplicador de bomba de dosis calibradas que proporciona 30 mg (que suministran 3 mg de testosterona) por cada activación de la bomba.⁶³⁸ Estos dos preparados de testosterona transdérmica permiten alcanzar y mantener concen-

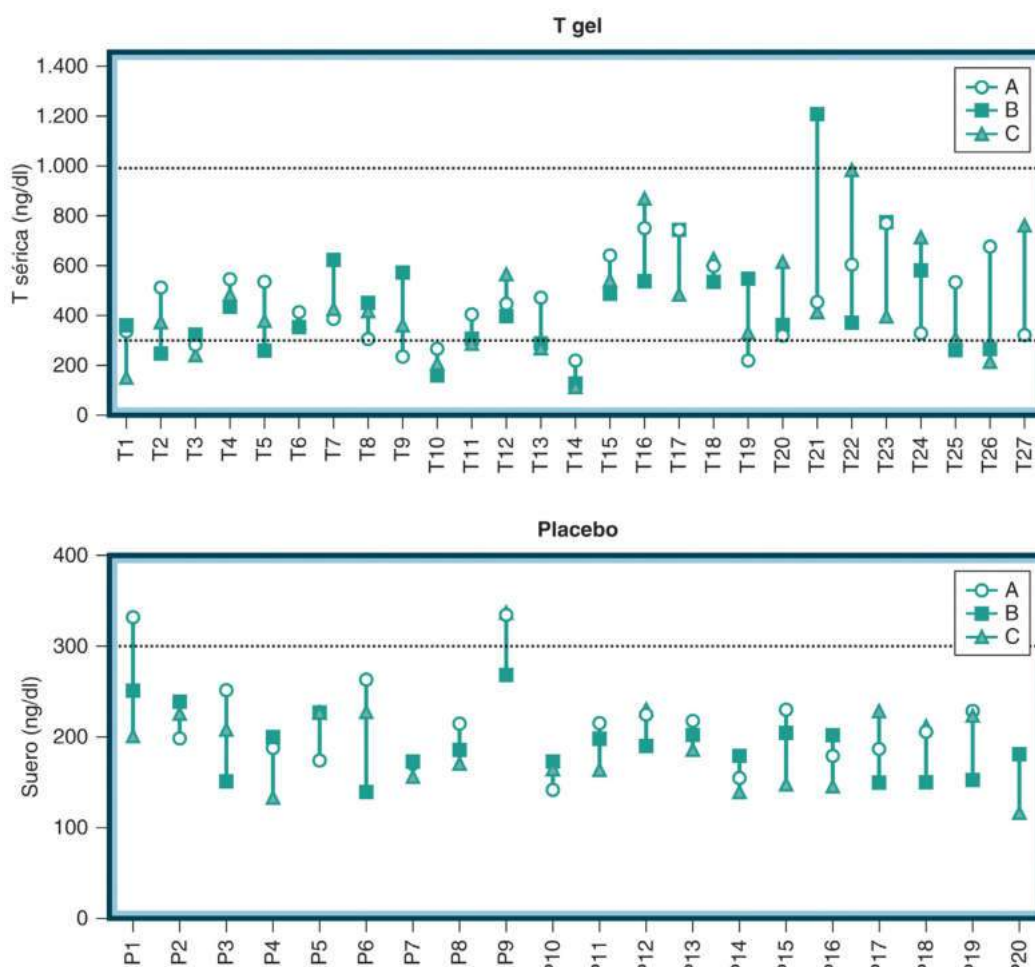
traciones séricas de testosterona relativamente estables y dentro de los límites normales en los hombres con hipogonadismo. Las ventajas y desventajas de estas formulaciones son similares a las de los geles AndroGel y Testim. Podría haber un mayor riesgo de transferencia secundaria clínicamente importante de testosterona a parejas sexuales con el uso de Fortesta, y algunos hombres se quejan de goteo de la solución de testosterona Axiron al 2% de la axila. Además, algunos hombres pueden necesitar afeitarse la axila para aplicar Axiron; la transferencia secundaria podría ser menos probable que ocurra con la aplicación de la testosterona axilar.

El uso prolongado de gel de testosterona en hombres con hipogonadismo generalmente mantiene las concentraciones séricas fisiológicas de testosterona en estado estacionario y mejora las manifestaciones clínicas de la carencia androgénica^{208,639,640} (v. fig. 19.28). Como todas las formulaciones de la testosterona transdérmica, las concentraciones séricas de testosterona pueden variar considerablemente tanto de forma interindividual como intraindividual, y, por tanto, es difícil juzgar la idoneidad de una determinada dosis para mantener las concentraciones de testosterona usando mediciones únicas de testosterona⁶⁴¹ (fig. 19.29).

A diferencia de las formulaciones de testosterona transdérmica aprobadas por la FDA, las concentraciones de testosterona contenidas en los geles y cremas compuestos de testosterona varían considerablemente y

son inexactas. En un estudio, AndroGel contenía cantidades de testosterona que fueron consistentes y precisas; había poca variación dentro y entre lotes de AndroGel. Sin embargo, en este mismo estudio, solo el 30-50% de los lotes de formulaciones compuestas de testosterona de 10 farmacias diferentes contenían cantidades de testosterona dentro del 20% de la dosis indicada, y una formulación compuesta no tenía prácticamente testosterona.⁶⁴²

Testosterona transbucal. Existen unos comprimidos de testosterona transbucal, *Striant* para la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona en hombres con hipogonadismo^{643,644} (v. tabla 19.10). Este preparado es un pequeño comprimido mucoadhesivo que contiene 30 mg de testosterona en un vehículo de emulsión oleoacuosa. El comprimido contiene policarbófilo que, tras su aplicación, permanece unido a la mucosa bucal hasta que se desprenden las células epiteliales (aproximadamente cada 12-15 h). El comprimido se coloca en la boca entre la cara interna de la mejilla y la encía, por encima de los incisivos, con el lado monoconvexo hacia la encía y el lado plano hacia la mejilla. Después de su colocación, el comprimido se ablanda y se hincha al hidratarse, y se vuelve gelatinoso y pegajoso, haciendo que se adhiera a la encía. El comprimido libera testosterona a un ritmo constante, controlado y sostenido, y esta atraviesa la mucosa bucal y pasa a la circulación sistémica, evitando el metabolismo hepático de primera pasada.



• **Figura 19.29** Gran variabilidad de las concentraciones séricas de testosterona (T) 2 h después de 16 ± 2 semanas de aplicación transdérmica diaria de gel en las visitas a la clínica ambulatoria (A, círculos abiertos; B, cuadrados cerrados) y una visita hospitalaria (C, triángulos sombreados) en los participantes en los Testosterone Trials que recibieron T gel 1% (panel superior, participantes T1-T27) y gel de placebo (panel inferior, participantes P1-P20). Las variaciones intrasujeto se muestran mediante una línea vertical sombreada entre la concentración de T más alta y más baja para cada hombre. La línea discontinua denota el rango de referencia de las concentraciones séricas de T en hombres adultos (300-1.000 ng/dl).

Los comprimidos de Striant se colocan sobre la mucosa bucal dos veces al día; se aplica uno por la mañana y se retira al cabo de 12 h, y se aplica otro por la tarde en el lado contrario.^{643,644} Para poder usar Striant, hay que explicar bien que el comprimido debe quedar con el lado redondeado hacia la encía y hay que sujetarlo firmemente colocando un dedo sobre el labio durante 30 s, aproximadamente. Si el comprimido se desprende o se mueve, hay que aplicar uno nuevo y dejarlo colocado hasta el momento programado para la nueva dosis. La deglución del comprimido no es perjudicial. El comprimido bucal se retira deslizándolo cuidadosamente hacia el incisivo para no dañar la encía.

La aplicación de un comprimido de Striant con 30 mg de testosterona cada 12 h produce unas concentraciones medias de testosterona muy estables, en valores medios normales, a lo largo del día.^{643,644} Aunque no se ha llevado a cabo ningún estudio formal, no parece que la ingestión sin restricciones de alimentos y bebidas (incluyendo el alcohol), el cepillado dental, los enjuagues bucales y el chicle alteren la absorción de la testosterona en estudios farmacocinéticos. No se ha observado que se produzca transferencia por contacto de la testosterona presente en la saliva a otras personas. Al igual que los geles de testosterona transdérmica, Striant genera concentraciones séricas de DHT altas-normales o altas, debido probablemente a la actividad de la 5 α -reductasa en la mucosa bucal. En general, los comprimidos de testosterona transbucal son bien tolerados. En un estudio, aproximadamente el 10-15% de los hombres experimentan irritación o inflamación gingival o bucal, y el 5% perciben un gusto raro o amargo en la boca.⁶⁴³

Como los preparados de testosterona transdérmica, Striant es relativamente caro en comparación con las inyecciones de ésteres de testosterona. En un primer momento, los pacientes son conscientes y se preocupan por la presencia del comprimido entre la mejilla y la encía, lo que da lugar a un abandono prematuro de esta forma de tratamiento. Sin embargo, con el uso continuado, disminuyen la sensación inusual y la percepción del comprimido bucal y dejan de preocuparse. Hay que aplicar Striant dos veces al día para mantener unas concentraciones fisiológicas de testosterona, y esto complica un poco el cumplimiento del tratamiento. Para mejorarlo y mantenerlo, hay que informar a los pacientes de que la percepción del comprimido bucal disminuye con el tiempo y asociar la aplicación del comprimido transbucal a una actividad rutinaria diaria, como el cepillado de los dientes por la mañana y por la noche.

Gel nasal de testosterona. La FDA ha aprobado el uso de un gel nasal de testosterona al 1%, *Natesto*, para el tratamiento de hombres con hipogonadismo.⁶⁴⁵ Este preparado se administra por vía intranasal a una dosis de 11 mg de testosterona en 1,1 g de gel (que suministran 1,1 mg de testosterona en cada fosa nasal) tres veces al día (cada 6-8 h) mediante una bomba de dosis calibradas que proporciona 5,5 mg (que suministran 0,55 mg de testosterona) por cada activación de la bomba; por consiguiente, la dosis diaria total es de 33 mg (que suministran 3,3 mg de testosterona). Se recomienda no sonarse ni sorber por la nariz hasta 1 h después de la administración, y el tratamiento debe interrumpirse provisionalmente durante los episodios de rinitis grave. Aunque no se observan interacciones con los descongestionantes nasales simpaticomiméticos, se ignora si puede interactuar con otros fármacos intranasales, y no se recomienda usarlo con otros preparados nasales. Tampoco se recomienda a los pacientes con trastornos nasales crónicos. Al administrarlo a hombres con hipogonadismo, las concentraciones séricas medias de testosterona alcanzan valores altos-normales aproximadamente una hora después de su administración y descienden a lo largo de 6-8 h hasta alcanzar concentraciones normales o ligeramente por debajo.

Pellets de testosterona. Los pellets de testosterona subcutáneos se utilizan poco en EE. UU. pero con mayor frecuencia en Australia y algunos países europeos para la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona en hombres con hipogonadismo.^{646,647} En EE. UU. se comercializa *Testopel Pellets* para la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona (v. tabla 19.10). Son unos pellets cilíndricos de 3,2 mm de diámetro por 8-9 mm de longitud que contienen 75 mg de testos-

terona. Se recomienda usar este producto en dosis que oscilan entre 150 y 450 mg de testosterona (es decir, de dos a seis pellets de 75 mg), que se implantan cada 3 o 4 meses.⁶⁴⁶ Sin embargo, en un estudio reciente en el que se implantaron 6-12 pellets (450-900 mg de testosterona) se comprobó que las concentraciones séricas de testosterona disminuían por debajo de los valores normales 3-4 meses después de su implantación, independientemente del IMC y del número de pellets implantados (6-9 o 10-12).⁶⁴⁸

El perfil farmacocinético de los pellets de testosterona depende del preparado específico.^{647,649,650} En estudios europeos en los que se utilizó un preparado diferente, la implantación subcutánea de 3-6 pellets de 200 mg (con un total de 600-1.200 mg de testosterona) produjo una liberación sostenida de testosterona prácticamente de orden cero, y mantuvo unas concentraciones séricas fisiológicas estables durante 4-6 meses en hombres con hipogonadismo.⁶⁴⁹ Los pellets de testosterona se implantan subcutáneamente con la ayuda de un trocar que se introduce a través de una pequeña incisión en la piel. Esta intervención quirúrgica menor se repite tres o cuatro veces cada año para mantener unas concentraciones séricas normales de testosterona.

Aunque en ocasiones puede producirse una extrusión espontánea de los pellets y hemorragias o infecciones locales, estos problemas son poco frecuentes en manos experimentadas. Si aparecen efectos adversos tras la implantación, la extracción de los pellets de testosterona puede resultar difícil, si no imposible. Debido a ello, no conviene usar pellets de testosterona para la terapia hormonal sustitutiva en pacientes mayores, con predisposición a la eritrocitosis y a la patología prostática durante el tratamiento.

Preparados de testosterona disponibles fuera de EE. UU.

Undecanoato de testosterona oral. En muchos países fuera de EE. UU., existe un éster 17 β -hidroxilo de testosterona oral, el undecanoato de testosterona (*Andriol Testocaps*) para la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona en hombres con hipogonadismo.^{651,652} El undecanoato de testosterona, en un vehículo de aceite de castor, se absorbe directamente del tubo digestivo al sistema linfático y de ahí pasa a la circulación, evitando de ese modo la acumulación y la activación hepática de primera pasada. Las concentraciones séricas de testosterona alcanzan su valor máximo aproximadamente 5 h después de la administración del undecanoato de testosterona y descienden a valores previos al tratamiento al cabo de 8-12 h. Para la terapia hormonal sustitutiva se administran dosis relativamente elevadas, 40-80 mg dos veces al día (dosis total, 80-240 mg diarios). Debido a la frecuencia de administración, a muchos hombres les resulta difícil cumplir el tratamiento. Para que se absorba es necesario ingerirlo junto con alimentos, y las concentraciones séricas de testosterona y la respuesta clínica son muy variables. Debido a la actividad de la 5 α -reductasa en el tubo digestivo, las concentraciones séricas de DHT suelen ser muy elevadas.

El uso de aceite de castor y de propilenglicol laurato en lugar de ácido oleico (el vehículo empleado en el preparado original) permite almacenar el producto a temperatura ambiente y prolonga la vida útil de *Andriol Testocaps* hasta los 3 años, manteniendo a pesar de ello unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas similares a las del preparado original. Las concentraciones de testosterona disminuyen rápidamente tras la interrupción del tratamiento. Por consiguiente, puede resultar especialmente útil como terapia hormonal sustitutiva de la testosterona en hombres mayores con patología prostática y trastornos concomitantes clínicamente significativos, en los que resulta deseable poder interrumpir rápidamente la acción de los andrógenos si aparecen efectos adversos, y en aquellos en los que solo se necesitan suplementos de testosterona en dosis reducidas.

Preparados de testosterona transdérmica. En muchos países europeos se comercializa un *parche de testosterona en una matriz adhesiva* (*Testopatch*) para la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona en pacientes con hipogonadismo masculino.^{654,655} Este parche consta de una matriz adhesiva que contiene testosterona (0,5 mg/cm²) y excipientes, y se comercializa en tres tamaños: 30, 45 y 60 cm². Se colocan dos parches de 60 cm² (que suministran aproximadamente

4,8 mg de testosterona diarios) sobre la piel de los brazos, el tronco o los muslos cada 2 días para mantener unas concentraciones séricas de testosterona en valores normales en los hombres con hipogonadismo. Aproximadamente el 20% de los pacientes que utilizan estos parches experimentan irritación cutánea.

Terapias sin testosterona para el hipogonadismo masculino

Clomifeno e inhibidores de la aromataza. Como se señaló anteriormente, el clomifeno y los inhibidores de la aromataza (p. ej., anastrozol) se han utilizado fuera de guía para aumentar las concentraciones séricas de testosterona, mejorar el rendimiento deportivo o desarrollar una mejor apariencia muscular. Estos medicamentos no están aprobados para su uso en el hipogonadismo masculino, porque su mecanismo de acción es aumentar la secreción hipofisaria de gonadotropinas (estimulando así la producción testicular de testosterona), y no serán eficaces en hombres con hipogonadismo primario (que ya tienen altas concentraciones de gonadotropinas) ni en hombres con hipogonadismo secundario grave que no pueden producir más gonadotropinas. Además, la seguridad y la eficacia de estos medicamentos no se han establecido para el tratamiento del hipogonadismo.¹¹⁶ La terapia con inhibidores de la aromataza se asocia con aumento de la masa grasa y disminución de la función sexual, y es probable que pueda disminuir la masa ósea.¹²⁰⁻¹²²

Moduladores selectivos de AR. Existe un enorme interés acerca del desarrollo de moduladores selectivos de AR (MSAR), moléculas no esteroideas que interactúan con los AR y producen efectos diferentes en distintos órganos diana de los andrógenos.^{656,657} Lo que se pretende es desarrollar un MSAR no esteroideo, activo por vía oral, que conserve las acciones anabólicas y androgénicas beneficiosas de la testosterona sobre el músculo, el hueso, la función sexual y el estado de ánimo, pero con menos riesgo de efectos adversos (p. ej., sobre la glándula prostática). Estos nuevos fármacos están siendo desarrollados para utilizarlos fundamentalmente en procesos con emaciación muscular, como la sarcopenia secundaria al envejecimiento y la caquexia cancerosa, pero no para tratar el hipogonadismo masculino por el momento. No se conocen bien los mecanismos mediante los que los MSAR actúan con esa especificidad tisular. Es posible que estimulen menos la próstata debido a que no son metabolizados activamente por la 5 α -reductasa, o que actúen mediante interacciones exclusivas con moléculas coactivadoras y correpresoras de AR específicas de los tejidos.

Se han desarrollado MSAR no esteroideos que tienen efectos anabólicos en el músculo y el hueso, pero producen pocos efectos estimuladores sobre la glándula prostática en los animales.^{656,657} Los MSAR no tienen actividad intrínseca sobre los ER, y si suprimen la secreción endógena de gonadotropinas, testosterona y estradiol producirán un estado de carencia estrogénica relativa. Debido a ello, en los estudios para evaluar las ventajas y los riesgos clínicos de un MSAR hay que tener en cuenta los posibles efectos adversos sobre órganos diana que son regulados por el estradiol en los hombres, como los que se producen sobre la DMO, la masa adiposa, la función sexual y posiblemente los lípidos (colesterol HDL), la función cardiovascular y la cerebral. La importancia del efecto de los estrógenos sobre el hueso, por ejemplo, quedó de manifiesto en un reciente estudio a largo plazo del gel de DHT, un andrógeno no aromatizable muy potente, administrado a hombres mayores. En comparación con un placebo, el gel de DHT incrementó la masa magra corporal y redujo la masa adiposa, pero redujo la DMO.⁹⁹

Seguimiento de la respuesta clínica y las concentraciones de testosterona

Para monitorizar la conveniencia del tratamiento con testosterona en hombres con carencia androgénica se utilizan la respuesta clínica a la terapia hormonal sustitutiva y las concentraciones séricas de testosterona¹¹⁶ (tabla 19.11). Hay que valorar los signos y síntomas de carencia androgénica antes de iniciar el tratamiento con testosterona, 3-12 meses después de empezar a administrar la testosterona, y posteriormente con una periodicidad anual. En la mayoría de los hom-

bres con hipogonadismo mejoran la libido, la función y la actividad sexuales, la energía, la vitalidad, la motivación y el estado de ánimo después de 3-6 meses de tratamiento.⁶⁵⁸ Durante los siguientes meses y años de tratamiento con testosterona aumentan el vello corporal, la masa y la fuerza musculares, y la DMO.

Para determinar la conveniencia del tratamiento y evitar una restitución excesiva o insuficiente, se vigilan las concentraciones séricas de testosterona. Esto es especialmente importante en aquellos hombres tratados con parches transdérmicos, geles y soluciones de testosterona, ya que la biodisponibilidad de estos preparados cambia considerablemente de unas personas a otras; debido a esta variabilidad, no se debe tomar ninguna decisión acerca de la conveniencia de una determinada dosis de testosterona transdérmica basándose en una única medición de la testosterona.⁶⁴¹ El objetivo de la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona consiste en conseguir unas concentraciones séricas medias de testosterona en valores normales.¹¹⁶

En el caso de las inyecciones de ésteres de testosterona, hay que medir las concentraciones de esta última al cabo de 3-6 meses de tratamiento, entre dos inyecciones (p. ej., una semana después de una inyección si se administran cada 2 semanas). Las concentraciones séricas de testosterona medidas en el nadir del intervalo entre inyecciones (es decir, justo antes de la siguiente inyección) pueden ayudarnos a documentar un intervalo de dosificación incorrecto. En el caso de los parches de testosterona, las concentraciones deben medirse aproximadamente después de 3 o 4 semanas de uso diario, 8-10 h después de la aplicación de un parche la tarde precedente. En el caso de los geles y las soluciones de testosterona, hay que medir las concentraciones después de unas 2 semanas de uso diario, en cualquier momento después de la aplicación del gel. En el caso de la testosterona bucal, hay que medir la testosterona sérica 4-6 semanas después de comenzar el tratamiento, en cualquier momento después de la aplicación del comprimido bucal, preferiblemente por la mañana.

Riesgos y efectos adversos

Contraindicaciones y precauciones. El tratamiento con testosterona está contraindicado en hombres con cáncer de próstata metastásico o con cáncer de mama.¹¹⁶ El principal problema radica en que la administración de testosterona podría estimular el crecimiento de estas neoplasias malignas con dependencia androgénica o estrogénica. El tratamiento con testosterona resulta especialmente peligroso en hombres con cáncer de próstata metastásico, en los que el rápido crecimiento de los tumores metastásicos puede acentuar los dolores óseos o causar compresión medular. De hecho, la piedra angular del tratamiento para el cáncer de próstata metastásico es el de privación androgénica con el objeto de reducir la síntesis y la acción de la testosterona endógena; para conseguirlo se prescriben agonistas de la GnRH y antagonistas de los AR o se recurre a la orquiectomía quirúrgica.⁶⁵⁹ Se desconoce el efecto que tiene la restitución de la testosterona en hombres con hipogonadismo y cáncer de próstata localizado. Sin embargo, a falta de pruebas, se debe evitar el tratamiento con testosterona en pacientes con signos clínicos de cáncer de próstata activo.

Tampoco está clara la seguridad de la administración de testosterona en individuos con hipogonadismo que hayan sido operados con éxito de un tumor de próstata de grado bajo (puntuación de Gleason < 7 o 3 + 4, PSA < 10 o 20 ng/ml, y estadio clínico 1 o 2a), confinado a este órgano, y hayan tenido lesiones clínicamente indetectables y concentraciones de PSA no descubiertas durante varios años. Dado que estos hombres no habrían recibido tratamiento de privación androgénica, parece razonable restituir la testosterona para restablecer unas concentraciones eugonadales de esta. En estos casos, hay que analizar cuidadosamente con los pacientes las posibles ventajas y los riesgos de la restitución de la testosterona, e iniciar únicamente el tratamiento después de obtener el consentimiento informado y realizando un seguimiento muy minucioso mediante tactos rectales y mediciones de las concentraciones del PSA. Es aconsejable evitar el tratamiento con testosterona en hombres con cáncer de próstata de alto riesgo confinado a este órgano (p. ej., puntuación de Gleason 8-10, PSA > 20 ng/ml, y

TABLA 19.11 Seguimiento durante el tratamiento con testosterona

Parámetro	Cronología	Tratamiento adicional
Medidas de eficacia		
Signos y síntomas de carencia androgénica	Al comenzar, después de 3-12 meses y posteriormente con periodicidad anual	Continúe el tratamiento con testosterona en los hombres que experimentan una mejoría clínica y no muestran efectos adversos Considere la posibilidad de interrumpir el tratamiento con testosterona en los hombres si no se observa mejoría clínica
DMO	En hombres con riesgo elevado de fractura, DMO antes del tratamiento; en hombres con osteoporosis o fracturas por traumatismos mínimos, DMO después de 1-2 años	Instituya el tratamiento más apropiado para los hombres con osteoporosis, como la administración de calcio y vitamina D
Testosterona sérica	<i>Inyección de ésteres de testosterona:</i> después de 3-6 meses, medición en el punto medio entre las inyecciones o al final de un intervalo de dosificación (si se observan síntomas de carencia androgénica en ese momento) <i>Parches de testosterona:</i> después de 3-4 semanas, 8-10 h después de la aplicación <i>Gel de testosterona:</i> después de 2 semanas, en cualquier momento tras su aplicación <i>Testosterona bucal:</i> después de 4-6 semanas, en cualquier momento tras su aplicación (preferiblemente por la mañana) <i>Pellets de testosterona:</i> al final del intervalo de dosificación <i>Undecanoato de testosterona oral:</i> después de una semana, 3-5 h después de la dosis oral <i>Inyección de undecanoato de testosterona:</i> al final del intervalo de dosificación	Ajuste la posología o el intervalo entre dosis para conseguir unas concentraciones séricas de testosterona medias-normales
Efectos adversos		
Hematocrito	Al empezar, después de 3-6 meses y posteriormente con periodicidad anual	Si hematocrito > 54%, interrumpa la administración o reduzca la dosis de testosterona hasta que el hematocrito se normalice y reinicie la administración con una dosis inferior de testosterona Descarte un proceso hipóxico, como la apnea obstructiva del sueño o una neumopatía crónica
Nivel de PSA, con o sin tacto rectal (usando la toma de decisiones compartida, es decir, si un paciente desea detección de cáncer de próstata después de discutir los riesgos y beneficios de la detección de PSA y seguimiento), en hombres > 50 años (> 40 si hay factores de riesgo para cáncer de próstata)	Al empezar, después de 3-6 meses y posteriormente de conformidad con las directrices aceptadas	Examen urológico en cualquiera de los siguientes casos: <ul style="list-style-type: none"> • PSA confirmado > 4 ng/ml en cualquier momento durante el tratamiento con testosterona • Aumento de PSA > 1,4 ng/ml dentro de los 12 meses de tratamiento con testosterona • Anomalía palpable (nódulo o induración) en tacto rectal • Empeoramiento de los síntomas del tracto urinario inferior (p. ej., puntuación IPSS > 19)
Apnea obstructiva del sueño (ronquidos, apnea presenciada por otra persona, somnolencia diurna, eritrocitosis inexplicable, agravamiento de hipertensión arterial o edema)	Al empezar, después de 3-12 meses y posteriormente con periodicidad anual	Descarte la apnea obstructiva del sueño o ajuste el funcionamiento de la CPAP Evalúe otras posibles causas de hipoxia
Efectos adversos específicos del preparado utilizado	Al empezar, después de 3-6 meses y posteriormente con periodicidad anual	Interrumpa la administración y cambie a otro preparado
Inyecciones de ésteres de testosterona	Molestias, sangrado o hematomas con las inyecciones i.m. Fluctuaciones en la energía, el estado de ánimo, la libido Alergia al vehículo oleoso (infrecuente)	Vuelva a impartir instrucciones sobre la técnica de autoinyección Considere la posibilidad de acortar el intervalo entre inyecciones si las concentraciones nadir de testosterona son bajas
Parches de testosterona	Irritación cutánea Adherencia a la piel	La coadministración de una crema de corticoesteroides puede reducir la irritación cutánea
Gel de testosterona	Transferencia por contacto a otras personas Sequedad de piel en el lugar de la aplicación	Vuelva a impartir instrucciones sobre la forma de lavarse las manos y cubrir la zona de aplicación una vez que el gel se haya secado o ducharse 4-6 h después de la aplicación, evitando el contacto prolongado de la zona de aplicación con la piel de mujeres y niños
Comprimidos de testosterona bucal	Irritación o inflamación de las encías Poca adherencia a las encías Gusto raro o amargo	Vuelva a explicar la forma correcta de aplicación y asegúrese de completar una prueba adecuada con la técnica correcta
Pellets s.c. de testosterona	Extrusión de los pellets Infección, sangrado, fibrosis en el lugar de la implantación	Reimplantación de los pellets Trate la infección con drenaje y los antibióticos adecuados

estadio clínico $\geq T3$) a pesar de obtener unas concentraciones de PSA indetectables tras la cirugía o la braquiterapia, ya que estos pacientes tienen muchas posibilidades de recidiva y un pronóstico desfavorable con independencia del tratamiento con testosterona.

Antes de que se inicie la terapia sustitutiva con testosterona en hombres mayores de 50 años (> 40 años si el hombre tiene factores de riesgo de cáncer), la detección del cáncer de próstata debe ofrecerse después de una discusión en la toma de decisiones de los posibles riesgos y beneficios de detección de cáncer de próstata (incluida la detección y el tratamiento de cáncer de próstata de grado bajo que podría no beneficiarse del tratamiento).¹¹⁶ El cribado mínimo del cáncer de próstata consiste en la medición de PSA sérico; existe controversia sobre el valor agregado de un tacto rectal como maniobra de cribado inicial. Los hombres con hipogonadismo y un tacto rectal anormal o una concentración de PSA persistentemente elevada (p. ej., > 4 ng/ml en hombres caucásicos, > 3 ng/ml en hombres afroamericanos y pacientes con riesgo elevado de cáncer de próstata) deben someterse a una evaluación urológica que puede incluir una ecografía transrectal y una biopsia prostática antes de iniciar el tratamiento con testosterona. Los hombres mayores, los afroamericanos, los que presentan un tacto rectal anormal y los que tienen algún familiar directo con cáncer de próstata están más expuestos al cáncer de próstata. Los hombres con una biopsia prostática previa negativa y aquellos que están tomando un inhibidor de la 5α -reductasa corren menos riesgo. Existe un calculador del riesgo de cáncer de próstata, basado en datos obtenidos a partir de hombres tratados con placebo en el estudio Prostate Cancer Prevention Trial, para valorar el riesgo de cáncer de próstata clínico (detectable mediante biopsia) y de alto grado (puntuación de Gleason ≥ 7) en función de la etnia, la edad, la concentración de PSA, los antecedentes familiares de cáncer de próstata, el tacto rectal normal o anormal, los resultados de una biopsia de próstata previa, y el uso de un inhibidor de 5α -reductasa. Se puede conseguir este calculador en <http://myprostatecancerrisk.com/>.^{660,661} Aunque esta herramienta no se ha convalidado para los hombres con carencia androgénica no tratada (que suelen tener concentraciones más bajas de PSA que los hombres eugonadales), este calculador del riesgo de cáncer de próstata puede servir para valorar el de cáncer de próstata clínico o de grado alto que podría correr un hombre con hipogonadismo antes de iniciar la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona.

Aunque el cáncer de mama es muy poco frecuente en los hombres, algunos trastornos que provocan carencia androgénica, como el síndrome de Klinefelter, conllevan un mayor riesgo de desarrollarlo.⁶⁶² Debido a ello, antes de iniciar el tratamiento con testosterona conviene realizar una exploración mamaria minuciosa para descartar posibles masas sospechosas en los pacientes con hipogonadismo. La conversión de la testosterona en estradiol puede estimular el crecimiento del cáncer de mama ER-positivo.

Entre las contraindicaciones relativas a la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona cabe destacar:¹¹⁶

- Presencia de un nivel de PSA superior a 4 ng/ml (o > 3 ng/ml en individuos con alto riesgo de cáncer de próstata, por ejemplo, hombres afroamericanos o con antecedentes familiares de cáncer de próstata), o nódulo o induración de próstata que no ha sido evaluado.
- Un hematocrito basal en valores altos-normales (p. ej., hematocrito > 48 a nivel del mar o cerca de este o $> 50\%$ en altitudes altas), ya que la estimulación adicional de la eritropoyesis que induce el tratamiento con testosterona puede favorecer la eritrocitosis y, potencialmente, la hiperviscosidad y las complicaciones vasculares, especialmente en personas mayores con vasculopatías subyacentes.
- La apnea obstructiva del sueño no tratada, ya que el proceso con testosterona en dosis elevadas puede agravar a veces las alteraciones respiratorias durante el sueño y sus complicaciones.
- Los procesos edematosos graves (p. ej., ICC descontrolada o mal controlada), ya que la retención de líquidos que induce el tratamiento con testosterona puede agravar el edema preexistente.

- Los síntomas urinarios inferiores graves causados por la HPB, como los observados en hombres con una puntuación IPSS superior a 19.
- Deseo de fertilidad en un futuro próximo.
- Infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses, debido a un mayor riesgo de un evento cardiovascular independiente del tratamiento con testosterona, o trombofilia o hipercoagulabilidad, aunque rara, que predispone a los hombres a eventos de tromboembolia venosa (TEV).

Posibles efectos adversos y seguimiento. En la [tabla 19.11](#) se resume la monitorización de los posibles efectos adversos del tratamiento con testosterona.¹¹⁶

Hematocrito. La restitución de la testosterona estimula la eritropoyesis en los hombres con hipogonadismo, incrementando la concentración de hemoglobina y el hematocrito desde valores femeninos hasta los normales en adultos.⁶⁶³ En ocasiones, el tratamiento con testosterona induce una eritrocitosis excesiva (p. ej., hematocrito $> 54\%$), lo que puede obligar a interrumpir temporalmente el tratamiento o a reducir la dosis de testosterona hasta que el hematocrito se normalice, tras lo cual habrá que reiniciar el tratamiento a una dosis inferior, o recurrir en pocas ocasiones a una flebotomía terapéutica.³²⁶ Una eritrocitosis excesiva es más frecuente en los mayores⁶¹² y en aquellos tratados con ésteres de testosterona parenteral en vez de con parches de testosterona transdérmica, debido probablemente a las concentraciones suprafisiológicas de testosterona que aparecen durante algunos días tras la administración y a las mayores concentraciones medias que produce la testosterona i.m.⁶²⁸ Una mayor respuesta eritropoyética a la testosterona está asociada con la estimulación de eritropoyetina y la supresión de ferritina y hepcidina (un péptido derivado del hígado que es el principal regulador negativo de la biodisponibilidad del hierro), posiblemente restableciendo la relación entre la eritropoyetina y la hemoglobina y aumentando la disponibilidad y el uso de hierro para la producción de eritrocitos.^{664,665}

No se conocen bien los efectos adversos de la eritrocitosis inducida por la testosterona. No obstante, preocupa que un aumento excesivo del volumen eritrocítico y de la viscosidad sanguínea pueda causar complicaciones vasculares como trombosis, especialmente en hombres mayores con ECV aterosclerótica, que podrían dar lugar a accidentes cerebrovasculares o infarto de miocardio. Por consiguiente, hay que medir el hematocrito antes de iniciar el tratamiento con testosterona, 3-6 meses después de iniciarlo y posteriormente con una periodicidad anual.¹¹⁶ Si se observa eritrocitosis durante la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona, hay que interrumpir su administración y realizar un estudio para determinar si existe alguna circunstancia predisponente subyacente (como hipoxia por el síndrome de apnea obstructiva del sueño o una neumopatía crónica) que estimule o contribuya a la eritrocitosis. Posteriormente, se puede reiniciar el tratamiento a una dosis inferior.

ECV y TEV. Los efectos de la terapia sustitutiva con testosterona en hombres con carencia androgénica sobre el riesgo de padecer eventos cardiovasculares (MACE: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad) no se conocen. No hay una potencia adecuada en los grandes ensayos controlados aleatorizados a largo plazo que hayan evaluado el riesgo de MACE en hombres con hipogonadismo tratados con testosterona. Los estudios farmacoepidemiológicos que evalúan eventos cardiovasculares asociados con el tratamiento con testosterona³²⁹⁻³³⁷ han sido conflictivos, con estudios que muestran un riesgo aumentado, nulo o reducido de eventos de enfermedad cardiovascular asociados con el tratamiento con testosterona. Los metaanálisis de los ensayos de tratamiento con testosterona^{326-328,666-670} en gran parte (excepto por un estudio³²⁷) no mostraron un aumento en los eventos cardiovasculares asociados con el tratamiento con testosterona; sin embargo, los metaanálisis son limitados por la heterogeneidad de las poblaciones de estudio y las pautas del tratamiento con testosterona; la variabilidad de la duración de los estudios y la forma de reportar los resultados que incluyen eventos adversos, y la falta de muestra de suficiente tamaño o adjudicación independiente preespecificada de

MACE. A pesar de la falta de evidencia, la FDA (pero no la Agencia Europea de Medicamentos) requirió la adición de una advertencia sobre el potencial aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en la información de prescripción para todas las formulaciones de testosterona. Se está realizando un gran ensayo aleatorizado a largo plazo, multicéntrico, controlado con placebo, diseñado para evaluar el riesgo de MACE en hombres hipogonadales con ECV preexistentes o factores de riesgo de ECV tratados con testosterona.

Un estudio farmacoepidemiológico y de casos y controles y un metaanálisis reciente de ensayos de tratamiento con testosterona no encuentran un mayor riesgo de TEV asociado con el tratamiento con testosterona.⁶⁷¹⁻⁶⁷³ Sin embargo, hubo muy pocos eventos de TEV en pacientes en ensayos controlados de tratamiento con testosterona para evaluar el riesgo. Las series de casos han sugerido que hay un aumento riesgo de eventos de TEV en hombres con antecedentes de TEV no esperada y trombofilia que son tratados con testosterona, incluso en ausencia de eritrocitosis.⁶⁷⁴ La FDA también requirió la adición de una advertencia sobre el posible riesgo de TEV al prescribir información para todas las formulaciones de testosterona.

Próstata. El tamaño de la próstata disminuye en los hombres con carencia androgénica, y la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona incrementa el volumen prostático hasta equipararlo al de los pacientes eugonadales de la misma edad.⁶⁷⁵ El tratamiento con testosterona no aumenta excesivamente el tamaño de la próstata, y no hay pruebas de que agrave los síntomas urinarios inferiores, reduzca el flujo urinario, cause retención urinaria o aumente la necesidad de cirugía invasiva para la HPB (p. ej., resección transuretral de la próstata). En los Testosterone Trials, el tratamiento con testosterona frente a placebo durante 1 año no se asoció con un aumento en la puntuación IPSS superior a 19 (síntomas urinarios inferiores graves).¹⁶² Sin embargo, no se han realizado estudios controlados a largo plazo para evaluar estas consecuencias en hombres hipogonadales de mediana o avanzada edad, que son los más propensos a desarrollar HPB sintomática y clínicamente significativa. En hombres hipogonadales mayores de 40 años, los síntomas urinarios inferiores se pueden controlar con el uso de IPSS o la puntuación de síntomas AUA durante el tratamiento con testosterona de acuerdo con las guías clínicas aceptadas.¹¹⁶ Se debe considerar la posibilidad del método concomitante para los síntomas urinarios inferiores (p. ej., antagonistas de receptores α -adrenérgicos, inhibidores de la 5α -reductasa, cirugía del cuello vesical) en hombres hipogonadales con síntomas urinarios inferiores grave y preocupante que mengüe su calidad de vida.

No hay pruebas que demuestren que el tratamiento con testosterona produzca cáncer de próstata. En hombres de mediana edad o avanzada con carencia androgénica preocupa la posibilidad de que el proceso prolongado con testosterona pueda estimular un tumor prostático localizado o metastásico, no identificado previamente o clínicamente indetectable, o acelerar el crecimiento de una lesión subclínica preexistente hasta producir un tumor de próstata clínicamente manifiesto. Existen pruebas de que el tratamiento con testosterona inicialmente estimula el crecimiento del cáncer de próstata metastásico, pero se desconocen sus efectos sobre la progresión del cáncer de próstata subclínico. En un metaanálisis de pequeños estudios controlados a corto plazo (de hasta 3 años de duración) no se ha observado un aumento de la incidencia del cáncer de próstata en hombres mayores tratados con testosterona; sin embargo, estos ensayos fueron poco potentes para evaluar el riesgo de cáncer de próstata, particularmente el cáncer de próstata de alto grado.^{326,338} Los estudios de farmacoepidemiología han sido inconsistentes, y no han mostrado ningún riesgo o posiblemente un riesgo aumentado de cáncer de próstata de bajo grado (aunque este efecto fue confundido por sesgo de verificación y mayor detección de cáncer de próstata en hombres tratados con testosterona), y un riesgo reducido de cáncer de próstata de alto grado agresivo con tratamiento con testosterona.^{337,339-342} Se necesitan estudios controlados, prospectivos, aleatorizados, de mayor envergadura y duración para determinar si el tratamiento con testosterona estimula el crecimiento y la progresión

del cáncer de próstata subclínico a una enfermedad agresiva de grado superior significativa y clínicamente evidente.

Aparte de la disminución del tamaño de la próstata, en los hombres con carencia androgénica se observa un descenso de las concentraciones séricas de PSA, y la restitución de la testosterona eleva el PSA hasta valores observados en los hombres eugonadales de la misma edad.⁶⁷⁵ Dado que el tratamiento sustitutivo con testosterona puede ser una intervención potencialmente modificadora de la enfermedad que puede alterar los antecedentes de cáncer de próstata, la detección y el seguimiento del cáncer de próstata con mediciones de las concentraciones de PSA deben ofrecerse a pacientes mayores de 50 años (> 40 años si el hombre tiene factores de riesgo de cáncer de próstata) antes de iniciar el tratamiento con testosterona, después de una discusión de los riesgos y beneficios de la detección del cáncer de próstata (es decir, toma de decisiones compartida),¹¹⁶ ya que la detección de PSA para el cáncer de próstata no tiene ningún efecto o solo un modesto efecto sobre la tasa de mortalidad en la población general en los hombres.⁶⁷⁶⁻⁶⁷⁸

En los hombres mayores de 40 años que deseen hacerse una prueba de detección del cáncer de próstata, medición de PSA (y tacto rectal, dependiendo de la habilidad del médico y la preferencia del paciente) debe realizarse antes de iniciar la terapia con testosterona, 3-12 meses después de comenzar tratamiento, y luego de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas. No se debe realizar un seguimiento más intensivo del PSA, ya que en los hombres mayores hipogonadales tratados con testosterona es más probable observar concentraciones anormales que conducirían a una biopsia de próstata, con mayores probabilidades de detectar una neoplasia prostática de bajo grado localizada, cuyo tratamiento es poco claro.⁶⁷⁹ El diagnóstico de un cáncer de próstata de grado bajo localizado o subclínico no modifica el índice de mortalidad general; sin embargo, los posibles tratamientos médicos y quirúrgicos, las consecuencias psicológicas y socioeconómicas y la morbilidad de este diagnóstico pueden ser muy considerables.

Los hombres hipogonadales que reciben terapia con testosterona que presentan un nivel de PSA verificado superior a 4 ng/ml o un aumento en el PSA de más de 1,4 ng/ml dentro de los 12 meses posteriores al inicio de la terapia, un hallazgo anormal en el tacto rectal (nódulo o induración) o una puntuación de síntomas en los cuestionarios AUA o IPSS superior a 19 deben someterse a evaluación urológica.¹¹⁶ Las concentraciones elevadas de PSA deben confirmarse con una nueva medición. Si se sospecha de una posible prostatitis o una infección urinaria que puede elevar considerablemente las concentraciones de PSA, hay que repetir las mediciones del PSA tras la antibioterapia pertinente.

Apnea del sueño. Se ha publicado que el tratamiento con testosterona induce o agrava la apnea obstructiva del sueño, pero es probable que su prevalencia clínicamente significativa durante la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona sea muy baja y puede guardar relación con la dosis.^{553,567,568} En hombres mayores con hipogonadismo, el tratamiento con testosterona en dosis elevadas y durante poco tiempo acentuó significativamente la apnea obstructiva del sueño, aumentó la duración de la hipoxemia y redujo el tiempo total de sueño, valorado mediante polisomnografía. Por el contrario, en hombres mayores tratados con un parche de testosterona escrotal durante 3 años no se apreció un empeoramiento significativo de este trastorno, valorado con un dispositivo portátil.⁶⁸⁰ Como ya hemos explicado anteriormente, la apnea del sueño puede suprimir las gonadotropinas y la testosterona y causar hipogonadismo secundario, debido probablemente al estrés por la desaturación de oxígeno y a las alteraciones del sueño.

Conlleva un riesgo importante de morbilidad y mortalidad. Por consiguiente, en los hombres con hipogonadismo, y especialmente en aquellos con más peligro (p. ej., los obesos), hay que vigilar la posible aparición de síntomas del síndrome de apnea obstructiva del sueño (p. ej., ronquidos fuertes, apnea confirmada por un compañero de cama, somnolencia diurna, eritrocitosis inexplicable, agravamiento o aparición reciente de hipertensión arterial o edema) antes de iniciar el tratamiento, después de 3-12 meses y posteriormente con una periodicidad anual.¹¹⁶ Si los síntomas son indicio de este trastorno, hay que

realizar un estudio formal del sueño (polisomnografía). Si se confirma, hay que instituir el tratamiento apropiado (p. ej., CPAP) antes de iniciar o reanudar el de testosterona.

Disminución de la producción espermática y la fertilidad. En aquellos hombres con carencia androgénica en los que persiste algo de producción espermática con hipogonadismo parcial primario o secundario, el tratamiento con testosterona suprime la síntesis de gonadotropinas mediante la regulación por retroalimentación negativa, que suprime a su vez la espermatogénesis y puede dificultar aún más la fertilidad.⁵⁸⁷ La supresión de la producción espermática es especialmente importante en los hombres con hipogonadismo secundario y unos testículos normales que desean tener hijos. En estos casos, hay que interrumpir la administración de testosterona e iniciar el tratamiento con gonadotropinas, en un primer momento con hCG únicamente, y posteriormente (si fuera necesario) combinando la hCG con FSH para estimular la espermatogénesis.⁷⁹ En ausencia de anomalías testiculares concomitantes (p. ej., criptorquidia), el tratamiento previo con testosterona no impide (pero podría retrasar) la inducción posterior de la producción espermática con gonadotropinas.³⁹²⁻³⁹⁴

Acné y piel grasa. Los chicos con carencia androgénica puberal que están recibiendo testosterona para inducirles la pubertad y los hombres con hipogonadismo grave que están recibiendo dosis plenas de testosterona de restitución pueden desarrollar acné y piel grasa debido al aumento de la producción de sebo.^{146,147,374,375} Estas alteraciones suelen responder a las medidas dermatológicas locales (p. ej., peróxido de benzoilo, retinoides) y los antibióticos, a la disminución de la dosis de testosterona, o ambas cosas.

Ginecomastia. A veces, durante la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona se produce o se acentúa la sensibilidad mamaria o la ginecomastia, especialmente en aquellos chicos a los que se les administra testosterona para inducir la pubertad, en los hombres con carencia androgénica grave que están recibiendo testosterona de restitución o en dosis elevadas, y los hombres con hipogonadismo y factores predisponentes, como cirrosis hepática. Es frecuente observar ginecomastia en chicos y hombres con carencia androgénica antes de iniciar el tratamiento con testosterona. Se debe realizar una exploración mamaria muy minuciosa antes de la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona, y nuevamente durante la terapia, para detectar la posible presencia o agravamiento de la ginecomastia (sensibilidad o agrandamiento de las mamas) o la infrecuente aparición de un cáncer de mama.

Lípidos. En los hombres con hipogonadismo, la restitución de la testosterona no altera o solo reduce ligeramente el colesterol HDL, sin modificar las concentraciones de colesterol total o colesterol LDL.^{326,681} La disminución del colesterol HDL es mayor en los hombres con más carencia androgénica y en aquellos tratados con dosis suprafiológicas de testosterona o con andrógenos 17 α -alquilados orales no aromatizables.⁶²⁰

Se desconoce la importancia clínica, en términos de riesgo cardiovascular, que puede tener la reducción del colesterol HDL que induce la testosterona. Para poder comprender bien los efectos que tiene el tratamiento con testosterona sobre las principales alteraciones cardiovasculares (como infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, riesgo de mortalidad cardiovascular) se necesitarán estudios controlados, aleatorizados, más extensos y de mayor duración. Conviene evaluar el riesgo cardiovascular y medir los lípidos de acuerdo con las directrices prácticas vigentes; por el momento, no está justificado un seguimiento más intensivo de los hombres con hipogonadismo que reciben este tipo de tratamiento.

Otros posibles efectos adversos. En los hombres hipogonadales con predisposición genética puede producirse o acentuarse una alopecia frontal o alopecia androgénica durante la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona. Normalmente, durante el tratamiento con testosterona se produce un *aumento de peso* leve o moderado, debido a los efectos anabólicos de la testosterona sobre la masa muscular y a la retención leve de líquidos. El tratamiento con testosterona no suele producir edema clínicamente significativo, excepto de forma ocasional en hombres hipogonadales con procesos edematosos subyacentes como ICC o cirrosis hepática.

La testosterona no suele estimular la libido ni las erecciones, y esto solo suele observarse en chicos o hombres jóvenes con carencia androgénica grave y prolongada que están recibiendo restitución total o testosterona en dosis elevadas. Estos síntomas suelen desaparecer espontáneamente o al reducir la dosis de testosterona. En contra de la opinión popular, el tratamiento con testosterona no provoca agresividad, ira o rabia patológicas.^{682,683} La terapia hormonal sustitutiva de la testosterona incrementa más bien la agresividad social, la motivación y la iniciativa, y reduce la irritabilidad y la ira.

Los profundos cambios físicos y de comportamiento que induce la administración de testosterona en los hombres con carencia androgénica grave y prolongada pueden resultar frustrantes para los pacientes y sus parejas. Debido a ello, conviene comentar con estos los cambios que cabe esperar durante la restitución de la testosterona, antes y durante el tratamiento. Los andrógenos 17 α -alquilados orales pueden causar colestasis o hepatotoxicidad potencialmente grave.⁶²⁰ Sin embargo, la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona no produce toxicidad hepática, y no es necesario vigilar rutinariamente las enzimas hepáticas en los hombres con hipogonadismo. Se ha informado de que la inyección i.m. de ésteres de testosterona, particularmente con inyecciones de gran volumen de undecanoato de testosterona o raramente con enantato de testosterona y cipionato, causa tos, que se ha hipotetizado que se debe a MEPEG, cuyo significado se desconoce (v. anteriormente).

Efectos adversos de los diferentes preparados. Las *inyecciones de ésteres de testosterona* pueden causar molestias locales, sangrado o hematomas en el lugar de las inyecciones i.m.¹¹⁶ Una información adecuada sobre la técnica correcta de inyección permite reducir las probabilidades de que se produzcan esos efectos adversos. Las fluctuaciones en la energía, el estado de ánimo y la libido que se producen con los altibajos de las concentraciones de testosterona tras las inyecciones de ésteres de testosterona pueden ser muy molestas para algunos hombres con hipogonadismo y obligar a reducir la dosis inyectada y acortar el intervalo entre inyecciones, o a cambiar a la testosterona transdérmica. En ocasiones, puede producirse alergia al vehículo de aceite de sésamo (enantato) o de semilla de algodón (cipionato).

Los *parches de testosterona* suelen causar eritema cutáneo local, irritación, prurito y dermatitis de contacto, y a veces provocan reacciones más intensas.¹¹⁶ La aplicación de una crema de corticoesteroides tópica bajo el reservorio del parche permite reducir la irritación y las reacciones cutáneas, pero en muchos casos los pacientes prefieren cambiar a otro preparado de testosterona. Los parches de testosterona pueden adherirse mal a la piel, especialmente cuando la transpiración es excesiva.

A diferencia de los parches de testosterona, los *geles* y la *solución de testosterona* apenas irritan la piel. Sin embargo, quedan restos de testosterona en la superficie cutánea de las zonas de aplicación, y existe la posibilidad de transferir la testosterona a las mujeres y los niños que tienen un contacto íntimo y prolongado con esas zonas.¹¹⁶ Para evitar la transferencia de la testosterona por contacto conviene lavarse las manos inmediatamente después de aplicar el gel de testosterona, cubrir la zona de aplicación con ropa, eliminar de la piel los restos de testosterona mediante la ducha o el baño (4-6 h después de la aplicación) y evitar un contacto prolongado entre la piel de la zona de la aplicación y la piel de las mujeres o los niños.

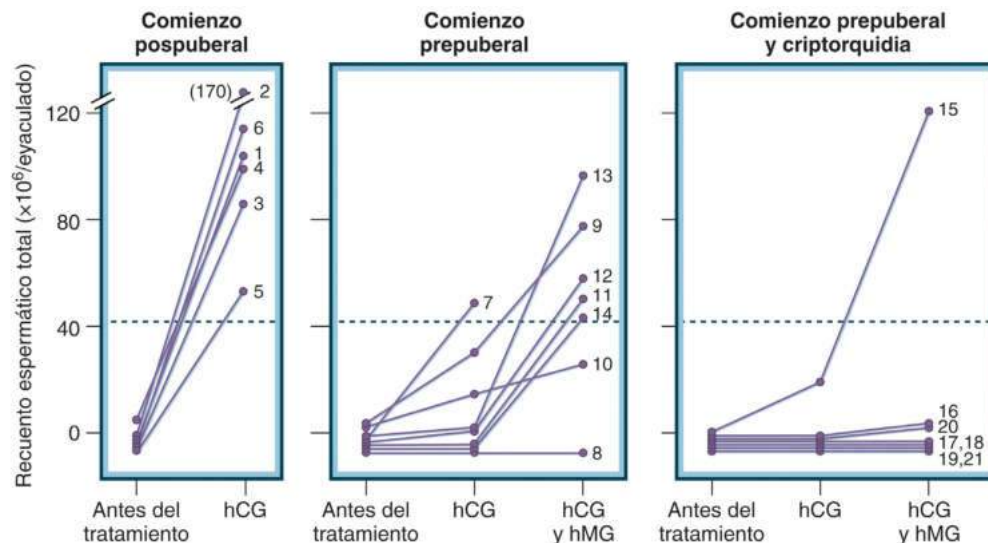
Los *comprimidos de testosterona bucal* pueden causar irritación, inflamación o recesión gingival o dejar un regusto amargo o raro, y pueden adherirse mal a las encías si no se aplican correctamente.¹¹⁶

El *gel de testosterona nasal* puede producir irritación nasal, nasofaringitis, rinitis, rinorrea, epistaxis y formación de costras nasales.

Los *pellets de testosterona subcutáneos* pueden desprenderse espontáneamente en algunos casos; en ocasiones, puede producirse sangrado o infección en el lugar de implantación.¹¹⁶

Tratamiento con gonadotropinas

El hipogonadismo secundario se manifiesta en forma de carencia androgénica prepuberal o adulta y alteración de la producción espermática como consecuencia de la carencia gonadótropa. El objetivo fundamen-



• **Figura 19.30** Respuesta del número total de espermatozoides al tratamiento con gonadotropina coriónica humana (hCG) sola o combinada con gonadotropina menopáusica humana (hMG) en hombres con hipogonadismo hipogonadótropo de comienzo pospuberal (*izquierda*), de comienzo prepuberal sin criptorquidia (*centro*) o de comienzo prepuberal con criptorquidia (*derecha*). La hCG sola indujo la producción espermática en todos los hombres con hipogonadismo hipogonadótropo pospuberal y en algunos con hipogonadismo de comienzo prepuberal que no tenían criptorquidia. Hubo que combinar la hCG y la hMG para incrementar la producción espermática por encima del límite inferior normal (*línea discontinua*) en los pacientes con hipogonadismo hipogonadótropo prepuberal que no tenían criptorquidia. Con una excepción, los hombres con hipogonadismo hipogonadótropo prepuberal que tenían también criptorquidia no respondieron al tratamiento con hCG sola o combinada con hMG. (Tomado de Finkel DM, Phillips JL, Snyder PJ. Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med*. 1985;313:651–655.)

tal del tratamiento gonadótropo en los hombres con hipogonadismo secundario consiste en iniciar y mantener la espermatogonia para establecer y restituir la fertilidad.⁶¹⁴ Dado que el tratamiento gonadótropo es más complicado (requiere varias inyecciones semanales) y más caro que la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona, se suele recurrir a esta última para tratar la carencia androgénica sintomática. En los pacientes con carencia gonadótropa parcial, la administración de testosterona puede suprimir lo que queda de secreción gonadótropa mediante regulación por retroalimentación negativa. Cuando se busca la fertilidad y es necesario estimular la producción espermática en un hombre con hipogonadismo secundario, se interrumpe la administración de testosterona y se inicia la de gonadotropinas. El tratamiento previo con testosterona no compromete la posterior estimulación de la espermatogonia con gonadotropinas, aunque la producción espermática puede ser más lenta.³⁹²⁻³⁹⁴

Los preparados de gonadotropinas más utilizados para tratar el hipogonadismo secundario son las gonadotropinas urinarias purificadas. Actualmente existen preparados de gonadotropina recombinante humana que tienen una pureza muy superior a la de los preparados urinarios, pero son más caros. Dada la gran eficacia que demuestran las gonadotropinas urinarias en el tratamiento de la carencia gonadótropa, siguen siendo los preparados más utilizados para tratar la infertilidad por hipogonadismo secundario.

La *hCG* se utiliza para conseguir un efecto similar al de la LH debido a que alcanza una vida media más prolongada que la de esta última. A diferencia de la LH, que requeriría una administración pulsátil aproximadamente cada 2 h, la *hCG* se administra dos o tres veces por semana. Los preparados de *hCG* urinaria purificada (obtenidos a partir de la orina de gestantes) con efecto similar a la LH se utilizan casi exclusivamente para el tratamiento gonadótropo. Para conseguir la actividad de FSH se suele emplear *gonadotropina menopáusica humana* (*hMG*) urinaria purificada, que se obtiene de la orina de mujeres menopáusicas y contiene LH y FSH; *FSH humana* urinaria muy purificada; o *rhFSH*. Los preparados de FSH se administran tres veces por semana.

Los preparados de *hCG* y de FSH pueden administrarse por vía i.m o s.c.^{684,685} Ambas vías proporcionan la misma eficacia, pero la segunda es mejor tolerada y facilita la autoadministración.

Para iniciar la producción espermática en los pacientes con carencia gonadótropa prepuberal hay que administrar *hCG* y *FSH*⁷⁹ (fig. 19.30). El tratamiento gonadótropo comienza con la administración exclusiva de *hCG* a una dosis de 500-2.000 UI s.c. dos o tres veces por semana, para estimular la síntesis de la testosterona endógena necesaria para incrementar y mantener las concentraciones de testosterona circulante dentro de unos valores normales y para corregir las manifestaciones de la carencia androgénica.⁶ La dosis de *hCG* se va aumentando hasta que las concentraciones séricas de testosterona alcanzan valores eugonadales. A pesar de las inyecciones más frecuentes, algunos hombres con hipogonadismo secundario prefieren *hCG* mejor que el tratamiento con testosterona, porque los costes son comparables (las preparaciones de *hCG* urinaria purificada en comparación con geles de testosterona), las inyecciones s.c. se toleran mejor que las inyecciones i.m., el tamaño de los testículos es generalmente más grande y la espermatogonia se incrementa. Además, no hay riesgo de transferencia secundaria a contactos íntimos, y algunos hombres prefieren inyecciones s.c. dos veces por semana a la aplicación diaria de gel.

Los hombres con carencia gonadótropa que tienen además una anomalía testicular primaria (p. ej., criptorquidia) o HHC pueden necesitar dosis mayores de *hCG* (p. ej., hasta 3.000-5.000 UI dos o tres veces por semana, o a veces mucho más). Los hombres con hipogonadismo secundario que tienen además lesiones testiculares graves concomitantes pueden no responder a la *hCG* (v. fig. 19.30). Dado que la *hCG* estimula la actividad de la aromatasa en las células de Leydig testiculares, las concentraciones séricas de estradiol pueden aumentar desproporcionadamente en comparación con las de testosterona, produciendo sensibilidad mamaria o ginecomastia con más frecuencia que la terapia hormonal sustitutiva de la testosterona. Algunos hombres pueden quejarse de quemazón en los lugares de inyección s.c. de la *hCG*.

La hCG estimula la síntesis de testosterona en las células de Leydig, dando lugar a unas concentraciones intratesticulares de testosterona relativamente altas que hacen que maduren las células de Sertoli y se inicie la producción espermática de forma variable. En un pequeño porcentaje de los pacientes con carencia gonadótropa parcial de inicio prepuberal y en casi todos los hombres con carencia gonadótropa postpuberal adquirida, el tratamiento exclusivo con hCG puede estimular la producción espermática⁷⁹ (v. fig. 19.30). Los signos de carencia gonadótropa parcial son un volumen testicular bilateral superior a 8 ml, los indicios de androgenización parcial en la exploración física, unas concentraciones séricas de gonadotropinas bajas-normales, y unas concentraciones séricas de inhibina B bajas-normales.⁶⁸⁶⁻⁶⁹⁰ La mayoría de los pacientes con HHC grave necesitan tratamiento con FSH y hCG para estimular una espermatogénia completa e inducir la fertilidad.⁶⁹¹⁻⁶⁹³

Si no se observa la presencia de espermatozoides en el eyaculado después de 6-12 meses de tratamiento con hCG y con unas concentraciones séricas de testosterona en valores eugonadales, se añade hMG o FSH a una dosis de 75 UI tres veces por semana (aumentando hasta 300 UI por vía s.c. tres veces por semana), junto con la misma dosis de hCG, durante otros 6-12 meses o más, hasta inducir la espermatogénia.

Para inducir la producción espermática mediante la administración de gonadotropinas pueden ser necesarios 12-24 meses. Los factores que limitan la duración del tratamiento gonadótropo son la impaciencia de los pacientes y sus parejas y el precio de las gonadotropinas, en especial el de los preparados de hMG o FSH, que son muy caros. Algunas parejas pueden optar por medios alternativos para tener hijos (p. ej., la adopción). En los pacientes con HHC, la producción espermática suele ser muy baja, debido posiblemente a una estimulación gonadótropa insuficiente del número y la maduración de las células de Sertoli durante el desarrollo.⁶⁹⁴ A pesar de que la producción espermática puede ser cuantitativamente reducida durante el tratamiento con gonadotropinas, la fertilidad es posible, a veces con recuentos espermáticos muy bajos (p. ej., < 1 millón/ml).⁶⁸⁶ Algunos pacientes con

recuentos espermáticos muy bajos y que siguen siendo infértiles a pesar del tratamiento con gonadotropinas pueden optar por utilizar espermatozoides eyaculados para la IICE.

Una vez que se ha iniciado la espermatogénia mediante la administración combinada de hCG y FSH en pacientes con carencia gonadótropa prepuberal, es posible mantener la producción espermática únicamente con hCG.⁶¹¹ Normalmente, en los hombres con carencia gonadótropa postpuberal adquirida es posible reiniciar la espermatogénia mediante la administración exclusiva de hCG.⁷⁹

En los hombres con hipogonadismo secundario por carencia hipotalámica de GnRH (p. ej., HHC, síndrome de Kallmann), se puede optar por la administración pulsátil de GnRH para estimular la síntesis de gonadotropinas endógenas (LH y FSH) y de testosterona, y para iniciar y mantener una producción espermática que permita alcanzar la fertilidad.⁴⁷ La GnRH se administra por vía s.c. mediante una bomba de infusión portátil que suministra pequeñas dosis (pulsos) de GnRH (p. ej., 5-25 ng/kg de GnRH s.c. cada 1,5-2 h, pudiendo aumentar a dosis superiores si fuera necesario); este tratamiento simula un estímulo fisiológico de la hipófisis casi normal. En los hombres con HHC, el tratamiento con GnRH pulsátil consigue estimular la producción de gonadotropinas, testosterona y espermatozoides en el 75% de los casos, aproximadamente; en el 25% restante, los pacientes no responden debido a la existencia de defectos hipofisarios o testiculares concomitantes.³⁹⁶ La restitución pulsátil de la GnRH permite estimular la producción espermática con una eficacia comparable a la del tratamiento gonadótropo. Sin embargo, en la práctica, el uso de la GnRH pulsátil queda limitado a algunos centros especializados debido a la escasa disponibilidad de la GnRH, a la mayor pericia y dificultar del uso de las bombas de infusión, y al elevado precio del tratamiento.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

20

Disfunción sexual masculina y femenina

SHALENDER BHASIN Y ROSEMARY BASSON

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Ciclo de la respuesta sexual humana, 757

Mecanismos fisiológicos de la respuesta sexual humana, 758

Importancia de la testosterona para regular la función sexual masculina, 765

Fisiología de la excitación sexual física de las mujeres: congestión genital, 766

Fisiología del orgasmo, 767

Definiciones revisadas de disfunción sexual masculina, 767

Definiciones actuales de los trastornos sexuales de la mujer, 770

Disfunción sexual en el contexto de las enfermedades endocrinas, 771

Valoración de la disfunción sexual, 775

Tratamiento de la disfunción sexual del hombre, 779

Tratamiento de la disfunción sexual de la mujer, 789

PUNTOS CLAVE

- Contrariamente al modelo anterior de respuesta sexual, que dibujaba una progresión lineal de fases concretas, el concepto de respuesta sexual, según la investigación moderna, se concibe como un ciclo basado en motivación e incentivos que abarca las fases de la respuesta fisiológica. Estas fases del ciclo se solapan y su orden varía.
- La disfunción sexual de los hombres de mediana edad y mayores suele relacionarse con enfermedades asociadas, como la diabetes, la enfermedad arterial coronaria o un problema hormonal.
- La erección del pene se debe a acontecimientos bioquímicos y hemodinámicos que se asocian a la activación de lugares del sistema nervioso central, la relajación del músculo liso cavernoso, el aumento del flujo sanguíneo hacia los senos cavernosos y la obstrucción venosa.
- El tono del músculo liso de los cuerpos cavernosos está regulado por el flujo transmembrana e intracelular del calcio que, a su vez, está gobernado por los canales de potasio, las uniones comunicantes derivadas de la conexina 43 y mediadores colinérgicos, adrenérgicos y no adrenérgicos ni colinérgicos, como el óxido nítrico.
- La testosterona regula los pensamientos y deseos sexuales, la excitación sexual, la atención hacia los estímulos eróticos y las erecciones nocturnas. La carencia de testosterona es una causa corregible de deseo sexual hipoactivo del hombre. En estudios aleatorizados, se ha observado que la hormonoterapia sustitutiva con testosterona mejora la función eréctil y la satisfacción con las relaciones sexuales.
- Los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 5 son seguros y eficaces y han surgido como tratamiento de primera línea de los hombres con disfunción eréctil.
- La respuesta sexual se basa, según se cree, en incentivos. Son múltiples los motivos de la receptividad a los estímulos sexuales, que se perciben como excitadores de la sexualidad.
- La excitación física y subjetiva varía. Algunas mujeres con una excitación sexual disminuida suelen responder físicamente a los estímulos sexuales en el laboratorio. En cambio, los hombres con disfunción eréctil por déficit endotelial o neurológico –el motivo más habitual de consulta de los hombres con una excitación anómala– siguen experimentando, de ordinario, una excitación sexual cognitiva.
- La disfunción sexual femenina no se relaciona con una carencia androgénica.
- La psicoterapia predomina como tratamiento de la disfunción sexual femenina. Están surgiendo pruebas de la utilidad de la terapia cognitiva basada en la atención plena.
- Cerca del 10 al 15% de las mujeres sufren dispareunia por una vestibulodinia provocada, un trastorno de dolor crónico asociado a la sensibilización central del sistema nervioso y precipitado, en ocasiones, por anticonceptivos combinados en dosis bajas.

Los hombres y las mujeres consideran que la salud sexual es muy importante para su calidad de vida.¹ Reconociendo la importancia de la función sexual como un determinante de la calidad de vida, la Organización Mundial de la Salud declaró que la salud sexual es un derecho fundamental de los hombres y las mujeres. Sin embargo, los trastornos de la función sexual son muy frecuentes en

ambos sexos.² Las encuestas epidemiológicas, como la National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyle (Natsal-3), indican que el 42% de los hombres y el 51% de las mujeres tuvieron algún problema con la respuesta sexual en los años previos, lo que produjo angustia en las vidas del 10 al 11%.² En la revisión sistemática de 2015 del International Consensus Committee on Sexual Medicine se descubrió que la falta

de interés sexual era el problema sexual más prevalente en las mujeres y la disfunción eréctil (DE) la forma más frecuente de disfunción sexual masculina.³ Entre las mujeres, la pérdida del placer y la pérdida del interés fueron los problemas que más se notificaron durante el año anterior, y su incidencia fue similar en las mujeres más jóvenes y en las de más edad.³ Por el contrario, los hombres de mediana edad y de edad avanzada informaron de una mayor prevalencia de disfunción sexual que los hombres más jóvenes; la prevalencia de la DE varió de menos del 20% en los hombres de menos de 50 años al 25-76% en los hombres de más de 70 años.³

La respuesta sexual es un ejemplo de la intrincada relación entre la mente y el cuerpo, de modo que la disfunción no es ni puramente psicológica ni puramente biológica, sino que los factores psicológicos y biológicos contribuyen a la disfunción sexual en diversos grados. Los nuevos conocimientos sobre los mecanismos fisiológicos y bioquímicos de la erección del pene y el desarrollo de terapias específicas del mecanismo para la DE han aclarado mucho la importancia de la salud vascular en el mantenimiento de la función eréctil. En las décadas de los ochenta y los noventa se produjeron grandes avances en el conocimiento de los mecanismos fisicoquímicos que determinan la intumescencia y rigidez del pene. Se admitió que la erección del pene es el resultado de una relajación del músculo liso cavernoso y de un incremento del flujo sanguíneo peniano.⁴⁻⁶ El hallazgo del óxido nítrico como vasodilatador clave del músculo liso vascular supuso un descubrimiento fundamental, por el que, más adelante, Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro y Ferid Murad recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina. El reconocimiento de que el óxido nítrico relajaba el músculo liso cavernoso al estimular la guanilato ciclasa constituyó la base para el descubrimiento de fármacos extraordinariamente eficaces para el tratamiento de la DE por vía oral.

El reconocimiento creciente de que la DE suele ser una manifestación de una enfermedad general^{4,7-12} y la disponibilidad de modalidades terapéuticas cómodas, como fármacos para administración oral o intrauretral, han colocado los trastornos sexuales masculinos dentro del ámbito del endocrinólogo y del médico de atención primaria. La disfunción sexual de los hombres de mediana edad y mayores, no tanto la de las mujeres, suele obedecer a enfermedades asociadas.^{4,7-12} La DE puede indicar una enfermedad arterial coronaria,^{13,14} diabetes o depresión.² En las mujeres, la disfunción sexual está muy relacionada con la salud mental.^{2,14-17} Se encontró una asociación igual de sólida entre la disfunción sexual y la infelicidad en las relaciones tanto en los hombres como en las mujeres. En las definiciones clínicas de los trastornos sexuales de la American Psychiatric Association publicadas en la quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5) en 2013¹⁸ se intentó cuantificar de forma más precisa la duración y la gravedad de los síntomas, abordar la superposición entre el deseo y la excitación sexual en las mujeres, e incluir la importante entidad de la motivación/interés sexual. En el DSM-5 también se incluyen aspectos que antes se ignoraban de la respuesta sexual femenina, como la activación/excitación sexual mental, el placer, la capacidad para provocar la excitación y el deseo a partir de estímulos y las sensaciones sexuales físicas genitales y no genitales (tabla 20.1).

En este capítulo se describen los conceptos actuales de la respuesta sexual masculina y femenina, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de la disfunción sexual, las secuelas sexuales de distintos trastornos endocrinos y la valoración y el diagnóstico clínicos de la disfunción sexual así como su tratamiento. Por otro lado, se esbozan las estrategias para el tratamiento de la disfunción sexual derivada de factores hormonales y extrahormonales.

Ciclo de la respuesta sexual humana

La respuesta sexual se puede conceptualizar como un ciclo basado en motivación e incentivos que consta de fases de respuesta fisiológica y experiencia subjetiva.¹⁹⁻²² Las fases del ciclo se solapan y el orden

TABLA 20.1 Definiciones actuales de los trastornos sexuales femeninos

Trastorno del interés/de la excitación sexual femenina

Ausencia de interés/excitación sexual durante, al menos, 6 meses, manifestada por tres de los indicadores siguientes, como mínimo:

1. Ausencia/reducción de la frecuencia o intensidad del interés por la actividad sexual
2. Ausencia/reducción de la frecuencia o intensidad de los pensamientos o fantasías sexuales/eróticos
3. Ausencia o reducción de la frecuencia de iniciación de la actividad sexual y habitualmente no receptiva a los intentos de la pareja por iniciarla
4. Ausencia/reducción de la frecuencia o intensidad de la excitación/placer sexual durante la actividad sexual en todos o casi todos (aprox. 75%) los encuentros sexuales
5. El interés/la excitación sexuales faltan o se inducen pocas veces con las señales sexuales/eróticas internas o externas (p. ej., escritas, verbales, visuales)
6. Ausencia/reducción de la frecuencia o intensidad de las sensaciones genitales o no genitales durante la actividad sexual en todos o casi todos (aprox. 75%) los encuentros sexuales

Trastorno orgásmico femenino

Como mínimo, uno de los dos síntomas siguientes debe estar presente con una duración mínima de aproximadamente 6 meses y experimentarse en todas o casi todas (aprox. 75%) las ocasiones para la actividad sexual:

1. Retraso notable, frecuencia llamativamente escasa o ausencia de orgasmos
2. Reducción llamativa de la intensidad de la sensación orgásmica

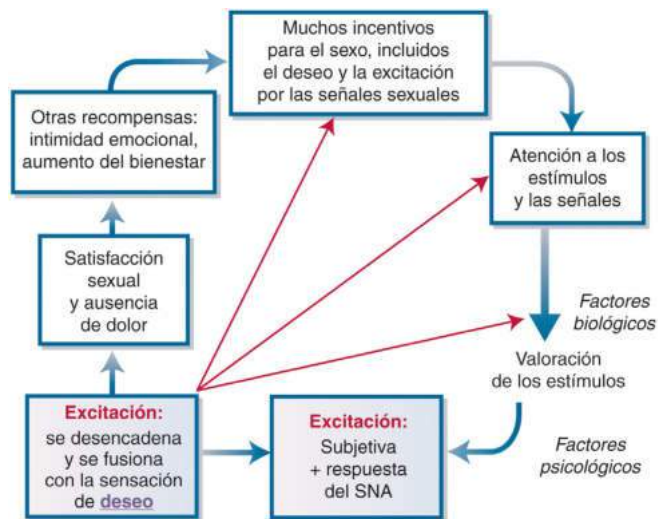
Trastorno por dolor genitopélvico/penetración

Dificultades persistentes o recurrentes durante aproximadamente 6 meses, como mínimo, con uno o más de los siguientes elementos:

1. Dificultad llamativa para el coito/penetración vaginal
2. Dolor vulvovaginal o pélvico intenso durante las tentativas de coito/penetración vaginal
3. Miedo o ansiedad intensos por el dolor vulvovaginal o pélvico con la penetración vaginal
4. Tensión o contracción intensas de los músculos del suelo pélvico durante la tentativa de penetración vaginal

varía (fig. 20.1). Las motivaciones y los incentivos para el sexo son múltiples y variados. El deseo de ambos manifiesta y refuerza la intimidad emocional entre la pareja y resulta importante para hombres y mujeres.²³ La depresión es una de las causas principales de disminución de la motivación sexual de personas, por otra parte, sanas y de aquellas con endocrinopatías: la depresión comórbida se ha identificado como un factor subyacente importante a la disfunción sexual de las mujeres diabéticas.²⁴⁻²⁶ Las endocrinopatías pueden reducir mucho la imagen sexual propia, sobre todo si se acompañan de cambios en el aspecto, de esterilidad o de la posibilidad de obtener un empleo remunerado.^{24,25,27,28}

El deseo sexual (como en la lujuria o el impulso desencadenado deliberadamente, accidentalmente o incluso de forma subliminal,²⁹ por los estímulos sexuales), constituye solo uno de los múltiples motivos por los que las personas tienen sexo y se percibe, o no, desde el principio: el deseo puede ser desencadenado por la excitación sexual (es decir, excitación sexual subjetiva en respuesta a estímulos sexuales).^{19,24,30,31} La relación entre el deseo y la excitación de hombres y mujeres es variable compleja y, a menudo, inseparable.³²⁻³⁴ Este solapamiento entre las fases se corresponde con los datos de los estudios de neuroimagen de la excitación sexual: se ha establecido que la motivación constituye una faceta de la excitación sexual y, el deseo, un componente de la



• **Figura 20.1** Ciclo circular de respuesta humana con superposición de las fases. La respuesta sexual humana se esquematiza como un ciclo basado en la motivación y en incentivos, que consta de fases solapadas con un orden variable. Al principio puede, o no, existir el deseo: este puede surgir junto con la excitación sexual proveniente de estímulos sexuales. Los factores psíquicos y biológicos influyen en la percepción cerebral de los estímulos sexuales. La excitación sexual abarca una respuesta subjetiva (placer/excitación/más deseo) y física (genital y no genital). El deseo y la excitación unidos influyen en la atención y la percepción de nuevos estímulos sexuales. Los resultados sexuales y no sexuales influyen en la motivación sexual presente y futura. SNA, sistema nervioso autónomo. (Modificado de Basson R. Human sexual response. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:11–18.)

motivación.³⁵ Muchos factores psíquicos y biológicos modifican la percepción y el procesamiento de los estímulos sexuales en el cerebro, que facilita o rechaza la excitación subsiguiente.^{16,23,24,26,30-32,34-42} Los desenlaces de tipo sexual y no sexual influyen en la motivación sexual futura. El círculo representado en la figura 20.1 se puede repetir, de manera parcial o completa, varias veces durante un determinado encuentro sexual (es decir, la ciclación es real).¹⁹ El ciclo de respuesta sexual varía mucho entre las personas e incluso dentro de la propia vida sexual de una persona, y está influenciado por múltiples factores, entre ellos la fase del ciclo de vida, la edad, la duración y la felicidad de la relación, y la salud mental³⁴ (v. fig. 20.1).

La excitación y el placer no siempre ocurren si no se les presta atención, aun cuando la motivación sexual sea suficiente y existan estímulos adecuados.³⁸ Los procesos de atención tienen una importancia capital para facilitar los componentes subjetivo y también fisiológico de la excitación sexual.³⁸ La información sexual es procesada por la mente de manera automática y consciente.³⁹ La naturaleza sexual de los estímulos la procesa el sistema límbico, que permite la congestión genital (involuntaria y rápida en la mujer, y más lenta, pero aun así involuntaria, en el hombre).³⁹ La percepción consciente de los estímulos sexuales y de los indicios contextuales puede llevar a una excitación subjetiva.³⁹⁻⁴² Esta última se acrecienta con el reconocimiento de la congestión genital de la excitación, experiencia que el hombre suele registrar con más precisión e intensidad que la mujer.¹⁹ Para las mujeres, un componente importante de la excitación es el cambio de la percepción de la sensibilidad genital, de forma que el tacto ya no es neutro o incluso desagradable, sino más bien sexual y placentero. La excitación subjetiva también se evalúa cognitivamente para determinar si el sexo es placentero y seguro o si es vergonzoso o puede tener consecuencias negativas.³⁹⁻⁴² Estas evaluaciones cognitivas modifican continuamente las respuestas tanto fisiológicas como subjetivas.^{39,40}

La atención indebida a los pensamientos no eróticos durante la estimulación sexual, generada posiblemente por la ansiedad, puede

asociarse a problemas sexuales.⁴⁰ En un estudio de hombres y mujeres con relaciones duraderas se descubrió que las mujeres tendían a comunicar ideas no eróticas sobre la imagen corporal y las consecuencias de la actividad sexual, mientras que los hombres solían referir pensamientos no eróticos por un mal rendimiento sexual.⁴¹ Una alta frecuencia de pensamientos no eróticos puede asociarse a un aumento de la probabilidad de disfunción sexual. Aún más importante, cuanto más difícil resultaba regresar al pensamiento erótico, mayores eran las probabilidades de una dificultad sexual. Esta investigación resulta muy pertinente para los pacientes con enfermedades endocrinas, que suelen repercutir de forma negativa en la autoimagen y la función sexuales.^{24,25}

La teoría del control dual para la evaluación sexual de Bancroft et al.⁴³ prevé un equilibrio entre la activación sexual y la inhibición sexual en el cerebro del individuo, que determina si la estimulación sexual producirá excitación. En los hombres, las inhibiciones incluyen la amenaza del fracaso del desempeño y la amenaza de las consecuencias del desempeño; los factores inhibidores para las mujeres son la importancia de la relación (que refleja la necesidad de que el sexo esté dentro de un tipo específico de relación), los problemas sobre la función sexual (preocupaciones y distracciones sobre la función sexual) y la dependencia de la excitación (la posibilidad de que la excitación se inhiba por factores contextuales o situacionales).⁴³

Así, la conceptualización actual de las respuestas sexuales de los hombres y las mujeres contrasta notablemente con un modelo anterior que representaba una progresión lineal invariable de fases definidas: del deseo a la excitación a una meseta de gran excitación, seguida del orgasmo o la eyacuación y, por último, una fase de resolución.⁴⁴ Por lo general, la disfunción sexual femenina implica una disminución de la excitación y del deseo y de la frecuencia del orgasmo, lo que ahora se plasma en el DSM-5 como *trastorno del interés/excitación sexual (TIES)*^{45,46} (v. tabla 20.1). Aunque en los hombres el foco se ha puesto típicamente en la DE o la eyacuación precoz, también pueden experimentar un trastorno de angustia sexual más generalizado, que afecta al deseo, la función eréctil y la facilidad para el orgasmo.^{10,42}

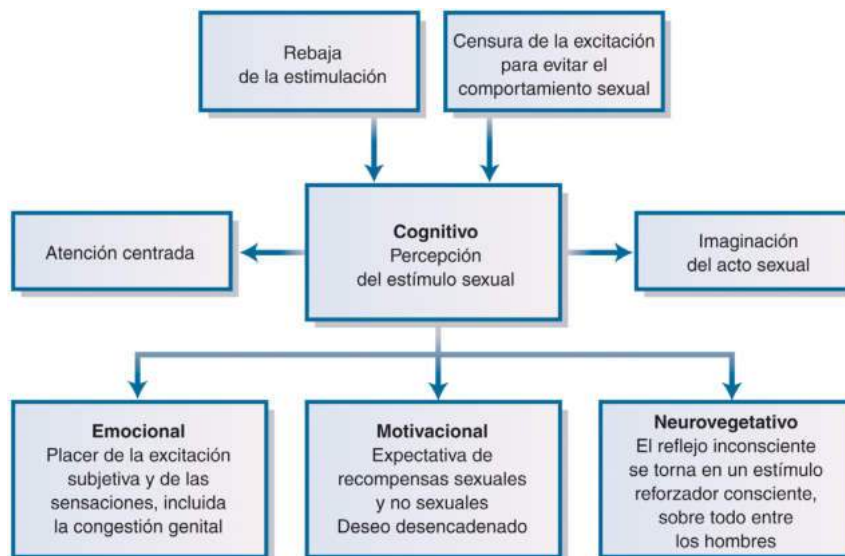
Mecanismos fisiológicos de la respuesta sexual humana

Fisiología del deseo y de la excitación

Estudio funcional mediante imágenes cerebrales de la excitación sexual de hombres y mujeres

Los estudios de neuroimagen funcionales han aclarado algunas de las relaciones neurales de las respuestas sexuales.⁴⁷⁻⁵³ Estos estudios de imagen del cerebro durante la estimulación sexual (la mayoría de los cuales se realizaron en hombres voluntarios heterosexuales sanos) han revelado la participación de un circuito cerebral complejo que implica la activación de regiones del cerebro relacionadas con los diferentes aspectos de la excitación sexual y la desactivación de otras regiones cerebrales relacionadas con la inhibición de la excitación sexual.⁴⁷⁻⁵³

En consonancia con el modelo contemporáneo circular de respuesta sexual (que representa los incentivos/las motivaciones sexuales, el procesamiento de la información, el solapamiento entre excitación y deseo, el énfasis en una excitación subjetiva y también fisiológica más la importancia de la compensación), el modelo de excitación sexual que emana de los datos de las neuroimágenes abarca elementos cognitivos, motivacionales, emocionales y neurovegetativos³⁵ (fig. 20.2). El componente cognitivo comprende la percepción de estímulos potencialmente sexuales, la concentración de la atención en dichos estímulos percibidos como eróticos, y la imaginación de la actividad sexual real. Se consideran correlatos neuronales de este componente cognitivo las activaciones de la corteza orbitofrontal (COF) lateral derecha o las cortezas temporales inferiores derecha e izquierda, la parte superior de los lóbulos parietales y las áreas pertenecientes a la red neural que



• **Figura 20.2** Áreas del cerebro activadas durante la excitación sexual. Las áreas del cerebro que se activan durante la estimulación sexual facilitan: 1) poner la mira en todo momento en los estímulos sexuales, en las imágenes del comportamiento sexual, en la evaluación o la censura y en la limitación o evitación del comportamiento real a pesar de la excitación (todos estos constituyen el elemento cognitivo de la excitación); 2) las sensaciones sexuales (componente emocional); 3) la anticipación de la recompensa (componente motivacional), y 4) la respuesta neurovegetativa/neuroendocrina de la excitación sexual física. (Modificado de Basson R, Weijmar Schultz W. Sexual sequelae of general medical disorders. *Lancet*. 2007;369[9559]:409–424.)

media en las imágenes motoras (parte inferior de los lóbulos parietales, área premotora ventral izquierda y áreas motoras suplementarias derecha e izquierda, cerebelo). El componente motivacional engloba los procesos que dirigen el comportamiento hacia un objetivo sexual, entre ellos la urgencia percibida para expresar un comportamiento sexual franco. Así pues, el componente motivacional incluye, según este concepto, la experiencia del deseo sexual. Los correlatos neuronales representan, al parecer, la corteza cingular anterior (CCA), el claustró, la corteza parietal posterior, el hipotálamo, la sustancia negra y la porción ventral del cuerpo estriado. El componente emocional es la actividad cerebral que subyace al placer de la excitación mental y a la percepción de las respuestas genital y otras de naturaleza física. Este placer incluye el *gusto* y el *deseo*.⁵⁴ Las cortezas somatosensitivas primarias y secundaria izquierdas, los núcleos amigdalinos y la parte posterior de la ínsula derecha se consideran correlatos neurales de este componente emocional. El componente neurovegetativo y neuroendocrino abarca las diversas respuestas (p. ej., genital, cardiovascular, respiratoria, cambios en las concentraciones plasmáticas hormonales) que facilitan la preparación para el acto sexual: la activación de la CCA, la parte anterior de las ínsulas, los putámenes y el hipotálamo podría contribuir.

Los estudios de imagen del cerebro durante la excitación sexual han destacado tres componentes inhibidores:³⁵

1. Inhibición mediada en regiones de los lóbulos temporales y circunvolución recta de la COF en estado de reposo. Los pacientes con lesiones de la circunvolución recta manifiestan un apetito excesivo por las actividades sexuales y otras de tipo placentero.⁵⁵ El síndrome de Klüver-Bucy, un trastorno neurológico infrecuente asociado a lesión de ambos lóbulos temporales, se caracteriza por hipersexualidad.⁵⁶ Las regiones inhibitorias de los lóbulos temporales son distintas de las que se activan en respuesta a los estímulos sexuales visuales.
2. La inhibición de la excitación, una vez comenzada, que limita su expresión por la escasa idoneidad de las circunstancias, está mediada por los núcleos caudado y putamen y se corresponde con los casos notificados de hipersexualidad asociados con una lesión en la cabeza de los núcleos caudales.⁵⁷

3. Se cree que la activación de la COF izquierda bloquea la capacidad de excitación de los estímulos sexuales. Se ha descubierto que las regiones cerebrales que median la inhibición de la excitación sexual se activan durante tareas que implican juicio moral, culpa y vergüenza.

En general, los hombres suelen mostrar una mayor capacidad de respuesta a los estímulos visuales de excitación sexual que las mujeres.⁵⁸ Las imágenes cerebrales de hombres con hipogonadismo antes y después de la hormonoterapia sustitutiva con testosterona indican que la COF izquierda podría ejercer un control tónico inhibitorio dependiente de la testosterona de la excitación sexual, y que este control inhibitorio disminuye en la estimulación sexual visual.⁵³ Además, parece que la respuesta de la ínsula anterior derecha a los estímulos sexuales visuales se relaciona con las concentraciones de testosterona circulante.⁵³

Los estudios funcionales de imagen durante la estimulación del pene o del clítoris hasta alcanzar el orgasmo revelan una mayor activación de las regiones frontoparietales izquierdas femeninas, sobre todo de la parte posterior de la corteza parietal y del área motora suplementaria, regiones asociadas con la representación mental de las acciones de otra persona.⁴⁹ Estos hallazgos pueden reflejar diferencias de género en cuanto a la perspectiva y la empatía. Las respuestas del cerebro durante el orgasmo son similares en los hombres y las mujeres, pero utilizan distintas estrategias cerebrales para alcanzar el orgasmo.⁴⁹

La complejidad y la variabilidad de estos sistemas se reflejaron en un estudio de mujeres quirúrgicamente menopáusicas que eran sexualmente activas, pero que no recibían terapia hormonal.⁴⁸ Cuando estas mujeres observaron imágenes eróticas durante la resonancia magnética funcional (RMf), no mostraron la activación cerebral observada en las mujeres premenopáusicas o cuando fueron tratadas con testosterona y estrógenos. Sin embargo, estas mujeres notificaron excitación sexual por los vídeos eróticos independientemente de los suplementos hormonales.⁴⁸

En los estudios de imagen funcionales en mujeres con trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH) del DSM-IV se observó, como era de esperar, una disminución de la actividad en las redes del deseo sexual y un aumento de la actividad en las redes cerebrales autorreferenciales, áreas que participan en el juicio moral, la timidez y el análisis visual.⁵⁹

Es alentador observar que incluso los cambios estructurales asociados al dolor crónico pueden invertirse con el tratamiento, ya que estos datos indican que tanto los cambios anatómicos como funcionales asociados al TDSH pueden ser reversibles con el tratamiento adecuado.⁵²

Neurotransmisores y hormonas que participan en el deseo sexual y en la excitación subjetiva

En la respuesta sexual intervienen una serie de hormonas y péptidos. La interacción entre los andrógenos y los neurotransmisores es compleja:⁶⁰⁻⁷⁰ los andrógenos influyen en la liberación de neurotransmisores y los neurotransmisores pueden modular la señalización a través de los receptores androgénicos.^{58,62,64} La importancia de la testosterona en el deseo y la excitación está bien documentada en los hombres, pero mucho menos en las mujeres.^{63,64} Las cifras de testosterona circulante o metabolitos androgénicos no se correlacionan con la función sexual de la mujer en amplios estudios epidemiológicos.^{65-67,71} Los radioinmunoanálisis utilizados para medir las concentraciones de testosterona en muchos estudios epidemiológicos se diseñaron para determinar los valores sustancialmente mayores de testosterona de los hombres y carecen de sensibilidad, precisión y exactitud para el intervalo bajo prevalente en el sexo femenino. En estudios en los que se han utilizado pruebas sensibles basadas en la espectrometría de masas para medir las concentraciones de testosterona, no se han encontrado diferencias significativas en las concentraciones séricas de testosterona entre las mujeres con falta de deseo y de excitación subjetiva y los controles sanos.^{67,71,72} Además, Labrie et al.⁶⁸ propusieron las concentraciones circulantes de metabolitos de andrógenos (principalmente glucurónido de androsterona [ADT-G]) como marcadores de la actividad androgénica ovárica e intracrina. Las concentraciones circulantes de ADT-G disminuyen con la edad en las mujeres.⁶⁸ Sin embargo, no se ha observado que las concentraciones séricas de ADT-G difieran significativamente entre las mujeres sin deseo y las mujeres con deseo,^{67,71} o que se asocien a disfunción sexual.⁷²

Muchos consideran que la ADT-G es un buen indicador de la actividad androgénica total. Los esteroides C19 11 β -hidroxiandrostenediona y testosterona pueden convertirse en el esteroide androgénico 11-cetotestosterona (11-KT), que puede inducir la transactivación mediada por el receptor de andrógenos. La 11-KT puede convertirse en 11-cetodihidrotestosterona, que también puede activar la señalización del receptor de andrógenos. Las enzimas necesarias para la producción de 11-KT (P450, 11B1 y HSD11B2) se expresan en las glándulas suprarrenales, los tejidos periféricos y, débilmente, en los testículos y los ovarios.⁷³ Las concentraciones circulantes de 11-KT son similares a las de la testosterona⁷³ en las mujeres sanas, y se ha registrado que aumentan en las mujeres con el síndrome del ovario poliquístico y deficiencia de 21-hidroxilasa.⁷⁴ Aunque se sabe que la 11-KT es un andrógeno importante en los teleosteos,⁷⁵ no se conoce del todo su función precisa en los trastornos androgénicos en las mujeres.

Modelos animales

En los modelos animales, las hormonas sexuales esteroideas modulan la excitación sexual, dirigiendo la síntesis de las enzimas y de los receptores para neurotransmisores, como la dopamina, la noradrenalina, la melanocortina y la oxitocina.^{60,61,69,70,76,77} Los sistemas que actúan dentro del hipotálamo y de las regiones límbicas del encéfalo participan en la excitación, atención y comportamiento sexual. Se piensa que la transmisión dopaminérgica en el área preóptica medial (APOM) y el núcleo *accumbens* centran la atención de la persona en los estímulos sexuales (los incentivos o motivaciones para la actividad sexual). Se ha propuesto que el patrón conductual estimulado por estos sistemas y las sensaciones subjetivas que los acompañan constituyen el fenómeno habitualmente conocido como *deseo sexual* o *excitación sexual*. La parte principal de esta vía neural es la APOM y sus eferencias hacia el área tegmentaria ventral. Esta última contiene cuerpos celulares dopaminérgicos que se proyectan hacia diversas regiones límbicas y corticales, como la corteza prefrontal, el núcleo *accumbens*, la CCA y el núcleo amigdalino.

Las vías cerebrales de la *inhibición* sexual abarcan transmisiones neurales por opioides, endocannabinoides y serotonina que retroalimentan, en grado diverso, las vías excitadoras.^{61,62} Se cree que el patrón conductual estimulado por las vías inhibitorias contiene tanto un estado refractario a la recompensa sexual como a la saciedad.

Los opiáceos inhiben la actividad sexual, con independencia de su efecto inhibitorio de la hormona luteinizante (LH), la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y la testosterona.⁷⁶ Los opioides endógenos modulan los efectos de retroalimentación de los esteroides sexuales sobre el hipotálamo y la hipófisis.⁷⁶ La β -endorfina se sintetiza en la adenohipófisis, el hipotálamo y el núcleo del tracto solitario del tronco encefálico. Los efectos inhibitorios sexuales de los opiáceos se deben, sobre todo, a su acción sobre la APOM y el núcleo amigdalino.⁷⁶ Las dosis bajas de opiáceos pueden surtir un efecto facilitador, quizá por sus acciones sobre el área tegmentaria ventral, que activa el sistema mesolímbico dopaminérgico. Los opioides exógenos inducen una sensación intensa de placer que se ha relacionado con el orgasmo y seguida de un estado de relajación y calma.⁷⁷

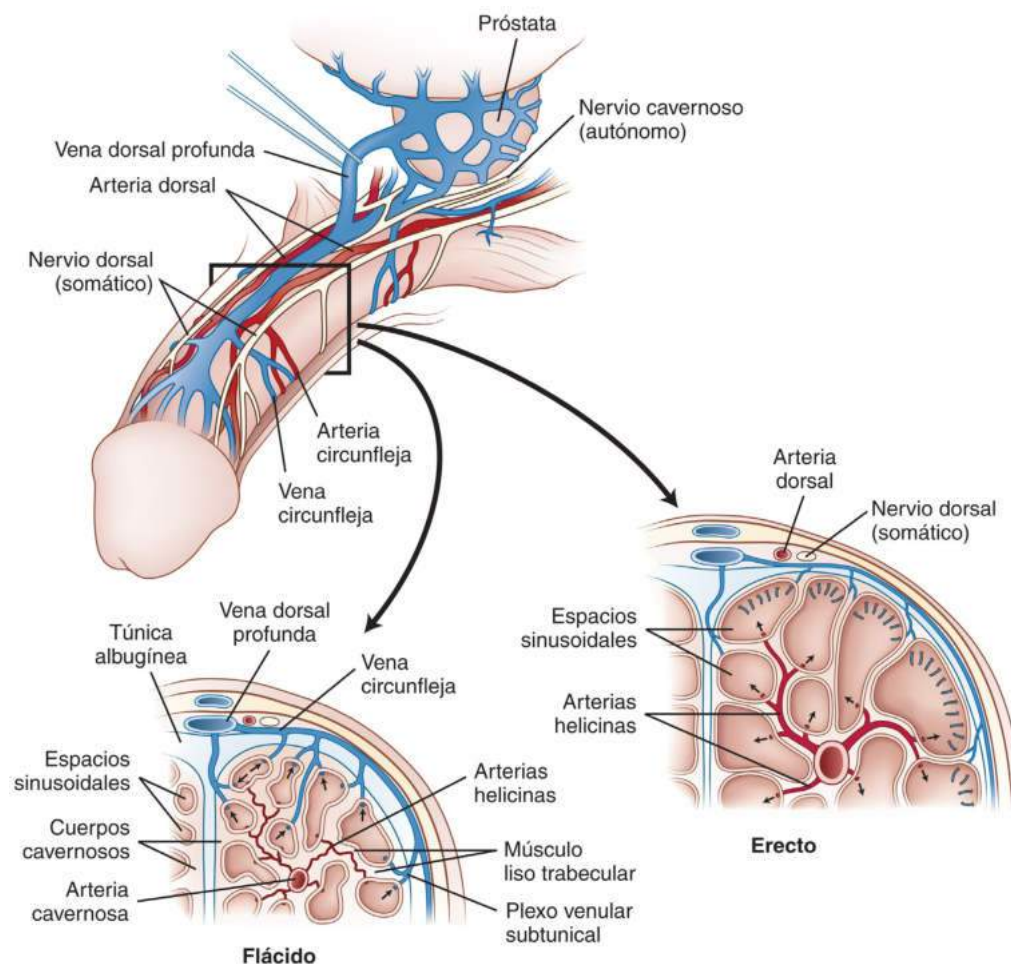
Las melanocortinas derivan de la proopiomelanocortina y modulan la respuesta sexual a través de un subtipo específico de receptor, el de melanocortina 4. La administración de agonistas de los receptores de melanocortina se ha asociado con un incremento de las erecciones espontáneas de hombres sanos y con DE, así como con un aumento del deseo, pero no de la respuesta genital de las mujeres.^{78,79}

Las cifras de oxitocina aumentan cerca del orgasmo. Esta hormona se cree que participa en los lazos entre las parejas de algunas especies animales, pero su importancia para la especie humana es menos clara. La función fisiológica de la prolactina en la respuesta sexual humana se sigue desconociendo.⁸⁰⁻⁸² El descenso generalizado de la actividad dopaminérgica del hipotálamo hace que aumente la secreción de prolactina, por lo que resulta difícil separar los efectos de la elevación de la prolactina, por sí misma, de las posibles acciones de una menor transmisión dopaminérgica. Los altos niveles de prolactina se asocian con una alteración de la función sexual masculina y, con menos claridad, femenina.^{76,82}

Los efectos de los factores biológicos se entremezclan con los de los ambientales y sociales. Por ejemplo, la dopamina y la progesterona, que actúan sobre receptores similares en el hipotálamo, pueden incrementar el comportamiento sexual de hembras de rata ooforectomizadas y estroginizadas, y la presencia de un macho a lo largo de la jaula puede producir una estimulación idéntica del comportamiento sexual sin que se administre progesterona o dopamina.⁸³ Las redes neurales complejas de los roedores, aves y peces permiten a estos animales evaluar el contexto de la actividad sexual potencial y relacionarlo con experiencias previas y la expectativa de recompensa.⁸⁴

Congestión sexual genital y excitación

Los hombres y las mujeres se diferencian mucho cuando se examina la correlación entre la congestión genital y la excitación sexual subjetiva. La excitación subjetiva suele coincidir con la congestión genital masculina, aunque hay una correlación muy variable, pero a menudo escasa, entre la excitación subjetiva y los índices de congestión genital de las mujeres.^{85,86} Se conocen algunas excepciones entre los hombres: las erecciones nocturnas están disociadas, en su mayoría, de sueños eróticos o de una excitación sexual subjetiva.⁸⁷ Además, los estudios psicofisiológicos han revelado que los hombres pueden sufrir una erección en respuesta a películas de abusos o violaciones sin experimentar ninguna excitación subjetiva.⁸⁸ En cambio, en un estudio psicofisiológico se observó que un 25% de los hombres de una muestra comunitaria mostraba una respuesta peniana mínima a un video erótico, a pesar de que la excitación *subjetiva* se parecía a la del 75% restante de hombres con una congestión peniana confirmada. Hay pruebas preliminares de que la práctica de la atención plena puede aumentar la concordancia asociada a la mejora de la función sexual.⁸⁹



• **Figura 20.3** Anatomía y mecanismo de la erección peniana. Los cuerpos cavernosos se componen de espacios trabeculares rodeados de músculo liso cavernoso. Las arterias helicinas aportan la irrigación de los espacios cavernosos. El nervio dorsal proporciona la inervación sensitiva al pene. Durante la erección, la relajación del músculo liso trabecular y el incremento del flujo sanguíneo hacen que se ingurgiten los espacios sinusoidales de los cuerpos cavernosos. La expansión de los sinusoides comprime el retorno venoso contra la túnica albugínea, atrapando la sangre e impartiendo la rigidez al pene tumescente. (Adaptado de Lue TF. *Erectile dysfunction*. *N Engl J Med*. 2000;342[24]:1802-1813.)

A diferencia de la evaluación habitualmente precisa que el hombre efectúa de su erección, el análisis del grado de congestión genital de una mujer resulta menos exacto. Se cree que la congestión genital femenina es un reflejo automático inmediato que ocurre segundos después del estímulo erótico; es posible que la mujer no lo perciba en absoluto como un estímulo excitador sexual o incluso que le resulte emocionalmente negativo.⁹⁰ La visión por parte de hombres o de mujeres jóvenes de la relación sexual entre primates no despierta ninguna excitación subjetiva.⁸⁵ Sin embargo, las mujeres jóvenes que contemplaron el sexo entre los primates mostraron una importante congestión genital, a juzgar por la fotopletismografía vaginal, mientras que los hombres no manifestaron ninguna respuesta genital. De manera análoga, las mujeres heterosexuales que contemplaron la actividad sexual de otras mujeres lesbianas refirieron, en su mayoría, una excitación subjetiva baja a pesar de desplegar una respuesta vasocongestiva inmediata; en cambio, los hombres heterosexuales que contemplaron la actividad de otros hombres homosexuales muestran una respuesta genital o subjetiva mínima.⁸⁵

Mecanismos fisiológicos de la erección peniana

Anatomía y flujo sanguíneo del pene

El tejido eréctil del pene consta de dos cuerpos cavernosos, en posición dorsal, y un cuerpo esponjoso, en posición ventral.^{5,6,91,92} El tejido eréctil

de los dos cuerpos cavernosos y del cuerpo esponjoso está compuesto por numerosos espacios cavernosos, separados por trabéculas.^{5,6,91,92} Estas trabéculas están formadas, principalmente, por células musculares lisas dispuestas en un sincitio. Las superficies de las trabéculas están cubiertas por células endoteliales.

La irrigación del pene proviene de las arterias pudendas, ramas de las arterias ilíacas internas (fig. 20.3). La arteria pudenda se divide en las arterias cavernosa, dorsal del pene y bulbouretral. Las arterias cavernosas y sus ramas, las arterias helicinas, aportan la sangre a los cuerpos cavernosos.^{5,6} La dilatación de las arterias helicinas aumenta el flujo y la presión de la sangre en los senos cavernosos.^{5,6,91,92}

Inervación peniana

El pene recibe una inervación simpática (T11-L2), parasimpática (S2-S4) y somática⁹² (tabla 20.2). Las fibras simpáticas y parasimpáticas convergen en el plexo hipogástrico inferior, donde se integran las eferencias neurovegetativas del pene y se comunican con el pene a través de los nervios cavernosos. El plexo ganglionar hipogástrico inferior del hombre se sitúa en el retroperitoneo, cerca del recto.^{6,92}

Distintas regiones cerebrales, como el núcleo amigdalino, la APOM, el núcleo paraventricular del hipotálamo y la sustancia gris periacueductal actúan de concierto modificando la erección del pene.⁹² La APOM del hipotálamo es el lugar de integración, por el que el sistema

TABLA 20.2 Inervación del pene

Tipos de fibras	Localización de las neuronas en la médula espinal	Nervios portadores de las fibras	Función general
Simpáticas	T10-L2	Eferencias prevertebrales a través de los nervios hipogástrico y cavernoso; además, eferencias paravertebrales por los ganglios parasimpáticos y los nervios pudendo o pélvico y cavernoso	En general, antieréctil; la inervación simpática desempeña una función importante para regular la emisión de semen
Parasimpáticas	S2-S4	Nervios cavernoso y pélvico	Proeréctil
Somáticas	S2-S4	Nervio pudendo	Sensibilidad del pene, contracción de los músculos estriados durante la eyaculación

nervioso central controla las erecciones; recibe información sensorial del núcleo amigdalino y emite impulsos a los núcleos paraventriculares del hipotálamo y a la sustancia gris periacueductal. Las neuronas de los núcleos paraventriculares se proyectan sobre los núcleos toracolumbares y sacros asociados con las erecciones.

Las eferencias parasimpáticas hacia el pene tienen una naturaleza proeréctil mientras que la estimulación simpática es fundamentalmente inhibitoria.⁹² Los estímulos desde el perineo y las vías urinarias bajas llegan al pene a través del arco reflejo sacro.⁹²

Cambios hemodinámicos durante la erección del pene

La erección del pene obedece a una serie de reacciones bioquímicas y hemodinámicas asociadas a la activación de los lugares del sistema nervioso central que intervienen en la regulación de las erecciones, la relajación del músculo liso cavernoso, el incremento del flujo sanguíneo a los senos cavernosos y la oclusión venosa que determina la ingurgitación y rigidez del pene.^{5,91} La erección normal del pene exige una coordinación entre los sistemas nerviosos central y periférico intactos, los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso y la irrigación y drenaje venoso normales del pene.^{5,91}

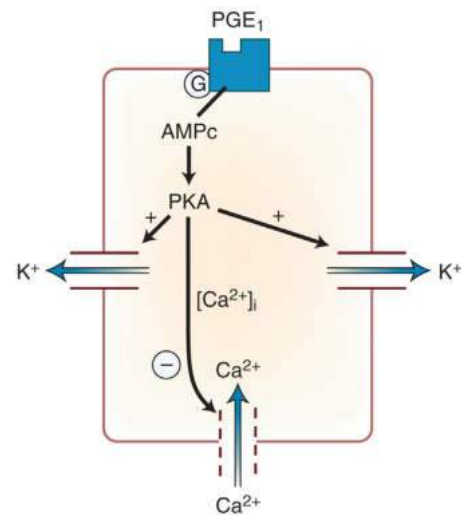
A medida que se relaja el músculo liso cavernoso y aumenta el flujo sanguíneo hacia el pene, el acúmulo de la sangre en los espacios cavernosos produce la ingurgitación peniana^{5,91} (v. fig. 20.3). Los cuerpos cavernosos en fase de expansión comprimen las vénulas contra la túnica albugínea rígida, impidiendo la salida de la sangre venosa fuera de los espacios cavernosos.^{5,91} Todo ello facilita el atrapamiento de la sangre dentro de los senos cavernosos e imparte rigidez al pene erecto.

Regulación bioquímica del tono del músculo liso cavernoso

El tono de las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos determina el estado eréctil del pene.^{5,6,91} Cuando estas células se relajan, el pene se ingurgita con la sangre y se pone erecto. Cuando se contraen las células, predomina la actividad neural simpática y el pene se torna flácido.⁹²

El tono del músculo liso de los cuerpos cavernosos es mantenido por la liberación hacia el citoplasma del calcio intracelular almacenado y la entrada de calcio por los canales de la membrana.⁹³⁻⁹⁶ El aflujo transmembrana de calcio hacia las células del músculo liso cavernoso está mediado, en su mayor parte, por los canales de calcio de tipo L, dependientes del voltaje, si bien estas células también expresan canales de calcio de tipo T.⁹³⁻⁹⁶ El incremento del calcio intracelular activa la cinasa de las cadenas ligeras de miosina, lo que da lugar a la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina, interacciones entre la actina y la miosina y una contracción del músculo liso.⁹⁶

El flujo transmembrana e intracelular del calcio por las células del músculo liso cavernoso está regulado por varios procesos celulares como el flujo de K⁺ a través de los canales de potasio, las uniones comunicantes derivadas de la conexina 43 y varios mediadores colinérgicos,

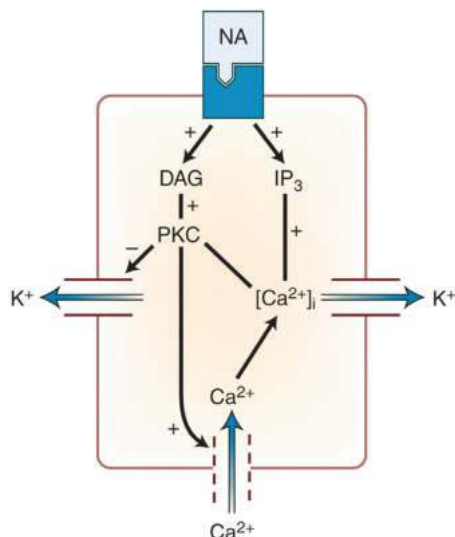


• **Figura 20.4** Regulación de la contractilidad del músculo liso cavernoso por la PGE₁. La relajación del músculo liso cavernoso está regulada por el AMPc y el GMPc. Estos segundos mensajeros intracelulares, que activan proteínas cinasas específicas, secuestran el calcio intracelular y cierran los canales de calcio, además de abrir los de K⁺. El resultado neto es una disminución del calcio intracelular, con la consiguiente relajación del músculo liso. La PGE₁, al unirse al receptor de PGE₁, aumenta las concentraciones intracelulares de AMPc, que activa la PKA. La PKA fomenta el secuestro del calcio intracelular e inhibe la entrada de calcio y estimula los canales de K⁺. El resultado neto es una disminución del calcio intracitoplásmico y la relajación del músculo liso. La PGE₁ estimula la producción de AMPc. AMPc, 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico; GMPc, monofosfato de guanosina cíclico; PGE₁, prostaglandina E₁; PKA, proteína cinasa A. (Adaptado de Bhasin S, Benson GS. Male sexual function. In: De Kretser D, ed. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, 3rd ed. Boston, MA: Academic Press; 2006:1173–1194 y Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;342[24]:1802–1813.)

adrenérgicos y no adrenérgicos no colinérgicos⁹³⁻¹⁰¹ (figs. 20.4 a 20.6). Los mediadores no adrenérgicos ni colinérgicos comprenden el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el óxido nítrico.¹⁰¹

La unión de la prostaglandina E₁ (PGE₁) a su receptor similar hace que se genere monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) que activa la proteína cinasa A. La proteína cinasa A activada abre los canales de K⁺, con lo que sale K⁺ de la célula (v. fig. 20.4). Los procesos mediados por la proteína cinasa A inducen, además, un descenso neto del calcio intracelular que favorece la relajación de las células musculares lisas.

Las vías adrenérgicas, que actúan a través de los receptores de noradrenalina y adrenérgicos α₁, activan la fosfolipasa C que genera



• **Figura 20.5** Regulación de la contractilidad del músculo liso cavernoso por la noradrenalina (NA), que media en las señales adrenérgicas, se une a los receptores adrenérgicos y estimula el diacilglicerol (DAG) y el 1,4,5-trifosfato de inositol (IP₃). El DAG estimula la proteína cinasa C (PKC) que, junto con el IP₃, aumenta el calcio intracitoplásmico e inhibe los canales de K⁺. El calcio intracelular elevado determina una contracción del músculo isocavernoso y la pérdida de la erección peniana. (Adaptado de Bhasin S, Benson GS. Male sexual function. In: De Kretser D, ed. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, 3rd ed. Boston, MA: Academic Press; 2006:1173–1194 y Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;342[24]:1802–1813.)

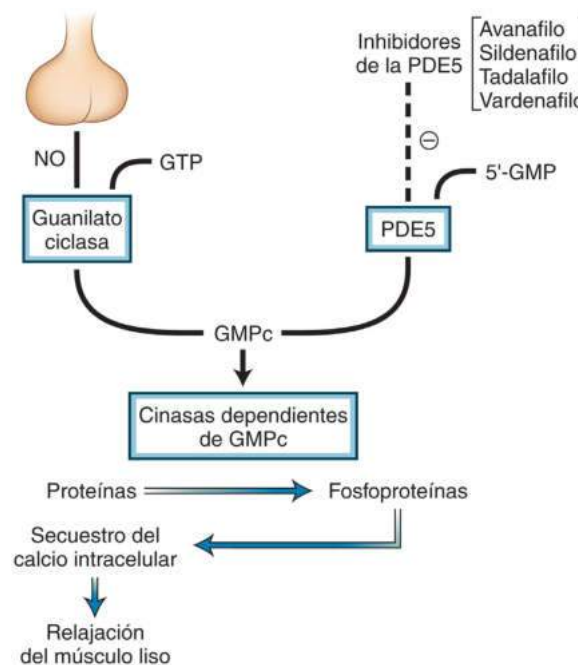
diacilglicerol y trifosfato de inositol (IP₃).⁹⁶ El diacilglicerol activa la proteína cinasa C, que inhibe los canales de K⁺ y activa la entrada transmembrana de calcio al estimular los canales de calcio de tipo L^{97,98} (v. fig. 20.5). El IP₃ incrementa el calcio intracelular, fomentando la liberación de calcio a partir de los depósitos intracelulares de calcio.^{97,98} El incremento neto del calcio intracelular estimula las interacciones entre la actina y la miosina, lo que da lugar a la contracción del músculo liso y a un pene flácido.

Canales de potasio

Las células del músculo liso cavernoso expresan, como mínimo, tres tipos de canales de potasio: sensibles al trifosfato de adenosina (ATP; K_{ATP}), controlados por el voltaje (K_v) y sensibles al calcio K⁺ (denominados canales BK_{Ca} o maxi-K).^{99,100} De todos ellos, los canales BK_{Ca} son los más importantes porque dan cuenta del 90% de la salida de K⁺ fuera de las células del músculo liso cavernoso. Los agentes que abren los canales BK_{Ca} relajan, según se ha podido demostrar, las células del músculo liso cavernoso *in vitro*.¹⁰⁰ Así pues, las estrategias que incrementan la expresión de los canales BK_{Ca} *in vivo* mejoran la capacidad eréctil de roedores diabéticos y viejos¹⁰⁰⁻¹⁰² y se están explorando para el tratamiento de la DE. La posibilidad de aprovechar esta modalidad se ha demostrado en un estudio de genoterapia humana de fase I, pero no se ha realizado un estudio de seguimiento desde entonces.¹⁰² En 2016, se inició un estudio de fase 2a en el que se utilizó una única inyección intracavernosa del canal hMaxi K, pero no se han comunicado los datos (NCT02713789).

Uniones comunicantes de conexina 43

Las células musculares lisas de los cuerpos cavernosos están conectadas por uniones comunicantes de conexina 43 que facilitan la difusión libre de los iones y ciertas moléculas señalizadoras, como el IP₃, por las células musculares lisas¹⁰³ (fig. 20.7). Las modificaciones iónicas inducidas por un estímulo en una célula muscular lisa se comunican en seguida a las otras células musculares lisas y originan una regulación



• **Figura 20.6** Regulación de la relajación del músculo liso cavernoso por el óxido nítrico (NO). El GMPc regula la relajación del músculo liso cavernoso fomentando el secuestro del calcio citoplásmico. El NO es liberado desde las terminaciones nerviosas noradrenérgicas no colinérgicas y posiblemente desde el endotelio. El NO activa la guanilato ciclasa, que genera GMPc, que a su vez activa las cinasas dependientes de GMPc, determinando un secuestro del calcio intracelular y la relajación del músculo liso. El GMPc es degradado por las fosfodiesterasas de los nucleótidos cíclicos. El sildenafil, el vardenafilo y el tadalafilo son inhibidores selectivos de la isoforma 5 de la PDE5, presente en los músculos lisos cavernosos. *GMPc*, monofosfato de guanosina cíclico; *GTP*, trifosfato de guanosa; *PDE5*, fosfodiesterasa 5. (Adaptado de Bhasin S, Benson GS. Male sexual function. In: De Kretser D, ed. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, 3rd ed. Boston, MA: Academic Press; 2006:1173–1194 y Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;342[24]:1802–1813.)

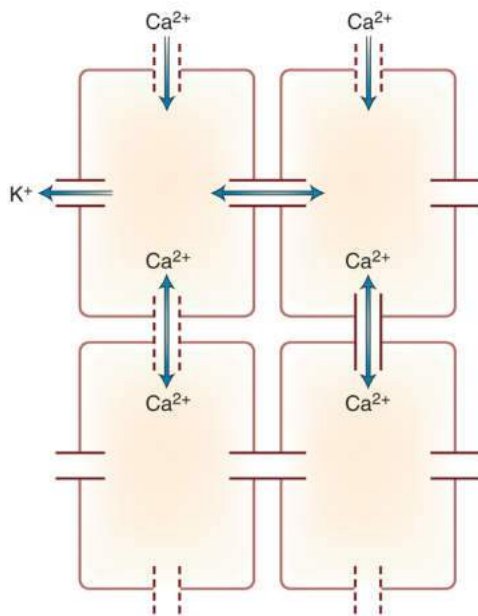
coordinada de todos los cuerpos cavernosos.¹⁰³ Así pues, los cuerpos cavernosos se pueden contemplar, desde la perspectiva funcional, como un sincitio de células musculares lisas interconectadas¹⁰³ (v. fig. 20.7).

Óxido nítrico

El óxido nítrico, derivado de las terminaciones nerviosas que inervan los cuerpos cavernosos, el revestimiento endotelial de las arterias penianas y los senos cavernosos, constituye un importante regulador bioquímico de la relajación del músculo liso cavernoso. El óxido nítrico también induce una dilatación arterial.¹⁰⁴ Las acciones del óxido nítrico sobre el músculo liso cavernoso y el flujo sanguíneo arterial están mediadas por la activación de la guanilato ciclasa, la producción del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y la activación de la proteína cinasa dependiente del GMPc (también denominada *proteína cinasa G* [PKG]) (v. fig. 20.6). El GMPc induce una relajación del músculo liso, disminuyendo el calcio intracelular. Hay alguna prueba de que el óxido nítrico inhibe la sensibilidad del músculo liso cavernoso, inducida por la Rho cinasa, al calcio.¹⁰⁵

Fosfodiesterasas de los nucleótidos cíclicos

Las fosfodiesterasas de los nucleótidos cíclicos hidrolizan el AMPc y el GMPc, disminuyendo su concentración dentro del músculo liso cavernoso. De las 13 o más isoformas de las fosfodiesterasas de los nucleótidos cíclicos conocidas, el pene expresa las isoformas 2, 3, 4 y 5.¹⁰⁶⁻¹¹³ Solo la fosfodiesterasa 5 (PDE5) resulta específica de la vía



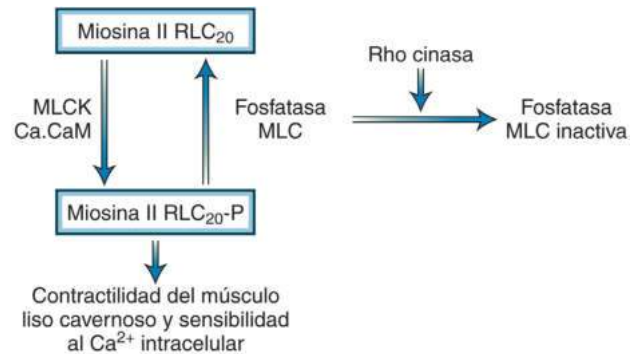
• **Figura 20.7** Interconexión de las células del músculo isocavernoso en el pene. Las uniones comunicantes derivadas de la conexina 43 conectan las células adyacentes del músculo liso de los cuerpos cavernosos y facilitan el flujo de los iones por las células musculares lisas interconectadas. Así pues, las alteraciones en los potenciales de acción y en la actividad de los canales de K^+ de cualquier miocito afectan a los miocitos vecinos. (Modificado de Melman A, Christ GJ. Integrative erectile biology: the effects of age and disease on gap junctions and ion channels and their potential value to the treatment of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2001;28[2]:217–231, vii.)

del óxido nítrico/GMPc de los cuerpos cavernosos.¹⁰⁶⁻¹¹³ La hidrólisis del GMPc por esta enzima revierte la relajación del músculo liso y la erección del pene (v. fig. 20.6). El sildenafil, el vardenafilo y el tadalafilo son inhibidores potentes y selectivos de la actividad de la PDE5 que impiden la descomposición del GMPc y, en consecuencia, refuerzan la erección peniana^{4,5} (v. fig. 20.6).

Regulación de la sensibilidad al calcio intracelular por la señalización de la Rho A/Rho cinasa

Hace poco se ha prestado mucha atención a la importancia de la Rho cinasa como moduladora de la sensibilidad del músculo liso cavernoso al calcio intracelular.¹¹⁴ Hay cada vez más pruebas según las cuales la sensibilización al calcio intracelular está regulada por el equilibrio entre la fosforilación de la cadena ligera reguladora de miosina II por una cinasa de las cadenas ligeras de miosina y su desfosforilación por una fosfatasa de las cadenas ligeras de miosina¹¹⁴⁻¹¹⁹ (fig. 20.8). Se precisa la fosforilación de las cadenas ligeras reguladoras de miosina II para activar las trifosfatasas de adenosina de la miosina II por la actina, y su desfosforilación impide la activación de las trifosfatasas de adenosina de la miosina II.¹¹⁴⁻¹¹⁹ La relación entre las dos actividades de la cinasa y fosfatasa determina de manera fundamental la sensibilidad contráctil de las células del músculo liso cavernoso hacia el calcio intracelular.¹¹⁶

La Rho A es una trifosfatasa de guanosa (GTPasa) de unos 20 kDa que modula la actividad de la Rho cinasa, la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina y la sensibilidad de las células musculares lisas al calcio.¹¹⁴ El complejo Rho A-GDP (difosfato de guanosa) se asocia a un inhibidor de la disociación de GDP (RhoGDI) en su estado inactivo. Varias señales intracelulares propician el intercambio de GDP por GTP en Rho A a través de la mediación de factores de intercambio de los nucleótidos de guanina.¹¹⁴⁻¹⁹ El complejo Rho A-GTP interacciona con el efector Rho cinasa que le sigue,¹¹⁴⁻¹¹⁹



• **Figura 20.8** Se representa el papel de la Rho A/Rho cinasa en la regulación de la sensibilidad del músculo liso cavernoso al Ca^{2+} intracelular. La sensibilidad al calcio y la contractilidad del músculo liso están reguladas por el sistema de la Rho A/Rho cinasa. El equilibrio entre la fosforilación de la cinasa de las cadenas ligeras reguladoras de miosina (miosina II RLC₂₀) y su desfosforilación por la fosfatasa de las cadenas ligeras de miosina (MLC) constituye un determinante esencial de la sensibilización del músculo liso al Ca^{2+} . Al inhibir la actividad de la fosfatasa MLC, la Rho cinasa, el efecto que sigue a la Rho A, regula la capacidad de respuesta del músculo liso al calcio. *Ca.CaM*, calmodulina de calcio; *MLCK*, cinasa de las cadenas ligeras de miosina. (Adaptado de Somlyo AP, Somlyo AV. Ca^{2+} sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. *Physiol Rev.* 2003;83[4]:1325–1358.)

aumentando la sensibilidad del músculo liso vascular al calcio intracelular, al inhibir las fosfatasas de las cadenas ligeras de miosina. Pese a que la expresión de Rho A/Rho cinasa no difiere de manera significativa entre las ratas jóvenes y viejas, la actividad de la Rho cinasa es mayor entre las ratas viejas;¹¹⁸ este incremento en la actividad de la Rho cinasa relacionado con el envejecimiento se ha propuesto como un mecanismo que explicaría el descenso de la capacidad eréctil asociado al envejecimiento.¹¹⁸ La inhibición de la actividad de la Rho cinasa de los animales de experimentación aumenta la relajación del músculo liso cavernoso y mejora las presiones intracavernosas y las erecciones penianas. Así pues, los inhibidores de la señalización de la Rho A/Rho cinasa prometen ser dianas atractivas de tratamientos de la DE.^{118,119}

Mecanismos de la eyaculación

Los mecanismos eyaculadores constan de tres procesos: emisión, eyeción y orgasmo.¹²⁰⁻¹²³ Aunque el orgasmo y la eyeción del líquido seminal ocurren, a menudo, a la vez, estos dos procesos están regulados por mecanismos diferentes. La emisión (el depósito del semen se encuentra en la porción posterior de la uretra) depende de la integridad de los conductos deferentes, las vesículas seminales, la próstata y el cuello vesical.^{122,123} La eyaculación es la eyeción del líquido seminal, que contiene el espermatozoides, y las secreciones de las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales desde la porción posterior de la uretra hacia el meato uretral y está regulada, sobre todo, por la activación del sistema nervioso simpático.¹²² Esta emisión se eyacula de la uretra por las contracciones de los músculo bulbospongioso y elevador del ano, el cierre del esfínter vesical por la activación simpática y la apertura sincronizada del esfínter urinario externo.¹¹⁸ La sensación asociada a las contracciones rítmicas de estos músculos del suelo de la pelvis se denomina *orgasmo*.

La estría terminal, la porción posteromedial del núcleo amigdalino, la parte subparafascicular del tálamo, la APOM del hipotálamo, la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo y el núcleo paragigantocelular de la protuberancia integran la emisión y la eyeción del semen durante la cópula en animales^{124,125} (v. tabla 20.2). El núcleo paragigantocelular de la protuberancia inhibe, a través de vías serotoninérgicas, los núcleos motores lumbosacros que intervienen en la

eyaculación;^{125,126} las eferencias desde la APOM hasta el núcleo paragigantocelular detienen esta inhibición y originan la eyaculación.^{125,126} El generador de la eyaculación de la médula espinal integra las señales simpáticas y parasimpáticas centrales y periféricas controlando la eyaculación.^{120,125} Las fibras parasimpáticas del generador medular de la eyaculación llegan al núcleo parasimpático sacro y son transportadas desde ahí por el nervio pélvico y el ganglio parasimpático mayor hacia el tracto seminal.¹²⁵ Las fibras simpáticas son vehiculadas desde el generador medular de la eyaculación hacia la comisura gris dorsal y el cordón celular intermediolateral y luego por la cadena simpática lumbar, el nervio pélvico, el plexo hipogástrico superior y el ganglio pélvico mayor hacia el tracto seminal.¹²⁵

Las vías neurales que emplean como neurotransmisores la serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) y la dopamina desempeñan una misión cardinal en la regulación de la eyaculación.¹²² Por eso, la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se está explorando para tratar la eyaculación prematura.¹²⁴⁻¹²⁷ Se han identificado, en diversas regiones cerebrales, al menos 14 subtipos diferentes de receptores de serotonina; los receptores somatodendríticos 5-HT_{1A} de los núcleos del rafe mesencefálicos y bulbares reducen la latencia eyaculatoria.¹²⁰ Es posible que una mejor comprensión de los mecanismos neuroquímicos que regulan la eyaculación aporte dianas específicas para tratar los trastornos de la eyaculación.

Importancia de la testosterona para regular la función sexual masculina

La testosterona regula muchos dominios de la función sexual masculina y femenina.²⁷ Los hombres con carencia androgénica pueden alcanzar erecciones penianas en respuesta a estímulos eróticos visuales pero su actividad sexual global se encuentra reducida.¹²⁸ Las erecciones espontáneas, no ligadas a estímulos, responden a la testosterona.¹²⁸ (tabla 20.3). La testosterona fomenta los pensamientos y el deseo sexuales^{53,128-134} y aumenta la excitación sexual y la atención hacia estímulos eróticos auditivos y de otra naturaleza.^{129,130} Las erecciones nocturnas, asociadas con picos de secreción nocturna de testosterona, poseen una amplitud y duración más bajas en los hombres con carencia androgénica; el tratamiento con testosterona aumenta la frecuencia, plenitud y duración de la intumescencia nocturna del pene.^{134,135} La rigidez máxima puede exigir un umbral de actividad androgénica.¹³⁶⁻¹⁴⁰ La testosterona regula la sintasa de óxido nítrico (NOS) del músculo liso cavernoso,¹³⁷⁻¹³⁸ ejerce efectos tróficos sobre este músculo liso¹³⁹ y sobre los músculos isquiocavernoso y bulboesponjoso y se precisa para la respuesta venooclusiva.¹³⁶⁻¹³⁹ Los hombres con carencia androgénica muestran un orgasmo retrasado y un volumen eyaculatorio reducido.²⁷

El tratamiento con testosterona de los hombres con carencia androgénica mejora la actividad sexual global, el deseo sexual, la función eréctil,^{141,142} los pensamientos sexuales espontáneos y la atención hacia los estímulos eróticos auditivos; la frecuencia de erecciones nocturnas y diurnas; la duración, magnitud y frecuencia de las erecciones penianas nocturnas, y el volumen eyaculado.^{27,53,128-131,134-136,140,143-145} Sin embargo, la testosterona no mejora la respuesta eréctil a los estímulos eróticos visuales¹²⁸ ni la función eréctil de los hombres con DE y cifras normales de testosterona.^{140,143-147} La testosterona no mejora la función eyaculatoria en los hombres con disfunción eyaculatoria y concentraciones bajas de testosterona.¹⁴⁸ En las ratas macho en las que se ha suprimido la producción endógena de testosterona mediante la administración de antagonistas de GnRH, la testosterona restablece todas las medidas de la conducta de apareamiento con dosis insuficientes para restablecer el peso de la próstata y las vesículas seminales.^{149,150} De forma parecida, en los estudios de dosis-respuesta en seres humanos en los que se ha producido una deficiencia de testosterona mediante la administración de un agonista de la GnRH, la función sexual se restablece

TABLA 20.3 Dominios de la función sexual regulados por la testosterona^a

Dominios de la función sexual de hombres con carencia androgénica que mejoran, como se sabe, en respuesta al tratamiento con testosterona

1. Deseo sexual
2. Pensamientos sexuales espontáneos
3. Atención hacia estímulos eróticos
4. Frecuencia de erecciones nocturnas y diurnas
5. Duración, magnitud y frecuencia de erecciones penianas nocturnas
6. Índices globales de actividad sexual
7. Función eréctil
8. Satisfacción sexual
9. Volumen eyaculado

Dominios de la función sexual que no mejoran, como se sabe, en respuesta al tratamiento con testosterona o para los que no hay pruebas suficientes o concluyentes

1. Respuesta eréctil a los estímulos eróticos visuales
2. Función eréctil de los hombres con concentraciones de testosterona normales o en el límite bajo de la normalidad
3. Respuesta terapéutica a los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa
4. Disfunción eyaculadora
5. Orgasmos

^aLa administración de testosterona a hombres con carencia androgénica mejora los índices globales de actividad sexual a través de sus efectos sobre los dominios específicos de la sexualidad.

Modificado de Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *Lancet*. 2007;369(9561):597-611.

con dosis de testosterona que aumentan las concentraciones séricas de testosterona justo por encima del límite inferior del rango normal masculino;¹⁵¹ un aumento mayor de la concentración sérica de testosterona no aumenta más la medida de la función sexual.

Los estudios de imagen cerebral indican que el procesamiento de los estímulos sexuales se altera en los hombres con carencia androgénica; en respuesta a estímulos eróticos, se observa en estos casos una activación reducida de las áreas que habitualmente se activan en los hombres con eugonadismo o en aquellos con carencia androgénica que reciben restitución testosterónica.⁵³

Al actuar sobre los receptores dopaminérgicos de la APOM del hipotálamo, la testosterona induce una conducta buscadora de recompensas entre mamíferos machos.⁶¹ Quizá esta represente la base de los efectos motivacionales de la testosterona en la conducta sexual de los mamíferos.⁶¹ La función de los sistemas del citocromo P450 19A1 (aromatasa) y 5 α -reductasa de esteroides en la mediación de los efectos androgénicos sobre la función sexual no se entiende todavía bien.⁶³ Algunas investigaciones apuntan que la 5 α -reducción de la testosterona hacia 5 α -dihidrotestosterona no resulta esencial para los efectos de la testosterona sobre el deseo o la función eréctil de los hombres con eugonadismo.¹⁵² Algunos estudios adicionales, entre ellos con hombres que presentaban mutaciones del gen *CYP19A1*, indican que la aromatización hacia el estradiol media de manera importante en los efectos de la testosterona sobre el deseo sexual.¹⁵³⁻¹⁵⁵ Tanto la testosterona como el estradiol son necesarios para mantener la función sexual.

En las encuestas realizadas a hombres de mediana edad y de edad avanzada que viven en comunidad, la libido baja, la falta de erecciones matutinas y la DE se han asociado a concentraciones bajas de testosterona libre y total.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ Sin embargo, la carencia androgénica y la DE son dos perturbaciones que se tratan de manera independiente y pueden coexistir en hombres de mediana y avanzada edad.¹⁵⁹⁻¹⁶¹

Los inhibidores selectivos de la PDE5 constituyen tratamientos de primera línea muy eficaces de la DE, pero un tercio de los hombres con una complicación eréctil no responde a estos fármacos; algunos de los pacientes con una DE que no responden a los inhibidores de la PDE5 tienen cifras de testosterona bajas. Las observaciones de que la testosterona estimula la NOS del pene, aumenta el flujo sanguíneo y surte efectos tróficos sobre el músculo liso cavernoso y los músculos bulboesponjoso e isquiocavernoso han llevado a especular con la posibilidad de que el tratamiento testosterónico mejore las respuestas eréctiles a los inhibidores de la PDE5.¹⁶²⁻¹⁶⁵ Spitzer et al.¹⁶⁶ examinaron si la adición de testosterona al sildenafil mejoraba la respuesta eréctil de los hombres con DE y una testosterona baja. En este estudio controlado y aleatorizado (ECA), una vez optimizada la dosis de sildenafil durante el período de preinclusión inicial, se asignó al azar a los sujetos tratamiento con un gel de testosterona o placebo diario durante 14 semanas. El sildenafil más la testosterona no mejoraron la función eréctil de los hombres con DE y una testosterona baja, si se compara con la acción del sildenafil más el placebo.¹⁶⁶ En otro estudio controlado con placebo (TADTEST) sobre hombres con DE, que no habían respondido al tadalafil,¹⁶⁷ el análisis principal de todos los efectos aleatorizados tampoco reveló una mejoría significativamente mayor de la función eréctil en el grupo de la testosterona con relación al del placebo. Sin embargo, en un análisis *a posteriori*, la función eréctil había mejorado tras agregar testosterona a un subgrupo de hombres con una testosterona basal de 10 nmol/l o menos (300 ng/dl).¹⁶⁷ Así pues, los estudios aleatorizados no respaldan la hipótesis de que la adición de testosterona al inhibidor de la PDE5 mejore la función eréctil de los hombres con DE. El sildenafil solo eleva las cifras de testosterona, probablemente por un efecto directo sobre la esteroidogénesis por las células de Leydig.¹⁶⁸ Es posible que la testosterona mejore la rigidez del pene y la satisfacción general con la experiencia sexual en los hombres con hipogonadismo confirmado.

Fisiología de la excitación sexual física de las mujeres: congestión genital

Se producen varios cambios físicos en respuesta a estímulos sexuales con diversos grados de excitación sexual femenina (es decir, la excitación sexual subjetiva), como la hinchazón de los genitales, la mayor lubricación de la vagina, la ingurgitación mamaria y la erección de los pezones; una hipersensibilidad de la piel a los estímulos sexuales; cambios de la frecuencia cardíaca, presión arterial, zona muscular, respiración y temperatura; y moteado de la piel con una descarga sexual de vasodilatación sobre el tórax y la cara.¹⁶⁹ Se trata de cambios reflejos mediados por el sistema nervioso autónomo. A los pocos segundos, el flujo sanguíneo vaginal aumenta: se observa una vasodilatación de las arteriolas del plexo submucoso, que aumenta la trasudación de líquido intersticial de los capilares hacia el epitelio y la luz vaginal.¹⁶⁹ Al mismo tiempo, se relajan las células musculares lisas que rodean los sinusoides clitorídeos, fomentando su congestión.

El clítoris contiene la cabeza, el tallo y los ramos que se extienden a lo largo del arco púbico y el tejido periuretral situado delante de la pared vaginal anterior, así como el tejido bulbar que rodea la porción distal anterior de la vagina y continúa con el tejido periuretral.¹⁷⁰ Los estudios de RM han confirmado la presencia de un tejido clitorídeo extenso más allá de la porción visible del clítoris.¹⁷⁰ Conforme se va hinchando el clítoris, se eleva para acercarse a la sínfisis del pubis. La vagina se alarga y se dilata durante la excitación, elevando el útero. Los labios genitales se hinchan y adquieren un color rojo más oscuro, mientras que el tercio inferior de la vagina se hincha.¹⁷⁰

Los nervios autónomos que acompañan esta congestión genital extensa se pueden dañar en la cirugía ginecológica si se lesionan los ligamentos cardinales y los ligamentos uterosacros; cabe la posibilidad de lesión del plexo nervioso de Frankenhauser y del plexo nervioso

uterovaginal.^{171,172} Es menos probable que las intervenciones quirúrgicas para la histerectomía que no implican el corte o el pinzado del ligamento cardinal, el ligamento uterosacro o la fascia y evitan el plexo nervioso pélvico alteren la función sexual.¹⁷¹ Las cintas transvaginales para la incontinencia urinaria, especialmente las cintas transobturaadoras, también pueden afectar a los nervios autónomos entre la pared vaginal anterior y la vejiga.^{172,173}

La correlación entre la congestión genital y la excitación sexual subjetiva en respuesta a estímulos eróticos visuales es muy variable;^{49,82,83} así sucedió entre mujeres con una vida sexual sana y entre otras que referían una falta de deseo o de excitación o bien dolor sexual. Las mujeres con una carencia crónica de excitación experimentan aumentos bruscos de la congestión vaginal que son comparables a los de las mujeres testigo, pero no obtienen ninguna excitación sexual subjetiva frente a una estimulación erótica. Los estudios de RMf indican que, contrariamente a los hombres, la activación de las áreas que organizan la vasocongestión genital femenina no se correlaciona con la excitación subjetiva.^{49,174}

La neurobiología de la respuesta vasocongestiva genital de las mujeres es compleja y no se termina de entender. La vasocongestión genital implica la liberación de óxido nítrico y de VIP desde los nervios autónomos sacros.¹⁷⁵ La acetilcolina, que bloquea los mecanismos vasoconstrictores noradrenérgicos y fomenta la liberación de óxido nítrico desde el endotelio, también se libera. Existe una comunicación entre el nervio cavernoso, que contiene óxido nítrico y se dirige al clítoris, y la porción distal del nervio somático dorsal del clítoris, proveniente del nervio pudendo. Los nervios simpáticos de la pelvis liberan sobre todo noradrenalina vasoconstrictora y adrenalina, pero algunos emiten acetilcolina, óxido nítrico y VIP. La ansiedad provocada en una situación de laboratorio puede *aumentar* la respuesta vasocongestiva de los genitales a la estimulación erótica de las mujeres con una vida sexual sana.⁸⁷ La localización de NOS, AMPc y las isoenzimas PDE que degradan el GMPc en el tejido vaginal humano se conoce, y se han identificado proteínas que se unen a la AMPc y al GMPc. Estas últimas se colocan con la NOS endotelial (eNOS). La estrecha proximidad con los nervios con positividad para VIP hace pensar que el AMPc y el GMPc actúan de forma sinérgica en el control del flujo sanguíneo vaginal.¹⁷⁵ El neuropéptido Y (un vasoconstrictor), el CGRP (probablemente influye en la permeabilidad capilar y en la sensibilidad) y la sustancia P (un transmisor sensitivo) también inervan la microcirculación vaginal. Los receptores de melanocortina 4 y la oxitocina quizá contribuyan asimismo a las vías eferentes clitorídeas y vaginales.¹⁷⁵

La intermitencia de la microcirculación vaginal por la contracción y relajación de los esfínteres precapilares en respuesta a la hipoxia y la liberación de metabolitos (CO₂, ácido láctico, ATP) se conoce como *vasomotilidad*. La vasomotilidad está presente fuera del estado de excitación y disminuye a los pocos segundos del estímulo sexual, que incrementa la perfusión arterial, reclutando más capilares y reduciendo la vasomotilidad: el resultado es la vasocongestión vaginal. Las oscilaciones lentas del flujo sanguíneo vaginal, independientes de la vasocongestión vaginal, se correlacionan, según se ha comprobado con la excitación subjetiva de las mujeres sanas y disminuyen de intensidad entre aquellas con un trastorno de la excitación.¹⁷⁴

El mayor flujo sanguíneo por los capilares vaginales submucosos incrementa la producción de líquido intersticial, que difunde más deprisa a través de las células del epitelio vaginal y hacia la luz: por eso, el líquido de lubricación durante la excitación contiene menos potasio y más sodio que fuera de la excitación. En este momento se desconoce en qué grado contribuye la permeabilidad de las células epiteliales al proceso de la lubricación. La relajación del músculo liso de la pared vaginal, que facilita el ascenso de la vagina hasta la pelvis, posiblemente esté mediada por el VIP.¹⁷⁴

El clítoris es la zona sexual más sensible del cuerpo. En los estudios inmunohistológicos se han detectado neurotransmisores supuestamen-

te asociados a la sensibilidad (sustancia P y CGRP) que se concentran justo debajo del epitelio del glande clitorídeo. Las terminaciones nerviosas de este glande, conocidas como *receptores corpusculares*, posiblemente intervengan; se trata de mecanorreceptores, con una densidad variable, pero hasta 14 veces mayor que la densidad de estos mismos receptores en el glande peniano.¹⁷⁶ La fisiología de los cambios físicos no genitales y su correlación con la excitación subjetiva no está aún demasiado clara.

Fisiología del orgasmo

El orgasmo es, en gran medida, un acontecimiento cerebral que suele desencadenarse por la estimulación genital; sin embargo, también puede ser inducido por la estimulación de otras partes del cuerpo, como las mamas y los pezones; la fantasía; el sueño; algunos fármacos, y, en las mujeres con lesiones en la médula espinal, por la estimulación vibratoria del cuello uterino. La estimulación vaginal afecta a todo el complejo clitorídeo-uretral, incluidas las ramas del clítoris, mientras que la estimulación directa del tronco y el glande del clítoris no afecta a las ramas del clítoris.¹⁶⁹ Durante la penetración vaginal, el pene distiende la vagina y estira la raíz del clítoris. Cuando el pene empuja, la pared anterior de la vagina se apoya sobre la raíz del clítoris, lo que quizás explica por qué algunas mujeres pueden tener orgasmos mediante penetración vaginal sin estimulación no vaginal simultánea.¹⁷⁷ La raíz del clítoris y la pared anterior de la vagina parecen estar relacionadas anatómicamente y funcionalmente.¹⁷⁸

El orgasmo es una experiencia subjetiva que se asocia a la eyaculación en los hombres sanos y, tanto en los hombres como en las mujeres, a contracciones musculares involuntarias (reflejas) de los músculos perineales estriados.¹⁷⁹ Las fluctuaciones características de la presión rectal que se producen durante el orgasmo debido a las contracciones involuntarias de los músculos perineales se han propuesto como una medida objetiva que se corresponde con la experiencia subjetiva del orgasmo.¹⁷⁹

Los estudios por tomografía de emisión de positrones (PET) durante el orgasmo indican una enorme semejanza en las activaciones y desactivaciones cerebrales de hombres y mujeres: las activaciones suceden, sobre todo, en el lóbulo anterior de la corteza cerebelosa y en los núcleos cerebelosos profundos, y las desactivaciones, en la corteza ventromedial izquierda y la COF. La única diferencia entre los dos sexos en los hallazgos de la PET durante el orgasmo radicó en la activación de la sustancia gris periacueductal en los hombres, pero no en las mujeres.^{180,181} La COF lateral interviene en la supresión de la urgencia y la liberación conductual, mientras que las porciones mediales cifran las experiencias hedonistas y se activan conforme aumenta el placer, mientras que se desactivan con la sensación de saciedad. La porción medial de la COF es parte de la red neural que incluye el núcleo amigdalino, cuya desactivación durante el orgasmo se asocia a un estado más desinhibido de la mente.¹⁸⁰ Las variaciones de la presión rectal que indican el orgasmo registradas mediante una sonda rectal se relacionan con los cambios generalizados del flujo sanguíneo en la corteza prefrontal medidos utilizando la PET.^{181,182} Los cambios específicos relacionados con el orgasmo en la COF media/anterior observados en la PET indican una función de la COF media/anterior en la experiencia del placer. El fracaso del orgasmo debido a la supresión conductual excesiva se asocia a un aumento de la actividad de la COF lateral izquierda. Los investigadores han especulado que la dinámica de la COF relacionada con el orgasmo puede estar vinculada a la sensación de pérdida de control durante el orgasmo. La perfusión prefrontal, pero no temporal, se acopla negativamente a las fluctuaciones de la presión rectal asociadas al orgasmo. En general, los hallazgos de disminución del metabolismo prefrontal durante el orgasmo están en consonancia con la función crítica de la corteza prefrontal en el control conductual y emocional, y con los datos experimentales que relacionan una actividad prefrontal exagerada con la disfunción sexual.

La importancia de la oxitocina y de la prolactina para el orgasmo no se ha aclarado. La concentración de estas dos hormonas aumenta en el momento del orgasmo. El estudio PET ha confirmado que el flujo sanguíneo hipofisario aumenta en el momento del orgasmo femenino, pero no masculino.¹⁸³ Ambas hormonas pueden contraer el músculo liso uterino y vaginal, lo que contribuye a las sensaciones del orgasmo.

Definiciones revisadas de disfunción sexual masculina

En mayo de 2013, el DSM-5 actualizó la clasificación y las definiciones de los trastornos sexuales masculinos.⁴⁵ Las diferencias más notables de la nueva clasificación y definiciones del DSM-5, respecto del DSM-IV, son estas:⁴⁶

1. El DSM-5 incluye solo cuatro trastornos sexuales masculinos, a diferencia de los seis del DSM-IV.⁴⁶ Son los siguientes:
 - a. TDSH del hombre.
 - b. DE.
 - c. Eyaculación precoz.
 - d. Eyaculación retardada.
2. El DSM-5 enumera el TDSH masculino como una entidad propia.^{45,46} El trastorno orgásmico masculino ha cambiado su nombre por *eyaculación retardada* y la disfunción eréctil masculina pasa a llamarse *DE*. La eyaculación precoz no ha variado.
3. La dispareunia masculina (el dolor sexual masculino), el trastorno por aversión al sexo y la disfunción sexual han desaparecido del DSM-5.^{45,46}
4. A diferencia del DSM-IV, para establecer el diagnóstico de trastorno sexual, el DSM-5 exige que este ocurra entre un 75 y un 100% del tiempo y que, como mínimo, dure aproximadamente 6 meses.^{45,46}
5. El DSM-5 exige que el trastorno sexual cause una molestia importante. El requisito de «dificultad interpersonal» del DSM-IV ha desaparecido.^{45,46}
6. El DSM-5 agregó un nuevo criterio de exclusión: el trastorno no debería explicarse mejor por un «trastorno mental no sexual o como consecuencia de una dificultad grave en la relación o de otros estresores importantes».^{45,46}

Trastorno del deseo sexual hipoactivo del hombre

El TDSH es una carencia (o ausencia) persistente o recurrente de fantasías sexuales y deseo de actividad sexual, que produce un sufrimiento importante y que no se puede explicar mejor por la presencia de otro trastorno, los efectos fisiológicos directos de una sustancia (fármaco) o una enfermedad.¹⁸⁴⁻¹⁸⁷ El diagnóstico de TDSH resulta apropiado *solo* si la persona sufre por el deseo sexual reducido.¹⁸⁴⁻¹⁸⁷ Este no necesariamente es patológico, ya que un deseo sexual bajo puede constituir una adaptación apropiada a la relación y al estado de salud.¹⁸⁴⁻¹⁸⁷

Aunque en el DSM-5 el diagnóstico de TDSH se limita a causas distintas a los fármacos, enfermedades que comprenden la carencia androgénica y la depresión y problemas de relación y de adicción, en la práctica clínica el término *trastorno del deseo sexual hipoactivo* suele utilizarse para situaciones que implican múltiples factores, entre ellos la carencia androgénica, el exceso de prolactina, el uso de fármacos (ISRS, antiandrógenos, análogos de la GnRH, antihipertensivos, quimioterapéuticos para el cáncer, anticonvulsivos), la enfermedad sistémica, la depresión y otros problemas psicológicos, como la baja autoestima, el miedo a la intimidad emocional, el miedo a la pérdida, el hábito duradero de tener relaciones sexuales a solas con o sin pornografía, otras causas de disfunción sexual o problemas de relación. Así pues, en la práctica, la carencia androgénica es una causa importante y tratable de la falta de deseo en los hombres, y debe excluirse midiendo las concentraciones séricas de testosterona total y libre.¹⁸⁴⁻¹⁸⁷

La incidencia y la prevalencia del TDSH en la población general se desconocen. De acuerdo con estudios de poblaciones de pacientes derivados a consulta, la prevalencia alcanza el 5% en el sexo masculino.^{7,186-189} La prevalencia aumenta con la edad.^{186,187,189} El TDSH suele coexistir con otros trastornos sexuales, como la DE y puede ser consecuencia de otras alteraciones sexuales.^{186,187,189}

La evaluación y el tratamiento adecuados del TDSH son importantes, porque la evaluación puede conducir a la detección de enfermedades tratables, como la carencia androgénica, el exceso de prolactina o la depresión. Además, el deseo sexual reducido puede impedir o reducir la eficacia de los tratamientos de otras disfunciones sexuales.

Disfunción eréctil

La DE, anteriormente denominado *impotencia* o *trastorno eréctil masculino*, es la incapacidad para alcanzar y mantener la erección o una rigidez suficiente del pene para obtener un coito satisfactorio.^{5,6,45,46} El DSM-5 exige que la incapacidad para alcanzar o mantener la erección tenga lugar en un número del 75 al 100% de los encuentros durante un período de, como mínimo, 6 meses.^{45,46} La *disfunción sexual* es un término más genérico que abarca, además, la disfunción libidinosa, orgásmica y eyaculatoria, además de la incapacidad para alcanzar o mantener la erección del pene. Las encuestas epidemiológicas,¹⁸⁸⁻¹⁹⁸ entre otras, Massachusetts Male Aging Study (MMAS)¹⁹⁰ y National Health and Social Life Survey (NHSL),¹⁸⁸ han revelado una prevalencia sorprendentemente alta de la DE. Este trastorno merma claramente la calidad de vida del sujeto afectado y de su pareja. Según un estudio, la DE posee un impacto negativo para la vida sexual de sus parejas femeninas, en concreto para su satisfacción y sus impulsos sexuales.¹⁹¹

Prevalencia e incidencia

Los mejores datos sobre la prevalencia de la DE masculino provienen de dos estudios transversales, en los que se aplicaron técnicas de muestreo poblacional, a saber, MMAS^{190,192,195,196} y NHSL.^{7,188} El MMAS fue una encuesta epidemiológica transversal y también longitudinal, basada en la comunidad; en ella intervinieron 1.709 hombres de 40 a 70 años que residían en el área de Gran Boston. La encuesta tuvo lugar entre 1987 y 1989¹⁹⁰ y reveló que el 52% de los hombres de 40 a 70 años sufrían una DE de algún grado; el 17,2% de los encuestados refirieron una DE mínima, el 25,2% moderada y el 9,6% completa.^{190,195,196} La NHSL fue una encuesta probabilística nacional entre norteamericanos angloparlantes de 18 a 59 años que vivían en EE. UU.^{7,188} Esta también arrojó una alta prevalencia de la DE entre los hombres, prevalencia que aumentó con la edad.^{7,188} Estos dos estudios, así como otras investigaciones coinciden en que la DE es un problema común en todo el mundo.^{7,188-197} La prevalencia de la DE en la población civil estadounidense se ha estimado como del 5,1% para los hombres de 20 a 39 años, pero casi se triplica entre los de 40 a 59 (14,8%). Los hombres que sufren otros problemas médicos, del tipo de hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares (ECV) y enfermedad renal terminal tienen una prevalencia significativamente más alta de la DE que los hombres sanos.¹⁹⁰

Hay pocos datos longitudinales de la incidencia de la DE masculina. La tasa bruta de incidencia de la DE entre hombres blancos de la zona de Boston resultó de 25,9 casos por 1.000 persona-años según MMAS.¹⁹² Las tasas de incidencia se elevaron desde 12,4 casos por 1.000 persona-años para los pacientes de 40 a 49 años hasta 29,8 casos por 1.000 persona-años para los de 50 a 59 y 46,4 por 1.000 persona-años para los de 60 a 69.¹⁹² Las tasas de incidencia de otro estudio provinieron de una encuesta de hombres atendidos en una clínica de medicina preventiva.⁷ Según este estudio, las tasas de incidencia de la DE eran inferiores a tres casos por 1.000 persona-años entre los hombres de menos de 45 años y llegaban a 52 casos por 1.000 persona-años entre los de 65 o más. Estos estudios indican

que cada año aparecen de 600.000 a 700.000 DE entre los hombres estadounidenses.^{195,196}

Factores de riesgo para la disfunción eréctil

Los factores de riesgo comprenden la edad, la diabetes mellitus, la hipertensión, el tabaquismo, los fármacos, la depresión, la dislipidemia y las ECV.^{4-6,190,198-208} La edad avanzada es un factor importante de riesgo para la DE de los hombres:^{4-6,188,190} menos del 10% si la edad es de menos de 40 años, y más del 50% si excede de 70. Tanto en el MMAS como en la NHSL, la prevalencia de la DE aumentó con cada decenio de vida.^{188,190}

Entre las enfermedades crónicas asociadas al trastorno, la diabetes mellitus constituye el factor de riesgo más importante. Según el MMAS, el riesgo de DE completa, ajustado por edades, se triplicó para los hombres con una historia de diabetes mellitus tratada que para aquellos sin esta historia.^{190,198} El 50% de los hombres con diabetes mellitus sufrirá una DE en algún momento de la enfermedad. Según el MMAS, la cardiopatía tratada, la hipertensión tratada y la hiperlipidemia se asociaron a un riesgo significativamente mayor de DE. Los hombres con una cardiopatía o hipertensión tratadas tienen una probabilidad de DE más de dos veces mayor si fuman que si no fuman.^{4-6,188,190} El tabaquismo también elevó el riesgo de DE entre los hombres que tomaban fármacos por ECV. Los trastornos cardiovasculares, como la hipertensión, el ictus, la enfermedad arterial coronaria y la enfermedad vascular periférica, se asocian todos ellos a un mayor riesgo de DE. La actividad física reduce el riesgo de DE.²⁰⁷

En algunas revisiones se ha subrayado la relación entre los medicamentos de prescripción obligada y la aparición de DE. Según el MMAS, el uso de antihipertensivos, fármacos cardiológicos y antidiabéticos orales se asoció a un mayor riesgo de DE.¹⁹⁰ Los diuréticos tiazídicos y los psicótropos utilizados para tratar la depresión probablemente sean los fármacos que se asocian más veces a la DE, simplemente por la prevalencia tan alta de su uso. No obstante, otros fármacos, como casi todos los antihipertensivos, la digoxina, los antagonistas de los receptores de histamina 2, los anticolinérgicos, los citotóxicos y los antagonistas de los andrógenos se han visto implicados en la fisiopatología de la DE.¹⁹⁰

Disfunción eréctil como marcador de enfermedad cardiovascular

Las ECV y la DE comparten factores de riesgo, por ejemplo, la diabetes mellitus, la obesidad, la hipertensión, el tabaquismo y la dislipidemia.¹⁹⁹⁻²⁰⁷ La DE precede en 2 a 3 años a los síntomas de la enfermedad arterial coronaria y en 3 a 5 años a los episodios cardiovasculares del tipo de infarto de miocardio e ictus.¹⁹⁹⁻²⁰⁷ La DE de los hombres comporta un mayor riesgo de muerte, sobre todo por ECV.²⁰¹ La presencia de DE predice adecuadamente la enfermedad arterial coronaria subsiguiente, sobre todo entre los hombres más jóvenes, con independencia de los factores tradicionales de riesgo coronario, pero no potencia la capacidad predictiva de los modelos que incluyen los factores de riesgo tradicionales, posiblemente como reflejo de los mecanismos fisiopatológicos comunes a la DE y a la enfermedad arterial coronaria.²⁰² Los hombres que refieren DE tienen una probabilidad de entre 1,3 y 1,6 veces mayor de sufrir un episodio cardiovascular en los 10 años siguientes que los hombres sin DE.¹⁹⁹⁻²⁰⁷

Síntomas de la vía urinaria baja y disfunción eréctil

Las encuestas epidemiológicas han desvelado una fuerte asociación entre los síntomas de la vía urinaria baja (SVUB) y la DE,²⁰⁸⁻²¹⁴ incluso después de ajustar la edad y otros factores de riesgo. En la Cologne Male Survey y en la Multinational Survey of the Aging Male se comprobó que la presencia y la gravedad de los SVUB predicen de manera independiente la DE, al margen de la edad.²⁰⁹ Los SVUB y la edad constituyen mejores elementos predictivos de la DE que todos los

demás factores de riesgo, incluidas la diabetes, la dislipidemia y la hipertensión. Dado que los SVUB y la DE son dos trastornos frecuentes de los hombres de mediana y avanzada edad, quizá esta asociación refleje la coexistencia de estos dos trastornos tan prevalentes. Sin embargo, hay cada vez más indicios de un vínculo entre ambos, ya que los mecanismos bioquímicos que regulan la función de los músculos liso detrusor vesical y cavernoso comparten muchas semejanzas.^{214,215} Los canales K^+ , en particular los canales K^+ sensibles al calcio (canales BK_{Ca}), la señalización a través de Rho A/Rho cinasa, los canales de calcio de tipo L y las uniones comunicantes representan mediadores fundamentales para la contractilidad y relajación de los músculos lisos detrusor y cavernoso.^{214,215} El incremento de la contractilidad miocítica, que caracteriza a la disfunción del detrusor vesical y la DE, podría tener un mecanismo emparentado, asociado a una mayor actividad de la Rho cinasa, alteraciones en la función de los canales K^+ ,²¹⁵ desequilibrio entre los receptores adrenérgicos α y disfunción endotelial. Otras hipótesis propuestas comprenden la hiperactividad simpática y la disfunción autónoma y las alteraciones en la generación de óxido nítrico en la actividad de la PKG de los músculos lisos detrusor y cavernoso.²¹⁴⁻²¹⁶ Algunos tratamientos para los SVUB, como algunos tipos de intervenciones quirúrgicas y los inhibidores de la esteroide 5α -reductasa, pueden empeorar la disfunción sexual. Los α -bloqueantes usados en el tratamiento de los SVUB pueden causar problemas eyaculatorios. Algunos inhibidores de la PDE5 se han aprobado para el tratamiento de los SVUB.²¹⁵⁻²¹⁸

Trastornos de la eyaculación

Los trastornos de la eyaculación comprenden la eyaculación precoz, la retardada, la retrógrada, la aneyaculación y la eyaculación dolorosa.¹²⁰⁻¹²³ En encuestas recientes se ha destacado la alta prevalencia y la importancia clínica de estos trastornos.^{10,120-123,219,220} Pese a que la disponibilidad de inhibidores de la PDE5 para administración oral ha mejorado la conciencia sobre la DE, las alteraciones de la eyaculación poseen, como mínimo, una prevalencia igual o mayor.^{10,220}

La eyaculación precoz, una forma frecuente de disfunción de la eyaculación en los hombres, puede ser de por vida o adquirirse más tarde en la vida, y afecta negativamente a las relaciones interpersonales, la satisfacción sexual y la calidad de vida.^{221,222} Un comité *ad hoc* de la International Society for Sexual Medicine definió la eyaculación precoz de la siguiente forma:²²²

Una disfunción sexual masculina que se caracteriza por:
i) eyaculación que siempre o casi siempre se produce antes de la penetración vaginal o en el minuto posterior a esta, aproximadamente, desde la primera experiencia sexual (EP [eyaculación precoz] de por vida) o una disminución clínicamente significativa y molesta del tiempo de latencia, con frecuencia de alrededor de 3 min o menos (EP adquirida); ii) incapacidad para retrasar la eyaculación en todas o casi todas las penetraciones vaginales, y iii) consecuencias personales negativas, como angustia, inquietud, frustración y/o evitación de la intimidad sexual.

Esta definición de la eyaculación precoz se basa en una encuesta multinacional de hombres de 18 años o más en relaciones heterosexuales estables en la que se determinó que la mediana del tiempo de latencia de la eyaculación intravaginal (TLEI) era de 5,6 min (rango de 0,55 a 44,1 min);²²³ en esta encuesta, el 2,5% de los hombres tenían un TLEI de menos de 1 min, y el 6%, de menos de 2 min. La mayoría de los hombres que buscan tratamiento para la eyaculación precoz de por vida eyaculan en el minuto posterior a la penetración, y casi todos eyaculan en los 2 min siguientes.²²⁴ En comparación con los pacientes con eyaculación precoz de por vida, los hombres con eyaculación precoz adquirida son de edad avanzada y tienen un TLEI más largo.²²² La eyaculación precoz adquirida también

suele asociarse a DE y a otras enfermedades concomitantes, como la diabetes y las ECV.

Algunos hombres que buscan tratamiento para la eyaculación precoz no se ajustan a la definición anterior establecida por la International Society for Sexual Medicine, pero expresan angustia, porque perciben falta de control sobre el momento de la eyaculación y el TLEI es más corto de lo que desean. Waldinger²²⁵ propuso los términos *eyaculación precoz subjetiva* y *eyaculación precoz variable* para describir a estos hombres cuyo TLEI es superior a 5 min, siempre o no, pero que están preocupados por la percepción de una latencia eyaculatoria corta o por la ausencia de control sobre el momento de la eyaculación. No se han establecido criterios específicos de la duración para definir la eyaculación precoz entre los hombres que participan en actividades sexuales no vaginales.

No se conoce la prevalencia de la eyaculación precoz; es probable que las estimaciones previas de una prevalencia del 20-25% basadas en definiciones más antiguas no sean exactas. Aunque no existen estudios epidemiológicos basados en los criterios de la International Society for Sexual Medicine o la definición del DSM-5 de la eyaculación precoz, los expertos han deducido, a partir de los datos sobre la distribución del TLEI, que es poco probable que la prevalencia sea superior al 4%.^{221,226,227}

No se conocen bien los mecanismos neurobiológicos de la eyaculación precoz. La 5-HT (serotonina), la oxitocina y la dopamina participan como neurotransmisores en las rutas del sistema nervioso central que controlan la eyaculación.^{228,229} En modelos preclínicos, la serotonina retrasa la eyaculación, y parece que la dopamina y la oxitocina la estimulan; estos datos han dado lugar a la especulación de que los hombres con umbrales eyaculatorios más bajos pueden tener deficiencia de la neurotransmisión de la serotonina o hiposensibilidad del receptor de 5-HT_{2C}. La hipótesis de la serotonina se apoya en datos que demuestran que los ISRS y el antidepressivo tricíclico clomipramina aumentan el control de la eyaculación y retrasan la eyaculación en los hombres con eyaculación precoz. Las teorías anteriores de que la eyaculación precoz se debe en gran medida a factores psicológicos, como la ansiedad o las secuelas de las experiencias sexuales tempranas, no han sido respaldadas por los datos de estudios clínicos recientes de fármacos. En los estudios genéticos del polimorfismo del gen de la proteína transportadora de serotonina (5HTTLPR), los genes de la oxitocina, la serotonina y la vasopresina, y las repeticiones en tándem del gen transportador de dopamina (*DAT1*), no se ha observado una asociación coherente con la eyaculación precoz.²³⁰⁻²³⁴

Eyaculación retardada

En el DSM-5, la eyaculación retardada se define como un retraso notable e involuntario de la eyaculación o la ausencia de eyaculación en todas o casi todas las ocasiones de actividad sexual con la pareja, que persiste al menos durante 6 meses y produce angustia a la persona.²³⁵ No se ha establecido una definición de la eyaculación retardada basada en el tiempo. Puesto que, en una encuesta poblacional multinacional, la mediana de la latencia de la eyaculación intravaginal fue de 5,4 min²²³ y el valor del percentil 97,5 fue de 23 min, algunos expertos han señalado que la latencia eyaculatoria intravaginal superior a 25-30 min debe considerarse eyaculación retardada.²³⁶

Cuando aumenta la edad, se produce un retraso de la eyaculación de leve a moderado; los hombres de edad avanzada con enfermedades concomitantes tienen un riesgo mayor de eyaculación retardada.^{237,238} En las encuestas epidemiológicas se ha observado de forma constante que los SVUB se asocian sólidamente a la eyaculación retardada, incluso después del ajuste según la edad.^{208,238-240} Los trastornos de la eyaculación son frecuentes después del tratamiento quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna, que comprende la resección transuretral de la próstata.²⁴¹ Varios fármacos (ISRS, α_1 -bloqueantes muy selectivos, inhibidores de la esteroide 5α -reductasa) pueden causar eyaculación

retardada. El uso de α_1 -bloqueantes muy selectivos, como la tamsulosina y la silodosina, puede producir un retraso notable o incapacidad para eyacular; la disfunción de la eyaculación es menos frecuente con los α -bloqueantes no selectivos, como la alfuzosina, la doxazosina y la terazosina. El uso de inhibidores de la esteroide 5 α -reductasa, como la finasterida y la dutasterida, se asocia a un aumento del riesgo de trastornos de la eyaculación. Los ISRS pueden prolongar la latencia eyaculatoria intravaginal y causar eyaculación retardada en algunos hombres de mediana edad y de edad avanzada.²⁴² La exposición excesiva a la pornografía y el abuso sexual pueden reducir el deseo sexual y la excitación, y causar disfunción eyaculatoria.²⁴³ Las concentraciones séricas de testosterona no se han asociado de forma coherente a la eyaculación retardada.²⁴⁴

Eyaculación retrógrada

La eyaculación retrógrada es la incapacidad de expulsar el semen por el meato uretral; el semen es propulsado, por el contrario, en sentido retrógrado hacia la vejiga urinaria.¹²⁰⁻¹²³ Esta eyaculación retrógrada obedece a una neuropatía autónoma asociada a la diabetes mellitus; simpatectomía; tratamiento con antagonistas adrenérgicos, ciertos tipos de antihipertensivos, antipsicóticos o antidepressivos; incompetencia del cuello vesical; u obstrucción uretral. La eyaculación retrógrada debida a la neuropatía autónoma asociada a la diabetes es el segundo trastorno más prevalente de la eyaculación.¹²⁰⁻¹²³ Después de la resección transuretral de la próstata se puede dañar el mecanismo de cierre del cuello vesical. Los enfermos conservan la continencia debido a que existe un segundo mecanismo continente más distal en la región de la uretra membranosa; no obstante, muchos pacientes sometidos a resección transuretral de la próstata sufren una eyaculación retrógrada. Los trastornos de la eyaculación pueden causar esterilidad masculina.¹²⁰⁻¹²³

Definiciones actuales de los trastornos sexuales de la mujer

Las definiciones actuales del DSM-5 de los trastornos sexuales femeninos se muestran en la [tabla 20.1](#).^{45,46} El trastorno solo se diagnostica si causa un sufrimiento o una alteración con relevancia clínica; además, la disfunción sexual no debe explicarse mejor por un trastorno psiquiátrico no sexual, los efectos de una sustancia (p. ej., una droga o un fármaco), una enfermedad o la dificultad en la relación, la violencia de la pareja u otros estresores importantes.^{45,46} Los trastornos se identifican como de comienzo precoz (indefinidos) o tardío (adquirido).

Trastorno del interés/de la excitación sexual

La definición del DSM-5 del deseo problemático junta el interés sexual (motivación) con la excitación y pone menos énfasis en el deseo inicial anticipatorio.²⁴⁵⁻²⁴⁶ Según un número creciente de pruebas, el deseo anticipado al comienzo de la relación sexual, aunque probablemente bienvenido por la pareja, no resulta obligado para el disfrute y la satisfacción sexuales de la mujer.^{21,247-249} Lo que constituye un trastorno es la incapacidad de despertar el deseo y la excitación durante la actividad sexual (y también la ausencia inicial de deseo). El respaldo empírico hacia el concepto de que la excitación precede al deseo y que luego ambos coexisten parece sólido en este momento y se basa en datos de mujeres mayores y jóvenes.^{21,24,248} Así pues, parece lógico fundir las dificultades de la excitación sexual y el deseo en un mismo trastorno. Sin embargo, los cuestionarios validados, utilizados para valorar la función sexual, se sustentan sobre modelos de respuesta sexual que parten de la necesidad del deseo al comenzar la actividad. Hoy se admite que esta es una de las mayores limitaciones a la investigación,²⁵⁰ y se desconoce la prevalencia de lo que actualmente se entiende como *trastorno*.^{37,249-257} Los estudios donde simplemente se señala «deseo

bajo y sufrimiento» dan unas tasas de prevalencia próximas al 10%, que no aumentan con la edad.^{37,255} Los primeros estudios indican que alrededor de dos tercios de las mujeres con un diagnóstico de TDSH también deberían tener un diagnóstico de TIES. Esta investigación indicó, además, que las mujeres con ambos diagnósticos tienen síntomas más graves y numerosos.²⁵⁸

Aunque, según el DSM-5, el diagnóstico de TIES excluye las situaciones en que los problemas de relación, el estado de ánimo, los fármacos o una enfermedad contribuyen, en gran medida, a la disfunción sexual, en la práctica clínica, la mayoría de las pacientes que buscan ayuda tienen factores de riesgo que incluyen sentimientos negativos hacia la pareja y trastornos del estado de ánimo.²⁵² La depresión, ya sea en la actualidad o en el pasado, e incluso en ausencia de un diagnóstico clínico de depresión, los pensamientos depresivos y ansiosos y la baja autoestima se encuentran con mucha más frecuencia en las mujeres con TIES que en las mujeres sin este trastorno.^{17,37,255}

Trastorno orgásmico femenino

La prevalencia del trastorno orgásmico femenino se desconoce, porque en muchos estudios se incluye a mujeres con una excitación baja que casi nunca alcanzan el orgasmo.^{14,37,255} Los factores de riesgo son la ansiedad ante la presencia de la pareja, el miedo a sentirse vulnerable, a perder el control y a la intimidad.¹⁴ Estos factores suelen provenir de experiencias infantiles (no sexuales).

Trastorno por dolor genitopélvico/penetración

La fusión de los términos anteriores *vaginismo* y *dispareunia* en el DSM-5 tiene cierto fundamento. En el DSM-IV, el término *vaginismo* describía la evitación (fóbica), la contracción involuntaria de los músculos pélvicos y la anticipación (el miedo) o la experiencia de dolor en ausencia de anomalías estructurales o de otro tipo en la exploración. Algunas mujeres que notificaron la típica evitación fóbica de la penetración recibieron un diagnóstico inicial de vaginismo; sin embargo, en muchas de estas mujeres tuvo que aplazarse la exploración física hasta que el tratamiento permitiera realizar una exploración pélvica completa. En algunas de estas mujeres, una exploración introital cuidadosa posterior, posibilitada por el éxito del tratamiento, pudo revelar alodinia del vestíbulo. Por lo tanto, el diagnóstico inicial de vaginismo basado en la anamnesis tuvo que cambiarse a vestibulodinia provocada (VDP) después de la exploración introital.

La prevalencia notificada del dolor sexual varía entre el 20 y el 35%.²⁵⁹⁻²⁶³ La VDP, que es el tipo más habitual de dolor con la penetración, aflige al 16% de casi todas las mujeres premenopáusicas, muchas de las cuales presentaron sistemáticamente dolor con las primeras tentativas de penetración.²⁵³ Los factores de riesgo para la VDP abarcan ciertos rasgos de la personalidad —perfeccionismo, dependencia de la recompensa, temor a una evaluación negativa— así como la evitación del dolor, la hipervigilancia del dolor y niveles más altos del rasgo de ansiedad y timidez.²⁵³ Las infecciones vaginales, como la candidiasis vaginal, parecen precipitar y mantener el trastorno de un pequeño subgrupo.

En el DSM-5, el vaginismo se incluye ahora dentro del trastorno por dolor genitopélvico/penetración (TDGPP).⁴⁵ Los factores de riesgo para el TDGPP son depresión, ansiedad, fobia social, somatización y hostilidad. Según algunos estudios, las mujeres con vaginismo tienen mayores pensamientos catastróficos que las mujeres sin dolor o las que presentan otros tipos de dolor: es más, aquellas con vaginismo muestran una mayor propensión al asco.²⁵³ No hay ninguna prueba de que el vaginismo esté relacionado con la ortodoxia religiosa, una educación sexual negativa o dudas sobre la orientación sexual. Habitualmente, existe un temor extremo a la entrada en la vagina, temor de que un objeto del tamaño de un pene pueda dañar la vagina y temor al daño del parto vaginal.

Trastorno por excitación sexual persistente

No está incluido en el DSM-5, pero una entidad clínica cada vez más común y mal entendida es el trastorno por excitación genital persistente que afecta a la excitación genital espontánea, indiscreta y no deseada (p. ej., hormigueo, pulsaciones, latidos) en ausencia de interés y deseos sexuales. La percepción de la excitación subjetiva suele resultar desagradable, aunque no siempre. La excitación no desaparece después de uno o más orgasmos y la sensación citada puede persistir durante horas o días.²⁵⁴ El trastorno de excitación genital persistente puede asociarse a una amplia gama de síntomas, cuya gravedad puede variar de leve (y tal vez agradable) a intrusiva y angustiada, y que puede interferir en la vida. No se conoce la prevalencia.

Disfunción sexual en el contexto de las enfermedades endocrinas

Nos centraremos ahora en las secuelas sexuales de las endocrinopatías y en su tratamiento, por más que, en un caso concreto, los factores no endocrinos quizá revistan más importancia. Estos factores son las influencias psíquicas, relacionales, contextuales, culturales y médicas no endocrinas, en particular, la depresión, la hipertensión, las enfermedades neurológicas y los SVUB.¹⁴ La respuesta sexual de un paciente con una enfermedad crónica está condicionada por la enfermedad propiamente dicha, su tratamiento y sus efectos psicológicos, los problemas interpersonales, personales y contextuales.¹⁴

Para una mujer sana, factores como la actitud hacia el sexo, el sentimiento por la pareja, los encuentros sexuales previos, la duración de la relación y la salud mental y emocional modulan de forma más intensa el deseo y la posibilidad de excitación que los factores biológicos, según se ha podido demostrar.¹⁴ Contrariamente a los estereotipos sexuales, el análisis reciente de 1.035 adultos con vida sexual activa, que participaron en la NHSLs en 1992, indicó que el placer sexual físico de los hombres se vincula claramente más a los factores de la relación que el de las mujeres.^{37,188,191} De manera análoga, según un estudio internacional reciente de parejas de mediana o avanzada edad, los hombres concedían más importancia al sexo por la cercanía y la intimidad con la pareja que las mujeres.³⁷ La investigación cualitativa señala, además, que tanto los hombres como las mujeres sienten que la autoestima positiva y la atracción fomentan el deseo y la excitación.^{37,191} El contexto sexual es igual de importante para los hombres y las mujeres.¹⁹¹

Trastornos endocrinos y disfunción sexual de los hombres

Síndromes de carencia androgénica

La carencia androgénica de los hombres es un síndrome caracterizado por una constelación de signos y síntomas asociados a concentraciones sistemática e inequívocamente bajas de testosterona como consecuencia de trastornos en los testículos, la hipófisis o el hipotálamo.^{27,63,264} La carencia androgénica puede obedecer a una disfunción testicular primaria o a trastornos del hipotálamo o de la hipófisis.⁶³ Las causas habituales de disfunción testicular primaria son el síndrome de Klinefelter, la criptorquidia no corregida, la radioterapia y la quimioterapia, las microdeleciones de Yq, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la orquitis, los traumatismos y la torsión.⁶³ La disfunción testicular secundaria se origina por enfermedades generales; ejercicio excesivo; consumo de drogas recreativas, en particular opiáceos, esteroides anabólicos, marihuana, cocaína y alcohol; tumores hipofisarios y supraselares, hemocromatosis, hiperprolactinemia, y trastornos infiltrantes. Así pues, una vez descartadas las causas secundarias de hipogonadismo, se podría justificar el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático, es decir, un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por alteraciones en la secreción de la GnRH.⁶³ El uso

de opioides se considera ahora una causa importante de la deficiencia de testosterona y la disfunción sexual. Del mismo modo, en muchas clínicas de salud masculina, una proporción importante de los hombres que reciben hormonoterapia sustitutiva con testosterona son antiguos consumidores de esteroides anabolizantes. Los valores de testosterona que se precisan para mantener la función sexual en los hombres se acercan al límite bajo del intervalo masculino normal.^{65,144,155,158,265,266} Por eso, algunos hombres con tumores hipofisarios pueden permanecer asintomáticos hasta que el tumor ha crecido lo suficiente y las cifras de testosterona disminuyen por debajo del umbral.

La carencia androgénica es una causa corregible importante de TDSH masculino. Por eso, los hombres diagnosticados de TDSH requieren un estudio de carencia androgénica basado en la medición de las cifras de testosterona con un análisis fiable, preferentemente de una muestra de sangre extraída en ayunas a primera hora de la mañana.⁶³ La DE y la carencia androgénica de los hombres constituyen trastornos diferentes con mecanismos fisiopatológicos distintos, pero ambos pueden coexistir. Debe analizarse la concentración de testosterona de cualquier hombre que presente una disfunción sexual, porque la carencia androgénica se puede tratar y, además, esta puede suponer una manifestación de otra enfermedad de base, como un tumor hipofisario, que exige estudio adicional y una intervención específica.

Diabetes y disfunción sexual masculina

Los hombres diabéticos corren más riesgo de presentar DE, eyacuación retrógrada y valores de testosterona disminuidos. La enfermedad de Peyronie es un trastorno importante de los hombres diabéticos mayores que se asocia a la DE.²⁶⁷⁻²⁷⁴ Los hombres diabéticos tienen índices significativamente más bajos de deseo sexual, actividad, excitación y satisfacción,²⁶⁸⁻²⁷⁴ en parte por factores médicos y psicológicos asociados con la diabetes, como las variaciones del control glucémico, una energía reducida y una autoimagen alterada. La diabetes también conlleva un mayor riesgo de mostrar valores disminuidos de testosterona.^{63,275-280} Según estudios poblacionales, la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y la testosterona total se asocian de manera más robusta al riesgo de diabetes que los valores de testosterona libre; estos datos hacen pensar que la asociación hallada entre la testosterona y el riesgo de diabetes podría relacionarse con factores del tipo de la obesidad y la inflamación, que alteran la SHBG.^{279,280}

La prevalencia de la DE entre los hombres diabéticos aumenta con la edad y ha ascendido incluso hasta el 75% en algunos estudios. La DE de los hombres con diabetes de tipo 2, incluso sin otros factores de riesgo para la enfermedad arterial coronaria, podría indicar una isquemia miocárdica silente.²⁸⁰⁻²⁸⁴ Entre los hombres diabéticos, los que sufren DE suelen ser, en más ocasiones, mayores y fumadores, con una diabetes de mayor evolución, mal control metabólico, hipertensión no tratada, neuropatía, microalbuminuria y macroalbuminuria, retinopatía, ECV, tratamiento diurético, valores bajos de testosterona y vulnerabilidad psíquica.²⁷⁰⁻²⁷³ El riesgo de DE generalmente aumenta con la elevación crónica de la hemoglobina A_{1c}.²⁷⁰ Se ha comprobado que el incremento del ejercicio físico y el consumo de pequeñas cantidades de alcohol se asocian con un menor riesgo de DE.

La disfunción endotelial y del músculo liso, la neuropatía autónoma y los problemas psíquicos interpersonales contribuyen a la disfunción sexual de los hombres diabéticos.^{283,284} La disfunción endotelial resulta evidente en los vasos sanguíneos del pene y en los lechos vasculares no genitales.²¹² La actividad de eNOS se reduce, posiblemente por la sobreexpresión de arginasa o la falta del fosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH), un cofactor esencial de la NOS.²⁸⁴⁻²⁸⁹ Asimismo, la acumulación de radicales libres de oxígeno, incluidos los provenientes de los productos terminales de la glucosilación avanzada, extinguen el óxido nítrico y atenúan la acción de los canales K⁺.^{288,289} Es posible que los hombres con diabetes de larga duración no

puedan generar suficiente óxido nítrico y GMPc dentro del músculo liso cavernoso, por lo que pueden dejar de responder a los inhibidores de la PDE5. La reducción del NADPH también conlleva un aumento del diacilglicerol y de la proteína cinasa C y, en consecuencia, una mayor contractilidad del músculo liso.²⁸⁶ La mayor activación de la vía de la Rho A/Rho cinasa puede acentuar la sensibilidad del músculo liso cavernoso al calcio.²⁸⁶ La neuropatía autónoma de los nervios pélvicos conduce a la DE y a la disfunción eyaculatoria.²⁸⁷

La eyaculación retrógrada y la incompetencia eyaculatoria parcial afligen hasta a un tercio de los hombres diabéticos.²⁹⁰ La neuropatía autónoma en la diabetes se asocia, a veces, a la disfunción del esfínter interno, de modo que parte o la totalidad del semen son impulsadas hacia la vejiga.²⁸⁷ La incompetencia eyaculatoria parcial es un estado en el que la emisión eyaculatoria se preserva pero se inhibe la fase de expulsión; por eso, el semen gotea fuera del pene y se altera la sensación cualitativa del orgasmo. Los problemas eyaculatorios pueden producir esterilidad.

Disfunción sexual asociada a tratamientos de la hipertrofia prostática benigna

La hiperplasia prostática benigna se asocia, con frecuencia, a SVUB y a disfunción sexual.²⁰⁸⁻²¹⁴ Algunos bloqueantes de los receptores adrenérgicos α_1 , como la tamsulosina, conllevan una disfunción eyaculatoria.^{291,292} El tratamiento con inhibidores de la 5 α -reductasa de los hombres con SVUB se ha acompañado de un mayor riesgo de trastorno de la eyaculación, DE y libido disminuida.^{293,294}

En varias encuestas se ha registrado el desarrollo de síntomas sexuales, entre ellos pérdida de la libido, DE, síntomas depresivos e incluso suicidas, y síntomas cognitivos, en un subconjunto de hombres jóvenes que han tomado finasterida para la alopecia.²⁹⁵⁻²⁹⁸ Se ha observado que los síntomas persisten incluso después de suspender la finasterida, y este trastorno se ha denominado síndrome posfinasterida. Nuestras investigaciones recientes de hombres que desarrollaron síntomas sexuales después del uso de finasterida que persistieron incluso después de suspender el tratamiento han revelado que estos hombres no tenían pruebas de carencia androgénica, disminución de la actividad periférica de los andrógenos o inhibición periférica persistente de la SRD5A.²⁹⁹

Los usuarios sintomáticos de finasterida tenían depresión del estado de ánimo y hallazgos en la RMf compatibles con los observados en los hombres con depresión.²⁹⁹ Todavía no se han establecido la función causal de la finasterida y la fisiopatología de estos síntomas.^{299,300}

Hiperprolactinemia y disfunción sexual

Los hombres con hiperprolactinemia suelen tener una libido disminuida o DE; el 75% de los hombres con macroprolactinomas y el 50% de aquellos con microprolactinomas refieren un deseo reducido o una DE y casi todos muestran erecciones penianas nocturnas que no alcanzan la normalidad.³⁰¹⁻³⁰⁵ La hiperprolactinemia aflige al 1-5% de los hombres que presentan DE;³⁰² parte de ellos tienen un adenoma hipofisario secretor de prolactina. La prolactina reduce las cifras de testosterona a través de sus efectos inhibidores sobre la secreción de GnRH y de la respuesta gonadótropa hipofisaria a la GnRH. La mayoría, si no todos los hombres con disfunción sexual e hiperprolactinemia, muestran valores disminuidos de testosterona.^{301,302} No se conoce bien cómo la hiperprolactinemia modifica directamente la función eréctil a través de sus efectos sobre los órganos diana. En general, la función eréctil de los hombres hiperprolactinémicos mejora tras el tratamiento con agonistas de la dopamina.^{304,305}

Disfunción sexual de pacientes con enfermedades tiroideas

El hipotiroidismo se ha asociado a un mayor riesgo de deseo sexual hipactivo y DE.³⁰⁶⁻³¹⁰ Se ignora la prevalencia exacta de la disfunción sexual entre los hombres con hipotiroidismo. La concentración

de testosterona libre de los hombres hipotiroideos es más baja que la de los testigos y se normaliza tras la restitución de la tiroxina.³⁰⁶⁻³¹⁰ Los niveles séricos de LH y de hormona estimulante del foliculo no suelen elevarse entre los hombres con hipotiroidismo primario.³⁰⁹ Se advierte hiperprolactinemia en una pequeña proporción de hombres hipotiroideos.³⁰⁹

La concentración de testosterona libre resulta, de ordinario, normal entre los hombres con hipertiroidismo, pero los valores de SHBG y de estradiol suben, elevando el cociente entre estradiol y testosterona, así como induciendo ginecomastia en algunos pacientes hipertiroideos.³⁰⁸ Se ha observado hipertiroidismo de una pequeña parte de hombres con DE.³¹⁰

Disfunción sexual de hombres con el síndrome metabólico

Los hombres con un síndrome metabólico manifiestan una prevalencia más alta de DE que los que no lo tienen.³¹¹⁻³¹⁴ El riesgo de la DE se correlaciona con el número de componentes detectados en el síndrome metabólico.³¹⁰⁻³¹⁴

Trastornos endocrinos y disfunción sexual de las mujeres

Enfermedad tiroidea de la mujer

Los estados hiper- e hipotiroideo representan, según se sabe, factores de riesgo para la disfunción sexual y remiten, en su mayoría, cuando se normaliza de nuevo el estado tiroideo.³¹⁵⁻³¹⁷ Hay pocos estudios y son pequeños, y en ellos se evaluó la disfunción sexual sin utilizar instrumentos modernos y sólidos desde el punto de vista psicométrico ni la clasificación del DSM-5 de los trastornos sexuales. La depresión concomitante se asocia a disfunción sexual en el contexto de la enfermedad tiroidea.^{27,315} Según algunos indicios, la autoinmunidad tiroidea reduce el deseo sexual, al margen de la anomalía tiroidea: las mujeres eutiroideas con tiroiditis de Hashimoto pueden referir una pérdida persistente del deseo.³¹⁵⁻³¹⁷ De acuerdo con un grupo de investigación, las mujeres con bocio nodular muestran una disfunción sexual significativamente mayor que las testigos. Este grupo también presentaba el índice de masa corporal más alto.³¹⁷ No está claro si la disfunción sexual en pacientes con enfermedad tiroidea se relaciona con la enfermedad tiroidea subyacente, con enfermedades concomitantes o con problemas con la imagen corporal.

Hiperprolactinemia de la mujer

La hiperprolactinemia puede asociarse a aumento del riesgo de irregularidades menstruales, amenorrea, hipoestrogenismo y galactorrea.^{79,318} En algunos estudios se ha descubierto que las mujeres con hiperprolactinemia registran mayor insatisfacción general con la función sexual y puntuaciones más bajas del deseo sexual, la excitación, la lubricación y el orgasmo que las mujeres con concentraciones normales de prolactina. También se han registrado puntuaciones más bajas de la función y el deseo sexual en las mujeres con hiperprolactinemia que tienen menstruaciones regulares.³¹⁸ Sin embargo, es más probable que la menstruación normal, la edad más joven y el tamaño más pequeño del prolactinoma se asocien a función sexual normal.¹⁴ La prolactina inhibe los pulsos de la GnRH, atenúa la respuesta de la gonadotropina a la GnRH y se asocia a disminución de la secreción ovárica de estradiol y andrógenos. No se han estudiado bien los resultados sexuales en mujeres con hiperprolactinemia después del tratamiento con agonistas de la dopamina.

Diabetes de la mujer

En un metaanálisis reciente³¹⁹ de 26 estudios en los que participaron 3.168 mujeres con diabetes y 2.823 sujetos de control, se confirmó que la disfunción sexual es más frecuente en mujeres con diabetes que en los controles de la misma edad. En comparación con las mujeres sin diabetes, el riesgo de disfunción sexual fue 2,27 y 2,49

veces superior en las mujeres con diabetes de tipo 1 y de tipo 2, respectivamente.³¹⁹ Sin embargo, las mujeres posmenopáusicas con cualquier forma de diabetes no mostraron un aumento del riesgo de disfunción sexual.

La disfunción sexual en mujeres con diabetes es compleja, y todavía no se conocen bien las interrelaciones entre el índice de masa corporal, la distribución de la grasa, las complicaciones de la diabetes, la resistencia a la insulina, la inflamación, las ECV, la satisfacción con la relación y la depresión.^{14,320,321} El aumento de la prevalencia de disfunción sexual y una puntuación inferior del Female Sexual Function Index (FSFI) en mujeres con diabetes pueden estar relacionados con el peso corporal. Esta asociación estaría en consonancia con otros estudios en los que se demostró un aumento de la prevalencia de disfunción sexual en mujeres obesas³²⁰⁻³²² y en mujeres con síndrome metabólico.^{323,324} A diferencia de la situación en los hombres con diabetes, en la mayoría de los estudios, la disfunción sexual no se ha asociado a la duración de la diabetes o a la presencia de complicaciones diabéticas. La mayoría de los estudios en mujeres con diabetes de tipo 2 son pequeños, pero, en un estudio más grande de 600 mujeres con diabetes de tipo 2, se confirmó que la depresión y el estado civil eran factores de riesgo independientes para la disfunción sexual.³²⁵

La respuesta y la satisfacción sexual de las mujeres pueden verse afectadas por los cambios asociados a la diabetes en su bienestar, el estado de ánimo, la imagen personal, el aumento de peso, la vaginitis recidivante causada por candidiasis o la infertilidad.^{319,320,322,325-335} Además, la respuesta sexual genital puede verse afectada por la neuropatía autónoma, la disfunción endotelial y la enfermedad microvascular. En algunos, pero no en todos, los estudios se ha observado un aumento de la prevalencia de dispareunia, dificultades orgásmicas e insatisfacción sexual.³¹⁸ En las mujeres con diabetes de tipo 1, la disfunción sexual se relaciona principalmente con factores psicológicos, como la depresión, la ansiedad y el estado civil.^{322,326,327,329} En un estudio prospectivo grande de 625 mujeres con diabetes de tipo 1, se confirmó que la depresión era un factor predictivo principal de la disfunción sexual.³³³ La diabetes de tipo 1 también puede asociarse a pérdida de la sensibilidad sexual genital y la consecuente pérdida del orgasmo.³³⁶ En las mujeres jóvenes con diabetes con regímenes de varias dosis de insulina, se producía un deterioro de la excitación y la lubricación, mientras que las que utilizaban una bomba de insulina tenían una función sexual comparable a la de las mujeres sanas de la misma edad.³³⁷

La neuropatía autónoma y la somática contribuyen a la pérdida de la sensibilidad sexual genital. Si el tejido sinusoidal vascular del tallo, cabeza, ramos y bulbos del clítoris se ingurgita menos, el masaje de estas estructuras durante la estimulación sexual puede no provocar las sensaciones sexuales habituales, dificultar la excitación y limitar la experiencia del orgasmo.^{338,339}

Se ha comprobado, en estudios con animales, que la diabetes altera la respuesta de relajación del músculo liso vaginal a los neurotransmisores, en especial, al VIP y al óxido nítrico.³³⁸ En estos estudios también se ha descrito un flujo sanguíneo clitorídeo y vaginal disminuido ante la estimulación nerviosa, una fibrosis difusa de los tejidos clitorídeos y vaginales y un espesor reducido de la capa muscular y epitelial del tejido vaginal. Se han documentado disfunción endotelial y disminución del flujo sanguíneo clitorídeo entre las mujeres diabéticas.³³⁹

En la mayoría de los estudios no se ha observado una mayor prevalencia de dispareunia en las mujeres con diabetes que, sin embargo, corren más riesgo de candidiasis recidivante; esta puede propiciar la dispareunia.

Síndrome metabólico de la mujer

El síndrome metabólico posee un efecto nocivo, como se sabe, para la sexualidad femenina, con independencia de la diabetes y de la obesidad.^{14,27,340,341} Este efecto negativo parece más prevalente en las mujeres premenopáusicas que en las posmenopáusicas.^{14,27,340,341}

Síndrome del ovario poliquístico

Algunos estudios han señalado que las mujeres con poliquistosis ovárica posiblemente obtengan menos satisfacción sexual y se consideren menos atractivas que las testigos.³⁴²⁻³⁴⁵ Se cree que la obesidad y los síntomas relacionados con los andrógenos contribuyen a la mala imagen corporal, que aumentaría el riesgo de disfunción sexual.^{37,320} Sin embargo, no está claro si el síndrome del ovario poliquístico (*per se*), en oposición a la obesidad, es un factor de riesgo para la disfunción sexual.^{345,346} No hay pruebas de que las concentraciones elevadas de andrógenos aumenten el deseo sexual.

Hiperplasia suprarrenal congénita

Mientras que la forma clásica casi siempre se presenta en el nacimiento con insuficiencia suprarrenal y virilización en las niñas, las formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC-NC) pueden presentarse con signos de hiperandrogenismo en los niños o en los adultos, dependiendo de la gravedad de la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa.³⁴⁷ Las características en el momento de la presentación de la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa pueden consistir en amenorrea, anovulación, hirsutismo u oligomenorrea con infertilidad. En un estudio reciente se descubrió que las mujeres con HSC-NC tenían una puntuación de FSFI total más baja, con menor excitación sexual, lubricación y satisfacción sexual, y más dispareunia y puntuaciones de los síntomas depresivos más altas en comparación con los controles de las mismas características.³⁴⁷ Las mujeres con HSC clásica y HSC-NC pueden mostrar conductas atípicas de su sexo,³⁴⁸ en un estudio, el desempeño de los roles típicos masculinos durante la infancia se relacionó con una disminución de la satisfacción con los roles del sexo femenino y una disminución del interés heterosexual en la edad adulta.³⁴⁹ La distorsión de la imagen corporal, las exploraciones genitales repetidas y la cirugía genital también pueden afectar a la función sexual en mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita clásica.³⁴⁸ En mujeres con HSC clásica y HSC-NC, se han registrado disminución de la frecuencia sexual, la satisfacción sexual y la sensualidad; tasas elevadas de evitación sexual, y dificultad con la penetración vaginal y el orgasmo, independientemente de que se hayan sometido a una cirugía previa. La atención de estas mujeres requiere un tratamiento cuidadoso individualizado del exceso de andrógenos y asesoramiento psicosexual.³⁵⁰

Enfermedades hipofisarias de las mujeres

No hay mucha investigación sobre la función sexual de las mujeres con carencias de diversas hormonas hipofisarias. Las mujeres con enfermedad hipofisaria y carencia de gonadotropina pueden tener amenorrea o irregularidades menstruales o problemas con la función sexual, del tipo de deseo sexual disminuido o problemas de lubricación o de orgasmo.³⁵¹ Aunque las mujeres con insuficiencia hipofisaria tienen concentraciones más bajas de estradiol y testosterona que las mujeres sanas que menstrúan, no se han estudiado bien los efectos a corto y a largo plazo de la restitución de testosterona en mujeres con insuficiencia hipofisaria que han recibido tratamiento sustitutivo con estrógenos.^{351,352} De acuerdo con un estudio aleatorizado de 51 mujeres, el tratamiento con testosterona de aquellas que recibían estrógenos comportó cierto beneficio para la función sexual y el estado de ánimo, en comparación con un placebo, pero a expensas de una mayor frecuencia de efectos secundarios androgénicos que el placebo.³⁵³ Los efectos de la deshidroepiandrosterona (DHEA) sobre la función sexual y el estado de ánimo de las mujeres con hipopituitarismo tampoco se conocen bien.³⁵¹

Insuficiencia suprarrenal de las mujeres

Aparte de la carencia de cortisol y aldosterona, las mujeres con insuficiencia suprarrenal presentan cifras bajas de testosterona y de DHEA.^{27,354-363} La insuficiencia suprarrenal de las mujeres se ha asociado a una mala calidad de vida relacionada con la salud.³⁵⁹ Sin

embargo, en un estudio más amplio de 2010, en el que se comparó a 174 mujeres con enfermedad de Addison frente a 740 testigos sanas de la misma edad y 234 mujeres que habían sido sometidas a ovariectomía bilateral (OSB) reductora del riesgo, se comprobó que las mujeres con enfermedad de Addison experimentaban más placer sexual y menos molestias durante el coito que el grupo de control, a pesar de tener cifras de andrógenos y metabolitos de andrógenos inferiores a las normales.³⁶⁰ Los pequeños estudios clínicos sobre restitución de DHEA entre las mujeres con insuficiencia suprarrenal han resultado, en su mayoría, negativos.^{27,354-358,361,363} En un estudio anterior de limitado alcance sobre mujeres con insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria se observó una mejoría mayor del interés y de la satisfacción sexuales, así como del estado de ánimo, entre las tratadas con DHEA en lugar de un placebo;³⁵⁴ sin embargo, no se ha corroborado la mejoría significativa de la función sexual en cuatro estudios posteriores.³⁵⁵⁻³⁵⁸ En 2009, en un metaanálisis de 10 estudios notablemente pequeños se concluyó que el tratamiento con DHEA de la insuficiencia suprarrenal puede causar una ligera mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud y de la depresión, pero no modifica la ansiedad ni el bienestar sexual.³⁶³ Así pues, no hay datos suficientes que respalden el uso sistemático de DHEA por mujeres con insuficiencia suprarrenal. Lamentablemente, debido a los múltiples factores típicos que subyacen a la disfunción sexual femenina, es posible que los pequeños estudios con evaluaciones limitadas de la función sexual no sean útiles para evaluar el beneficio de las hormonas ausentes. Además de ser una prohormona para la producción intracelular de testosterona y estrógenos, ahora se sabe que la DHEA tiene múltiples actividades directas, como la modulación de varios receptores y la transmisión sináptica en el cerebro, donde su concentración puede ser seis veces superior a la del suero.^{364,365}

Menopausia natural

La mayoría de las mujeres que suspende la suplementación estrogénica posmenopáusica que necesitaba previamente muestra signos de atrofia vulvovaginal, ahora denominado *síndrome genitourinario de la menopausia* (SGM), un factor de riesgo para la disfunción sexual.^{259-263,366,367} Sin embargo, estos síntomas remiten, a veces, de manera espontánea en el plazo de 1 año; los factores de riesgo para los síntomas más graves son la diabetes, una edad joven y un índice de masa corporal bajo.^{263,366,367} La idea tradicional de que el mantenimiento de la actividad sexual impide el SGM sintomático se ha rechazado.³⁶⁷ Los síntomas subjetivos y los signos objetivos del SGM se correlacionan mal.³⁶⁸ En los estudios epidemiológicos no se ha advertido un aumento en la prevalencia de la dispareunia con la edad.²⁵⁹⁻²⁶¹ Desde luego, no todas las mujeres posmenopáusicas experimentan síntomas sexuales de carencia estrogénica: de las 1.525 mujeres seguidas desde los 47 hasta los 54 años, la mayoría no experimentó disfunción sexual.²⁶² Es probable que varios factores contribuyan a los síntomas sexuales, como las variaciones en la producción intracrina de estrógenos a partir de estrógenos suprarrenales, el número y la sensibilidad de los receptores estrogénicos y el grado de excitación sexual en el momento de la estimulación de la vulva y entrada en la vagina.³⁶⁹⁻³⁷¹ Se ha comprobado que los factores psíquicos, más que la cifras de estrógenos, modulan los síntomas en presencia de SGM.³⁷¹

En la mayoría de los estudios se describe una disminución del deseo sexual con el envejecimiento,³⁷² que no se explica fácilmente por la carencia hormonal aislada. Con la edad y la menopausia, el cerebro inicia cambios adaptativos en respuesta a la disminución de los valores circulantes de las hormonas sexuales.^{373,374} Las hormonas sexuales se producen localmente dentro del cerebro: las mujeres disponen de enzimas esteroidógenas y receptores para los esteroides sexuales en el cerebro que se suprarregulan en respuesta a la disminución de los valores circulantes de las hormonas sexuales.^{373,374} Desconocemos si ocurre una adaptación biológica a la menor cantidad de hormonas sexuales. En los estudios sobre la edad, el estado de la menopausia y la

función sexual, el estado posmenopáusico se ha asociado, en general, de manera negativa con el deseo, sobre todo entre mujeres que experimentaban poca intimidad emocional con sus parejas. De manera análoga, la asociación negativa entre edad y deseo sexual resultó muy acusada entre las mujeres con poca intimidad.³⁷⁵

Menopausia quirúrgica

La menopausia quirúrgica es un estado de disminución brusca de los andrógenos y estrógenos que suele considerarse como factor de riesgo para la disfunción sexual. Sin embargo, la mayoría de las mujeres sometidas a una OSB bilateral por indicaciones clínicas benignas no sufren disfunción sexual. En tres estudios prospectivos se comprobó que las mujeres que optan por la OSB más histerectomía por una indicación benigna no experimentan ninguna disfunción sexual en el curso de los 1-3 años siguientes.^{376,378}

En una encuesta nacional realizada a 2.207 mujeres norteamericanas se confirmó que la prevalencia del sufrimiento por un deseo sexual reducido entre las mujeres con una OSB reciente estaba aumentando.³⁷² Así pues, entre las mujeres sometidas a cirugía no programada, el contexto temático de la ovariectomía bilateral puede alterar el deseo y la función sexuales. Por ejemplo, una mujer tratada por una enfermedad maligna o que desee preservar la fertilidad puede manifestar mayor sufrimiento por el deseo sexual reducido tras la OSB que si la OSB se practica por una indicación benigna. En esta misma encuesta, tanto las mujeres mayores como las más jóvenes, que se habían sometido a una OSB relativamente reciente, indicaron un deseo sexual, por sí mismo, bajo, como suelen hacer las testigos coetáneas con ovarios intactos.³⁷² A pesar del déficit hormonal continuado, las mujeres mayores de 45 años sometidas a una ovariectomía antes de la menopausia se quejaron menos de deseo reducido que otras de la misma edad con los ovarios intactos.³⁷²

En un estudio reciente de 1.352 mujeres no se encontraron diferencias en las notificaciones de ideación sexual, función sexual o problemas sexuales entre las mujeres que se habían sometido, o no, a una ovariectomía bilateral.³⁷⁹ Las ideas sobre el sexo probablemente dependan menos de los detalles contextuales, incluida la relación sexual, que la función sexual o la motivación para el sexo en pareja.

Las mujeres portadoras de la mutación *BRCA1* o *BRCA2* y sometidas a OSB para disminuir el riesgo de cáncer de mama, ovario o trompa de Falopio se muestran, en su mayoría, satisfechas con la decisión quirúrgica.³⁸⁰ Sin embargo, después de una cirugía para reducir el riesgo, las mujeres informaron de una disminución significativa del placer sexual, un aumento de las molestias y una disminución de la frecuencia de las relaciones sexuales en comparación con los controles.³⁸¹

Descenso de los precursores de las hormonas sexuales femeninas asociado al envejecimiento

Desde los 35 hasta los 60 años aproximadamente, la producción suprarrenal de precursores hormonales –DHEA, androstenediona y sulfato de DHEA– por las mujeres disminuye en un 70%.^{66,68} Sin embargo, la trayectoria del descenso de estos esteroides precursores varía de una mujer a otra.⁶⁶⁻⁶⁸ La relación entre el descenso de estos precursores circulantes, asociado a la edad, y la función sexual sigue sin entenderse bien. En el plano poblacional, la variación en las cifras circulantes de esteroides sexuales y sus precursores se relaciona con una variación en las actividades de las enzimas esteroidógenas, como la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, la 17,20-liasa y la aromatasa y con la variación en la depuración plasmática de estas hormonas y sus precursores. Labrie et al.^{68,369,382} han propuesto que los metabolitos androgénicos, en particular el ADT-G, pueden constituir marcadores útiles de la producción ovárica y tisular, así como de la actividad de los andrógenos en el sexo femenino. Aún no se ha estudiado cómo la disminución de la actividad total de los andrógenos con la edad puede relacionarse con la función sexual.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos son un grupo de ligandos que se unen a subtipos de receptores estrogénicos e inducen un perfil singular de expresión génica específica del tejido. En consecuencia, cada modulador selectivo de los receptores estrogénicos puede acompañarse, además, de un conjunto único de respuestas clínicas. El ospemifeno posee una acción antagonista de los estrógenos sobre la mama y el endometrio. El ospemifeno, pero no el raloxifeno o el tamoxifeno, mejora los síntomas sexuales genitales de la carencia de estrógenos.³⁸³ La escasa investigación al respecto indica que el raloxifeno y el tamoxifeno no se asocian a efectos adversos sexuales.

Anticonceptivos hormonales

Los estrógenos de los anticonceptivos sistémicos de combinación aumentan la SHBG y, por lo tanto, reducen la testosterona libre. La disminución del deseo sexual y de la excitabilidad subjetiva de algunas mujeres que reciben anticonceptivos orales se ha atribuido a la disminución de la testosterona libre. Sin embargo, hasta la fecha, el deseo bajo no se ha asociado con las cifras de testosterona, ni siquiera cuando se emplean métodos de espectrometría de masas.^{66,67} La dispareunia es una consecuencia ocasional de las formulaciones con estrógenos en dosis muy bajas. Los anticonceptivos hormonales ejercen múltiples acciones psicológicas y biológicas, algunas de las cuales influyen de manera positiva en la sexualidad, como la disminución de la ansiedad en torno a embarazos no deseados y la disminución de la dismenorrea.³⁸⁴

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos

Las mujeres con un síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos muestran un fenotipo femenino con un desarrollo mamario pleno, pero una vagina superficial variable, que puede exigir una intervención quirúrgica o dilataciones progresivas. Los estudios transversales pequeños indican que las mujeres con insensibilidad completa a los andrógenos pueden tener una respuesta sexual sana con orgasmos mediante la autoestimulación, y que el coito puede ser posible a pesar de esta insensibilidad completa a los andrógenos.³⁸⁵⁻³⁸⁹ Sin embargo, muchas de estas mujeres afrontan problemas psíquicos complejos relacionados con el desacoplamiento entre el sexo genético y el rol sexual, el momento del diagnóstico y el momento de revelación a la mujer, y la esterilidad. En estos estudios se han descrito una confianza sexual reducida, baja autoestima y depresión.

Valoración de la disfunción sexual

La valoración de la disfunción sexual es un componente esencial de la evaluación de los pacientes con enfermedades endocrinas. Las preguntas abiertas, sin prejuicios, del tipo de «Muchos hombres diabéticos notan cambios en su erección o eyaculación, ¿nota usted alguna dificultad?», facilitan la conversación sobre estos problemas sexuales. Cuando se detectan problemas sexuales se precisa un interrogatorio delicado y respetuoso sobre la naturaleza y el contexto sexual. El estudio de los dos miembros de la pareja, juntos y por separado, desvela, a menudo, problemas que no se recogen en las entrevistas individuales.

Evaluación de los hombres con disfunción sexual

Hay cuatro consideraciones esenciales para estudiar a los hombres con TDSH. En primer lugar, un paso inicial fundamental para el estudio es la entrevista a la pareja para averiguar si el paciente sufre una DE primaria o un problema de deseo sexual. En segundo lugar, hay que saber si la pareja tiene un problema de relación. Determinar si la autoestimulación continúa a pesar de la falta de deseo del sexo en pareja. Con la fácil accesibilidad a sitios de Internet, el sexo en solitario, y posiblemente frecuente, puede facilitar la expresión sexual a pesar

de las dificultades en la relación. En tercer lugar, se precisa un estudio general de salud para descartar enfermedades sistémicas, depresión y uso de fármacos. Hay que determinar los niveles séricos de testosterona total y libre para excluir una carencia androgénica, porque esta es una importante causa de TDSH susceptible de tratamiento.

El estudio diagnóstico de los hombres con DE debería empezar por un examen de la salud general^{5,6,390-396} (tablas 20.4 y 20.5). La presencia de diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica, hipertensión, enfermedad renal crónica, ictus, lesión medular o de la espalda, un trastorno neurológico, depresión y demencia, debe comprobarse. Es importante informarse sobre el uso de drogas recreativas como alcohol, opioides, marihuana, cocaína y tabaco; medicamentos de prescripción obligatoria, en particular antihipertensivos, antiandrógenos, antidepresivos, antipsicóticos y analgésicos opioides; y suplementos que no requieren prescripción, porque casi una cuarta parte de todos los casos de impotencia son imputables a fármacos. La anamnesis sexual detallada debe incluir incluye la naturaleza de las relaciones, las expectativas de la pareja, la disfunción eréctil situacional, la ansiedad ante el rendimiento y las disputas matrimoniales. Hay que distinguir entre la incapacidad para alcanzar la erección, los cambios del deseo sexual, la incapacidad para llegar al orgasmo y la eyaculación y la insatisfacción con la relación sexual, porque los factores etiológicos varían según el tipo de trastorno sexual.

La exploración física dirigida debe centrarse en las características sexuales secundarias, la presencia o la ausencia de aumento de tamaño de las mamas y el volumen testicular; la exploración de los pulsos femorales y pedios; una exploración neurológica para determinar la existencia de paresia motora, la sensibilidad perineal, el tono del esfínter anal y el reflejo bulbocavernoso; y la exploración del pene es precisa para evaluar cualquier curvatura poco habitual, placas palpables o lesiones superficiales.³⁹⁰⁻³⁹⁵

El diagnóstico inicial en la mayoría de los hombres que se presentan con DE consiste en medir la hemoglobina, la glucemia y la hemoglobina A_{1c}, el nitrógeno ureico en sangre y la creatinina, los lípidos plasmáticos y las concentraciones séricas de testosterona total y libre. El estudio más profundo, con pruebas diagnósticas invasivas, se restringe a los casos que no responden al ensayo empírico de inhibidores de la PDE5 por vía oral; estos pacientes deben ser derivados a un especialista para que efectúe un estudio urológico detallado.

Los cuestionarios rellenos por el propio paciente son útiles, porque muchos hombres con DE no revelan voluntariamente sus molestias sexuales a su médico de atención primaria.³⁹⁰⁻³⁹³ El Índice Internacional de la Función Eréctil, por ejemplo, es una escala multidimensional que se compone de 15 preguntas sobre los dominios más relevantes de la función sexual masculina, como el deseo sexual, la satisfacción con el coito, la función orgásmica y la satisfacción general;³⁹⁰ también existe un formulario abreviado.³⁹³

El diagnóstico de carencia androgénica solo debe establecerse ante pacientes con síntomas y signos compatibles y una concentración sérica de testosterona, en la primera hora de la mañana, inequívocamente baja, inferior al límite bajo del intervalo normal para hombres jóvenes sanos.^{6,27,65,264} Debido a las variaciones diurnas, pulsátiles y entre los días de las concentraciones de testosterona circulante y a los conocidos efectos supresores de la ingesta de alimentos y de glucosa, las concentraciones de testosterona total deben medirse en ayunas dos mañanas distintas. Las concentraciones séricas de testosterona deben medirse usando una prueba fiable, como la espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida (LC-MS/MS), que está muy disponible en muchos laboratorios comerciales y de investigación, y que ofrece un grado más alto de exactitud y precisión que los inmunoanálisis, especialmente en las concentraciones bajas presentes en los hombres con hipogonadismo. Lo ideal sería medir las concentraciones de testosterona utilizando una prueba certificada por un programa de estandarización basada en la precisión o de control de calidad (p. ej., Hormone Standardization Program for Testosterone de los Centers for

TABLA 20.4 Valoración de un paciente con disfunción sexual

Preguntas de valoración	Observaciones
Preguntas formuladas a uno o a los dos componentes de la pareja	
1. Problemas sexuales y motivo de consulta en ese momento	Pedir al paciente que describa los problemas sexuales con sus propias palabras; aclarar mediante preguntas directas con varias opciones más que a través de preguntas dirigidas, respaldar y animar, admitir la vergüenza y dar tranquilidad, señalando que los problemas sexuales ocurren con frecuencia
2. Duración, uniformidad y prioridad, si hay más de un problema	¿Se presentan los problemas en todas las situaciones? ¿Cuál es el problema más preocupante?
Contexto de los problemas sexuales	Intimidad emocional entre la pareja, actividad o comportamiento justo antes del acto sexual, privacidad, comunicación sexual, hora del día y grado de cansancio, control de la natalidad (idoneidad, tipo), riesgo de ETS, utilidad de la estimulación sexual, conocimiento sexual
3. Resto de la respuesta sexual de cada miembro de la pareja en campos distintos al del problema	Tanto en ese momento como antes de que se iniciaran los problemas sexuales
4. Reacción de la pareja	Cómo ha reaccionado la pareja desde el punto de vista emocional, sexual y conductual
5. Ayuda previa	Cumplimiento de las recomendaciones y efectividad
Preguntas formuladas a cada miembro de la pareja por separado^a	
1. Evaluación propia de la situación	A veces, es más fácil revelar la intensidad del síntoma (p. ej., falta completa de deseo) en ausencia de la pareja
2. Respuesta sexual a la autoestimulación	Preguntar también por los pensamientos y fantasías sexuales
3. Experiencia sexual anterior	Aspectos positivos y negativos
4. Antecedentes	¿Relaciones con otras personas del hogar durante la infancia? ¿Pérdidas, traumatismos, proximidad del paciente con otras personas (si la hay)? ¿Le ha mostrado a él o a ella afecto físico, cariño, respeto?
5. Abuso sexual, emocional y físico en otras épocas o en el momento actual	Explicar que los problemas de abuso son habituales y no implican necesariamente la génesis del problema; vale la pena preguntar al paciente si se ha sentido herido o amenazado en la relación y, en caso afirmativo, si él o ella desean aportar más información
6. Salud física, en particular trastornos causantes de debilidad y fatiga, dificultad para la movilidad (p. ej., al acariciar a la pareja, practicar la autoestimulación) y dificultades con la imagen propia (p. ej., por obesidad, síndrome de Cushing, hipogonadismo)	Preguntar, en concreto, por fármacos con efectos secundarios sexuales conocidos, como ISRS, IRSN, β -bloqueantes, opiáceos, antiandrógenos, agonistas de GnRH
7. Evaluación del estado de ánimo	La correlación significativa entre la función sexual y el estado de ánimo (incluida la ansiedad y la depresión) obliga a un cribado sistemático de los trastornos del estado de ánimo por medio de un cuestionario (p. ej., cuestionario de Beck) o una serie semiestructurada de preguntas

^aLos ítems 3 a 5 de la entrevista individual con el paciente se omiten en ocasiones (p. ej., para un problema reciente tras decenios de una función sexual sana).

ETS, enfermedades de transmisión sexual; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; IRSN, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Adaptado de Basson R. Clinical Practice. Sexual desire and arousal disorders in women. *N Engl J Med.* 2006;354(14):1497–1506.

Disease Control and Prevention [CDC]).²⁶⁴ La llegada de la LC-MS/MS, la disponibilidad de un calibrador de testosterona del National Institute of Standards and Technologies y la institución del Hormone Standardization Program for Testosterone han mejorado mucho la precisión de las pruebas de testosterona y han reducido la variabilidad entre los laboratorios certificados por los CDC.^{264,397-400}

Los rangos de referencia para la testosterona en los hombres registrados por varios laboratorios varían mucho debido a las diferencias de la prueba, las diferencias del calibrador y las diferencias en las poblaciones de referencia utilizadas para generar los rangos. Recientemente, con el patrocinio de la Endocrine Society y el Partnership for the Accurate Testing of Hormones, hemos publicado un rango de referencia normalizado basado en datos de hombres que viven en comunidad de cuatro cohortes grandes de EE. UU. y Europa.⁴⁰¹ El rango de referencia normalizado para la testosterona total en hombres jóvenes no obesos y sanos (edad 19-39 años) es de 264-916 ng/dl (9,2-31,8 nmol/l).⁴⁰¹ Este rango de referencia puede aplicarse a todas las pruebas de testosterona total certificadas por los CDC.

La testosterona circulante está unida con alta afinidad a la SHBG y con menor afinidad a la albúmina, el orosomucoide y la globulina

de unión al cortisol; solo el 2-4% de la testosterona circulante no está unida o está libre.⁴⁰² Las alteraciones de las concentraciones de SHBG pueden modificar las concentraciones de testosterona total; por lo tanto, en situaciones que alteran la SHBG, como la obesidad, la diabetes, el envejecimiento, la enfermedad hepática, el hipo- y el hipertiroidismo, y la ingestión de muchos fármacos, es necesario determinar la concentración de testosterona libre para evaluar el estado de los andrógenos.⁴⁰² Las concentraciones de testosterona libre pueden medirse utilizando la prueba de diálisis en equilibrio o calcularse a partir de las concentraciones de testosterona total, SHBG y albúmina.⁴⁰² En muchos laboratorios de hospitales se han utilizado las pruebas de la testosterona libre con trazador análogo directo, pero son inexactas y no deben usarse.

Zakharov et al.⁴⁰³ han revelado que la unión de la testosterona a la SHBG es un proceso dinámico multiestratificado, que incluye una heterogeneidad de las isoformas circulantes del dímero de SHBG, la interacción alostérica entre los dos sitios de unión sobre la SHBG, de tal forma que las afinidades de unión de estos dos sitios de la SHBG no resultan equivalentes, así como la convergencia en un estado de ligazón energéticamente favorable en el que se ocupan ambos sitios.⁴⁰³

TABLA 20.5 Evaluación diagnóstica dirigida de la disfunción eréctil**Anamnesis****Anamnesis psicosexual**

Naturaleza de la disfunción sexual: averiguar si el problema principal es una disminución del deseo, la disfunción eréctil, una eyaculación precoz o retardada o la dificultad para alcanzar orgasmos
 Solidez de la relación matrimonial y disputas matrimoniales
 Depresión
 Estrés
 Ansiedad sobre el rendimiento sexual
 Conocimientos y creencias sobre la sexualidad

Factores de riesgo

Presencia de diabetes mellitus, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad arterial coronaria, enfermedad renal terminal y vasculopatía periférica
 Historia de lesión medular, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer u otro trastorno neurológico
 Cirugía de la próstata o de la pelvis
 Lesión pélvica
 Fármacos del tipo de antihipertensivos, antidepresivos, antipsicóticos, analgésicos opiáceos e inhibidores de la producción o acción de andrógenos
 Uso de drogas recreativas como alcohol, cocaína, opiáceos y tabaco

Factores que pueden modificar la elección del tratamiento y la respuesta del paciente

Enfermedad arterial coronaria asociada junto con sus síntomas y gravedad
 Tolerancia al esfuerzo
 Uso de nitratos o donadores de nitratos
 Uso de α -bloqueantes
 Uso de vasodilatadores para combatir la hipertensión o la insuficiencia cardíaca congestiva
 Consumo de alimentos (como zumo de arándanos) o fármacos (como eritromicina, inhibidores de la proteasa, ketoconazol e itraconazol) que pueden alterar el metabolismo de los inhibidores de la PDE5

Exploración física

Examinar los signos de carencia androgénica, como pérdida del vello corporal, proporciones eunucoideas, volumen testicular pequeño o aumento de tamaño de las mamas
 Sensibilidad genital y perineal para evaluar el déficit neurológico de la lesión medular, el accidente cerebrovascular previo, la neuropatía periférica u otros trastornos neurológicos
 Presión arterial y cambios posturales de esta
 Evaluar los pulsos femorales y pedios, y los signos de isquemia en las extremidades inferiores
 Exploración del pene para descartar una enfermedad de Peyronie o cualquier otra deformidad del pene

Análisis elemental de laboratorio de todo hombre con disfunción eréctil

Glucemia en ayunas
 Lípidos plasmáticos
 Testosterona sérica total y libre usando ensayos fiables

PDE5, fosfodiesterasa 5.

de testosterona con una constante única de afinidad de unión, son erróneas.⁴⁰³

Entre los hombres con carencia androgénica, el análisis de la LH permite separar los defectos testiculares (LH elevada) de los hipotalámico-hipofisarios (LH baja o inapropiadamente normal).⁶⁵ Los pacientes con hipogonadismo hipogonadótropo precisan el análisis de la prolactina sérica, el hierro sérico y la capacidad total de saturación del hierro; la determinación de otras hormonas hipofisarias, y una RM de la hipófisis.

Existe una gran controversia sobre la utilidad y la rentabilidad de la evaluación hormonal y la medida en que debe investigarse la carencia androgénica en los hombres de mediana edad y de edad avanzada que se presentan con DE. En estudios transversales,⁶⁵ se ha descubierto que solo una pequeña parte de los hombres con DE y concentraciones bajas de testosterona tienen lesiones ocupantes de espacio en la región hipotalámico-hipofisaria.^{301,302} El rendimiento diagnóstico de las pruebas de imagen hipofisarias para excluir un tumor hipofisario puede aumentarse, limitando estas intervenciones a los hombres cuya concentración de testosterona total sea inferior a 150 ng/dl o que tengan insuficiencia panhipofisaria, hiperprolactinemia persistente o síntomas de una masa tumoral.^{301,302}

Del 8 al 10% de los hombres con una DE tienen la testosterona baja; la prevalencia de la carencia androgénica aumenta con la edad.^{158,404-406} La prevalencia de los valores bajos de testosterona no difiere significativamente entre los hombres que acuden con una DE y la población de edad similar.¹⁵⁹ Estos datos coinciden con la propuesta de que la DE y la carencia androgénica son dos trastornos frecuentes, pero con una distribución independiente.¹⁵⁹ No obstante, conviene descartar la carencia androgénica en esta población de pacientes. La carencia androgénica supone una causa corregible de disfunción sexual y algunos hombres con DE y testosterona baja responden a la restitución testoterónica. La carencia androgénica puede constituir una manifestación de una enfermedad general grave y causar efectos nocivos adicionales para la salud; por ejemplo, puede contribuir a la osteoporosis y a la pérdida de la masa y la función musculares.

Si la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio no revelan problemas médicos que requieran un estudio complementario, una medida coste-efectiva consiste en prescribir un inhibidor de la PDE5 por vía oral si no existe ninguna contraindicación (p. ej., uso de nitratos).

La mayoría de los pacientes con DE no precisa pruebas para evaluar la integridad de la vasculatura y flujo sanguíneo por el pene;^{407,408} estas pruebas se reservan para los casos en los que el resultado de este análisis pueda cambiar el tratamiento o el pronóstico y cuya ejecución haya de correr a cargo de personas con la experiencia suficiente. El índice de la presión arterial peniano-braquial es un índice sencillo y específico, pero nada sensible, de insuficiencia vascular. Hoy apenas se utiliza para el estudio de la DE.

La inyección intracavernosa de una sustancia vasoactiva, como la PGE₁, puede resultar útil como modalidad diagnóstica y potencialmente terapéutica. Esta técnica revela, a veces, si el paciente responderá a esta modalidad terapéutica y facilita la educación acerca del procedimiento y de sus posibles efectos secundarios. El fracaso de la inyección intracavernosa obliga a sospechar de una insuficiencia vascular o una fuga venosa, que podría exigir una evaluación complementaria y tratamiento.

Casi ningún hombre con DE precisa una ecografía dúplex en color, cavernosografía o angiografía pélvica.^{5,6,394,395,407} La angiografía, por ejemplo, ayudaría a un joven con insuficiencia arterial asociada a un traumatismo pélvico. De manera análoga, la sospecha de una fuga venosa congénita o traumática de un joven que acuda con DE justificaría una cavernosografía. En cada uno de estos casos, la confirmación de la lesión vascular podría motivar la cirugía. La ecografía dúplex proporciona un estudio incruento de la función vascular.⁴⁰⁷

La prueba de la intumescencia peniana nocturna rara vez es necesaria en los casos de DE y solo se recomienda a un número limitado

Los valores de testosterona libre computados con esta unión dinámica multiestratificada con acoplamiento alostérico se acercan mucho a los medidos directamente por diálisis en equilibrio.⁴⁰³ En estos estudios también se demostró que las ecuaciones publicadas de la ley de acción de masas basadas en un modelo lineal de la unión de la testosterona a la SHBG, en la que una molécula de SHBG se une a una molécula

TABLA 20.6 Evaluación general de las mujeres que presentan disfunción sexual

Elemento	Observaciones
Salud general y antecedentes médicos ^a	
Fármacos ^a	Fármacos actuales y en el pasado
Aspectos de la enfermedad crónica relevantes para la vida sexual	Dolor, cansancio, continencia, autoimagen, movilidad
Estado de ánimo ^a	Depresión, síntomas depresivos, actuales y en el pasado
Relación ^a	Tipos, satisfacción
Experiencias sexuales en el pasado	Positivas, negativas, de abuso, agresiones
Función sexual de la pareja ^a	
Tratamiento previo	Detalles y cumplimiento
Motivación para abordar los problemas	Disposición para priorizar el abordaje de la vida sexual ahora

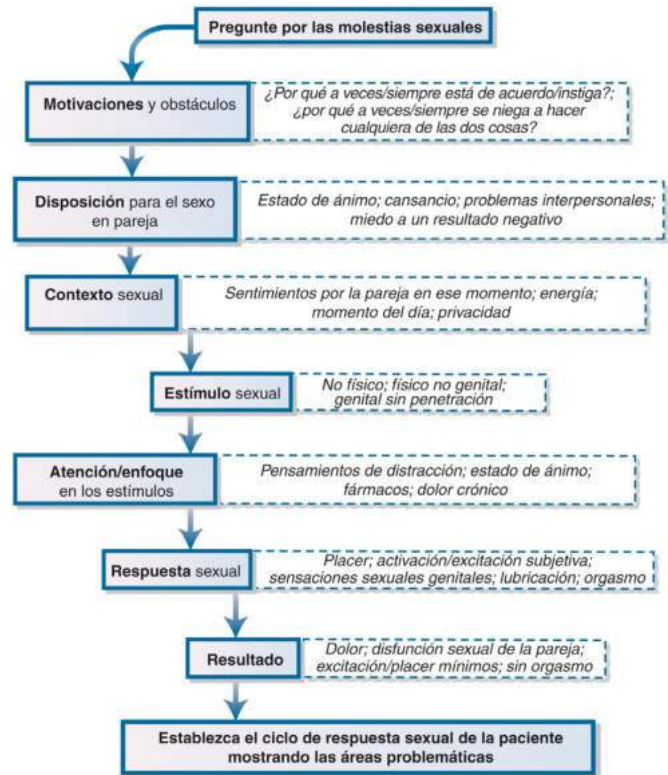
^aSe puede utilizar el formato de cuestionario.

de pacientes con una sospecha clínica elevada de DE psicógena o problemas situacionales o para la documentación preoperatoria de una escasa rigidez del pene o por motivos medicolegales. Pese a que el registro de la intumescencia peniana nocturna en un laboratorio de sueño durante varias noches consecutivas permita separar la impotencia orgánica de la psicógena, se trata de una prueba costosa y laboriosa. La introducción de los dispositivos portátiles RigiScan en 1985 ha proporcionado a los clínicos un método fiable para la supervisión continuada de la intumescencia y rigidez del pene en el domicilio.⁴⁰⁸ Es un dispositivo multicomponente que el paciente se acopla durante de dos a tres noches. Posee dos anillos metálicos de registro que se colocan alrededor de la base y de la punta del pene y registran los cambios en la circunferencia y rigidez penianas. Los datos se almacenan y descargan a través de un programa que facilita la interpretación. En la mayoría de las ocasiones, la anamnesis cuidadosa de las erecciones nocturnas o de las primeras horas de la mañana proporciona una correlación razonable con la intumescencia peniana nocturna y los estudios con RigiScan.⁴⁰⁸

Valoración de las mujeres con disfunción sexual

La disfunción sexual se diagnostica a través de una entrevista clínica y, si fuera necesario, una exploración física. Después de obtener información detallada sobre la salud general y mental, se esclarecen las molestias sexuales (tabla 20.6 y fig. 20.9).

Pueden utilizarse cuestionarios de la función sexual para controlar la respuesta al tratamiento, pero no deben utilizarse para establecer un diagnóstico de disfunción sexual en las mujeres.⁴⁰⁹⁻⁴¹¹ Uno de estos instrumentos es el FSFI,^{409,410} que se diseñó para controlar la respuesta al tratamiento y no para diagnosticar la disfunción sexual en mujeres que no han sido evaluadas clínicamente. Más aún, el FSFI se basa en los criterios de los trastornos sexuales del DSM-IV, fundamentados en la conceptualización de la respuesta sexual femenina a partir de un deseo consciente inicial que se sigue de una fase de excitación, luego de orgasmo y, por último, de resolución, fases dispuestas en este orden concreto, fases nítidas y fases necesarias para el funcionamiento normal. Las limitaciones del FSFI comprenden la ausencia de reconocimiento del deseo desencadenado y la normalidad de comenzar una experiencia sexualmente neutra; la posibilidad de tener satisfacción sexual sin orgasmo; un enfoque en el sexo en pareja, que limita su uso en las mujeres que actualmente no tienen una pareja sexual,⁴¹⁰ y el período



• **Figura 20.9** Evaluación dirigida de las mujeres que presentan molestias sexuales.

de evaluación limitado (las últimas 4 semanas), que puede aumentar el riesgo de resultados erróneos durante los períodos transitorios de estrés o de la ausencia de pareja.⁴¹² Aunque el FSFI se ha utilizado en muchos estudios de la función sexual femenina, incluidos los de mujeres con enfermedades endocrinas, los instrumentos más contemporáneos, como el Natsal-SF de 17 preguntas, desarrollado por el Natsal-3,⁴¹¹ reflejan mejor la importancia de la satisfacción sexual en contraste con muchos instrumentos previos. Este atributo del instrumento Natsal-SF reviste particular importancia, porque las pacientes pueden describir una satisfacción a pesar de la disfunción, y la insatisfacción puede ocurrir en el contexto de una respuesta funcional:⁴¹³ la satisfacción femenina puede incluir, o no, los orgasmos.²⁴⁶ En un estudio reciente se han confirmado los poderosos vínculos entre satisfacción sexual y motivación sexual.⁴¹⁴

Exploración física

La exploración física, incluida la exploración de la pelvis y de los genitales, forma parte de la asistencia sistemática y puede calmar a la paciente, si se confirma la normalidad anatómica y la salud general. Salvo que exista dispareunia, la exploración física no suele revelar la causa de la disfunción sexual. Esta exploración puede producir una ansiedad extrema a algunas mujeres que han sufrido abusos o agresiones sexuales o con antecedentes de experiencias médicas traumáticas y, a menos que el sexo sea doloroso, puede no ser necesaria. Hay que explicar el motivo de la exploración (por lo general, la presencia de dispareunia o la pérdida de sensibilidad sexual genital) y lo que se hará antes de empezar la exploración (tabla 20.7 y fig. 20.10). Si la mujer desea que esté presente la pareja, entonces la exploración cuidadosa puede resultar extraordinariamente educativa para la pareja. Si una mujer con un trastorno por dolor genitopélvico durante la penetración presenta un componente llamativo de vaginismo, la exploración vaginal se retrasará hasta que la psicoterapia la posibilite y el resultado de la exploración sea informativo para la paciente (y la pareja, si estuviera presente) así como el clínico.

TABLA 20.7 Evaluación del trastorno de dolor genitopélvico/penetración (parte 2): exploración genital detallada

Diagnósticos (pueden ser varios)	Hallazgos en la exploración
Variaciones anatómicas	Congénitas (p. ej., hipoplasia), cirugía previa o mutilación genital
Vestibulodinia provocada	Sin anomalías visuales en la exploración; prueba Q-tip para confirmar la alodinia en el borde introital
Hipertonía refleja y crónica de los músculos pélvicos, «vaginismo»	La palpación de los músculos pélvicos y su inserción en las espinas isquiáticas confirma un tono elevado, incapacidad para hacer la maniobra de Kegel inversa
Síndrome genitourinario de la menopausia	Palidez, sequedad, disminución del grosor, pérdida de turgencia, elasticidad y rugosidad, posible estenosis
Vaginitis crónica	Eritema, secreción, confirmado mediante cultivo
Desgarro recidivante de la horquilla posterior	Tensión en la horquilla, cicatrices como líneas blancas de desgarros previos
Distrofia vulvar (p. ej., liquen escleroso)	Anomalías de la mucosa típicas de la distrofia
Patología pélvica profunda (p. ej., endometriosis), patología de la vejiga	Sensibilidad, nódulos en fondo de saco, sensibilidad de los anejos, dolor con el movimiento del cuello uterino o cuando se comprime la vejiga o el útero

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio desempeñan un papel menor en la evaluación de la sexualidad femenina. La actividad estrogénica se mide mejor a través de la anamnesis y de la exploración física. Los radioinmunoanálisis comerciales del estradiol carecen de la sensibilidad y precisión necesarias para medir las concentraciones reducidas de las mujeres mayores; además, estos análisis no miden la estrona, el principal estrógeno después de la menopausia. Como ya se ha comentado antes, las cifras séricas de testosterona no se correlacionan con la función sexual, ni siquiera cuando se emplean análisis LC-MS/MS.^{66,67} Los valores circulantes de testosterona no siempre reflejan la producción intracrina, el metabolismo o la actividad de los andrógenos. La determinación de los metabolitos de la testosterona se ha propuesto como marcador de la producción intracrina y gonadal de la testosterona,⁶⁸ pero las cifras circulantes de estos metabolitos se asemejan entre las mujeres con disfunción sexual y sin ella.^{67,71,72} Todavía no se ha demostrado la utilidad clínica de los metabolitos de los andrógenos. Las pruebas disponibles actualmente no apoyan la utilidad de medir las concentraciones séricas de testosterona en mujeres sin deseo sexual.⁴¹⁵ Deben medirse la glucosa en ayunas, la hemoglobina A_{1c}, la prolactina y la tirotrópina si está indicado clínicamente por la evaluación de salud general.

Tratamiento de la disfunción sexual del hombre

Tratamiento del deseo sexual hipoactivo del hombre

Si el paciente tiene una pareja sexual hay que centrarse en los dos. El tratamiento de la disfunción sexual de la pareja masculina mejora la



• **Figura 20.10** Evaluación del trastorno de dolor genitopélvico/penetración (parte 1): anamnesis detallada.

función y la satisfacción sexuales de la pareja femenina. Hay que tratar la depresión asociada y abordar las dificultades de la relación. La eficacia de la terapia cognitiva y conductual no se ha examinado por sistema entre hombres con TDSH. El tratamiento testosteroónico se planteará ante un hombre con TDSH que presente carencia androgénica, si bien no existe ningún estudio aleatorizado sobre la administración de testosterona a hombres con TDSH.

Gran parte de la información sobre los efectos de la testosterona en el deseo sexual ha surgido de estudios abiertos de la testosterona en hombres con hipogonadismo y de un pequeño número de estudios aleatorizados, controlados con placebo, de la testosterona en hombres con hipogonadismo.^{65,131,141,142,416-420} En la mayoría de los estudios sobre la testosterona participaron hombres reclutados solo por la presencia de concentraciones bajas de testosterona, mientras que en un pequeño número de los últimos estudios se reclutaron hombres que tenían concentraciones bajas de testosterona y uno o más síntomas de deficiencia de testosterona.^{131,141,142,146,416-420} El tratamiento con testosterona en estos estudios se ha asociado a una mejora significativa de la actividad sexual global, el deseo sexual, la atención a las señales eróticas y la duración y la frecuencia de las erecciones penianas nocturnas.^{65,131,416-419}

Los Testosterone Trials son un grupo de varios estudios coordinados, controlados con placebo, financiados principalmente por el National Institute on Aging, que se realizaron para determinar la eficacia de la testosterona en la mejora de la función sexual, la función física y la vitalidad en hombres de edad avanzada, de 65 años o más, que viven en comunidad, con libido baja, movilidad limitada y/o fatiga, y una concentración de testosterona total a primera hora de la mañana, en ayunas, inequívocamente baja.¹⁴¹ Los participantes admisibles debían tener un promedio de dos concentraciones de testosterona total por la mañana inferiores a 275 ng/dl medidas utilizando una prueba LC-MS/MS certificada por los CDC.⁴²¹ La libido baja se definió como una puntuación del dominio del deseo sexual de la Derogatis Interview for Sexual Functioning for Men inferior a 20. Los participantes aptos se asignaron utilizando el procedimiento de minimización para recibir un gel de testosterona transdérmica al 1% o un gel placebo una vez al día durante 1 año. La dosis de testosterona se ajustó para conseguir y mantener concentraciones de testosterona durante el tratamiento de

400-800 ng/dl. El resultado primario era la actividad sexual general. La asignación al grupo de testosterona se asoció a una mejora mayor de la actividad sexual general, el deseo sexual y la función eréctil que en el grupo placebo.^{141,142} El tratamiento con testosterona mejoró la mayoría de las categorías de la actividad sexual. Las mejoras globales del deseo sexual y la función eréctil fueron modestas, pero se consideraron clínicamente significativas.⁴²² En un metaanálisis cuidadosamente realizado de estudios aleatorizados sobre la testosterona en hombres con hipogonadismo, que cumplían la definición de la Endocrine Society de deficiencia de testosterona, se confirmó que, en comparación con la administración de un placebo, el tratamiento con testosterona se asocia a una mejora superior de la actividad sexual, el deseo sexual, la función eréctil y la satisfacción con la experiencia sexual.⁴²³

Hay que tener en cuenta varios puntos cuando se inicia la hormono-terapia sustitutiva con testosterona. En primer lugar, se ha demostrado que el tratamiento con testosterona mejora algunos dominios de la función sexual, pero no todos; la testosterona mejora el deseo sexual y las erecciones, pero no se ha demostrado que mejore el trastorno eyaculatorio. En segundo lugar, se ha observado que el tratamiento con testosterona es eficaz para mejorar la función sexual solo en los hombres con concentraciones inequívocamente bajas de testosterona y falta de deseo sexual; no se ha demostrado que mejore la función sexual en hombres con concentraciones de testosterona normales o bajas-normales. En tercer lugar, hay una enorme variabilidad en las concentraciones de testosterona durante el tratamiento, especialmente con los geles de testosterona transdérmica; en una parte importante de los hombres con hipogonadismo que comienzan con dosis iniciales de un gel de testosterona transdérmica, las concentraciones no aumentan durante el tratamiento hasta el rango terapéutico objetivo, y del 5 al 10% pueden tener concentraciones suprafiológicas debido a las variaciones sustanciales de la absorción transdérmica y la eliminación plasmática de testosterona. No es sorprendente que casi la mitad de los hombres tratados con testosterona suspendan el tratamiento después de 3 meses, y solo alrededor del 25% siguen con el tratamiento después de 12 meses. En cuarto lugar, algunos hombres con TDSH pueden tener problemas de relación, que no es probable que se corrijan con el tratamiento con testosterona. Por último, no se ha establecido la seguridad a largo plazo y la eficacia del tratamiento con testosterona.

Tratamiento de la disfunción eréctil

La práctica actual se basa en un enfoque escalonado en el que, en primer lugar, se aplican tratamientos mínimamente invasivos y cómodos, con pocos efectos secundarios, y luego, una vez agotadas las modalidades de primera línea, se avanza hacia otros más cruentos que exigen inyecciones o intervenciones quirúrgicas (fig. 20.11). El médico ha de exponer los riesgos, los beneficios y las alternativas de todos los tratamientos a la pareja. La elección de la modalidad terapéutica dependerá de la causa subyacente, la preferencia del paciente, la naturaleza y la fortaleza de la relación con el otro miembro de la pareja y la ausencia o presencia de una ECV y de otras enfermedades asociadas.^{5,6,394,395} Todos los pacientes con DE pueden mejorar con el asesoramiento psicosexual.^{5,6,394,395,424-428}

Para la ejecución de una buena práctica médica hay que optimizar el tratamiento de todas las enfermedades asociadas. Si el hombre sufre diabetes mellitus, se debe optimizar el control de la glucemia, por más que el progreso de este control quizá no mejore la función sexual. Si el hombre es hipertenso, se optimizará el control de la presión arterial y, si fuera posible, se modificará el régimen terapéutico, eliminando aquellos antihipertensivos que alteren la función sexual. Esta estrategia no siempre resulta factible porque casi todos los antihipertensivos se asocian a disfunción sexual; la frecuencia de este acontecimiento adverso disminuye con los inhibidores de la enzima convertidora y los antagonistas de los receptores de la angiotensina más que con otros preparados.

Tratamientos de primera línea

Asesoramiento psicosexual

Los objetivos de la terapia psicosexual consisten en reducir la ansiedad por el rendimiento, desarrollar las capacidades sexuales y mejorar los conocimientos, modificar las actitudes sexuales negativas y mejorar la comunicación entre la pareja.⁴²⁴ El asesoramiento ayuda en la disfunción sexual de causa psicógena y orgánica⁴²⁴⁻⁴³⁰ (tabla 20.8).

Uno de los factores fundamentales en la fisiopatología de la DE psicógena es el enfoque dirigido al rendimiento sexual más que a la estimulación erótica;^{424,425} este comportamiento se denomina *actitud de espectador*. Muchos expertos recomiendan enfocar el tratamiento *centrado en la sensibilidad*: la pareja evita el coito y realiza ejercicios no genitales ni exigentes en busca de placer para reducir así la ansiedad por el rendimiento.⁴²⁴

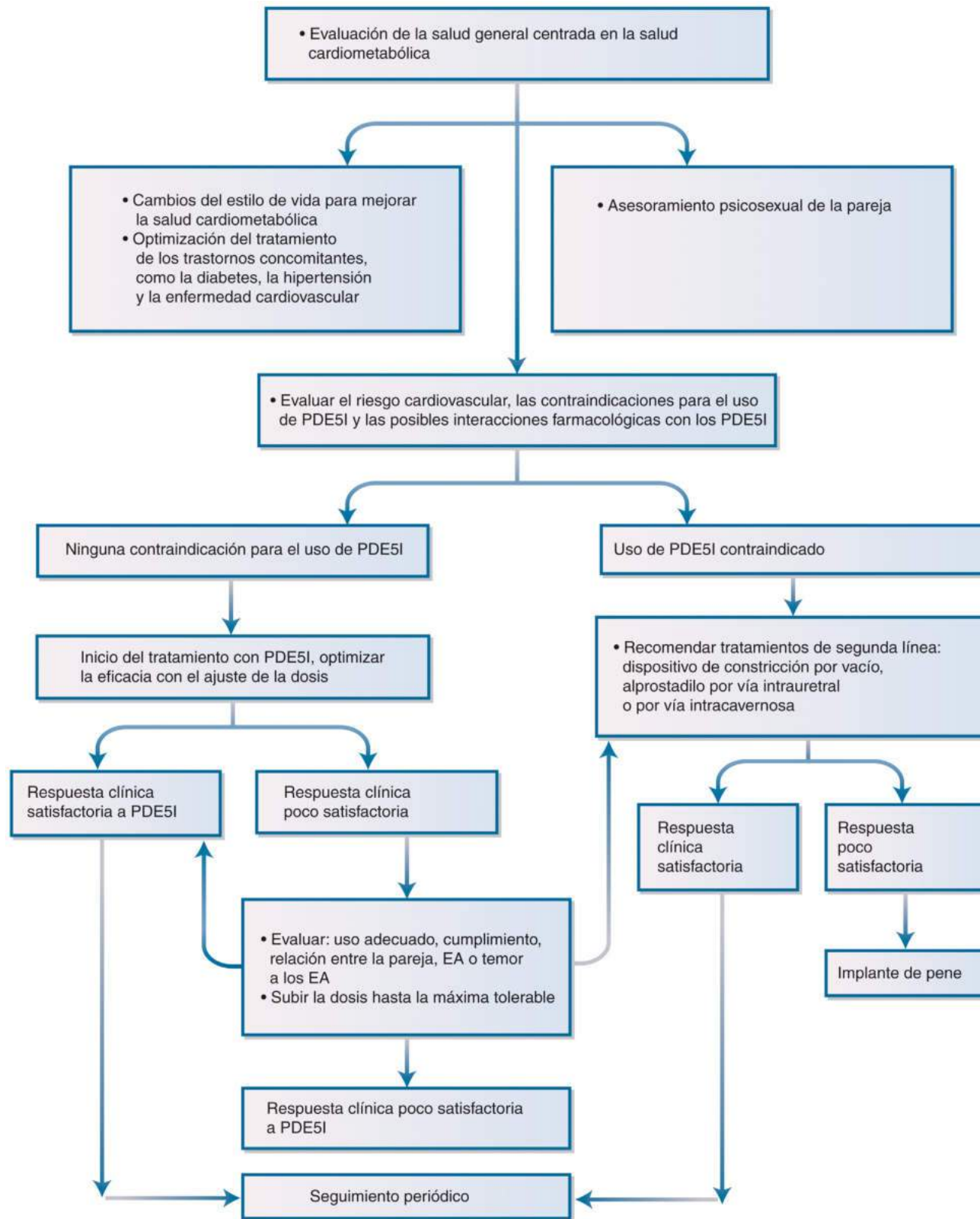
Si el otro miembro de la pareja participa del asesoramiento, se dispararán ideas equivocadas acerca del problema, se reducirá el estrés, se potenciará la intimidad y la capacidad de charlar sobre el sexo y las posibilidades de éxito aumentarán.⁴²⁴ Las sesiones de asesoramiento ayudan también a desvelar conflictos de la relación, problemas psiquiátricos, abuso del alcohol y de drogas y, algunas veces, percepciones erróneas e importantes acerca del sexo. Muchos hombres y mujeres tienen una información errónea y albergan expectativas poco realistas sobre el rendimiento sexual y los cambios de la función sexual relacionados con el envejecimiento, por lo que las técnicas de reestructuración cognitiva ayudan a corregir ciertos mitos y creencias sexuales.⁴²⁴ No hay demasiados datos sobre la efectividad de esta terapia psicoconductual pero en los metaanálisis se ha descrito un beneficio de la psicoterapia de grupo aplicada al mismo tiempo que los inhibidores de la PDE5.⁴²⁷

Inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 5

Los inhibidores selectivos de la PDE5 son seguros y eficaces y están ampliamente aceptados como primera línea de tratamiento de la DE, salvo que exista una contraindicación^{4-6,106,108,394,395,430-432} (tablas 20.9 y 20.10). Los inhibidores selectivos de la PDE5 están contraindicados si el hombre usa nitratos de manera regular, sufre de cardiopatía grave en quienes la actividad sexual puede no ser segura, o presenta una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.^{5,6,106,108,394,395,431,432}

Mecanismos de acción. Hay cuatro grupos de enzimas –NOS, adenilato ciclasa, guanilato ciclasa y PDE– que desempeñan misiones cardinales en la regulación de las concentraciones intracavernosas del AMPc y del GMPc. Tres isoformas de NOS catalizan la formación de óxido nítrico a partir de la arginina utilizando NADPH y oxígeno como sustratos: NOS neuronal (nNOS o NOS1), NOS inducible (iNOS o NOS2) y NOS endotelial (eNOS o NOS3). El óxido nítrico activa la guanilato ciclasa soluble para estimular la producción de GMPc a partir de GTP, que entonces activa la proteína cinasa dependiente de GMPc para inducir la miosina fosfatasa, la proteína asociada al receptor 1 de 1,4,5-trifosfato de inositol y algunos canales catiónicos que producen relajación del músculo liso. Las PDE hidrolizan el GMPc, disminuyendo sus concentraciones dentro del músculo liso cavernoso.^{107,108,111-113,433-436} Aunque las isoformas 2, 3, 4 y 5 de PDE se expresen en el pene, solo la PDE5 resulta específica de la vía del óxido nítrico/GMPc de los cuerpos cavernosos.⁴³⁶ Los inhibidores de la PDE sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo, avanafilo y udenafilo son inhibidores relativamente selectivos de la PDE5.^{107,108,111-113,433-459} Estos fármacos bloquean la hidrólisis del GMPc, fomentando una relajación del músculo liso cavernoso. La acción de estos fármacos exige una respuesta intacta del óxido nítrico, así como la síntesis constitucional del GMPc por las células musculares lisas de los cuerpos cavernosos. Los inhibidores de la PDE5, al impedir de manera selectiva el catabolismo del GMPc en las células musculares lisas cavernosas, restablece la respuesta eréctil natural a la estimulación sexual pero no producen una erección si no hay estimulación sexual.

Farmacología clínica. Aunque los cuatro inhibidores actuales de la PDE guardan ciertas similitudes estructurales, difieren en su selectividad



• **Figura 20.11** Enfoque algorítmico para tratar la disfunción eréctil del hombre. EA, eventos adversos; PDE5I, inhibidor de la fosfodiesterasa 5.

TABLA 20.8 Objetivos de la terapia psicosexual de hombres con disfunción sexual

- Reducir la ansiedad para la ejecución; formar a la pareja para evitar quedarse como «espectador» y «centrarse en la sensibilidad»
- Identificar los problemas de la relación, y mejorar la comunicación y la intimidad entre la pareja
- Modificar las actitudes y creencias sexuales
- Mejorar las capacidades sexuales de la pareja

Datos tomados de Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction: classification and management. *Urol Clin North Am.* 2001;28(2):269–278.

y farmacocinética (v. tabla 20.9). Los efectos adversos frecuentes de los inhibidores de la PDE5 conocidos –cefalea, problemas visuales, rubefacción y mialgias– se relacionan con la inhibición no selectiva de las isoformas 6 y 11 de PDE en otros órganos o sistemas¹⁰⁸ (v. tabla 20.9). La selectividad en la inhibición de la PDE5 se mide por el cociente entre la potencia inhibitoria de las isoformas de la PDE distintas de la 5 y la potencia inhibitoria de esta isoforma.¹⁰⁸ En el caso de PDE6, el tadalafilo es el más selectivo y el sildenafil el menos; en cuanto a la PDE11, el vardenafilo es el más selectivo y el tadalafilo el menos.¹⁰⁸ Los efectos secundarios retinianos del sildenafil obedecen a la inhibición de la PDE6 de la retina, mientras que los dolores musculares experimentados por una pequeña porción de los hombres que toman tadalafilo se deben a la inhibición de la PDE11 del músculo esquelético.¹⁰⁸

Farmacocinética. Tras la administración oral del sildenafil, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 30 a 120 min y luego disminuyen con una semivida de 4 h^{107,433-442} (v. tabla 20.9). El vardenafilo obtiene la concentración máxima en un plazo de 0,7 a 0,9 h, y su semivida alcanza de 4 a 5 h. Las concentraciones máximas del tadalafilo ocurren a las 2 h y su semivida, de 16,9 h entre los hombres jóvenes, es significativamente mayor que la del sildenafil y la del vardenafilo. La semivida del tadalafilo se prolonga aún más en los hombres mayores (21,6 h), con relación a la de los jóvenes (16,9 h).^{107,433-436} Ante la semivida relativamente corta del vardenafilo y del sildenafil, estos fármacos deben ingerirse de 1 a 4 h antes del coito planificado; en cambio, el tadalafilo, con una semivida más larga, no necesita tomarse a demanda, aunque así pueda hacerse.^{107,433-436} Los inhibidores de la PDE5 de segunda generación avanafilo y udenafilo poseen un inicio más rápido de sus efectos que los de primera generación sildenafil, vardenafilo y tadalafilo.⁴³⁷⁻⁴⁴⁰

Los alimentos, sobre todo las comidas muy grasas y las cantidades abundantes de alcohol, retrasan y disminuyen la absorción del sildenafil.^{441,442} No obstante, en los primeros estudios farmacocinéticos no se han señalado variaciones en las concentraciones séricas máximas o velocidades de absorción del vardenafilo o del tadalafilo como consecuencia de los alimentos o de la ingestión moderada de alcohol.⁴³⁶

Eficacia. Los inhibidores selectivos de la PDE5 con actividad por vía oral –sildenafil, vardenafilo, avanafilo, udenafilo y tadalafilo– se han mostrado eficaces y seguros en los estudios clínicos aleatorizados sobre hombres con DE.^{4-6,439-465} Las tasas de coito satisfactorio de los hombres tratados con inhibidores selectivos de la PDE5 para administración oral varían entre el 50 y el 65%, y las de mejoría de las erecciones, entre el 70 y el 75%.⁴³⁹⁻⁴⁵⁵ Los inhibidores selectivos de la PDE5 surten efecto en los hombres de todos los grupos étnicos y edades.⁴³⁹⁻⁴⁶⁵ con DE por multitud de causas, pero las tasas de respuesta varían en los diferentes subgrupos de enfermos.⁴³⁹⁻⁴⁶⁵

Introducido en el mercado estadounidense en marzo de 1998, el citrato de sildenafil fue el primer preparado con eficacia por vía oral para el tratamiento de la DE.⁴⁶⁶ Su eficacia ha quedado probada entre pacientes con DE orgánica, psicógena o mixta en numerosos

ECA^{443-450,466} y se ha confirmado en metaanálisis de los estudios aleatorizados.⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸ En estas investigaciones, los pacientes que recibieron sildenafil experimentaron un mayor incremento del número de tentativas satisfactorias por mes, rigidez peniana, frecuencia de penetración vaginal y mantenimiento de la erección, en comparación con los que recibieron un placebo.⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸ Las dosis crecientes de sildenafil comportaron una puntuación media más alta en la frecuencia de penetración y mantenimiento de las erecciones tras la penetración sexual. Las puntuaciones medias de los orgasmos, satisfacción coital y satisfacción global también resultaron significativamente mayores en el grupo de sildenafil que en el del placebo.⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸ Además, el sildenafil constituye un tratamiento eficaz de la DE de los hombres con diabetes mellitus.^{449,450} En un metaanálisis de los estudios clínicos aleatorizados sobre el sildenafil se confirmó su eficacia en la mejora de la función eréctil de los diabéticos.⁴⁵⁰

En los estudios de eficacia del vardenafilo, las dosis de 5, 10 y 20 mg se mostraron superiores al placebo, a juzgar por la mejora de las puntuaciones del dominio de la función eréctil; la mejora de las puntuaciones de la función eréctil se relacionó con la dosis.⁴⁵¹⁻⁴⁵⁷ El vardenafilo mejoró las tasas de penetración vaginal, rigidez peniana, coito consumado, y satisfacción con la experiencia sexual de hombres con DE de causa diversa.⁴⁵¹⁻⁴⁵⁷

De forma análoga, en estudios clínicos aleatorizados, las dosis de 2,5, 5, 10 y 20 mg de tadalafilo se mostraron superiores al placebo a la hora de mejorar las puntuaciones de la función eréctil.⁴⁵⁸⁻⁴⁶² Los efectos beneficiosos del tadalafilo se relacionaron con la dosis.⁴⁵⁸⁻⁴⁶²

Hace poco se han introducido en la práctica clínica dos nuevos inhibidores de la PDE5. El avanafilo posee un inicio muy rápido de sus efectos, debido a su absorción veloz, lo que le permite alcanzar la concentración máxima circulante en unos 30 a 45 min.⁴³⁷⁻⁴³⁹ Así pues, la mayoría de los pacientes que toman avanafilo pueden iniciar la actividad sexual al cabo de 15 min.⁴³⁷⁻⁴³⁹ El udenafilo también muestra un inicio bastante rápido de los efectos con un tiempo hasta la concentración sérica máxima de 1 a 1,5 h. Ha sido aprobado en Corea, Rusia y Filipinas, pero no en EE. UU.⁴⁴⁰

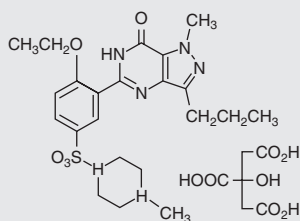
Los inhibidores de la PDE5 resultan eficaces para los hombres con DE por multitud de causas, como lesión medular y prostatectomía radical.^{449,450} En general, la función sexual basal se correlaciona positivamente con la respuesta a los inhibidores de la PDE5 y los pacientes con diabetes mellitus o cirugía prostática previa responden peor que aquellos con una alteración de origen psicógeno o de origen vascular.^{449,450} No hay ninguna característica basal que prediga la probabilidad de fracaso del sildenafil, por lo que debe intentarse un ensayo de tratamiento con inhibidores de la PDE5 en todos los casos, salvo que exista alguna contraindicación.⁴³²

Efectos adversos. En los estudios clínicos, los efectos adversos notificados con una frecuencia mayor entre los hombres tratados con inhibidores de la PDE5 que entre los que recibieron un placebo se encontraban estos: cefalea, rubefacción, rinitis, dispepsia, mialgias y alteraciones visuales.^{108,432,463-465} (tabla 20.11). La aparición de cefalea, rubefacción y rinitis, una consecuencia directa de la inhibición no selectiva de la PDE5 en otros órganos o sistemas, depende de la dosis administrada. Estos fármacos no modifican las características del semen.^{467,468} En los estudios clínicos fundamentales no se ha descrito ningún caso de priapismo.

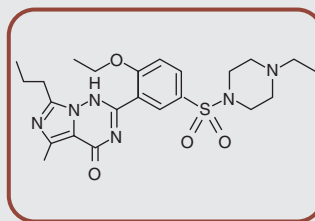
Se han comunicado algunos casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica tras el uso de inhibidores de la PDE5 por vía oral.^{469,470} Este trastorno se caracteriza por una ceguera monocular, de inicio repentino, debida a la isquemia aguda de la porción anterior del nervio óptico, sin una arteritis evidente. Puede progresar hacia el infarto parcial o completo de la cabeza del nervio óptico y causar una ceguera permanente o defectos del campo visual.^{469,470} No se ha establecido ninguna relación de causa-efecto con la toma de inhibidores de la PDE5, pero los pacientes con antecedentes de ceguera repentina no deben recibir inhibidores de la PDE5 sin un estudio oftalmológico previo.

TABLA 20.9 Farmacología clínica de los inhibidores selectivos de la PDE5^a

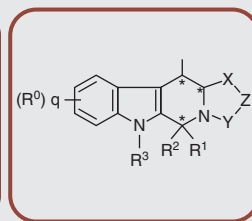
Características	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Avanafil
T _{máx}	0,5-2 h	0,7-0,9 h	2 h	30-45 min
T _{1/2}	3-4 h	4-5 h	16,9 h (jóvenes) 21,6 h (ancianos)	5 h
Inicio de la erección	30-60 min	15-45 min	20-30 min	15 min
Selectividad muscular (cociente Cl ₅₀ PDE6/Cl ₅₀ PDE5)	11 (más selectivo)	25	187 (menos selectivo)	> 100 veces
Selectividad retiniana (cociente Cl ₅₀ PDE11/Cl ₅₀ PDE5, la cifra más alta indica más sensibilidad para PDE5)	780	1.160 (más selectivo)	5 (menos selectivo)	> 10.000 veces
Efectos de los alimentos y del alcohol	C _{máx} disminuida	Cambio mínimo	Ningún cambio	Absorción retrasada
Unión a las proteínas	96%	94%	94%	98-99%
Biodisponibilidad	41%	Desconocida	15%	Desconocida



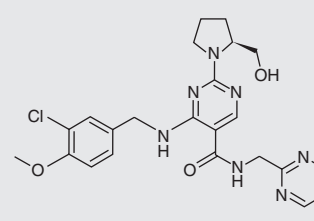
Sildenafil



Vardenafil



Tadalafil



Avanafil

^aSe proporcionan datos comparativos de la farmacocinética de los cuatro inhibidores selectivos de la PDE5 orales que ha aprobado la Food and Drug Administration estadounidense. En otros países se ha aprobado el uso de otros inhibidores de la PDE5, como el udenafil y el mirodenafil. La selectividad se refiere al cociente entre la Cl₅₀ de una isoforma de PDE, distinta de la PDE5, y la Cl₅₀ de la PDE5. La cifra más alta indica más selectividad. El sildenafil posee más selectividad que el tadalafil por la PDE5, en comparación con la PDE11, pero menos que el tadalafil por la PDE6, en comparación con la PDE5. C_{máx} concentración plasmática máxima; Cl₅₀ concentración inhibitoria del 50%; PDE, fosfodiesterasa; T_{1/2} semivida; T_{máx} tiempo hasta la concentración máxima.

Datos tomados de Haning H, Niewohner U, Bischoff E. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. *Prog Med Chem*. 2003; 41:249–306; Bischoff E. Potency, selectivity, and consequences of nonselectivity of PDE inhibition. *Int J Impot Res*. 2004;16(Suppl 1):S11–S14; y Saenz de Tejada I, Angulo J, Cuevas P, et al. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil. *Int J Impot Res*. 2001;13:282–290.

La Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha notificado varios casos de sordera repentina acompañada, o no, de síntomas vestibulares, del tipo de acúfenos, vértigo o mareos, y asociada en el tiempo a la administración de sildenafil, vardenafil y tadalafil durante la farmacovigilancia. También se ha descrito hipoacusia de algunos pacientes que intervinieron en estudios clínicos con estos fármacos.^{471,472} La sordera está registrada entre enfermos que toman sildenafil para combatir la hipertensión arterial pulmonar. No se ha establecido ninguna relación causal, pero la relación cronológica entre el uso de los inhibidores de la PDE5 y el inicio de la sordera repentina animó a la FDA a recomendar cambios en la ficha técnica de los miembros de este grupo terapéutico. En algunos estudios observacionales se ha demostrado una relación entre el uso de inhibidores de la PDE5 y el aumento del riesgo de melanoma y de carcinoma basocelular; sin embargo, debido a la falta de asociación entre el riesgo de melanoma y el número de prescripciones cumplimentadas, no se ha establecido una relación causal.⁴⁷³⁻⁴⁷⁵

Efectos cardiovasculares y hemodinámicos. Durante la farmacovigilancia de los acontecimientos adversos asociados al sildenafil se describieron varios casos de infarto de miocardio y muerte súbita de hombres que habían tomado sildenafil y que guardaban una relación temporal con la ingestión del fármaco;⁴⁷⁶ muchas de estas muertes se dieron entre personas que además estaban tomando nitratos. Dado que la mayoría de los hombres que acuden con DE muestran, además, una alta prevalencia de factores cardiovasculares de riesgo, no está claro si estos episodios guardaban una relación causal con la inges-

tión de sildenafil, la cardiopatía de base o ambas.⁴⁷⁶ En los estudios controlados,⁴⁷⁷⁻⁴⁸⁰ la administración oral de 100 mg de sildenafil a hombres con una enfermedad arterial coronaria grave tan solo redujo mínimamente la presión arterial sistémica y no modificó de manera significativa el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca, el flujo sanguíneo coronario y el diámetro de las arterias coronarias. En un análisis combinado diferente de cinco estudios sobre vardenafil, aleatorizados y controlados con placebo,⁴⁷⁹ la frecuencia global de episodios cardiovasculares se asemejó entre los hombres tratados con vardenafil y los tratados con un placebo. Sin embargo, el tratamiento con vardenafil comportó un ligero descenso de la presión arterial (disminución de 4,6 mmHg en la presión sistólica) y un aumento mínimo de la frecuencia cardíaca (dos latidos/min).⁴⁸⁰ Esto llevó al American Heart Association y a otros expertos a concluir que la enfermedad arterial coronaria preexistente no supone, por sí misma, ninguna contraindicación para el uso de los inhibidores de la PDE5.^{459,480-485} (tabla 20.12).

Interacciones medicamentosas. El sildenafil se metaboliza sobre todo por las vías de CYP2C9 y CYP3A4. La cimetidina y la eritromicina, inhibidores de CYP3A4, aumentan las concentraciones plasmáticas del sildenafil. Los inhibidores de la proteasa de HIV también pueden alterar la actividad de la vía de CYP3A4 y modificar el aclaramiento del sildenafil.⁴⁸⁶ En cambio, el sildenafil inhibe la vía metabólica de CYP2C9 y su administración podría afectar al metabolismo de los fármacos metabolizados a través de este sistema, como la warfarina y la tolbutamida. La administración combinada

TABLA 20.10 Guía para optimizar el uso de inhibidores selectivos de la PDE5

1. Los hombres con DE tienen un mayor riesgo de sufrir trastornos cardiometabólicos. La evaluación de referencia debe incluir una evaluación de la salud general, así como la detección de diabetes y riesgo cardiovascular. Se debe aconsejar a los pacientes sobre la modificación del estilo de vida para mejorar la salud en general y reducir el riesgo cardiometabólico
2. Todos los hombres con DE pueden beneficiarse del asesoramiento psicosexual
3. Los inhibidores de la PDE5 son la terapia de primera línea para la DE. Los hombres a los que se prescriben inhibidores de la PDE5 deben recibir asesoramiento sobre su uso apropiado guiados por su farmacología clínica
4. Debido a la variación sustancial en el metabolismo de los inhibidores de la PDE5 entre los hombres, la dosis debe ajustarse a la dosis máxima tolerada para maximizar la eficacia y evitar los efectos adversos relacionados con la dosis
5. El metabolismo de los inhibidores de la PDE5 puede verse afectado por interacciones farmacológicas con otros fármacos y alimentos que afectan la vía de CYP3A4. Estas interacciones deben considerarse en la selección de la dosis
6. Los inhibidores de la PDE5 pueden aumentar los efectos vasodilatadores de los nitratos. Por tanto, los inhibidores de la PDE5 no deben usarse en hombres que toman dosis diarias de nitratos
7. Los inhibidores de la PDE5 pueden producir hipotensión cuando se toman junto con otros vasodilatadores, como los bloqueantes α -adrenérgicos o los antihipertensivos. Estas interacciones deben tenerse en cuenta al prescribir inhibidores de la PDE5 en hombres que están tomando bloqueantes α -adrenérgicos u otros vasodilatadores
8. En los hombres infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, considere las posibles interacciones farmacológicas entre los inhibidores selectivos de la PDE5 y los antirretrovirales y antimicrobianos
9. Algunos hombres que no responden a un inhibidor de la PDE5 bajo demanda pueden responder al uso diario de tadalafilo, que es un régimen aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU.

DE, disfunción eréctil; PDE5, fosfodiesterasa 5.

Datos tomados de Burnett AL, Nehra A, Breaux RH, et al. Erectile dysfunction: AUA guideline. *J Urol*. 2018;200(3):633–641.

de sildenafil y ritonavir da lugar a niveles plasmáticos de sildenafil significativamente más altos que cuando se administró sildenafil solo.⁴⁸⁶ Existen interacciones similares con otros fármacos, como saquinavir e itraconazol. Por eso, hay que reducir de la manera correspondiente las dosis de los inhibidores de la PDE5 si el hombre toma inhibidores de la proteasa o eritromicina.

El zumo de pomelo puede modificar la farmacocinética de los fármacos administrados por vía oral a través de distintos mecanismos. Si se administra una cantidad normal (p. ej., 200–300 ml) o gajos de la fruta fresca entera se produce una inactivación irreversible de CYP3A4 intestinal, que reduce el metabolismo presistémico e incrementa la biodisponibilidad oral de los inhibidores de la PDE5.⁴⁸⁷ Pese a que la magnitud de este problema se desconozca en la práctica clínica, parece prudente prevenir a los hombres que contemplan el uso de los inhibidores de la PDE5 para que no ingieran más que una pequeña cantidad.

Las interacciones más graves de los inhibidores de la PDE5 ocurren con los nitratos. Los efectos vasodilatadores de los nitratos los potencian estos inhibidores; así sucede también con las formas inhaladas de nitratos, como el nitrato de amilo o los nitritos que se venden en la calle con el nombre de «poppers». La administración concomitante de

TABLA 20.11 Efectos adversos de los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa

Efectos adversos frecuentes

1. Cefalea
2. Rubefacción
3. Dispepsia
4. Congestión nasal
5. Mareos, aturdimiento
6. Dolor de espalda^a
7. Mialgias^a

Efectos adversos infrecuentes

1. Visión anómala^a
2. Pérdida auditiva
3. Neuropatía óptica anterior no arterítica

^aEstos efectos adversos se relacionan con la inhibición no selectiva de las isoformas de fosfodiesterasa de otros tejidos. La cefalea, la rubefacción y la congestión nasal se relacionan con el mecanismo vasodilatador de acción del fármaco.

Datos tomados de Wespes E, Rammal A, Garbar C. Sildenafil no-responders: hemodynamic and morphometric studies. *Eur Urol*. 2005;48:136–139; Brock GB, McMahon CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol*. 2002;168:1332–1336; Morales A, Gingell C, Collins M, et al. Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1998;10:69–73; Katz EG, Tan RB, Rittenberg D, Hellstrom WJ. Avanafil for erectile dysfunction in elderly and younger adults: differential pharmacology and clinical utility. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:701–711.

dos fármacos vasodilatadores puede causar un descenso potencialmente mortal de la presión arterial.²¹⁶⁻²¹⁸

Los inhibidores de la PDE han de utilizarse con cautela por los hombres que tomen α -bloqueantes. La presión arterial de los pacientes con insuficiencia cardíaca, de los tratados con vasodilatadores o de los que sigan un régimen complejo de antihipertensivos se vigilará tras la administración inicial de los inhibidores de la PDE5.²¹⁶⁻²¹⁸ En diversos estudios se ha comprobado la seguridad de los inhibidores de la PDE5 combinados con los α -bloqueantes entre hombres con DE y SVUB.²¹⁶⁻²¹⁸

Regímenes terapéuticos.⁴⁸⁸ Los hombres con DE tienen riesgo de sufrir trastornos cardiometabólicos (v. tabla 20.10). La evaluación inicial debe comprender una evaluación de la salud general y el cribado de la diabetes y del riesgo cardiovascular. Hay que asesorar a los pacientes sobre las modificaciones del estilo de vida para mejorar la salud general y reducir el riesgo cardiometabólico. Todos los hombres con DE pueden beneficiarse del asesoramiento psicosexual. Los inhibidores de la PDE5 son el tratamiento de primera línea para la DE. Los hombres a los que se les prescribe inhibidores de la PDE5 deben ser asesorados sobre su uso apropiado guiado por su farmacología clínica. Debido a las variaciones importantes del metabolismo de los inhibidores de la PDE5 entre los hombres, la dosis debe titularse hasta la dosis máxima tolerada para aumentar al máximo la eficacia y evitar los efectos adversos relacionados con la dosis.

En la mayoría de los hombres con DE, se empieza con una dosis inicial de 50 mg de sildenafil. Si esta dosis no es eficaz, pero no produce ningún efecto adverso, la dosis debe ajustarse hasta 100 mg o la dosis máxima tolerada.^{106,431,432,489,490} El ajuste de la dosis dependerá de la respuesta al tratamiento y de la aparición de efectos adversos. La dosis inicial de vardenafil es de 10 mg; se puede subir hasta 20 mg o la dosis máxima tolerada o bajar⁴⁹⁰ hasta 5 mg según la respuesta clínica y la aparición de efectos adversos. La dosis inicial de tadalafilo es de 10 mg y se puede ajustar en función de la efectividad y de los efectos secundarios. El tadalafilo no necesita administrarse más de una vez cada 48 h. El avanafil debe comenzarse con una dosis inicial de 50 o 100 mg y ajustarse posteriormente hasta 200 mg. Si el hombre toma inhibidores de la proteasa (en particular, ritonavir e indinavir),

TABLA 20.12 Guía para el uso de los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa en hombres con enfermedad cardiovascular

1. No administrar inhibidores selectivos de la PDE5 a hombres que tomen nitratos de larga o corta acción de forma regular
2. Si el paciente sufre una enfermedad arterial coronaria estable, no toma nitratos de larga acción y solo utiliza nitratos de corta acción de forma poco frecuente, el uso del inhibidor selectivo de la PDE5 se aplicará tras sopesar cuidadosamente los riesgos
3. No administrar inhibidores selectivos de la PDE5 en las primeras 24 h desde la ingestión de cualquier tipo de nitrato
4. Advertir a los hombres de los riesgos de la intervención potencial entre los niveles selectivos de la PDE5 y los nitratos, los donadores de nitratos y los α -bloqueantes. El uso concomitante de nitratos, donadores de nitratos o α -bloqueantes podría motivar una hipotensión grave
5. Antes de prescribir inhibidores de la PDE5 a pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida se examinará el riesgo de inducir isquemia cardíaca durante la actividad sexual. Este estudio puede incluir una prueba de esfuerzo
6. Sopesar el posible riesgo de la inducción de hipotensión si el hombre está tomando vasodilatadores y diuréticos como tratamiento de la hipertensión o de una insuficiencia cardíaca congestiva, dada la posible interacción entre los inhibidores de la PDE5 y los vasodilatadores, sobre todo entre los pacientes con hipovolemia

PDE5, fosfodiesterasa isoforma 5.

Adaptado de Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease: Technology and Practice Executive Committee [published erratum appears in *Circulation*. 1999;100(23):2389]. *Circulation*. 1999;99(1):168-177; Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, et al. Summary of recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*. 2004;1:6-23.

eritromicina, ketoconazol, itraconazol o grandes cantidades de zumo de pomelo, han de reducirse las dosis de los inhibidores de PDE5.

El sildenafil y el vardenafil se ingieren, como mínimo, 1-2 h antes del coito y no más de una vez en un período concreto de 24 h; debido a su semivida más larga, no es necesario tomar el tadalafil inmediatamente antes del coito. El avanafil se toma 30 min antes de la relación sexual.

De acuerdo con los resultados de estudios clínicos aleatorizados,^{468,491,492} la FDA ha aprobado el uso de 2,5 o 5 mg de tadalafil, una vez al día, para tratar de la DE. En los estudios fundamentales, los hombres que tomaron 2,5 o 5 mg de tadalafil una vez al día experimentaron una mejoría mayor de la función eréctil que los que recibieron un placebo.^{468,491,492} En los estudios de extensión abierta posteriores se señaló que la administración de 5 mg de tadalafil, una vez al día, durante un período de hasta 2 años preservaba de manera eficaz la mejoría de la función eréctil.^{468,491,492} Los efectos adversos asociados con la administración de un comprimido diario de tadalafil comprenden cefalea, indigestión, dolor de espalda, mialgias, congestión nasal y rubefacción y se asemejan a los observados con la ingestión a demanda de tadalafil.^{468,491,492} El régimen de tadalafil, basado en una toma diaria, careció de efectos significativos sobre el semen o las concentraciones de las hormonas de la reproducción.⁴⁶⁸

Uso de inhibidores de la PDE5 en hombres con enfermedad arterial coronaria.⁴⁸⁵ Grupos de expertos de varias sociedades han publicado directrices terapéuticas excelentes sobre este tema.^{106,431,432,481,490} La American Heart Association/American College of Cardiology han publicado una lista de recomendaciones para minimizar el riesgo de hipotensión y de acontecimientos cardiovasculares adversos durante el uso de los inhibidores de la PDE5 (v. tabla 20.12), que deben seguirse rigurosamente.⁴⁸¹

Antes de prescribir inhibidores de la PDE5 se examinarán los factores cardiovasculares de riesgo. Si el paciente es hipertenso o sufre

una enfermedad arterial coronaria sintomática, primero se corregirán estos trastornos clínicos.⁴⁸⁵ El uso de nitratos se averiguará porque los inhibidores de la PDE5 están contraindicados si la persona toma cualquier tipo de nitrato de forma regular. No se deben administrar inhibidores de la PDE5 en las 24 h siguientes al uso de nitratos o donadores de nitratos.^{5,6,484,485}

La actividad sexual puede inducir una isquemia coronaria a los pacientes con una enfermedad arterial coronaria conocida;⁴⁸² por eso, es necesario conocer la tolerancia al esfuerzo si el hombre baraja el uso de fármacos para la DE. Una manera práctica de examinar la tolerancia al esfuerzo es pedir al paciente que suba uno o dos tramos de escaleras. Si puede subir uno o dos tramos de escalera sin sufrir angina ni una disnea exagerada, lo más probable es que pueda sostener un coito con una pareja estable sin que aparezcan estos síntomas. La prueba de esfuerzo está indicada para ciertos hombres con una cardiopatía importante, pues es necesario sopesar el riesgo de inducción de isquemia cardíaca durante el acto sexual.⁴⁸¹⁻⁴⁸³ Se ha comprobado que los inhibidores selectivos de la PDE5 no alteran la capacidad de los pacientes con una enfermedad arterial coronaria estable para realizar ejercicio de una magnitud equivalente al del coito.⁴⁸¹⁻⁴⁸³ De manera análoga, ninguno de los tres inhibidores de la PDE5 surte efectos adversos significativos sobre la hemodinámica y los episodios cardíacos de hombres con DE, seleccionados de manera cuidadosa, que no presentaban ninguna contraindicación para la toma de estos inhibidores.^{459,479-485} Ninguno de los inhibidores de la PDE5 merma el tiempo total de ejercicio o el tiempo hasta la isquemia durante la prueba de esfuerzo de pacientes con angina estable.^{459,479-485} En un análisis reciente, el tratamiento de la DE con inhibidores de la PDE5 después de un primer infarto de miocardio se asoció a una disminución de la mortalidad y la hospitalización por insuficiencia cardíaca.⁴⁹³ En otro estudio de cohortes también se observó una disminución de la tasa de infarto de miocardio o de otros episodios de ECV durante los primeros 3 años después del inicio del tratamiento con un inhibidor de la PDE5 para la DE.⁴⁹⁴

Tratamiento de los pacientes que no responden a los inhibidores de la PDE5. A pesar de que el tratamiento oral con inhibidores de la PDE5 ha revolucionado la lucha contra la DE, no todos los hombres responden a este tratamiento. La probabilidad acumulativa de coito consumado con el citrato de sildenafil aumenta con el número de tentativas y alcanza el máximo tras ocho tentativas.⁴⁹⁵ Sobre la base, en esencia, de estos datos,⁴⁹⁵ se ha definido el fracaso en la respuesta a los inhibidores de la PDE5 como la falta de consecución de una respuesta satisfactoria después de ocho tentativas con la dosis máxima aprobada (p. ej., 100 mg de sildenafil) o con la dosis máxima tolerable del inhibidor de la PDE, si fuera más baja. Son muchos los factores que contribuyen a este fracaso aparente del tratamiento, como la falta de administración del medicamento según la recomendación, una dosis inferior a la óptima, los efectos adversos limitadores de la dosis, ausencia de estimulación sexual, problemas psicológicos, problemas de la pareja y de la relación, un diagnóstico incorrecto y factores fisiopatológicos propios del paciente.⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷ En los estudios clínicos con inhibidores de la PDE5, los fracasos terapéuticos se comunicaron sobre todo entre individuos con diabetes mellitus, prostatectomía radical sin preservación del nervio, lesión del nervio cavernoso, fuga venosa y una enfermedad grave.⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷ Al examinar las biopsias del músculo liso cavernoso de los enfermos sin respuesta al sildenafil, Wespes et al.⁴⁹⁷ descubrieron lesiones vasculares graves y una atrofia y fibrosis del músculo liso cavernoso que explicaban el fracaso.

Algunos pacientes no toman la medicación de la forma adecuada porque no reciben instrucciones correctas, no entienden las instrucciones, sufren efectos adversos o tienen miedo a sufrírselos.⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷ Los inhibidores de la PDE5 deben tomarse, en principio, por vía oral de 1 a 2 h antes del coito planificado. No parece probable que el medicamento surta efecto si se toma inmediatamente antes del coito; las comidas ricas en grasas y las cantidades generosas de alcohol modifican, por su parte, las concentraciones séricas máximas del citrato de sildenafil. De manera análoga, algunos pacientes no

toman la dosis adecuada por los efectos secundarios o el temor a estos. Los hombres diagnosticados equivocadamente de una DE, y cuyo trastorno sexual primario no responde a los inhibidores de la PDE5, podrían ser calificados equivocadamente de fracaso terapéutico. Por ejemplo, un hombre con un TDSH, una enfermedad de Peyronie o un trastorno orgásmico o eyaculatorio no respondería a los inhibidores de la PDE5. La ansiedad asociada a la reanudación de la actividad sexual y las cuestiones no resueltas de la relación y de la pareja pueden atenuar la respuesta al tratamiento. Es posible que la pareja sexual no desee o pueda participar de la actividad sexual por un problema de relación, un trastorno sexual o un problema real o percibido de salud. Puesto que la estimulación erótica es necesaria para la producción local de ácido nítrico, que a su vez estimula la producción de GMPc, los inhibidores de la PDE5 no inducen erecciones espontáneas y pueden no ser eficaces para inducir la erección en ausencia de estimulación sexual.

Hay que preguntar a los pacientes que refieren una respuesta poco satisfactoria a la administración inicial de los inhibidores de la PDE5 por el momento de administración del medicamento, la dosis ingerida y los efectos secundarios experimentados. Hay que examinar las cuestiones psicológicas y de la pareja. La dosis del inhibidor de PDE5 se subirá de forma gradual según la tolerancia. Algunos hombres que no responden de forma óptima a los inhibidores de la PDE5 bajo demanda pueden responder a dosis diarias bajas de tadalafilo (2,5 o 5 mg), que es un régimen aprobado por la FDA.⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰ Si el paciente no responde a la dosis máxima tolerada de los inhibidores de la PDE5, estos se pueden combinar con bombas de vacío o tratamiento intrauretral. Hay que aplicar tratamientos de segunda línea como las inyecciones intracavernosas. Si el hombre no responde a los inhibidores de la PDE5 por vía oral ni a los tratamientos de segunda línea, quizá acepte, como alternativa, un implante de pene.⁴⁹⁵

Coste-efectividad del uso de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en la disfunción eréctil. En varios estudios se ha examinado el coste económico del tratamiento de la DE de los hombres a través de planes de medicina gestionada.⁵⁰¹⁻⁵⁰⁵ Según una simulación, el coste del citrato de sildenafil se aproximaba a los 11.000 dólares por año de vida ajustado por calidad.⁵⁰³ Esta cantidad es inferior a la de otros muchos tratamientos aceptados de enfermedades que cuestan de 50.000 a 100.000 dólares por año de vida ajustado por calidad; así pues, el coste-efectividad de los inhibidores de la PDE5 es mejor que el de otros tratamientos médicos aceptados. En otros análisis se ha concluido que los inhibidores de la PDE5 y los dispositivos de constricción al vacío constituyen las modalidades más coste-efectivas de entre todas las existentes.⁵⁰¹⁻⁵⁰⁵ En diversos análisis recientes se ha señalado que la carga económica impuesta por los pacientes con DE a los planes de medicina gestionada resulta sorprendentemente baja.⁵⁰¹⁻⁵⁰⁵ En uno de estos análisis de coste-utilidad, el coste mensual de la prestación de servicios de tratamiento relacionados con la DE de un plan de atención sanitaria con 100.000 miembros representó menos de 0,1 dólar por miembro.⁵⁰³ Así pues, según los análisis de coste-utilidad, no se justifica la ausencia de cobertura del tratamiento con inhibidores de la PDE5 por muchas compañías aseguradoras.

Tratamientos de segunda línea

Dispositivos de vacío para inducir la erección

La bomba de vacío normalmente se compone de un cilindro acrílico, una bomba de vacío y una banda de constricción elástica.⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁸ El cilindro se ajusta sobre el pene y se conecta a la bomba de vacío. La presión negativa creada por el vacío dentro del cilindro atrae la sangre hacia el pene produciendo una erección. La banda elástica colocada en la base del pene atrapa la sangre en el pene y mantiene la erección mientras permanece la banda. Esta banda constrictiva no debe colocarse durante más de 30 min. Además, solo se aconsejan los dispositivos de vacío con un mecanismo limitador de la presión para evitar una lesión causada por un vacío intenso.

Los escasos datos sobre la eficacia de las bombas de vacío en estudios abiertos indican que estos dispositivos son seguros, relativamente baratos y moderadamente eficaces.⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁸ Pueden alterar la eyaculación y causar un atrapamiento del semen. A algunas parejas les disgusta la falta de espontaneidad que supone el uso de estos dispositivos. La colaboración de la pareja es fundamental para el éxito de este tipo de aparatos.⁵⁰⁸

Tratamientos intrauretrales

En 1997 se aprobó un sistema intrauretral de liberación de alprostadilo denominado *MUSE* (sistema uretral medicado para la erección). El alprostadilo es una forma sintética estable de PGE₁, que estimula la generación de AMPc y activa la proteína cinasa A. La proteína cinasa A activada estimula los canales K⁺, haciendo que salga K⁺ de la célula. Además, los procesos mediados por la proteína cinasa A inducen un descenso neto del calcio intracelular, favoreciendo la relajación de las células musculares lisas.

El alprostadilo, si se aplica en la uretra, se absorbe a través de la mucosa uretral hacia el cuerpo cavernoso. Comparada con la inyección intracavernosa de PGE₁, el alprostadilo intrauretral resulta más fácil de administrar y comporta una frecuencia más baja de efectos adversos, sobre todo de fibrosis peniana.

El alprostadilo se presenta en dosis de 125, 250, 500 y 1.000 µg. Habitualmente, la dosis inicial, 250 o 500 µg, se aplica en la consulta del médico para observar las variaciones de la presión arterial o el sangrado uretral secundario a una aplicación errónea del dispositivo dentro de la uretra.

En los primeros estudios aleatorizados y controlados con placebo se obtuvieron tasas de éxito del 40 al 60%, definido como, al menos, un coito consumado durante un período de estudio de 3 meses.⁵⁰⁹⁻⁵¹¹ En la práctica clínica, solo un tercio de los hombres que usan alprostadilo por vía intrauretral responden.⁵¹²

Los efectos secundarios frecuentes del alprostadilo por vía intrauretral comprenden dolor en el pene y ardor uretral de hasta un 30% de los enfermos;⁵⁰⁹⁻⁵¹² su uso también puede producir mareos, hipotensión y síncope entre algunos usuarios. El alprostadilo por vía intrauretral causa a veces ardor o picor ligero en la vagina de la pareja sexual. El alprostadilo por vía intrauretral no deben usarlo los hombres cuyas parejas estén embarazadas o deseen quedarse embarazadas.

Inyección intracavernosa de sustancias vasoactivas

El uso de inyecciones intracavernosas de sustancias vasoactivas ha constituido un pilar en el tratamiento farmacológico de la DE desde comienzos de la década de los ochenta (tabla 20.13). Es posible enseñar al paciente a inyectarse las sustancias vasoactivas en sus cuerpos cavernosos con una aguja de 27 o de 30 G antes del coito planificado. En general, las erecciones ocurren 15 min después de la inyección intracavernosa y duran de 45 a 90 min. Aunque la inyección intracavernosa resulte muy eficaz,⁵¹³⁻⁵²⁰ se asocia a una tasa más alta de complicaciones que el tratamiento oral y solo la aplicarán profesionales experimentados en este tipo de tratamiento, que puedan proporcionar un apoyo médico urgente a los pacientes si ocurre un acontecimiento adverso grave, como el priapismo.

Aunque se han utilizado diversos preparados –PGE₁, papaverina y fentolamina– solos o combinados,⁵¹³⁻⁵²¹ solo la PGE₁ intracavernosa está aprobada para uso clínico. Los datos sobre la eficacia y seguridad del tratamiento intracavernoso a largo plazo escasean.

Se han comercializado diversas formulaciones de alprostadilo (PGE₁). La PGE₁ se une a los receptores homónimos de la PGE₁ en las células musculares lisas cavernosas, estimula la adenilato ciclasa, aumenta las concentraciones de AMPc y constituye un poderoso relajante del músculo liso. La dosis habitual es de 5 a 20 µg y la respuesta al tratamiento depende de la dosis y debe regularse.⁵¹³⁻⁵¹⁹

En un estudio de eficacia controlado con placebo, a la inyección intracavernosa de alprostadilo le sucedió un rendimiento sexual satisfactorio en más del 90% de las ocasiones, y el 85% de los hombres y

TABLA 20.13 Guía para el tratamiento intracavernoso

1. No prescriba tratamiento intracavernoso a hombres con trastornos psiquiátricos, estados hipercoagulables, drepanocitosis; tratados con anticoagulantes, o incapaces de entender los riesgos o de tomar las medidas adecuadas si ocurriera alguna complicación
2. Designe a un médico o urólogo para combatir las urgencias relacionadas con las complicaciones de las inyecciones intracavernosas, como la erección prolongada o el priapismo
3. Instruya al paciente en la técnica de inyección, el riesgo del tratamiento intracavernoso y los pasos que deben seguirse si ocurre una erección prolongada o priapismo
4. Administre la primera inyección en la consulta y observe la respuesta de presión arterial y frecuencia cardíaca. Esta ocasión supone una oportunidad extraordinaria para educar al paciente, observar los efectos adversos y averiguar si responderá al tratamiento intracavernoso
5. Empiece con una dosis baja de alprostadilo y ajústela según la respuesta eréctil y la duración de la erección. Adapte la dosis de alprostadilo para obtener una erección suficiente para el coito pero que no dure más de 30 min
6. Si la erección no desaparece a los 30 min, se indicará al paciente que tome un comprimido de pseudoefedrina o terbutalina o que se aplique una inyección intracavernosa de fenilefrina. Si ninguna de estas medidas surte efecto, el paciente deberá llamar al médico o al urólogo designados y acudir al servicio de urgencias

sus parejas refirieron una actividad sexual gratificante.⁵¹³ El alprostadilo por vía intracavernosa surte más efecto que por vía intrauretral.⁵¹⁷

Los efectos adversos frecuentes del tratamiento intracavernoso comprenden el dolor en el pene, los hematomas, la formación de nódulos en los cuerpos cavernosos, la fibrosis del pene y las erecciones prolongadas.⁵¹³⁻⁵²⁰ A pesar de la eficacia de esta técnica para producir erecciones rígidas, muchos pacientes rechazan inyectarse una aguja en el pene y, por eso, no debe extrañar que las tasas de abandono a largo plazo resulten altas. Las inyecciones intracavernosas no deben utilizarse en pacientes con drepanocitosis, mieloma múltiple o leucemia, trastorno hipercoagulable, deformación anatómica del pene o implantes de pene.

Las inyecciones intracavernosas de papaverina, fentolamina, forscolina y VIP también se han empleado, aunque la FDA no aprueba su uso.⁵²¹ La papaverina, derivada en su origen de la semilla del opio, es un inhibidor inespecífico de la PDE que aumenta el AMPc y el GMPc intracelulares. Tiende más a inducir priapismo y fibrosis con su uso prolongado y no se dispone de estudios controlados con placebo. Por eso, no hay información suficiente para evaluar su eficacia y seguridad.

La fentolamina es un antagonista adrenérgico α_1 y α_2 competitivo que fomenta la relajación del músculo liso. En monoterapia resulta muy poco eficaz, pero se ha utilizado para potenciar los efectos de la papaverina, el VIP y la PGE₁.⁵²¹ No hay datos de los estudios clínicos aleatorizados sobre su eficacia y seguridad. Por eso, no se dispone de suficiente información para evaluar su eficacia y seguridad.

Hay disponibles varias combinaciones de estos fármacos, como «bi-mix» o «tri-mix», dependiendo del número de fármacos incluidos en la formulación. La tri-mix, una combinación de papaverina, fentolamina y PEG₁ que se consigue en farmacias que hacen fórmulas magistrales, suele utilizarse en pacientes urológicos, incluso aunque es un fármaco no aprobado por la FDA.

Un problema grave de las inyecciones intracavernosas es el priapismo. Si el paciente sufre una erección prolongada o dolorosa con la PGE₁, la administración oral de terbutalina (5 mg) o de pseudoefedrina (60 mg) puede ayudar. Si el priapismo persiste durante más de 4 h, hay que indicar al paciente que solicite atención médica; para inducir la detumescencia se procede a la aspiración, únicamente, o a

la inyección de una sustancia α -adrenérgica. Si esta medida fracasa, puede ser necesario el tratamiento quirúrgico para revertir una erección prolongada. En caso contrario, podría ocurrir un daño anóxico de las células musculares lisas cavernosas y fibrosis.

Tratamientos de tercera línea

Prótesis peniana

Las prótesis penianas constituyen una modalidad cruenta y costosa, pero resultan eficaces para restablecer la función eréctil de los pacientes con una enfermedad orgánica avanzada que no responden a otros tratamientos, sufren alteraciones estructurales importantes del pene (p. ej., enfermedad de Peyronie) o han presentado una destrucción de los cuerpos cavernosos por cáncer o un traumatismo.⁵²²⁻⁵²⁴

Los implantes del pene son soportes emparejados que se colocan en cada uno de los cuerpos eréctiles. Se conocen dos tipos fundamentales de implantes: 1) hidráulico (lleno de líquido), conocido como prótesis inflable, y 2) vástagos semirrígidos maleables, que se pueden doblar, pero se mantienen siempre duros en el pene.⁵²²⁻⁵²⁴ Existen diversas longitudes y perímetros de las prótesis penianas. La implantación quirúrgica suele durar menos de una hora y, en la mayoría de las ocasiones, se puede efectuar como una técnica ambulatoria bajo anestesia general o regional.

Los problemas más frecuentes de las prótesis de pene son las infecciones, la perforación de los cuerpos durante la colocación del dispositivo, la expulsión o migración del dispositivo y las averías mecánicas. Gracias a las mejoras recientes en los materiales y diseños, el riesgo de avería mecánica ha disminuido hasta un 5-10% en los primeros 10 años.⁵²²⁻⁵²⁴ Las infecciones se dan del 1 al 3% de los casos, pero aumentan en materia de revisión quirúrgica, sobre todo si el hombre sufre diabetes mellitus.

El coste total de la implantación de la prótesis de pene varía entre 3.000 y 20.000 dólares, dependiendo del tipo de dispositivo utilizado y de la comunidad donde se aplique la técnica. No hay ningún estudio aleatorizado de eficacia, pero los análisis retrospectivos revelan que más del 80% de los pacientes y el 70% de las parejas están satisfechos con las prótesis.⁵²²⁻⁵²⁵

Sustitución de testosterona de los hombres con carencia androgénica que presentan disfunción eréctil

En estudios aleatorizados se ha demostrado que la hormonoterapia sustitutiva con testosterona mejora la función eréctil, el deseo sexual, la actividad sexual general y la satisfacción con las relaciones sexuales en hombres con hipogonadismo sin deseo sexual; los metaanálisis de estudios aleatorizados han confirmado estos hallazgos. El tratamiento testosterónico no mejora la función sexual de los hombres con una DE y valores de testosterona normales.^{27,65,143,144,160} Se desconoce si la restitución de la testosterona mejora la función sexual de los hombres con DE con cifras séricas de testosterona en el límite. No todos los hombres con DE y con una testosterona baja mejorarán la libido y la actividad sexual global con el tratamiento de restitución con testosterona.^{27,65,143,144} La respuesta a la testosterona, incluso de este grupo de hombres, varía debido a la coexistencia de otras dolencias, como la diabetes mellitus, la hipertensión, ECV y factores psicógenos.^{27,143,144,160}

La DE de los hombres de mediana y avanzada edad es una alteración multifactorial que suele acompañarse de otras enfermedades, como la diabetes mellitus, la hipertensión, la ECV, el uso de medicamentos, la vasculopatía periférica, factores psicógenos y enfermedad renal crónica. Por eso, no debe extrañar que la testosterona sola no mejore la función sexual de todos los hombres con carencia androgénica. La testosterona induce la actividad de NOS;^{137,138} surte efectos tróficos sobre el músculo liso cavernoso y los músculos isquiocavernoso y bulboesponjoso;¹³⁹ aumenta el flujo sanguíneo por el pene¹⁶³ y resulta esencial para obtener la oclusión venosa.¹³⁶ Estas observaciones han llevado a especular con la posibilidad de que la testosterona mejore la respuesta de los inhibidores de la PDE5 pero, como ya se ha indicado,

los datos de los estudios aleatorizados no revelan una superioridad de la testosterona sobre el placebo a la hora de mejorar la función eréctil de los hombres con DE y testosterona baja, cuya dosis del inhibidor de la PDE5 se encuentra optimizada.¹⁶⁶ Sin embargo, es posible que en los hombres con DE que tienen deficiencia de testosterona aumente la respuesta posterior a los inhibidores de la PDE5 si se corrige primero esa deficiencia mediante hormonoterapia sustitutiva con testosterona. Además, la hormonoterapia sustitutiva con testosterona en los hombres con hipogonadismo y DE puede mejorar la libido y la satisfacción general con la experiencia sexual, y puede tener otros efectos beneficiosos, como corregir la anemia y mejorar la densidad mineral ósea y la fuerza de los huesos.

Tratamientos de eficacia no probada o limitada

No hay suficientes datos de eficacia que respalden el uso de la trazodona⁵²⁶ o de la yohimbina⁵²⁷ por hombres con DE. La bibliografía sobre la eficacia de las hierbas medicinales es difícil de interpretar por la falta de uniformidad de las formulaciones y potencia de estos productos, la contaminación de los artículos herbarios con inhibidores de la PDE5, el diseño inadecuado de los estudios y la escasez de los datos de estudios clínicos aleatorizados.⁵²⁸⁻⁵³² En un estudio aleatorizado con el *ginseng* rojo coreano se señaló que este producto surtía efecto frente a la DE,⁵²⁹ estos datos requieren confirmación. La icariína es un flavonoide derivado de algunas especies vegetales, cuyos extractos poseen efectos afrodisíacos y potencian la función eréctil, según es sabido en la medicina herbaria.⁵³² El dipiridamol también inhibe la PDE5 y puede aumentar los efectos del óxido nítrico. La 4-metilpiperacina y la pirazolopirimidina, componentes del líquen *Xanthoparmelia scabra*, supuestamente inhiben también la PDE5.⁵³¹ El uso de estos tratamientos herbarios y de otros se desaconseja.⁵³¹ La apomorfina también actúa como agonista de la dopamina e inicia la erección a través de un mecanismo central; sus principales efectos adversos son las náuseas y los mareos.

Genoterapia y disfunción eréctil

El objetivo de la genoterapia en la DE es introducir material genético nuevo en las células musculares lisas cavernosas para restablecer la función celular normal y obtener un efecto terapéutico.⁵³³⁻⁵³⁵ La genoterapia se ha propuesto como modalidad de tratamiento enfermedades de origen vascular, como la arterioesclerosis, la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertensión pulmonar.⁵³³⁻⁵³⁵ La DE podría responder bien a la genoterapia, dada la localización externa y fácilmente accesible del pene, que permiten una inyección directa en los cuerpos cavernosos.⁵³³⁻⁵³⁵ La colocación de un torniquete en la base del pene limita la entrada del material inyectado en la circulación general, lo que supone una gran ventaja de la genoterapia de las enfermedades penianas sobre la de otras enfermedades generales, porque la introducción del material genético en la circulación general podría inducir efectos generales adversos debido a la inserción de material en un órgano o lecho vascular incorrectos. Además, en el pene, solo es necesario transfectar a un pequeño número de células, puesto que la interconexión de las células musculares lisas del cuerpo cavernoso a través de las uniones comunicantes facilita la transferencia de las moléculas segundas mensajeras y de los iones hacia las demás células musculares lisas interconectadas.⁵³³⁻⁵³⁵ La escasa tasa de recambio de las células musculares lisas vasculares del pene permite que el gen deseado se exprese durante largos períodos de tiempo.

Las estrategias de genoterapia frente a la DE se han centrado en moléculas que regulan la relajación del músculo liso o neovascularización de los cuerpos cavernosos⁵³³⁻⁵³⁵ (tabla 20.14). Entre los genes candidatos examinados se encuentran el del canal maxi-K⁺, la NOS peniana inducible, la eNOS, el VIP, el CGRP, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor neurótropo cerebral, la angiopoyetina 1, la neurturina (miembro de la familia de factores neurótropos derivados de la línea de células gliales), la superóxido dismutasa, el IGF-1, la PKG1 α y la Rho A/Rho cinasa⁵³³⁻⁵⁴³ (v. tabla 20.14). Se

han usado varios vectores para transferir los genes exógenos, entre ellos adenovirus, virus asociados a los adenovirus, retrovirus, virus de Sindbis, retrovirus con replicación deficitaria, liposomas, ADN desnudo y nanopartículas de oro.⁵³³⁻⁵⁴⁹

Garban et al.⁵³⁶ comprobaron, por vez primera, que se puede aplicar genoterapia en el pene utilizando ADN complementario (ADNc) desnudo, que cifra el gen *NOS* peniano inducible y ocasiona un beneficio fisiológico para las ratas viejas. Christ et al.⁵³⁷ inyectaron ADNc de hSlo (que cifra el canal maxi-K⁺ del músculo liso humano) en los cuerpos cavernosos de ratas y observaron una mayor formación de uniones comunicantes, así como una respuesta eréctil más intensa a la estimulación nerviosa de machos de rata viejos. Los constructos adenovirales que codifican el ADNc de eNOS y CGRP revirtieron la DE asociada al envejecimiento de las ratas.^{538,539} En estos estudios, la expresión de eNOS y de CGRP se sostuvo durante al menos 1 mes en los cuerpos cavernosos del pene de las ratas. Cinco días después de la transfección con los virus AdCMVeNOS o AdRSVeNOS, las ratas viejas experimentaron incrementos significativos de la función eréctil, a juzgar por la respuesta a la estimulación del nervio cavernoso y la inyección farmacológica de la acetilcolina, vasodilatador dependiente del endotelio, y los inhibidores de la PDE5.^{538,539} En un estudio, la inyección intracavernosa de constructos de virus asociados a adenovirus portadores del gen del factor neurótropo cerebral mejoró la función eréctil después de una lesión del nervio cavernoso.⁵⁴³ Al parecer, este factor neurótropo restableció la NOS neuronal en el ganglio pélvico mayor, potenciando la recuperación de la función eréctil tras la lesión bilateral del nervio cavernoso.⁵⁴³ En otros estudios, la inyección intracavernosa de VEGF y el tratamiento con el gen de la VEGF mediado por virus asociados al adenovirus revirtieron la DE flebógena de las ratas.^{540,541} Estos otros estudios preclínicos que utilizan dianas de la genoterapia como CGRP, superóxido dismutasa y Rho A/Rho cinasa, proporcionaron pruebas de que se puede acometer técnicamente la transferencia génica *in vivo*. La traducción de estos datos preclínicos a los estudios humanos ha sido lenta e infructuosa hasta la fecha.

Se ha terminado un estudio de fase I sobre genoterapia de canales K⁺ lentos entre pacientes con trastorno eréctil.^{99,545,546} En este se inyectó directamente en el pene de 11 hombres con DE hMaxi-K, un plásmido de ADN «desnudo» portador del ADNc humano que codifica el gen de la subunidad α del canal maxi-K del músculo liso humano. Los pacientes que recibieron la dosis más alta de hMaxi-K experimentaban mejoras significativas de la función eréctil, que se mantuvieron durante las 24 semanas del estudio. Este reveló la factibilidad y seguridad de la inyección de ADN desnudo en el pene humano.^{545,546} En estos momentos se realiza una investigación con hMaxi-K entre pacientes con vejiga hiperactiva. Los estudios de genoterapia en fase I con VEGF y factor de crecimiento de los hepatocitos se han realizado con pacientes aquejados de enfermedad vascular periférica e isquemia crónica en las extremidades; en estos estudios se ha comunicado una frecuencia baja de acontecimientos adversos graves. Sin embargo, en las investigaciones de fase II no se ha confirmado su eficacia. Así pues, todavía no se ha visto cumplida la promesa terapéutica inicial de la genoterapia. Para la genoterapia satisfactoria quizá haya que introducir varios productos génicos por medio de vectores con una eficiencia mayor de transfección de un número más alto de células diana y con una acción más prolongada de la que es capaz de inducir la generación actual de vectores. Todavía no se han abordado completamente otros problemas sobre la seguridad a largo plazo, la expresión genética sostenida y la eficacia de la liberación y la expresión de los genes.

Potencial del tratamiento de la disfunción eréctil con células madre

En el último decenio se ha advertido mucho interés por el trasplante en los cuerpos cavernosos de células madres derivadas de médula ósea, tejido adiposo o musculoesquelético.⁵⁵⁰⁻⁵⁵⁸ Sin embargo, incluso si

TABLA 20.14 Dianas fisiológicas de la genoterapia

Diana génica	Vector y mecanismo	Referencia
Isoformas de óxido nítrico	Aumento de la actividad de eNOS, nNOS e iNOS en el músculo liso cavernoso	Champion, 1999; Bivalacqua, 2000, 2003, 2005; Gonzalez-Cadavid, 2004; Kendirci, 2005; Wessels, 2006
PIN	Constructos de ARN antisentido y ARN de horquilla corta dirigidos a PIN	Magee et al., 2007
Canal maxi-K ⁺	Transferencia de canales maxi-K ⁺ con un vector plasmídico que porta el gen hSlo, cifrador de la subunidad α del canal maxi K ⁺ ; el primer estudio humano revela la seguridad y factibilidad de la genoterapia con humanos	Christ et al., 2002, 2004, 2004; Melman, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008; So et al., 2007
PKG1 α	Adenovirus recombinantes con replicación deficitaria portadores de PKG1 α	Bivalacqua et al., 2007
VEGF	Transferencia del ADNc de VEGF a los cuerpos cavernosos de ratas para fomentar la neovascularización	Rogers et al., 2003; Buchardt et al., 2005; Dall'Era et al., 2008
Angiopoyetina 1	Transferencia de angiopoyetina 1 humana mediada por adenovirus	Ryu et al., 2006; Jin et al., 2010
BDNF	Transferencia del BDNF por medio de adenovirus asociados	Rogers et al., 2005; Gholani et al., 2003
Gen de la neurotrofina 3	Transferencia de neurotrofina 3 con un vector VSH	Bennett et al., 2005
Neurturina	Neurturina, miembro de la familia de factores neurótrofos derivados de una línea celular glial	Kato et al., 2009
VIP	Transfección de cuerpos cavernosos de ratas diabéticas tratadas con estreptozotocina por medio de ADNpc3 portador de ADNc de VIP	Shen et al., 2005
CGRP	Transferencia adenoviral de CGRP a ratas viejas	Bivalacqua et al., 2001; Deng, 2004
Superóxido dismutasa	Genotransferencia mediada por el virus de la superóxido dismutasa extracelular con inyección de los cuerpos cavernosos	Bivalacqua, 2003; Brown, 2006; Lund, 2007
IGF1	Genotransferencia de IGF1 mediada por adenovirus	Pu et al., 2007

ADNc, ADN complementario; BDNF, factor neurótrofo cerebral; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; IGF1, factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1; NOS, sintasa de óxido nítrico (isoformas epitelial [e], inducible [i] o neuronal [n]); PIN, proteína inhibidora de NOS; PKG, proteína cinasa G; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; VIP, péptido intestinal vasoactivo; VSH, virus sincitial humano.

Datos tomados de Melman A, Davies K. Gene therapy for erectile dysfunction: what is the future? *Curr Urol Rep.* 2010;11(6):421–426; Harraz A, Shindel AW, Lue TF. Emerging gene and stem cell therapies for the treatment of erectile dysfunction. *Nat Rev Urol.* 2010;7(3):143–152; Strong TD, Gebbska MA, Burnett AL, et al. Endothelium-specific gene and stem cell-based therapy for erectile dysfunction. *Asian J Androl.* 2008;10(1):14–22; Deng W, Bivalacqua TJ, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ. Gene and stem cell therapy for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2005;17(Suppl 1):57–63.

se inyectan dentro de los cuerpos cavernosos, las células madre se escapan en seguida del pene y se alojan dentro de la médula ósea.⁵⁵⁰⁻⁵⁵⁸ El mecanismo de la supuesta mejora de la presión intracavernosa tras la inyección de las células madre en los cuerpos cavernosos sigue sin aclararse.⁵⁵³ La seguridad y la eficacia del tratamiento con células madre humanas todavía no se han probado. Queda por demostrar si las células madre mesenquimatosas humanas (CMMh) trasplantadas se diferencian hacia células musculares lisas cavernosas funcionales y restablecen la capacidad eréctil de los hombres con una alteración de esta función. Además, los resultados a largo plazo, incluida la capacidad oncogénica de estas células progenitoras trasplantadas, se ignoran.

Las CMMh también pueden constituir vehículos atractivos de liberación génica, puesto que estas células se pueden reproducir *in vitro* e *in vivo*, proporcionando un acúmulo celular importante.^{554,555} En los primeros estudios se ha comprobado que las células madre mesenquimatosas de la rata, expandidas y transfectadas *ex vivo* e implantadas en los cuerpos cavernosos, expresan el producto génico deseado.⁵⁵⁰⁻⁵⁵⁵ El tratamiento con células madre portadoras de genes o de proteínas angiogénicas o neurótropas también se está explorando. En diversos estudios animales se ha descrito una mejora de la función eréctil tras el trasplante de CMMh pero en muy pocos estudios se ha demostrado que estas células madre sobrevivan largo tiempo en el músculo liso

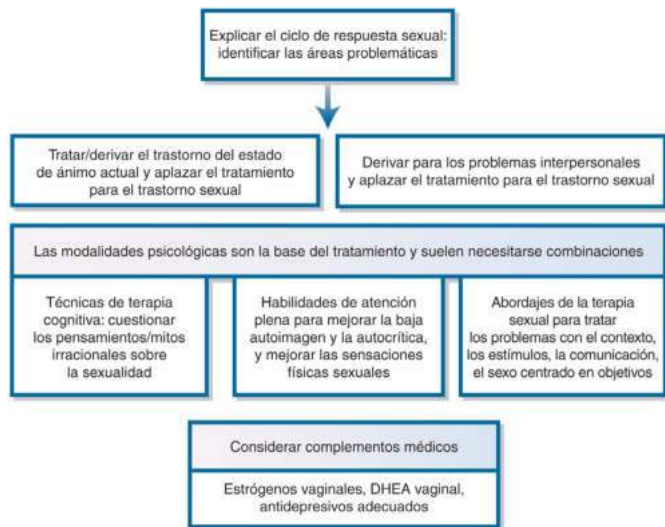
cavernoso o se diferencien hacia células endoteliales o musculares lisas cavernosas.⁵⁵⁰⁻⁵⁵⁸

Tratamiento de la eyaculación retrógrada

Algunos informes de casos han declarado beneficios con la metoxamina, imipramina, midodrina y efedrina, sin embargo, faltan datos de estudios clínicos aleatorizados.⁵⁵⁹⁻⁵⁶¹ Para inducir la fertilidad de un hombre con eyaculación retrógrada es necesario recuperar el esperma de la vejiga urinaria después de la estimulación sexual o de la electroestimulación del plexo nervioso prostático a través del recto y aplicar técnicas de reproducción asistida, como la inseminación intrauterina o la fecundación *in vitro*, con inyección intracitoplásmica de los espermatozoides recuperados en el esperma o sin ella.⁵⁶²⁻⁵⁶⁵

Tratamiento de la disfunción sexual de la mujer

El pilar del tratamiento de la disfunción sexual femenina son los métodos psicoterápicos (fig. 20.12). En una revisión sistemática de la bibliografía sobre los aspectos psicógenos de la disfunción sexual por comités de la International Consultation on Sexual Medicine de 2016,



• **Figura 20.12** Abordaje algorítmico para el tratamiento de la disfunción sexual femenina. La disfunción sexual en las mujeres está muy relacionada con la salud mental. Por lo tanto, la evaluación de la salud mental y las cuestiones referentes a las relaciones son un componente importante de la evaluación de las mujeres con disfunción sexual. Los tratamientos psicológicos son la base del tratamiento de los trastornos sexuales femeninos, y cada vez hay más pruebas del beneficio de la terapia cognitiva basada en la atención plena. Los estrógenos tópicos o la deshidroepiandrosterona (DHEA) vaginal pueden ser útiles en un subconjunto de mujeres con síntomas urogenitales menopáusicos.

se descubrió que la bibliografía apoya sólidamente la investigación habitual de los factores personales, interpersonales y contextuales en las mujeres.⁵⁶⁶ Este tipo de evaluación facilita los tratamientos como la terapia cognitivo-conductual (TCC), la terapia cognitiva basada en la atención plena (TCAP) y los abordajes de la terapia sexual.

Tratamiento del deseo y la excitación disminuidos de la mujer

En el tratamiento del TIES, el modelo circular de respuesta sexual (v. fig. 20.1) puede servir como base útil para exponer las áreas problemáticas a un miembro o, mejor aún, a los dos miembros de la pareja (tabla 20.15; v. fig. 20.1). Cuando se detecta una intimidad emocional insuficiente, se puede aclarar que el interés reducido por la sexualidad es normal; está indicada la derivación para el asesoramiento en pareja. Si los factores que contribuyen son la falta de contexto y estímulos sexuales, suele bastar con enfatizar de manera sencilla la necesidad de un entorno adecuado y de estímulos suficientemente eróticos, pero también puede estar indicada la derivación a un terapeuta sexual. Las distracciones de carácter no sexual, el temor al desenlace, el autocontrol de la respuesta sexual, la ansiedad, una autoimagen reducida y la depresión pueden interrumpir la percepción mental de los estímulos. Todos estos problemas se pueden explicar y abordar. Las principales modalidades de tratamiento del TIES son la terapia cognitiva, la terapia sexual y la psicoeducación (v. tabla 20.15).

Psicoeducación

La psicoeducación incluye proporcionar información mientras se pregunta simultáneamente por los pensamientos y sentimientos de la mujer, que después se abordan y se procesan. También incluye la eliminación de los mitos generalizados sobre la sexualidad femenina (p. ej., la ausencia de deseo antes de la actividad sexual denota disfunción sexual). La biblioterapia con material de lectura o vídeos de

autoayuda reviste utilidad. Algunas mujeres precisan información sobre la anatomía y fisiología.

Terapia cognitivo-conductual

La TCC ayuda a las mujeres a reconocer, afrontar y, a veces, cambiar su visión negativa y, a menudo, catastrófica impuesta por la enfermedad de base, los problemas endocrinos o la esterilidad. Ciertas ideas exageradas o catastróficas, susceptibles de cambio con la terapia cognitiva, son «el sexo solo está indicado para mujeres sanas», «ya no soy fértil, por lo que no tengo ningún atractivo sexual» y «si tengo que realizar un acto sexual tan doloroso, nadie me querrá». El primer paso es identificar estos pensamientos sesgados y maladaptativos, y después se intenta practicar el cambio de estos pensamientos con la TCC. Un conjunto cada vez mayor de datos proporciona apoyo empírico a favor de la focalización de las ideas cognitivas y las emociones durante el sexo para aumentar la excitación física y subjetiva.^{39,567-570}

Terapia cognitiva basada en la atención plena

Se ha demostrado que la atención plena es beneficiosa para las mujeres con disfunción sexual,^{568,569,571} que están médicamente sanas, las mujeres con cáncer pélvico⁵⁷⁰ y las que tienen VDP.⁵⁷¹ La atención plena es una práctica oriental de meditación, relativamente nueva en la medicina occidental: la capacidad aprendida debe hallarse presente de forma completa y en ese momento es necesario aceptar todo lo que se percibe. La atención aumenta por la capacidad gradual para reconocer los pensamientos que surgen en ese momento, tanto si se orientan hacia el futuro como hacia el pasado, sin llegar a comprometerse con ellos, sino, en última instancia, para interponer una mayor distancia con estos pensamientos negativos o positivos como si tan solo se tratara de sensaciones no diferentes a las físicas. La práctica de la atención plena centra la atención en las sensaciones sexuales (y su aceptación) más que en el autocontrol. Los estudios funcionales de la imagen cerebral realizados antes y después del entrenamiento de la atención plena respaldan el hallazgo clínico, según el cual esta técnica reduce la autorreferenciación de sensaciones y emociones, como dolor y ansiedad.⁵⁷³⁻⁵⁷⁵ Existen recursos comunitarios y en Internet para la práctica de la atención plena.

Hace poco se definió una variante adaptada de TCC fusionada con la atención plena; este tratamiento se denomina *terapia cognitiva basada en la atención plena* o TCAP. La práctica regular de la atención plena es un componente integral de la TCAP. Como en la TCC, la capacidad para detectar pensamientos derivados de una mala adaptación, incluidos los de carácter crítico o evaluador, se aprende, pero con la simple observación de su presencia y el reconocimiento de que tan solo son episodios mentales y no constituyen necesariamente la verdad; el eje, en este caso, no es el cambio de los pensamientos. La TCAP se está aplicando para tratar los trastornos de ansiedad y la depresión y se ha adaptado para tratar los trastornos de la excitación y el deseo y el dolor crónico de la VDP.^{568,569,572,576}

Se han elaborado manuales de tratamiento detallados sobre la TCC y la TCAP para los médicos con versiones separadas para los pacientes; estos manuales proporcionan información suficientemente detallada para que los profesionales que no son de salud mental y los que no son especialistas en medicina sexual proporcionen TCC y TCAP a grupos pequeños de mujeres. Este formato en pequeños grupos es el que sistemáticamente ha arrojado beneficios.⁵⁷⁷

Terapia sexual

La terapia sexual suele centrarse en ejercicios, en los que cada miembro de la pareja da y recibe, por turnos, contactos sensuales y, luego, sexuales, caricias y besos. Al principio, los genitales y las mamas quedan fuera de los límites. La idea de cualquier objetivo o expectativa debe apartarse. Juntos, la pareja y el clínico deciden cuándo incluir las mamas y los genitales. Por último, se puede incluir el coito (o la penetración vaginal con un consolador), pero este no constituye el eje de la terapia.

TABLA 20.15 Tratamiento de los trastornos femeninos del interés sexual y la excitación

Fase problemática del CRS	Detalles del problema de la fase	Opciones de tratamiento
Contexto sexual problemático	Interpersonal	Explique la necesidad habitual de cercanía emocional +/- derivación para asesoramiento
	Del entorno	Explique la necesidad habitual de privacidad, preferencias personales con respecto a lo que le rodea
Estimulación sexual insuficiente	No física, no genital física, genital sin penetración	Dar información, ↑ comunicación sexual, considere la terapia sexual o la derivación
	Factores disuasorios (p. ej., higiene de la pareja, consumo de alcohol)	Información, considere derivación para asesoramiento de la pareja
Problemas del procesamiento de los estímulos	Depresión/distimia	Derive a salud mental
	Enfermedad por fatiga crónica, falta de sueño Demasiado tarde en el día Dolor crónico	Sexo no orientado a objetivos, tratamiento del sueño Explicación Momento en que se toman los fármacos para el dolor, + TCAP para tratamiento del dolor
	Fármacos: opioides, ISRS, IRSN	Considere la vortioxetina, el bupropión, la mirtazapina, la vilazodona
↓ Sensaciones genitales	Sensaciones apagadas o fugaces Comienza con la menopausia	Atención plena (p. ej., exploración del cuerpo) DHEA vaginal, estrógenos vaginales
↓ Excitación sexual mental	La excitación física es demasiado parecida a los sentimientos de ansiedad	TCAP, derivación a salud mental
	Distracciones, «mente ocupada»	Práctica de la atención plena

CRS, ciclo de respuesta sexual; DHEA, deshidroepiandrosterona; IRSN, inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina; TCAP, terapia cognitiva basada en la atención plena.

Resultados de la psicoterapia en la disfunción sexual femenina

Los datos sobre los efectos a largo plazo de la psicoterapia para la disfunción sexual femenina son limitados. Una revisión sistemática y un metaanálisis de los estudios clínicos controlados sobre disfunción sexual femenina y masculina que se publicaron antes de 2009⁵⁷⁸ concluyeron que las intervenciones psicosociales surten efecto en la disfunción sexual. En un metaanálisis más reciente de los 11 estudios registrados de la TCAP en mujeres con disfunción sexual se llegó a la conclusión de que todos los aspectos de la función sexual y el bienestar sexual subjetivo mejoraron de forma significativa durante el tratamiento basado en la atención plena, con tamaños de efecto moderados.⁵⁷⁹

La revisión sistemática revela que las intervenciones más eficaces para las mujeres con una disfunción sexual asociada a cambios hormonales provenientes del tratamiento de un cáncer de mama son las intervenciones psicoeducativas dirigidas a la pareja que incluyen un elemento de terapia sexual.⁵⁸⁰ Las directrices de 2018 de la American Society of Clinical Oncology recomiendan el asesoramiento psicosexual junto con el abordaje de la dispareunia relacionada con la deficiencia de estrógenos.⁵⁸¹

Tratamiento del trastorno orgásmico femenino

El tratamiento se guía por la información detallada sobre las dificultades para alcanzar un alto grado de excitación sexual y para ser libre de dejar que se produzca el orgasmo (tabla 20.16).

Aunque la TCC y el entrenamiento en atención plena se han utilizado en la práctica clínica para tratar a las mujeres con trastorno orgásmico, las investigaciones sobre los resultados son escasas. En un metaanálisis de 2013 se encontraron pruebas del beneficio de la TCC y de la formación en atención plena para la gravedad de los síntomas y la satisfacción sexual en mujeres con disfunción orgásmica.⁵⁷⁸ Hasta la fecha no hay un tratamiento farmacológico para el trastorno orgásmico. En un estudio con criterios de inclusión muy selectivos, se observó

que el sildenafil mejoraba la disfunción orgásmica asociada al uso de ISRS.⁵⁸² En un estudio pequeño, la testosterona transdérmica no mejoró la función sexual en comparación con el placebo, según lo medido con la Sabbatsberg Sexual Self-Rating Scale como resultado primario.⁵⁸³ Las estrategias para tratar el trastorno orgásmico asociado a los antidepresivos comprenden el uso de fármacos que es menos probable que afecten a la función sexual, como la vortioxetina, la vilazodona, la mirtazapina y el bupropión.⁵⁸⁴

Tratamiento del trastorno por dolor genitopélvico/penetración (dispareunia y vaginismo)

El tipo más habitual de dispareunia es la VDP, que afecta a cerca del 12-18% de las mujeres.⁵⁸⁵ La VDP y los demás tipos habituales de dispareunia –derivados de la atrofia vulvovaginal– suelen acompañarse de hipertonía de la musculatura pélvica y contracciones involuntarias reflejas cuando se prevé la penetración. Por eso, en el DSM-5 se fusionan los términos anteriores de *dispareunia* y *vaginismo*. El uso de la ecografía transperineal para la morfometría de la musculatura del suelo pélvico de las mujeres con VDP ha confirmado la existencia de alteraciones, tanto en reposo (p. ej., pequeño hiato del elevador, ángulo anorrectal reducido compatible con hipertonía) como con la contracción máxima. Se cree que estos datos se corresponden con una debilidad y mal control de la musculatura pélvica.⁵⁸⁶ La fisioterapia del suelo pélvico suele ser un componente del tratamiento del dolor sexual (v. tabla 20.7 y fig. 20.10).

Tratamiento de la vestibulodinia provocada

No existe una asociación definitiva entre la VDP y el estado endocrino pero la investigación reciente de la presencia de polimorfismos en el gen de la ciclohidrolasa del trifosfato de guanina (*GCH1*) reviste interés. Los polimorfismos específicos de un solo nucleótido del gen *GCH1* se asocian a una menor sensibilidad dolorosa. Pese a que no

TABLA 20.16 Tratamiento del trastorno orgásmico femenino

Etiología	Tratamiento
Excitación insuficiente	Se trata como el trastorno del interés/excitación sexual
Inducido por antidepresivos	Considere cambiar a vortioxetina, bupropión, mirtazapina, vilazodona
Clítoris «demasiado sensible»	Información sobre los bulbos clitorídeos más profundos, estímulos no genitales, punto G Vibrador en la vulva lejos del clítoris
Necesidad general de tener el control	Derivación a salud mental, el uso del vibrador puede evitar esta dificultad
Tiene orgasmos sola, pero no con una pareja	Fomente la comunicación sexual con la pareja; considere la posibilidad de derivación psicológica con respecto al temor a la intimidad y el miedo a la vulnerabilidad

se ha detectado correlación entre la VDP y el polimorfismo *GCHI* que alivia el dolor, las pacientes con VDP que toman anticonceptivos orales y portan un polimorfismo *GCHI* especificado son más sensibles frente al dolor.⁵⁸⁷ Este hallazgo es compatible con la experiencia clínica, según la cual algunas mujeres con VDP mejoran al retirar los anticonceptivos orales.⁵⁸⁸

Los estudios aleatorizados con fármacos administrados por vía oral y tópica para combatir la VDP, como antidepresivos tricíclicos, anti-epilépticos, lidocaína, fluconazol, cromoglicato y nifedipino, arrojaron resultados analgésicos similares a los del placebo.⁵⁸⁹ La toxina botulínica, fármaco en investigación, se mostró estadísticamente inferior al placebo, a la hora de reducir las molestias sexuales.⁵⁸⁹ Dada la poca utilidad de los tratamientos farmacológicos de la VDP, en estos momentos se fomenta un abordaje biopsicosocial interdisciplinario.^{590,591}

Aunque las mujeres no suelen elegirla, la vestibulectomía quirúrgica puede ser beneficiosa para un pequeño subconjunto de pacientes; sin embargo, hay numerosas exclusiones para ella,⁵⁹² y es beneficiosa principalmente para las mujeres con el trastorno adquirido en vez del de por vida. Otros factores pronósticos que suelen limitar el éxito de la vestibulectomía son la tensión muscular asociada, la alodinia generalizada de los márgenes del introito, la afectación de los orificios de los conductos de Skene, el rechazo a la terapia sexual propuesta, así como la depresión y ansiedad concomitantes. Los factores pronósticos negativos para cualquier modalidad de tratamiento son el asco y la sensibilidad a la contaminación, la erotofobia (tendencia a responder de manera negativa a las señales sexuales) y la coexistencia de depresión y ansiedad.⁵⁹³

Los rasgos de personalidad de las mujeres con VDP, entre ellos la autoevaluación negativa y el temor a una evaluación negativa de los demás, predisponen a autoetiquetarse como una persona situada por debajo de la norma sexual o incluso sin capacidad para la sexualidad. El modelo de estrés del dolor propone que el estrés sexual no solo contribuye a la hipertensión crónica de la musculatura pélvica, sino que, además, mantiene una reactividad acentuada del circuito del dolor con una modulación descendente motivada por la neuroplasticidad.^{589,593-595} La causa de la sensibilización dentro del sistema nervioso no se ha establecido con certeza, pero es probable que sea el estrés interno. Las mujeres con VDP refieren más depresión y ansiedad premórbidas, aparte de perfeccionismo, dependencia de las recompensas, temor a la evaluación negativa, mayor prevalencia de personalidad de tipo D, autoaversión, evitación del daño, hipervigilancia del dolor y timidez, en comparación con las mujeres sin VDP.⁵⁹⁶⁻⁶⁰⁰

Como el trastorno del estado de ánimo se asocia tanto a la VDP, el tratamiento obliga a abordar tanto el dolor como la depresión/ansiedad. Hay pruebas de beneficio sostenido de la TCC.⁶⁰¹ Las ideas

catastróficas, que se pueden corregir con la TCC, son muy frecuentes entre las mujeres con VDP.⁶⁰² La falta de autoaceptación aparente de las mujeres con VDP, que se consideraba un estrés perpetuador del dolor, puede corregirse con la TCAP, pues un componente esencial de esta modalidad es la aceptación. Una breve intervención grupal basada en la atención plena fue más eficaz para reducir tanto el dolor vestibular inducido por un frotis con algodón como las medidas fisiológicas del dolor en comparación con un control en lista de espera.^{572,577} En un estudio de mujeres con VDP, el grupo de TCAP se comparó recientemente con el grupo de TCC, y se encontró un beneficio similar en todos los criterios de valoración secundarios, pero la mejora del dolor por la penetración vaginal registrada después de la TCAP fue mayor que la registrada después de la TCC.

Tratamiento del componente de las contracciones de los músculos pélvicos refleja fóbicas del trastorno de dolor genitopélvico/penetración (vaginismo)

El tono exaltado de la musculatura pélvica, acompañado a menudo de tensión muscular en otros lugares, representa a veces el único signo de la exploración de las mujeres que refieren dispareunia o tentativas dolorosas, e infructuosas, de penetración. El tratamiento, guiado muchas veces por los fisioterapeutas del suelo pélvico, consiste en una desensibilización progresiva y acomodación vaginal progresiva basada en una serie de técnicas de relajación e inserciones vaginales.⁶⁰³ Es preferible evitar el término *dilatadores*, porque las mujeres temen que el tratamiento produzca una distensión (dolorosa) de la vagina. La fisioterapia en la clínica se ha asociado a mejores resultados que las directrices tradicionales para el tratamiento de inserción en el hogar.⁶⁰⁴ Las psicoterapias, incluidas la atención plena y la TCC, suelen utilizarse para reducir la ansiedad.⁶⁰⁵

Tratamiento con testosterona de las mujeres con disfunción sexual

Como ya se comentó antes en este capítulo, no se ha demostrado, ya sea midiendo la concentración sanguínea o los metabolitos de los andrógenos, que las mujeres diagnosticadas de disfunción sexual presenten una carencia de testosterona. Se han efectuado varios estudios aleatorizados de tratamiento con testosterona, la mayoría entre mujeres posmenopáusicas. Estos se efectuaron principalmente en casos de sufrimiento por la disminución del deseo sexual reducido a partir de la menopausia. Los criterios de selección para estos estudios no cumplían los criterios diagnósticos del DSM-IV, TDSH o del recién acuñado TIES del DSM-5.

La primera serie de estudios aleatorizados reveló una mejora estadísticamente significativa del número de episodios sexuales satisfactorios (ESS) entre las mujeres tratadas con testosterona: estos encuentros pasaron de dos a tres al mes a cinco al mes, por término medio, entre las mujeres que recibieron el fármaco activo y hasta a cuatro al mes entre las tratadas con un placebo. La testosterona se administró por vía transdérmica, en forma de parche, con una liberación nominal de 300 µg diarios de testosterona. Las dosis diarias de 150 y de 450 µg no surtieron efecto.⁶⁰⁶ Las concentraciones séricas de testosterona y dihidrotestosterona sobrepasaron los límites altos de la de la concentración diana sérica de estas hormonas en un número significativo de mujeres tratadas con testosterona.⁶⁰⁷ Las que recibieron el fármaco activo experimentaron una mejora adicional de la excitación, placer, orgasmo, autoimagen y capacidad de respuesta en un grado significativamente mayor que las tratadas con el placebo.

Estos estudios con testosterona se centraron, sobre todo, en mujeres con menopausia quirúrgica pero en un estudio con un parche de testosterona, en el que se incluyó a algunas con una menopausia natural,⁶⁰⁸ se obtuvieron resultados similares. En dos estudios con testosterona se reclutó a mujeres con menopausia natural y quirúrgica que no recibían estrógenos. En uno de ellos se advirtió un incremento significativo de los ESS de las que presentaban menopausia natural con el fármaco activo, pero no en el subgrupo menor de mujeres

con menopausia quirúrgica.⁶⁰⁹ Solo 464 de las 814 participantes terminaron el tratamiento, siendo la distribución de las tasas elevadas de abandono la misma en los tres grupos. En un segundo estudio sobre 272 mujeres con menopausia natural, de las que el 73% no recibía ninguna terapia de estrógenos sistémica, se observó un incremento significativo de los ESS.⁶¹⁰

Sobre la base de estos estudios, todos del mismo promotor, en Europa, no en Norteamérica ni en otros países, se ha aprobado el parche transdérmico de testosterona para tratar a las mujeres con menopausia quirúrgica y un deseo sexual disminuido, causante de una molestia persistente, a pesar de una terapia con estrógenos sistémica adecuada. Pese a la aprobación, el parche ya no se utiliza en Europa debido a sus escasas ventas.

A diferencia de los estudios anteriores, en dos grandes ECA de fase III, realizados por otro promotor con 1.172 mujeres posmenopáusicas, la mitad de las cuales estaban recibiendo estrógenos por vía sistémica, no se detectó ningún beneficio de la testosterona por vía transdérmica en forma de gel, en comparación con un placebo.⁶¹¹ Los detalles completos del estudio no se conocen, ya que ninguno de estos dos se ha publicado. Los criterios de selección, un deseo sexual reducido tras la menopausia causante de sufrimiento, se asemejaron a los de los estudios aleatorizados ya comentados; los criterios de evaluación comprendieron el número de ESS al mes y el grado de deseo sexual, medido con un diario.

En un estudio de respuesta a la dosis en mujeres menopáusicas con histerectomía previa con o sin ovariectomía bilateral y con concentraciones bajas de testosterona (testosterona libre < 3,5 pg/ml), se observó que algunos aspectos de la función sexual mejoraban en comparación con el placebo, pero solo en las que recibían dosis semanales de 25 mg de testosterona intramuscular y no dosis de 12,5 mg o inferiores. Todas las dosis del tratamiento aumentaron las concentraciones de testosterona circulante por encima de las de las mujeres con un ciclo regular (la dosis de 25 mg dio lugar a un aumento de 10 y 20 veces de las concentraciones fisiológicas de testosterona total y libre, respectivamente).⁶¹² Incluso con estas dosis, la receptividad sexual, el placer, el orgasmo o los problemas con la función sexual no mejoraron.

Existe muy poca información sobre los efectos de la testosterona para las mujeres premenopáusicas. Según un estudio de 261 que experimentaron la pérdida de la satisfacción sexual previa, el beneficio de la testosterona es mínimo.⁶¹³

En una revisión sistemática se llegó a la conclusión de que las pruebas disponibles actualmente no apoyan la medición de las concentraciones séricas de testosterona en la evaluación de las mujeres con libido baja.⁴¹⁵

Testosterona más un inhibidor de la fosfodiesterasa

Los estudios han comenzado a evaluar la eficacia de una dosis farmacológica de testosterona (0,5 mg por vía sublingual) para mejorar la capacidad de atención dirigida a las señales eróticas en mujeres con un deseo bajo.⁶¹⁴ La testosterona se combinó con sildenafil, un inhibidor de la PDE5, para facilitar la congestión genital. Aquellas mujeres con un sesgo inicial elevado de atención subconsciente hacia las señales eróticas (a juzgar por una versión enmascarada de la tarea emocional de Stroop) no mostraron ningún efecto con esta combinación farmacológica y, de hecho, la testosterona sola *redujo* la atención hacia las citadas señales. Sin embargo, las mujeres con una excitabilidad o sensibilidad iniciales más bajas hacia las señales eróticas experimentaron una mayor congestión genital fisiológica, así como una mejor percepción de las sensaciones genitales y del deseo sexual al contemplar después un vídeo erótico. En estudios recientes de determinación de la dosis se observó que 0,5 mg de testosterona sublingual, pero no 0,25 mg, más 50 mg de sildenafil aumentaban los ESS en comparación con el valor de referencia y en comparación con cualquiera de los fármacos solos. En mujeres con mayor excitación, pero que se consideró que tenían más pensamientos inhibidores, 0,5 mg de testosterona sublingual más 10 mg de bupiriona aumentaron los ESS en comparación con el valor basal y en comparación con cualquiera de los dos fármacos solo.⁶¹⁵ La

seguridad del uso intermitente, aunque temporal, de la testosterona en dosis claramente suprafsiológicas se desconoce totalmente.

Limitaciones de los estudios de tratamiento con testosterona en las mujeres

Una de las mayores limitaciones de los estudios con testosterona realizados hasta la fecha es la población destinataria. En las investigaciones se reclutó a mujeres con un deseo reducido a partir de la menopausia; la mayoría de ellas conservaba la capacidad de excitación y satisfacción sexual, al menos, en algunas ocasiones (50%, por término medio). Así pues, el foco se ha centrado en la ausencia de deseo sexual entre un encuentro sexual y otro. Sin embargo, la investigación confirma que este índice se sitúa dentro del intervalo de la experiencia sexual femenina normal. La mayoría de las 3.250 mujeres multiétnicas de mediana edad de la cohorte SWAN reveló que, pese a obtener una satisfacción sexual moderada o extrema, nunca o muy pocas veces sentían deseo.⁶¹⁶ Según una encuesta *online* efectuada a 3.687 mujeres más jóvenes, se consideró que 1.865 no presentaban ningún signo de disfunción sexual, lo que confirmó su excitación sexual rápida; cerca de un tercio del grupo rara vez o nunca inició una experiencia sexual con una sensación de deseo.⁶¹⁷ Como ya se ha señalado antes en el capítulo, hoy se considera que el modelo de incentivos/motivaciones de la respuesta sexual humana refleja de manera más exacta la experiencia sexual y que el deseo del sexo solo constituye uno de los numerosos motivos o incentivos. Cuando no hay deseo al comienzo del encuentro sexual, este se puede desencadenar junto con la excitación después de una estimulación efectiva.

Se considera que es poco probable que las mujeres que pueden tener experiencias sexuales satisfactorias el 50% de las veces tengan una causa biológica de la disfunción que requiera ningún tratamiento hormonal.⁶¹⁸⁻⁶²⁰ Los estudios indican una mejora en los dominios del deseo y de la respuesta (según cuestionarios sexuales validados), pero el incremento en el grado y la frecuencia del placer y de la excitación experimentados en la actualidad por los sujetos del estudio no necesariamente significan que las mujeres con una ausencia sistemática del placer y de la excitación obtuvieran una mejoría.⁶¹⁸

Se ha criticado el uso de la significación estadística aislada para evaluar la diferencia entre los poderosos efectos del placebo y los fármacos activos en este campo de la disfunción sexual femenina, sobre todo, del deseo bajo.^{621,622} Se ha señalado que los efectos se podrían examinar mejor a la luz del porcentaje de participantes que ya no cumplen los criterios actuales de disfunción sexual.⁶²¹ Como se ha indicado, las mujeres de los estudios con testosterona no fueron reclutadas sobre la base del diagnóstico clínico de disfunción sexual, sino de la confirmación del deseo bajo surgido después de la menopausia, que motivó el sufrimiento.

Riesgos del tratamiento con testosterona

No hay datos sobre la seguridad a largo plazo de este tratamiento; no obstante, la información publicada sobre seguridad de estudios con una duración de hasta 12 meses parece tranquilizadora.⁶²² Existen motivos teóricos para considerar el tratamiento exógeno con testosterona como un factor de riesgo o como un factor protector del cáncer de mama; la testosterona endógena elevada parece comportar un riesgo más alto.^{351,620} El cociente entre la testosterona y los estrógenos endógenos, si aumenta, puede elevar el riesgo de síndrome metabólico y ECV.⁶²³ No obstante, algunos datos indican que una SHBG baja se relaciona con el riesgo de diabetes, síndrome metabólico y ECV.⁶²⁴ En el Melbourne Women's Midlife Health Project, el incremento de peso y el índice de andrógenos libres, no así la testosterona total, predijeron poderosamente el riesgo de ECV.⁶²⁵ Tras un seguimiento de 9 años de la cohorte SWAN, se obtuvieron resultados parecidos.⁶²⁶ En este estudio, el índice de andrógenos libres se asoció de manera positiva con la aparición de obesidad y la SHBG lo hizo de manera negativa. El aumento de peso precedió a los cambios del índice de andrógenos libres y de la SHBG. El grupo de expertos de la Endocrine Society dictaminó que la asociación entre el índice de andrógenos libres, los

factores de riesgo para ECV y el fenotipo del síndrome metabólico es impulsada sobre todo por la obesidad y la SHBG baja, más que por la testosterona.³⁵¹ En un estudio prospectivo muy reciente de mujeres posmenopáusicas, las concentraciones más elevadas de testosterona se asociaron a una mayor incidencia de enfermedad arterial coronaria y de ECV, mientras que las concentraciones más elevadas de estradiol se asociaron a una menor incidencia de enfermedad arterial coronaria.⁶²⁷

En la mayoría de los estudios aleatorizados, el tratamiento con testosterona se administró sobre la base de una terapia de estrógenos simultánea.³⁵¹ Sin embargo, la recomendación actual es que el tratamiento con estrógenos solo se inicie cerca de la menopausia, ya que se ha observado un aumento de las ECV cuando se inicia después de 10 años tras la menopausia.⁶²⁸ Este riesgo no solo limita el uso del tratamiento combinado, sino que, teóricamente, también de la testosterona sola, debido a que se aromatiza a estrógenos.

El grupo de trabajo de la Endocrine Society señaló: 1) los escasos datos de seguridad (mediana de seguimiento de 4 meses, con un intervalo de 6 semanas a 2 años), y 2) los datos de eficacia centrados en mujeres con capacidad de respuesta sexual sin las alteraciones frecuentes asociadas, como depresión, y sin tratamiento antidepressivo. Este grupo de trabajo exigió un metaanálisis de los ECA con testosterona por vía transdérmica; sin embargo, se descartaron los estudios con el gel, ya que solo se han publicado de manera resumida.

Investigación necesaria en el área de la suplementación testosterónica

Se precisan más estudios sobre mujeres con un interés/incentivos sexuales bajos y excitación reducida (y, de manera característica, pocos orgasmos) para conocer la situación clínica prevalente y proceder al diagnóstico del TIES. No obstante, cabe resaltar que en un estudio de 125 mujeres con el TDSH y de 125 sin él, que no se diferenciaban en la actividad androgénica, el 55% de las que presentaban TDSH también cumplían los criterios de TIES.⁶²⁹

Las mujeres diagnosticadas de TIES, en remisión de una depresión, pero tratadas con antidepressivos, y las mujeres que, a pesar del tratamiento, siguen alcanzando una puntuación en el intervalo depresivo, reflejan asimismo la situación clínica. Como la depresión suele abolir la respuesta sexual, se ha constituido en un factor de exclusión en los estudios clínicos, al igual que el uso de antidepressivos; sin embargo, la realidad es que las alteraciones del estado de ánimo y su tratamiento acompañan con frecuencia los síntomas del deseo sexual bajo.⁶²⁹⁻⁶³¹ La depresión no solo representa el factor que, de forma más contundente, se asocia al deseo bajo de mujeres, por otra parte, sanas, sino que también determina, con frecuencia, la presencia de una disfunción sexual, incluso en presencia de otras enfermedades, como la diabetes.¹⁴

Deshidroepiandrosterona oral para la disfunción sexual de mujeres sanas

Se han realizado pequeños estudios con DHEA en mujeres mayores sanas. En una revisión y metaanálisis sistemático de 2014 sobre los beneficios y riesgos del tratamiento sistémico con DHEA de mujeres posmenopáusicas,⁶³² se incluyeron 15 análisis aleatorizados que, en general, comportaban un alto riesgo de sesgo y cuya duración era breve. Desde el punto de vista estadístico, la administración de DHEA mostró una significación marginal sobre el deseo y ninguna otra mejoría significativa. La calidad de la evidencia se consideró baja o moderada, con relación al beneficio, y muy baja con respecto al daño a largo plazo. En una revisión sistemática más inclusiva (38 estudios, pero con 8 de menos de 50 participantes) se descubrieron beneficios en 11 de los estudios, destacando que el beneficio principal fue en mujeres posmenopáusicas.⁶³³ Es importante señalar que el reclutamiento no se centró en las mujeres con un diagnóstico claro de trastorno sexual con o sin concentraciones séricas relativamente bajas de DHEA.^{634,635} Los estudios recientes revelaron que la administración de 50 mg/día

de DHEA era beneficiosa para la disminución de la sensibilidad sexual genital atribuida a los anticonceptivos orales.⁶³⁶

Tratamiento local con deshidroepiandrosterona de la disfunción sexual de mujeres sanas

El tratamiento local vaginal con DHEA se ha aprobado recientemente para las mujeres posmenopáusicas con SGM. Se ha observado que mejora los síntomas vaginales de sequedad y dispareunia, y todos los dominios de la función sexual. Más aún, todos los esteroides, determinados con métodos de espectrometría de masas, permanecieron dentro del intervalo posmenopáusico. En concreto, el ADT-G se mantuvo constante. Esta liberación de hormonas precursoras al tejido diana puede facilitar acciones rigurosamente locales de los estrógenos y de los andrógenos y podría constituir una modalidad preferible para las mujeres que no pueden aspirar a la terapia de estrógenos sistémica, como las que reciben inhibidores de la aromataza por un cáncer de mama y presentan una atrofia vulvovaginal intensa. La experimentación con roedores revela que el efecto beneficioso local de DHEA sobre la sensibilidad sexual genital podría provenir de su potente efecto estimulador de la densidad de fibras nerviosas vaginales.⁶³⁷ El aumento del deseo es interesante, dada la falta de aumento sistémico de la testosterona y el aumento menor de la DHEA sérica. La retroalimentación recuperada del aumento de la respuesta genital puede ser relevante. Sin embargo, una advertencia es que los participantes del estudio se reclutaron teniendo en cuenta los síntomas de SGM, no un diagnóstico de TIES. Cuando parte o toda la disfunción sexual proviene de la pérdida de la recompensa por la pérdida de las sensaciones sexuales genitales +/- no genitales, puede intentarse la DHEA vaginal después de explicar que este uso de un fármaco aprobado es para una indicación no autorizada (v. tabla 20.15).

Terapia de estrógenos para mujeres con disfunción sexual

El tratamiento vaginal local se recomienda para la dispareunia asociada a SGM. El anillo vaginal de Silastic, las cremas vaginales o los comprimidos vaginales mucoadhesivos proporcionan dosis bajas de estrógenos que producen un beneficio similar y tienen una escasa absorción sistémica. El uso de estradiol, en dosis de 10 µg dos veces por semana, y de un anillo estrogénico (anillo de Silastic con estradiol, colocado en la parte alta de la bóveda vaginal) proporciona valores séricos de 4,6 y 8 pg/ml, respectivamente. No suele considerarse necesaria la progesterona para la protección del endometrio. Se están investigando dosis más bajas de estas formulaciones de estrógenos (p. ej., 10 µg en lugar de 100 µg de estradiol en crema, 0,03 mg en lugar de 0,2 mg de estriol en pesarios vaginales) o ya se han aprobado (p. ej., comprimidos vaginales de estradiol de 10 µg en lugar de 25 µg). Si los estrógenos locales no mejoran la dispareunia asociada al SGM, cabe presuponer una VDP asociada.⁶³⁸

Suscita preocupación la posibilidad de un pequeño aumento de los valores séricos de estradiol entre las mujeres que toman inhibidores de la aromataza y usan estrógenos por vía vaginal.⁶³⁹ Se han observado pequeños incrementos del estradiol cuando se utiliza un anillo de estradiol o los comprimidos vaginales más antiguos de 25 µg, pero no con las nuevas cápsulas vaginales de 4 µg y solo el primer día con las cápsulas de 10 µg.⁶⁴⁰ Se ha descubierto que una combinación de 0,03 mg de estriol y lactobacilos es beneficiosa para los síntomas de SGM sin absorción sistémica.⁶⁴¹ En otro estudio reciente de mujeres que recibieron inhibidores de la aromataza, tanto 5 mg de testosterona vaginal tres veces a la semana como un anillo de liberación de estradiol fueron beneficiosos para los signos de atrofia, el interés sexual y la disfunción sexual.⁶⁴² En un pequeño número de pacientes del grupo de testosterona, se produjeron aumentos sostenidos de estradiol y concentraciones elevadas de testosterona inducidas por el

tratamiento. La absorción sistémica de testosterona podría aumentar los estrógenos séricos a través de la aromatización. Previamente, no se había observado un aumento significativo del estradiol a las 4 semanas del uso de testosterona con dosis más bajas (150-300 µg/día).⁶⁴³ La DHEA vaginal se está probando ahora en pacientes con cáncer de mama debido a la ausencia de absorción sistémica de los estrógenos o la testosterona. Las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology incluyen ofrecer DHEA vaginal a las mujeres que toman inhibidores de aromataza que tienen o tuvieron cáncer de mama y que no han respondido al tratamiento anterior.⁵⁸¹ En un estudio de 300 µg de testosterona vaginal nocturna se demostró el beneficio para la dispareunia sin efecto de los estrógenos sobre el índice de maduración o la reducción de signos visibles de SGM y sin aumento de la testosterona o los estrógenos séricos. Se cree que el beneficio se debe solo a la vasodilatación.

Especial interés para las mujeres con antecedentes de cáncer de mama reviste un artículo de 2013 sobre un gel vaginal de ácido hialurónico, que mejoró la dispareunia del 85% de las mujeres, cifra comparable a la de las tratadas con estriol por vía vaginal.⁶⁴⁴

Lubricantes e hidratantes vaginales

Los preparados no hormonales suelen ser la primera opción para las mujeres con y sin antecedentes de tumores sensibles a estrógenos. Otras causas de la disminución de la lubricación son el hipogonadismo hipotalámico, la radiación, las cirugías que no conservan los nervios para el cáncer pélvico y los fármacos, como los anticonceptivos combinados de dosis ultrabajas, los agonistas de GnRH, los antihistamínicos y los anticolinérgicos, así como la lactancia materna o la ausencia de cualquier tipo de excitación sexual. Los lubricantes reducen la fricción y se aplican justo antes de la relación sexual. Los hidratantes también reducen la fricción, pero, además, se utilizan dos o tres veces a la semana para mantener la humedad a largo plazo. El ácido hialurónico puede utilizarse solo o combinado con aloe vera y aceite del árbol del té. Hay algunas pruebas de que el ácido hialurónico puede mejorar los síntomas urinarios del SGM (estos síntomas pueden reducir la motivación sexual). Se comercializan muchas preparaciones, pero muchos médicos recomiendan aceite de coco, que habitualmente no es irritante, es más duradero y barato, y se cree que es bacteriostático y fungistático, pero no es compatible con los preservativos de látex. Los lubricantes a base de agua pueden secarse rápidamente. Pueden contener glicerina (para aumentar la retención de la humedad), que puede facilitar las infecciones por levaduras o las infecciones de transmisión sexual, como el herpes y el VIH, y es posible que fomente la vaginosis bacteriana crónica. Pueden añadirse parabenos para impedir el crecimiento microbiano, pero pueden causar irritación y aumentar el riesgo de transmisión del VIH o del herpes, y estos aditivos tienen una actividad estrógena muy débil. Replens, que contiene un bioadhesivo patentado que se adhiere a las células vaginales y conserva la humedad, se ha estudiado más que la mayoría de los productos, y se ha observado que aumenta la elasticidad, disminuye el pH, y alivia la sequedad y la dispareunia. Los productos con siliconas son adecuados para la piel sensible, no alteran el pH vaginal y son más duraderos, pero son caros y deben lavarse con agua y jabón (además, son extremadamente inflamables). Se recomiendan los lubricantes isoosmolares para preservar la motilidad de los espermatozoides cuando se desea la concepción.

Estrógenos sistémicos

Cuando se precisan estrógenos por vía sistémica para combatir otros síntomas de la menopausia, a veces hay que agregar estrógenos por vía local para la dispareunia. En cambio, ciertas mujeres responden en dosis ultrabajas (0,014 mg/día) de estradiol por vía transdérmica (sistémica) y experimentan una mejora de todos los síntomas menopáusicos, incluida

la dispareunia.⁶⁴⁶ Si la suplementación sistémica mejora el insomnio y la dispareunia, entonces lógicamente la motivación sexual debería aumentar, pero este es un dato que no se ha investigado a fondo. No se han detectado diferencias significativas entre la satisfacción sexual de grupos tratados con estrógenos o placebo en el ensayo Women's Health Initiative.⁶⁴⁷ Sin embargo, la disfunción sexual no resultó el eje fundamental de este estudio; se descartó a las mujeres con síntomas menopáusicos intensos, y los instrumentos utilizados para medir la función sexual no eran los mejores. Los resultados del Kronos Early Estrogen Prevention Study indican que es más probable que la vía transdérmica, en vez de la oral, mejore la función sexual, pero, una vez más, los participantes no se reclutaron teniendo en cuenta la disfunción sexual.⁶⁴⁸

El ospemifeno, el único modulador del receptor de estrógenos aprobado para el SGM, es otra alternativa a los estrógenos. Sus efectos estrogénicos en los tejidos vulvares y vaginales restablecen el índice de maduración, el pH vaginal y la dispareunia.⁶⁴⁹ Sin embargo, no se ha establecido su seguridad teórica en el tejido mamario.

Fármaco aprobado, pero no recomendado, para el antiguo trastorno del deseo sexual hipoactivo del DSM-IV

La flibanserina, un agonista de la 5-HT_{1A} y antagonista de la 5-HT_{2A} estudiado originalmente por su potencial beneficio para la depresión, fue probado por diferentes compañías farmacéuticas y recibió una aprobación limitada de la FDA para el tratamiento del TDSH. Esta aprobación se dio a pesar de que el beneficio fue similar al del placebo y al riesgo de daños graves.⁶⁵⁰ Existen contraindicaciones estrictas para el alcohol y para los fármacos que inhiben CYP3A4, incluidos los anticonceptivos orales y el fluconazol. Los problemas sobre la seguridad comprenden hipotensión, síncope, somnolencia, fatiga y carcinogenia potencial. Los riesgos generales de acontecimientos relacionados con la sedación o la hipotensión fueron del 28,6% con la flibanserina en comparación con el 9,4% con el placebo. Dos metaanálisis recientes se basaron en ECA tanto publicados como no publicados.⁶⁵¹ En los metaanálisis se demostró que la flibanserina produjo un aumento promedio de 0,49 episodios sexuales satisfactorios al mes.⁶⁵² Hubo un aumento de 0,3 (rango, 1,2-6) sobre la subescala de deseo del cuestionario validado, que se consideró que no difería del placebo. Las mujeres que participaron informaron de dos o tres experiencias sexuales satisfactorias al mes como valores iniciales (es decir, las participantes no tenían TIES). Debido tanto a los problemas de seguridad como a la corta duración de los estudios y a la precisión cuestionable del período de 4 semanas, junto con la eficacia marginal, se denegó la aprobación y se recomendó hacer más estudios sobre la seguridad. Sorprendentemente, a pesar de la ausencia de datos adicionales sobre la eficacia, pero con datos que descartaban los efectos sobre la conducción y que evaluaban el aumento de los efectos secundarios del alcohol en 23 hombres y 2 mujeres, el 4 de junio de 2015, un comité asesor de la FDA emitió 18 votos a favor y 6 en contra de aceptar la aprobación de la flibanserina, aunque con reservas. Quince miembros que apoyaron su aprobación declararon su reticencia a hacerlo. En una revisión reciente de los conocimientos científicos sobre la flibanserina hasta la fecha, se cuestionó seriamente su uso, lo que destaca el tenue perfil riesgo-beneficio, junto con las restricciones de la prescripción prohibitivas y la dudosa presencia de trastornos sexuales en las mujeres en que se probó.⁶⁵³

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

21

Endocrinología de la transexualidad

STEPHEN M. ROSENTHAL Y VIN TANGPRICHA

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción, 796

Asistencia a los jóvenes transexuales, 798

Asistencia a los adultos transexuales, 801

Dificultades asistenciales y prioridades para la investigación de jóvenes y adultos transexuales, 805

PUNTOS CLAVE

- Las personas transexuales expresan una identidad sexual que difiere del género implícito por el sexo asignado (registrado) al nacer.
- Es probable que una serie de factores biológicos, ambientales y culturales influyan en la identidad sexual de una persona.
- Los jóvenes con disforia de género deberían ser sometidos a una evaluación realizada por un especialista experto en psiquiatría/sexo para confirmar el diagnóstico y examinar otros problemas psiquiátricos concomitantes.
- Los jóvenes considerados idóneos para iniciar el tratamiento hormonal generalmente comienzan con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina en el estadio 2 de Tanner para detener la pubertad y, en el momento adecuado, inician el tratamiento hormonal de reasignación de género del sexo deseado.
- Las mujeres transexuales con disforia de género confirmada comenzarán con una pauta de estrógenos y antiandrógenos.
- Los hombres transexuales con disforia de sexo confirmada comenzarán el tratamiento con testosterona.
- Actualmente, solo existen datos limitados con respecto a las consecuencias a largo plazo de la inhibición puberal y del uso de hormonas de reasignación de género en los jóvenes transexuales.
- Los riesgos a largo plazo del tratamiento hormonal de reasignación de género son relativamente escasos cuando las concentraciones hormonales permanecen en el intervalo fisiológico; sin embargo, aún se recomienda el seguimiento de posibles acontecimientos adversos hasta que se puedan determinar mejor los riesgos a largo plazo.

Introducción

Durante la última década, se ha producido una creciente sensibilización pública sobre las personas cuya identidad sexual no está alineada con sus caracteres sexuales físicos. Al mismo tiempo, ha aparecido un número creciente de personas transexuales/disconformes con su género que buscan servicios médicos que posibiliten el desarrollo de caracteres sexuales físicos coherentes con su identidad de género confirmada. Este capítulo revisará la terminología/definiciones pertinentes, el diagnóstico y la prevalencia de la disforia de género (DG), las enfermedades psiquiátricas concomitantes, los estudios que arrojan luz sobre los determinantes biológicos de la identidad sexual, los modelos actuales de tratamiento, las dificultades para recibir asistencia y las prioridades de investigación.

Definiciones y diagnóstico de la disforia de género

La terminología y las definiciones utilizadas en este capítulo se resumen en la [tabla 21.1](#).

Prevalencia de la identidad de género disconforme

Según encuestas poblacionales a nivel estatal, un informe de 2017 del Williams Institute of the University of California-Los Angeles School of Law indicó que el 0,6% de los adultos y el 0,7% de los jóvenes estadounidenses de 13 a 17 años se identifican como transexuales.¹ Una reciente revisión internacional comunica que las estimaciones de prevalencia transexual van del 0,5 al 1,3% de los asignados como varones al nacer y del 0,4 al 1,2% de las asignadas como mujeres al nacer, lo que supone una estimación de 25 millones de personas transexuales en todo el mundo.² Cabe destacar que se ha producido una inversión sorprendente en la proporción de sexos de adolescentes con DG, con un predominio de las asignadas como mujeres al nacer en los últimos años.³

Determinantes biológicos de la identidad de género

Han surgido datos convincentes que respaldan el concepto de que la identidad de género no es simplemente un constructo psicosocial; más bien, refleja una compleja interacción de factores biológicos, ambientales

TABLA 21.1 Definiciones de las directrices de la Endocrine Society de 2017

Término	Definición
Cambio de sexo	Se refiere a la intervención terapéutica para los que desean adaptar sus cuerpos al género experimentado mediante hormonas y/o cirugía. También se llama <i>tratamiento de cambio de sexo</i>
Cirugía de cambio de sexo (cirugía de reasignación o confirmación de género)	Estos términos se refieren solo a la parte quirúrgica del tratamiento de reasignación o confirmación de género (cambio de sexo)
Cisgénero	Significa «no transexual»
Disforia de género	Es la angustia y la inquietud que se experimentan si la identidad sexual y el sexo asignado no son completamente congruentes. En 2013, la American Psychiatric Association publicó la quinta edición del <i>Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)</i> , que sustituyó el <i>trastorno de identidad sexual</i> por <i>disforia de género</i> , y cambió los criterios para el diagnóstico
Expresión de género	Se refiere a las manifestaciones externas del género, expresadas a través del nombre, los pronombres, la vestimenta, el corte de cabello, el comportamiento, la voz o las características corporales de una persona. Normalmente, las personas transexuales buscan que su expresión de género se alinee con su identidad sexual, en lugar de su sexo asignado
Identidad sexual/género experimentado	Se refiere al sentido de género interno y profundamente arraigado de una persona. Para las personas transexuales, su identidad sexual no coincide con su sexo asignado al nacer. La mayoría de las personas tienen una identidad sexual de varón o mujer (o niño o niña). Para algunas personas, su identidad sexual no encaja perfectamente en una de esas dos opciones. A diferencia de la expresión de género (por venir), la identidad sexual no es visible para los demás
Incongruencia de género	Este es un término genérico utilizado cuando la identidad sexual y/o la expresión de género difieren de lo que normalmente se asocia con el sexo asignado. La incongruencia de género es también el nombre propuesto de los diagnósticos relacionados con la identidad sexual en la CIE-11. No todas las personas con incongruencia de género tienen disforia de sexo o buscan tratamiento
Mujer transexual (también: transexual femenina, cambio de varón a mujer)	Se refiere a personas asignadas como varones al nacer, pero que se identifican y viven como mujeres
Orientación sexual	Este término describe la atracción física y emocional duradera de una persona hacia otra. La identidad sexual y la orientación sexual no son lo mismo. Con independencia de su identidad sexual, las personas transexuales pueden sentirse atraídas por las mujeres (ginecófilas), atraídas por los varones (andrófilas), ser bisexuales, asexuales o <i>queer</i>
Rol de género	Se refiere a los comportamientos, las actitudes y los rasgos de personalidad que una sociedad (en una cultura y un período histórico dados) indica como masculinos o femeninos y/o que la sociedad asocia o considera típica del papel social del varón o la mujer
Sexo	Se refiere a los atributos que caracterizan la masculinidad o la femineidad biológica. Los atributos mejor conocidos son los genes determinantes del sexo, los cromosomas sexuales, el antígeno H-Y, las gónadas, las hormonas sexuales, los genitales internos y externos, y los caracteres sexuales secundarios
Sexo asignado al nacer	Se refiere al sexo asignado al nacer, habitualmente según la anatomía genital
Sexo biológico, varón o mujer biológico	Estos términos se refieren a los aspectos físicos de la masculinidad y la femineidad. Como estos pueden no ser coherentes entre sí (p. ej., una persona con cromosomas XY puede tener genitales de aspecto femenino), los términos <i>sexo biológico</i> y <i>varón</i> o <i>mujer biológico</i> son imprecisos y deberían evitarse
Transexual	Es un término antiguo que se originó en las comunidades médicas y psicológicas para referirse a personas que han realizado una transición permanente a través de intervenciones médicas o que desean hacerlo
Transgénero	Este es un término genérico para las personas cuya identidad y/o expresión de género difiere de lo que normalmente se asocia con su sexo asignado al nacer. No todas las personas transgénero buscan tratamiento
Transición	Se refiere al proceso durante el cual las personas transexuales cambian sus características físicas, sociales y/o legales coherentes con su identidad sexual confirmada. Los niños prepúberes pueden optar por la transición social
Trastorno de la identidad sexual	Este es el término utilizado para la disforia de sexo/incongruencia de género en versiones anteriores del DSM (v. «Disforia de género»). La Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados, décima edición (CIE-10), todavía utiliza el término para realizar diagnósticos infantiles, pero la próxima CIE-11 ha propuesto utilizar <i>incongruencia de género en la infancia</i>
Tratamiento (hormonal) de reasignación de género	Véase «Cambio de sexo»
Varianza de género	Véase «Incongruencia de género»
Varón transexual (también: transexual masculino, cambio de mujer a varón)	Se refiere a personas asignadas como mujeres al nacer, pero que se identifican y viven como varones

Tomado de Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3869–3903; con autorización de la Endocrine Society.

y culturales. Los estudios que arrojan luz sobre los determinantes biológicos de la identidad sexual provienen principalmente de tres disciplinas biomédicas: genética, endocrinología y neurociencias, cuyos aspectos más destacados se resumen en este capítulo. La intención de centrarse en los fundamentos biológicos de la identidad de género no es tratar como una enfermedad o identificar un mecanismo que pueda ser «reparado». En su lugar, el propósito es subrayar la variación biológica en la identidad de género, que, a su vez, puede eliminar los estigmas de las personas con variantes de género y disminuir las desigualdades de salud para las minorías de género.

Con respecto a la genética, un estudio reciente señala estimaciones de heredabilidad para la identidad de género en el intervalo del 30 al 60%.⁴ Un estudio en gemelos que respalda un papel de los factores genéticos en las consecuencias de la identidad de género demostró una concordancia del 39,1% para lo que anteriormente se llamaba *trastorno de la identidad de género* (según los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, cuarta edición* [DSM-IV]) en 23 parejas de gemelos monocigóticos mujeres y varones, pero ninguna concordancia en 21 parejas de gemelos dicigóticos mujeres y varones del mismo sexo o en 7 parejas de gemelos de sexo contrario.⁵ Varios investigadores han tratado de identificar polimorfismos en genes candidatos específicos (p. ej., el receptor de andrógenos, el receptor de estrógenos y la aromatasa), que pueden ser más frecuentes en personas transexuales en comparación con una población de control de personas que no son transexuales; sin embargo, tales resultados han sido contradictorios y carecen de una potente significación estadística.⁶⁻⁹

Con respecto a las consideraciones endocrinas, debería tenerse en cuenta que la mayoría de las personas transexuales no presentan un trastorno/diferencia de desarrollo sexual (TDS). Sin embargo, los estudios en personas con TDS han informado acerca de nuestro conocimiento sobre el papel que las hormonas (en concreto, los andrógenos prenatales/neonatales iniciales) pueden desempeñar en la aparición de la identidad de género. Por ejemplo, en estudios de personas 46,XX educadas como mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) virilizante producida por mutaciones en el gen *CYP21A2*, se produjo un mayor grado de transexualismo de mujer a varón en comparación con lo que cabría esperar según las estimaciones de prevalencia en una población de control.^{10,11} En un metaanálisis de 250 adultos con esta situación educados como mujer, mientras que casi el 95% aceptaron una identidad de género femenina, el 5,2% comunicaron o bien una identidad sexual masculina o disforia de género.¹¹ Esta tasa es más alta de lo que cabría esperar para una prevalencia transexual del 0,6 al 0,7% en estimaciones recientes de población.¹ En un estudio de personas adultas 46,XX con carencia clásica de 21-hidroxilasa se demostró una relación entre la gravedad de la enfermedad y las consecuencias de la identidad sexual: 3 de los 42 pacientes (7,1%) con la forma de pérdida de sal tenían disforia de género; no se comunicó ninguna disforia de género en las personas menos gravemente afectadas.¹⁰ Un estudio en jóvenes 46,XX con la misma situación encontró que, de 43 personas con HSC virilizante o con pérdida de sal, el 12,8% mostraron una identificación transexual que fue considerada independiente del comportamiento del papel sexual.¹² Por el contrario, no se observó ninguna identificación transexual en un número casi equivalente de personas 46,XY con HSC virilizante debido a mutaciones en el gen *CYP21A2* o en un número casi equivalente de controles (familiares apareados por edad).¹² El papel de los andrógenos prenatales/natales iniciales en la aparición de la identidad de género también viene respaldado por estudios en una serie de diferentes TDS hormonales y distintos de los hormonales, como se revisó recientemente.¹³

Con respecto al cerebro y la identidad de género, algunos estudios en personas transexuales realizados antes del tratamiento hormonal cruzado de reasignación de género han demostrado que algunas estructuras de dimorfismo sexual (tanto la materia gris como la blanca) están más estrechamente alineadas con la identidad de género de una persona que con sus caracteres sexuales físicos.^{14,15} Además, algunos estudios funcionales (p. ej., análisis del flujo sanguíneo hipotalámico en respuesta a compuestos olorosos o estudios de pruebas de imagen cerebrales llevados a cabo durante las tareas de rotación psíquica) han demostrado

que los patrones normalmente observados con un dimorfismo sexual estuvieron más estrechamente alineados con la identidad de género que con los caracteres sexuales físicos, incluso antes del tratamiento hormonal cruzado, tanto en adultos como en adolescentes transexuales.¹⁶⁻¹⁸

Asistencia a los jóvenes transexuales

La disforia de género que o empeora o surge con el inicio de la pubertad física implica una elevada probabilidad de una identidad transexual durante la edad adulta.¹⁹ Dada la complejidad de la disforia de género —y de la adolescencia misma—, resulta esencial que los jóvenes con disforia de género sean sometidos a una evaluación exhaustiva por parte de un especialista experto en psiquiatría/sexualidad. Es importante realizar una evaluación psicodiagnóstica no solo para determinar la presencia o ausencia de disforia de género, sino también para valorar la presencia de otros problemas psiquiátricos que pueden aparecer de forma simultánea. Si bien la mayoría de los niños y adolescentes con disforia de género no padecen una enfermedad psiquiátrica grave subyacente, es importante reconocer que existe una asociación entre la disforia de género y el trastorno del espectro autista.¹⁹⁻²¹

Según la innovadora investigación de Holanda, la asistencia a los jóvenes transexuales ha sido comunicada principalmente por las guías de práctica clínica (GPC) de la Endocrine Society (ES) y las organizaciones copatrocinadoras, y por las normas asistenciales (NA) de la World Professional Association for Transgender Health (WPATH).^{22,23} Estos documentos respaldan el uso de inhibidores puberales en adolescentes con DG con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en el estadio 2 del desarrollo puberal de Tanner (volumen testicular ≥ 4 ml para los asignados como varones al nacer; fase inicial de la gemación mamaria para las asignadas como mujeres al nacer). Considerados tratamientos totalmente reversibles, al pausar la pubertad en este entorno clínico, los agonistas de la GnRH proporcionan más tiempo para la exploración de la identidad de género sin la presión de la evolución puberal continua y evitan la aparición irreversible de los caracteres sexuales secundarios asociados con la pubertad que no están alineados con la identidad de género de la persona. Tales cambios físicos indeseados consisten en una nuez prominente (prominencia laríngea), voz baja, estructura ósea masculina y estatura posiblemente alta en los asignados como varones al nacer; por el contrario, la aparición de las mamas, la constitución femenina y la estatura posiblemente baja en las asignadas como mujeres al nacer.²² En la *tabla 21.2* se describe un protocolo recomendado de referencia y de seguimiento para la

TABLA 21.2 Directrices de la Endocrine Society del protocolo inicial y de seguimiento para la exploración física y el control analítico en niños transexuales durante la inhibición puberal con un agonista de la GnRH

Cada 3-6 meses

Antropometría: talla, peso, talla con el paciente sentado, presión arterial, estadios de Tanner

Cada 6-12 meses

Laboratorio: LH, FSH, E2/T, 25(OH)D

Cada 1-2 años

Densidad ósea con DXA

Edad ósea en una radiografía de la mano izquierda (si está clínicamente indicada)

DXA, absorciometría de doble fotón; E2, estradiol; FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante; 25(OH)D, 25-hidroxivitamina D; T, testosterona.

Tomado de Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3869–3903.

TABLA 21.3 Directrices de la Endocrine Society para la inducción de la pubertad en el género reasignado

Inducción de la pubertad femenina con 17 β -estradiol oral, aumentando la dosis cada 6 meses:

5 μ g/kg/día
10 μ g/kg/día
15 μ g/kg/día
20 μ g/kg/día

Dosis de adulto = 2-6 mg/día

En adolescentes mujeres transexuales pospuberales, la dosis de 17 β -estradiol se puede aumentar más rápidamente:

1 mg/día durante 6 meses
2 mg/día

Inducción de la pubertad femenina con 17 β -estradiol transdérmico, aumentando la dosis cada 6 meses (se coloca un nuevo parche cada 3-5 días):

6,25-12,5 μ g/24 h (se corta un parche de 25 μ g en cuartos, luego en mitades)
25 μ g/24 h
37,5 μ g/24 h

Dosis de adulto = 50-200 μ g/24 h

Para alternativas de una vez a la dosis de adultos, véase la tabla 21.5

Ajuste la dosis de mantenimiento para imitar las concentraciones fisiológicas de estradiol (v. tabla 21.6)

Inducción de la pubertad masculina con ésteres de testosterona aumentando la dosis cada 6 meses (por vía intramuscular o subcutánea):

25 mg/m²/2 semanas (o, si no, la mitad de esta dosis a la semana, o doble la dosis cada 4 semanas)

50 mg/m²/2 semanas
75 mg/m²/2 semanas
100 mg/m²/2 semanas

Dosis de adulto = 100-200 mg cada 2 semanas

En los adolescentes varones transexuales pospuberales, la dosis de ésteres de testosterona se puede aumentar más rápidamente:

75 mg/2 semanas durante 6 meses
125 mg/2 semanas

Para alternativas de una vez a la dosis de adultos, véase la tabla 21.5

Ajuste la dosis de mantenimiento para imitar las concentraciones fisiológicas de testosterona (v. tabla 21.7)

Tomado de Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102:3869-3903; adaptado de Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA, et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:3132-3154.

exploración física y el control analítico durante la inhibición puberal. Si bien los agonistas de la GnRH son la opción preferida para la inhibición puberal, este tratamiento es costoso y, a menudo, inaccesible. Otras opciones para la inhibición puberal son los gestágenos de liberación lenta y por vía oral.^{22,24}

Los adolescentes que continúan cumpliendo con los criterios de incongruencia de género y disforia de sexo pueden solicitar una transición fenotípica con esteroides sexuales. Si bien las recomendaciones específicas por edad para el inicio de los esteroides sexuales en adolescentes con disforia de género no se describen en las NA de la WPATH, la versión más reciente de las GPC de la ES recomiendan iniciar el tratamiento «utilizando una pauta de administración gradualmente creciente una vez que un equipo interdisciplinario de profesionales médicos y de psiquiatría ha confirmado la persistencia de la disforia de sexo/incongruencia de género y suficiente capacidad psiquiátrica para dar el consentimiento informado, que la mayoría de las personas tienen a los 16 años».²² La tabla 21.3 proporciona un protocolo para

TABLA 21.4 Directrices de la Endocrine Society para la exploración física y el control analítico iniciales y de seguimiento en niños transexuales durante la inducción de la pubertad

Cada 3-6 meses

Antropometría: talla, peso, talla con el paciente sentado, presión arterial, estadios de Tanner

Cada 6-12 meses

En varones transexuales: hemoglobina/hematocrito, lípidos, testosterona, 25-hidroxivitamina D

En mujeres transexuales: prolactina, estradiol, 25(OH)D

Cada 1-2 años

Densidad mineral ósea (DMO) con absorciometría de rayos X de doble energía (DXA)

Edad ósea en una radiografía de la mano izquierda (si está clínicamente indicada)

La DMO debería controlarse hasta la edad adulta (hasta la edad de 25-30 años o hasta que se haya alcanzado la masa ósea máxima) Para obtener recomendaciones sobre el seguimiento una vez que se ha completado la inducción puberal, véanse las tablas 21.5 y 21.6

25(OH)D, 25-hidroxivitamina D.

Tomado de Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3869-3903; adaptado de Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA, et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3132-3154.

la inducción de la pubertad en tales adolescentes; la tabla 21.4 ofrece recomendaciones para la exploración física y la evaluación de laboratorio iniciales y de seguimiento durante la inducción de la pubertad.

Un cambio importante en las directrices actuales de la ES es el reconocimiento de que pueden existir razones convincentes para comenzar el tratamiento con hormonas sexuales antes de los 16 años en algunos adolescentes con incongruencia de género y disforia de género.²² Retrasar el tratamiento con hormonas sexuales hasta los 16 años en un adolescente cuya pubertad fue inhibida en el estadio 2 de Tanner no solo podría ser perjudicial para la salud ósea, sino que, también, mantener a alguien suspendido en un estado puberal inicial hasta esta edad podría aislar a la persona de sus semejantes coetáneos, con consecuencias posiblemente negativas para el bienestar emocional.²²

Cuando se inicia la pubertad con dosis gradualmente crecientes de esteroides sexuales, las concentraciones iniciales no serán suficientes para inhibir los esteroides sexuales endógenos. Por lo tanto, en las mujeres transexuales se recomienda continuar el tratamiento con análogos de la GnRH (o un antiandrógeno alternativo) hasta la gonadectomía.²² Dado que algunos adultos jóvenes transexuales pueden optar por no someterse a una gonadectomía, se necesitan estudios a largo plazo para examinar los posibles riesgos del tratamiento prolongado con análogos de la GnRH. En los adolescentes varones transexuales, normalmente el tratamiento con análogos de la GnRH se puede suspender una vez que se han alcanzado las concentraciones de testosterona de los adultos.²² Si se produce una metrorragia, se puede añadir un gestágeno.^{22,25}

Algunos adolescentes transexuales acuden por primera vez a la asistencia sanitaria cuando ya se encuentran en las últimas etapas de la pubertad o son pospuberales. Los varones transexuales pueden ser tratados solo con testosterona; las mujeres transexuales son tratadas con una combinación de estrógenos y un fármaco que inhibe la secreción y/o la acción de la testosterona con protocolos similares a los utilizados en adultos transexuales (v. análisis sobre el tratamiento hormonal en adultos transexuales, más adelante).

Con respecto al tratamiento con estrógenos, se prefiere el 17β-estradiol (transdérmico, oral o parenteral) a los estrógenos conjugados o sintéticos (p. ej., etinilestradiol), ya que las concentraciones de estrógenos conjugados y sintéticos no pueden ser controladas en el suero, y el etinilestradiol se asocia con un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y muerte por causas cardiovasculares en estudios en adultos (v. análisis sobre el tratamiento hormonal en adultos transexuales, más adelante).

Algunos adolescentes transexuales buscan intervenciones quirúrgicas para modificar sus cuerpos más cerca de su identidad sexual. Las directrices actuales de la ES recomiendan que la cirugía genital de reasignación de género que implica una gonadectomía y/o histerectomía no se realice hasta que la paciente haya cumplido al menos 18 años o la mayoría de edad legal en su país.²² Con respecto a la cirugía de mama/mastectomía para varones transexuales, las GPC actuales de la ES señalan que algunos adolescentes pueden plantear esta intervención antes de los 18 años, aunque no existen datos suficientes para recomendar un requisito de edad específico. Más bien, las GPC de la ES recomiendan que los médicos determinen el momento de esta intervención en función del estado de salud física y psíquica del paciente individual.²²

Resultados clínicos de los modelos actuales de tratamiento para jóvenes transexuales y posibles efectos adversos

Resultados clínicos psiquiátricos

Actualmente, solo se dispone de datos limitados de resultados clínicos para respaldar las directrices de la ES y las NA de la WPATH para la asistencia de jóvenes transexuales. Un estudio de Holanda evaluó la salud mental en 55 adolescentes/adultos jóvenes transexuales en tres puntos temporales: antes del inicio del tratamiento con agonistas de la GnRH (edad promedio de 13,6 años), al comienzo del tratamiento hormonal cruzado (edad promedio de 16,7 años) y 1 año después de la cirugía de cambio de sexo (edad promedio de 20,7 años). Tras completar este abordaje de tres etapas de la asistencia, se resolvió la disforia de género, el funcionamiento psicológico general mejoró de forma constante y se observó que una sensación de bienestar, según los resultados de la encuesta normalizada, era igual o mayor que la observada en controles coetáneos de la población general.²⁶ Ninguno de los participantes en el estudio se arrepintió del tratamiento.²⁶

Posibles efectos adversos de los inhibidores de la pubertad en los jóvenes transexuales

Existen posibles efectos adversos de la inhibición de la pubertad con agonistas de la GnRH en los jóvenes transexuales. Los principales riesgos son, entre otros, el deterioro de la densidad mineral ósea (DMO), la afectación de la fertilidad, y efectos poco claros sobre el desarrollo cerebral, el índice de masa corporal (IMC) y la composición corporal, como se revisó recientemente.²⁷

Salud ósea

Con respecto a la salud ósea, un estudio longitudinal de 6 años evaluó la DMO en 34 adolescentes transexuales (15 mujeres transexuales y 19 varones transexuales) al comienzo del tratamiento con agonistas de la GnRH, al inicio del tratamiento hormonal cruzado y a la edad de 22 años, tras una gonadectomía a una edad mínima de 18 años (en ese momento se detuvo el agonista de la GnRH y se continuó el tratamiento hormonal cruzado). Durante el período de estudio de 6 años, se produjo una disminución considerable en los índices Z de la DMO del área de la columna lumbar (en relación con el sexo natal) en las mujeres transexuales, con una tendencia similar en los varones transexuales, lo que indica o bien un retraso en la consecución de la masa ósea máxima o bien una atenuación de la masa ósea máxima propiamente dicha.²⁸ Los autores

reconocieron las posibles limitaciones del estudio, como un número relativamente pequeño de participantes, el uso de dosis relativamente bajas de hormonas durante el período inicial de esa fase del tratamiento y la falta de información sobre las concentraciones de vitamina D, el aporte de calcio alimenticio y el ejercicio con carga, todo lo cual puede influir en la DMO.²⁸ Especialmente durante el tratamiento con agonistas de la GnRH, parecería importante asegurar un aporte suficiente de calcio y vitamina D para fomentar el ejercicio con carga y para controlar de forma sistemática las concentraciones de 25(OH)D.²⁴

Un estudio independiente investigó los marcadores de recambio óseo y la DMO en adolescentes transexuales que fueron sometidos a un tratamiento con agonistas de la GnRH seguido de un tratamiento hormonal cruzado (este último aproximadamente a la edad de 16 años, similar a informes anteriores). En el inicio del estudio, la densidad mineral ósea aparente (DMOA) en la columna lumbar fue menor en las mujeres jóvenes adolescentes transexuales (edad ósea < 15 años) en comparación con los varones jóvenes adolescentes transexuales (edad ósea < 14 años).²⁹ Los marcadores de recambio óseo y los índices Z de la DMOA disminuyeron tras el tratamiento con agonistas de la GnRH en los adolescentes transexuales más jóvenes, mientras que se observó un aumento en la DMOA después de 24 meses de tratamiento hormonal cruzado en los adolescentes transexuales más jóvenes (edad ósea como se señaló anteriormente) y adolescentes transexuales mayores (edad ósea ≥ 15 años en mujeres transexuales y ≥ 14 años en varones transexuales).²⁹

Un estudio de seguimiento de 22 años del primer adolescente con disforia de sexo descrito, tratado inicialmente con un agonista de la GnRH y posteriormente con tratamiento hormonal cruzado, descubrió que la DMO se encontraba en el intervalo normal para ambos sexos cuando se evaluó a los 35 años de edad.³⁰

Fertilidad

Es esencial que un proceso de consentimiento informado y una conversación sobre las implicaciones para la fertilidad precedan a cualquier tratamiento de jóvenes transexuales con inhibidores de la pubertad y/u hormonas sexuales de reasignación de género. Los adolescentes transexuales pueden desear conservar la fertilidad, que de otro modo podría verse alterada si se inhibe la pubertad en una etapa precoz y el paciente posteriormente prosigue la transición física con hormonas sexuales de reasignación de género. La maduración *in vitro* de células germinativas humanas aún no se ha logrado, aunque se han llevado a cabo estudios prometedores en ratones.³¹ Los adolescentes puberales tardíos y completamente puberales tienen la opción de la crioconservación de espermatozoides u óvulos maduros.

Cerebro

Pocos estudios han investigado hasta ahora los posibles efectos adversos de los agonistas de la GnRH sobre el cerebro en adolescentes transexuales. Un estudio transversal en adolescentes con disforia de género tratados con un agonista de la GnRH, en comparación con adolescentes con disforia de género sin tratamiento, no mostró ninguna alteración importante del funcionamiento ejecutivo, un hito del desarrollo que se cree que refleja la activación cerebral prefrontal y que se logra normalmente durante la pubertad.³² Un estudio longitudinal de 28 meses en un solo adolescente transexual puberal sometido a un tratamiento con agonistas de la GnRH comunicó la falta de variación importante en la anisotropía fraccionaria de la sustancia blanca del cerebro, que se cree que es una medida de la maduración cerebral, y una caída de nueve puntos en las pruebas de memoria operativa después de 22 meses de inhibición puberal.³³ Se necesitan más estudios longitudinales para determinar el efecto del tratamiento con agonistas de la GnRH sobre el desarrollo y la función del cerebro en adolescentes transexuales.

Índice de masa corporal y composición corporal

También se ha estudiado el efecto del tratamiento con agonistas de la GnRH de adolescentes transexuales sobre el IMC y la composición corporal. Si bien se han comunicado resultados variables con respecto

al IMC,^{28,34} se informó de una disminución en el porcentaje de masa corporal magra y un aumento en el porcentaje de grasa después de 1 año de tratamiento con un agonista de la GnRH en adolescentes transexuales tanto varones como mujeres.³⁵ En un estudio anterior, 1 de 27 adolescentes tratados con un agonista de la GnRH presentó un notable aumento de peso, aunque el IMC se encontraba por encima del percentil 85 antes del tratamiento.³⁵

Posibles efectos adversos de las hormonas sexuales de reasignación de género en adolescentes transexuales

Hasta ahora, pocos estudios han evaluado los posibles efectos adversos de las hormonas sexuales de reasignación de género en adolescentes transexuales. Un estudio de Holanda en 28 adolescentes mujeres transexuales tratadas sobre todo con dosis gradualmente crecientes de 17 β -estradiol durante 1-3 años no describió ningún cambio en la presión arterial, la puntuación de la desviación estándar del IMC, el porcentaje de masa corporal magra o el porcentaje de grasa (a pesar de la presencia de un modelo femenino deseado de distribución de la grasa). No se observaron alteraciones con la creatinina o con las enzimas hepáticas, y no hubo cambios en el hematocrito o la hemoglobina A_{1c}. Una paciente presentó una hiperprolactinemia, aunque esta se vio en el contexto del tratamiento con dosis altas de etinilestradiol para limitar el crecimiento de la talla.³⁶

Un estudio de EE. UU. evaluó los posibles efectos adversos de las hormonas sexuales de reasignación de género en 116 adolescentes y adultos jóvenes transexuales (44 mujeres transexuales y 72 varones transexuales tratados con 17 β -estradiol o testosterona, respectivamente). Después del tratamiento con 17 β -estradiol, no se comunicaron alteraciones en la presión arterial, el IMC, la hemoglobina/hematocrito, los lípidos, las pruebas funcionales renales y hepáticas, y la prolactina. Tras el tratamiento con testosterona, se produjo un aumento en el IMC y la hemoglobina/hematocrito (3 de 44 pacientes presentaron cifras de hematocrito suprafiológicas) y una disminución en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). No se notificaron alteraciones en la presión arterial, las pruebas funcionales renales y hepáticas, y la hemoglobina A_{1c}.³⁷

Asistencia a los adultos transexuales

Dado que los adultos pueden expresar más claramente su identidad de género y la mayoría de los adultos tienen una identidad de género que es fija, cualquier médico con conocimientos y experiencia para diagnosticar la disforia de género puede abordar y prescribir tratamiento hormonal de reasignación de género en adultos con incongruencia de género/disforia de género (IG/DG). Los endocrinólogos y otros médicos con conocimientos teóricos y prácticos deberían evaluar a las personas con IG/DG para determinar su idoneidad y preparación para el tratamiento hormonal, y deberían servir de enlace entre los psiquiatras y los cirujanos. Los endocrinólogos deberían seguir directrices nacionales/internacionales actualizadas sobre cómo iniciar y controlar el tratamiento hormonal en personas con IG/DG y servir como un recurso para los médicos extrahospitalarios. En algunos casos, puede ser necesario el abordaje simultáneo con un endocrinólogo junto con otro médico prescriptor de hormonas si existen otras enfermedades médicas o psiquiátricas concomitantes.

La visita inicial con un adulto transexual debería constar de una anamnesis de la duración y la gravedad de la disforia de género y una revisión cuidadosa de los problemas médicos crónicos que pueden ser agravados por el tratamiento hormonal. Es importante una evaluación de la estructura de apoyo social y familiar del individuo para determinar si el momento del tratamiento hormonal es adecuado (especialmente si en la actualidad no está viviendo en el papel sexual confirmado) o si es necesario más apoyo social antes de comenzar el tratamiento hormonal. Es importante analizar cualquier antecedente de depresión y evaluar el suicidio, ya que las personas transexuales corren un mayor riesgo.^{38,39} Puede ser necesaria la prescripción de un

antidepresivo o la derivación urgente a un psiquiatra. Por último, el endocrinólogo debería revisar con cuidado el informe proporcionado por el psiquiatra si la persona ya ha estado recibiendo asesoramiento. En los adultos, no es un requisito realizar una derivación a psiquiatría como se indica en las directrices de la ES;²² sin embargo, en los casos en los que la gravedad y la duración de la disforia de género no están del todo claras y en los que pueden existir otros problemas psiquiátricos que afecten a la transición de género, puede resultar útil una derivación a salud mental.

Las visitas de seguimiento con el endocrinólogo deberían centrarse en la respuesta del tratamiento hormonal de reasignación de género sobre la disforia de género y el estado de ánimo del paciente. El endocrinólogo debería continuar evaluando la estructura y el entorno de apoyo social del individuo. También debería ayudar en cualquier asunto legal que surja, como el cambio de nombre o sexo, y la derivación a especialistas quirúrgicos para una cirugía de cambio de sexo cuando sea el momento adecuado.

Se han elaborado protocolos de tratamiento hormonal para imitar las concentraciones de esteroides sexuales (testosterona y estradiol) en el intervalo de referencia esperado para varones y mujeres. Muchos centros de todo el mundo han utilizado diferentes preparados y métodos de administración de hormonas esteroideas sexuales junto con tratamientos complementarios para lograr este objetivo. Con el tiempo, estos protocolos han sido mejorados y adoptados por otros hospitales de todo el mundo. Estos protocolos implican un ajuste cuidadoso de las dosis hormonales según las concentraciones sanguíneas de hormonas esteroideas sexuales hasta que se alcanza una concentración en equilibrio. Las directrices de la ES recomiendan varias pautas posológicas hormonales diferentes que pueden usarse para adultos transexuales (tabla 21.5) y un protocolo para vigilar posibles acontecimientos adversos (tabla 21.6). En general, cuando el tratamiento hormonal se adopta con supervisión médica, los riesgos de acontecimientos adversos son bajos, probablemente debido a la atención cuidadosa para que no exceda las concentraciones suprafiológicas.⁴⁰ Sin embargo, es importante tener en cuenta que el autotratamiento con terapia hormonal sigue siendo frecuente en países donde se pueden obtener hormonas sin receta, especialmente en el mundo en desarrollo.

Tratamiento hormonal de mujeres transexuales

Estrógenos

En el pasado se han utilizado varias formas farmacéuticas de estrógenos, como los estrógenos sintéticos (p. ej., dietilstilbestrol, etinilestradiol), los estrógenos conjugados o el estradiol. Los estrógenos pueden administrarse a través de varias vías de administración, como la oral, la transdérmica o la intramuscular/subcutánea (v. tabla 21.5). Los estudios han demostrado que los estrógenos conjugados y los estrógenos sintéticos se asocian con un mayor riesgo de tromboembolia y, por lo tanto, las directrices de la ES ya no recomiendan su uso.²² Otro problema con los estrógenos conjugados y los estrógenos sintéticos es la imposibilidad de que los médicos midan estos fármacos en la sangre y/o estimen las concentraciones equivalentes de estradiol, lo que afecta a los intentos para evitar la exposición suprafiológica a los estrógenos.

La vía de administración de estrógenos prescrita con más frecuencia y más común es el estradiol oral, debido a su comodidad, coste y perfil de seguridad relativamente aceptable. La dosis de estradiol oral se ajusta a un intervalo de estradiol sérico de 200 a 300 pg/ml.⁴¹ Liang et al.⁴² comunicaron que las dosis de estradiol oral en el intervalo de 2 a 7,5 mg diarios en combinación con espironolactona darán lugar a concentraciones séricas de estradiol entre 50 y 200 pg/ml en mujeres transexuales seguidas en EE. UU. durante más de 3 años. En las mujeres transexuales seguidas en la European Network for the Investigation of Gender Incongruence (ENIGI), se prescriben estrógenos orales a las personas menores de 40 años en una dosis de 4 mg diarios en combinación con acetato de ciproterona; las concentraciones de estradiol alcanzan de 100 a 200 pg/ml.⁴³

TABLA 21.5 Recomendaciones de la Endocrine Society para el tratamiento hormonal en adultos transexuales

MUJERES TRANSEXUALES ^A	
Estrógenos	
Orales	
Estradiol	2-6 mg/día
Transdérmicos	
Parche transdérmico de estradiol (se coloca un nuevo parche cada 3-5 días)	0,025-0,2 mg/día
Parenteral	
Valerato o cipionato de estradiol	5-30 mg i.m. cada 2 semanas 2-10 mg i.m. cada semana
Antiandrógenos	
Espironolactona	100-300 mg/día
Acetato de ciproterona ^B	25-50 mg/día
Agonista de la GnRH	
	3,75 mg s.c. al mes 11,25 mg s.c. cada 3 meses
VARONES TRANSEXUALES	
Testosterona	
Testosterona parenteral	
Enantato o cipionato de testosterona	100-200 mg s.c. (por vía intramuscular) cada 2 semanas o s.c. (por vía subcutánea) un 50% por semana
Undecanoato de testosterona ^C	1.000 mg cada 12 semanas
Testosterona transdérmica	
Gel de testosterona al 1,6% ^D	50-100 mg/día
Parche transdérmico de testosterona	2,5-7,5 mg/día

^AEstrógenos utilizados con o sin antiandrógenos o un agonista de la GnRH.
^BNo disponible en EE. UU.
^C1.000 mg inicialmente seguidos de una inyección a las 6 semanas y luego a intervalos de 12 semanas.
^DEvite la transferencia cutánea a otras personas.

Tomado de Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3869–3903.

Los estrógenos transdérmicos, que se supone que son menos estimulantes que las proteínas protrombóticas, se prefieren en mujeres transexuales mayores de 40 años debido al mayor riesgo de enfermedad tromboembólica.⁴⁴ En Holanda, todas las mujeres transexuales son cambiadas a estrógenos transdérmicos después de los 40 años.⁴⁵ En un consultorio académico de endocrinología en Austria, a 162 mujeres transexuales les prescribieron principalmente 17β-estradiol transdérmico. No encontraron casos de tromboembolia después de un tiempo medio de seguimiento de 64 meses.⁴⁶ Sin embargo, en 676 mujeres transexuales a las que se les recetó estradiol oral seguidas en EE. UU., solo una persona sufrió una tromboembolia después de un tiempo medio de seguimiento de 1,9 años.⁴⁷ Por lo tanto, no está claro en este momento si las formas farmacéuticas orales o transdérmicas

TABLA 21.6 Recomendaciones de la Endocrine Society para el seguimiento de la exploración física y el laboratorio en mujeres transexuales

1. Evalúe a la paciente cada 3 meses en el primer año y luego una o dos veces por año para controlar la aparición de signos adecuados de feminización y reacciones adversas
2. Mida la testosterona y el estradiol séricos cada 3 meses
 - a. Las concentraciones séricas de testosterona deberían ser < 50 ng/dl
 - b. El estradiol sérico no debería exceder el intervalo fisiológico máximo: 100-200 pg/ml
3. Para las personas que toman espironolactona, los electrolitos séricos, especialmente el potasio, deberían ser controlados cada 3 meses en el primer año y, a partir de entonces, anualmente
4. Se recomienda el cribado sistemático de cáncer, como en las personas no transexuales (todos los tejidos presentes)
5. Tenga en cuenta la prueba de densidad mineral ósea al inicio del estudio. En personas con bajo riesgo, el cribado de osteoporosis se debería realizar a los 60 años o en los que no son cumplidores del tratamiento hormonal

Tomado de Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3869–3903.

son igualmente seguras para su uso en mujeres transexuales. No ha habido estudios comparativos directos que hayan investigado estos dos métodos de administración.

Fármacos antiandrógenos

La mayoría de las pautas posológicas de hormonas transfemeninas publicadas implican el uso de un fármaco antiandrógenos en combinación con el tratamiento con estrógenos (v. tabla 21.5). Los fármacos antiandrógenos permiten que el tratamiento con estrógenos provoque la aparición de caracteres sexuales secundarios sin oposición de las acciones de la testosterona y, por lo tanto, se necesita una dosis más baja de estrógenos. Existen tres fármacos antiandrógenos recetados con frecuencia: espironolactona, acetato de ciproterona y agonistas de la GnRH.

La espironolactona se usa con más frecuencia en EE. UU. por su amplia disponibilidad y facilidad de administración. Se toma por vía oral una o dos veces al día en dosis que varían de 100 a 300 mg en total por día (v. tabla 21.5). La espironolactona fue ideada por su antagonismo del receptor de mineralocorticoides y como diurético ahorrador de potasio. Se sabe menos sobre el mecanismo exacto por el que la espironolactona reduce la testosterona, pero es muy apreciada en los varones no transexuales, porque provoca ginecomastia, probablemente debido al antagonismo de los receptores de andrógenos, una mayor eliminación de testosterona, una mayor conversión de testosterona a estradiol y una inhibición directa de la producción de testosterona.^{48,49} Estudios en gran parte retrospectivos realizados en EE. UU. sobre la eficacia de la espironolactona para reducir las concentraciones de testosterona en mujeres transexuales comunican resultados mixtos.^{42,50} Por desgracia, no se ha realizado ningún ensayo prospectivo aleatorizado y comparativo para estudiar pautas posológicas de estrógenos con o sin espironolactona.

En Europa y regiones de Asia, se ha usado con frecuencia el acetato de ciproterona como el fármaco reductor de testosterona. El acetato de ciproterona se toma por vía oral, entre 25 y 50 mg al día. La ciproterona presenta actividad parecida a los gestágenos y disminuye la testosterona al reducir las concentraciones de gonadotropinas. Un estudio reciente en niñas transexuales descubrió que la monoterapia con acetato de ciproterona dio lugar a reducciones de las gonadotropinas y de la testosterona total y libre, que se asociaron con cambios físicos favorables, como menos vello facial y un mayor crecimiento de las mamas.⁵¹ Sin embargo, se han producido algunos problemas recientes relacionados

con el acetato de ciproterona que no se observan con la espironolactona, como una mayor incidencia de hiperprolactinemia y meningiomas.⁵²⁻⁵⁴

En el Reino Unido, los agonistas de la GnRH se usan fundamentalmente para reducir la testosterona en mujeres transexuales.⁵⁵ Estos medicamentos son muy eficaces para reducir las concentraciones de gonadotropinas y de testosterona a valores casi indetectables. Algunas de las limitaciones de los agonistas de la GnRH son el alto coste del tratamiento y la falta de datos a largo plazo con este abordaje.

Inhibidores de la 5 α -reductasa

Los inhibidores de la 5 α -reductasa, como la finasterida o la dutasterida, no se han recomendado habitualmente en mujeres transexuales, ya que no reducen las concentraciones séricas de testosterona y tienen un coste más elevado. Además, han surgido problemas con respecto a un mayor riesgo de disfunción sexual y depresión según lo comunicado en varones no transexuales.⁵⁶⁻⁵⁸ Dado que existe una mayor tasa de depresión y suicidio en la población transexual,^{38,39} estos medicamentos no deberían usarse como antiandrógenos en tratamientos de primera línea. Sin embargo, los inhibidores de la 5 α -reductasa pueden desempeñar un papel en las mujeres transexuales que presentan alopecia androgénica y que no logran una respuesta suficiente a la espironolactona.⁵⁹

Progesterona

Muchas mujeres transexuales solicitan progesterona como parte de su tratamiento hormonal de reasignación de género a pesar de la falta de datos de alta calidad que respalden su uso. Varios sitios web y foros han propuesto que la progesterona puede mejorar el desarrollo mamario y el oscurecimiento areolar según informes anecdóticos. Una encuesta poblacional de más de 100 mujeres transexuales que viven en la ciudad de Nueva York mostró que el 17% de las mujeres transexuales estaban tomando progesterona.⁶⁰ Las directrices de la Endocrine Society no recomiendan el uso de progesterona como parte de un tratamiento hormonal de reasignación de género. Las directrices para la atención primaria y de reasignación de género de personas transexuales y de género no binario del University of California-San Francisco (UCSF) Center of Excellence for Transgender Health mencionan el uso de la progesterona como una opción terapéutica, con la advertencia de que existen datos limitados de alta calidad que respalden su eficacia.⁶¹ Los problemas planteados sobre el uso de la progesterona son, entre otros, datos de mujeres posmenopáusicas no transexuales que indican un mayor riesgo de accidente cerebrovascular cuando se toma progesterona en combinación con estrógenos conjugados.⁶² Actualmente, existen datos insuficientes que respalden el uso de la progesterona para las mujeres transexuales. Los médicos y otros profesionales clínicos deberían analizar los riesgos conocidos de la progesterona con las mujeres transexuales que solicitan tratamiento con progesterona y tomar una decisión compartida sobre si está indicado un intento de progesterona.

Tratamiento hormonal de los hombres transexuales

La principal hormona utilizada para el tratamiento de reasignación de género de los varones transexuales es la testosterona. Los ésteres de testosterona (cipionato o enantato) se pueden administrar por vía intramuscular cada 1-2 semanas o por vía subcutánea semanalmente⁶³ (v. tabla 21.5). En un pequeño estudio retrospectivo de 22 varones transexuales que recibieron testosterona tanto intramuscular como subcutánea en algún momento durante su transición de género, todos prefirieron la administración de testosterona por vía subcutánea.⁶³ El undecanoato de testosterona es una testosterona de acción más prolongada que puede administrarse mediante inyección intramuscular cada 12 semanas y también se tolera bien en los varones transexuales, según lo informado por un estudio prospectivo de 17 varones transexuales en Europa.⁶⁴ Los preparados transdérmicos de testosterona, como geles o parches, también son una opción para el tratamiento de los varones

TABLA 21.7 Recomendaciones de la Endocrine Society para el seguimiento de la exploración física y el laboratorio en varones transexuales

1. Evalúe al paciente cada 3 meses en el primer año y luego una o dos veces al año para controlar la aparición de signos adecuados de virilización y de reacciones adversas
2. Mida la testosterona sérica cada 3 meses hasta que las concentraciones se encuentren en el intervalo fisiológico masculino normal^a:
 - a. Para las inyecciones de enantato/cipionato de testosterona, la concentración de testosterona debería medirse entre medias de las inyecciones. La cifra objetivo es de 400-700 a 400 ng/dl. Si no, mida las concentraciones máxima y mínima para garantizar que los valores permanezcan en el intervalo masculino normal
 - b. Para el undecanoato de testosterona parenteral, la testosterona debería medirse justo antes de la siguiente inyección. Si la cifra es < 400 ng/dl, ajuste el intervalo de administración
 - c. Para la testosterona transdérmica, la concentración de testosterona se puede medir no antes de 1 semana después de la aplicación diaria (al menos 2 h tras la aplicación)
3. Mida el hematocrito o la hemoglobina basal, y cada 3 meses durante el primer año y luego una o dos veces al año. Controle el peso, la presión arterial y los lípidos a intervalos frecuentes
4. El cribado de osteoporosis debería realizarse en los que interrumpen el tratamiento con testosterona, no son cumplidores del tratamiento hormonal o presentan riesgos de disminución de la masa ósea
5. Si existe tejido cervicouterino, vigile según lo recomendado por el American College of Obstetricians and Gynecologists
6. Tras completar la transición hormonal, se puede estudiar la realización de una ovariectomía
7. Realice exploraciones subareolares y periareolares de mamas anuales si se realiza una mastectomía. Si no se realiza una mastectomía, estudie la posibilidad de llevar a cabo mamografías según lo recomendado por la American Cancer Society

^aAdaptado de Lapauw B, Taes Y, Simoens S, et al. Body composition, volumetric and areal bone parameters in male-to-female transsexual persons. *Bone*. 2008;43:1016-1021; Ott J, Kaufmann U, Bentz EK, et al. Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross-sex hormone therapy. *Fertil Steril*. 2010;93:1267-1272.

Tomado de Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:3869-3903.

transexuales. En Europa, pero no en EE. UU., la testosterona está disponible por vía oral como undecanoato de testosterona, que se está llegando a prescribir con menos frecuencia debido a su corta semi-vida, que requiere una pauta posológica de tres a cuatro veces al día.

El objetivo del tratamiento con testosterona es alcanzar las concentraciones séricas de testosterona en el intervalo esperado para los varones no transexuales y estimular la aparición de caracteres sexuales secundarios masculinos, como el aumento del vello corporal y facial, la voz más profunda, una mayor masa muscular y el cese de la menstruación (v. tabla 21.6). La testosterona también reducirá (pero no eliminará por completo) la disforia de género, ya que los cambios físicos se alinearán mejor con la identidad sexual del paciente.

Posibles efectos adversos de las hormonas sexuales de reasignación de género en los adultos transexuales

En general, el tratamiento hormonal de reasignación de género es seguro cuando se prescribe con supervisión médica con seguimiento de las concentraciones de hormonas circulantes para garantizar que estos valores permanezcan en el intervalo fisiológico (tabla 21.7; v. tabla 21.6).⁴⁰ Sin embargo, no ha habido ningún estudio comparativo directo sobre qué preparados hormonales son los más seguros para

utilizar en esta población, y se han identificado mayores riesgos de varias afecciones asociadas con el tratamiento hormonal de reasignación de género que deberían tenerse en cuenta.

Posibles riesgos asociados al tratamiento hormonal de mujeres transexuales

Trombosis venosa y embolia pulmonar

La tromboembolia es la complicación más estudiada y más grave debida al tratamiento hormonal de mujeres transexuales, fundamentalmente de los estrógenos. Los primeros informes encontraron un aumento de 45 veces en la incidencia esperada de trombosis venosa y/o embolia pulmonar en mujeres transexuales holandesas que tomaban principalmente etinilestradiol y acetato de ciproterona.⁴⁴ Tras cambiar la vía del estrógeno oral a transdérmico en mujeres transexuales mayores de 40 años, los riesgos de tromboembolia disminuyeron a 20 veces.⁴⁵ Una revisión más reciente de 10 estudios de cohortes en Europa y Canadá encontró una baja incidencia de tromboembolia en mujeres transexuales con estradiol oral en el intervalo de 2 a 4 mg diarios o estradiol transdérmico de 0,1 a 0,2 mg/día.⁶⁵ Un estudio de cohortes de Austria no encontró ningún episodio tromboembólico en 162 mujeres transexuales seguidas durante una media de 5 años tratadas exclusivamente con estradiol transdérmico, acetato de ciproterona y finasterida, lo que indica una mayor seguridad con formas farmacéuticas transdérmicas de estrógenos. En una revisión sistemática de 23 estudios, que supone 3.231 personas, se encontró una tromboembolia venosa en 56 pacientes y tuvo una prevalencia de entre el 0 y el 5% en los estudios individuales.⁶⁶ Las personas del estudio variaron entre 19 y 44 años, y fueron seguidas entre 3 meses y 41 años. En una cohorte europea de 214 mujeres transexuales, los casos de tromboembolia venosa antes y después del tratamiento hormonal de reasignación de género aumentaron de 9,2 casos a 60,7 casos por 1.000.⁶⁶ En una amplia cohorte con sede en EE. UU. de más de 7.000 mujeres transexuales seguidas en un sistema de contención del gasto sanitario, las tasas de tromboembolia venosa aumentaron a partir de los 5 años posteriores al inicio del tratamiento con estrógenos en comparación con un grupo de referencia de varones y mujeres no transexuales.⁶⁷

Es probable que los estrógenos sean la causa de la mayor incidencia de tromboembolia, dado su mecanismo conocido para promover los factores protrombóticos y los datos de los ensayos clínicos de mujeres no transexuales en tratamiento con estrógenos. Sin embargo, existen otros factores que aumentan el riesgo de tromboembolia en mujeres transexuales, como la forma farmacéutica de los estrógenos, la vía de administración, el estado postoperatorio (especialmente después de una cirugía de cambio de sexo) y la edad.⁶⁵ Las directrices de la ES recomiendan el uso de compuestos de estrógenos que se puedan medir en la sangre y desaconsejan los estrógenos sintéticos o conjugados, que dificultan el seguimiento de las concentraciones sanguíneas.²² Las mujeres transexuales deberían mantener su tratamiento con estrógenos durante un tiempo antes de la cirugía de cambio de sexo, normalmente de 2 a 3 semanas.⁶⁵

Infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares

La mayoría de los estudios de cohortes en mujeres transexuales muestran tasas bajas de infarto de miocardio (IM) o accidentes cerebrovasculares (ACV). En la revisión sistemática de Maraka et al.⁶⁶ solo encontraron 14 IM y 8 ACV en 3.231 pacientes. Sin embargo, en la cohorte europea ENIGI,⁶⁷ los casos de IM y ACV encontrados en mujeres transexuales que inician un tratamiento hormonal de reasignación de género aumentaron de 4,7 a 18,7 y 23,4 por 1.000, respectivamente. En una cohorte de más de 7.000 mujeres transexuales seguidas en EE. UU., los riesgos de un ACV parecen aumentar después de 7 años tras el inicio del tratamiento hormonal, mientras que, por el contrario, no parece producirse un aumento en el IM en comparación con las mujeres y los varones no transexuales. Las directrices de la ES recomiendan que los médicos evalúen el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero

no existen recomendaciones actuales sobre prevención o tratamiento en mujeres transexuales que presentan factores de riesgo.²²

Hipertrigliceridemia

En una revisión sistemática de 29 estudios, el tratamiento hormonal de reasignación de género con estrógenos en mujeres transexuales se asoció con un aumento en las concentraciones de triglicéridos de 31,9 mg/dl (IC del 95%, 3,9-59,9) a los 24 meses sin un aumento importante en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) o HDL durante hasta 24 meses. En mujeres jóvenes transexuales, no se observaron cambios en los triglicéridos, pero se observó un aumento en el colesterol HDL después de 24 meses.⁶⁸ En otro estudio de mujeres jóvenes transexuales, no se observaron cambios en los lípidos después del tratamiento durante hasta 35 meses.³⁷ No se sabe si los cambios en los triglicéridos observados en las mujeres transexuales adultas tienen trascendencia clínica y/o provocan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo.

Hiperprolactinemia

Los primeros informes de prolactinomas que aparecen en mujeres transexuales y estudios en animales que indican que los estrógenos pueden estimular el crecimiento de las células lactótropas llevó a la Endocrine Society a recomendar el cribado de hiperprolactinemia en mujeres transexuales.^{69,70} Sin embargo, en la mayoría de estos casos, las mujeres transexuales también estaban tomando el fármaco antiandrogénico acetato de ciproterona. Defreyne et al. demostraron que las concentraciones de prolactina disminuyeron de forma considerable tras la interrupción del tratamiento con acetato de ciproterona después de una orquiectomía.⁵³ Además, en un estudio realizado en Canadá, las mujeres transexuales a las que se les prescribió acetato de ciproterona presentaron aumentos mucho mayores en la prolactina en comparación con las mujeres transexuales a las que se les recetó espironolactona como fármaco antiandrogénico.⁷¹ Estos estudios señalan que la ciproterona presenta un efecto más estimulante sobre la secreción de prolactina que los estrógenos. De hecho, un reciente estudio en EE. UU., en el que las mujeres transexuales fueron tratadas con estrógenos y espironolactona, no demostró un aumento considerable en las concentraciones de prolactina.⁵⁴

Osteoporosis

El tratamiento suficiente con estrógenos protege contra la osteoporosis en mujeres transexuales. En un estudio inicial de 20 mujeres transexuales, las concentraciones más bajas de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH) (marcadores de suficiencia de estrógenos) se asociaron con una menor tasa de disminución de la densidad mineral ósea en la columna lumbar.⁷² En una cohorte de 231 mujeres transexuales, 1 año de tratamiento hormonal de reasignación de género produjo un aumento importante de la DMO en la columna lumbar y la cadera.⁷³ Una revisión sistemática reciente de 13 estudios que suponen 392 mujeres transexuales encontró que el tratamiento hormonal de reasignación de género se asoció con una mayor DMO lumbar a los 12 y 24 meses.⁷⁴ Sin embargo, a pesar de los efectos positivos del tratamiento hormonal de reasignación de género sobre la densidad ósea, se ha comunicado que las mujeres transexuales presentan una DMO esperada más baja antes del inicio del tratamiento hormonal.⁷⁵ Por lo tanto, el cribado de la DMO puede estar indicado en las mujeres transexuales que presentan factores de riesgo de osteoporosis según lo recomendado por la Endocrine Society.²²

Cáncer de mama

En algunas series de casos se ha comunicado que las mujeres transexuales padecen cáncer de mama, lo que plantea la duda de que el tratamiento hormonal de reasignación de género pueda asociarse con un mayor riesgo de cáncer de mama.⁷⁶ Los datos de la North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) informan de

mayores razones de incidencia proporcionales (PIR) de cáncer de mama en comparación con varones no transexuales (PIR, 20,7; IC del 95%, 15-27,9), pero menores PIR de cáncer de mama en comparación con mujeres no transexuales (PIR, 0,2; IC del 95%, 0,1-0,2). Del mismo modo, en una amplia cohorte de mujeres transexuales de EE. UU. seguidas en Kaiser Permanente, el riesgo de cáncer de mama se encontraba aumentado en comparación con los varones no transexuales, pero era el mismo en comparación con las mujeres no transexuales.⁷⁷

Disfunción hepática

Los primeros informes de las mujeres transexuales holandesas encontraron elevaciones en las enzimas hepáticas en el 10% (88 de 816) de la cohorte iniciada con tratamiento hormonal de reasignación de género. Sin embargo, un tercio de estos casos estaban relacionados con una infección por hepatitis B y alcohol, y otro cuarto fueron solo elevaciones pasajeras que duraron menos de 6 meses. La Endocrine Society recomendó inicialmente la medición habitual de las enzimas hepáticas en mujeres transexuales, pero los posteriores informes mostraron que la mayoría de los cambios en la función hepática debidos al tratamiento hormonal de reasignación de género fueron pasajeros y no provocaron ninguna alteración hepática permanente. Y, por eso, la recomendación para el control sistemático de las enzimas hepáticas fue eliminada en la actualización de las directrices de 2017.^{22,37,78,79}

Posibles riesgos asociados con el tratamiento hormonal transmasculino

Eritrocitosis

El tratamiento de reasignación de género con testosterona en varones transexuales se asocia con frecuencia con aumentos en la masa eritrocítica y el hematocrito debido a la estimulación de la eritropoyetina.⁸⁰ Varios estudios de cohortes de varones transexuales comunican aumentos importantes en la hemoglobina y el hematocrito, pero muy pocos estudios han demostrado graves consecuencias por estos aumentos.⁸¹⁻⁸³ Las directrices de la ES recomiendan mantener el hematocrito por debajo del 55% para evitar que los acontecimientos adversos aumenten por la mayor masa eritrocítica.²² Algunos hospitales han recomendado la reducción de la masa eritrocítica con una sangría por flebotomía, pero no existen ensayos que estudien este abordaje en relación con la mejora de la seguridad.⁵⁰

Hiperlipidemia

Una revisión sistemática reciente encontró que el tratamiento con testosterona en varones transexuales produce un colesterol HDL más bajo, un colesterol LDL más alto y unos triglicéridos más elevados.³⁰ En los niños transexuales, el tratamiento con testosterona también produce un colesterol HDL más bajo y unos triglicéridos más altos durante un período de 2 años.³⁴ Sin embargo, no existen datos suficientes para determinar si este perfil adverso de lípidos ocasiona episodios cardiovasculares agudos a largo plazo. Los datos de una cohorte de

hombres adultos transexuales indican que los riesgos de sufrir un IM no aumentan.⁶⁷ Dados los datos disponibles en las personas de bajo riesgo, no está indicado el tratamiento farmacológico habitual para mejorar los parámetros lipídicos.

Cáncer uterino y cervicouterino

El riesgo de cánceres del aparato reproductor en varones transexuales parece ser comparable al riesgo de las mujeres no transexuales; por lo tanto, las directrices de la ES recomiendan el cribado según los órganos restantes como se recomienda para la población general. En los hombres adultos transexuales que reciben asistencia en el sistema Kaiser Permanente en EE. UU., el riesgo de cáncer de cuello uterino no aumentó en comparación con el de las mujeres no transexuales pareadas.⁷⁷ No se notificaron casos de cáncer uterino.

Dificultades asistenciales y prioridades para la investigación de jóvenes y adultos transexuales

Si bien se han producido notables avances en nuestro conocimiento y abordaje de los jóvenes y adultos transexuales, quedan muchas preguntas. Existen datos limitados de eficacia y seguridad con respecto a los modelos de tratamiento actuales, con datos mínimos disponibles sobre el uso de los agonistas de la GnRH en jóvenes disconformes con el género menores de 12 años, de las hormonas sexuales de reasignación de género en adolescentes menores de 16 años, y riesgos a largo plazo (> 10 años) de enfermedades cardiovasculares y cáncer. También surgen preguntas sobre la dosis y la elección del tratamiento hormonal en adultos mayores transexuales. Además, los agonistas de la GnRH y las hormonas sexuales de reasignación de género son de uso extraoficial para jóvenes y adultos con IG/DG, pueden ser costosos (agonistas de la GnRH y preparados transdérmicos de hormonas, en concreto) y, a menudo, las compañías de seguros se niegan a aceptarlos. Además, si bien en los últimos años han surgido nuevos programas clínicos para la asistencia a jóvenes con incongruencia de género en muchas partes del mundo, todavía existen relativamente pocos programas de este tipo, y los pacientes a menudo tienen que viajar largas distancias para recibir asistencia. Las intervenciones quirúrgicas de cambio de sexo solo se realizan en unos pocos centros y, a menudo, no son una prestación cubierta por el seguro. No se conocen las tasas de éxito y de complicaciones a largo plazo de estas intervenciones. Por último, la formación profesional de los médicos no está disponible de forma generalizada y, a menudo, existen prejuicios y malentendidos. Se necesita más formación y más estudios prospectivos centrados en la seguridad y la eficacia a largo plazo para optimizar la asistencia sanitaria para jóvenes y adultos transexuales.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

SECCIÓN VI

Endocrinología y ciclo vital

Sección VI-A Materno-fetal

- 22. Cambios endocrinos en el embarazo
- 23. Endocrinología del desarrollo fetal

Sección VI-B Infancia

- 24. Trastornos del desarrollo sexual
- 25. Crecimiento normal y alterado en los niños
- 26. Fisiología y trastornos de la pubertad

Sección VI-C Adulto

- 27. Hormonas y deporte
- 28. Endocrinología y envejecimiento

22

Cambios endocrinos en el embarazo

JOSHUA F. NITSCHKE, GLENN D. BRAUNSTEIN Y SARAH L. BERGA

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Desarrollo placentario, 808

Adaptaciones maternas al embarazo, 810

Alteraciones endocrinas maternas, 812

Producción de hormonas placentarias, 815

Endocrinología del embarazo y el parto, 821

Resumen, 824

PUNTOS CLAVE

- El impacto del embarazo sobre el sistema endocrino es profundo y comienza con la producción muy pronto de gonadotropina coriónica humana desde el trofoblasto en el momento de la implantación.
- Los cambios en el metabolismo materno durante el embarazo priman el crecimiento fetal, lo que incluye hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, aumento de los lípidos plasmáticos y un transporte más eficiente de aminoácidos en el plasma.
- El aumento de los depósitos adiposos maternos supone una pequeña fracción de la ganancia de peso de la madre durante el embarazo.
- La farmacocinética y la farmacodinámica de muchos fármacos cambian durante la gestación debido a un aumento del filtrado glomerular y del volumen sanguíneo.
- La demanda cardíaca asociada al embarazo puede originar desestabilización hemodinámica en mujeres con una cardiopatía previa.
- El sexo placentario es el mismo que el fetal, y las diferencias sexuales en las respuestas placentarias a las exposiciones se traducen en diferencias sexuales en los orígenes de desarrollo de la enfermedad adulta.
- Existe un tránsito bidireccional transplacentario universal de células maternas, placentarias y fetales y ácido desoxirribonucleico (ADN). La detección de ADN fetal sin células en la circulación materna facilita un cribado no invasivo de aneuploidía fetal y otras afecciones. El microquimerismo posparto persistente se ha relacionado con endocrinopatías autoinmunitarias más tarde en la vida, tanto en la madre como en sus hijos.

Desarrollo placentario

La placentación normal requiere una serie coordinada de acontecimientos, que empieza con la fertilización. La tasa de fertilización después de tener relaciones sexuales sin protección con regularidad durante un solo ciclo menstrual es del 25 al 30%. Sin embargo, aproximadamente en un tercio de las concepciones se produce un fracaso de la implantación o un aborto espontáneo clínico o subclínico.¹

Durante los primeros 5 días tiene lugar el desarrollo preimplantación dentro de la trompa de Falopio. En este período se produce la división segmentaria del cigoto y, al menos hasta la etapa de ocho células, los blastómeros permanecen totipotenciales. En la etapa de 16 células tiene lugar la diferenciación de las células más internas en la *masa celular interna* y de las células circundantes en el *trofectordermo*. La masa celular interna se desarrolla en el feto y el trofectordermo da lugar a la placenta y las membranas. Alrededor del día 5 o 6 después de la fertilización el blastocisto entra en el útero, pero la implantación no se produce hasta 1-2 días después, una vez que la zona pelúcida ha desaparecido en todo el embrión.²

Desarrollos recientes en el cultivo embrionario durante la fecundación *in vitro* (FIV) han permitido la maduración de embriones en la fase de blastocisto, lo que, a su vez, hace posible una biopsia del trofectordermo. A continuación se analizan las células del trofectordermo en busca de euploidía o aneuploidía y, si se dispone de una sonda adecuada, de trastornos genéticos individuales.³

La implantación es un proceso complejo que implica la aposición de las microvellosidades presentes en las células del trofectordermo con los pinocitos (microvellosidades fusionadas) de las células del endometrio, seguida por la eliminación de líquido entre las células a través de la pinocitosis por las células endometriales, un proceso estimulado por la progesterona.⁴ Durante este tiempo y en las primeras 6-7 semanas de embarazo, la síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo es activada y mantenida por la secreción de gonadotropina coriónica humana (hCG) en las células trofoblásticas. La hCG se detecta por primera vez en el suero materno 6-9 días después de concepción.⁵ La fijación del embrión se refuerza por la expresión de una variedad de moléculas de adhesión, como mucinas, integrinas y trofnina (una proteína de adhesión de la membrana

celular específica de trofoblastos), así como citocinas, factores de crecimiento y diversos factores de transcripción codificados por genes *homeobox*.^{4,6}

Una vez que el trofoblasto se ha unido al endometrio durante la «ventana de implantación» de 6 a 10 días después de la ovulación, el embrión invade el endometrio a través de un proceso complejo en el que participan metaloproteinasas de la matriz y se produce la diferenciación del trofodermo en *citotrofoblastos* o *sincitiotrofoblastos*. Los sincitiotrofoblastos son células multinucleadas formadas por la fusión de citotrofoblastos. Los citotrofoblastos forman una columna de células que invaden el endometrio, forman las vellosidades de anclaje y entran en la vasculatura materna, reemplazando más adelante la capa endotelial de las arteriolas espirales del endometrio y del miometrio por una capa de citotrofoblastos (trofoblastos vasculares).⁷ Este proceso convierte los vasos uterinos de poco volumen y alta resistencia en vasos de gran volumen y baja resistencia, que son esenciales para el crecimiento de la placenta y el feto.⁸ En el sitio de implantación, las células endometriales pasan por un proceso de decidualización, ampliación y aumento de su actividad metabólica, con una mayor producción de inhibidores tisulares o de metaloproteinasas, proteínas de la matriz extracelular, citocinas y factores de crecimiento que regulan la extensión de la invasión del trofoblasto e influyen en la función trofoblástica.^{4,5,9}

Las células trofoblásticas secretan varias proteínas angiogénicas, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), que estimulan el desarrollo de los vasos sanguíneos dentro de las vellosidades.¹⁰ Los sincitiotrofoblastos forman una capa externa de células en las vellosidades coriónicas, entre las células citotrofoblásticas y el espacio sanguíneo materno en la superficie exterior. Solo tres tejidos separan la sangre fetal de la sangre materna: 1) el endotelio de los vasos fetales en las vellosidades; 2) el tejido conjuntivo, y 3) los trofoblastos; esta forma de placentación se conoce como *hemocorial*. Por lo tanto, además de la secreción de hCG, que es responsable de mantener el embarazo temprano; la secreción de progesterona, que es necesaria para la continuación del embarazo después del cambio luteínico-placentario, y la síntesis y secreción de otras hormonas y factores de crecimiento (tabla 22.1), los sincitiotrofoblastos proporcionan el sitio principal para el transporte de oxígeno y nutrientes hasta el feto, y la eliminación de desechos desde él.

Las sustancias se transfieren a través de la placenta por rutas transcelulares que comprenden el transporte mediado por portador (p. ej., inmunoglobulina G a través del receptor Fc γ) y la difusión extracelular simple. La magnitud del paso transplacentario de una hormona de la madre al feto mediante difusión depende de: 1) la tasa del flujo sanguíneo placentario; 2) la concentración materna de la hormona libre o fácilmente dissociable, y 3) el peso molecular, la liposolubilidad, la carga y el grado de degradación metabólica placentaria de la hormona. Se produce transferencia materno fetal de las hormonas de menos de 700 Da, pero la placenta no es permeable a las hormonas de más de 1.200 Da.¹¹

El trofoblasto también ancla la placenta y el feto al útero y ayuda a proteger al feto, que contiene antígenos paternos, del rechazo del sistema inmunitario materno. Esta protección inmunitaria puede estar regulada por las altas concentraciones de progesterona en la interfaz materna del trofoblasto y la expresión por los trofoblastos de un antígeno del complejo de histocompatibilidad, el antígeno leucocítico humano G (HLA-G), que muestra polimorfismo reducido en comparación con otros antígenos HLA principales.¹² La masa del trofoblasto aumenta logarítmicamente en el primer trimestre y después aumenta de forma más gradual durante el resto del embarazo, y se relaciona estrechamente con las concentraciones séricas maternas de lactógeno placentario humano (hPL) y de glucoproteína β_1 específica del embarazo durante todo el embarazo, y de hCG durante el primer trimestre, pero no después.¹³

TABLA 22.1 Productos placentarios

Análogos hipotalámicos

Hormona liberadora de gonadotropina
Hormona liberadora de corticotropina
Urocortina
Somatostatina
Hormona liberadora de hormona del crecimiento
Grelina
Hormona liberadora de tirotrina
Dopamina
Neuropéptido Y
Encefalina

Análogos hipofisarios

Gonadotropina coriónica
Lactógeno placentario
Corticotropina coriónica
 β -endorfina
Hormona estimulante de los melanocitos α
Variante placentaria de la hormona del crecimiento
Oxitocina

Hormonas esteroideas

Estrógenos (estriol, estradiol, estetrol)
Pregnenolona
Progesterona

Otros

Activinas
Inhibinas
Folistatina
Relaxina
Calcitonina
Leptina
Proteína relacionada con la hormona paratiroidea
Eritropoyetina
Renina
Interleucinas
Óxido nítrico
Factor de crecimiento transformante β
Factor de necrosis tumoral α
Factor de crecimiento epidérmico
Factor de crecimiento similar a la insulina 1
Factor de crecimiento similar a la insulina 2
Proteína fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina 1
Factor estimulante de colonias 1
Factor de crecimiento fibroblástico básico
Proteína fijadora de la hormona liberadora de corticotropina
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
Factor de crecimiento endotelial vascular
Endotelina 1
Anadamida (endocannabinoide)
Factor de crecimiento de hepatocitos
Oncomodulina

Diferencias sexuales en la placenta

En la actualidad existe un cuerpo sustancial de fuentes bibliográficas que describen las diferencias fisiológicas entre hombres y mujeres y el modo en que tales diferencias influyen en numerosas afecciones y enfermedades agudas y crónicas. Algunas de estas diferencias sexuales, como las observadas en el tiempo de vida y el riesgo diferencial, y los resultados relacionados con afecciones crónicas, como las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, se han reconocido desde hace décadas. Las investigaciones en curso han puesto de relieve una

lista cada vez más extensa, lo que indica que las diferencias sexuales son la norma, no la excepción. Se aprecian diferencias sexuales en la frecuencia y el modo de presentación, y también en la fisiopatología y la farmacología. Algunos ejemplos de enfermedades y afecciones que muestran diferencias sexuales son lupus eritematoso sistémico, enfermedades tiroideas, osteoporosis, diabetes mellitus, enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia. Las diferencias pueden ser estrictamente biológicas (sexo) o debidas a disparidades socioculturales (género) que interactúan con predilecciones biológicas.¹⁴ Por ejemplo, las mujeres presentan un riesgo mayor de lupus eritematoso sistémico, enfermedades tiroideas y osteoporosis; los hombres, de enfermedades cardiovasculares y esquizofrenia. Además, existen diferencias sexuales en las respuestas a agresiones agudas, como traumatismo, sepsis y cirugía, ante las cuales a menudo las mujeres responden más favorablemente que los hombres.¹⁴⁻¹⁹

Dos determinantes importantes de la fisiopatología de las afecciones y enfermedades son el sexo y la edad. Hoy en día se admite que las diferencias sexuales tienen inicio durante la vida fetal y la primera vida neonatal.²⁰⁻²⁵ Así pues, las diferencias sexuales interactúan con la edad desde la concepción. La epidemiología en torno a la incidencia de estos acontecimientos tan tempranos recibe a menudo el nombre de *orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad* (ODSYE) u *orígenes fetales de la enfermedad en adultos* (OFEA). Las diferencias sexuales en los procesos fundamentales que actúan como mediadores en la embriogénesis y el desarrollo fetal intrauterino apenas empiezan a entenderse. Las agresiones durante la vida intrauterina, como catástrofes naturales, muerte de un miembro de la familia y estado materno de ansiedad o depresión graves, se asocian con un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo (depresión, ansiedad, esquizofrenia y autismo) en los descendientes.²⁶ Un ejemplo epidemiológico clásico es la hambruna que produjo la invasión de los Países Bajos en 1940.²⁷ Las mujeres en su segundo trimestre durante aquella época tuvieron hijos varones, pero no niñas, con un mayor riesgo de esquizofrenia en la edad adulta. En la mayoría de los casos, las hijas son más resilientes, y los hijos más susceptibles, a los efectos negativos de las agresiones gestacionales. Datos recientes apuntan a que en las diferencias sexuales en el riesgo de desarrollo actúan como mediadoras las diferencias sexuales en la respuesta placentaria a las exposiciones y los factores de estrés comunes. A menudo se olvida que, como la placenta procede de la misma masa celular que el embrión, también tiene sexo. Sin embargo, la placenta carece de género, ya que esta idea alude a una construcción sociocultural y a comportamientos en relación con las expectativas y los estereotipos sexuales.

Según se cree, los cromosomas sexuales y los esteroides gonadales desempeñan un papel importante en la mediación de las diferencias sexuales en las respuestas placentarias y fetales a las distintas formas de exposición.²⁸ Los valores de testosterona total y libre son más elevados en los fetos masculinos de lo esperado; sin embargo, también lo son los valores de la hormona sexual estradiol en los femeninos.²⁹ Aun así, la testosterona es un inhibidor más potente de la producción de citocinas en explantes de las placentas femeninas que de las masculinas, lo que parece señalar que los fetos femeninos pueden ser más sensibles a los efectos de la testosterona que los masculinos.²⁸ De hecho, la acción hormonal específica del sexo puede ser la norma, y no limitarse tan solo a los esteroides sexuales.

Además de las diferencias sexuales globales que se han descrito, se han acumulado evidencias que indican que las modificaciones epigenéticas también tienen un papel en la activación de la sensibilidad diferencial entre los sexos a las exposiciones comunes. En el valor basal, las placentas femeninas muestran una mayor expresión de genes de inmunorregulación (*JAK1*, *IL2RB*, *clusterina*, *LTBP*, *CXCL1* e *ILR1L1*), mientras que en las masculinas, los genes placentarios señalados como mediadores de la enfermedad del injerto contra el huésped y la inflamación (*HLA-DQB1*, *HLA-DOA1*, *HCP5*, *NOS1*, *FSTL3*, entre otros) están expresados con más intensidad.³⁰ En conjunto, las diferencias sexuales en la fisiología parecen producir un fenotipo placentario

femenino menos reactivo y masculino de mayor reactividad. De este modo, las placentas femeninas estarían mejor preparadas para proteger al embrión de agresiones durante períodos críticos del desarrollo. La protección suministrada por una placenta femenina se encuentra relacionada con la protección a la morbilidad por premadurez en los neonatos femeninos en comparación con los masculinos.³¹⁻³³

Aunque las diferencias sexuales en los perfiles de expresión génica que impulsan la estructura y la función placentarias se han descrito adecuadamente, los cambios epigenéticos también desempeñan un papel importante. Los estudios que utilizaron el modelo murino establecido de estrés prenatal temprano han identificado ADN metiltransferasas (DNMT)³⁴ y *N*-acetilglucosamina transferasa ligada a O (OGT)^{35,36} como principales candidatos para un papel principal en los cambios epigenéticos. Una función importante de la OGT consiste en estabilizar el potenciador del homólogo zeste 2 (EZH2), una histona H3K27 metiltransferasa que conduce a una represión global de la transcripción. Como la OGT está ligada al cromosoma X y escapa a la inactivación X en la placenta, los valores se duplican en la placenta femenina.^{35,36} Los valores más bajos de OGT en los varones abocarían a un fenotipo globalmente reactivo en la placenta. Una regulación de la expresión más direccionada puede estar mediada por DNMT1, que, junto con la proteína de unión a metilo MeCP2, da lugar a la metilación de ADN y a la represión de genes específicos. La DNMT1 tiene una expresión más elevada en el valor basal en la placenta femenina y aumenta aún más con el estrés materno, pero no sucede así en la masculina.³⁴ De nuevo, este hecho contribuiría a un fenotipo placentario masculino reactivo que podría situar a los fetos varones en mayor riesgo de complicaciones por el estrés de la madre.

Adaptaciones maternas al embarazo

Hasta cierto punto, todos los sistemas orgánicos maternos se alteran en el embarazo. El impacto del embarazo sobre el sistema endocrino es profundo y comienza muy pronto con la producción de hCG en el trofoblasto en la implantación. Los efectos sobre muchos otros sistemas orgánicos son más graduales y pueden aparecer más adelante. Aunque la gran mayoría de estos cambios están regulados hormonalmente, las alteraciones anatómicas causadas por el útero en crecimiento o el aumento fisiológico del volumen sanguíneo afectan a algunos órganos. Es muy importante que el médico comprenda estos cambios cuando trata a mujeres embarazadas, porque muchos hallazgos de la exploración física, los valores de laboratorio y los resultados de las técnicas de imagen que podrían considerarse anormales y un gran problema fuera el embarazo pueden ser normales y tranquilizadores en las mujeres embarazadas.

Adaptaciones fisiológicas

Se espera que el peso aumente en cierta medida durante el embarazo, y es previsible que las mujeres con sobrepeso y obesidad ganen menos peso que las mujeres normales o de bajo peso. La ganancia excesiva de peso gestacional se ha asociado a una serie de resultados adversos neonatales^{37,38} y maternos.³⁹⁻⁴³ Debido a esta relación y a la creciente prevalencia de la obesidad entre las mujeres en edad fértil, el Institute of Medicine (IOM) ha recomendado una serie de directrices actualizadas con respecto al aumento de peso durante el embarazo basadas en el índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo⁴⁴ (tabla 22.2).

En los últimos años, muchos expertos y organizaciones profesionales médicas interesados en la epidemia de obesidad han propuesto subdividir más la obesidad (IMC > 30) en la clase I (IMC 30-34), la clase II (IMC 35-39) y la clase III (IMC ≥ 40).⁴⁵ Las directrices del IOM no matizan más sus recomendaciones para la ganancia de peso según el grado de obesidad, y citan la falta de evidencias con respecto a la ganancia de peso adecuada en las mujeres con un IMC muy alto. Aunque este sistema de clasificación más específico es de gran ayuda para mantener la coherencia en la clasificación de los pacientes en

TABLA 22.2 Ganancia de peso durante el embarazo

IMC antes del embarazo	GANANCIA DE PESO TOTAL		TASAS DE GANANCIA DE PESO
	Rango en kg		SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRES
			Promedio (rango) en kg/semana
Bajo peso (< 18,5 kg/m ²)	12,5-18		0,51 (0,44-0,58)
Peso normal (18,5-24,9 kg/m ²)	11,5-16		0,42 (0,35-0,5)
Sobrepeso (25-29,9 kg/m ²)	7-11,5		0,28 (0,23-0,33)
Obesidad (≥ 30 kg/m ²)	5-9		0,22 (0,17-0,27)

estudios epidemiológicos o clínicos, no es clínicamente significativo, debido a que el impacto de la obesidad sobre la salud materna tiene una relación mucho más lineal de lo que podría indicar el sistema de clasificación más específico. Al igual que el esquema de clasificación del IMC propuesto por el IOM, la subclasificación de la obesidad también agrupa un gran número de pacientes en el extremo superior de la escala (es decir, clase III). En la práctica clínica actual es frecuente encontrar estos pacientes, ya que la prevalencia de mujeres en edad fértil con un IMC superior a 40 es aproximadamente del 7,5% en general y alcanza el 15% en ciertos grupos étnicos.⁴⁶

Es importante recordar que solo una pequeña parte de la ganancia de peso recomendada se debe al aumento de las reservas adiposas maternas. Por ejemplo, en una mujer de peso normal con un aumento de peso de 12,5 kg, 9,25 kg se corresponden a factores distintos de las reservas adiposas maternas (el feto representa alrededor de 3,4 kg; la placenta, 0,65 kg; el líquido amniótico, 0,8 kg; el útero, 1 kg; las mamas, 0,4 kg; la sangre, 1,5 kg, y el líquido extravascular, 1,5 kg).¹⁴ Por lo tanto, el aumento de las reservas adiposas maternas solo representa 3,25 kg. Si se tiene en cuenta el objetivo del aumento de peso en las mujeres con sobrepeso y obesidad (5-9 kg), y se asume que se espera que la mayoría gane 9,25 kg de peso no adiposo durante el embarazo, debería producirse un aumento insignificante y, potencialmente, una disminución de las reservas adiposas en estas mujeres si se siguen las directrices del IOM.

El volumen de la cavidad uterina aumenta de 10 ml en el estado de no embarazo a un promedio de 5 l al final del embarazo, y el flujo sanguíneo a través de la circulación uteroplacentaria llega a 450-650 ml/min, un aumento de alrededor de 10 veces.⁴⁷ Para mantener la perfusión adecuada de la madre y la unidad fetoplacentaria, el volumen sanguíneo sistémico aumenta durante el embarazo, y al final es de un 40 a un 45% superior al del estado de no embarazo. El volumen plasmático aumenta aproximadamente de un 45 a un 50% como consecuencia de la retención de agua y sodio estimulada por la aldosterona. La masa de eritrocitos aumenta alrededor de un 20% debido al incremento de su producción, porque la secreción de eritropoyetina se duplica o se triplica. El efecto neto es una disminución fisiológica del hematocrito de alrededor del 15% al final del embarazo.⁴⁷

El aumento del flujo sanguíneo uterino, aunque es esencial para mantener al feto y la placenta durante el embarazo, conlleva un riesgo de hemorragia grave periparto. La laceración de un vaso durante un parto vaginal puede causar un sangrado excesivo debido a la alta velocidad del flujo sanguíneo en el útero, el cuello del útero y la vagina. La hemorragia puede ser potencialmente mortal si alcanza el retroperitoneo, donde puede acumularse una gran cantidad de sangre antes de que los síntomas indiquen la necesidad de una evaluación y se confirme el diagnóstico. La lesión de una rama de la arteria uterina durante una cesárea puede causar una hemorragia lo suficientemente rápida como para requerir una transfusión de sangre intraoperatoria para reemplazar la pérdida continua de sangre. Por estas razones, en el tercer trimestre generalmente se evitan las cirugías programadas. Por suerte, existen también adaptaciones maternas que aminoran el posible impacto de

estas y de cantidades más típicas de pérdida de sangre. La caída fisiológica del hematocrito durante el embarazo hace que se pierda una masa de eritrocitos menor por un volumen de sangre determinado. Esto permite a las mujeres mantener la capacidad de transportar oxígeno después de perder volúmenes de sangre que causarían fases avanzadas de shock en personas no embarazadas.⁴⁸

El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular (FG) aumentan rápidamente y alcanzan el valor máximo en el segundo trimestre, y el aumento del 50% del aclaramiento de la creatinina hace que disminuya su concentración sérica. Durante el embarazo aumentan las concentraciones del péptido natriurético auricular (ANP), lo que puede ser responsable, en parte, del aumento del flujo sanguíneo renal, la FG, el volumen de orina de 24 h y la natriuresis.⁴⁹ La alteración de los umbrales osmóticos para la liberación de vasopresina y la activación de los centros hipotalámicos de la sed, posiblemente causada por un efecto extragonadal de la hCG, produce una disminución de la osmolalidad sérica de alrededor del 4% (~10 mOsm/kg).⁵⁰

Es importante tener en cuenta el aumento de la FG y el volumen sanguíneo cuando se utilizan fármacos que se eliminan por vía renal para tratar a las mujeres. Muchos fármacos, tanto recetados como de venta libre, se eliminan de esta forma, como aminoglucósidos, β-lactámicos, antivirales, antifúngicos, y bloqueantes de la histamina (H₁ y H₂), entre otros. Es necesario ajustar la dosis de algunos de estos fármacos debido al aumento de la FG durante el embarazo. Los ajustes de la dosis son especialmente importantes en los antiepilépticos, cuya concentración plasmática puede convertirse en subterapéutica si no se controlan y se aumentan progresivamente en el transcurso del embarazo. Aunque no están claras todas las causas de la mayor necesidad de fármacos en el embarazo, es probable que el aumento del volumen de distribución sea un factor que contribuye.⁵¹ Esto también es así para las heparinas de bajo peso molecular, un anticoagulante de elección en el embarazo. Aunque solo una pequeña parte del fármaco se elimina por vía renal, se cree que el aumento de la FG contribuye a la necesidad de dosis mucho más grandes para mantener su eficacia en las mujeres embarazadas.⁵²

La vasculatura uteroplacentaria de alta capacidad y baja resistencia, que en muchos aspectos actúa como una derivación arteriovenosa, provoca varios cambios hemodinámicos. Se cree que las grandes cantidades de estrógenos, progesterona, prostaglandinas y angiotensina presentes durante el embarazo controlan estos cambios. También se produce un aumento de la frecuencia cardíaca de 10 a 15 latidos/min, un aumento del gasto cardíaco del 30 al 50% debido al aumento del volumen sistólico al principio del embarazo y de la frecuencia cardíaca en el tercer trimestre, una disminución de la presión arterial diastólica de 10 a 15 mmHg con poco o ningún cambio en la presión sistólica, y una reducción de alrededor del 20% de la resistencia vascular periférica.⁴⁷

Aunque la mayoría de las mujeres embarazadas puede adaptarse fácilmente a estos aumentos de la demanda cardíaca, en algunas, especialmente las que tienen una enfermedad arterial coronaria o una cardiopatía estructural preexistentes, la presión añadida puede poner en

peligro la salud de la madre y el bebé. A pesar de que las mujeres con antecedentes de infarto de miocardio (IM) con la función ventricular izquierda normal toleran bien el embarazo, no se recomienda que las mujeres con alteraciones hemodinámicas y lesión significativa del ventrículo izquierdo intenten quedarse embarazadas, porque la morbilidad y la mortalidad maternas aumentan notablemente.⁵³ En las mujeres con una cardiopatía estructural, en particular el síndrome de Eisenmenger, el aumento del gasto cardíaco y del volumen sanguíneo puede abrumar a un corazón ya deteriorado y causar arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, pérdida del embarazo y muerte de la madre.⁵⁴

En el embarazo, la resistencia vascular pulmonar se reduce alrededor de un tercio y el volumen corriente pulmonar aumenta aproximadamente un 30%. Esto último, que produce alcalosis respiratoria, que se compensa por el aumento de la excreción de bicarbonato en los riñones, provoca un aumento del 30 al 40% del volumen de ventilación por minuto. No se producen cambios en la frecuencia respiratoria, la capacidad respiratoria máxima, o la capacidad vital forzada o cronometrada. Sin embargo, la reserva espiratoria disminuye aproximadamente un 40% debido a la elevación del diafragma por el útero dilatado.⁴⁷

Aunque estos cambios no aumentan el riesgo de contraer infecciones respiratorias, como la gripe y la neumonía bacteriana, en las mujeres embarazadas, la morbilidad y la mortalidad aumentan notablemente. Esto se observó por última vez en la pandemia de gripe H1N1 de 2009, en la que las mujeres embarazadas representaron el 5% de la mortalidad, pero solo el 1% de la población.⁵⁵ La probabilidad de hospitalización debido a neumonía⁵⁶ también fue mayor en las mujeres embarazadas, pero no parece que tuvieran un riesgo mayor de infección que la población general.⁵⁷

La función del aparato gastrointestinal se altera durante el embarazo. El tiempo de vaciado gástrico no se modifica hasta el parto, cuando se prolonga. La disminución del tono del esfínter esofágico inferior y el desplazamiento del contenido abdominal por el útero grávido producen un aumento marcado del reflujo gastroesofágico. La motilidad intestinal también se reduce, lo que contribuye a las náuseas y los vómitos al principio del embarazo, y al estreñimiento, que es frecuente más adelante. La disminución de la motilidad de la vesícula biliar hace que aumente su volumen y disminuye el vaciado de la bilis después de las comidas, por lo que se produce una bilis más litógena y aumenta el riesgo de coleditiasis durante el embarazo.⁴⁷

Adaptaciones metabólicas

Durante el embarazo se producen numerosos cambios en el metabolismo materno para asegurar que el feto tiene un aporte constante de combustible metabólico durante su desarrollo en el útero. Estos cambios comprenden hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, aumento de los lípidos en el plasma y un transporte más eficaz de los aminoácidos plasmáticos.⁵⁸ Como resultado de estas alteraciones, las necesidades maternas de energía se cubren predominantemente por la lipólisis, lo que permite que la glucosa y otros hidratos de carbono abastezcan las necesidades energéticas del feto. Este cambio en la utilización del combustible materno puede ser conceptualizado como una inanición acelerada. Aunque hay hidratos de carbono fácilmente disponibles en la circulación materna, la resistencia a la insulina reduce la entrada de la glucosa en las células maternas, lo que limita el uso de los hidratos de carbono para obtener energía. Para compensarlo, las células cambian hacia el metabolismo de los lípidos para obtener energía, produciendo concentraciones de cetonas similares a las que se observan después de un ayuno prolongado.⁵⁹ También se cree que el aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) maternas que se produce durante el embarazo^{60,61} es el principal suministro de colesterol para la producción de las hormonas esteroideas en la placenta, ya que aquí la actividad de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa es muy baja, por lo que la capacidad para producir colesterol a partir del acetato *in situ* es limitada.⁶²

Las causas subyacentes del cambio de los combustibles metabólicos durante el embarazo se conocen bien, pero todavía hay lagunas importantes. Está claro que las concentraciones crecientes de hPL y la hormona del crecimiento placentario humana (hPGH) reducen los receptores de insulina y el transporte de glucosa.⁶³ Sin embargo, no se ha investigado a fondo en qué medida el glucagón y el cortisol, que tienen intensos efectos diabetógenos fuera del embarazo, desempeñan una función en este proceso.

Alteraciones endocrinas maternas

Hipófisis

La adenohipófisis se agranda un promedio del 36% durante el embarazo, principalmente debido a un aumento de 10 veces del tamaño y el número de lactótrofos. Este aumento de tamaño incrementa la altura y la convexidad de la hipófisis que se observa en la resonancia magnética (RM). Las cifras de somatótrofos y gonadotrofos se reducen, y no se aprecian cambios en las de corticotrofos o tirótrofos.⁶⁴ El tamaño de la neurohipófisis disminuye durante el embarazo.⁶⁵

El marcado aumento de las concentraciones de estrógenos durante el embarazo aumenta la síntesis y secreción de prolactina, y las concentraciones séricas de prolactina aumentan en paralelo con el agrandamiento de los lactótrofos. Al final del embarazo, la concentración sérica media de prolactina es de 207 ng/ml (rango, 35-600 ng/ml), en comparación con un promedio de 10 ng/ml en las mujeres premenopáusicas, no embarazadas.⁶⁶ También hay prolactina en el líquido amniótico y parece ser principalmente de origen decidual, porque la decidua sintetiza activamente prolactina. Los valores de la prolactina en el líquido amniótico son de 10 a 100 veces mayores que en la circulación materna al principio del embarazo. Las concentraciones séricas de prolactina vuelven a los valores de referencia del estado de no embarazo aproximadamente 7 días después del parto en ausencia de lactancia materna. Con la lactancia materna, estas concentraciones de referencia permanecen elevadas durante varios meses y disminuyen gradualmente; sin embargo, la succión produce un aumento rápido de los valores de la prolactina en 30 min.⁶⁴

Aunque es infrecuente, las mujeres en edad fértil pueden tener tumores hipofisarios. La mayoría se diagnostican antes del embarazo, pero algunos se detectan en el embarazo. El tipo más frecuente de tumor es el prolactinoma, que, como su nombre indica, se debe a un crecimiento excesivo de los lactótrofos. Generalmente, los prolactinomas y otros tumores hipofisarios se clasifican según su tamaño, los de menos de 10 mm de diámetro se denominan *microadenomas* y los de más de 10 mm, *macroadenomas*. El aumento del tamaño de la hipófisis durante el embarazo puede dar lugar a complicaciones en las pacientes con prolactinomas. En un estudio de 352 mujeres con microadenomas no tratados, el 2,3% tuvieron alteraciones visuales; el 4,8%, cefalea, y el 0,6%, diabetes insípida. Las tasas de complicaciones fueron mucho mayores en 144 mujeres con macroadenomas, el 15,3% experimentaron alteraciones visuales, el 15,3%, cefaleas y el 2,14%, diabetes insípida.⁶⁷ En los casos de expansión sintomática del tumor en el embarazo puede utilizarse bromocriptina (un agonista de la dopamina) de forma segura, y en la mayoría de los casos reduce el tamaño y los síntomas del tumor.⁶⁸ La cabergolina, un agonista más selectivo del receptor de dopamina 2 y el tratamiento de elección fuera de embarazo, también parece ser segura, pero hay menos experiencia con este fármaco en el embarazo. En ocasiones es necesaria la resección transfenoidal de la hipófisis si se produce un rápido crecimiento del tumor o los síntomas persisten a pesar del tratamiento con bromocriptina.

Las concentraciones séricas maternas de la hormona del crecimiento (GH) no cambian durante todo el embarazo, aunque sí lo hace el origen de la GH inmunorreactiva debido a la producción placentaria de la hormona. La relaxina, secretada por el cuerpo lúteo del embarazo, y los estrógenos estimulan la secreción de GH al principio del embarazo.⁶⁹

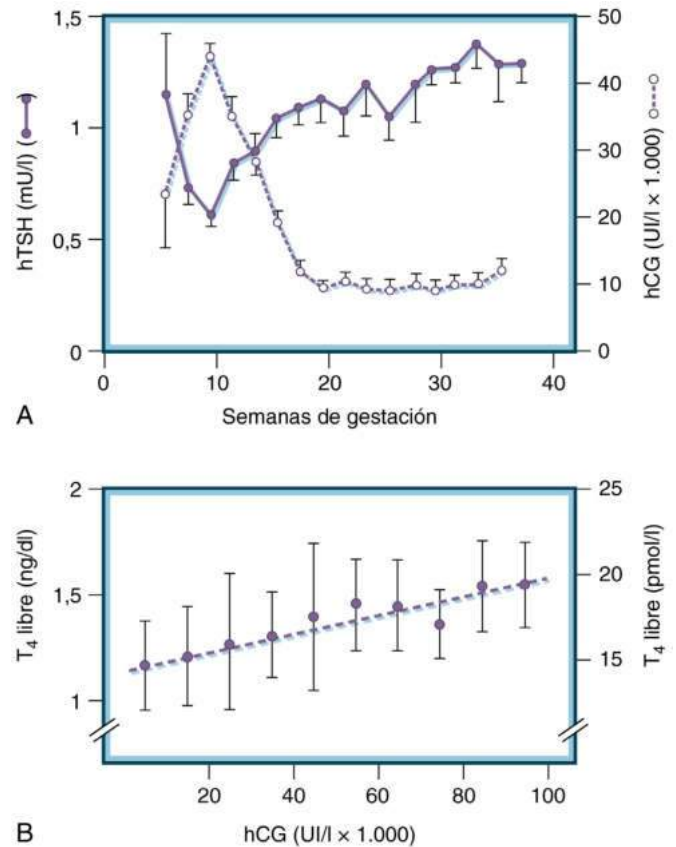
La GH hipofisaria se conoce como GH1 o hGH-N; su ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y la secreción de GH1 disminuyen después de la semana 25 de embarazo y, desde el cuarto mes de gestación, el sincitiotrofoblasto de la placenta secreta una variante de la GH (denominada GH2 o hGH-V) en un patrón no pulsátil. En consonancia con las diferentes fuentes de GH durante la primera y la segunda mitades del embarazo, la respuesta de la GH a los estímulos provocadores difiere en cada mitad. La prueba de hipoglucemia con insulina o la infusión de arginina producen un aumento de la respuesta de la GH durante la primera mitad de la gestación y una disminución durante la segunda mitad, en comparación con la respuesta en las mujeres no embarazadas.⁶⁴

Las concentraciones séricas maternas del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) son elevadas durante la segunda mitad del embarazo, probablemente por el efecto combinado de la variante placentaria de la GH y el hPL, que está relacionado evolutivamente con la GH y la prolactina. El hPL tiene actividad biológica somatotropa, y su concentración en suero aumenta durante el embarazo, en paralelo con la del IGF-1.⁷⁰ Es probable que la supresión de la síntesis y la secreción de GH1 esté causada por las altas concentraciones de IGF-1, que al final del embarazo son cinco veces superiores a las de las mujeres no embarazadas.⁷¹

Aunque la placenta sintetiza y secreta hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) biológicamente activa, durante el embarazo disminuye la producción de gonadotropina hipofisaria, como se aprecia por la marcada reducción de la inmunoreactividad de la gonadotropina en los gonadótropos desde la décima semana de gestación y por una disminución de las concentraciones séricas de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del foliculo (FSH).⁶⁴ Probablemente, la supresión esté regulada por las concentraciones sanguíneas elevadas de las hormonas esteroideas sexuales placentarias y ováricas, y por la producción de inhibina en la placenta. La supresión es incompleta, ya que la administración de GnRH exógena hace que se liberen gonadotropinas, aunque la respuesta está atenuada en comparación con la de las mujeres no embarazadas, y no vuelve a la normalidad hasta 1 mes después del parto.⁷¹

Las concentraciones medias de la hormona estimulante de la tiroides humana (tirotropina o hTSH) son significativamente más bajas durante el primer trimestre que en el segundo y tercer trimestres del embarazo o en el estado de no embarazo.⁷² Gran parte de esta disminución temprana puede explicarse por la actividad tirotrópica intrínseca de la hCG. El nadir en la TSH en el suero materno corresponde a la concentración máxima de hCG 10-12 semanas después del último período menstrual, lo que revela una relación recíproca entre el aumento de los valores de hCG y el descenso de las concentraciones de hTSH^{72,73} (fig. 22.1A). Valores más altos de hCG se asocian con elevación de los de T_4 (fig. 22.1B). A pesar de que la hTSH media es más baja al principio del embarazo, la respuesta de la hTSH a la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) exógena es normal.⁶⁴

Las concentraciones maternas de hormona adrenocorticotropa (ACTH o corticotropina) aumentan durante el embarazo, y cuadruplican los valores del estado de no embarazo entre las semanas 7 y 10 de gestación. Además, se produce un aumento gradual en las semanas 33 a 37, en las que se observa un aumento de cinco veces sobre los valores promedio antes del embarazo, seguido de una caída del 50% justo antes del parto y un marcado incremento de 15 veces durante el estrés del parto.⁷⁴ La concentración de ACTH vuelve al valor previo al embarazo en las 24 h siguientes al parto. La hipófisis y la placenta son fuentes de ACTH circulante durante el embarazo, y la hormona liberadora de corticotropina (CRH) exógena estimula la liberación de ACTH en ambos tejidos de forma dependiente de la dosis.⁴⁷ La CRH biológicamente activa se sintetiza y se secreta en la placenta y, en menor medida, en las membranas deciduales y fetales, pero a diferencia del efecto inhibitorio sobre la CRH hipofisaria, los glucocorticoides estimulan la expresión de la CRH placentaria.⁷⁵



• **Figura 22.1 A.** Concentraciones séricas de hormona estimulante de la tiroides (hTSH, círculos sólidos) y gonadotropina coriónica humana (hCG, círculos huecos) a lo largo del embarazo. Entre las semanas 8 y 14 de gestación existe una correlación negativa significativa entre las concentraciones individuales de hTSH y de hCG ($p < 0,001$). Cada punto representa la media (\pm error estándar). **B.** Regresión lineal de las concentraciones séricas maternas de tiroxina libre (T_4) y hCG durante la primera mitad de la gestación ($p < 0,001$). (Tomado de Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:276-287.)

La relación entre la CRH y la ACTH se altera durante el embarazo. Aunque sería de esperar que la CRH biológicamente activa estimulase la producción de ACTH, los patrones cualitativos de la producción de CRH, que muestran un aumento exponencial durante el sexto mes de gestación, y de la secreción de ACTH, que muestran un aumento más gradual durante el embarazo, son muy diferentes. La falta de una correlación significativa entre la CRH y la ACTH en el plasma materno durante el embarazo indica que existen factores, como las concentraciones séricas maternas elevadas de cortisol libre, que pueden regular la respuesta a la CRH. El ritmo circadiano y la capacidad para responder al estrés se mantienen durante todo el embarazo; sin embargo, la respuesta de la ACTH a la CRH exógena se atenúa en el tercer trimestre, mientras que la capacidad de respuesta a la vasopresina se mantiene, lo que indica que el aumento de la CRH en el suero materno regula hacia abajo la capacidad de respuesta a la CRH.⁷⁴

Las concentraciones séricas maternas de hormona antiidiurética (ADH) son similares a las de las mujeres no embarazadas. Sin embargo, durante el embarazo se produce un aumento de la síntesis de ADH que se compensa por el aumento de la depuración metabólica de la hormona a través de la destrucción por una cisteína aminopeptidasa derivada del trofoblasto (es decir, vasopresinasa), que aumenta a lo largo del embarazo en paralelo con el aumento de la masa trofoblástica.^{76,77} El punto de referencia osmolar para la sed disminuye, y la liberación de ADH está relacionada con una disminución de la osmolalidad del

plasma promedio de 10 mOsm/kg durante el embarazo, lo que posiblemente refleja un efecto extra gonadotrópico de la hCG.⁴⁸ Teniendo en cuenta la disminución del punto de referencia, la respuesta de la ADH a la deshidratación y la sobrecarga hídrica es normal.

Las concentraciones de oxitocina aumentan progresivamente en la sangre materna y en paralelo al aumento de los valores séricos maternos de estradiol y progesterona. Las concentraciones se incrementan aún más con la dilatación cervical y la distensión vaginal durante el parto, lo que estimula la contracción del músculo liso uterino y facilita la expulsión del feto.⁷⁸ Los receptores de oxitocina también aumentan durante el embarazo, lo que da lugar a un aumento de 100 veces de la unión de la oxitocina en el miometrio al final del embarazo.⁷⁹

Glándula tiroidea

La glándula tiroidea se agranda un promedio del 18% durante el embarazo.⁷² Este agrandamiento se asocia a un aumento del tamaño de los folículos con una mayor cantidad de coloide y al aumento del volumen sanguíneo, y puede ser una respuesta al efecto tirótopo de la hCG y la hCG-asialo, lo que puede explicar parte del aumento de las concentraciones séricas de tiroglobulina que se produce en el embarazo. Aunque está clínicamente contraindicado, la evidencia experimental indica que el aumento de la captación de yodo (¹³¹I) por la glándula tiroidea de la madre refleja los efectos combinados de la estimulación de la hCG y la disminución de las concentraciones sanguíneas de yoduro por el aumento de su depuración renal.⁷²

El aumento de las concentraciones de estrógenos durante el embarazo produce un aumento de la síntesis hepática de globulina fijadora de tiroxina (TBG) y de la sialilación de la TBG, lo que disminuye su tasa de depuración metabólica.⁷³ Los resultados son la duplicación de la TBG y el aumento de las concentraciones de tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃) totales en el suero materno durante el embarazo,⁷³ mientras que en la mayor parte de la gestación las concentraciones de T₄ libre y de T₃ libre permanecen normales. No hay cambios significativos en los valores de la prealbúmina fijadora de tiroxina, pero las concentraciones de albúmina disminuyen debido al aumento del volumen vascular.

Aunque el hipertiroidismo es más bien inusual, el hipotiroidismo es relativamente frecuente en las mujeres en edad fértil. En el manejo de un embarazo complicado por hipotiroidismo es importante tener en cuenta que la mujer embarazada es la fuente de T₄ y T₃ para el feto durante el primer trimestre. Como resultado, las necesidades maternas de la terapia hormonal sustitutiva tiroidea aumentan ya en la quinta semana de gestación y suelen estabilizarse en el segundo trimestre, pero en muchas pacientes siguen aumentando hasta bien entrado el tercer trimestre. Es necesario incrementar la dosis en el 50-85% de las mujeres, y la dosis total puede aumentarse hasta un 50%.^{80,81} Por lo tanto, en las mujeres con hipotiroidismo preexistente es necesario comprobar la función tiroidea en la primera visita prenatal para determinar si es necesario aumentar la terapia hormonal sustitutiva. Como alternativa, la dosis puede incrementarse empíricamente cuando se confirma el embarazo, antes de cualquier evaluación analítica de la función tiroidea.⁸² Se recomienda el seguimiento intermitente cada 4-8 semanas a lo largo de todo el embarazo para asegurarse de que la restitución sigue siendo adecuada cuando la gestación avanza. La detección sistemática habitual en el embarazo para el hipotiroidismo no diagnosticado es controvertida y actualmente no está respaldada por la American Thyroid Association (ATA), el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ni la Endocrine Society.⁸³⁻⁸⁵ En cambio, se ha adoptado un enfoque de detección selectiva basado en los factores de riesgo, como antecedentes familiares o personales de enfermedad tiroidea, radiación previa de la cabeza o el cuello, obesidad mórbida o edad superior a 30 años.

Glándulas paratiroides

Durante el embarazo, se transfieren aproximadamente 30 g de calcio desde el compartimento materno al feto, la mayor parte durante el

último trimestre. Las concentraciones séricas maternas totales de calcio disminuyen durante el embarazo, con un nadir en las semanas 28 a 32 relacionado con la disminución de los valores de albúmina que acompaña al aumento del volumen vascular. Sin embargo, en realidad, las concentraciones de calcio total corregido según la albúmina y de calcio ionizado aumentan ligeramente por encima de ese valor del estado de no embarazo.⁸⁶ La tasa de excreción urinaria de calcio aumenta en paralelo con el aumento de la filtración glomerular, y la absorción intestinal de calcio se duplica.⁸⁶

Aunque algunos estudios indican que la hormona paratiroidea (PTH) aumenta durante el embarazo, las mediciones de las concentraciones de PTH intacta mediante ensayos inmunométricos de dos sitios demuestran que están dentro del rango normal del estado de no embarazo durante toda la gestación. Por el contrario, las concentraciones circulantes de la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) aumentan a lo largo del embarazo.⁸⁷ Muchos tejidos normales producen esta proteína, y no está claro el origen de las concentraciones elevadas durante el embarazo, aunque los dos sitios más probables son el tejido mamario y la placenta.⁸⁷ Es probable que esta proteína participe en el transporte de calcio en la placenta y la glándula mamaria.

Las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D no cambian durante el embarazo, pero el aumento de la globulina fijadora de la vitamina D inducido por los estrógenos hace que las concentraciones séricas maternas de 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]₂D) se dupliquen.⁸⁶ La fracción libre biológicamente activa de la 1,25(OH)₂D también aumenta, lo que puede reflejar tanto el aumento de la actividad de la 1 α -hidroxilasa renal materna como la síntesis y secreción de 1,25(OH)₂D por la placenta.⁸⁶ Este incremento del metabolito activo de la vitamina D puede ser responsable, en parte, del aumento de la absorción de calcio intestinal.

Aunque el hiper- y el hipoparatiroidismo son poco frecuentes, ambos pueden causar complicaciones graves en el embarazo. El embarazo protege en parte a las mujeres con hiperparatiroidismo, ya que la absorción de calcio por el feto ayuda a reducir las concentraciones maternas de calcio. Las mujeres embarazadas con hipercalcemia suelen tener síntomas de leves a moderados de náuseas, vómitos, dolor y cólicos renales,⁸⁸ pero algunas sufren complicaciones más graves, como nefrolitiasis, pancreatitis, hipertensión, osteopatía y crisis hipercalcémicas.⁸⁹ Las crisis pueden ser difíciles de tratar, porque muchos de los fármacos que se utilizan en las pacientes no embarazadas, como los bisfosfonatos y la plicamicina, se evitan debido a la preocupación por el feto. Es posible que pueda utilizarse calcitonina porque no atraviesa la placenta, pero no se han investigado bastante sus beneficios y la seguridad en el embarazo.⁹⁰

El hipoparatiroidismo, en general, presenta menos riesgos graves, pero puede causar fracturas tanto en la madre como en el feto si es lo suficientemente intenso.^{91,92} Generalmente, estas complicaciones pueden prevenirse administrando suplementos orales de calcio y vitamina D. Como se ha mencionado más arriba, el feto consume una cantidad significativa de calcio materno durante la gestación. Esto suele requerir un aumento constante de calcio (1-1,5 mg de calcio elemental al día) y de vitamina D (hasta 50.000-100.000 unidades/día o más) durante el embarazo para mantener la homeostasis del calcio sérico materno normal.⁹³

Páncreas

La hiperplasia y la hipertrofia de las células β de los islotes de Langerhans son, probablemente, el resultado de la estimulación por los estrógenos y la progesterona.⁹⁷ Al principio del embarazo, las necesidades de glucosa del feto dan lugar a un aumento del transporte de glucosa a través de la placenta por difusión facilitada, y puede producirse hipoglucemia materna en ayunas. Aunque las concentraciones de referencia de insulina pueden ser normales, se produce hipersecreción de insulina en respuesta a las comidas. Puesto que la semivida de la insulina no se altera durante el embarazo,⁹⁵ este incremento representa

un aumento en la síntesis y la secreción. Los resultados son el aumento del almacenamiento de glucógeno y la disminución de la producción de glucosa hepática.

A medida que avanza el embarazo, aumentan las concentraciones de hPL, así como de glucocorticoides, lo que da lugar a la resistencia a la insulina que se produce en la última mitad.⁹⁶ Así, al final del embarazo, la ingestión de glucosa produce concentraciones más elevadas y sostenidas de glucosa e insulina, y un mayor grado de supresión del glucagón que en el estado de no embarazo.

Glándulas suprarrenales

La producción hepática de globulina fijadora de cortisol aumenta debido a la hiperestrogenemia del embarazo. Este aumento hace que se dupliquen las concentraciones séricas maternas de globulina fijadora de cortisol, lo que a su vez da lugar a una disminución de la depuración metabólica del cortisol y a un aumento de tres veces del cortisol plasmático total en la semana 26, cuando los valores se vuelven estables hasta que aumentan al empezar el parto.^{74,97} La tasa de producción de cortisol y las concentraciones plasmáticas de cortisol libre también aumentan.⁹² El incremento de la producción de cortisol se debe a un aumento de las concentraciones plasmáticas maternas de ACTH y a la hiperreactividad de la corteza suprarrenal a la estimulación de la ACTH durante el embarazo.⁷⁴ La secreción de cortisol sigue a la de la ACTH, y el ritmo diurno se mantiene durante el embarazo.⁹⁷ A pesar de las concentraciones elevadas de cortisol libre, las mujeres embarazadas no desarrollan el estigma del exceso de glucocorticoides, posiblemente debido a la actividad antiglucocorticoide de las concentraciones elevadas de progesterona.

Las concentraciones de androstenodiona y de testosterona, ya sean de origen suprarrenal u ovárico, son elevadas debido al aumento de la síntesis hepática de la globulina fijadora de hormonas sexuales inducido por estrógenos. Sin embargo, los valores de los andrógenos libres se mantienen normales o bajos. Las tasas de producción suprarrenal de deshidroepiandrosterona (DHEA) y de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) se duplican, pero la concentración sérica materna de DHEAS se reduce a un tercio o la mitad de los valores del estado de no embarazo debido al aumento de la 16-hidroxilación y a la utilización placentaria del sulfato de 16-hidroxideshidroepiandrosterona para la síntesis de estrógenos. La función de la médula suprarrenal permanece normal durante todo el embarazo. Por lo tanto, las catecolaminas en orina de 24 h y las concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina son similares a las del estado de no embarazo.⁹⁸

Por fortuna, el hipercortisolismo es poco frecuente en el embarazo, ya que suele causar trastornos menstruales e infertilidad. Aunque fuera del embarazo el hipercortisolismo suele estar causado por un adenoma hipofisario productor de ACTH⁹⁹ (la denominada enfermedad de Cushing), cuando se encuentra en el embarazo es más probable que se deba a hiperplasia suprarrenal primaria (el llamado síndrome de Cushing). Esta discrepancia puede deberse al menor grado de alteraciones menstruales en las pacientes con hiperplasia suprarrenal primaria.¹⁰⁰ Las elevadas concentraciones de cortisol en ambos trastornos pueden causar hipertensión, diabetes, preeclampsia e incluso la muerte de la madre. El síndrome de Cushing en el embarazo también se asocia a un riesgo del 43% de parto prematuro y a un riesgo del 6% de que el feto nazca muerto.⁷⁴

Sistema renina-angiotensina

Las concentraciones plasmáticas del sustrato de renina aumentan como consecuencia de los efectos de los estrógenos en el hígado. Las concentraciones de renina también se incrementan, y el aumento de la actividad de la renina da lugar a un aumento de los valores de la angiotensina II, que produce un aumento de 8 a 10 veces de la producción de aldosterona y de sus concentraciones séricas.⁷⁴ La

aldosterona alcanza el valor máximo en la mitad del embarazo y se mantiene hasta el parto.

A pesar de su aumento basal, los diversos componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona muestran respuestas normales a los cambios de posición, la restricción de sodio y la carga de sodio. Las concentraciones elevadas de aldosterona no producen aumento del sodio sérico, disminución del potasio sérico o aumento en la presión sanguínea, lo que, otra vez, puede reflejar las altas concentraciones de progesterona, que pueden desplazar la aldosterona de sus receptores renales. La concentración de otro mineralocorticoide, la 11-desoxicorticosterona, aumenta de 6 a 10 veces al final del embarazo.⁴⁵ Este incremento se debe a la 21-hidroxilación extraglandular inducida por estrógenos de la progesterona que se produce en la placenta.¹⁰¹

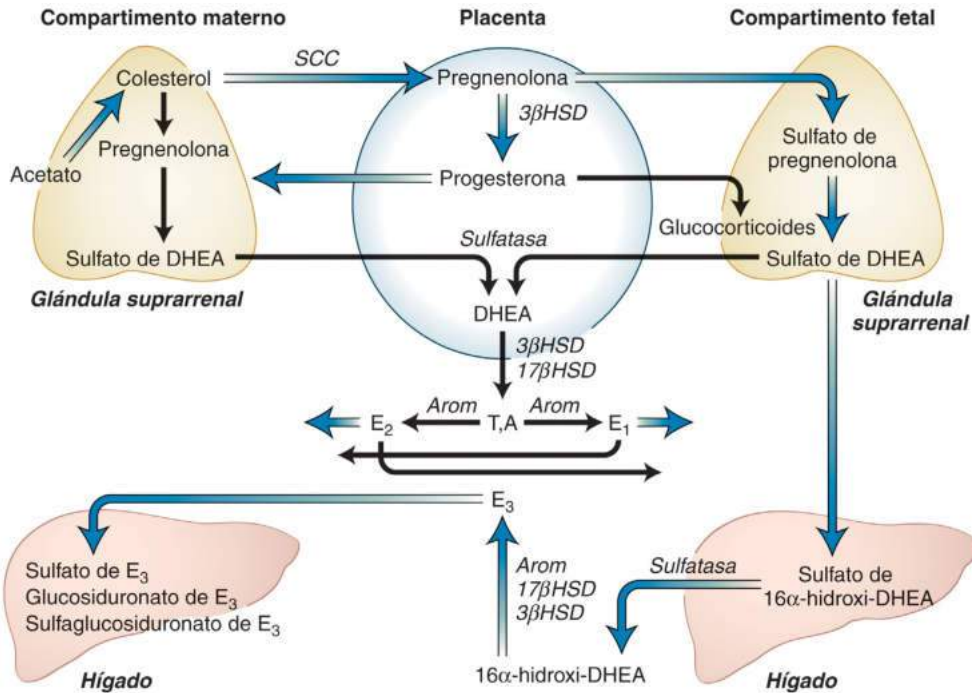
La prevalencia de la hipertensión en las mujeres en edad fértil ha aumentado de forma constante a lo largo del tiempo y se ha convertido en un problema frecuente para los obstetras. Fuera del embarazo, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) se utilizan mucho en el tratamiento de la hipertensión, en particular en personas con diabetes, ya que se ha demostrado que retrasan la progresión de la neuropatía diabética.¹⁰² Los inhibidores de la ECA se han relacionado con oligohidramnios, displasia renal fetal e hipoplasia de la bóveda craneal fetal,¹⁰³ por lo que este grupo de fármacos se evita en el embarazo. Aunque no se ha demostrado que los ARA tengan los mismos efectos adversos en el feto, también suelen evitarse en las pacientes embarazadas.¹⁰⁴ Estos fármacos deben cambiarse a otros alternativos antes del embarazo o durante el primer trimestre. La metildopa es el antihipertensivo mejor estudiado en el embarazo y su uso es seguro en cualquier momento de la gestación.¹⁰⁵ Aunque se ha estudiado menos, el antagonista del calcio nifedipino parece ser seguro para el feto y se utiliza con frecuencia en el embarazo.¹⁰⁶ Los β -bloqueantes suelen utilizarse, pero estos fármacos se han asociado a un mayor riesgo de retraso del crecimiento fetal.¹⁰⁷

Producción de hormonas placentarias

Producción de esteroides sexuales en la unidad materno-fetal-placentaria

La producción de esteroides sexuales en el ovario adulto se ha descrito clásicamente como un «proceso de dos células» en el que las células de la teca convierten el colesterol en progesterona, testosterona y otros andrógenos, pero son incapaces de producir estrógenos, porque carecen de aromataza, una enzima imprescindible. Este obstáculo enzimático es superado por las células de la granulosa próximas, que tienen una gran cantidad de aromataza y captan los andrógenos y rápidamente los convierten en estrógenos.¹⁰⁸ Una estrategia similar, utilizando múltiples lugares y tipos de células, también se utiliza en el mecanismo enormemente aumentado de los esteroides sexuales del embarazo. En este sistema, tanto las glándulas suprarrenales maternas como fetales interactúan con la placenta para producir grandes cantidades de progesterona y estrógenos. Esta dependencia ha llevado al concepto de *unidad materno-fetal-placentaria*.¹⁰⁹ Estas interacciones se describen en la figura 22.2.^{110,111}

La placenta, como las células de la teca del ovario, tiene las enzimas necesarias para producir progesterona. Sin embargo, la actividad de la HMG-CoA es muy baja en la placenta, por lo que utiliza el colesterol de la circulación materna como un sustrato para producir progesterona.¹¹² El colesterol se libera en la placenta por las lipoproteínas VLDL, LDL y HDL, ya que hay receptores para todas ellas en el sincitiotrofoblasto. La enzima CYP11A1^{109,113} convierte el colesterol en pregnenolona, que a su vez es convertida en progesterona por la 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β HSD). La placenta también carece de la enzima 17α -hidroxilasa y no puede convertir la progesterona en andrógenos



• **Figura 22.2** Esteroidogénesis en la unidad materno-fetal-placentaria. *Arom*, complejo enzima-aromatasa; *DHEA*, deshidroepiandrosterona; *HSD*, hidroxisteroide deshidrogenasa; *SCC*, enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol.

a pesar de que tiene suficiente actividad de la aromatasa para convertir los andrógenos en estrógenos.¹¹⁴ Por lo tanto, la progesterona ya no se modifica más en la placenta, y aproximadamente el 90% se libera en la circulación materna. Sin embargo, la progesterona placentaria también es un sustrato importante para la producción de glucocorticoides y mineralocorticoides en las glándulas suprarrenales fetales.^{109,113}

El trofoblasto carece de actividad de la 17 α -hidroxilasa y la 17,20-liasa (CYP17), por lo que la progesterona no puede convertirse directamente en estrógenos. La pregnenolona producida en la placenta entra en el compartimento fetal, donde es captada por la zona fetal de la corteza suprarrenal, que también sintetiza pregnenolona a partir del colesterol LDL fetal. La pregnenolona se conjuga con sulfato por la esteroide sulfotransferasa fetal en el hígado y las glándulas suprarrenales del feto para formar sulfato de pregnenolona, y en las glándulas suprarrenales fetales se convierte en sulfato de 17 α -hidroxipregnenolona, y después en DHEAS por la actividad de la 17 α -hidroxilasa y la 17,20-liasa (CYP17).¹¹⁵

El DHEAS entra en la circulación fetal y se hidroxila en el hígado del feto para formar 16 α -hidroxi-DHEAS, que se convierte en 16 α -DHEA en la placenta debido a la actividad de la sulfatasa placentaria. El metabolismo adicional en el trofoblasto por la 3 β HSD1, la 17 β HSD y la aromatasa (CYP19) da lugar a la producción de estríol, que es cuantitativamente el estrógeno principal en la circulación materna durante el embarazo. El hígado materno conjuga activamente el estríol con glucosiduronato y sulfato, que se excretan en la orina. Aproximadamente, el 90% del estríol presente en el suero y en la orina maternos deriva de precursores fetales, por lo que medir los valores de estríol en el suero o la orina sirve como un índice del bienestar fetal.¹¹⁵

El DHEAS, tanto del feto como de la madre, también es absorbido por la placenta y se convierte en estradiol por la actividad de la sulfatasa, la 3 β HSD1, la 17 β HSD y la aromatasa, o en estrona por la sulfatasa, la 3 β HSD1 y la aromatasa. Un estrógeno único del embarazo, el estrol, se produce por la 15 α -hidroxilación del 16 α -DHEAS en las glándulas suprarrenales fetales seguida por la conversión enzimática por la sulfatasa, la 3 β HSD1, la 17 β HSD y la aromatasa placentarias.¹¹⁵

Hormonas proteicas

Gonadotropina coriónica humana

Química

La hCG es una glucoproteína formada por dos subunidades diferentes, α y β , que están unidas de forma no covalente por un enlace hidrófobo. Esta molécula comparte una homología estructural con las otras hormonas glucoproteicas, hormona luteinizante humana (hLH), hFSH y hTSH, que tienen subunidades α con la misma secuencia de 92 aminoácidos y solo difieren en su composición de hidratos de carbono; las subunidades β difieren tanto en su estructura de aminoácidos como en su estructura de hidratos de carbono, y son responsables de la especificidad biológica e inmunitaria de las hormonas heterodiméricas (intactas). La subunidad β de 22.200 Da de la hCG está formada por 145 aminoácidos. Aproximadamente, el 80% de los primeros 115 aminoácidos son homólogos a los de la subunidad β de la hLH. La hCG tiene otros 24 aminoácidos en su extremo carboxiterminal que aumentan su actividad biológica.

Ambas subunidades de la hCG contienen dos cadenas de oligosacáridos unidas a residuos de asparagina a través de enlaces *N*-glucosídicos, y la subunidad β contiene además cuatro unidades de oligosacáridos ligadas a *O*-serina en el péptido carboxiterminal. La composición de hidratos de carbono de la hCG contiene microheterogeneidad y afecta a la depuración y a la actividad biológica de la hormona. La estructura terciaria de la hCG está determinada por la composición de hidratos de carbono y múltiples enlaces disulfuro dentro de cada subunidad. La subunidad α contiene cinco enlaces disulfuro, y la subunidad β tiene seis. En cada una de las subunidades, tres de los enlaces disulfuro forman un nudo de cisteína, similar a los del PDGF- β y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β).¹¹⁶

Biosíntesis

El gen de la subunidad α individual, que se localiza en el cromosoma 6, se expresa activamente tanto en el citotrofoblasto como en el sincitiotrofoblasto. Por el contrario, la subunidad β está codificada por un

grupo de seis genes ubicados en el cromosoma 19 cerca del gen de la β -hLH. Tres de los genes de la β -hCG se transcriben activamente durante el embarazo, principalmente en el sincitiotrofoblasto, que sintetiza y secreta subunidades libres y hCG intacta. Después de la síntesis del núcleo proteico, cada subunidad es glucosilada, sufre otra modificación postraduccional a través del recorte del hidrato de carbono y se combina para formar hCG intacta.¹¹⁶

La secreción de hCG difiere de la de muchas otras proteínas placentarias, cuyo patrón secretor es paralelo al de la masa trofoblástica. La hCG se detecta por primera vez en el suero materno 6-9 días después de concepción.⁵ La concentración aumenta de forma logarítmica, alcanza el valor máximo a las 8-10 semanas después del último período menstrual, desciende hasta el valor mínimo a las 18 semanas y se mantiene constante hasta el parto¹¹⁷ (fig. 22.3). La placenta también secreta subunidades libres. Durante las primeras 13 semanas de embarazo se sintetizan relativamente más subunidades β que subunidades α , y durante el resto del embarazo ocurre lo contrario.¹¹⁸ Además, se secreta en el suero materno una forma hiper-glucosilada de la subunidad α (α grande) que es incapaz de combinarse con la subunidad α libre.

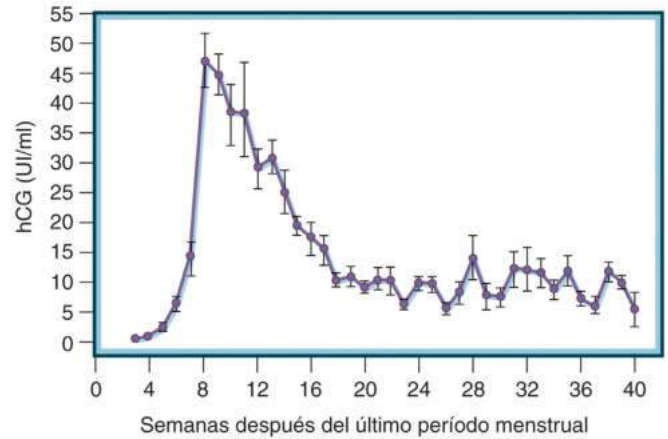
No se conocen los factores fisiológicos que regulan la secreción de hCG *in vivo*. Gran parte de los datos relativos a las causas que estimulan o inhiben la síntesis y la secreción de hCG derivan de los estudios *in vitro* y es difícil extrapolarlos a la situación *in vivo*. Hay una evidencia circunstancial sólida de que la GnRH, sintetizada tanto en el citotrofoblasto como en el sincitiotrofoblasto, puede ser un factor importante en la secreción de hCG. Este péptido es idéntico a la GnRH hipotalámica y estimula la producción placentaria de hCG tanto *in vitro* como *in vivo*, mientras que los antagonistas de la GnRH disminuyen la secreción basal de hCG.^{116,119,120}

La tinción inmunohistoquímica para la GnRH en el tejido placentario es más alta a las 8 semanas de gestación y menor después,¹²¹ de forma casi paralela al patrón de la producción de hCG, así como a los valores de la GnRH circulante medidos en el suero materno.¹²⁰ Además, la placenta contiene receptores de GnRH.¹²² La liberación placentaria de GnRH es estimulada por el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), la prostaglandina E_2 (PGE_2), la prostaglandina F_2 (PGF_2), la adrenalina, el factor de crecimiento epidérmico, la insulina y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), factores que se ha observado que también aumentan la secreción de hCG *in vitro*.^{116,119,123}

Otros dos péptidos sintetizados en el citotrofoblasto, la activina y la inhibina, también regulan la secreción de GnRH y de hCG; la activina aumenta ambos, y la inhibina inhibe la actividad de la GnRH sobre el sincitiotrofoblasto.¹¹⁹ Además, se ha observado un aumento de la producción de hCG después de la exposición del trofoblasto al FGF, el calcio, glucocorticoides y ésteres de forbol.¹¹⁹ El TGF- β , la folistatina y la progesterona disminuyen la producción.¹¹⁹ La decidua también puede influir en la producción de hCG a través de mecanismos paracrinos.⁹ La interleucina 1 decidua estimula la secreción de hCG en los trofoblastos cultivados,¹²⁴ mientras que la prolactina decidua y una proteína decidua de 8-10 kDa inhiben la producción de hCG.¹²⁵

Por último, la hCG puede autorregular su propia producción en cierta medida. Hay receptores de hCG en la superficie de las células trofoblásticas, y añadir hCG a cultivos de células placentarias estimula la producción de AMPc, así como la proliferación y la diferenciación de los citotrofoblastos en sincitiotrofoblastos.¹¹⁶ Tanto la producción de ARNm de hCG como de hCG es estimulada por análogos del AMPc o sustancias que activan la adenilato ciclasa, probablemente a través de una proteína cinasa.^{116,119} Por lo tanto, el efecto neto de un aumento de la masa sincitiotrofoblástica y el AMPc sería el aumento de la secreción de hCG.

La placenta no es el único sitio en el que se sintetiza hCG. Se ha encontrado hCG inmunorreactiva mediante inmunocitoquímica o inmunoanálisis de extractos de una amplia variedad de tejidos normales, como los espermatozoides, los testículos, el endometrio, el riñón, el hígado, el colon, el tejido gástrico, el pulmón, el bazo, el corazón,



• **Figura 22.3** Concentraciones séricas maternas medias (\pm error estándar) de gonadotropina coriónica humana (hCG) durante todo el embarazo normal. (Tomado de Braunstein GD, Rasor J, Danzer H, et al. Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;126:678-681.)

los fibroblastos, el cerebro y la hipófisis,¹²⁶ y se ha observado que la hormona se sintetiza en algunos tejidos fetales.¹¹⁶ Parece que la hipófisis es el origen principal de hCG o una sustancia de tipo hCG presente en las personas no embarazadas. Se ha purificado parcialmente hCG inmunoreactiva y bioactiva a partir de la hipófisis; la sustancia se secreta *in vitro* por las células hipofisarias del feto, y mediante inmunocitoquímica se ha demostrado que está presente en células de tipo gonadótropo que no contienen hLH o hFSH.^{126,127}

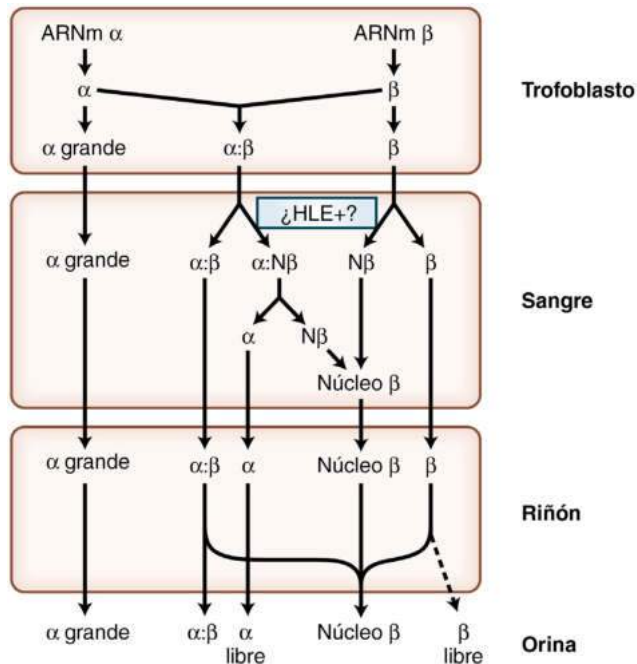
Se ha medido la hCG inmunorreactiva en el suero de personas sanas, no embarazadas, y las concentraciones más altas se han encontrado en las mujeres posmenopáusicas.^{127,128} En estas mujeres, esta sustancia se secreta de forma pulsátil en paralelo con los pulsos de LH, y durante el ciclo menstrual normal la hCG inmunorreactiva muestra un pico a mitad del ciclo que coincide con el pico de hLH.¹²⁹ Tanto en los hombres como en las mujeres posmenopáusicas, la GnRH estimula la secreción de la hormona, mientras que los anticonceptivos orales en las mujeres y un agonista de la GnRH en los hombres agonadales inhiben su secreción.^{128,130}

Los tumores trofoblásticos, tanto gestacionales como no gestacionales, secretan hCG y sus subunidades libres. El origen de la secreción de hCG en las neoplasias trofoblásticas no gestacionales son las células sincitiotrofoblásticas, y en los seminomas son las células gigantes trofoblásticas.¹³⁰ En muchos casos, los tumores producen formas incompletas de hCG o sus subunidades, y las diferencias del contenido de hidratos de carbono de la hCG en el embarazo han sido especialmente evidentes. Una amplia variedad de tumores no trofoblásticos también secretan hCG, aunque la fracción predominante parece ser la subunidad β libre.^{130,131}

Metabolismo

Una vez que se secreta, la hCG muestra una depuración biexponencial desde la circulación con una semivida ($t_{1/2}$) rápida de 6 h y una $t_{1/2}$ lenta de cerca de 36 h. Por el contrario, la subunidad β libre tiene una $t_{1/2}$ rápida de 41 min y una $t_{1/2}$ lenta de 4 h, y la subunidad α libre, una $t_{1/2}$ rápida de 13 min y una $t_{1/2}$ lenta de 76 min. Aproximadamente, el 22% de la hormona intacta aparece en la orina sin cambios; el resto se somete a la degradación metabólica (fig. 22.4). Uno de los primeros pasos es la escisión proteolítica (mellado) de la subunidad β en Val44-Leu45 y Gly47-Val48. Parece que la elastasa leucocítica humana, presente en los macrófagos y los leucocitos, es responsable de parte del mellado de la subunidad α .¹³²

La hCG mellada es inestable y se disocia en la subunidad α libre y la subunidad β libre mellada. Esta última se metaboliza



También contiene $\alpha:N\beta$, $N\beta$, fragmento CTP, fragmentos α

• **Figura 22.4** Rutas propuestas para el metabolismo de la gonadotropina coriónica humana (hCG). $\alpha\beta$, hCG intacta; *ARNm*, ARN mensajero; *fragmento CTP*, fragmento carboxiterminal; α grande, forma hiperglicosilada de la subunidad α ; *HLE*+, elastasa leucocítica humana; $N\beta$, subunidad β mellada libre; $\alpha:N\beta$, hCG con la subunidad β mellada. (Tomado de Braunstein GD. Physiologic functions of human chorionic gonadotropin during pregnancy. In: Mochizuki M, Hussa R, eds. *Placental Protein Hormones*. Amsterdam: Elsevier Science; 1988:33.)

más, principalmente en el riñón, para producir el fragmento del núcleo β , que se compone de los aminoácidos de la subunidad β 6 a 40 con puentes disulfuro con los aminoácidos 55 a 92, el recorte de una parte del hidrato de carbono, y que tiene un peso molecular de 10.479 Da.¹³³ Este fragmento es la forma principal de la hCG inmunorreactiva presente en la orina en el embarazo. En un embarazo normal, la orina también contiene cantidades variables de la forma hiperglicosilada de la subunidad α , la subunidad α libre, la subunidad β libre, hCG mellada, la subunidad β libre mellada, fragmentos carboxiterminales de la subunidad β y fragmentos de la subunidad α .¹³²

Funciones fisiológicas

La mayoría de, si no todas, las funciones fisiológicas de la hCG se producen después de la interacción de la hormona con el receptor de hLH-hCG. El gen del receptor se encuentra en el cromosoma 2 y codifica para un receptor acoplado a la proteína G con siete dominios transmembrana hidrófobos y un gran terminal amino extracelular que se une a la hCG (y la hLH). El receptor es parte de una superfamilia de receptores que comprende los de la hFSH, la hTSH, la ADH, el VIP, la PTH, y receptores para una variedad de aminas biógenas y neurotransmisores.¹¹⁶ La interacción hCG-receptor da lugar a un aumento de la producción de AMPc y, en algunos tejidos, al aumento de la renovación del fosfoinosítido.¹³²

Debido a la estrecha homología estructural que existe entre el receptor de hLH-hCG y los receptores de otras hormonas glucoproteicas, la hCG puede interactuar con los receptores de hTSH y de hFSH, por lo que tiene actividad biológica intrínseca débil de hTSH y hFSH. Como se ha mencionado más arriba, la actividad de tipo hTSH de la hCG se manifiesta clínicamente durante el embarazo normal por la

disminución recíproca de la hTSH materna en el momento en que la hCG alcanza el valor máximo, entre las semanas 8 y 12 después del último período menstrual. Es especialmente importante en pacientes con mola hidatídica y otras formas de la enfermedad trofoblástica, en las que las concentraciones de hCG pueden superar las 100.000 UI/l y causar tirotoxicosis clínica^{72,73} (v. fig. 22.1).

Una de las funciones principales de la hCG durante el embarazo es el «rescate» del cuerpo lúteo durante el ciclo de la concepción.¹³⁴ En un ciclo menstrual sin concepción, las concentraciones séricas de progesterona aumentan durante los primeros 6-7 días de la fase lútea, después permanecen constantes 3-4 días y luego disminuyen, lo que da lugar al desprendimiento del revestimiento endometrial. Tras la concepción y la implantación, el cuerpo lúteo continúa secretando progesterona y 17-hidroxiprogesterona durante otras 4-6 semanas. Después disminuyen las concentraciones séricas maternas de progesterona y 17-hidroxiprogesterona, lo que indica una disminución notable de la función del cuerpo lúteo.¹³⁵ La caída de la concentración de 17-hidroxiprogesterona continúa, pero la disminución de la progesterona solo es transitoria. Esto marca la transición desde la dependencia de la producción ovárica de progesterona a la secreción de progesterona placentaria (el cambio lúteo-placentario). Como se ha mencionado más arriba, la lutectomía durante los primeros 50 días después del último período menstrual se asocia a una disminución de la concentración de progesterona y a la expulsión de los productos de la concepción. Después de un aborto terapéutico, los valores de la progesterona también caen rápidamente.

Por lo tanto, la unidad fetoplacentaria es responsable de la señal para mantener el cuerpo lúteo. Los datos que apoyan la idea de que la hCG es esta señal fisiológica son los siguientes:

- La presencia de receptores de hLH-hCG en el cuerpo lúteo.
- La producción temprana de hCG por el trofoblasto implantado.
- El incremento dependiente de la dosis del AMPc, la progesterona y el estradiol a partir de células lúteas cultivadas *in vitro* después de la exposición a la hCG.
- El aumento paralelo de la progesterona y la hCG al principio del embarazo.
- El aumento de la secreción de progesterona y la prolongación del ciclo menstrual en las mujeres no embarazadas a las que se les administra hCG exógena durante la fase lútea.

Parece que la incapacidad de la hCG para prolongar la vida del cuerpo lúteo del embarazo más allá de la sexta a la octava semana se debe a la desensibilización homóloga del sistema de la adenilato ciclasa y a los efectos inhibidores de las elevadas concentraciones de estrógenos sobre la síntesis de progesterona a través de la inhibición del 3β HSD1 y la Δ^{5-4} -isomerasa en el cuerpo lúteo.

Otra función fisiológica de la hCG es la diferenciación de los genitales masculinos del feto a través de la estimulación de los receptores de hLH-hCG en las células de Leydig testiculares fetales durante el período en que se diferencian las estructuras de los conductos de Wolff y se desarrollan los genitales externos. La producción máxima de testosterona por unidad de peso de los testículos coincide con la unión máxima de la hCG marcada con ¹²⁵I a los receptores del testículo fetal en las semanas 10 a 12 del desarrollo, y las células de Leydig fetales producen AMPc y testosterona tras la exposición a la hCG *in vitro*. Las concentraciones séricas fetales de hCG son paralelas a los valores de la testosterona en los testículos del feto en un momento en que la cantidad de hLH hipofisaria fetal no es suficiente para estimular la producción de testosterona.¹³⁶

La hCG tiene otras posibles funciones durante el embarazo normal. *In vitro*, la hCG estimula la diferenciación del citotrofoblasto en sincitiotrofoblasto, por lo que puede desempeñar una función paracrina importante en la regulación de la masa sincitiotrofoblástica y en la producción de hormonas trofoblásticas.^{125,137} Otros datos que apoyan este efecto autorregulador de la hCG son la estimulación *in vitro* de la síntesis placentaria de AMPc, la activación de la glucógeno fosforilasa, y la incorporación de galactosa y leucina radiomarcadas

en las proteínas de la placenta tras la exposición a la hCG.¹³⁶ La hCG estimula la secreción de VEGF en el citotrofoblasto, lo que puede ser importante para la angiogenia placentaria.¹¹⁶ La vasodilatación de los vasos sanguíneos del miometrio mediada por la unión de la hCG con el receptor de hCG vascular puede mejorar el flujo sanguíneo uterino al principio del embarazo.¹¹⁶ La zona fetal de las glándulas suprarrenales libera DHEAS en respuesta a la exposición a la hCG *in vitro* y, por lo tanto, la hCG pueden tener actividades adrenocorticotropas en concierto con la ACTH hipofisaria fetal y la ACTH placentaria.¹³⁶

Se ha indicado que la hCG también desempeña una función en la inmunodepresión que se produce durante el embarazo. Muchos de los primeros estudios sobre este tema se vieron obstaculizados por el uso de preparaciones impuras de hCG o por la presencia de conservantes, como el fenol, que pueden alterar los criterios de valoración de los sistemas de prueba utilizados para definir la inmunodepresión. Además, los efectos inmunodepresores pueden deberse a la secreción de esteroides gonadales en respuesta a la hCG en los modelos *in vivo* utilizados en algunos de los estudios.¹³⁸ La hCG estimula la secreción de relaxina del cuerpo lúteo tanto *in vivo* como *in vitro*.¹¹⁶

Por último, la disminución del umbral osmótico para la sed y la liberación de ADH durante el embarazo está claramente relacionada con la hCG.⁷⁷ No está claro si esta disminución se debe a un efecto directo de la hCG o a un efecto indirecto a través de la estimulación de los esteroides gonadales o la interacción con los receptores de hLH-hCG presentes en el músculo liso vascular.

Enfermedad trofoblástica gestacional

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) comprende las molas hidatídicas completas y parciales, el coriocarcinoma y el tumor trofoblástico del lecho placentario.¹³⁹ El embarazo molar completo es la variedad más frecuente, se produce en 1-2 de cada 1.000 embarazos. Generalmente, las pacientes presentan hemorragia vaginal, un útero más grande de lo esperado para el momento gestacional, anemia y vómito excesivo. Patológicamente, se observan hiperplasia del trofoblasto, edema intenso de las vellosidades coriónicas y ausencia de tejidos fetales. Por el contrario, en las molas parciales se aprecia hiperplasia trofoblástica focal e inflamación de las vellosidades, y suele haber tejidos fetales con malformaciones congénitas. Alrededor del 20% de las pacientes con molas completas desarrollan enfermedad trofoblástica persistente, mientras que solo del 2 al 4% de las pacientes desarrollan la enfermedad persistente después del embarazo molar parcial. La enfermedad trofoblástica persistente también puede producirse después de un embarazo normal a término y en los embarazos que acaban en aborto espontáneo o provocado.

El coriocarcinoma es la forma maligna más agresiva de la enfermedad trofoblástica persistente y puede causar complicaciones debido a la enfermedad uterina local, como hemorragia o rotura del útero, o a los efectos de las metástasis, especialmente las relacionadas con el hígado, los pulmones y el cerebro. La forma menos frecuente de la ETG es el tumor trofoblástico del lecho placentario, que deriva del trofoblasto intermedio y suele asociarse a hemorragia vaginal y amenorrea.¹³⁹

Todas estas neoplasias secretan hCG, subunidad β libre y, con frecuencia, otras formas de estas moléculas. Con la excepción del tumor trofoblástico del lecho placentario, que secreta cantidades relativamente bajas de hCG, las concentraciones séricas y urinarias de hCG son más o menos paralelas a la carga tumoral y también proporcionan información del pronóstico. Por lo tanto, los valores de la hCG junto con los hallazgos clínicos y radiológicos, especialmente los hallazgos de la ecografía vaginal, son útiles para hacer el diagnóstico de ETG. Aunque es infrecuente, pueden encontrarse resultados falsos positivos, una concentración baja de hCG, en algunas mujeres que tienen anticuerpos heterófilos y otras sustancias que interfieren en sus sueros. Esto puede conducir a un diagnóstico erróneo de ETG. Puesto que estas sustancias no se excretan en la orina, la prueba de embarazo en orina será negativa en presencia de la «hCG fantasma».¹³⁹

En principio, la mola hidatídica se trata con dilatación y evacuación uterina, con o sin quimioterapia complementaria de un solo fármaco con metotrexato o actinomicina D. Alrededor del 90% de los pacientes con enfermedad trofoblástica persistente, de bajo riesgo, se curan con la quimioterapia de un solo fármaco; el 75% de los pacientes con enfermedad metastásica, de alto riesgo, se curan con quimioterapia con varios fármacos, como etopósido, metotrexato, actinomicina D, ciclofosfamida y vincristina. Las mediciones en serie de la hCG son de gran valor para el seguimiento, porque reflejan con precisión el efecto del tratamiento sobre el tumor.¹³⁹

Lactógeno placentario humano

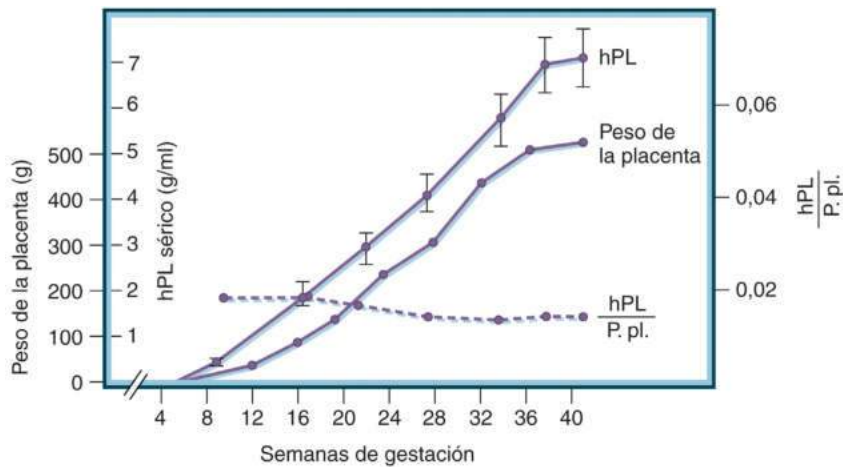
También denominado somatomamotropina coriónica, el hPL es un polipéptido no glucosilado de cadena única compuesto de 191 residuos de aminoácidos y dos puentes disulfuro, con un peso molecular de 21.600 Da.⁷⁰ Está estrechamente relacionado química y biológicamente tanto con la GH (un 85% de homología de aminoácidos) como con la prolactina (un 13% de homología de aminoácidos). El grupo de genes hGH-hPL se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17 y se compone de cinco genes: uno codifica la hGH hipofisaria (hGH-N), otro, la hGH placentaria (hGH-V), y tres, el hPL (hPL-L, hPL-A, y hPL-B, de los que solo se transcriben el hPL-A y el hPL-B).¹⁴⁰

El hPL se sintetiza y se secreta en el sincitiotrofoblasto y se detecta en el suero materno a los 20-40 días de gestación. La concentración sérica materna aumenta rápidamente y alcanza el valor máximo a las 34 semanas, y después permanece constante⁷⁰ (fig. 22.5). Tanto las concentraciones séricas como las placentarias de ARNm de hPL están estrechamente relacionadas con el peso de la placenta y la masa sincitiotrofoblástica.¹⁴¹ Las concentraciones séricas maternas promedio al final del embarazo son de entre 6 y 7 $\mu\text{g/ml}$; en ese momento, según la desaparición de la circulación teniendo en cuenta una $t_{1/2}$ de 9 a 15 min, la tasa de producción placentaria de hPL es de más de 1 g/día. Las concentraciones séricas fetales son de 1/50 a 1/100 de las concentraciones maternas.¹⁴⁰

No se conoce la regulación fisiológica *in vivo* de la síntesis y la secreción de hPL, aparte de la producción constitutiva relacionada con la masa placentaria. En varios estudios se ha analizado la posible función de los nutrientes en la secreción de hPL en las mujeres embarazadas. Ni la hiperglucemia ni la hipoglucemia agudas parece que alteren las concentraciones de hPL, aunque las infusiones prolongadas de glucosa disminuyeron las concentraciones y el ayuno prolongado las aumentó.^{70,118} Las infusiones de arginina, la administración de dexametasona y los cambios de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres no afectaron a las concentraciones maternas de hPL.^{142,143} La glucosa, los estrógenos, los glucocorticoides, las prostaglandinas, la adrenalina, la oxitocina, la TRH, la GnRH y la L-dopa se han estudiado en sistemas *in vitro*, y se ha observado que no tienen efectos coherentes.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷

La angiotensina II, el IGF-1, la fosfolipasa A₂, el ácido araquidónico y el factor de crecimiento epidérmico estimulan la liberación de hPL *in vitro*.^{119,148} Es probable que el factor de crecimiento epidérmico aumente la producción fomentando la diferenciación del citotrofoblasto a sincitiotrofoblasto.¹⁴⁸ La apolipoproteína AI también estimula la síntesis y liberación del hPL a través de rutas dependientes del AMPc y del ácido araquidónico.^{70,149,150} Puesto que los cambios de las concentraciones plasmáticas maternas de apolipoproteína AI son paralelos a los del hPL durante el embarazo, es probable que esta apoproteína, sola y como parte de las HDL circulantes, sea importante en la secreción del hPL.¹⁵⁰

El hPL tiene varias actividades biológicas cualitativamente similares a las de la hGH y la prolactina, y puede unirse a los receptores de hGH y de prolactina.¹⁵¹ En diversos sistemas de bioensayo, el hPL tuvo efectos somatotropos y lactógenos débiles.^{151,152} Parece que es un importante regulador de la producción del IGF-1, y durante el embarazo las concentraciones de hPL se relacionan con las del IGF-1.^{70,151} El hPL también afecta al metabolismo de los nutrientes maternos. Estimula



• **Figura 22.5** Peso de la placenta (P. pl.), concentraciones séricas maternas de lactógeno placentario humano (hPL) y relación entre el hPL y el P. pl. durante el embarazo. (Tomado de Selenkow HA, Saxena BN, Dana CL. Measurement and pathophysiologic significance of human placental lactogen. In: Pecile A, Finzi C, eds. *The Feto-Placental Unit*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1969:340.)

la secreción de insulina en los islotes pancreáticos, tanto directamente como después de la administración de hidratos de carbono,¹⁵¹ y es un factor diabetógeno durante el embarazo al fomentar la resistencia a la insulina. Aumenta la lipólisis, por lo que aumentan los ácidos grasos libres, lo que puede ser en parte responsable de la resistencia a la insulina.¹⁵¹

Las diversas actividades biológicas del hPL han llevado a la hipótesis de que su función durante el embarazo es proporcionar al feto un aporte constante de glucosa y aminoácidos.¹⁵¹ La lipólisis estimulada por el hPL permite a la madre utilizar los ácidos grasos libres para obtener energía durante el ayuno, dejando que la glucosa, los aminoácidos y los cuerpos cetónicos crucen la placenta para que los utilice el feto. Además, el hPL actúa sobre el feto fomentando la absorción de aminoácidos por el músculo y estimulando la producción de proteínas y del IGF-1, y la síntesis de glucógeno.¹⁵²

A pesar de la importancia propuesta del hPL en la homeostasis metabólica materna y fetal, su ausencia no parece afectar al embarazo. Se ha descrito la deficiencia o la ausencia de la producción de hPL relacionadas con defectos genéticos en varias mujeres que tuvieron embarazos normales y lactantes sanos.¹⁵³

Hormona del crecimiento placentaria

La GH placentaria, hGH-V, se sintetiza y se secreta por el sincitiotrofoblasto.⁷⁰ La unión alternativa del gen de la hGH-V da lugar a dos isoformas no glucosiladas con pesos moleculares de 22 y 26 kDa.^{70,140} La variante de 22 kDa también puede estar glucosilada y circular como una proteína de 26 kDa.¹⁴⁰ La hGH-V se detecta en el plasma materno a partir de las 10 semanas de gestación y alcanza el valor máximo durante el tercer trimestre^{70,133,154} (fig. 22.6).

La hGH-V tiene actividad somatotropa y estimula la producción del IGF-1, y el aumento de la concentración de IGF-1 puede, a su vez, ser responsable de la supresión de la secreción de hGH hipofisaria materna¹⁵² (v. fig. 22.6). A diferencia de la hGH hipofisaria, la hGH-V no se secreta de forma pulsátil, ni se libera por la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), pero es inhibida por la glucosa. Se ha estimado que, al final del embarazo, el 85% de la actividad biológica de la GH en el suero materno se debe a la hGH-V, el 12% al hPL y solo el 3% a la hGH hipofisaria.¹⁵⁵ La secreción de hGH vuelve a la normalidad en las 48 h posteriores al parto.

Corticotropina coriónica humana

El sincitiotrofoblasto sintetiza un péptido de tipo ACTH, la corticotropina coriónica humana (hCC), así como varios péptidos derivados

de la proopiomelanocortina, como β -lipotropina, β -endorfina y hormona estimulante de los melanocitos α .⁷⁴ Las concentraciones séricas maternas de ACTH aumentan a medida que avanza el embarazo, y el incremento de las concentraciones de cortisol libre durante el embarazo puede estar relacionado en parte con la producción de hCC placentaria y de ACTH hipofisaria.⁷⁴

La CRH estimula la secreción de hCC y probablemente es el factor más importante en la regulación de la producción local del péptido a través de mecanismos paracrin, autocrinos, o ambos, porque se produce tanto en el citotrofoblasto como en el sincitiotrofoblasto. A diferencia de lo que ocurre en la hipófisis, los glucocorticoides y la oxitocina también estimulan la liberación de hCC en los cultivos placentarios.⁷⁵ De hecho, la resistencia de las concentraciones plasmáticas maternas de ACTH a la supresión después de la administración de glucocorticoides puede reflejar la contribución de la hCC placentaria al compartimento total de ACTH inmunorreactiva circulante.⁷⁴

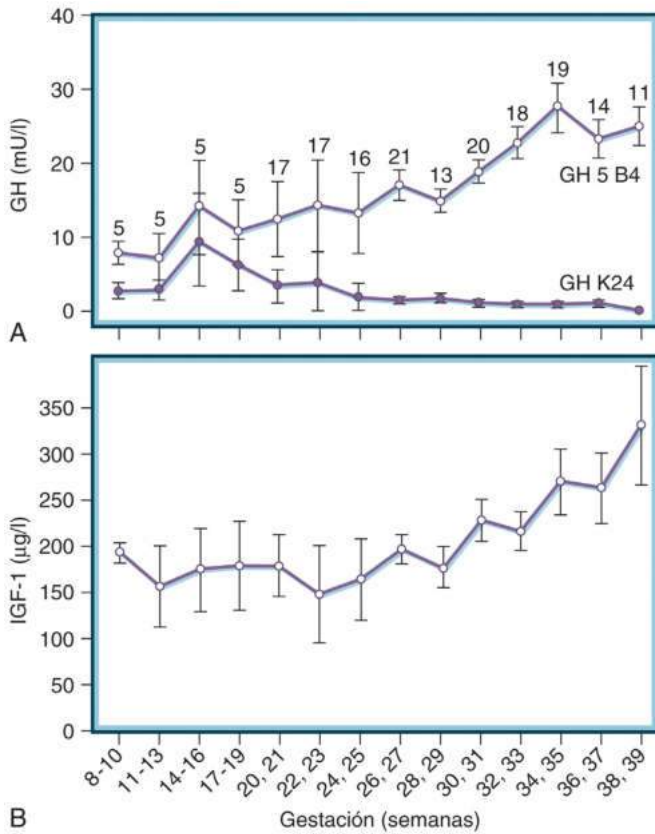
Péptidos hipotalámicos

Hormona liberadora de gonadotropina

Tanto el citotrofoblasto como el sincitiotrofoblasto sintetizan y secretan GnRH, con la misma estructura química y actividad biológica que la GnRH hipotalámica.^{119,121} Aunque los valores del ARNm de GnRH en la placenta son similares durante toda la gestación, la concentración del péptido en la placenta y el suero es mayor en el primer trimestre y se relaciona con la masa del citotrofoblasto y la concentración máxima de hCG.^{121,156}

In vitro, las prostaglandinas, la adrenalina, la activina, la insulina, el factor de crecimiento epidérmico, el VIP, el estradiol y el estriol estimulan la producción de GnRH por explantes de placenta o trofoblastos purificados, y la inhibina, la progesterona y los agonistas de κ -opioides y μ -opioides disminuyen su secreción.^{155,157} El sincitiotrofoblasto contiene receptores de GnRH de baja afinidad, cuyas concentraciones son paralelas al patrón de secreción de la hCG.¹²²

Puesto que la GnRH estimula la secreción de hCG en explantes de placenta y células trofoblásticas purificadas *in vitro*, y que la respuesta de la placenta durante el primer y el segundo trimestres es mayor que la del trofoblasto al final del embarazo, es razonable llegar a la conclusión de que la GnRH es un importante regulador autocrino o paracrino de la secreción de hCG.¹⁵⁵ El efecto estimulante de la GnRH sobre la hCG puede bloquearse administrando un antagonista de la GnRH.¹⁵⁸ Puesto que la GnRH estimula las metaloproteinasas en los citotrofoblastos, el péptido puede ser importante durante la implantación.¹⁵⁹



• **Figura 22.6** Concentraciones plasmáticas medias (\pm error estándar) de la hormona del crecimiento (GH) humana (**A**) y del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) (**B**) durante el embarazo. El número de estudios individuales de la GH y el IGF-1 en cada etapa gestacional se indica en **A** en la parte superior de las barras verticales. GH 5 B4, GH placentaria (GH2); GH K24, GH hipofisaria (GH1). (Tomado de Mirlesse V, Frankenne F, Alsat E, et al. Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res.* 1993;34:439-442.)

Hormona liberadora de corticotropina

Tanto el citotrofoblasto como el sincitiotrofoblasto sintetizan y secretan un péptido de 41 aminoácidos que es idéntico a la CRH hipotalámica.^{119,160} El ARNm de CRH se detecta por primera vez en el trofoblasto a las 7 semanas de gestación. Las concentraciones siguen siendo bajas durante las primeras 30 semanas de embarazo, pero aumentan 20 veces en las últimas 5 semanas, un patrón que es paralelo al aumento del contenido de CRH en la placenta y a las concentraciones en el plasma materno.¹⁰² En el plasma de la madre, la CRH circula unida a una proteína de 37 kDa que se sintetiza en la placenta, el hígado y el cerebro, y que reduce la actividad biológica de la CRH.^{75,160}

In vitro, la producción de CRH placentaria es estimulada por las prostaglandinas (E_2 y $F_{2\alpha}$), la noradrenalina, la acetilcolina, la oxitocina, el neuropéptido Y, la ADH, la angiotensina II y la interleucina 1. Se ha demostrado que los glucocorticoides aumentan tanto el ARNm de CRH como el péptido, mientras que en el hipotálamo se produce supresión. La progesterona y los donantes de óxido nítrico disminuyen la secreción de CRH. La placenta contiene sitios de unión a la CRH y, cuando se añade CRH a células placentarias cultivadas, se produce un aumento dependiente de la dosis de la secreción de hCC, β -endorfina y hormona estimulante de los melanocitos α .^{74,119,160} Por lo tanto, es probable que la CRH tenga un efecto autocrino o paracrino en la placenta.

No está claro si la CRH tiene un efecto fisiológico sobre la secreción hipofisaria materna de ACTH; la CRH circulante puede ser biológicamente inactiva debido a la proteína fijadora. Sin embargo, justo

antes del parto, la concentración de la proteína fijadora disminuye aproximadamente un 50% y los valores de la CRH aumentan.^{74,160} En este momento, la CRH estimula la síntesis y la liberación de prostaglandinas de la decidua, el amnion y el corion, lo que favorece la maduración cervical.¹⁶¹ El miometrio contiene receptores de CRH, y la CRH puede aumentar la contractibilidad miométrial.¹⁰² Por lo tanto, la CRH puede tener una función en el inicio y el desarrollo del parto. También puede estimular la producción hipofisaria fetal de ACTH, que, a su vez, puede dar lugar a un aumento de la producción de DHEA suprarrenal fetal y, al final, a la síntesis de estriol por la unidad fetoplacentaria.¹⁶⁰ Además de CRH, el sincitiotrofoblasto y las membranas fetales secretan urocortina 1, que *in vitro* estimula la secreción de ACTH placentaria, PGE_2 y activina a través del receptor de CRH.¹⁶²

Endocrinología del embarazo y el parto

Funciones de los estrógenos y la progesterona

Aunque es una simplificación excesiva, es útil contemplar el mantenimiento del embarazo frente al inicio del parto como un equilibrio entre los efectos de la progesterona y los estrógenos para conceptualizar este complicado proceso. Desde hace tiempo se sabe que la progesterona es esencial para el embarazo; de hecho, su nombre es una contracción del término en inglés *progestational steroid hormone* (hormona esteroidea progestacional). Es imprescindible desde el principio del embarazo, ya que este se interrumpe si deja de producirse antes de 7 semanas.¹⁶³ Se cree que después mantiene el estado de reposo uterino limitando la producción de prostaglandinas y la expresión de genes, como los canales iónicos, los receptores de oxitocina, los receptores de prostaglandinas y los canales iónicos que participan en el mecanismo de contracción del útero.^{164,165} Esta función también se ilustra por los beneficios de los suplementos de progesterona para prevenir el parto pretérmino, que ahora son el patrón de los cuidados en las mujeres con alto riesgo de parto prematuro.¹⁶⁶

Claramente, los estrógenos tienen una función en la endocrinología de la gestación, pero parecen menos importantes que la progesterona en el embarazo y parto. Durante el embarazo, los estrógenos aumentan la captación de LDL en el sincitiotrofoblasto para ayudar a la producción de esteroides, aumentan el flujo sanguíneo uterino para permitir el intercambio gaseoso adecuado y el transporte de nutrientes a través de la placenta, y provocan hipertrofia del tejido mamario para preparar las mamas para la lactación.¹⁰⁹

En muchos modelos animales se ha demostrado claramente que una disminución de la concentración de progesterona, ya sea espontánea o inducida, es suficiente para iniciar el parto.¹⁶⁷ Sin embargo, en las mujeres no se produce una caída espontánea clara de los valores de la progesterona en las semanas previas al parto. Aunque esto puede parecer contradictorio a primera vista, hay más evidencias de que se produce una disminución funcional de la progesterona en los seres humanos a pesar de que la concentración de la hormona permanece constante al final del embarazo. El receptor de progesterona (PR) tiene dos isoformas distintas: PR-A y PR-B. Se cree que el PR-B regula la mayoría de los efectos de la progesterona sobre el mantenimiento del reposo uterino mediante la activación de genes sensibles a la progesterona y la supresión de la producción de receptores de estrógenos (ER). Por otra parte, el PR-A actúa predominantemente como un represor o PR-B. El inicio del parto se asocia a un aumento de los valores relativos del PR-A en comparación con el PR-B en el miometrio, lo que indica que en los seres humanos se produce una disminución de la actividad funcional de la progesterona, como ocurre en otros mamíferos.¹⁶⁸⁻¹⁷²

Esta disminución funcional se produce en concierto con un aumento en la expresión del ER, que a su vez produce un fenotipo uterino contráctil en la preparación del parto, que comprende un aumento de las uniones *gap* del miometrio y de la producción de prostaglandinas.

La función no esencial de los estrógenos en el embarazo y en el parto se demuestra en los embarazos complicados por la deficiencia de sulfatasa placentaria, que generalmente llegan a término a pesar de la producción muy baja de estrógenos durante toda la gestación. Aunque el inicio del parto se retrasa y el útero es relativamente resistente a las prostaglandinas y la oxitocina, al final se produce el parto de forma espontánea, y la inducción del parto, aunque es difícil, puede realizarse con éxito.¹⁷³

Función de las prostaglandinas

Existen evidencias contundentes de la función de las prostaglandinas como mediadores del parto.^{164,165} Su producción está compartimentada cuidadosamente dentro del útero: la PGE₂ está confinada en las membranas fetales, la PGF_{2α} en la decidua y la PGI₂ en el miometrio. Aunque estructuralmente son muy similares, las diferentes especies de prostaglandinas pueden tener efectos opuestos, lo que añade complejidad a la regulación de la actividad uterina por parte de las prostaglandinas. Aunque la PGE₂ que se produce en las membranas fetales y la PGI₂ que se produce en el miometrio inhiben la actividad uterina, la PGF_{2α} que se produce en la decidua es un potente uterotónico,¹⁷⁴ una actividad que se utiliza en el tratamiento de la hemorragia posparto. Durante el embarazo se suprime la síntesis de PGF_{2α}, y las concentraciones de prostaglandina en el útero grávido son inferiores a las del útero no grávido en cualquier momento del ciclo menstrual.^{175,176} Más adelante en el embarazo, y en particular al final cuando se inicia el parto, las concentraciones de prostaglandina PGF_{2α} aumentan en el suero materno y el líquido amniótico.¹⁷⁴

En la obstetricia moderna se utiliza mucho la fisiología de las prostaglandinas en el proceso del parto. Las prostaglandinas procontráctiles, como la PGE₁, suelen utilizarse para la maduración cervical y la inducción del parto.¹⁷⁷ La hemorragia posparto por atonía uterina se trata de forma muy eficaz administrando PGE₁ o PGF_{2α}.¹⁷⁸ Además, los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la indometacina, se encuentran entre los fármacos tocolíticos más potentes utilizados en el tratamiento del parto prematuro.¹⁷⁹

Función de la oxitocina

La oxitocina es una hormona polipeptídica que se produce en el hipotálamo y se almacena en la neurohipófisis. Es uno de los primeros compuestos endógenos que se descubrió que desempeña una función en el parto en los seres humanos, y es uno de los pocos fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para su uso específico en el embarazo. Desde hace tiempo se sabe que produce contracciones uterinas y se utiliza con frecuencia para provocar el parto y para tratar la hemorragia posparto causada por atonía uterina.¹⁷⁸ La oxitocina regula sus efectos uniéndose a los receptores acoplados a la proteína G que están presentes en todo el útero. Los receptores se distribuyen preferentemente en el fondo uterino, y los valores más bajos se encuentran en el segmento uterino inferior y el cuello, lo que se corresponde con el aumento de la contractilidad del fondo en comparación con el segmento uterino inferior.¹⁸⁰ Aunque las concentraciones de oxitocina no aumentan de forma detectable a medida que avanza el embarazo hasta al final en la segunda etapa del parto,¹⁸⁰ las concentraciones del receptor aumentan hasta 100 veces en el primer trimestre y hasta 300 veces en el tercer trimestre.¹⁸⁰ El aumento de los receptores, regulado predominantemente por los estrógenos, aumenta la sensibilidad del miometrio a la oxitocina en el segundo trimestre.¹⁸⁰

Uso de hormonas placentarias en la detección genética y resultados del embarazo

La detección bioquímica moderna del síndrome de Down, otras aneuploidías y los trastornos genéticos menos frecuentes depende en gran

medida de la evaluación de las hormonas y otras proteínas producidas por la placenta. Por ejemplo, las concentraciones maternas de hCG y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) se combinan con una medición de la translucencia nucal fetal para la detección en el primer trimestre. En general, los valores de la hCG son más altos en los embarazos afectados por el síndrome de Down y más bajos en los afectados por la trisomía 18 que en los embarazos euploides. Las concentraciones de PAPP-A son más bajas en los embarazos afectados por las aneuploidías frecuentes (es decir, Down, la trisomía 13, la trisomía 18) que en los embarazos euploides.^{181,182} Para la detección en el segundo trimestre, la hCG se combina con el estriol y la inhibina A (que se producen en la placenta) y la α -fetoproteína (AFP; que se produce predominantemente por el feto). El estriol es menor en los embarazos afectados por el síndrome de Down y otras trisomías, mientras que los valores de la inhibina A son más altos en los embarazos afectados por el síndrome de Down en comparación con los embarazos euploides.¹⁸³ Aunque no se han diseñado para eso, las concentraciones de hormonas que se utilizan en las pruebas de detección genética pueden proporcionar algunas pistas para otras enfermedades genéticas e incluso ayudan a predecir futuras complicaciones en el embarazo. Por ejemplo, se observan concentraciones muy bajas de estriol en los embarazos complicados por la deficiencia de la sulfatasa placentaria¹⁸⁴ y el síndrome de Smith-Lemli-Opitz,¹⁸⁵ un trastorno en el que un defecto enzimático en la ruta de la síntesis del colesterol produce una alteración de todas las hormonas esteroideas, incluido el estriol. Estos patrones de los analitos se resumen en la [tabla 22.3](#).

Ahora está bien establecido que ciertos analitos anómalos en el suero materno que se utilizan en la detección genética se asocian a complicaciones al final del embarazo en los fetos euploides sin anomalías. La asociación es más fuerte para el aumento de la AFP y la inhibina A en el suero materno, y ambas se asocian a un mayor riesgo de alteración del crecimiento fetal y muerte fetal intrauterina. El aumento de la inhibina A también se asocia a un mayor riesgo de parto prematuro.^{184,186,187} Una vez descubiertos, suele hacerse el seguimiento de estos embarazos mediante ecografías fetales en serie para evaluar las alteraciones del crecimiento y documentar continuamente el bienestar fetal si se detecta una anomalía del crecimiento. Aunque la asociación no está bien establecida, un valor anormalmente bajo de la PAPP-A en un embarazo euploide se asocia a retraso del crecimiento y muerte fetal, parto prematuro y preeclampsia.¹⁸⁸ Tanto la disminución de la PAPP-A en el primer trimestre como el aumento de la inhibina A en el segundo trimestre se han asociado a un mayor riesgo de preeclampsia. En la [tabla 22.4](#) se describen las relaciones entre las anomalías de los analitos séricos y las complicaciones del embarazo.

Pruebas prenatales no invasivas y microquimerismo

El tránsito bidireccional transplacentario de células maternas, placentarias y fetales tiene lugar universalmente en el embarazo, desde las 6-7 semanas de gestación, y alcanza un máximo a término. Las células fetales y maternas persisten indefinidamente en el hospedador.¹⁸⁹ Además de células fetales, la circulación materna contiene también ADN sin células fetales. El ADN sin células de la circulación materna puede ser secuenciado y utilizado para cribar la aneuploidía fetal. Este enfoque recibe el nombre de *prueba prenatal no invasiva* (PPNI). Según se cree, la técnica suele ser altamente sensible y específica para la aneuploidía fetal, pero adolece de los mismos inconvenientes que la biopsia de trofoblasto, dado que el mosaicismo puede ser difícil de detectar y, cuando se detecta, de interpretar. No obstante, la disponibilidad de PPNI se ha traducido en un notable incremento de su uso en poblaciones de pacientes de alto riesgo definidas como mujeres gestantes de más de 35 años y las que tienen un cribado previo anómalo de PPNI, ecografía con alteraciones y antecedentes familiares de aneuploidía. La mayor precisión de la PPNI en comparación con los métodos de

TABLA 22.3 Patrones de los analitos séricos maternos para los trastornos genéticos

Trastorno genético	PAPP-A	hCG	AFP	uE3	Inh A
Síndrome de Down	↓	↑	↓	↓	↑
Trisomía 18	↓	↓	↓	↓	—
Trisomía 13	↓	↓	—	—	—
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	—	—	↓	↓	—
Síndrome de Turner (45,XO) sin hidropesía	↓	↓	↓	↓	—
Síndrome de Turner (45,XO) con hidropesía	↓	↑	↓	↓	↑
Deficiencia de sulfatasa placentaria	—	—	—	↓	—

↓, disminución; ↑, aumento; AFP, α-fetoproteína; hCG, gonadotropina coriónica humana; Inh A, inhibina A; PAPP-A, proteína plasmática A asociada a la placenta; uE3, estriol no conjugado.

TABLA 22.4 Concentraciones de analitos séricos maternos y resultados del embarazo

	Preeclampsia	Retraso del crecimiento	Muerte fetal	Parto prematuro
PAPP-A (< 0,42 MoM)	↑	↑	↑	↑
hCG libre (< 0,021 MoM)	—	↑	↑	—
AFP (> 2 MoM)	—	↑	↑	↑
hCG (> 2 MoM)	↑	—	↑	—
uE3 (< 0,5 MoM)	—	↑	↑	—
Inh A (> 2 MoM)	↑	↑	↑	↑

↓, disminución; ↑, aumento; AFP, α-fetoproteína; hCG, gonadotropina coriónica humana; Inh A, inhibina A; MoM, múltiplos de la mediana; PAPP-A, proteína A asociada a la placenta; uE3, estriol no conjugado.

cribado convencionales ha llevado a una reducción importante en el número de intervenciones diagnósticas invasivas, junto con, al mismo tiempo, una disminución del número de pérdidas fetales relacionadas con tales intervenciones.¹⁹⁰ La introducción de PPNI redujo significativamente el uso de cribado con patrones hormonales placentarios en poblaciones de alto riesgo, pero no en las de riesgo bajo.¹⁹¹ Si bien la PPNI es más exacta, también es más cara. Por otra parte, se sigue recomendando la obtención del cariotipo fetal para confirmar cribados anómalos, con independencia del método de cribado que se use.¹⁹² La mejora en las tecnologías de cribado y la reducción de costes impulsarán probablemente el uso de PPNI, pero una aplicación prudente exige, asimismo, mejorar la conciencia por parte del paciente y el profesional de sus limitaciones.¹⁹³

Más intrigante que el uso de ADN sin células fetales en la circulación materna para cribado prenatal es, no obstante, la posible contribución de microquimerismo materno y fetal persistente a los orígenes fetales de la enfermedad adulta y la salud materna posparto a largo plazo. De hecho, el microquimerismo persiste al parecer de forma indefinida, ya que se han encontrado células fetales en la circulación materna décadas después del parto, y pueden transmitirse de la abuela al nieto.¹⁹⁴ Si bien el microquimerismo materno y fetal se ha vinculado con la causa de enfermedades autoinmunitarias, entre ellas trastornos endocrinos, como problemas tiroideos autoinmunitarios y diabetes de tipo 1,¹⁹⁵ el microquimerismo puede aportar también beneficios, como una mejor reparación o rejuvenecimiento de tejidos y una ralentización del envejecimiento por medio de la transmisión de células madre. Se ha postulado que el microquimerismo protege al hospedador del desarrollo de ciertos tipos de cáncer.¹⁹⁵ Así, el microquimerismo materno y fetal agudo y persistente puede ser adverso, neutro o beneficioso, dependiendo de factores como la correspondencia o no de HLA, la

persistencia, la masa de células microquímicas y otros factores aún por determinar. El «descubrimiento» de microquimerismo persistente años después del parto añade una nueva dimensión a nuestros conocimientos de los cambios endocrinos y las consecuencias asociadas con el embarazo.

«Cuarto trimestre» y cerebro parental

Las adaptaciones endocrinas y metabólicas de naturaleza fisiológica y homeostática del embarazo influyen profundamente en todos los tejidos maternos y fetales, entre ellos el encéfalo materno. Si bien el parto es una transición relativamente abrupta y representa el máximo riesgo de morbimortalidad materna y neonatal, le sigue un nuevo conjunto de retos endocrinos, metabólicos, psicológicos y socioculturales. De hecho, el embarazo deja una huella permanente en la madre y el niño, y determina la futura salud de los dos, tanto aguda como crónica. En la salud aguda, después del parto, la lactancia y los patrones de sueño y alimentación del lactante plantean un conjunto enorme e inmediato de desafíos que desencadenan en la madre adaptaciones endocrinas, metabólicas y psicológicas notablemente diferentes de las del embarazo. Los valores placentarios de hormonas decaen rápidamente y, como consecuencia, responde el eje neuroendocrino. La fase de captura de las adaptaciones relacionadas con el ajuste posterior e inmediato al parto se conoce como «cuarto trimestre». A esta idea no se le ha prestado demasiada atención, como tampoco a las muchas adaptaciones endocrinas y de otra índole que se le asocian. Lo que sabemos es que los resultados adversos del embarazo, como la diabetes gestacional y la preeclampsia, no solo elevan el riesgo para la salud cardiovascular de la madre,¹⁹⁵⁻²⁰⁰ sino que, además, plantean ajustes socioculturales que solo empiezan a identificarse. No todas las

mujeres tienen la misma capacidad para satisfacer los retos endocrinos y metabólicos de un embarazo y un parto normales, y mucho menos si se complican. Mientras las hormonas del embarazo preparan el encéfalo materno para el «nido» y facilitan la lactancia y el cuidado del bebé, sabemos bastante menos sobre la incidencia endocrina y metabólica de la gestación y la paternidad para la salud de las mujeres y de los hombres. El conocimiento común destaca que el embarazo plantea desafíos distintivos a cada sexo o, en el caso de uniones del mismo sexo, para la madre gestacional y la no gestacional. Los retos psicológicos de la paternidad a menudo se han llamado «cerebro parental».²⁰¹ La mala adaptación tras el parto puede originar trastornos psiquiátricos posparto sindrómicos, y esta carga parece recaer exclusivamente en la madre gestacional.²⁰² Según nuestra visión actual, la abrupta retirada del medio hormonal del embarazo que se asocia al parto supone un reto endocrino que supera la capacidad de adaptación endocrina, metabólica y sociocultural de personas vulnerables. Por otra parte, estamos empezando a reconocer que los embarazos complicados con diabetes gestacional, hipertensión y otras afecciones médicas maternas y fetales elevan el riesgo de futuras enfermedades en la madre. En concreto, sabemos que la diabetes gestacional predispone a diabetes materna después de la gestación y que la hipertensión gestacional es un presagio de posteriores enfermedades cardiovasculares en la madre. Las secuelas psicológicas del embarazo, como la depresión posparto, también parecen aumentar el riesgo no solo de problemas psiquiá-

tricos sindrómicos posteriores, sino también de afecciones endocrinas y cardiovasculares. Si se pretende mejorar la salud individual y de la población, se necesita un abordaje en equipo desde el punto de vista científico y clínico. En particular, los profesionales sanitarios deben preguntar a las mujeres sobre posibles complicaciones médicas y psiquiátricas durante y después del embarazo, para poder ajustar la valoración del riesgo, el cribado, la vigilancia y las intervenciones.²⁰³

Resumen

Los cambios endocrinos, metabólicos, psicológicos y socioculturales asociados con el embarazo y el parto representan un conjunto coordinado y cooperativo de respuestas homeostáticas que facilitan la salud materna y fetal. Un embarazo normal representa un enorme desafío, y sus complicaciones, como la preeclampsia y la diabetes gestacional, predisponen a la madre y a sus hijos a afecciones endocrinas, metabólicas, cardiovasculares, inmunitarias y de otros tipos después de la gestación. Para ofrecer los cuidados médicos y sociales adecuados, es preciso conocer mejor la fisiología y la fisiopatología del embarazo y sus secuelas.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en [ExpertConsult.com](https://www.expertconsult.com).

23

Endocrinología del desarrollo fetal

HARSHINI KATUGAMPOLA, EVELIEN F. GEVERS Y MEHUL T. DATTANI

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Transferencia placentaria de hormonas, **826**

Producción hormonal ectópica fetal, **827**

Sistemas endocrinos fetales, **828**

Crecimiento fetal, **857**

Neutralización de las acciones hormonales en el feto, **860**

Programación de los sistemas endocrinos fetales, **861**

Transición a la vida extrauterina, **862**

Medicina materna y fetal, **865**

PUNTOS CLAVE

- El entorno endocrino placentario-fetal es creado por un espectro de hormonas placentarias y factores de crecimiento, y diversas adaptaciones endocrinas fetales al medio ambiente intrauterino.
- Los trastornos del desarrollo tiroideo, paratiroideo, hipofisario, pancreático y gonadal se pueden asociar a fenotipos endocrinos clínicos.
- La corteza suprarrenal fetal, el sistema cromafín paraaórtico y el lóbulo intermedio de la hipófisis son glándulas endocrinas fetales prominentes.
- La hormona adrenocorticotropa fetal es necesaria para la esteroidogénesis de la corteza suprarrenal. Paradójicamente, la esteroidogénesis suprarrenal lleva a la producción de esteroides en su mayor parte inactivos, como pregnenolona y deshidroepiandrosterona.
- Algunos esteroides suprarrenales son convertidos por la glándula suprarrenal fetal y el hígado para proporcionar sustratos para la producción placentaria de estrona y estradiol.
- Los lóbulos hipofisarios anterior y posterior se desarrollan a partir del ectodermo oral y el diencéfalo ventral. La secreción de hormonas hipofisarias comienza a las 8-10 semanas de gestación.
- La síntesis de hormona tiroidea comienza a las 11 semanas de gestación. La T_4 circulante aumenta a niveles máximos pasadas las 35 semanas de gestación, pero la maduración del control hipotalámico-hipofisario y la respuesta de la glándula tiroidea a la hormona estimulante de la tiroides se desarrolla durante el tercer trimestre.
- En presencia de *SRY*, la región determinante del sexo del cromosoma Y, la diferenciación gonadal masculina comienza a las 7 semanas de gestación. El desarrollo de células de Leydig lleva a un aumento de la producción de testosterona fetal desde la semana 10 y estimula la diferenciación de los conductos mesonéfricos primitivos hacia conductos deferentes bilaterales, epidídimos, vesículas seminales y conductos eyaculadores. La dihidrotestosterona estimula la diferenciación masculina del seno urogenital y los genitales externos.
- El transporte activo de calcio a través de la placenta se produce en el tercer trimestre para mantener las concentraciones de calcio fetales y es dependiente de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea.
- El receptor sensible al calcio y el factor de crecimiento fibroblástico 23 son necesarios para un calcio neonatal normal y el metabolismo del fosfato.
- El crecimiento del feto implica interacciones complejas entre factores ambientales, epigenéticos y genéticos. Los factores de crecimiento similares a la insulina son importantes para el crecimiento fetal y están regulados principalmente por sustratos nutricionales derivados transplacentariamente. Las hormonas más importantes para el crecimiento posnatal, incluyendo la T_4 , la hormona del crecimiento y los esteroides gonadales, tienen un papel limitado en el crecimiento fetal.
- Los sistemas hormonales fetales están programados para mantener el anabolismo con mínima perturbación. La producción de hormonas catabólicas y termógenas está limitada, y los efectos de las hormonas que alteran el aporte y las vías de distribución de sustratos metabólicos están apagados.
- La transición a la vida extrauterina implica a la corteza suprarrenal y al sistema nervioso autónomo en el período posnatal inmediato. Una transición a largo plazo hacia un aporte nutricional intermitente y la deficiencia transitoria de sustratos requiere la maduración de los mecanismos de control de la secreción del sistema de la hormona paratiroidea-calcitonina y del páncreas endocrino.

La revelación de nuestra comprensión de la gestación de los mamíferos y del desarrollo fetal representa uno de los capítulos espectaculares del progreso científico durante el último medio siglo. La gestación humana necesita el acoplamiento de redes auto-crinas, paracrinas y endocrinas que coordinan la comunicación materno-placentario-fetal. La evolución de la gestación viene acompañada de cambios espectaculares en el medio hormonal. Este es un momento de vulnerabilidad potencial, pero de tremenda plasticidad, e implica complejas interacciones genéticas, celulares y hormonales que sirven para crear un entorno intrauterino único, protector para el desarrollo del feto (tabla 23.1).¹ Una orquesta de moléculas de señalización, factores de transcripción y eventos epigenéticos regula la implantación del embrión, la placentación y eventualmente el mantenimiento de la gestación hasta el comienzo del parto con la transición del feto hacia la vida extrauterina. Cada vez está más claro que el entorno intrauterino no solo permite el desarrollo fetal; tiene también un impacto significativo en la salud del individuo durante toda la vida, y ejerce efectos multigeneracionales. En este capítulo se revisa nuestra comprensión actual del paso transplacentario de hormonas, el desarrollo endocrino y la producción de hormonas fetales, las adaptaciones de los sistemas endocrinos fetales a la vida extrauterina y la programación de los sistemas endocrinos fetales en desarrollo.

TABLA 23.1 Características del entorno endocrino fetal

Producción placentaria de hormonas

Estrógenos
Progesterona
Neuropéptidos
Factores de crecimiento

Neutralización de acciones hormonales

Hormona del crecimiento
Cortisol
Tiroxina
Catecolaminas

Sistemas endocrinos fetales únicos

Corteza suprarrenal fetal
Sistema cromafín paraaórtico
Lóbulo intermedio de la hipófisis

Hormonas o metabolitos fetales prominentes

Vasotocina
Calcitonina
Cortisona
Trijodotironina inversa (rT_3)
Yodotironinas sulfatadas
Neuropéptidos ectópicos

Adaptaciones del sistema endocrino fetal

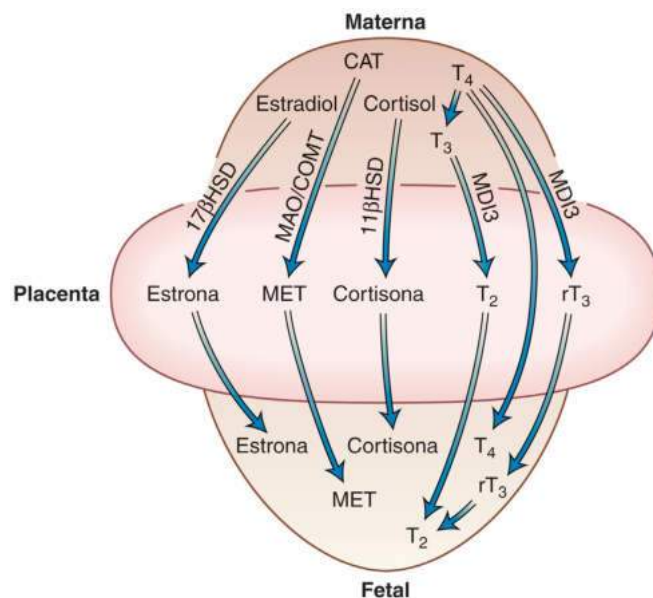
Interacciones glándula suprarrenal-placenta
Control testicular de la diferenciación fenotípica masculina
Control del crecimiento fetal por el factor de crecimiento regulado por el desarrollo
Neuropéptidos y metabolismo del agua fetal
Glándulas paratiroides y transporte del calcio placentario
Respuestas de las catecolaminas y la vasopresina a la hipoxia
Programación del cortisol para la exposición extrauterina
Control de catecolaminas y cortisol de la adaptación extrauterina
Programación hormonal perinatal

Transferencia placentaria de hormonas

La placenta constituye la interfaz materno-fetal, aporta nutrientes y oxígeno al feto y actúa como barrera selectiva. La placenta demuestra una notable capacidad de adaptación ante medios ambientes adversos y disminuye su impacto sobre el feto. La transferencia placentaria de hormonas disminuye con el aumento del peso molecular, por lo que las mayores de 0,7 a 1,2 kDa tienen poco o ningún acceso al compartimento fetal.² Por tanto, las hormonas maternas desempeñan un papel muy limitado en el medio endocrino fetal. Las hormonas que no atraviesan la placenta pueden ser metabolizadas en ruta (fig. 23.1), incluyendo las hormonas esteroideas (cortisol), las hormonas tiroideas (T_3 , T_4), el estradiol y las catecolaminas.³⁻⁶

La concentración de cortisol materno es casi 10 veces superior a la del feto. Las células placentarias contienen una 11β -hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo 2 (11β HSD2) activa que cataliza la conversión del cortisol materno a cortisona inactiva.⁷ Los glucocorticoides sintéticos, como la dexametasona o la betametasona, pueden puentear este mecanismo protector, lo que da lugar a la exposición del feto a hormonas esteroideas. Mientras que esto se usa de manera aguda por sus efectos beneficiosos sobre la maduración del pulmón fetal en casos de riesgo de parto pretérmino, su uso crónico puede producir efectos adversos sobre la presión sanguínea, la glucemia y la memoria, como se demuestra en modelos en roedores,⁸⁻¹⁰ así como tener impacto negativo en el crecimiento placentario y fetal.¹¹ Se mantiene el uso clínico de uno o múltiples ciclos de tratamiento con glucocorticoides en el manejo obstétrico de la amenaza de parto pretérmino; sin embargo, el tratamiento en otras indicaciones propuestas que carecen de evidencia robusta (p. ej., utilización en la gestación para reducir la virilización de un feto con hiperplasia suprarrenal congénita [HSC]) solo debe llevarse a cabo en un contexto de investigación con auditorías detalladas.^{12,13}

Los estrógenos modulan muchos procesos intrauterinos a lo largo de la gestación, y se cree que el equilibrio entre estrógenos y progesterona



• **Figura 23.1** Neutralización placentaria de la actividad biológica de hormonas durante la transferencia materno-fetal. Se muestran las enzimas neutralizadoras 17β -hidroxisteroide deshidrogenasa (17β HSD) y 11β HSD (v. texto para más detalles). CAT, catecolaminas; COMT, catecol O-metiltransferasa; MAO, monoaminoxidasa; MDI3, yodotironina monodesyodasa de tipo 3; MET, metanefrinas; rT_3 , 3,3',5'-trijodotironina (inversa); T_2 , diyodotironina; T_3 , 3,5,3'-trijodotironina; T_4 , tiroxina.

en el útero es fundamental para el mantenimiento de la gestación, la maduración fetal y el comienzo del parto. La placenta produce grandes cantidades de estrógenos en forma de estradiol, estrona, estriol y estrol. Los productos estrogénicos liberados por la placenta dependen de la naturaleza del sustrato disponible. El estradiol es el estrógeno primario que circula a término. Además, se encuentran niveles significativos de estriol y estradiol en la circulación materna, y aumentan particularmente en fases tardías de la gestación. Estas formas hidroxiladas de estrógenos se producen en la placenta utilizando sustratos de los esfuerzos combinados de la glándula suprarrenal fetal y el hígado. Aunque el sitio primario de biosíntesis de estrógenos es la placenta, esta carece de la enzima CYP17 del citocromo P450, y, de acuerdo con esto, es incapaz de sintetizar estrógenos *de novo*.¹⁴ La biosíntesis de los estrógenos placentarios se basa en un aporte de andrógenos C₁₉, principalmente deshidroepiandrosterona (DHEA), y su sulfoconjugado, el sulfato de DHEA (DHEAS), derivada principalmente de la corteza suprarrenal fetal y materna.¹⁴⁻¹⁶ Hacia término, las concentraciones de estradiol y estrona son 100 veces mayores que las de las mujeres no gestantes, y las concentraciones de estriol son 1.000 veces superiores.¹⁶ El feto en desarrollo está protegido de una exposición excesiva a estrógenos por la conversión del estradiol activo a estrona inactiva por la 17β hidroxisteroide deshidrogenasa.⁵

Durante el primer trimestre, el paso transplacentario de hormonas tiroideas de la circulación materna al feto es importante para el desarrollo neurológico. El tejido placentario contiene una yodotironina de anillo interno monodesyodada, la cual desyoda la mayor parte de la tiroxina (T₄) a triyodotironina (rT₃) inversa inactiva, y convierte la 3,5,3'-triyodotironina (T₃) activa a diyodotirosina inactiva.^{6,17} Unas concentraciones inadecuadamente elevadas de yodotironinas se asocian a pérdida fetal,¹⁸ y la cantidad y el complemento de hormonas tiroideas que atraviesan la placenta están, por tanto, cuidadosamente reguladas. Hay, sin embargo, cierto paso transplacentario de T₄ al feto a principios de la gestación,¹⁹⁻²¹ y los datos epidemiológicos describen alteración de la función intelectual y del comportamiento en lactantes nacidos de madres con hipotiroidismo no tratado leve o subclínico,²² aunque esto podría deberse también al paso placentario de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO).²²

Las enzimas degradadoras de catecolaminas en el tejido placentario incluyen monoaminoxidasa y catecol-O-metiltransferasa, y tanto la metanefrina como el ácido dihidroximandélico, metabolitos de las catecolaminas, están presentes en homogeneizados placentarios (v. fig. 23.1).²³

Producción hormonal ectópica fetal

Varias hormonas parecen tener una distribución tisular mucho más amplia en el feto, aunque sus papeles funcionales en el útero son inciertos y, de hecho, la producción ectópica de hormonas no siempre se asocia a manifestaciones endocrinas.

La gonadotropina coriónica humana (hCG), una hormona glucoproteica heterodimérica producida en abundancia por la placenta, es secretada preferencialmente hacia la circulación materna. La hCG y la hormona luteinizante (LH) (un homólogo estructural y funcional de la hCG producido por la adenohipófisis) se unen al mismo receptor de glucoproteína transmembrana hCG/LH; sin embargo, la hCG se une con mayor afinidad. Las concentraciones séricas maternas de hCG aumentan exponencialmente y alcanzan un pico aproximadamente al final del primer trimestre, a lo que sigue una caída rápida.²⁴ La circulación fetal también contiene concentraciones bajas de hCG; se ha demostrado que el riñón, el hígado y los testículos fetales de fetos humanos de 16 a 20 semanas de edad producen hCG inmunoreactiva y bioactiva *in vitro*.^{25,26} También se encuentra hCG en los ovarios, los riñones, los pulmones, las glándulas suprarrenales, el timo, el bazo y los músculos fetales;²⁷ se han demostrado receptores de hCG/LH en el riñón, el hígado, el páncreas, los pulmones, los intestinos

delgado y grueso, y las glándulas suprarrenales fetales.²⁸ Aunque el papel de la hCG en el feto es en gran medida desconocido, es capaz de estimular la producción de DHEA,²⁹ y adicionalmente estimula la producción de testosterona por las células de Leydig, la cual es esencial para la masculinización de los tejidos fetales.³⁰ La señalización de la hCG en otros tejidos puede resultar importante para su crecimiento y diferenciación. La presencia de receptores hCG/LH no gonadales fetales sugiere mediación de las acciones pleótopas de la hCG en el feto humano en crecimiento.³¹

La producción ectópica de hormona adrenocorticotropa (ACTH), derivada presumiblemente de una molécula parental proopiomelanocortina (POMC) independiente de la hipófisis, se ha demostrado mediante inmunoreactividad similar a la ACTH presente en relativamente altas concentraciones en el páncreas y el riñón de ratas recién nacidas.²⁵ La POMC también es secretada por las células neuroendocrinas del pulmón fetal. Se sabe que la POMC altera la sensibilidad suprarrenal a la ACTH; esta interrelación entre hipófisis, pulmón y suprarrenal fetales puede regular la respuesta suprarrenal al estrés o el comienzo del parto.³² Las células neuroendocrinas del pulmón fetal sintetizan otras hormonas además de POMC, entre las que se incluyen el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la serotonina, aunque la función de estas es desconocida.³²

Los neuropéptidos hipotalámicos (hormona liberadora de tirotrópina [TRH], hormona liberadora de corticotropina [CRH], hormona liberadora de la hormona del crecimiento [GHRH]) están presentes en diversos tejidos adultos, en particular en el páncreas y el intestino, así como en el intestino fetal y en los tejidos derivados de este.³³⁻³⁵ En los tejidos pancreático y del aparato gastrointestinal de ratas recién nacidas se han descrito altas concentraciones de TRH e inmunoreactividad a la somatostatina, en contraste con bajas concentraciones hipotalámicas.^{36,37} Más aún, una pancreatectomía, más que una encefalotomía, da lugar a una reducción significativa de las concentraciones circulantes de TRH en la rata recién nacida. En el feto de oveja, las hormonas tiroideas modulan las concentraciones pancreáticas e intestinales de TRH.³⁸ La TRH y la somatostatina también están presentes en el páncreas neonatal humano y son detectables en la circulación, y ambas hormonas derivan, en gran medida, de fuentes extrahipotalámicas.³⁹⁻⁴² Estos datos sugieren un papel para la TRH extrahipotalámica en el control de la secreción de la hormona tiroidea hipofisaria fetal antes de la maduración próxima a término de la TRH hipotalámica. El papel de la somatostatina extraneural en el feto sigue siendo incierto.

La grelina es una hormona con potente actividad liberadora de GH, producida por células endocrinas gástricas de ratas y humanas y por la hipófisis, el hipotálamo y la placenta. La proteína grelina también ha sido identificada en las células endocrinas del pulmón fetal en cantidades decrecientes desde el período embrionario al tardío fetal, y su expresión se mantuvo en neonatos.⁴³ El pulmón fetal es, por tanto, una fuente adicional de grelina circulante, cuyas funciones a nivel del aparato respiratorio tienen aún que ser clarificadas.^{43,44}

La CRH es una hormona peptídica liberada por el hipotálamo; sin embargo, la placenta humana, las membranas fetales y la decidua también expresan CRH idéntica a la CRH hipotalámica, y, desde el segundo trimestre, la placenta es la principal fuente de secreción de CRH. Las concentraciones circulantes de CRH aumentan 1.000 veces a medida que progresa la gestación,⁴⁵ y alcanzan valores de 0,5 a 1 nmol/l a término; los valores normales en mujeres no gestantes son inferiores a 0,01 nmol/l. En las últimas 12 semanas de gestación, las concentraciones plasmáticas de CRH aumentan considerablemente, y alcanzan un pico durante la labor del parto y posteriormente descienden precipitadamente tras el parto.^{46,47} Los niveles sanguíneos en el cordón umbilical y en el líquido amniótico de CRH se encuentran similarmente aumentados en la parte tardía de la gestación.⁴⁸ Las concentraciones fetales de CRH son menores que las de la circulación materna (50 frente a 1.000 pmol), pero aún son bastante significativas en comparación con las de hombres y mujeres no gestantes. A diferencia

de la CRH hipotalámica, la expresión genética de la CRH placentaria y su producción pueden verse estimuladas por glucocorticoides.⁴⁹ Este sistema de potenciación positiva es una característica única de la CRH placentaria e indica un papel distinto en la gestación. Las glándulas suprarrenales y la hipófisis fetales expresan receptores de CRH.^{50,51} Experimentos *in vitro* utilizando células suprarrenales primarias de cultivo sugieren que la CRH placentaria *in vivo* estimula la secreción hipofisaria de ACTH, lo que conduce a una activación fetal del eje HH y a la estimulación directa de la producción esteroidea suprarrenal, y afecta a la respuesta suprarrenal fetal a la ACTH, lo que indirectamente promueve la esteroidogénesis.⁵¹⁻⁵³ Parece que durante la mayor parte de la gestación la proteína de unión a CRH (CRH-BP) se une a la mayor parte de la CRH circulante en los compartimentos fetal y materno, lo que probablemente sirve para controlar estrechamente la actividad de la CRH placentaria.⁵⁴ Al final de la gestación, existe una biodisponibilidad aumentada de CRH debido a una caída en los niveles de su proteína de unión, la cual da lugar a un incremento exponencial de las concentraciones maternas de CRH desde la semana 35 de gestación hasta el término.⁴⁵ Se ha propuesto el aumento pronunciado y el pico de CRH como un iniciador del parto al formar asas de potenciación que llevan a un incremento de la producción de andrógenos suprarrenales y, por tanto, de estrógeno placentario.⁴⁵

Sistemas endocrinos fetales

El feto tiene una red hormonal única que combina no solo sus propios sistemas endocrinos en maduración, sino también los del cuerpo lúteo, la placenta y las hormonas maternas. Los órganos endocrinos fetales se desarrollan en fases iniciales del primer trimestre de una manera cuidadosamente coordinada, y su desarrollo anormal puede tener un impacto en un amplio rango de otros sistemas corporales.

Hipófisis

Desarrollo hipotalámico-hipofisario humano

El cerebro anterior fetal es identificable hacia las 3 semanas de gestación, y el encéfalo y el telencéfalo, a las 5 semanas; la bolsa de Rathke, el precursor bucal de la glándula hipofisaria anterior, se separa del estomodeo faríngeo primitivo a las 5 semanas de gestación.⁵⁵⁻⁵⁷ Los componentes neurales (hipotálamo, tallo hipofisario y neurohipófisis) se desarrollan en gran medida hacia las 7 semanas de gestación, y el suelo óseo de la silla turca también se encuentra presente en ese momento, separando la adenohipófisis del intestino primitivo.

Las neuronas hipotalámicas que contienen los neuropéptidos somatostatina (SS) hormona liberadora de la hormona del crecimiento, hormona liberadora de tirotrópina y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se encuentran presentes en el tejido hipotalámico hacia las 10-14 semanas de gestación. Se pueden demostrar tractos de fibras interconectados hacia las 15-18 semanas. La maduración del sistema vascular porta hipofisario continúa hasta las 30-35 semanas cuando el sistema se vuelve funcional con la extensión vascular porta al hipotálamo.

La bolsa de Rathke definitiva comprende células progenitoras en proliferación que gradualmente se recolocan ventralmente. Una zona proliferativa que contiene progenitores de SRY (región determinante del sexo que expresa Y-box 2 [*SOX2*]) se mantiene en el embrión de ratón en un área luminal y persiste en el adulto.⁵⁸⁻⁶⁰ Esta puede dar lugar a todos los tipos celulares de la adenohipófisis. Los tipos de células hipofisarias anteriores especializadas (lactótrofos, somatótrofos, corticotrofos, tirotrofos y gonadótropos) se encuentran presentes entre las 7 y las 16 semanas.⁵⁷ La diferenciación celular de los cinco tipos diferentes de células productoras de hormonas de la adenohipófisis es un proceso altamente regulado y coordinado; sin embargo, la diferenciación final aún no está clara. Hay gránulos secretorios presentes en las células hipofisarias anteriores hacia las 10-12 semanas, y se pueden identificar todas las hormonas hipofisarias por inmunoanálisis entre

las 10 y las 17 semanas.^{57,61} Por tanto, la anatomía y los mecanismos biosintéticos que constituyen el transductor neuroendocrino hipotalámico-hipofisario parecen funcionales hacia las 12-17 semanas de gestación.

Adenohipófisis y órganos diana

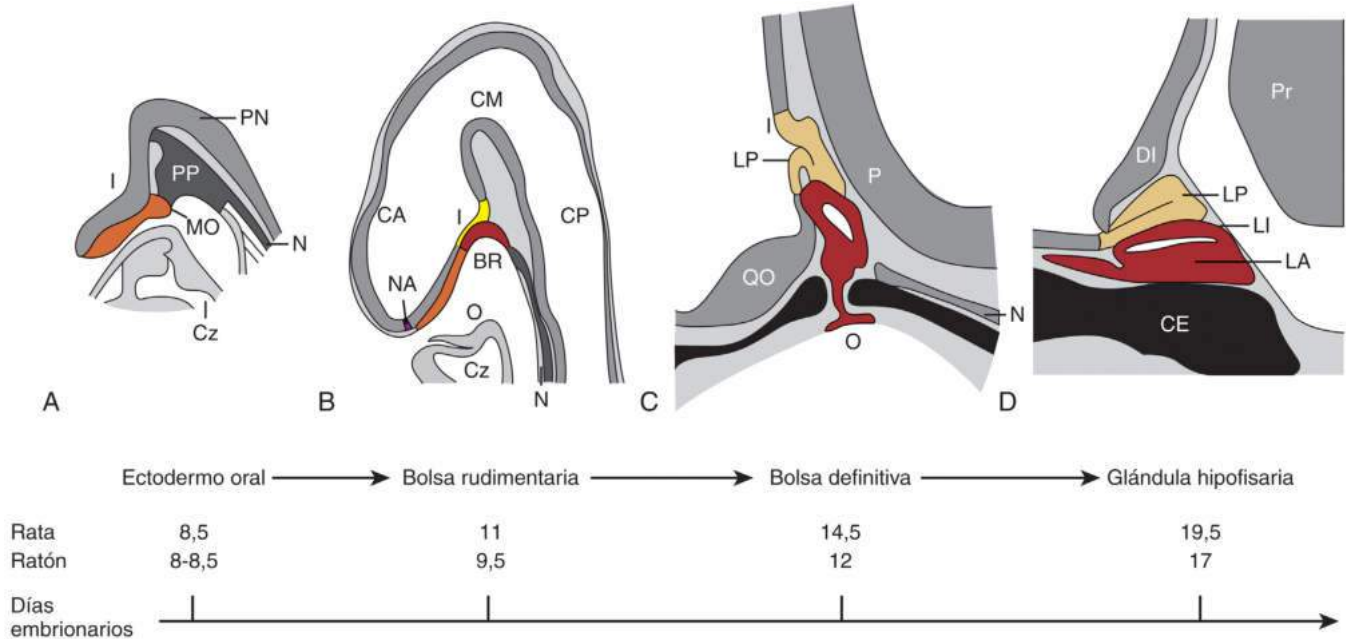
Dos componentes diferenciados de la hipófisis se vuelven evidentes durante la embriogénesis: la adenohipófisis (lóbulo anterior e intermedio) y la neurohipófisis (lóbulo posterior).⁶²⁻⁶⁵ Los tres lóbulos de la glándula hipofisaria madura tienen un origen embrionario dual: los lóbulos anterior e intermedio derivan del ectodermo oral; la neurohipófisis se origina a partir del infundíbulo, una región específica de desarrollo del sistema nervioso central (SNC) que se forma en la línea media de la parte ventral del diencefalo. Mucha información ha venido derivada de ratones como organismo modelo sobre el desarrollo hipofisario en mamíferos, pero estudios de mapeo de destino han demostrado que estos procesos son similares en todas las especies de vertebrados estudiadas, incluyendo peces cebras, anfibios, aves y roedores.⁶⁶⁻⁶⁹ En el ratón, los primeros signos de desarrollo hipofisario aparecen a los 7,5 días después de la concepción (ddc) con el desarrollo de la placoda hipofisaria, un engrosamiento del ectodermo en la línea media de la cresta neural anterior (fig. 23.2). Aproximadamente 9 ddc, la placoda se imagina dorsalmente para formar una bolsa de Rathke rudimentaria, el primordio de los lóbulos anterior e intermedio. A los 10,5 ddc, el neuroectodermo suprayacente se evagina para formar el infundíbulo a partir del cual derivarán la neurohipófisis y el tallo hipofisario, los cuales entran entonces en contacto directo con la bolsa de Rathke. La yuxtaposición de la bolsa de Rathke y el diencefalo se mantiene a través de las etapas precoces de la organogénesis hipofisaria. Esta estrecha relación es necesaria para las interacciones tisulares entre ectodermo neural y oral, las cuales son fundamentales en las etapas iniciales de la especificación hipofisaria. La naturaleza iterativa de las interacciones inductivas necesarias para la morfogénesis hipofisaria hace que sean muy sensibles a mutaciones tanto de pérdida como de ganancia de función.⁷⁰

Lóbulo hipofisario intermedio

El lóbulo intermedio de la glándula hipofisaria es prominente tanto en humanos como en fetos de oveja. Las células del lóbulo intermedio comienzan a desaparecer casi a término y se encuentran virtualmente ausentes en la hipófisis humana adulta, aunque el lóbulo intermedio en el adulto de algunas especies más inferiores es anatómica y funcionalmente distinto.⁷¹ Los productos secretorios principales del lóbulo intermedio son la hormona α estimulante de los melanocitos (α -MSH) y la β -endorfina, ambas derivadas de la escisión de la molécula POMC.⁷² La escisión de la POMC en el lóbulo anterior da lugar predominantemente a formación de corticotropina y β -lipotropina. En monos Rhesus y humanos, la hipófisis fetal contiene altas concentraciones de compuestos que recuerdan a la α -MSH y al péptido del lóbulo intermedio similar a corticotropina (CLIP).⁷³ En el feto humano, los niveles de α -MSH disminuyen con el aumento de la edad fetal.⁷⁴ Las concentraciones circulantes de β -endorfina y β -lipotropina son elevadas en el feto de oveja, y el índice entre β -endorfina y β -lipotropina aumenta durante la estimulación hipóxica de la adenohipófisis.⁷⁵ Como la hipoxia provoca liberación de corticotropina y producción de β -lipotropina en la adenohipófisis, se han interpretado estos datos para sugerir que los niveles basales de β -endorfina en el feto se originan en el lóbulo intermedio. La α -MSH y el CLIP pueden desempeñar un papel en la activación suprarrenal, y la α -MSH puede tener un papel en el crecimiento fetal.^{76,77} El procesamiento del POMC hipofisario en el feto humano hacia el final del segundo trimestre es similar al del adulto, pero el papel de estos péptidos del lóbulo intermedio en el feto sigue sin estar aclarado.⁷⁸

Neurohipófisis

El lóbulo posterior incluye proyecciones axónicas de neuronas, las cuales atraviesan el tallo hipofisario y la eminencia media en la base del



• **Figura 23.2** Representación esquemática de los procesos del desarrollo implicados en el desarrollo hipofisario. Desarrollo de la hipófisis de ratón en sección sagital. Las etapas del desarrollo están indicadas en ddc. *BR*, bolsa de Rathke; *CA*, cerebro anterior; *CE*, cartilago esfenoides; *CM*, cerebro medio; *CP*, cerebro posterior; *Cz*, corazón; *DI*, diencéfalo; *I*, infundíbulo; *IL*, lóbulo intermedio; *LA*, lóbulo anterior; *LP*, lóbulo posterior; *MO*, membrana oral; *N*, notocordio; *NA*, poro neural anterior; *O*, cavidad oral; *P*, flexura pontina; *PN*, placa neural; *Pr*, protuberancia; *PP*, placa precordial; *QO*, quiasma óptico. (Basado en Sheng HZ, Westphal H. Early steps in pituitary organogenesis. *Trends Genet.* 1999;15:236–240. Según adaptación en Gevers EF, Fisher DA, Dattani MT. Fetal and neonatal endocrinology. In Jameson JL, De Groot LJ, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.)

hipotálamo. Las neuronas se originan a partir de cuerpos magnocelulares hipotalámicos denominados núcleos supraóptico, supraquiasmático y paraventricular. Los dos primeros liberan arginina vasopresina y el último libera oxitocina.⁷⁹

La neurohipófisis fetal se encuentra bien desarrollada hacia las 10-12 semanas de gestación y contiene tanto arginina vasopresina (AVP) (también llamada hormona antidiurética [ADH]) como oxitocina (OT).^{80,81} Además, la arginina vasotocina (AVT), la hormona neurohipofisaria parental en vertebrados y submamíferos, está presente en la hipófisis y las glándulas pineales fetales, y en las glándulas pineales adultas de diversas especies de mamíferos, incluyendo los humanos.⁸² La AVT está presente en la hipófisis durante la vida fetal desde las 11 a las 19 semanas, es secretada por células pineales fetales humanas cultivadas durante el segundo trimestre y desaparece en el período neonatal.^{81,82} En mamíferos adultos, la instilación de AVT en el líquido cefalorraquídeo inhibe la liberación de gonadotropinas y corticotropina, estimula la prolactina (PRL), liberada por la adenohipófisis, e induce el sueño; sin embargo, la importancia fisiológica de estos efectos sigue siendo incierta. El papel de la AVT en la glándula pineal fetal es desconocido. Trabajos recientes demuestran un papel de la oxitocina en el desarrollo de la interfaz neurovascular de la neurohipófisis.⁸³ Hacia las 40 semanas, las concentraciones de AVP y OT se aproximan al 20% de las de los adultos. La concentración de oxitocina hipofisaria fetal, detectable hacia las 11-15 semanas, supera la concentración de AVP a las 19 semanas. El índice AVP:oxitocina cae progresivamente después.

En fetos de oveja, las concentraciones de AVP plasmáticas fetales de base son similares a los niveles maternos tras la mitad de la gestación. Durante el último trimestre de gestación, las respuestas hipotalámica e hipofisaria fetales a estímulos tanto de volumen como osmolares para la secreción de AVP están bien desarrolladas, y la AVP ejerce efectos antidiurético sobre el riñón fetal.^{80,81} Niveles plasmáti-

cos de base de AVT en fetos de ovejas durante el último trimestre se aproximan a los valores de AVP y OT.⁸² Presumiblemente, esta AVT deriva de la neurohipófisis, pero los estímulos para la secreción de AVT en el feto no están definidos. Los péptidos neurohipofisarios son sintetizados como moléculas precursoras grandes (neurofisinas) y procesados a péptidos amidados bioactivos.⁸⁴ El procesamiento enzimático incluye una escisión progresiva de los carboxilos terminales de los péptidos extendidos, produciendo secuencialmente (para OT) OT-glicina-lisina-arginina (OTGKR), OTGK, OTG y OT. Un procesamiento progresivo similar obtiene AVP-glicina y AVP a partir de la neurofisina AVP. El procesamiento enzimático de las neurofisinas madura progresivamente en el feto de forma que precozmente en la gestación, el plasma fetal contiene relativamente grandes concentraciones de los péptidos extendidos.⁸⁴ Para la OT, el índice entre péptidos extendidos de OT y OT en el suero de fetos de oveja es aproximadamente 35:1 al inicio de la gestación y de 3:1 al final.⁸⁴

En el feto, la AVP parece funcionar como una hormona de respuesta al estrés. Quizá el mayor potencial de estrés para el feto es la hipoxia, y la respuesta de la AVP ante la hipoxia se ve aumentada en comparación con la respuesta materna y con las respuestas fetales de AVP a estímulos osmolares.^{81,85-87} Las concentraciones plasmáticas de AVP en la sangre del cordón umbilical humano se encuentran elevadas en asociación con bradicardia intrauterina y paso de meconio.⁸⁶ La acción vasopresora de la AVP puede resultar importante para el mantenimiento de la homeostasis circulatoria fetal durante la hemorragia y la hipoxia; la AVP tiene un efecto limitado sobre el flujo sanguíneo fetoplacentario.^{81,88} La hipoxia fetal también es un estímulo mayor para la liberación de catecolaminas. Existe poca información sobre las interacciones entre AVP y catecolaminas durante la hipoxia fetal, pero tanto la hipoxia fetal como la AVP estimulan la función hipofisaria anterior.⁸⁸ Un papel de la AVP como hormona

liberadora de corticotropina está establecido en el adulto, y la hipófisis fetal ovina responde de manera separada y sinérgica a la AVP y la CRH precozmente en el tercer trimestre.⁸⁹ El papel de la AVP en el control de la liberación de corticotropina fetal parece disminuir con la edad gestacional. No se sabe si la AVT funciona como hormona liberadora de corticotropina en el feto.

Se han demostrado receptores de OT en membranas fetales humanas a término, y se han encontrado receptores de AVP en membranas medulares renales de ovejas recién nacidas.^{82,90,91} Tanto la AVP como la AVT evocan acciones antidiuréticas en el feto ovino durante el último tercio de la gestación, y ambas hormonas actúan para conservar agua para el feto al inhibir la pérdida de líquidos hacia el líquido amniótico a través de los pulmones y los riñones.^{81,82} Los receptores de los canales de agua (acuaporinas 1, 2 y 3) se encuentran presentes en el riñón fetal y del recién nacido humano, y se ha demostrado la capacidad del neonato para regular el aclaramiento de agua libre en respuesta a estímulos de volumen y osmolares.⁹² No está claro si la AVT ejerce sus efectos a través de receptores de AVP o de receptores fetales separados de AVT. La capacidad de concentración máxima del riñón fetal está limitada a aproximadamente 600 mmol/l. Esta limitación no está relacionada con una estimulación inadecuada de AVP, sino con la inmadurez inherente de los túbulos renales.

La ausencia de AVP se asocia a diabetes insípida (DI) y a fracaso para retener agua en el cuerpo, lo que lleva a poliuria y polidipsia. Aunque la mayoría de los casos de DI se deben a causas adquiridas, como germinoma hipofisario, craneofaringioma o histiocitosis de células de Langerhans, esta condición puede deberse, en raras ocasiones, a mutaciones en el gen de la AVP-neurofina o a otras causas congénitas, como displasia septoóptica u holoprosencefalia. Las mutaciones de *WFS1* se asocian al síndrome de Wolfram autosómico recesivo, que incluye diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera neurosensorial.⁹³

Hipotálamo y tallo hipofisario

La anatomía del hipotálamo desarrollado es bien conocida. Se extiende desde el anteriormente localizado quiasma óptico hasta los cuerpos mamilares localizados posteriormente, y está organizado en diferentes regiones de rostral a caudal: preóptica, anterior, tuberal y mamilar. El órgano está subdividido en tres regiones de medial a lateral: periventricular, medial y lateral.⁹⁴ Contenidos en la región medial se encuentran el núcleo preóptico, el hipotálamo anterior, el núcleo dorsomedial, el núcleo ventromedial y los núcleos mamilares. La zona lateral comprende las áreas preóptica e hipotalámica.⁹⁴

A medida que se invagina la bolsa de Rathke, parte del encéfalo ventral se evagina ventralmente para formar el infundíbulo y, posteriormente, el lóbulo hipofisario posterior y el tallo hipofisario. El tallo hipofisario actúa como una conexión física entre la glándula hipofisaria y el cerebro, y contiene el sistema porta hipofisario (hipotalámico-hipofisario), así como conexiones neuronales que cruzan a través de la eminencia mediana hipotalámica. Estas neuronas se originan a partir de los núcleos supraóptico, supraquiasmático y paraventricular, que son grandes cuerpos magnocelulares hipotalámicos localizados en la región periventricular del hipotálamo.⁹⁴ Dentro de la propia eminencia mediana en la base del hipotálamo se encuentra el lecho capilar, al cual las ampliamente dispersas neuronas parvicelulares hipotalámicas secretan las hormonas hipofisótropas. Estas estimulan la liberación de las siete hormonas del lóbulo hipofisario anterior/intermedio a través del sistema hipofisario porta. Las neuronas parvicelulares también secretan oxitocina y arginina vasopresina, aunque con concentraciones mucho menores que las neuronas magnocelulares, con una actuación de la vasopresina derivada de las células parvicelulares sinérgica con la hormona liberadora de corticotropina para la regulación de la liberación de ACTH. Resulta, por tanto, evidente que es el hipotálamo actuando a través de la glándula hipofisaria quien ejerce de mediador central del crecimiento, la reproducción y la homeostasis.⁵⁵

El desciframiento del desarrollo hipotalámico durante la embriogénesis se ha mostrado difícil, quizá debido a su complejidad anatómica y a la diversa colección de grupos celulares y subtipos neuronales. Hay una escasez de datos que definen la genética y la señalización y moléculas marcadoras implicadas en su delimitación e identificación.^{95,96} Se identificó un nuevo papel dual del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) (FGF3/FGF10) en la invasión y vascularización de la región hipotalámica prospectiva de vertebrados, al actuar como señales quimioatrayentes de neuronas neurohipotalámicas.⁹⁷ Se sabe poco sobre los mecanismos moleculares que gobiernan la formación del hipotálamo, y estudios de expresión genética del hipotálamo tienen efectos multiplicadores sobre múltiples subtipos neuronales y procesos fisiológicos corriente abajo. Los estudios están elucidando lentamente el desarrollo del hipotálamo, y ello permitirá, en su momento, elaborar los procesos implicados.

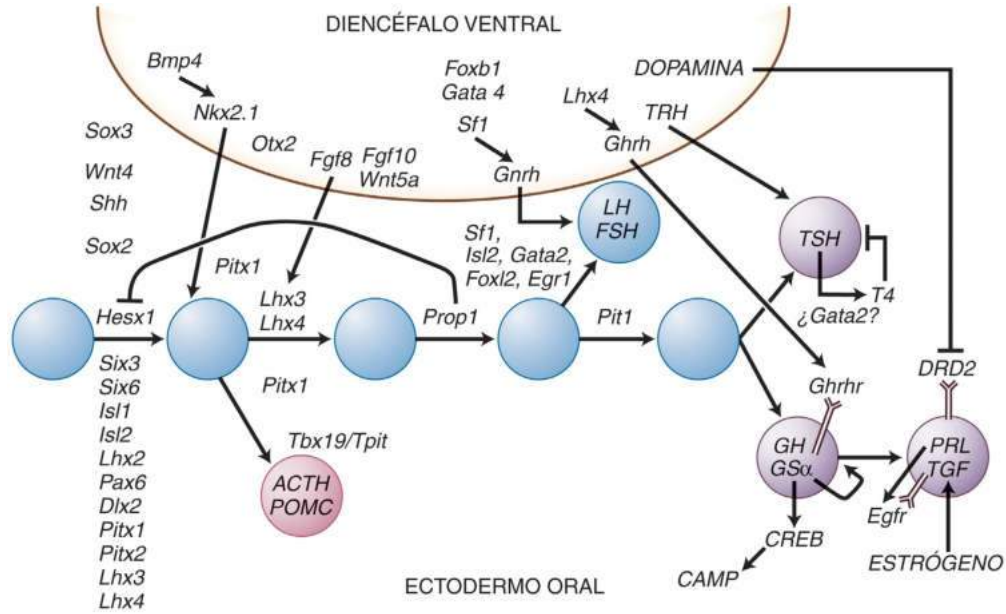
Genes implicados en la patología hipofisaria

Interacciones genéticas complejas dictan el desarrollo normal de la hipófisis.⁵⁵ Una cascada de moléculas de señalización y factores de transcripción desempeña un papel crucial en la participación orgánica, la proliferación celular, los patrones celulares y la diferenciación terminal. El producto final es una culminación de este proceso coordinado (fig. 23.3).

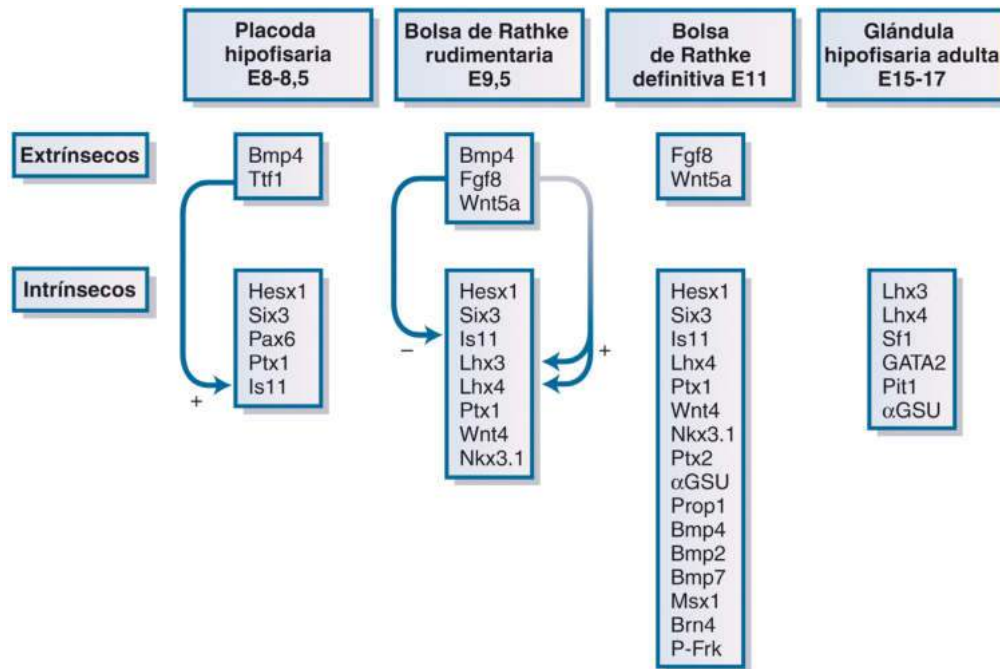
Inicialmente, las células en el primordio de la glándula hipofisaria son competentes para diferenciarse a todos los tipos celulares. Tras la expresión de los marcadores más precoces de desarrollo de la glándula hipofisaria, tales como el gen *homeobox* expresado en células madre (CM) embrionarias (*Hesx1*), se establecen vías de señalización adicionales a partir del interior de la glándula y el diencéfalo ventral, que dirigen estas células hacia la diferenciación terminal en tipos celulares maduros secretores de hormonas. Las moléculas de señalización y factores de transcripción se expresan secuencialmente en períodos críticos del desarrollo hipofisario, y la expresión de muchos de estos factores se ve posteriormente atenuada (fig. 23.4). Los genes expresados precozmente se encuentran implicados en la participación de órganos, pero también están implicados en la represión y la activación de genes objetivo corriente abajo que tienen papeles específicos en la dirección de las células hacia un destino definitivo.

Mutaciones espontáneas o inducidas artificialmente en ratones han llevado a conseguir una perspectiva significativa de la patología hipofisaria humana, y la identificación de mutaciones asociadas con patología hipofisaria humana ha resultado, a su vez, de gran valor a la hora de definir la cascada genética responsable para el desarrollo de este tejido embriológico. Las mutaciones implicadas específicamente en una patología hipotalámico-hipofisaria humana se enumeran en la tabla 23.2 y se exponen brevemente en este apartado.

Moléculas extrínsecas dentro del diencéfalo ventral y estructuras circundantes, como las proteínas morfógenas óseas 2 y 4 (BMP2, BMP4), FGF8, *sonic hedgehog* (SHH), *wingless* (Wnt4), factor de transcripción tiroideo 1 (TTF1; también llamado Nkx2.1) y moléculas implicadas en la señalización Notch, desempeñan papeles críticos en la organogénesis precoz.^{55,56,97} Estudios recientes en ratones han demostrado que una interacción estrecha entre el ectodermo oral y el ectodermo neural es clave para el desarrollo inicial de la glándula hipofisaria. La bolsa de Rathke se desarrolla a partir de un proceso en dos pasos que requiere al menos dos señales inductivas secuenciales del diencéfalo. En primer lugar, la inducción y formación de la bolsa rudimentaria dependen de BMP4; en segundo lugar, FGF8 activa dos genes reguladores clave, LIM *homeobox* 3 (*LHX3*) y LIM *homeobox* 4 (*LHX4*), que son esenciales para el desarrollo posterior de la bolsa rudimentaria en el saco definitivo. BMP4 y FGF8 están presentes únicamente en el diencéfalo, no en la bolsa de Rathke. Mutaciones murinas en el gen de codificación *TTF1/Nkx2.1* (también llamado proteína de unión potenciadora específica de la tiroides), que se expresa únicamente en el presunto diencéfalo ventral, pueden ocasionar defectos graves en el desarrollo del diencéfalo y la glándula hipofisaria anterior. La delección condicional



• **Figura 23.3** Representación esquemática de la cascada del desarrollo de los genes implicados en el desarrollo de la hipófisis humana, con particular referencia a la diferenciación de células hipofisarias.



• **Figura 23.4** Factores de transcripción y moléculas de señalización implicadas en el desarrollo de la adeno-hipófisis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de *RBPJ*, que codifica el mediador principal de la vía Notch, lleva a la conversión del linaje tardío (factor de transcripción específico de la hipófisis 1 [Pit1]) en linaje precoz (corticótropo). La señalización Notch es necesaria para el mantenimiento de la expresión de profeta de Pit1 (*PROP1*), que es necesaria para la generación del linaje Pit1. La atenuación de la señalización Notch es necesaria para la diferenciación terminal en células Pit1, y para la maduración y proliferación de las células somatotropas productoras de GH.⁹⁸

Se han identificado mutaciones en la vía de señalización *sonic hedgehog* (*SHH*) (*SHH*, *TGIF*, *ZIC2*, *PTCH1*, *GLI2*) y en los factores de transcripción *sine oculis*-relacionado *homeobox 3* (*SIX3*), factor de crecimiento 1 derivado de la teratocarcinoma (*TDGF1*), y *FOXH1*/

FAST1 en pacientes con holoprosencefalia, sin y con defectos hipotálamo-hipofisarios.⁹⁹⁻¹⁰³ *SIX6* y *SIX3* en los mamíferos son homólogos vertebrados de *Drosophila optix*, y su expresión se restringe al ojo y el cerebro en desarrollo. Ratones *knockout* para *SIX6* tienen hipófisis hipoplásicas, pueden ser ciegos y no logran progresar a lo largo del ciclo estral, con resultado de infertilidad. *SIX3* y *SIX6* son factores de transcripción de importancia para las especificaciones de linaje hipofisarias, en particular para las líneas celulares gonadótropas.¹⁰⁴

También se han identificado mutaciones en *FGF8* en asociación tanto con holoprosencefalia asociada a diabetes insípida como con el síndrome de Kallmann (SK).^{62,105} Se han identificado mutaciones en *HESX1* en pacientes con displasia septoóptica (DSO; una combinación

TABLA 23.2 Comparación de los fenotipos de desarrollo hipotalámico-hipofisario murino y humano

Gen	Proteína	Fenotipo de pérdida de función murino	Fenotipo humano	Herencia (murina y humana)
<i>HESX1</i>	HESX1	Anoftalmía o microftalmía, agenesia del cuerpo caloso, ausencia de septo pelúcido, disgenesia hipofisaria o aplasia	Variable: DSO, DCHH, DGHA con NHE Adenohipófisis hipoplásica o ausente Neurohipófisis ectópica o eutópica Frecuencia de mutaciones: < 1%	Dominante o recesiva en humanos, recesiva en ratones
<i>OTX2</i>	OTX2	Ausencia de cerebro anterior y medio, placodas olfatorias y placodas ópticas	Anoftalmía, HHA, neurohipófisis ectópica, ausencia de infundíbulo Frecuencia de mutaciones: un 2-3% de casos de anoftalmía/microftalmía	Heterocigótica: haploinsuficiencia/dominante negativa
<i>SOX2</i>	SOX2	Mutantes homocigóticos nulos: embrionario letal R ratones heterocigóticos y con reducción adicional de dosis: mal crecimiento, fertilidad reducida, alteraciones del SNC, anoftalmía; hipoplasia hipofisaria con reducción de todos los tipos celulares	Hipogonadismo hipogonadótropo; HHA, hipocampos anormales, anoftalmía/microftalmía bilateral, anomalías del cuerpo caloso, dificultades de aprendizaje, atresia esofágica, hipoacusia neurosensorial, hamartomas hipotalámicos Frecuencia de mutaciones: 3%	Haploinsuficiencia <i>de novo</i> en humanos, mutación heterocigótica asociada con haploinsuficiencia en ratones
<i>SOX3</i>	SOX3	Poco crecimiento, debilidad, anomalías craneofaciales, ACC, alteraciones hipotalámicas e infundibulares	DGHA y retraso mental, hipopituitarismo; HHA, hipoplasia infundibular, NHE, anomalías de línea media Frecuencia de mutaciones: 6% (duplicaciones), 1,5% (mutaciones)	Recesiva ligada al cromosoma X en ratones y en humanos
<i>GLI2</i>	GLI2	N/A	Holoprosencefalia, hipopituitarismo, anomalías craneofaciales, polidactilia, orificio nasal único, incisivo central único, ACC parcial Frecuencia de mutaciones: 1,5%	Haploinsuficiencia en humanos
<i>FGF8</i>	FGF8	Holoprosencefalia, reducción de vasopresina y oxitocina, reducción de neuronas GnRH	Holoprosencefalia, hipogonadismo hipogonadótropo, deficiencias de ACTH y TSH, diabetes insípida	AR en humanos y ratones; AD en algunos casos
<i>LHX3</i>	LHX3	Hipoplasia de la bolsa de Rathke	Deficiencia de GH, TSH y gonadotropinas con hipoplasia hipofisaria Insuficiencia de ACTH variable Columna cervical corta y rígida Hipoacusia neurosensorial variable Frecuencia de mutaciones: 1,3%	Recesiva en ambos
<i>LHX4</i>	LHX4	Leve hipoplasia de la adenohipófisis	Deficiencia de GH, TSH, cortisol y gonadotropinas, persistencia del canal craneofaríngeo y amígdalas cerebelosas anómalas; HHA, neurohipófisis ectópica/eutópica, ausencia de infundíbulo Frecuencia de mutaciones: 1,2%	Recesiva en ratones, recesiva/dominante o recesiva en humanos
<i>PROP1</i>	PROP1	Hipoplasia hipofisaria anterior con reducción de somatotropos, lactótropos, tirótropos, corticotropos y gonadotropos	Deficiencia de GH, TSH, PRL y gonadotropinas Deficiencia de ACTH en evolución Hipófisis agrandada con involución posterior Frecuencia de mutaciones: 1,1% casos esporádicos, 29,5% casos familiares	Recesiva en ambos
<i>POU1F1</i>	POU1F1 (PIT1)	Hipoplasia hipofisaria anterior con reducción de somatotropos, lactótropos y tirótropos	Hipoplasia hipofisaria anterior variable con deficiencias de GH, TSH y PRL Frecuencia de mutaciones: 3,8% casos esporádicos, 18% casos familiares	Recesiva en ratones, dominante/recesiva en humanos
<i>ARNT2</i>	ARNT2	Hipoplasia hipofisaria anterior, deficiencias de TRH, somatostatina, oxitocina y CRH, reducción de neuronas de vasopresina	Deficiencias de TSH, GH, ACTH, DI, adenohipófisis pequeña, reflujo vesicoureteral, alteraciones renales, alteración visual, crisis comiciales neonatales con microcefalia progresiva	Autosómica recesiva
<i>PNPLA6</i>	PNPLA6	N/A	Síndrome de Oliver-McFarlane; tricomegalia, hipopituitarismo congénito y degeneración retiniana con atrofia coroidea; hipogonadismo hipogonadótropo	Autosómica recesiva
<i>TCF7L1</i>	TCFL1	Cerebro anterior, déficits oculares e hipofisarios	Displasia septoóptica con hipopituitarismo variable	Autosómica dominante

ACC, agenesia del cuerpo caloso; ACTH, hormona adrenocorticotropa; DCHH, déficit combinado de hormonas hipofisarias; DGHA, deficiencia aislada de GH; DSO, displasia septoóptica; GH, hormona del crecimiento; HHA, hipoplasia hipofisaria anterior; N/A, no aplicable; NHE, neurohipófisis ectópica; PRL, prolactina; RA, receptor de andrógenos; SNC, sistema nervioso central; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

de defectos hipofisarios, oculares y del cerebro anterior en la línea media), déficits combinados de hormonas hipofisarias (DCHH), y déficit de hormona del crecimiento aislado (DGHA).^{55,106} Se han descrito mutaciones en *SOX2* y *OTX2* asociadas a defectos oculares graves, hipogonadismo hipogonadótropo e hipopituitarismo variable.¹⁰⁷⁻¹¹¹ Se han identificado mutaciones y duplicaciones genómicas de *SOX3* en pacientes con hipopituitarismo sin y con defectos de aprendizaje.¹¹²

Se han identificado mutaciones en el gen codificador del factor de transcripción del homeodominio LIM *LHX3* en pacientes con hipopituitarismo, alteraciones cervicales y sordera neurosensorial, mientras que se han identificado mutaciones en *LHX4* en pacientes con hipopituitarismo, que puede resultar letal, y anomalías cerebrales.¹¹³⁻¹¹⁵ Mutaciones en genes que se expresan más tarde en el desarrollo hipofisario, como *PROPI* y *POUIF1* (antes conocido como *PIT1*), se asocian a fenotipos hipofisarios más específicos (GH variable, deficiencias de hormona estimulante de la tiroides [TSH], ACTH, PRL y gonadotropinas, y a menudo con una adenohipófisis agrandada que posteriormente involuciona con mutaciones de *PROPI*; deficiencias de GH, TSH y PRL con mutaciones de *POUIF1*), en congruencia con el papel de estos genes en la proliferación y diferenciación celular y la secreción hormonal.^{55,116-118} Se han descrito mutaciones en el factor de transcripción T-box *TBX19/TPIT* en pacientes con deficiencia aislada de ACTH de comienzo precoz.¹¹⁹ Mutaciones de *TSHB* han sido asociadas a hipotiroidismo central.¹²⁰ Más recientemente, mutaciones y deleciones de *IGSF1* se han asociado con deficiencias de TSH y variable de GH y PRL asociadas con macroorquidias. El miembro 1 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF1) es una glucoproteína que se expresa en la hipófisis y los testículos. La función del gen sigue siendo incierta, pero puede estar implicado en la señalización de TRH.^{121,122} El hipotiroidismo central puede ser más prevalente de lo que se pensaba, con una afectación hasta de 1 de cada 16.000 neonatos en Holanda, donde el cribado se realiza a través de una combinación de T₄ y TSH.

Se han descrito raras mutaciones de inactivación bialélicas recesivas en *TRHR*, denominadas p.S115-T117del y p.A118T, en tres individuos afectados de dos orígenes raciales, no relacionadas con hipotiroidismo congénito central (HCC), con respuestas ausentes de TSH y prolactina a TRH exógena.^{123,124} Más recientemente, la mutación de sentido erróneo p.P81R descrita en HCC subraya la importancia de la segunda hélice transmembrana en la mediación de la activación del receptor TRH a través de unión hormonal, convirtiéndolo en el primer defecto de *TRHR* de sentido erróneo deletéreo que produce HCC.¹²⁵ Además, una mutación homocigótica nueva recientemente identificada, p.I131T, que reduce la afinidad de la TRH, fue identificada en un paciente con sobrepeso con HCC y estatura normal.¹²⁶

El gen de la proteína 1 similar a transducina β ligada al cromosoma X (*TBLIX*) es un componente del complejo receptor-correceptor hormona tiroidea, mutaciones que han sido previamente asociadas con sordera neurosensorial.^{127,128} En un estudio reciente, se han identificado seis mutaciones en personas de razas no relacionadas con HCC.¹²⁹ Como *IGSF1*, *TBLIX* se asocia a una forma de deficiencia de TSH ligada al cromosoma X.

Las mutaciones de *PCSK1* dan lugar a deficiencia de ACTH con hipogonadismo hipogonadótropo, obesidad, deficiencia de GH y DI. Trece niños con deficiencia de convertasa de proproteína 1/3 (PC1/3), una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones raras en el gen de la convertasa de proproteína de tipo subtilisina/kexina 1 (*PCSK1*), obesidad y diarrea malabsortiva grave, se asociaban a diversas alteraciones endocrinas. PC1/3 es una endoproteasa que procesa muchas prohormonas expresadas en células endocrinas y neuronales. Un fallo de las células enteroendocrinas para producir hormonas funcionales da lugar a una malabsorción generalizada. Alteraciones endocrinas adicionales que se desarrollan con la progresión de la enfermedad incluyen DI central, deficiencia de GH, hipogonadismo masculino primario, insuficiencia suprarrenal secundaria a deficiencia de ACTH e hipotiroidismo.¹³⁰

El eje hipotalámico-hipofisario-gonadal es el regulador clave del desarrollo sexual y la reproducción, procesos que se inician a través del decapeptido GnRH. El GnRH se produce y libera tras una migración con éxito durante la embriogénesis de neuronas de GnRH de la placoda olfatoria, a través de la lámina cribiforme, hacia el núcleo arqueado del hipotálamo, donde se detecta desde aproximadamente las 9 semanas de gestación. Esas neuronas son entonces proyectadas hacia la eminencia mediana hipotalámica. Se ha descrito recientemente que el número de neuronas de GnRH en el cerebro al final del primer trimestre es cinco veces superior (~10.000) de lo que se había descrito previamente en el hipotálamo.¹³¹ Nuevas perspectivas a través de imágenes tridimensionales (3D) incluyen la presencia de neuronas de GnRH en áreas no hipotalámicas, lo que despierta la posibilidad de papeles no reproductivos para la GnRH.¹³¹

Una conexión funcional respecto a la GnRH se detecta hacia las 16-20 semanas de gestación. Esta hormona se libera de forma pulsátil y se une a sus receptores en las células gonadotropas hipofisarias, las cuales, a su vez, responden sintetizando y liberando las gonadotropinas LH y FSH. Estas se unen a sus receptores afines en las gónadas, donde estimulan la producción de esteroides sexuales, como andrógenos o estrógenos, y la gametogénesis. Los esteroides sexuales regulan entonces la secreción de gonadotropinas a través de una retroalimentación negativa a nivel del hipotálamo o la hipófisis. Entre los trastornos congénitos de la secreción de gonadotropinas se incluyen la deficiencia aislada normosómica de GnRH, que produce hipogonadismo hipogonadótropo y SK, un trastorno que se caracteriza por hipogonadismo hipogonadótropo, anosmia/hiposmia, labio/paladar hendidos, sordera neurosensorial, anomalías dentales, sincinesias y alteraciones renales.

Se han descrito mutaciones en diversos genes hasta la fecha en el síndrome de Kallmann, entre los que se incluyen *KALI*, *CCDC141*, *FEZF1*, *IL17RD*, *SEMA3A*, *SEMA3E*, y *SOX10*.^{105,132-134} Variantes patógenas en *CHD7*, *FGF8*, *FGF17*, *FGFR1*, *DUSP6*, *SPRY4* y *FLRT3*, *HS6ST1*, *NSMF (NELF)*, *PROK2*, *PROKR2* y *WDR11* causan tanto SK como hipogonadismo hipogonadótropo normosómico.^{134,135} Se han identificado variantes en la codificación del receptor 2 de procinetina y de la procinetina 2 (*PROKR2* y *PROK2*, respectivamente) aproximadamente en el 9% de los pacientes con síndrome de Kallmann.¹³⁶ Las procinetinas son proteínas secretadas ricas en cisteína que poseen diversas actividades biológicas, incluyendo efectos sobre la supervivencia neuronal, la contracción del músculo liso gastrointestinal, el ritmo locomotor circadiano y la regulación del apetito.¹³⁶ Las procinetinas PROK1 y PROK2 actúan a través de sus receptores PROKR1 y PROKR2 acoplados a la proteína G, los cuales se expresan en los bulbos olfatorios. PROK2 funciona como un quimioatrayente para progenitores neuronales, los cuales siguen una corriente migratoria rostral. Ratones *Prokr2*^{-/-} tienen una LH reducida en la hipófisis, gónadas pequeñas y formación anómala de los bulbos olfatorios, pero *Prokr2* parece ser dispensable para la formación hipofisaria normal.^{84,85} Variaciones en *PROKR2* también se han asociado con hipopituitarismo, síndrome de interrupción del tallo hipofisario y displasia septoóptica, pero resulta improbable que sean las causantes de forma aislada y probablemente solo contribuyen al fenotipo, incluyendo el SK, en combinación con otras mutaciones genéticas o factores ambientales.

Variante patógena heterocigótica o microdeleciones en *CHD7* pueden producir también el síndrome CHARGE, caracterizado por coloboma, anomalías cardíacas (*heart*), atresia coanal, retraso del crecimiento y desarrollo, hipoplasia genital y anomalías auditivas (*ear*).¹³⁷ Las anomalías genitales en el síndrome CHARGE están producidas por hipogonadismo hipogonadótropo, y frecuentemente se acompañan de defectos olfatorios y labio/paladar hendidos.¹³⁸

También se han identificado mutaciones en varios genes en asociación con hipogonadismo hipogonadótropo normosómico, y entre estas mutaciones se incluyen genes codificadores de GnRH1 y su receptor GnRH1R, kisspeptina (*KISS1*) y su receptor KISS1R, y

neurocinina B (codificada por taquicinina 3 [*TAC3*]) y su receptor TACR3.^{134,139-142}

Recientemente se han encontrado mutaciones en genes como *RNF216*, *OTUD4*, *STUB1* y *PNPLA6* en formas sindrómicas de deficiencia de GnRH, las cuales tienen rasgos asociados, como ataxia y demencia, como parte del síndrome de Gordon Holmes (*RNF216*, *OTUD4*, *STUB1*) y el síndrome de Boucher-Neuhäuser (*PNPLA6*).¹⁴³⁻¹⁴⁵ *RNF216*, *OTUD4* y *STUB1* están implicados en la ubiquitinación de proteínas; *PNPLA6* codifica una enzima implicada en la producción del neurotransmisor acetilcolina.

Otros genes implicados en formas sindrómicas de patología hipotalámico-hipofisaria incluyen a *GLI3*, un componente del sistema de señalización SHH, cuya haploinsuficiencia da lugar al síndrome de Pallister-Hall asociado con polidactilia, desorganización hipotalámica, hamartoma hipotalámico e hipopituitarismo.^{146,147} Se ha identificado la mutación de *PITX2* como una causa del síndrome de Axenfeld-Rieger, que incluye anomalías oculares, dentales e hipotalámicas.¹⁴⁸ Ratones mutantes nulos para *Pitx2* manifiestan hipoplasia hipofisaria y disminución de la expresión de los genes *GHRH receptor (GHRH-R)*, *GH*, *FSH*, *LH* y *TSH*.¹⁴⁸

Mutaciones en *ARNT2* se asocian a insuficiencia hipofisaria grave, incluyendo deficiencias de GH, TSH y ACTH, y diabetes insípida con microcefalia progresiva, crisis comiciales, alteraciones visuales graves, dificultades importantes del aprendizaje y alteraciones de los aparatos renal y urinario.¹⁴⁹ El translocador 2 del núcleo de receptor arilhidrocarbón (*ARNT2*) es un factor de transcripción básico hélice-bucle-hélice clave para el desarrollo normal de los núcleos paraventricular y supraóptico.

El síndrome de deficiencia hipofisaria anterior con inmunodeficiencia variable (DAVID) es una enfermedad rara que incluye deficiencia central de ACTH e inmunodeficiencia variable común (que puede ser leve, estar ausente o desarrollarse en una etapa tardía), y se ha descrito una adenohipófisis pequeña en esta condición. El síndrome está producido por mutaciones en *NFKB2*.¹⁵⁰

Raras deficiencias hormonales hipofisarias aisladas se han asociado a mutaciones en sus respectivas hormonas hipotalámicas liberadoras o los receptores liberadores de hormonas (p. ej., deficiencia familiar de GH debida a mutaciones en *GHRH-R*), deficiencia de TSH debida a mutaciones en *TRHR* y deficiencia de gonadotropinas debida a mutaciones en *GNRHR*.^{123,140,151}

Se han identificado muchas menos mutaciones responsables de anomalías en la neurohipófisis y el tallo. El síndrome de interrupción del tallo hipofisario incluye un tallo hipofisario delgado o ausente, una neurohipófisis ectópica y una adenohipófisis pequeña o ausente, habitualmente acompañada de deficiencias hormonales hipofisarias. Los genes *roundabout (robo)*, identificados por primera vez en *Drosophila*, codifican proteínas Robo, las cuales pertenecen a la superfamilia inmunoglobulina de proteínas secretadas por células gliales de la línea media y desempeñan un papel en la guía axónica. La secuenciación del exoma completo ha identificado recientemente variantes de *ROBO1* en 25 pacientes con el síndrome de interrupción del tallo hipofisario (PSIS); sin embargo, no se llevaron a cabo estudios funcionales que apoyaran la causalidad.¹⁵²

No se ha identificado, sin embargo, ninguna etiología genética en la mayoría de los casos de hipopituitarismo congénito, lo cual sugiere un papel para otros genes no identificados o factores ambientales o epigenéticos.

Hormona del crecimiento y prolactina

La glándula hipofisaria fetal puede sintetizar y secretar GH hacia las 8-10 semanas de gestación. El contenido hipofisario de GH aumenta desde aproximadamente 1 nmol (20 ng) a las 10 semanas hasta 45 nmol (1.000 ng) a las 16 semanas. Las concentraciones de GH en plasma fetal en muestras de sangre del cordón umbilical se encuentran en un rango de 1 a 4 nmol/l durante el primer trimestre y aumentan hasta un pico medio de aproximadamente 6 nmol/l a mitad de la

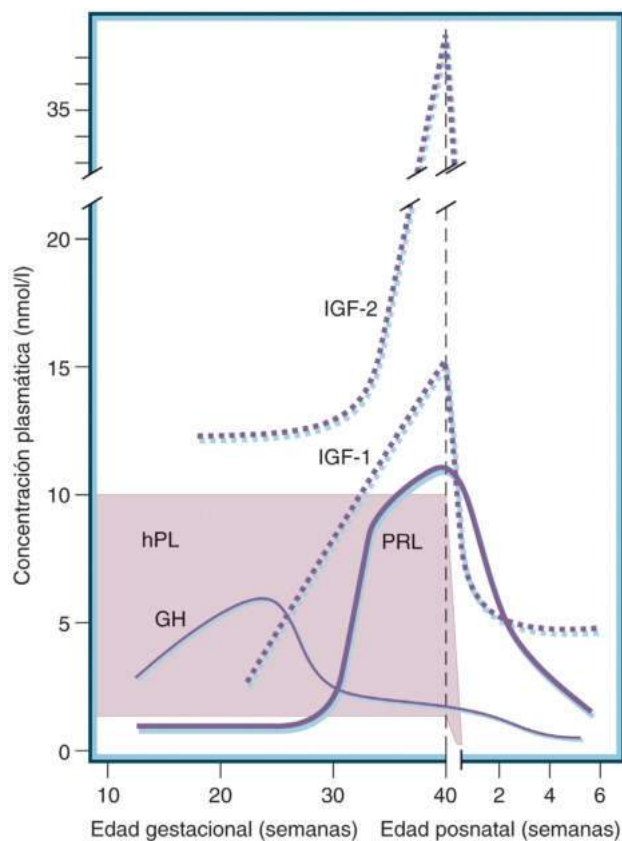
gestación. Las concentraciones plasmáticas de GH disminuyen progresivamente durante la segunda mitad de la gestación, con un valor medio de 1,5 nmol/l a término.⁵⁷ Las respuestas de la GH plasmática a la somatostatina y la GHRH, y a la insulina y la arginina se encuentran maduras a término en lactantes humanos.^{57,153} Las altas concentraciones plasmáticas de GH tras el desarrollo del sistema vascular porta hipofisario a mitad de la gestación pueden reflejar una secreción no limitada.⁵⁷ Cualquiera que sean los mecanismos, el control de la secreción de GH madura progresivamente durante la última mitad de la gestación y las semanas iniciales de la vida posnatal, de forma que las respuestas maduras al sueño, la glucosa y la levodopa están presentes hacia los 3 meses de edad. La secreción de GH ya es pulsátil poco después del nacimiento en humanos,¹⁵⁴ pero las concentraciones mínimas son aún superiores a las de la vida más avanzada, de forma que la toma al azar de muestras de GH puede utilizarse para detectar deficiencia de GH en el período neonatal, lo cual no resulta posible a una edad más avanzada.¹⁵⁵

La ontogenia de la PRL plasmática fetal difiere significativamente de la de la GH; las concentraciones son bajas hasta las 25 a 30 semanas de gestación y aumentan hasta un valor pico medio de aproximadamente un nmol/l a término (fig. 23.5).⁵⁷ La PRL hipofisaria aumenta progresivamente desde las 12 hasta las 15 semanas. La liberación de PRL aumenta en respuesta a la TRH y disminuye en respuesta a la dopamina. El control cerebral e hipotalámico de la PRL madura al final de la gestación y durante los primeros meses de vida extrauterina.^{57,153} El aumento marcado de la concentración plasmática fetal de PRL en el último trimestre discurre en paralelo al aumento de las concentraciones plasmáticas fetales de estrógenos, aunque con un desfase de varias semanas.^{57,153}

Posnatalmente, la GH actúa a través de receptores en el hígado y otros tejidos para estimular la producción de IGF-1 y, en menor grado, de IGF-2. Prenatalmente, los niveles de ARNm del receptor de GH y la unión al receptor son menores en el hígado fetal, aunque hay ácido ribonucleico (ARN) mensajero del receptor en otros tejidos fetales.⁵⁷ El crecimiento de fetos anencefálicos es casi normal, lo que sugiere que hay otros factores diferentes de la GH que estimulan la producción fetal de IGF. La nutrición desempeña un papel importante.^{156,157} Hay receptores de PRL en la mayoría de los tejidos fetales durante el primer trimestre de gestación, y resulta probable que hormonas lactógenas desempeñen un papel significativo en el desarrollo orgánico y tisular a principios de la gestación.^{61,157}

El cromosoma humano 17q22-24 contiene un conjunto de genes de hormona del crecimiento/lactógeno placentario (GH/LP) que incluye cinco genes relacionados: *GH-N*, que codifica la hormona del crecimiento hipofisaria; *GH-V*, que codifica la hormona del crecimiento placentaria, y *hPL-A*, *hPL-B*, y *hPL-L*, que codifican los lactógenos placentarios (también llamados somatomamotropinas coriónicas [SC]). Los principales lactógenos placentarios circulantes derivan de los genes *hPL-A* y *hPL-B*. *GH-V* difiere en 13 de los 191 aminoácidos de *GH-N* y se produce en el sincitiotrofoblasto.¹⁵⁸ Aumenta abruptamente pasada la mitad de la gestación, alcanza un pico a las 34-37 semanas, y durante la primera hora tras el parto de la placenta desaparece de la circulación.¹⁵⁹ El *GH-V* placentario es secretado a la circulación materna y reduce la sensibilidad a la insulina en la madre, y de esa forma libera glucosa y otros nutrientes para su aporte transplacentario y el crecimiento fetal.

El lactógeno placentario humano (hPL) es estructuralmente homólogo a la GH, pero funcionalmente está más próximo a la prolactina y es secretado directamente a las circulaciones tanto fetal como materna. Se detecta inicialmente hPL en la madre a las 6 semanas de gestación hasta alcanzar un pico de 5.000 a 7.000 ng/ml a las 32-35 semanas; las concentraciones de hPL fetal, sin embargo, se aproximan a 20-50 ng/ml a término. Las concentraciones de hPL aumentan con la masa placentaria y son mayores en las gestaciones gemelares que en las únicas. Los lactógenos afectan a la producción de insulina, a la expresión de genes hipotalámicos y a la acción de la leptina en la madre, y de esa

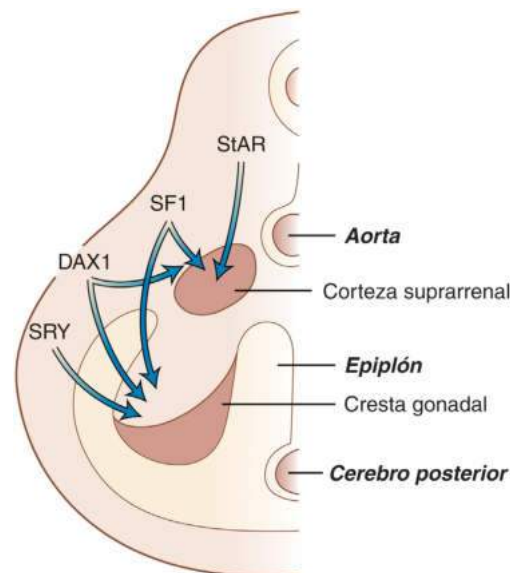


• **Figura 23.5** Patrones de variación del lactógeno placentario plasmático fetal humano (hPL), la hormona del crecimiento (GH), la prolactina (PRL), el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y el factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2) durante la gestación y el período neonatal. El área sombreada indica el rango de concentraciones plasmáticas de hPL. (Datos tomados de Bennett A, Wilson DM, Liu R, et al. Levels of insulin-like growth factors I and II in human cord blood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:609–612; Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. *Recent Prog Horm Res.* 1976;32:161–243; Bala RM, Lopatka J, Leung A, et al. Serum immunoreactive somatomedin levels in normal adults, pregnant women at term, children at various ages and children with constitutionally delayed growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:508–512.)

forma mantienen la homeostasis metabólica a la vez que proporcionan sustratos para la nutrición del feto y el lactante recién nacido. Estudios en roedores sugieren que la hiperfagia materna está mediada por la progesterona y la prolactina.¹⁵⁸ Al menos en roedores hay evidencia que sugiere que la señalización de la prolactina y el lactógeno placentario a través del receptor de PRL es esencial para el aumento de la masa de células β .¹⁶⁰

Glándula suprarrenal

Un conocimiento del desarrollo de la glándula suprarrenal humana resulta esencial para comprender adecuadamente la fisiología glandular, así como las bases patológicas de muchos trastornos suprarrenales congénitos. Aún más, la comprensión de la regulación del desarrollo suprarrenal arroja luz sobre el papel crítico emergente que la glándula suprarrenal fetal desempeña como componente de la unidad fetoplacentaria durante la gestación. El carácter único de la glándula suprarrenal fetal humana se pasó en gran medida por alto hasta 1911, cuando Starkel y Węgrzynowski, dos estudiantes de medicina polacos, describieron



• **Figura 23.6** Hemisección transversal de un embrión humano de 5 semanas que muestra las localizaciones de los primordios suprarrenales (cortezas suprarrenales) y las crestas gonadales. El factor esteroidogénico 1 (SF1) está implicado en el desarrollo testicular y ovárico. SRY es el regulador crítico único de la embriogénesis testicular. La inactivación del gen DAX1 da origen a hipoplasia suprarrenal. La proteína reguladora aguda esteroidogénica (StAR) es el factor limitante del ritmo de la esteroidogénesis suprarrenal (v. texto para más detalles).

la zona fetal (ZF) por primera vez como una corteza inmadura, la cual sufre involución durante los primeros años de vida.¹⁶¹ Al mismo tiempo, Elliott y Armour publicaron el artículo «The Development of the Cortex in the Human Suprarenal Gland and Its Condition in Hemicephal», que describía la ZF única.¹⁶² La ZF transitoria no está presente en la mayoría de mamíferos, y parece ser única de humanos y de unos pocos primates superiores.

Embriología

La glándula suprarrenal aparece como un primordio adrenogonadal (PAG) bipotencial a los 28–30 ddc en humanos¹⁶³ debido a la expresión del factor de transcripción factor 1 esteroidogénico (SF1, NR5A1), un receptor nuclear esencial para el desarrollo y la esteroidogénesis suprarrenal (fig. 23.6). La corteza suprarrenal deriva de un engrosamiento del mesodermo intermedio, conocido como la cresta gonadal, al contrario que la médula suprarrenal, que deriva del ectodermo.

Las células del PAG dan origen a las células esteroidogénicas de la glándula suprarrenal y las gónadas. Las células gonadales migran caudalmente. Las células que son más mediales, expresando los niveles más elevados de SF1, migran retroperitonealmente al polo superior del mesonefros para formar el primordio suprarrenal a los 33 ddc. Aproximadamente a los 48 ddc, células de la cresta neural simpática comienzan a migrar al área donde se está desarrollando el primordio suprarrenal (PS). Estas células coalescen y se diferencian a células cromafines productoras de catecolaminas de la médula suprarrenal tras el nacimiento. Siguiendo la invasión de la cresta neural, el PS se encapsula, lo que da lugar a la formación de un órgano diferenciado inmediatamente por encima del riñón en desarrollo. Hacia los 50–52 ddc, hay dos zonas diferenciadas en la corteza: la mayor ZF interna contiene células eosinófilas con altos niveles de expresión de enzimas esteroidogénicas; la zona definitiva (ZD) externa, más pequeña, está constituida por células muy juntas entre sí con niveles mucho menores de expresión de enzimas esteroidogénicas. Una tercera zona cortical, la zona de transición (ZT), se hace identificable desde aproximadamente las 14 semanas después de la concepción (spc). La ZT se encuentra

entre la ZD y la ZF, y contiene células con apariencia histológica de ambas.¹⁴

La glándula suprarrenal fetal experimenta un tremendo crecimiento a medida que progresa la gestación, en gran parte debido a un aumento de tamaño de la ZF, la cual supone del 80 al 90% de la masa glandular hacia mitad de la gestación.^{164,165} La propia glándula suprarrenal fetal constituye el 0,4% del peso corporal a término, con un peso de 3 a 5 g y un tamaño relativo de 10 a 20 veces el de una glándula suprarrenal adulta.¹⁴ El crecimiento discurre en paralelo con el desarrollo funcional, específicamente con la esteroidogénesis para la producción de andrógenos de la ZF, con períodos breves de aumento de la secreción de cortisol. Estos esteroides mantienen la homeostasis intrauterina y preparan al feto para la vida fuera del útero. Las células de la ZF expresan de manera sólida citocromo P450 17 α (P450c17 α), una enzima bifuncional con actividad tanto de 17 hidroxilasa como de 17,20 liasa, que convierte la pregnenolona en DHEA. La DHEA es sulfatada a DHEAS, la cual posteriormente se aromatiza por la placenta a estrógenos.¹⁴

Inmediatamente después del nacimiento, la ZF involucrea con rapidez y se remodela por un proceso que incluye apoptosis de células en su región más interna, con un descenso concomitante de la secreción androgénica suprarrenal.¹⁶³ El peso de la glándula suprarrenal cae un 50% durante las primeras 2 semanas tras el nacimiento,¹⁶⁶ y la ZF se encuentra ausente hacia los 6 meses de edad en la mayoría de los casos. Que el momento de involución de la glándula suprarrenal fetal venga determinado por la gestación o por el nacimiento es controvertido. Se ha descrito que la producción androgénica de la ZF persiste en lactantes nacidos prematuramente;¹⁶⁷ sin embargo, un estudio ecográfico más reciente demostró un patrón similar de involución suprarrenal durante las primeras 2 semanas tras el nacimiento en todos los neonatos estudiados, independientemente de su edad gestacional en el nacimiento.¹⁴

Células con morfología de zona reticular son detectables en la corteza suprarrenal humana desde alrededor de los 3 años hasta que se forma una ZR continua aproximadamente a los 6 años y reanuda la síntesis de andrógenos suprarrenales, un estado que se conoce como adrenaquia.¹⁶⁸ La ZD y la ZT dan origen, respectivamente, a la zona glomerular y la zona fascicular de la corteza suprarrenal adulta en desarrollo.

Regulación transcripcional del desarrollo suprarrenal

Se ha obtenido una perspectiva de la regulación genética del desarrollo suprarrenal a partir de modelos humanos y animales de desarrollo alterado. La expresión spatiotemporal de genes clave es fundamental. Los genes implicados en la formación del mesodermo intermedio y la cresta urogenital afectan al desarrollo del riñón, la glándula suprarrenal y las gónadas; los que afectan al desarrollo del PAG tienen repercusión tanto sobre el desarrollo suprarrenal como del gonadal, y existen también los que afectan específicamente al desarrollo del PS.

Las etapas más precoces del desarrollo suprarrenal parecen estar reguladas por varios factores de transcripción (p. ej., ODD1, SALL1, FOXD1/FOXD2, WT1, SF1, DAX1), correguladores (p. ej., CITED2), moléculas de señalización (p. ej., SHH/GLI3, WNT3/WNT4/WNT11), proteínas de la matriz (p. ej., SPARC) y reguladores de la actividad telomerasa (p. ej., ACD). Los factores de transcripción más significativos para el desarrollo precoz del PAG han surgido como *SF1* y *DAX1* (inversión sexual sensible a dosis, hiperplasia suprarrenal congénita [HSC], factor del cromosoma X, NROB1).¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Además de expresarse en la corteza suprarrenal, estos genes también se expresan en las gónadas, el hipotálamo y los tejidos hipofisarios. En ausencia de expresión de *SF1*, no se forma glándula suprarrenal.¹⁶³ Ratones mutantes *knockout* para *SF1* presentan agenesia suprarrenal y gonadal, deficiencia de gonadotropinas y ausencia del núcleo ventromedial hipotalámico.¹⁷⁰ Una alteración grave de *SF1* en humanos puede provocar disfunción suprarrenal, aunque la mayoría de las variantes patógenas de *SF1* en humanos producen alteración del desarrollo testicular y disfunción de las células de Leydig más que insuficiencia suprarrenal. Las mutaciones heterocigóticas con pérdida de función de *SF1* en humanos

dan lugar a TDS 46,XY y 46,XX, disgenesia gonadal completa y fallo suprarrenal primario.¹⁷⁰ No se han descrito hasta la fecha mutaciones homocigóticas de *SF1*. Los datos actuales indican que, mientras que el tumor de Wilms 1 (WT1) regula la expresión de *Sf1* en el PAG, la expresión del transactivador interactuante Cbp/p300 con dominio 2 carboxilo terminal rico en Glu/Asp (CITED2) en el PAG es necesaria para una diferenciación adecuada del PS.¹⁶³

SF1 regula al alza DAX1, el cual, en sí mismo, es un regulador negativo de la actividad transcripcional de SF1 y, por tanto, de la esteroidogénesis. Resulta incierto cómo la disrupción de SF1 y de su regulador negativo puede causar defectos similares; sin embargo, DAX1 puede funcionar como coactivador para la actividad transcripcional de SF1 en células esteroidógenas cuando se expresa en niveles elevados. La inactivación de mutaciones de *Dax1/DAX1* en ratones y humanos se asocia a deficiencia de gonadotropinas e hipoplasia suprarrenal.¹⁷⁰ La ausencia de *Dax1* da lugar a una diferenciación prematura de las células progenitoras corticosuprarrenales de ratón, y se produce insuficiencia suprarrenal a medida que el reservorio de células madre/progenitoras pluripotenciales se depleciona. Variantes patógenas o deleciones de *DAX1* en humanos están bien establecidas como la causa de hipoplasia suprarrenal congénita (HSC) ligada al cromosoma X.¹⁷²

Los factores de transcripción implicados en la formación precoz de la cresta urogenital de roedores incluyen *Odd1*, *Wt1*, *Sall1*, *Pbx4*, *Wnt4*, *FoxD1*, y *FoxD2*. Ratones *knockout* para *Wt1* presentan anomalías renales y gonadales y carecen de glándulas suprarrenales, y en humanos, las mutaciones de línea germinal de *WT1* producen defectos en la formación de las gónadas y los riñones.¹⁷¹ Ratones *knockout* para *Pbx1* mueren en el útero con múltiples defectos orgánicos, que incluyen agenesia suprarrenal y alteración en el desarrollo testicular. Ratones mutantes nulos para *Wnt4*, por el contrario, presentan alteración del desarrollo renal a partir de los 15 ddc, masculinización de las hembras XX, agenesia de conductos de Müller y glándulas suprarrenales anómalas con reducción de la expresión enzimática esteroidógena. Se ha demostrado que una mutación de sentido erróneo homocigótica en *WNT4* en humanos se asocia a agenesia renal, defectos gonadales e hipoplasia suprarrenal desde las 19 semanas de gestación. Mutantes nulos para *Sall1* presentan disgenesia grave o agenesia renal y unas glándulas suprarrenales hipoplásicas en el nacimiento. Mutaciones heterocigóticas en *SALL1* dan lugar al síndrome de Townes-Brocks, que incluye anomalías renales y genitales. El modelo murino que copia fenotípicamente la deleción vista en el síndrome de Townes-Brocks muestra glándulas suprarrenales y riñones ausentes y gónadas hipoplásicas a los 16 ddc.

Vías de señalización en el desarrollo suprarrenal

Sonic hedgehog, un miembro de la familia vertebrada *hedgehog* (Hh) de ligandos secretados, desempeña numerosos papeles cruciales durante el desarrollo embrionario y es necesario en el adulto para el mantenimiento tisular, la diferenciación y la regulación de las poblaciones de células madre. La señalización SHH es necesaria para el desarrollo suprarrenal normal, en una etapa posterior a la de SF1 y DAX1, y se expresa en el PS en células inmediatamente por debajo de la cápsula.¹⁷³⁻¹⁷⁵ Se ha pensado durante mucho tiempo que hay células madre pluripotenciales indiferenciadas en la corteza suprarrenal para mantener la homeostasis en el adulto. El origen preciso de las células corticosuprarrenales es debatible, por lo que su origen sigue siendo ambiguo. Los estudios centrados en el activador corriente abajo de la vía *hedgehog*, oncogén homólogo 1 asociado a glioma (proteína de dedo de cinc) (Gli1), proporcionan evidencia de que las células capsulares suprarrenales también dan origen a la ZD. Las células que expresan Gli1 se encuentran específicamente localizadas en la cápsula suprarrenal y no expresan SF1. *In vitro*, esta subpoblación de células es capaz de dar origen a células corticosuprarrenales diferenciadas con expresión de SF1 durante el desarrollo embrionario.¹⁷⁴ La expresión de Shh marca los progenitores corticales,¹⁷³ y las células que expresan Shh dan origen a todas las células esteroidógenas en las zonas corticales. La deleción

homocigótica de Shh en embriones murinos es letal; sin embargo, el análisis de sus glándulas suprarrenales a los 14,5 y 16,5 ddc indica que se forma el primordium suprarrenal, pero es mucho más pequeño que en el tipo salvaje.^{174,175}

Varias líneas de evidencia sugieren que la β -catenina desempeña un papel importante en la distribución zonal y el mantenimiento suprarrenal. La activación de la vía de la β -catenina está restringida a la ZG,¹⁷⁶ y su expresión ectópica lleva a la activación de marcadores ZG en células ZF.⁸⁷ Se han identificado recientemente miembros de la familia de genes R-espondina (*Rspo*) que se expresan de E12.5 en adelante en células mesenquimatosas que rodean a la glándula suprarrenal en formación.¹⁷⁷ Las R-espondinas son moléculas de señalización que regulan positivamente la vía de señalización de la β -catenina. Este estudio demostró señales RSPO3 capsulares hacia el compartimento esteroideógeno subyacente para inducir la señalización de la β -catenina e impondar destino de células glomerulares. SHH, a su vez, emite señales de vuelta para reclutar células capsulares para formar la corteza suprarrenal, al menos durante el desarrollo. Este estudio identifica, por tanto, la cápsula suprarrenal como un centro de señalización crucial que se requiere continuamente para una adecuada distribución zonal.

La señalización de FGF controla procesos del desarrollo precoz, como la patronización anterior/posterior y la organogenia.¹⁷⁸ Las proteínas FGF son una gran familia de glucoproteínas secretadas que se unen a cuatro receptores de señalización de FGF, FGFR1 a FGFR4. La señalización de FGF interactúa con la señalización SF1 y SHH.¹⁷⁹ *Fgfr2* y *Fgfr4* se expresan en la corteza suprarrenal en desarrollo. Los embriones con una deleción global de *Fgfr2/IIIb* presentan glándulas suprarrenales hipoplásicas,¹⁷⁹ y la deleción de ambas isoformas de *Fgfr2* del tejido esteroideógeno recapitula este fenotipo y produce inversión sexual masculina a femenina, lo que implica que *Fgfr2* no es necesaria para la formación del PAG, pero sí se requiere para el crecimiento y desarrollo posterior de la glándula suprarrenal.¹⁸⁰ El factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula la proliferación de las zonas fetal y definitiva. La glándula suprarrenal fetal expresa altos niveles de ARNm y proteína IGF-2, que responden a ACTH.¹⁵ El IGF-2 aumenta la expresión estimulada por ACTH de las enzimas esteroideógenas y estimula la producción de hormonas esteroideas en las células de la corteza suprarrenal fetal.

El inhibidor 1 C de cinasa dependiente de ciclina (*CDKN1C*, *P57KIP2*) es un gen de impresión paterna localizado en el cromosoma 11p.15, el cual codifica la proteína CDKN1C, un inhibidor de la progresión del ciclo celular. Las variaciones de CDKN1C o de su impronta genómica pueden llevar a patología suprarrenal.¹⁷¹ La pérdida de función de *CDKN1C* da lugar al síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW), un síndrome de sobrecrecimiento con aumento de la susceptibilidad a carcinoma suprarrenal. El síndrome IMAGE; (retraso del crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, HSC y anomalías genitales) es un trastorno multisistémico raro¹⁸¹ que simula las características del SBW y está causado por mutaciones de ganancia de función en *CDKN1C*. La mayoría de los individuos afectados nacen con corta estatura y desarrollan alteraciones esqueléticas. Los varones presentan malformaciones genitales, incluyendo micropene y testículos no descendidos y anomalías uretrales, pero el componente clínicamente más importante del síndrome es la insuficiencia suprarrenal, que produce pérdida de sales, hipoglucemia y shock, debido a la pérdida de la síntesis tanto de mineralocorticoides como de glucocorticoides, lo cual puede suponer un riesgo vital poco después del nacimiento.¹⁸¹

Esteroidogenia suprarrenal fetal

La suprarrenal fetal expresa cinco apoenzimas esteroideógenas al igual que la de la glándula adulta: CYP17A1 (P450c17, 17-hidroxi-lasa/17-20-liasa), CYP21A2 (P450c21, 21-hidroxi-lasa), CYP11A1 (P450sc, escisión de cadena lateral), CYP11B1/CYP11B2 (P450c11/aldosterona sintasa). La quinta enzima, expresada por el retículo endoplásmico liso, exhibe actividades tanto 3β HSD como Δ^4 , Δ^5 -isomerasa.¹⁴ La expresión espaciotemporal de estos resultados en diferencias en actividad zonal

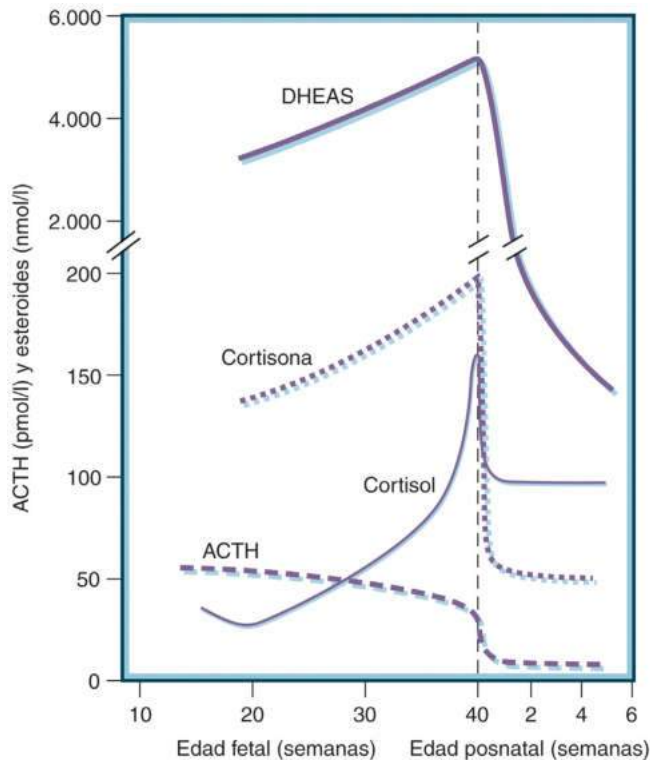
de estas enzimas y la transcripción de los genes esteroideógenos están estrechamente reguladas.¹⁴ La producción de esteroides en la glándula suprarrenal fetal tiene importantes funciones en el mantenimiento de la homeostasis intrauterina y en la maduración del feto en preparación para la adaptación posnatal a la vida extrauterina. Se requieren grandes cantidades de colesterol como precursor para la producción de esteroides; se obtienen a través de receptores de lipoproteínas de baja densidad en la superficie celular, así como por síntesis intracelular de colesterol a partir de acetato. Como en la glándula suprarrenal del adulto, la utilización del colesterol para esteroides está estrechamente controlada por la expresión de la proteína esteroideógena reguladora aguda (StAR), la cual regula el transporte del colesterol a las membranas mitocondriales internas, donde CYP11A lo convierte en pregnenolona. La esfingosina 1 fosfato liasa (SGPL1) es una enzima del retículo endoplásmico que se expresa ubicuamente en los tejidos. Esta enzima media la escisión irreversible de la molécula de señalización de lípidos esfingosina 1 fosfato. Varios estudios recientes describen mutaciones en SGPL1 que dan lugar a insuficiencia suprarrenal primaria y a un síndrome nefrótico resistente a esteroides.^{182,183}

Durante la mayor parte de la gestación, la glándula suprarrenal fetal carece de 3β HSD2, lo que evita la síntesis de cortisol y aldosterona, y dirige la producción de esteroides hacia la producción de DHEA. La alta expresión de SULT2A1 en la ZF es responsable de la sulfatación de la mayoría de los Δ^5 esteroides producidos, incluyendo DHEA y pregnenolona. La DHEA es sulfatada en la ZF a DHEAS, la cual es posteriormente convertida por la aromataza placentaria en estrógenos.¹⁴

La ZT produce cortisol, con un pico precoz de las 8 a 9 spc, coincidente con la expresión transitoria de 3β HSD2.¹⁸⁴ El eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS) es sensible a la retroalimentación mediada por glucocorticoides en este momento; los fetos 46,XX con defectos esteroideógenos (p. ej., en CYP21 o CYP11) carecen de cortisol y tienen un impulso elevado de ACTH que da lugar a una producción excesiva de andrógenos fetales en un momento en el que los pliegues genitales y escrotales son sensibles a la exposición a andrógenos, lo que da lugar a la virilización de los genitales femeninos.¹⁸⁴ El cortisol puede retrasar el crecimiento fetal y placentario, y por ello es convertido a la biológicamente inactiva cortisona por la enzima 11β HSD2 en los tejidos placentarios y fetales. De esta forma, el feto queda protegido de las altas concentraciones de cortisol en el útero. Las contracciones de cortisona circulantes en el feto a mitad de la gestación son cuatro a cinco veces superiores a las concentraciones de cortisol (fig. 23.7).

El patrón de maduración enzimática en la glándula suprarrenal fetal sugiere que la producción de cortisol no se produce *de novo* a partir de colesterol hasta las 30 semanas de gestación, pero que probablemente tiene lugar cierta producción más tempranamente utilizando progesterona como precursor.¹⁵ Durante el tercer trimestre, la expresión/actividad de 11β HSD2 cae, y tejidos fetales seleccionados, entre los que se incluyen el hígado y los pulmones, expresan 11β HSD1, de forma que hay glucocorticoides disponibles para el feto para promover la maduración de los órganos vitales, incluyendo los pulmones y el cerebro. Este aumento de la producción de cortisol fetal tiene un papel importante para la supervivencia extrauterina (v. «Transición a la vida extrauterina»). El número de receptores de glucocorticoides en el hipotálamo fetal de oveja aumenta a término, en el momento del incremento de las concentraciones de glucocorticoides, lo que sugiere que algún proceso en el feto permite que la autorregulación normal de los receptores de glucocorticoides sea superada a término.¹⁸⁵ Los ratones que carecen de función GR manifiestan unas cortezas suprarrenales agrandadas y desorganizadas, atrofia de la médula suprarrenal, hipoplasia pulmonar y gluconeogenia defectuosa. Parecen normales en el nacimiento, pero no son viables.

Posnatalmente, el cortisol biológicamente activo predomina sobre la cortisona en circulación. Lactantes sanos a término presentan pulsatilidad inicial de la secreción de cortisol y pueden desarrollar un ritmo circadiano incluso 1 mes después del nacimiento, aunque existe considerable variabilidad individual. No existe, sin embargo,



• **Figura 23.7** Patrones de variación de las concentraciones plasmáticas de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), el cortisol, la cortisona y el sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) en el feto y en el neonato. La tendencia de los valores promedio se muestra para cada hormona en nanomoles por litro. Obsérvese la escala interrumpida para el DHEAS. (Datos tomados de Geller DH, Miller WL. Molecular development of the adrenal gland. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:548–567; Winters AJ, Oliver C, Colston C, et al. Plasma ACTH levels in the human fetus and neonate as related to age and parturition. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;39:269–273; Murphy BEP. Human fetal serum cortisol levels related to gestational age: evidence of a midgestational fall and a steep late gestational rise, independent of sex or mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144:276–282; Beitins IZ, Bayard F, Ances FIG, et al. The metabolic clearance rate, blood production, interconversion and transplacental passage of cortisol and cortisone in pregnancy near term. *Pediatr Res*. 1973;7:509–513.)

consenso sobre la definición de una concentración de cortisol «normal» en lactantes pretérminos.

Los esteroides antenatales por una amenaza de parto pretérmino tienen claros efectos beneficiosos, con una reducción de la mortalidad y morbilidad, pero existen consecuencias para tal exposición intensa a esteroides precozmente, y los efectos a largo plazo son desconocidos. El eje HHS es muy susceptible a programación durante el desarrollo. A diferencia de los glucocorticoides endógenos, que son inactivados por 11 β HSD2 en la placenta, los glucocorticoides sintéticos atraviesan fácilmente la placenta. En el feto ovino, hay receptores de glucocorticoides hipotalámicos e hipofisarios a mitad de la gestación, y se puede demostrar la capacidad de supresión de la corticotropina hacia el punto medio del tercer trimestre de gestación.¹⁸⁵

El seguimiento longitudinal de los descendientes de mujeres tratadas con betametasona por amenaza de parto pretérmino ha demostrado que los individuos muestran resistencia a la insulina 30 años después del tratamiento, particularmente las mujeres. Se encontró que el tratamiento antenatal previo del feto de una madre cuyo hijo previo tuvo HSC mediante administración oral de dexametasona a la madre a las 8-12 spc reducía los andrógenos fetales y, por tanto, la virilización de los fetos femeninos, pero, debido a la escasez de evidencia de alta

calidad en términos de eficacia y seguridad, esto debe considerarse como un tratamiento experimental altamente controvertido.¹³ La dosis de dexametasona constante utilizada puede dar lugar a concentraciones de cortisol que superan las concentraciones fetales fisiológicas aproximadamente en 60 veces. Hasta ahora se han descrito varios efectos secundarios y asociaciones adversas, incluyendo alteraciones neurológicas en la descendencia.¹³

El uso posnatal de esteroides para prevenir o tratar la enfermedad pulmonar crónica en lactantes pretérmino facilita una extubación más precoz y reduce el riesgo de patología pulmonar crónica, pero se asocia a hiperglucemia, hipertensión, hemorragias y perforaciones digestivas, miocardiopatía hipertrófica, retraso del crecimiento y parálisis cerebral, por lo que no puede ser recomendado.¹⁸⁶ Ensayos clínicos que incluyen dosis más fisiológicas de hidrocortisona están actualmente en curso, pero todos los esteroides sistémicos inhalatorios se asocian a supresión suprarrenal en neonatos.

Se ha descrito que el tratamiento precoz con dosis bajas de hidrocortisona mejora la supervivencia en lactantes muy pretérmino sin displasia broncopulmonar. En un análisis de los pronósticos secundarios del ensayo clínico aleatorizado Early Low-Dose Hydrocortisone to Improve Survival Without Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants (PREMILOC) sobre lactantes extremadamente pretérmino, la hidrocortisona precoz en bajas dosis no se asoció a diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desarrollo neurológico a los 2 años de edad.¹⁸⁷ Se necesitan estudios aleatorizados adicionales para conseguir una evaluación definitiva sobre la seguridad para el desarrollo neurológico de la hidrocortisona en lactantes extremadamente pretérmino.

La glándula suprarrenal fetal humana es capaz de secretar aldosterona casi a término con el desarrollo de la zona glomerular, y las concentraciones plasmáticas fetales de aldosterona en lactantes nacidos por cesárea son de 3 a 4 veces superiores a las concentraciones maternas.¹⁸⁸ El parto vaginal y la restricción materna de sal aumentan las concentraciones tanto en la madre como en el lactante. Las concentraciones aumentadas de aldosterona en el feto son el resultado de una secreción aumentada suprarrenal fetal y persisten durante el primer año de vida extrauterina. Existe mala correlación entre la actividad de la renina plasmática (ARP) y las concentraciones de aldosterona en la sangre del cordón umbilical.¹⁸⁹ Los receptores de mineralocorticoides (MR) están presentes en los tejidos fetales desde las 12 hasta las 16 semanas de gestación.¹⁹⁰ Se puede detectar inmunorreactividad para MR en el riñón, la piel, los folículos pilosos, la tráquea y los bronquiolos, el esófago, el estómago, el intestino delgado, el colon y los conductos exocrinos pancreáticos fetales. El papel de los MR en esos tejidos fetales sigue siendo incierto. Ratonos *knockout* para MR parecen normales en el nacimiento, pero muestran defectos en el funcionamiento de los sistemas mineralocorticoide y renina-angiotensina en el período posnatal.¹⁹¹

Las concentraciones de angiotensina II en el feto de oveja son similares a los valores maternos, y el bloqueo de la producción fetal con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) disminuye la tasa de filtración glomerular.¹⁹² Ambos subtipos de receptores de angiotensina, AT₁ and AT₂, son detectables en varios tejidos, incluyendo el riñón, precozmente en el desarrollo fetal.¹⁹¹ Factores hormonales modulan la expresión renal fetal del gen AT en ovejas: la angiotensina II suprime tanto AT₁ como AT₂, y el cortisol aumenta la expresión del gen AT₁ en el riñón y los pulmones.¹⁹³ El papel del sistema renina-angiotensina fetal no está claro; más que modular la excreción del sodio renal a través de la aldosterona, podría mantener la excreción renal de sal y agua hacia el líquido amniótico para evitar el oligohidramnios.¹⁹² El mecanismo para las altas concentraciones de aldosterona en los períodos fetal y neonatal sigue siendo incierto.

La aldosterona afecta a la excreción renal de sodio en el feto ovino y en lactantes prematuros.¹⁸⁹ Las manifestaciones de la deficiencia de mineralocorticoides en el lactante recién nacido a término pueden aparecer debido a deficiencia de aldosterona o a competición por la unión a MR renales de otros esteroides, como la 17-hidroxiprogesterona. La relativamente reducida filtración glomerular en el neonato

limita inicialmente la pérdida de sodio, pero, hacia la semana de edad, la deficiencia de aldosterona produce las manifestaciones características de hiponatremia, hiperpotasemia y depleción de volumen.

Regulación hormonal del desarrollo suprarrenal

La regulación hormonal del desarrollo suprarrenal no se conoce bien. Un estímulo principal para el funcionamiento suprarrenal fetal es la ACTH hipofisaria fetal, un péptido de 39 aminoácidos secretado por la glándula hipofisaria anterior bajo el control de la CRH. La ACTH se une al receptor transmembrana receptor de melanocortina 2 (MC2R), específicamente en células corticosuprarrenales, y ejerce su efecto a través del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) corriente abajo y de las vías de señalización Ras/MEK/ERK. Los efectos promotores del crecimiento de la ACTH están mediados en parte a través de la estimulación de factores de crecimiento de producción local, como el factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2) y el factor de crecimiento fibroblástico β (FGF β).¹⁶³ Durante el desarrollo, a medida que surge la ZD externa, la ACTH participa en la regulación de la esteroidogénesis, la diferenciación celular y el crecimiento celular.¹⁶³ Mientras que el crecimiento y la diferenciación de la corteza suprarrenal son independientes de la ACTH durante el primer trimestre de la gestación humana, la ACTH comienza a desempeñar un papel esencial en el desarrollo morfológico y funcional de la glándula suprarrenal pasadas las 15 semanas de gestación.¹⁹⁴

In vivo, la ACTH estimula la producción de esteroides por activación de StAR y aumento del aporte del colesterol sustrato a P450_{sc}.¹⁸⁸ *In vitro*, la ACTH estimula directamente la producción de DHEAS y cortisol, y el exceso de ACTH *in vivo* está claramente implicado en la formación de las altas concentraciones de andrógenos visibles en fetos afectados de HSC. El eje HHS claramente funciona precozmente en la vida fetal, pero los fetos anencefálicos, que carecen de la ACTH hipofisaria, tienen glándulas suprarrenales que contienen un complemento bastante normal de enzimas esteroidogénicas y retienen su capacidad para la esteroidogénesis.¹⁷¹ Es más, el crecimiento y la elevación de la producción de esteroides por la glándula suprarrenal fetal durante la gestación no son seguidos en paralelo por un aumento de las concentraciones plasmáticas fetales de ACTH. Una posible explicación para esta paradoja es que pueden existir alteraciones gestacionales dependientes de la edad en la respuesta de los tejidos suprarrenales fetales a la ACTH. Por tanto, parece que mecanismos tanto dependientes como independientes de la ACTH regulan la esteroidogénesis suprarrenal fetal.

La presencia de todos los péptidos CRH y sus receptores en la glándula suprarrenal sugiere que el sistema CRH puede funcionar de forma local en las glándulas suprarrenales humanas y de roedores. Una fuente importante de CRH es la placenta humana, la cual libera CRH a la circulación fetal. A medida que avanza la gestación, se incrementa la concentración de CRH. Se ha sugerido que el notable aumento de la producción placentaria de CRH al final de la gestación contribuye al proceso del parto al formar un asa de alimentación potenciada que lleva a un aumento de la producción de cortisol y de DHEA/DHEAS en las glándulas suprarrenales fetales humanas. Estudios han demostrado que la CRH estimula la producción de cortisol en cultivos primarios de células corticosuprarrenales fetales al elevar los niveles de ARNm de la proteína reguladora aguda esteroidogénesis y otras enzimas esteroidogénicas, entre las que se incluyen *3 β HSD2*, *CYP21A2* y *CYP11B1*. Además, la CRH potencia la respuesta suprarrenal a la ACTH, lo que desplaza aún más hacia la producción de cortisol y DHEA/DHEAS.⁵¹ La carencia del gen *CRH* en ratones lleva a la muerte neonatal debido a hipoplasia pulmonar, lo que sugiere que la producción de glucocorticoides estimulada por la CRH es esencial para el desarrollo cromafín adrenérgico y el pulmonar normales. Las concentraciones circulantes de CRH están elevadas en el feto, en gran parte procedentes de fuentes extrahipotalámicas y placentarias. Las concentraciones circulantes de CRH aumentan 1.000 veces a medida que progresa la gestación⁴⁵ y alcanzan valores de 0,5 a 1 nmol/l a término; los valores normales en mujeres no gestantes son inferiores a 0,01 nmol/l. Al final de la ges-

tación, existe una biodisponibilidad aumentada de CRH debida a una caída en los niveles de proteína de unión. Ello da lugar a un aumento exponencial en las concentraciones maternas de CRH desde las 35 semanas de gestación hasta a término.^{45,195} Tras el parto, la CRH se normaliza a niveles de no gestación durante las primeras 24 h, lo que es congruente con el hecho de que la placenta es la fuente primaria.^{45,195} Esta CRH placentaria es bioactiva, y sus concentraciones se correlacionan con las concentraciones de cortisol materno, lo que sugiere que la CRH placentaria circulante desempeña un papel en la estimulación de la liberación materna de corticotropina. Las concentraciones de corticotropina en el plasma fetal a mitad de la gestación se encuentran en un promedio de aproximadamente 55 pmol/l (250 pg/ml), niveles que estimulan al máximo la esteroidogénesis suprarrenal fetal, y las concentraciones son superiores a lo largo de la gestación que en la vida posnatal, aunque disminuyen cerca de a término (v. fig. 23.7).^{25,188}

Unidad fetoplacentaria

La paradoja de la función suprarrenal fetal humana es que la esteroidogénesis está programada por el patrón de expresión de la enzima esteroidogénesis (p. ej., deficiencia de 3β HSD) a la hora de originar productos inactivos (incluyendo DHEA y pregnenolona y sus conjugados sulfato).¹⁸⁸ Gran parte de la DHEA es convertida a 16-hidroxi-DHEAS por la glándula suprarrenal fetal y el hígado fetal. Como se expuso anteriormente, esto está diseñado para proporcionar un sustrato para la producción placentaria de estrona y estradiol: la 16-hidroxi-DHEA se metaboliza a estriol en la placenta. La producción fetal de DHEAS y las concentraciones maternas de estriol aumentan progresivamente hasta llegar a término; la producción de DHEAS se aproxima a 200 mg/día cerca de a término.²⁵ En babuinos gestantes con la producción de estrógenos placentaria suprimida por la administración de un inhibidor de aromatasas, el volumen de la ZF de la glándula suprarrenal fetal aumentó marcadamente.¹⁹⁶ Este efecto se revirtió mediante la administración del inhibidor más estrógenos, lo que sugiere que el estrógeno suprime selectivamente el crecimiento y el desarrollo de la ZF durante la segunda mitad de la gestación en primates. Se ha propuesto que esto representa un sistema de retroalimentación para regular la secreción de DHEA suprarrenal fetal, manteniendo de esta forma una función y un desarrollo fetoplacentario normales.¹⁹⁶

Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal es una condición rara que puede tener lugar secundariamente a deficiencia de ACTH o de manera primaria debido a fallo de la glándula suprarrenal. El péptido ACTH maduro es escindido a partir de una molécula precursora mayor, POMC, conjuntamente con otros péptidos pequeños, como β -endorfina y α -MSH y β -MSH. Los defectos en la síntesis, procesado o liberación de ACTH pueden llevar a hipoplasia suprarrenal secundaria, la cual da lugar a hipoglucemia neonatal, ictericia prolongada o colapso. Dado que la secreción de mineralocorticoides es independiente en gran medida de la secreción de ACTH, se encuentra conservada, y resulta inusual, por tanto, la pérdida de sal. No obstante, la deficiencia de mineralocorticoides puede resultar un problema en algunos pacientes con insensibilidad a la ACTH. Concentraciones séricas bajas de ACTH, ausencia de hiperpigmentación y presencia de las características asociadas, como una piel pálida, pelo rojizo, diarrea y obesidad (mutaciones de *POMC/PC1*), son importantes pistas diagnósticas.

La presencia de deficiencias en múltiples hormonas hipofisarias (p. ej., GH, ACTH, TSH, gonadotropinas, vasopresina y PRL) puede apuntar al diagnóstico de deficiencia hormonal hipofisaria múltiple, a menudo asociada a alteraciones estructurales de la glándula hipofisaria, anomalías oculares y alteraciones del cerebro anterior (displasia septoóptica). Signos como los del hipotiroidismo congénito, hipoglucemia, hipogonadismo hipogonadotrópico congénito (micropene, testículos no descendidos) y un grave retraso en el crecimiento posnatal pueden sugerir el diagnóstico. Se han asociado varios defectos de gen único con el hipopituitarismo congénito (p. ej., mutaciones en *HESX1*,

SOX3, OTX2, GLI2, ARNT2, LHX3, LHX4, y PROX1).^{55,149,197} Ocasionalmente, puede no existir insuficiencia de ACTH en el momento del diagnóstico, pero se puede desarrollar progresivamente con el tiempo.

Se han identificado mutaciones recesivas en el factor T-box *TPIT* (*TBX19*) en pacientes con deficiencia grave aislada de ACTH de comienzo precoz con profunda hipoglucemia, ictericia prolongada y muerte neonatal repentina.¹¹⁸ *TPIT* es necesario para la especificación, la maduración y el mantenimiento de las poblaciones tanto precorticotropa como premelanótropa y para la supresión del destino gonadótropo. También es necesario para activar la expresión de POMC conjuntamente con el factor de transcripción PTX1. La transgenia murina dio lugar a deficiencias de ACTH glucocorticoides, hipoplasia suprarrenal y defectos de pigmentación en ratones con delección *TPit*.¹¹⁸ Se ha encontrado que el 65% de los pacientes con deficiencia aislada congénita grave de ACTH tienen mutaciones de *TBX19*, pero estas mutaciones no aparecen en la deficiencia parcial o de comienzo tardío de ACTH.¹⁹⁸

Puede aparecer resistencia a la ACTH en varias entidades bien definidas, como defectos en el receptor de ACTH (MC2R), deficiencia familiar de glucocorticoides (DFG) de tipo 1 (DFG1), en la proteína accesoria MC2R (MRAP, FGD2) o como parte del síndrome triple A (alacrimia, acalasia, Addisonismo; también conocido como síndrome de Allgrove, producido por defectos en *ALADIN/AAAS*). Estos trastornos se caracterizan por deficiencia aislada de glucocorticoides, hiperpigmentación y concentraciones marcadamente elevadas de la ACTH.^{199,200} No obstante, aproximadamente el 15% de los individuos con el síndrome triple A presentan evidencia de insuficiencia de mineralocorticoides, y los que tienen la pérdida de función más grave manifiestan hiponatremia en la presentación. Recientemente, se han encontrado mutaciones en *NNT* (nicotinamida nucleótido transhidrogenasa), *GPXI* (glutatión peroxidasa 1) y *MCM4* (homólogo de minicromosoma con mantenimiento deficiente 4) como causa de DFG.²⁰¹⁻²⁰³ Se encontraron mutaciones en *MCM4* en una comunidad nómada irlandesa que dieron lugar a una deficiencia de glucocorticoides y aparición tardía menos grave, estatura corta y deficiencia de células citolíticas naturales debido al aumento de las roturas cromosómicas. Mutaciones en *GPXI* y *NNT*, implicadas en la desintoxicación de especies de oxígeno reactivo, también pueden dar lugar a DFG.²⁰⁴

La insuficiencia suprarrenal primaria puede estar causada por hipoplasia suprarrenal congénita (HSC).²⁰⁵ Ello da lugar a una insuficiencia suprarrenal primaria con grave pérdida de sales a principios de la infancia, aunque existen formas más leves y de comienzo más tardío de esta condición. La forma más habitual de esa condición está ligada al cromosoma X. Los pacientes tienen mutaciones en el receptor nuclear *DAX1* (*NROB1*); además de insuficiencia renal, los varones sufren hipogonadismo hipogonadótropo. En raras ocasiones, los pacientes presentan una deficiencia aislada de mineralocorticoides con concentraciones normales de cortisol; sin embargo, la deficiencia de glucocorticoides puede desarrollarse más tardíamente. *DAX1* se expresa en células madre embrionarias, tejidos esteroideogénos (gónadas y suprarrenales), el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH) y células gonadótropas hipofisarias. Actúa como un represor transcripcional de otras vías de receptores nucleares, pero también está implicado en el mantenimiento de la pluripotencialidad de las células madre.²⁰⁶

Mutaciones heterocigóticas y homocigóticas de SF1 han sido asociadas a insuficiencia suprarrenal en mujeres con fenotipo 46,XY, así como al menos en una niña 46,XX, aunque este último fenotipo es raro.²⁰⁵ Las mutaciones en SF1 también se han asociado a disgenesia gonadal en individuos 46,XY en ausencia de insuficiencia suprarrenal.²⁰⁷ Adicionalmente, mutaciones en SF1 se han asociado a insuficiencia ovárica primaria, pero esto es raro.^{208,209}

Varias formas de hiperplasia suprarrenal congénita pueden asociarse a insuficiencia renal variable (p. ej., mutaciones en *CYP11A1, StAR, HSD3B2, CYP17, CYP21A2, CYP11B1*) con grados variables de ambigüedad genital. La enzima P450c11 (aldosterona sintasa), que se

encuentra en la ZG, tiene actividades 11 β -hidroxilasa, 18-hidroxilasa, y 18-metiloxidasa, y cataliza todas las reacciones necesarias para convertir la 11-desoxicorticosterona (DOC) en aldosterona. Las mutaciones en el gen que codifica la enzima se asocian a deficiencia aislada de mineralocorticoides. También puede surgir una deficiencia funcional de mineralocorticoides con grave pérdida de sal que da lugar a hiponatremia e hiperpotasemia como resultado de mutaciones en *RM* o en el gen que codifica el canal epitelial del sodio (ENaC).

La insuficiencia suprarrenal primaria debida a hipoplasia suprarrenal puede clasificarse en tipos no sindrómico y sindrómicos (síndrome triple A, síndrome IMAGE, síndrome de los nómadas irlandeses), y hasta en un 30% de los pacientes no se encuentra una causa identificable. La secuenciación del exoma completo de pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria sindrómica y un fenotipo llamativo de patología multisistémica, incluyendo mielodisplasia, infecciones, retraso del crecimiento, hipoplasia suprarrenal, anomalías genitales y enteropatía, puso de manifiesto mutaciones en el gen *SAMD9* (síndrome MIRAGE).^{210,211} Se requiere alcanzar un diagnóstico de insuficiencia suprarrenal a la vista de las consecuencias potencialmente de riesgo vital de las deficiencias de glucocorticoides y mineralocorticoides para el lactante.

Desarrollo tiroideo

Embriología

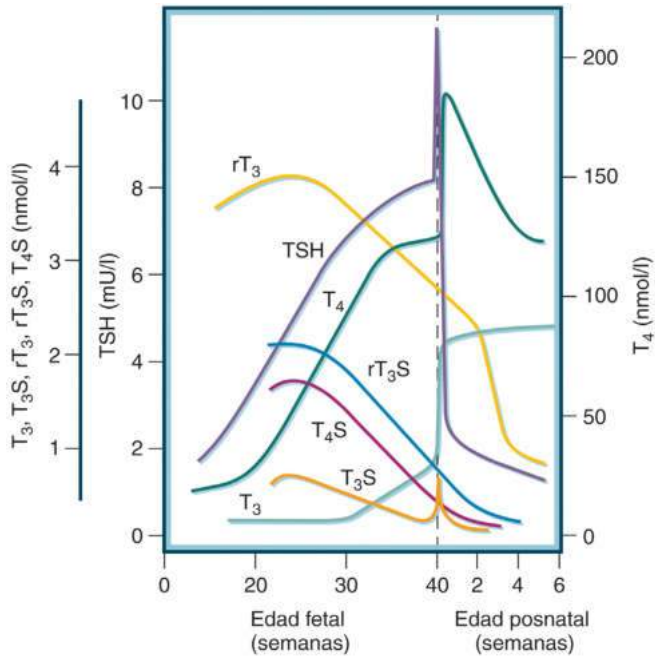
La glándula tiroidea, uno de los primeros órganos endocrinos en desarrollarse, deriva de contribuciones de dos primordios: a los 22 ddc se forma un engrosamiento en la línea media del suelo faríngeo (primordio central) como el precursor de las células foliculares productoras de T₄. Los cuerpos ultimobranciales pares que se originan de los cuartos sacos faringobranquiales (primordios laterales) dan origen a las células parafoliculares (C) secretoras de calcitonina.²¹

Las células precursoras de la tiroides migran caudalmente entre los 28 y 48 ddc, proliferan y se expanden lateralmente, a un proceso conocido como lobulación. Los primordios laterales y central se fusionan alrededor del ddc 44, y durante el descenso de la tiroides en desarrollo mantienen una fijación con la faringe por un tallo epitelial conocido como conducto tirogloso.²¹² Hacia los 37 ddc esta estructura que conecta el primordio central con el suelo de la cavidad bucal (un punto más tarde conocido como el agujero ciego de la lengua en desarrollo) suele haber desaparecido, y el único remanente de este conducto es el propio agujero ciego.²¹² Pueden aparecer una tiroides ectópica y un quiste o conducto tirogloso persistentes debido a una anomalía del descenso tiroideo.

Hacia los 51 ddc, la glándula está constituida por dos lóbulos laterales con un istmo de conexión, y alcanza su posición final por debajo del cartílago tiroideo a las 9 spc. A las 10 spc, la glándula tiroidea fetal pesa aproximadamente 80 mg y, a término, de 1 a 1,5 g. La diferenciación terminal comienza aproximadamente a los 60 ddc, solo después de completarse la migración. La diferenciación resulta evidente por la expresión de los genes codificadores del receptor de TSH (*TSHR*), importador sodio-yodo (*NIS*), tiroglobulina (*Tg*) y peroxidasa tiroidea (*TPO*), y da lugar a la formación de folículos y a la capacidad funcional.²¹³ La producción de hormonas tiroideas es estimulada por la TSH y requiere un adecuado aporte de yodo. Hacia los 70 ddc se puede ver histológicamente coloide y la glándula tiroidea expresa *Slc5a5*, que codifica la glucoproteína NIS de dominio transmembrana 13, lo que permite la captación de yodo y la síntesis de hormonas tiroideas. Se pueden detectar hormonas tiroideas en la tiroides desde las 9 spc y en la sangre fetal desde las 10 spc.²¹⁴⁻²¹⁷

Biosíntesis de hormonas tiroideas

Las concentraciones hipofisarias y plasmáticas de tirotropina (TSH) comienzan a aumentar durante el segundo trimestre en el feto humano, aproximadamente el momento en el que se desarrolla la continuidad del sistema vascular porta hipofisario (fig. 23.8).



• **Figura 23.8** Patrones de variación de las concentraciones plasmáticas de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la tiroxina (T_4), la triyodotironina (T_3), la T_3 inversa (rT_3) y los sulfatos de yodotironina (T_4S , rT_3S y T_3S) en el feto y en el neonato. Los patrones para T_4S y rT_3S están basados en datos limitados a 30 semanas. (Datos tomados de Roti E. Regulation of thyroid stimulating hormone [TSH] secretion in the fetus and neonate. *J Endocrinol Invest.* 1988;11:145–158; Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med.* 1981;304:702–712; Santini F, Chiovato L, Ghirri P, et al. Serum iodothyronines in the human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:493–498.)

En ratas, la expresión del gen *Tshr* es regulada significativamente a partir del día 17, y ello se acompaña de un crecimiento y desarrollo rápido y significativo en términos de estructura y función. La expresión de *Tg* y *TPO* está aumentada, y se ven folículos tiroideos con hormonogenia tiroidea, lo que sugiere que TSHR tiene un papel importante que desempeñar en esos eventos. La mutación murina del gen *Tshr* se asocia con el fenotipo *hyt/hyt*, que muestra hipotiroidismo grave y una glándula tiroidea hipoplásica, pero de localización normal, con una estructura folicular poco desarrollada. En humanos se observa un fenotipo similar en bebés de madres con anticuerpos bloqueantes de TSHR potentes y en bebés con mutaciones con pérdida de función grave en *TSHR*.

Aunque el comienzo de la síntesis de hormonas tiroideas fetales empieza al final del primer trimestre, los niveles son bajos y se tiene una alta dependencia de las hormonas tiroideas maternas durante la gestación. Se ha demostrado que un hipotiroidismo materno evidente se asocia adversamente con los pronósticos de la gestación, incluyendo aborto y parto prematuro, así como con pronósticos perinatal y neurocognitivo adversos de la descendencia. Los efectos del hipotiroidismo materno subclínico o de la hipotiroxinemia son más inciertos. Utilizando un modelo en pez cebra, se ha caracterizado la ontogenia del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo y su regulación por retroalimentación negativa. La exposición embrionaria a la hormona tiroidea en exceso durante una ventana temporal del desarrollo dio lugar a desregulación a largo plazo de la función hipofisaria por apoptosis de las células tirótroplas en desarrollo.²¹⁸ Estos hallazgos son relevantes en el contexto de un hipertiroidismo materno debido a enfermedad de Graves materna o a sobremedicación de mujeres hipotiroideas gestantes durante el primer trimestre con levotiroxina.

Las concentraciones de tirotrópina en el plasma aumentan progresivamente durante la primera mitad de la gestación. Las concentraciones plasmáticas de globulina de unión a T_4 y de T_4 total aumentan progresivamente, desde niveles bajos en las 14 a 16 spc hasta niveles máximos a término. Las concentraciones libres de T_4 aumentan con el aumento de la producción de T_4 . Los incrementos de las concentraciones plasmáticas de TSH y de T_4 durante el tercer trimestre reflejan la progresiva maduración del control hipotalámico-hipofisario y de la respuesta de la glándula tiroidea a la TSH. La secreción hipofisaria de TSH es respuesta a la hipotiroxinemia y a la TRH precozmente en el tercer trimestre.²¹⁵ El período de incrementos paralelos de las concentraciones fetales de TSH y de T_4 libre durante la última mitad de la gestación es seguido de aumentos secuenciales de la TSH y de la T_4 libre en el período neonatal precoz y de un lento equilibrio final del índice TSH/T_4 libre hasta los valores adultos durante la infancia y la adolescencia.²¹⁹⁻²²² Esta secuencia incluye una maduración coordinada de la secreción hipotalámica de TRH, la sensibilidad hipofisaria a la TRH, el control de retroalimentación negativo de la tirotrópina y la respuesta de las células foliculares tiroideas a la TSH. Las concentraciones fetales séricas de TRH son mayores que en la sangre materna, lo cual es la consecuencia de la producción extrahipotalámica (placentaria y pancreática) de TRH y de una disminución de la degradación de la TRH en el suero fetal. Funcionalmente, el feto progresa desde un estado de hipotiroidismo tanto primario (tiroideo) como terciario (hipotalámico) a mitad de gestación, pasando por un estado de leve hipotiroidismo terciario durante las semanas finales en el útero, hasta llegar a un eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo completamente maduro hacia los 2 meses después del nacimiento.

La célula folicular tiroidea adulta puede modificar el transporte o la captación de yodo con los cambios de la ingesta dietética de yodo, independientemente de variaciones en las concentraciones séricas de TSH.^{223,224} Antes de las semanas 36 a 40 de gestación, la glándula tiroidea carece de este mecanismo autorregulador y es susceptible a la inhibición inducida por el yodo de la síntesis de hormonas tiroideas.^{224,225} La célula folicular tiroidea fetal, cuando se ve expuesta a niveles circulantes elevados de yodo, es incapaz de reducir el atrapamiento de yodo y evitar concentraciones intracelulares elevadas de yodo que producen el bloqueo de la síntesis hormonal conocido como el *efecto Wolff-Chaikoff*. El fallo de la tiroides inmadura para demostrar autorregulación probablemente se debe a un fracaso de la regulación a la baja de las unidades NIS de las membranas de las células tiroideas, que puede estar relacionado con la yodación ausente o reducida de una proteína de 8 kDa a 10 kDa en la célula folicular tiroidea.^{223,224} Además de la maduración de la autorregulación, la respuesta tiroidea a la TSH aumenta durante el último trimestre.²¹

El metabolismo de las hormonas tiroideas se produce a través de series progresivas de monodesyodaciones.^{219,226} Tres desyodasas actúan para retirar el átomo de yodo del anillo externo (fenólico) o el anillo interno (tiroxilo) de la molécula de tetrayodotironina (T_4), respectivamente, activando o inactivando, por tanto, la hormona. Las desyodasas están codificadas por genes separados y comparten una homología secuencial. La mayor parte de la T_3 biológicamente activa circulante en adultos deriva de la monodesyodación del anillo externo de T_4 en el hígado y otros tejidos no tiroideos; la rT_3 biológicamente inactiva deriva de la desyodación del anillo interno de la T_4 en tejidos periféricos. La enzima de tipo I (D1), una monodesyodasa de anillo externo, es una enzima con la constante de Michaelis (K_m) elevada inhibida por propiltiouracilo (PTU) y estimulada por la hormona tiroidea. Desyoda T_4 a T_3 y rT_3 a T_2 . La D1 también tiene actividad desyodadora del anillo interno, convirtiendo la T_3 a T_2 . La actividad de D1 es baja a lo largo de la gestación. La monodesyodasa de anillo externo de tipo 2 (D2) es una enzima con K_m baja que es insensible al PTU y se inhibe por la hormona tiroidea. Desyoda T_4 a T_3 y T_3 a T_2 , y se expresa intensamente en el cerebro y la hipófisis. La monodesyodasa de tipo 3 (D3) inactiva T_4 y T_3 a través de la desyodación del anillo interno de T_4 a T_3 y de rT_3 a T_2 ; se expresa intensamente en

TABLA 23.3 Expresión de desyodasa en tejidos humanos y de roedores

Tejido	D1	D2	D3
Cerebro	X	X	X
Hipófisis	X	X	
Tiroides	X	X ^a	
Hígado	X		X ^b
Riñón	X		
Ovario	X		X
Oído		X ^a	
Corazón		X ^a	
Músculo		X ^b	
Piel		X	X
Testículos		X	X
Útero		X	X
Grasa parda		X	

^aExpresado únicamente en humanos.

^bExpresado únicamente en fetos.

Modificado de St. Germain DL, Hernandez A, Schneider MJ, et al. Insights into the role of deiodinases from studies of genetically modified animals. *Thyroid*. 2005;15:905–916.

tejidos fetales y la placenta. La D1 es en gran medida responsable de la producción de la T₃ que escapa de las células, especialmente en el hígado y el riñón, hacia la circulación; la D2 es responsable de la producción tisular local de T₃. La rT₃ inactiva también difunde al exterior de muchos tejidos para aparecer en el plasma.

Las desyodasas yodotironinas pertenecen a una familia de selenoproteínas. El selenio es un elemento trazador esencial necesario para la biosíntesis de selenoproteínas. La proteína 2 de unión (SBP2) a la secuencia de inserción de selenocisteína (SECIS) representa un factor clave para la inserción de selenocisteína en las selenoproteínas. Recientemente se han descrito mutaciones en el gen *SBP2* que conducen a un trastorno multisistémico con deficiencias de múltiples selenoproteínas, lo que da lugar a retraso del crecimiento, miopatía y fotosensibilidad cutánea, hipoglucemia no cetósica, colitis e infertilidad.^{227,228} Debido a una anormal actividad de D2, la T₃ está baja, la T₄ y la rT₃ están aumentadas, y la TSH está ligeramente elevada. Como las selenoproteínas también sirven como antioxidantes, el daño tisular puede estar relacionado con las concentraciones aumentadas de especies de oxígeno reactivas (EOR).^{228,229}

Se ha caracterizado la distribución de las desyodasas en tejidos de roedores y humanos (tabla 23.3).²³⁰ D2 es detectable hacia la mitad de la gestación y desempeña un papel importante en la suplencia de T₃ para el tejido cerebral en desarrollo, regular la termogenia en el tejido adiposo pardo en el período neonatal y regular la secreción hipofisaria de TSH. Hay actividad de D3 en la placenta, el hígado y quizá la piel fetal, lo que es responsable de las mayores concentraciones de rT₃ en el feto y de la limitación de los efectos metabólicos de las hormonas tiroideas durante gran parte de la vida fetal. Existe poca conversión de T₄ a T₃ circulante a través de desyodación D1 hasta mitad de la gestación en el feto humano; las concentraciones de T₃ en el plasma son bajas (< 0,2 nmol/l o < 15 ng/dl) hasta la semana 30 de gestación, tras lo cual el valor medio aumenta hasta 0,7 nmol/l (50 ng/dl) a término (v. fig. 23.8).²³¹ Por otro lado, las concentraciones de T₃ en el cerebro fetal son de un 60 a un 80% de las de los adultos para la edad fetal de 20 a 26 semanas debido a actividad de D2. En presencia de hipotiroidismo

fetal, D2 aumenta mientras D3 disminuye en un esfuerzo por mantener concentraciones cerebrales de T₃ próximas a lo normal.

La sulfatación es activa en tejidos fetales, y los metabolitos predominantes de hormona tiroidea en el feto son sulfatos de yodotironina^{219,232,233} Se han caracterizado niveles elevados de fenolsulfotransferasas (SULT) en el hígado, el pulmón y el cerebro fetales hacia mitad de la gestación. Las actividades SULT disminuyen rápidamente en el período neonatal.²³³ En el último tercio de la gestación en fetos ovinos, las tasas de producción plasmática media de T₄ y metabolitos (en microgramos por kilogramo de peso corporal por día) son las siguientes: T₄, 40; T₄ sulfato (T₄S), 10; rT₃, 5; rT₃S, 12; T₃, 2; y T₃S, 2. Todos los metabolitos son biológicamente inactivos excepto T₃ y quizá T₃S, de forma que el 90% de los metabolitos de T₄ en el feto son biológicamente inactivos.²³² Los metabolitos sulfatados se acumulan en el suero fetal como resultado de una actividad baja de D1 en los tejidos fetales y porque las yodotironinas sulfatadas no son sustratos para D3.^{223,234} La tasa de producción de T₃ aumenta progresivamente entre las 30 semanas de gestación y el término debido a la maduración de la actividad de D1 en el hígado y otros tejidos y a causa de la actividad de D3 en disminución en la placenta.^{21,233} En fetos de oveja, la actividad de D1 hepática aumenta progresivamente durante el último trimestre.²³⁵

Se ha asumido durante mucho tiempo que las hormonas tiroideas difunden pasivamente al interior de las células. Sin embargo, se han descrito varias clases de transportadores yodotironina de membrana celular, lo que cuestiona esta hipótesis.²³⁶⁻²³⁸ Estos transportadores pertenecen a diferentes familias de aniones orgánicos, aminoácidos y transportadores de solutos monocarboxilato, entre los que se incluyen la familia del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) y la familia 21 de transporte de solutos (SLC21).²³⁶⁻²³⁸ El significado de estos transportadores no está aún claro, pero la mutación del transportador 8 monocarboxilato humano (MCT8), un miembro de la familia SLC21 que ha demostrado ser un transportador específico de hormonas tiroideas presente en el cerebro en desarrollo, lleva a un síndrome de disfunción tiroidea combinada y retraso psicomotor (síndrome de Allan-Herndon-Dudley ligado al cromosoma X).^{239,240} La expresión de *Mct8* en ratones recién nacidos se ha localizado en neuronas del bulbo olfatorio, la corteza cerebral, el hipocampo y la amígdala. Presumiblemente, todas las poblaciones celulares sensibles a hormonas tiroideas expresan transportadores de membrana yodotironina. Se ha caracterizado un receptor de T₄ en la superficie celular como $\alpha V\beta_3$ integrina, la cual sirve como punto de iniciación para la activación inducida por T₄ de la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) para la angiogenia y quizá la polimerización de actina y migración neuronal.²⁴¹ La ontogenia y el significado de estos receptores de superficie celular y transportadores de membrana en el desarrollo fetal sigue teniendo aún que definirse. Estudios recientes han sugerido que MCT8 también es necesario para la secreción normal de la hormona tiroidea, además de su papel como transportador de la hormona tiroidea.²⁴² El daño cerebral en fetos humanos ya se ha inducido en el útero.²⁷⁶ Las opciones terapéuticas para pacientes con deficiencia de MCT8 son limitadas. El PTU bloquea la producción de hormona tiroidea e inhibe la conversión de T₄ a T₃. El PTU, en combinación con la levotiroxina, ha demostrado beneficios metabólicos limitados, pero no efectos sobre las características neurológicas. Hasta la fecha, dos tiromiméticos, el ácido diyodotiropropiónico (DITPA) y el ácido triyodotiroacético (TRIAC), están en investigación.^{277,278} Se ha utilizado el DITPA en un pequeño número de pacientes desde los 9 meses de edad; se ha demostrado que el DITPA atraviesa la placenta y alcanza células diana neuronales en ratones, induciendo un efecto similar a T₃.^{277,278} El DITPA puede ser, por tanto, un futuro candidato para el tratamiento en el útero de la deficiencia de MCT8.

Acción de la hormona tiroidea

Las acciones clásicas de la hormona tiroidea están mediadas a través de receptores nucleares funcionales de hormona tiroidea (TR), miem-

TABLA 23.4 Funciones del subtipo de receptor de hormonas tiroideas predominante en ratones en desarrollo

Cerebro	Termogenia
TR α 1, TR β 1	TR α 1, TR β 1, TR β 2
Secreción hipofisaria de TSH	Oído interno
	TR α 1, TR β 2
	TR β 2, TR α 1
Secreción hipofisaria de GH	Retina
	TR β 2
	TR α 1
Maduración ósea	Intestino
TR α 1	TR α 1
Hígado	Corazón
TR β 1	TR α 1

GH, hormona del crecimiento; TR, receptor de hormonas tiroideas; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

Modificado de Yen P. Genomic and nongenomic actions of thyroid hormones. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid*. 9th ed. Philadelphia, PS: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:135–150; Flamant F, Samarut J. Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knockin mutant mice. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;14:85–90; Ortega-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:582–591.

bro de la familia esteroides/retinoides/vitamina D de factores de transcripción nuclear. Dos genes codifican los receptores: *THRA* en el cromosoma 17 codifica TR α , y *THRB* en el cromosoma 3 codifica TR β .²⁴³ Estos genes codifican las cuatro isoformas clásicas del receptor (TR α 1, TR α 2, TR β 1 y TR β 2), tres de las cuales se unen a hormonas tiroideas (afinidad T₃/T₄ 10:1) y se unen al ADN para efectuar la transcripción genética. La isoforma TR α 2 no se une a la hormona tiroidea, pero sí lo hace al ADN y puede inhibir la unión de otros TR. Los TR existen como monómeros, homodímeros y heterodímeros con otros miembros de familias de receptores nucleares, como retinoide X (RXR). Se han caracterizado otras transcripciones de TR, incluyendo TR $\Delta\alpha$ 1 y TR $\Delta\alpha$ 2; estos no se unen a ADN ni a T₃, pero pueden inhibir los TR y las actividades del receptor retinoide.²⁴⁴

Los TR se expresan en el desarrollo y diferencialmente en varios tejidos fetales y adultos. Las proteínas TR α están presentes en la mayoría de tejidos. TR β 1 se expresa en el hígado, el riñón y el pulmón, y en el cerebro, la cóclea y la hipófisis en desarrollo. La expresión de TR β 2 está restringida en gran medida a la glándula hipofisaria, la retina y la cóclea.^{21,243} Los receptores funcionan de forma redundante, según indican estudios de carencia en ratones, pero se han caracterizado efectos predominantes de uno u otro TR (tabla 23.4). La carencia de genes tanto TR α como TR β en ratones no resulta letal, pero da lugar a concentraciones elevadas de TSH, sordera, bradicardia y reducción del crecimiento posnatal con maduración ósea retrasada.^{21,243} La letalidad tiene lugar debido a un desarrollo intestinal inadecuado asociado a isoformas persistentes de TR $\Delta\alpha$ en ratones *knockout* para TR α o combinación de TR α y TR β .²⁴⁴ En el cerebro de un feto de rata, el ARNm de TR α 1 y la unión a receptores son detectables hacia los 12 a 14 días de gestación (a término son 21 días), con un aumento a niveles máximos en el nacimiento. La isoforma TR β 1 se detecta en el nacimiento y aumenta aproximadamente 40 veces en el período posnatal precoz.^{20,21} En el cerebro fetal humano, las isoformas TR α 1 y TR β 1 y la unión al receptor están presentes hacia las 8 a 10 semanas

de gestación; las transcripciones de TR α 1 y la ocupación de receptores aumentan de 8 a 10 veces hacia las 16 a 18 semanas.^{21,245,246} Se pueden identificar uniones al receptor en el hígado, el corazón y los pulmones hacia las 13 a 18 semanas.^{21,246,247}

Se han descrito recientemente mutaciones heterocigóticas de sentido erróneo en *THRA*, que codifica TR α 1, en asociación con estatura corta, retraso del desarrollo y estreñimiento crónico. Las mutaciones actúan de una forma negativa dominante. El fenotipo clínico se encuentra en línea con el hecho de que TR α 1 sea el subtipo de receptor predominante en el hueso, el aparato digestivo, el músculo cardíaco y esquelético, y el SNC.^{248,249}

Ontogenia de la secreción de hormona tiroidea

El papel de la hormona tiroidea materna durante el desarrollo fetal sigue siendo controvertido. La alta concentración placentaria de D₃ inactiva la mayor parte de la hormona tiroidea presentada por la circulación materna. El yodo liberado de esta forma se utiliza para la síntesis de hormona tiroidea fetal. A pesar de transferencia limitada materno-fetal de T₄ y la producción predominante de metabolitos inactivos de hormona tiroidea en el feto humano, hay niveles significativos de T₄ libre en los líquidos fetales, de transferencia placentaria precoz en la gestación y de producción tiroidea fetal durante la fase tardía de esta.^{20,21} Precozmente en la gestación, la transferencia placentaria es la única fuente de T₄ en los líquidos fetales, y es esencial para un desarrollo neurológico fetal normal. La T₄ es detectable en el líquido celómico a niveles de 0,5 a 2 nmol/l entre las semanas 6 y 11 de gestación, antes de la aparición de función tiroidea fetal.¹⁹ Se pueden detectar concentraciones bajas de T₄ en el cerebro fetal aproximadamente a las 10 semanas de gestación. Una transferencia placentaria significativa se mantiene hasta a término, cuando los niveles séricos de T₄ en el feto atiroideo se sitúan entre 30 y 70 nmol/l (2,3-5,4 μ g/dl).²⁵⁰ Estudios con ratas gestantes a término sugieren que del 15 al 20% de la T₄ en tejidos fetales es de origen materno.²⁵¹ Como se señaló, las hormonas tiroideas atraviesan la placenta precozmente en la gestación, aportando los niveles bajos de T₄ libre que son esenciales para el desarrollo cerebral entre las 12 y las 20 semanas, antes del comienzo de la producción de hormona tiroidea fetal.²⁰ La mayor parte de la hormona tiroidea del compartimiento fetal es inactivada a análogos sulfatados y desyodados hasta el período perinatal.^{219,232} Esta neutralización de la hormona tiroidea circulante activa mantiene el estado metabólico bajo en T₃, lo que facilita el crecimiento fetal y la maduración programada de los tejidos.

El desarrollo programado de hormona tiroidea de tejidos fetales selectivos requiere la interacción de D₁ de tejidos locales, D₂, receptores tiroideos, coactivadores de receptores y genes respondedores de la tiroides. En la mayoría de los tejidos respondedores, el momento de los eventos de maduración viene controlado por el estado de los receptores tiroideos que actúan como interruptor molecular.^{244,252} En ausencia de T₃, el receptor no ligado (aporreceptor) recluta correpresores, impidiendo la transcripción del gen. Los receptores no unidos a T₃ también pueden reprimir la transcripción al inhibir la unión de ADN al receptor. Los eventos de maduración del tejido local son iniciados por la disponibilidad coincidente de T₃, receptor T₃ ligado, intercambio del receptor de correpresor mediado por T₃ con coactivadores para la creación de un holorreceptor activo y la activación de un gen de transcripción respondedor.

Estos eventos programados han sido investigados en estudios de ratones transgénicos, incluyendo tejidos cerebral, hepático, cardíaco, intestinal y óseo; termogenia, y eritropoyesis esplénica.^{239,240,252-256} El momento de estos eventos en ratones abarca desde el desarrollo neuronal mesencefálico precoz el día gestacional 15, pasando por la activación perinatal de enzimas hepáticas, canales iónicos cardíacos y eritropoyesis esplénica, hasta la maduración posnatal cerebral, intestinal y ósea y la termogenia. El parto tiene lugar a una edad gestacional equivalente a la mitad de la gestación humana. En ratones hipotiroideos, se ha demostrado que los efectos represores de aporreceptores retrasan

la maduración tisular en el cerebro, el hueso, el intestino, el bazo y el corazón.²⁴⁰ El aumento de los niveles circulantes de T_3 asociado al parto en ratones y humanos desencadena normalmente el desarrollo de las funciones tisulares esenciales para el metabolismo posnatal y la homeostasis (p. ej., funciones hepáticas, intestinales y cardíacas, y termogénia de la grasa parda). La maduración estimulada por hormonas tiroideas de la vista y el oído parece estar desencadenada por la expresión local de D2, que media producción local de T_3 , posnatalmente en ratones y probablemente hacia el final del segundo trimestre central en el feto humano.

En humanos, la maduración mediada por T_3 de los tejidos fetales, incluidos el hígado, el corazón, el tejido adiposo pardo y el hueso, les permite hacerse respondedores a hormonas tiroideas durante el final de la gestación y en el período perinatal. Las acciones paracrina de las hormonas tiroideas son claves para el desarrollo fetal normal (p. ej., en la cóclea, donde D2 se expresa en el tejido conjuntivo inmediatamente adyacente al epitelio sensorial y en el ganglio espiral, donde se localizan los receptores de la hormona tiroidea). Esto implica que las células que contienen D2 en el tejido conjuntivo captan T_4 de la circulación, la convierten en T_3 y posteriormente liberan D_3 a las células respondedoras adyacentes. De manera similar, en el cerebro, D2 se expresa predominantemente en las células gliales, donde los TR se encuentran en neuronas adyacentes y oligodendrocitos. En otras áreas del encéfalo, como la glándula hipofisaria, el hipocampo y el núcleo caudado, existe coexpresión de D2 y TR. Por otro lado, D_3 se coexpresa con TR en las neuronas, protegiendo de esta forma tejidos sensibles de los efectos de un exceso de hormona tiroidea.

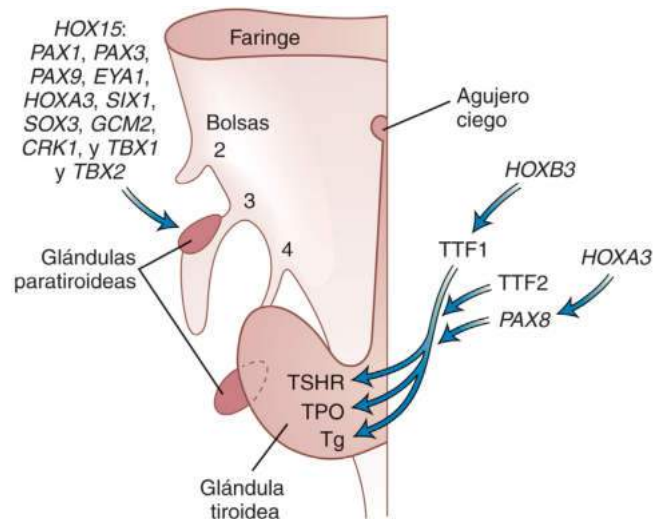
Las acciones de las hormonas tiroideas y su regulación del desarrollo cerebral son complejas. Funcionalmente, las hormonas tiroideas son claves para el establecimiento de circuitos neuronales durante una ventana crítica del desarrollo cerebral. Proporcionan claves inductivas para la diferenciación y maduración de varios procesos, como la neurogénesis y la migración de células nerviosas (que tiene lugar entre las 5 y las 24 semanas de gestación), la diferenciación neuronal, el crecimiento dendrítico y axónico, la sinaptogénesis, la gliogénesis (desde el período fetal tardío hasta los 6 meses posparto), la mielinización (desde el segundo trimestre hasta los 24 meses posparto) y la síntesis de enzimas neurotransmisoras. Los TR se encuentran en máximas concentraciones en las neuronas en desarrollo y en múltiples áreas del encéfalo fetal, incluyendo el cerebro, el cerebelo y las cortezas auditiva y visual. Las hormonas se unen a receptores y estimulan varios genes, como los de la mielina, neurotrofinas y sus receptores, componentes citoesqueléticos, factores de transcripción, proteínas de la matriz extracelular y moléculas de adhesión, moléculas de señalización intracelular y genes mitocondriales y cerebelosos.

La hormona tiroidea también es importante para el crecimiento óseo normal. La T_3 regula la osificación endocrinal y controla la diferenciación de los condrocitos en la placa de crecimiento tanto *in vivo* como *in vitro*. Los TR están expresados en los osteoblastos y los condrocitos de la placa de crecimiento, y se han identificado genes diana de T_3 en el hueso. La T_3 estimula el cierre de las suturas craneales *in vivo*.²⁵⁷

En el período perinatal, la hormona tiroidea estimula la transcripción de termogénina (también conocida como proteína de desacoplamiento 1 [UCP1]), una proteína que desacopla la fosforilación de nucleótidos y el almacenamiento de energía como trifosfato de adenosina (ATP), acciones que son importantes para una termogénia sin temblores por el tejido adiposo pardo.

Regulación genética del desarrollo tiroideo

Al menos cinco genes del desarrollo están implicados en la embriogénesis de la tiroides y de las glándulas paratiroides. Estos incluyen los genes para los factores de transcripción tiroidea *Pax8* (*paired box 8*), *Nkx2.1* (NK2 *homeobox 1*, antes conocido como TTF1), *Hhex* (*homeobox* expresado hematopoyéticamente), *Foxe1* (*forkhead box E1*, antes conocido como TTF2) y *Nkx2.5* (NK2 *homeobox 5*) (fig. 23.9).



• **Figura 23.9** Genes *homeobox* que programan el desarrollo de las glándulas tiroideas y paratiroides. *HEX* está implicado precozmente en la cascada integrada que programa la embriogénesis de la glándula tiroidea. *HOXB3* y *HOXA3* pueden ser responsables de la activación de los factores de transcripción tiroideos TTF1 y TTF2, respectivamente, durante la embriogénesis precoz. *PAX8* es esencial en la cascada. Estos factores están también implicados en el funcionamiento de las células foliculares tiroideas, promoviendo los genes de transcripción de tiroglobulina (Tg), peroxidasa tiroidea (TPO) y receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR). La carencia del gen *HOX15* en ratones causa aplasia de las glándulas paratiroides. Véase el texto para más detalles.

Además de mediar en la formación del primordio tiroideo, estos factores de transcripción dirigen la diferenciación funcional, regulan la expresión de genes implicados en la biosíntesis de hormona tiroidea y desempeñan un papel en el mantenimiento de la glándula tiroidea madura (v. capítulo 11). Mutaciones en *NKX2.1*, *PAX8* y *FOXE1* están todas asociadas a disgenesia tiroidea en humanos.^{215,217,258-260}

Mecanismos supuestos que contribuyen a la morfogénesis tiroidea

Estudios animales en ratones y pez cebra sugieren que factores extrínsecos, como señales permisivas de los vasos sanguíneos, proporcionan claves guía en la morfogénesis tiroidea.²⁶¹ Genes que se sabe que contribuyen a la morfogénesis tiroidea en modelos animales incluyen el ligando Notch *JAG1*, el factor de transcripción tiroidea y cardíaca *Nkx2.5*, y *NTN1*, el cual está implicado en la formación de arterias del cayado aórtico en peces cebra y en la morfogénesis tiroidea.²⁶²⁻²⁶⁵ Otros factores autónomos que pueden desempeñar un papel incluyen *Tbx*,²⁶⁶ un miembro de la familia T-box de factores de transcripción y el primer candidato de ausencia de genes en el síndrome de DiGeorge. En ratones, *Tbx1* está expresado tanto en el endodermo faríngeo como en el mesodermo subfaríngeo, pero solo su actividad mesodérmica promueve la generación de progenitores *Nkx2.1* + en la placoda tiroidea.²⁶⁷ El efecto de *Tbx1* sobre la tiroides embrionaria está mediado por *Fgf8*, que también se produce en el mesodermo.²⁶⁷ Se sabe que moléculas de señalización como las de la vía Shh también están implicadas en el desarrollo de la glándula tiroidea murina.²⁶¹ En la organogénesis tardía, *Shh* parece desempeñar un papel importante en la bilocalización simétrica de la tiroides; también suprime la expresión ectópica de células foliculares tiroideas.²⁶⁸

Función tiroidea en lactantes pretérmino

En comparación con los lactantes nacidos a término, los incrementos de T_4 libre neonatal están reducidos en los lactantes prematuros nacidos entre las semanas 31 a 34 de gestación, atenuados en los de las semanas

28 a 30 y ausentes en los lactantes de 23 a 27 semanas.²¹⁹ Ello refleja la inmadurez del sistema hipotalámico-hipofisario-tiroideo inversamente relacionada con la edad gestacional.²²⁰ Hay disponibles cambios específicos de la edad en la función tiroidea en niños con pesos pequeños para la edad gestacional (PEG) y peso normal al nacimiento desde el nacimiento hasta la edad adulta.²⁷⁰ El parto prematuro interrumpe los cambios en el metabolismo de la hormona tiroidea que se producen a lo largo del tercer trimestre, lo que da lugar a concentraciones bajas de T_4 y T_3 que aumentan en proporción con el incremento de la edad gestacional al parto en lactantes pretérmino.²⁶⁹ Las concentraciones de hormona tiroidea parecen ser incluso menores que las esperadas en el útero;²⁷¹ las razones para esto son multifactoriales, incluyendo pérdida de la fT_4 materna en asociación con inmadurez del eje TSH- T_4 , depósitos de yodo bajos y actividad reducida de la desyodasa 1 (DIO1).

Una meseta posnatal natural en la concentración de tiroxina se produce a los 7 días de vida con una elevación posterior.^{220,269,272} Se pueden producir varios patrones de disfunción tiroidea en neonatos pretérmino.^{226,269,273}

1. La hipotiroxinemia transitoria de la prematuridad –identificada por una T_4 libre baja y TSH normal, y visible en el 50% de los recién nacidos pretérmino de menos de 28 semanas– no requiere tratamiento. Es probable que la maduración del eje hipotalámico-hipofisario se retrase en la prematuridad y, aunque se aprecia elevación posnatal de la TSH en todas las edades gestacionales, parece que se encuentra atenuada en la mayoría de los lactantes prematuros.
2. Hipotiroidismo primario: los lactantes con peso muy bajo al nacer (PMBN) tienen un mayor riesgo de hipotiroidismo primario y pueden mostrar un patrón de elevación tardía de la TSH, aunque en un número considerable de estos lactantes el hipotiroidismo es transitorio. Hay que comenzar el tratamiento con hormona tiroidea y continuarlo al menos hasta que se haya completado la maduración cerebral dependiente de la hormona tiroidea, aproximadamente a los 3 años de edad. A esa edad hay que reevaluar la función tiroidea.
3. Hipotiroidismo debido a exceso de yodo: los lactantes pretérmino se encuentran en riesgo por antisépticos que contienen yodo y medios de contraste.
4. Hipotiroidismo debido a deficiencia de yodo: los lactantes pretérmino se encuentran en riesgo de deficiencia de yodo, ya que disponen de depósitos de yodo bajos (habitualmente se establecen durante el tercer trimestre), y la nutrición enteral y parenteral contiene poco yodo.
5. Disfunción tiroidea debida a enfermedad no tiroidea: a menudo con T_4 , T_3 y TSH bajas. No está indicado el tratamiento, pero se recomienda la repetición de pruebas cada 1 o 2 semanas.

Hipotiroidismo congénito

Los signos clásicos de hipotiroidismo congénito (ictericia, letargo, dificultades para la alimentación, macroglosia, mixedema, hipotermia, retraso del crecimiento y retraso progresivo del desarrollo, y deterioro del cociente intelectual [CI]) aparecen durante las semanas y meses críticos iniciales de la vida extrauterina, cuando la T_4 materna deja de estar disponible y los tejidos diferentes al SNC se vuelven respondedores a la hormona tiroidea.^{21,219} En raras ocasiones, el hipotiroidismo se asocia a dificultad respiratoria en el período neonatal. El período de dependencia cerebral de la hormona tiroidea se extiende hasta los 3 años de edad, y en la mayoría de los países hay programas de cribado rigurosos para garantizar un diagnóstico y tratamiento precoces.²⁸⁰ La mayoría de los casos de hipotiroidismo congénito primario permanente se deben a disgenesia tiroidea. Las mutaciones en genes conocidos suponen menos del 5% de los pacientes con hipotiroidismo congénito y disgenesia tiroidea. Carré et al. describieron recientemente el impacto de mutaciones de *BOREALIN* como una causa genética de disgenesia tiroidea en humanos. Se demostró la expresión de *BOREALIN* en tirocitos embrionarios humanos antes y después del comienzo de la síntesis de hormona tiroidea, y *BOREALIN* está implicado en la adhesión y

migración de los tirocitos, en congruencia con un fenotipo de ectopia tiroidea.²⁸¹ Umbrales de cribado neonatal más bajos han aumentado la incidencia de hipotiroidismo congénito con una glándula localizada normalmente *in situ*, y estudios recientes revelan que una proporción significativa de pacientes presentan múltiples mutaciones genéticas en más de un gen específico de la tiroidea, lo que apoya la hipótesis de una etiología oligogénica del hipotiroidismo congénito.²⁸² Entre los genes causantes conocidos de hipotiroidismo congénito con glándula *in situ* se incluyen *TG*, *TPO*, *DUOX2*, *DUOX2*, *SLC5A5*, *SLC26A4*, *IYD* y *TSHR*, y el espectro molecular va en aumento.

En el hipotiroidismo congénito existe un flujo neto aumentado de hormona tiroidea materna para el feto, lo que da lugar a concentraciones en el cordón umbilical de T_4 que son un 25 a un 50% de lo normal. Existe evidencia en aumento de transferencia materno-fetal de T_4 en la primera mitad de la gestación, cuando los niveles de hormona tiroidea fetal son bajos.²⁸³ El paso transplacentario de hormona tiroidea, en conjunción con los ajustes en la actividad desyodasa cerebral, tiene un papel clave en la minimización de los efectos adversos del hipotiroidismo fetal y ayuda a explicar el pronóstico normal o casi normal de los fetos hipotiroideos (siempre que se establezca un tratamiento rápido y adecuado del hipotiroidismo posnatalmente), así como la apariencia clínica relativamente normal de la mayoría de los bebés con hipotiroidismo congénito en el nacimiento. Por otro lado, en presencia de hipotiroidismo tanto materno como fetal –tal como el que se aprecia en presencia de anticuerpos bloqueantes de TSHR potentes, deficiencia materna y fetal de *POU1F1*, y deficiencia grave de yodo–, existe afectación neurocognitiva grave a pesar de comenzarse una sustitución tiroidea rápida y adecuada. De manera importante, la presencia de hipotiroxinemia materna o de un hipotiroidismo inadecuadamente controlado también se asocia a deficiencia neurocognitiva significativa en los descendientes, la cual no es reversible por el tratamiento posnatal precoz.²⁸⁴ En la [tabla 23.5](#) se muestran los mecanismos que dan lugar a un hipotiroidismo congénito debido al desarrollo anormal de la tiroidea, dishormonogenia, transporte o acción anormales de la hormona tiroidea, y los genes implicados en estos mecanismos.²⁸⁵ Hay disponibles guías internacionales para el tratamiento del hipotiroidismo congénito.²⁸⁶

Desarrollo gonadal

La determinación sexual es el resultado de una serie de eventos moleculares que dirigen las gónadas bipotenciales indiferenciadas a convertirse en testículos u ovarios. La diferenciación sexual tiene lugar una vez se ha producido la determinación del sexo a través de factores producidos por las gónadas que determinan el desarrollo del fenotipo sexual. El trabajo de Alfred Jost, elucidando la fisiopatología de un experimento de la naturaleza, la ternera freemartin, fue clave en el campo del desarrollo sexual fetal.²⁸⁷

El fenotipo freemartin aparece en una gestación gemelar dicigótica, cuando un feto genéticamente femenino se ve masculinizado en presencia de un gemelo masculino. El fenómeno de freemartinismo es un trastorno del desarrollo sexual, explicado por los efectos endocrinos de la testosterona y el factor antimülleriano del ternero masculino sobre el desarrollo genital del femenino, y se hace posible por las anastomosis vasculares placentarias en el ganado que dan lugar a circulaciones compartidas de los terneros gemelos. Avances posteriores en el descubrimiento del control genético y de la fisiopatología del desarrollo sexual han puesto de manifiesto que existe la posibilidad de interrupción del proceso de diferenciación sexual en diferentes estadios, y el fenotipo clínico dependerá de la naturaleza de dicha interrupción.

Embriología

Las gónadas de mamíferos se originan del mesodermo intermedio, a partir del cual se diferencia la cresta urogenital bipotencial. Varios genes (entre los que se incluyen los que codifican SF1, WT1, EMX2,

TABLA 23.5 Mecanismos implicados en el hipotiroidismo congénito**Disgenesia tiroidea (1 de cada 4.500)**

Aplasia tiroidea aislada, hemiagenesia, hipoplasia o ectopia
Defecto del factor de transcripción (*PAX8*)
Desconocido^a

Asociada a otras alteraciones del desarrollo

Defecto del factor de transcripción (TTF1, FOXE1 [TTF2], NKX2.5, SHH, Tbx1)

Errores innatos de la hormonogenia tiroidea (1 de cada 35.000)

Captación anormal de yodo mediante el transportador de Na-
(*NIS*, *SLC5A5*)

Concentración anormal de yodo

Organificación anormal del yodo

Yodación anormal de la tiroglobulina catalizada por peroxidasa tiroidea
(*TPO*)

Generación anormal de H₂O₂ (*THOX*, *DUOX2*, *DUOX2A2*)

Eflujo de yodo hacia el coloide a través de un canal aniónico apical
(síndrome de Pendred, *SLC26A4*)

Síntesis o transporte de tiroglobulina defectuosos

Yodotirosina desyodasa anormal (*DEHAL1*)

Transporte de hormona tiroidea en el cerebro anormal (*MCT8*)

Incorporación de selenio anormal (*SECISBP2*)

Hipotiroidismo secundario y terciario (1 de cada 50.000-100.000)

Alteraciones hipotalámicas

Deficiencia aislada de TRH

Deficiencia de múltiples hormonas hipotalámicas

Defecto hipotalámico aislado

Asociado a otros rasgos faciales/cerebrales dismórficos de la línea
media (p. ej., *DSO*, labio/paladar hendido)

Alteración hipofisaria

Deficiencia aislada de TSH (*IGSF1*)

Resistencia a la TRH

Molécula TSHβ anormal

Deficiencia de múltiples hormonas hipofisarias

Neurohipófisis eutópica (defecto de factor de transcripción;
por ejemplo, *POU1F1*, *PROP1*, *LHX3*)

Neurohipófisis ectópica (idiopática, defecto de factor de transcripción;
por ejemplo, *HESX1*, *SOX3*, *LHX4*, *OTX2*)

Resistencia a la TSH

Mutación del gen receptor TSH (*TSHR*)

¿Defecto posreceptor?

Resistencia a la hormona tiroidea (1 de cada 100.000)

Gα_s mutación génica (*GNAS*)

^aMás frecuente.

CBX2 y PBX1) son necesarios para la formación de la cresta gonadal bipotencial.²⁸⁸ La gónada deriva de dos tejidos anlagén, las células germinales primordiales de la pared del saco vitelino y las células somáticas estromales que migran desde el mesonefros primitivo.^{289,290}

Hacia las 2-3 spc, las células germinales han comenzado su migración desde el saco vitelino, y ha aparecido la cresta gonadal como un derivado del mesonefros. Las células germinales se incorporan a la cresta urogonadal en desarrollo durante la cuarta semana posconcepción en el embrión humano como un engrosamiento del mesonefros mesodérmico cubierto por epitelio celómico. La gónada primitiva está constituida de un epitelio de superficie, cordones gonadales primitivos continuos con el epitelio y una masa celular densa conocida como el primordio adrenogonadal, el cual incluye las células precursoras esteroidógenas.²⁹⁰ A medida que crece el primordio, las células se deslaminan del epitelio celómico e invaden el mesénquima subyacente, con una migración de las células adyacentes al mesonefros en sentido dorsolateral para formar el primordio gonadal.

Hasta la aparición de los cordones testiculares constituidos por células pre-Sertoli a las 6 spc, el testículo fetal y el ovario son indiferenciables. El desarrollo de un fenotipo sexual específico requiere la acción de redes de factores de transcripción y de una cascada de señalización compleja que regula la diferenciación de la gónada bipotencial en testículo u ovario desde las 6 spc.

La embriogenia de las gónadas está programada por genes que codifican el determinante sexual masculino SRY, así como SF1, SOX9 y DAX1.^{291,292} SRY, que se pensaba que había evolucionado desde SOX3, es un regulador esencial de la diferenciación gonadal masculina. El gen *SOX3* del cromosoma X no se expresa normalmente en la gónada en desarrollo. Por tanto, cuando se expresa ectópicamente, podría sustituir a SRY en la dirección del desarrollo testicular. Las mutaciones con pérdida de función de *SOX3* no afectan a la determinación sexual, pero una sobreexpresión de *SOX3* en gónadas murinas XX lleva a diferenciación testicular; en humanos, se han encontrado la duplicación de *SOX3* o reordenamientos de la región reguladora de *SOX3* en individuos 46,XX con testículos disgenéticos.²⁹³

SF1 es necesario para el desarrollo testicular y ovárico y media la expresión del gen de la hormona inhibidora mülleriana (es decir, la hormona antimülleriana; AMH) y la producción de gonadotropinas. Tanto SF1 como DAX1 son necesarios para el desarrollo gonadal normal.

Hacia las 7 spc, en la gónada XY, *SRY* se expresa en las células pre-Sertoli, lo que da lugar a una regulación al alza de la expresión de *SOX9* que es adicionalmente aumentada por la acción sinérgica de *SRY* y *SF1*, lo cual lleva a la iniciación de la diferenciación definitiva en células de Sertoli. La activación transcripcional por *SRY* y *SF1* está mediada por la unión de estas dos proteínas a la región del núcleo del potenciador específico de testículos de *SOX9* (TESCO), el cual se encuentra aproximadamente 13 kb corriente arriba de *SOX9*. Se han encontrado reordenaciones genómicas (como duplicación y triplicación) que afectan a elementos reguladores de *SOX9*, localizados significativamente más corriente arriba (500 kb) que la región potenciadora TESCO en pacientes con inversión sexual 46,XX.²⁸⁸

Una vez que los niveles de *SOX9* alcanzan un umbral crítico, se inician varias asas reguladoras positivas, incluidas la autorregulación de la expresión de *SOX9* y la formación de asas de alimentación potenciada a través de señalización FGF9 o PGD2. Durante el desarrollo testicular, *SOX9* funciona regulando la producción de AMH de la célula de Sertoli y posiblemente reprimiendo los genes implicados en el desarrollo ovárico, como *WNT4* y *FOXL2*. El factor de transcripción DMRT1 también puede estar implicado en este proceso.²⁸⁸

WT1, el gen supresor de tumor de Wilms, también se expresa en la cresta gonadal bipotencial durante su diferenciación del mesodermo intermedio y es clave para la diferenciación sexual masculina normal. Localizado en 11p13, se expresa tanto en el riñón primitivo como en la cresta genital. Isoformas de *WT1* se asocian y son sinérgicas con SF1 para promover la expresión de AMH. Mutaciones de sentido erróneo de *WT1* asociadas a trastornos del desarrollo sexual (TDS) 46XY en el síndrome de Denys-Drash no logran la sinergia con SF1.²⁹⁴ Además, *WT1* se une y activa el promotor de SRY.

La expresión de SRY está transcripcionalmente regulada por *WT1*, SF1, GATA-4 y su cofactor proteína de dedo de cinc FOG2 (también llamada ZFP2), y el homólogo 2 de la proteína *chromobox* (CBX2).²⁹⁵ En presencia de SRY, la diferenciación gonadal masculina comienza con la organización del blastema gonadal en intersticio y cordones testiculares que contienen células germinales. Los cordones primitivos pierden sus conexiones con el epitelio, las células de Sertoli primitivas y las espermatogonias se hacen visibles dentro de los cordones, y el epitelio se diferencia para formar la túnica albugínea.²⁹⁶ Las células de Sertoli inducen el desarrollo de las células de Leydig fetales a través de la vía de señalización *hedgehog*, la cual produce andrógenos e INSL3, un miembro de la familia similar a insulina, a las 8-9 spc.²⁹⁷ INSL3 es necesaria para el descenso testicular.²⁸⁸ Se han descrito mutaciones raras en la criptorquidia.^{298,299} La testosterona y la AMH producen

regresión de las estructuras müllerianas y diferenciación del conducto de Wolff en epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales. En varones 46,XY, la testosterona es convertida a 5-dihidrotestosterona (DHT) por la enzima 5 α reductasa, lo que da lugar al desarrollo de los genitales masculinos externos. La actividad de la DHT está mediada por el factor de transcripción nuclear, receptor de andrógenos (RA), el cual tiene alta afinidad por la DHT.

Los testículos fetales crecen desde aproximadamente 20 mg a las 12 spc hasta 800 mg al nacimiento; a los 5-6 meses descienden al canal inguinal en asociación con el epidídimo y los conductos deferentes.²⁹⁶ Las gónadas, suprarrenales y los riñones se desarrollan inicialmente en estrecha proximidad, y, a medida que los testículos descienden, pueden trasladar con ellos restos de células corticosuprarrenales. Estos restos suprarrenales pueden sufrir hiperplasia con el resultado de crecimiento testicular si son sometidos a estimulación prolongada de ACTH (p. ej., en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita mal controlada).

Las mutaciones de *SF1* dan lugar a varios fenotipos relacionados con el desarrollo y la función gonadal. Una mutación heterocigótica específica recurrente de la región de unión accesoria del ADN de *SF1* ha sido descrita recientemente en individuos XX con varios grados de desarrollo testicular.³⁰⁰ En un individuo, criado como femenino, se encontró un cariotipo 46,XY y disgenesia testicular parcial. Estos hallazgos subrayan cómo una variante concreta del factor de transcripción del desarrollo puede cambiar el destino de un órgano de ovario a testículo en mamíferos, lo que representa la primera mutación de sentido erróneo que produce un TDS ovotesticular 46,XX no síndromico aislado en humanos.

En mujeres, la diferenciación de los ovarios comienza durante la semana 5 de la concepción, en ausencia de *SRY*. En la gónada XX, la ausencia de *SRY* da lugar a una incapacidad de la expresión de *SOX9* para alcanzar un umbral crítico, y, junto con la expresión de factores como la señalización *RSPO1/WNT4*, *FST* y *FOXL2* llevan a la formación del ovario, al menos en parte a través de la supresión de la actividad de los genes «testiculares». En la mujer 46,XX, la ausencia de andrógenos conduce al desarrollo de genitales femeninos; el conducto de Wolff involuciona y el conducto de Müller se mantiene y forma el oviducto, el útero, el cérvix y la parte superior de la vagina.²⁸⁸ El blastema gonadal se diferencia en intersticio y cordones medulares que contienen las células germinales primitivas, conocidas como *ovogonias*. Los cordones degeneran y aparecen las capas corticales de la superficie del epitelio, que contienen pequeñas ovogonias individuales. Hacia las 9-10 spc, grupos de ovogonias en división son rodeadas por células cordonaes dentro de la corteza; la médula en ese momento está constituida en gran medida por tejido conjuntivo.³⁰¹ A las 10 spc comienzan a replicarse células de la granulosa primitiva, y muchas de las ovogonias mayores en las capas más profundas de la corteza entran en su primera división meiótica.

Se observan por primera vez folículos primordiales aproximadamente a las 16 spc, y su número aumenta rápidamente desde entonces.³⁰² Sin embargo, el número de ovocitos decae progresivamente desde un pico de 3 a 6 millones a los 5 meses de gestación hasta aproximadamente 2 millones a término.^{25,302} Proliferación de células germinales y apoptosis se producen simultáneamente. Los ovocitos en proliferación se agrupan, pero esos grupos se rompen con el desarrollo de folículos, porque solo sobreviven los ovocitos cubiertos por células de la granulosa en desarrollo como folículos primordiales.^{25,302} Hacia los 5 meses de gestación y durante el séptimo mes, se desarrollan células tecaes derivadas del estroma alrededor de los folículos primordiales a medida que maduran hacia folículos primarios. Este proceso continúa tras el nacimiento con progresión hacia las capas superficiales.

Cada ovario fetal pesa aproximadamente 15 mg a las 12 spc y de 300 a 350 mg a término.³⁰¹ El número de folículos primarios supervivientes en el nacimiento se correlaciona con la duración de las ovulaciones pospuberales posteriores. Se pueden encontrar células intersticiales con características de células productoras de esteroides pasadas las 12 semanas y, durante el tercer trimestre, células de la teca con capacidad

esteroidogena rodean los folículos en desarrollo.²⁵ También hay presente actividad aromataza significativa, pero pocos o ningún esteroide se producen en el ovario durante el desarrollo.^{25,301}

Los mecanismos genéticos específicos que dictan el desarrollo ovárico están siendo dilucidados; algunos de los reguladores más potentes incluyen las vías *WNT/FZD/β-catenina*, *FOXO/FOXL2* y *TGF-β/SMAD*.^{295,303} *FOXL2*, que codifica un factor de transcripción en cabeza de tenedor, es necesario para el desarrollo ovárico.³⁰⁴ *DMRT1*, expresado en los testículos, evita la expresión de *FOXL2* y, por tanto, la programación femenina en el testículo posnatal.³⁰⁵ En la gónada XX, *RSPO1*, *WNT4*, *CTNBN1*, *FOXL2* y *FST* también están expresados de una manera específica femenina para promover el desarrollo ovárico y reprimir el desarrollo testicular. En humanos y ratones, R-espandina 1 (codificada por *RSPO1*) aumenta la señalización de la β -catenina, posiblemente a través de *WNT4*.³⁰⁶ Mutaciones homocigóticas en *RSPO1* dan lugar a un síndrome con hiperqueratosis palmoplantar y TDS 46,XX con inversión sexual y testículos u ovotesticulos disgenéticos.³⁰⁷ Aberraciones de *WNT4* producen el síndrome de Mayer-Rokitansky o el síndrome SERKAL (inversión sexual [*reversal*], y riñones [*kidneys*], suprarrenales [*adrenals*] y pulmón [*lung*] disgenéticos).^{302,308}

Producción fetal de esteroides sexuales

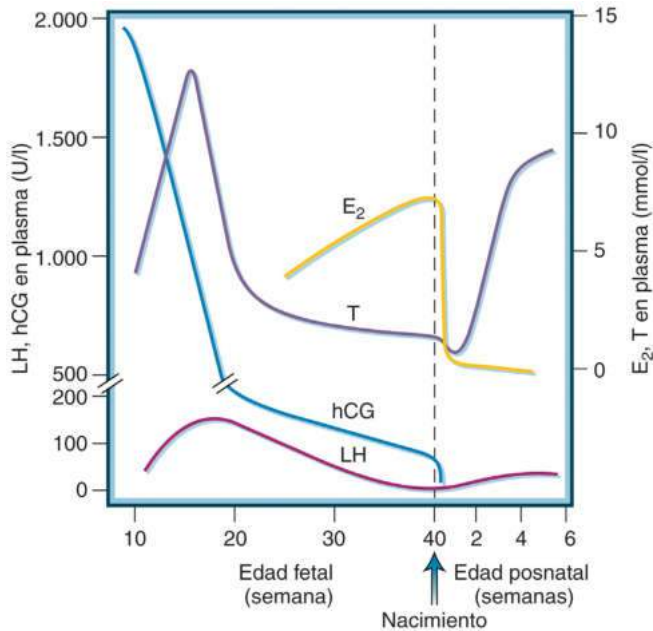
En el feto masculino, el desarrollo de las células de Leydig lleva un aumento de la producción de testosterona fetal entre las 8 y 18 spc (fig. 23.10).²⁹⁶ Los receptores de andrógenos aparecen en el epitelio durante el desarrollo a las 7-10 spc³⁰⁸ sin diferencia de expresión entre sexos.

Estudios *in vitro* en tejidos de rata han demostrado que la unión de la hCG a las células de los testículos fetales no regula a la baja los receptores de LH. La LH fetal puede contribuir al funcionamiento de las células de Leydig fetales, pero, cuantitativamente, la hCG es la gonadotropina predominante. La propia testosterona, actuando a través del receptor de andrógenos, estimula la diferenciación de los conductos mesonéfricos primitivos hacia conductos deferentes, epidídimos, vesículas seminales y conductos eyaculadores bilateralmente. La DHT estimula la diferenciación masculina del seno urogenital y de los genitales externos, incluyendo la diferenciación de la próstata, el crecimiento del tubérculo genital para formar el pene y la fusión de los pliegues urogenitales para formar la uretra peniana. La DHT media la acción de la testosterona de los conductos de Wolff.

El testículo fetal también produce AMH, la cual causa la desdiferenciación del sistema de conductos de Müller en el feto masculino.^{309,310} La AMH es una glucoproteína con un monómero que tiene un tamaño molecular de aproximadamente 72 kDa y tamaños de multímeros que van desde 145 a 235 kDa. Es un miembro de la familia del factor de crecimiento transformante β (*TGF-β*). Es producida por las células de Sertoli testiculares y alcanza los conductos de Müller en gran medida por difusión; la regresión del conducto *in vitro* requiere una exposición a la AMH durante 24 o 36 h. La AMH es sintetizada precozmente en la gestación, con un pico de producción en el momento de la regresión del conducto de Müller; su biosíntesis continúa a lo largo de la gestación y disminuye tras el nacimiento. La expresión del gen *AMH* es activada por los genes *SRY* y *SFI*.³⁰⁹ La AMH también tiene efectos autocrinos y paracrinos sobre la función esteroidogena testicular durante la vida fetal.³¹⁰ La diferenciación fenotípica masculina es mediada por la testosterona testicular y la AMH, y se produce entre las 6 y las 12 spc.

En el feto femenino, el sistema de conductos de Müller se diferencia en ausencia de AMH, el conducto mesonéfrico no se desarrolla en ausencia de testosterona, y el sistema urogenital indiferenciado y los genitales externos maduran hacia estructuras femeninas. La mutación del gen *AMH* da lugar a un síndrome del conducto de Müller persistente en el feto XY.³⁰⁹

Los efectos de los estrógenos están mediados por receptores cognados, miembros de la gran familia de receptores esteroideos y de

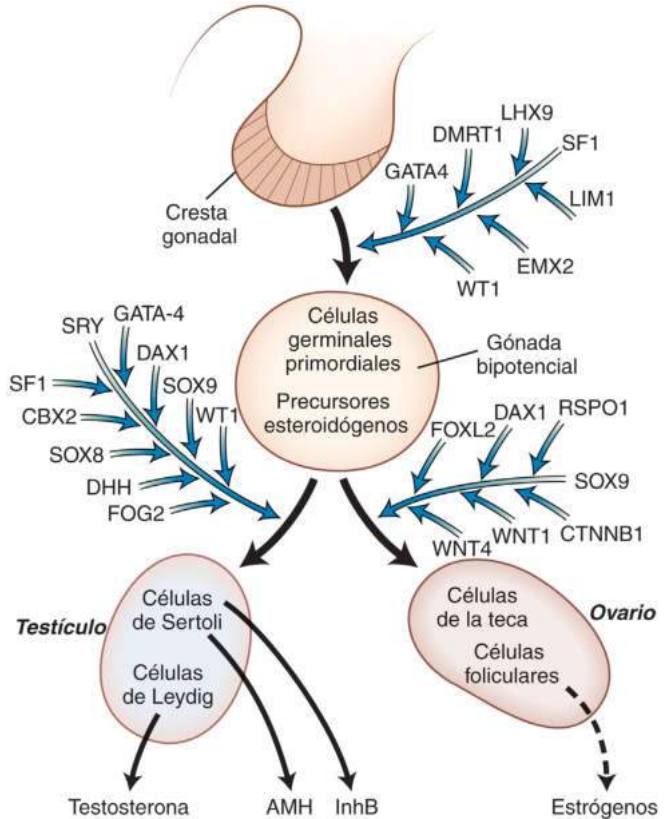


• **Figura 23.10** Patrones de variación de las concentraciones plasmáticas de gonadotropina coriónica humana (hCG), hormona luteinizante (LH), testosterona (T) y estradiol (E_2) en un feto y un neonato varones. (Datos tomados de Mann DR, Gould KG, Collins DC, et al. Blockade of neonatal activation of the pituitary-testicular axis: effect on peripubertal luteinizing hormone and testosterone secretion and on testicular development in male monkeys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:600–607; Reyes FI, Boroditsky RS, Winter JS, et al. Studies on human sexual development: II. Fetal and maternal serum gonadotropin and sex steroid concentrations. *J Clin Endocrinol and Metab.* 1974;38:612–617; Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. *Recent Prog Horm Res.* 1976;32:161–243; Winter JS, Faiman C, Hobson WC, et al. Pituitary-gonadal relations in infancy: I. Patterns of serum gonadotropin concentrations from birth to four years of age in man and chimpanzee. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40:545–551; Forest MG, Cathiard AM. Pattern of plasma testosterone and Delta[4]-androstenedione in normal newborns; evidence for testicular activity at birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41:977–980.)

hormonas tiroideas, vitamina D y retinoides.^{311,312} Se han identificado dos receptores $ER\alpha$ (codificado por *ESR1* en el cromosoma 6) y $ER\beta$ (codificado por *ESR2* en el cromosoma 14), con un 96 y un 58% de homología en la unión a dominios de ADN y ligando, respectivamente. Se han caracterizado en el feto humano los perfiles de expresión de los ARNm de ambos receptores a las 16-23 semanas. Uno o ambos ARNm del receptor están presentes en la mayoría de los tejidos. El mensaje $ER\beta$ es predominante, particularmente en los testículos, el ovario, el timo, las glándulas suprarrenales, el cerebro, los riñones y la piel. El mensaje $ER\alpha$ es prominente en el útero, con niveles relativamente bajos en la mayoría del resto de tejidos.^{311,312}

La significación de los ER en el desarrollo fetal es incierta. La ausencia del gen del $ER\alpha$ en ratones no altera el desarrollo fetal de ningún tejido, pero las hembras adultas son infértiles con úteros hipoplásicos y ovarios poliquísticos, mientras que los machos adultos manifiestan una disminución de la fertilidad.³¹² Ratones *knockout* para $ER\beta$ se desarrollan normalmente, y las hembras adultas son fértiles, con un comportamiento sexual normal; los machos adultos se reproducen normalmente, pero presentan hiperplasia de próstata y vesical.³¹¹ Se sabe que los estrógenos regulan la producción de DHEA en las glándulas suprarrenales del babuino y fetal humana.³¹¹

La ausencia de ambos genes $ER\alpha$ (*ESR1*) y $ER\beta$ (*ESR2*) tiene poco impacto sobre el desarrollo fetal, pero, tras el nacimiento, el útero, las



• **Figura 23.11** Resumen de los eventos moleculares y celulares de la diferenciación gonadal. *AMH*, hormona antimülleriana o sustancia inhibidora mülleriana; *DHH*, *desert hedgehog*; *InhB*, inhibina B. Véase el texto para más detalles. (Cascadas moleculares desarrolladas a partir de Harley VR, Clarkson MJ, Argentaro A. The molecular action and regulation of the Y chromosome-determining factors, SRY [sex-determining region of the Y chromosome] and SOX9 [SRY-related high-mobility group (HMG) box 9]. *Endocr Rev.* 2003;24:466–487; Park SY, Jameson JL. Minireview: transcriptional regulation of gonadal development and differentiation. *Endocrinology.* 2005;146:1035–1042.)

trompas de Falopio, la vagina y el cérvix son hipoplásicos en las hembras y no responden a estrógenos.³¹² En humanos, las mutaciones de *ESR1* en hombres se asocian a estatura elevada, osteoporosis e insensibilidad a la insulina.³¹³

Los andrógenos y los estrógenos están ambos implicados en el desarrollo estructural del cerebro de rata.³¹⁴ Las hormonas gonadales también controlan la producción de gonadotropinas en el cerebro, lo que da lugar a una función ovárica cíclica y al funcionamiento normal de los testículos.^{315,316} La administración de testosterona a ratas hembras recién nacidas produce inhibición permanente del control hipotalámico cíclico a través de la aromatización local a estradiol y unión a ER. En primates y humanos, los estrógenos parecen más eficaces en este contexto, pero no existe evidencia para una programación permanente en el primate ni parecen existir diferencias bioquímicas tisulares mayores entre los sexos en el útero que expliquen el comportamiento sexual dimorfo o la programación gonadótropa.³¹⁵ Los mecanismos para estos efectos aún no están claros en los primates ni en fetos humanos.

Una visión actual de las vías de los genes que programan la diferenciación gonadal se muestra en la figura 23.11. El menú completo de genes diana corriente abajo sigue sin estar definido, pero el resultado neto es el patrón altamente organizado de desarrollo gonadal y diferenciación sexual fenotípica. Las gonadotropinas hipofisarias fetales no son necesarias para el desarrollo gonadal o la diferenciación sexual; ratones *knockout* para receptores *LH* o *FSH* nacen fenotípicamente normales.³¹⁷

Trastornos del desarrollo sexual

El conocimiento creciente sobre la determinación y la diferenciación sexual, y la mayor fluidez de la sociedad sobre la naturaleza de la identidad sexual y los roles de género han llevado a una reevaluación de la antigua práctica de tratamiento de los TDS. Una atención óptima a los lactantes con TDS requiere un equipo multidisciplinario con experiencia que se encargue de la transición hasta la vida adulta, y existe necesidad de mayor compartición de datos e investigación formal y redes de experiencia clínica a diferentes niveles, como se subrayó en el Consenso de Chicago en 2005. Se han descrito mutaciones humanas en varios genes que programan la diferenciación gonadal, y resulta probable que la innovación futura en tecnologías «ómicas» (p. ej., transcriptómica) lleve a una mejor comprensión de las anomalías subyacentes, así como a explicar la variabilidad de los fenotipos.

Sistema nervioso autónomo fetal

La actividad del sistema nervioso autónomo puede considerarse como una referencia de la función cerebral que refleja la capacidad global para regular el sistema nervioso central fetal. La interrelación entre los sistemas nervioso simpático y parasimpático se lleva a cabo a través de la corteza cerebral, el bulbo raquídeo, los ganglios simpáticos y el nervio vago. Existe una conciencia creciente de que la función neural en el feto sirve a necesidades especiales particulares para el desarrollo, y que la instauración de la madurez representa la pérdida de estos patrones únicos de actividad neural. En ningún otro lugar es esto más evidente que en el sistema nervioso simpático y en su contrapunto endocrino, la médula suprarrenal.

Embriología

Ya a las 4 a 5 spc, los primordios de los ganglios del tronco simpático son visibles en el feto humano. El linaje de células simpático-suprarrenales (SSu) es un derivado de la cresta neuroectodérmica (CN), la cual da origen a las neuronas simpáticas y a las células cromafines neuroendocrinas de la médula suprarrenal y las células cromafines extrasuprarrenales. Las señales que son importantes para la especificación de estos dos tipos de células son en gran medida desconocidas. Las células progenitoras SSu que migran en dirección dorsolateral forman numerosos paraganglios simpáticos extramedulares,³¹⁸ los cuales están dispersos a lo largo de los plexos simpáticos abdominal y pélvico.³¹⁹ Cada uno de los paraganglios puede alcanzar un diámetro máximo de 2 a 3 mm hacia las 28 spc; el mayor de ellos, los órganos de Zuckerkandl próximos al origen de la arteria mesentérica inferior, aumenta hasta 10-15 mm de longitud a término. Tras el nacimiento, los paraganglios gradualmente se atrofian y desaparecen hacia los 3 años de edad.

Las células SSu que migran ventralmente a través del esclerotoma anterior para alcanzar la aorta dorsal³²⁰ dan origen a células progenitoras neuronales catecolaminérgicas que expresan tirosina hidroxilasa en respuesta a proteínas morfógenas óseas guía de la pared de la aorta dorsal y el mesénquima circundante.³²¹ Algunas células migran entonces desde la aorta dorsal a lo largo de nervios y vasos sanguíneos para penetrar en el primordio suprarrenal en el extremo caudal desde la 6 spc^{322,323} y adquieren el fenotipo de células cromafines. Se pensaba que estas eran células SSu que perdían la expresión de los genes neuronales, pero más recientemente se ha demostrado que al menos parte de la presunta población de células cromafines entra en el primordio suprarrenal expresando todavía marcadores de la cresta neural y posteriormente ganan la expresión tirosina hidroxilasa y dopamina β-hidroxilasa, pero no marcadores neuronales.³²⁴ Se han identificado diversos factores de transcripción en el desarrollo del linaje de células SSu, entre los que se incluyen PHOX2B (*homeobox 2b* similar a pareado), MASH1 (homólogo ASH1 *achaete-scute* de mamíferos), PHOX2A (*homeobox 2a* similar a pareado) y HAND2 (proteína 2 expresada en el corazón y los derivados de la cresta neural 2).³¹⁸ El gen *PHOX2B* es clave para

el desarrollo del sistema nervioso autónomo. Los ratones *Phox2b*^{-/-} mueren en el útero, ya que las neuronas del sistema nervioso autónomo o bien no logran desarrollarse o bien degeneran. Las mutaciones en *PHOX2B* humano causan un síndrome raro de disautonomía (síndrome de hipoventilación central congénita) y una predisposición a neuroblastoma.³²⁵

El factor de crecimiento nervioso (NGF) es necesario para la supervivencia de las neuronas simpáticas en desarrollo. En ratones, antisuero contra el NGF inyectado en ratas recién nacidas dio lugar a la degeneración de las células cromafines inmaduras, las células simpáticas y los feocromoblastos.³²⁶ Resulta incierto si el NGF y otros factores de crecimiento están implicados en la maduración del sistema nervioso autónomo fetal humano.

Desarrollo funcional del sistema simpático-suprarrenal

Las células cromafines se encuentran inicialmente dispersas en la corteza suprarrenal y son principalmente noradrenérgicas. Aproximadamente a las 10 spc, pequeños islotes de células cromafines expresan feniletanolamina *N*-metiltransferasa (PNMT), la enzima necesaria para convertir la noradrenalina en adrenalina, para convertirse en adrenérgicos.³²⁷ Con el aumento de la edad gestacional, existe un progresivo crecimiento de la médula suprarrenal, un aumento de su contenido de catecolaminas y una progresiva maduración de la capacidad funcional medular. Histológicamente, la médula suprarrenal es, en cierto modo, inmadura en el nacimiento, pero hacia el primer año se parece a la glándula adulta.

Hay catecolaminas presentes en el tejido cromafín paraaórtico hacia las 8 a 13 spc, y sus concentraciones aumentan hasta a término. La catecolamina predominante es la noradrenalina (NA), presumiblemente debido a la baja actividad de la PNMT en el tejido cromafín paraaórtico. Por el contrario, la médula suprarrenal tiene altos niveles de actividad de la PNMT. Esta enzima cataliza la metilación de la NA a adrenalina y es activada por los altos niveles de cortisol que difunden hacia la médula suprarrenal a partir de la corteza suprarrenal.^{319,328}

Cómo soporta el feto un ambiente en el útero de relativa hipoxia es un área vibrante de investigación durante más de un siglo. El modelo ovino proporciona un sistema comparativo de investigación fisiológica y del desarrollo del feto que es aplicable a la medicina humana. Las concentraciones plasmáticas basales de adrenalina, NA y dopamina disminuyen durante el último trimestre en ovejas,^{329,330} debido a la modulación de los mecanismos de aclaramiento.³³⁰ Se utiliza este modelo para estudiar las respuestas adaptativas fetales a la privación crónica de oxígeno y nutrientes durante la insuficiencia placentaria. El feto de oveja responde a la hipoxia con un aumento de las concentraciones de catecolaminas.³³¹ Esta respuesta también está presente en fetos humanos durante el tercer trimestre de la gestación.³³² Las encefalinas centrales y suprarrenales también están implicadas en el funcionamiento del sistema nervioso autónomo fetal; un tratamiento previo con naloxona potencia, mientras que la metadona inhibe, la respuesta de las catecolaminas ante la hipoxia.^{319,333}

Las catecolaminas son fundamentales para el funcionamiento cardiovascular fetal y la supervivencia del feto. Estudios en ratones *knockout* para genes con objetivo de tirosina hidroxilasa o dopamina β hidroxilasa dieron lugar a deficiencia fetal de catecolaminas y muerte fetal a media gestación en el 90% de los embriones mutantes.^{334,335} Además, las catecolaminas fetales son las principales hormonas del estrés en el feto.^{328,332} la glándula suprarrenal fetal y las masas cromafines paraaórticas descargan grandes cantidades de catecolaminas directamente a la circulación en respuesta a la hipoxia fetal.³²⁸ Es más, la defensa frente a la hipoxia fetal incluye acciones de catecolaminas mediadas a través de receptores α cardíacos que son únicas para animales inmaduros. Los receptores α-adrenérgicos predominan en el tejido cardíaco inmaduro y gradualmente disminuyen en número a medida que los receptores β-adrenérgicos aumentan con la maduración. El tejido cromafín en el feto también está innervado por receptores opiáceos y contiene relativamente grandes cantidades de péptidos opiáceos

que parecen ser cosecretados con las catecolaminas.³²⁸ La extensión con la que estos péptidos o endorfinas hipofisarias se ven implicados a la hora de modular la secreción de catecolaminas fetal sigue siendo desconocida.

El recién nacido humano responde al parto con un aumento de las concentraciones de adrenalina y NA, y esta respuesta se ve aumentada por la hipoxia y la acidosis.^{331,334,335} En un recién nacido, la secreción de catecolaminas también aumenta tras exposición al frío o a hipoglucemia.^{328,332} La liberación de catecolaminas inducida por la labor de parto puede suponer un importante mecanismo subyacente al proceso del neonato de adaptación a las condiciones extrauterinas y de reclutamiento de adaptaciones posnatales vitales.

Páncreas endocrino: insulina y glucagón

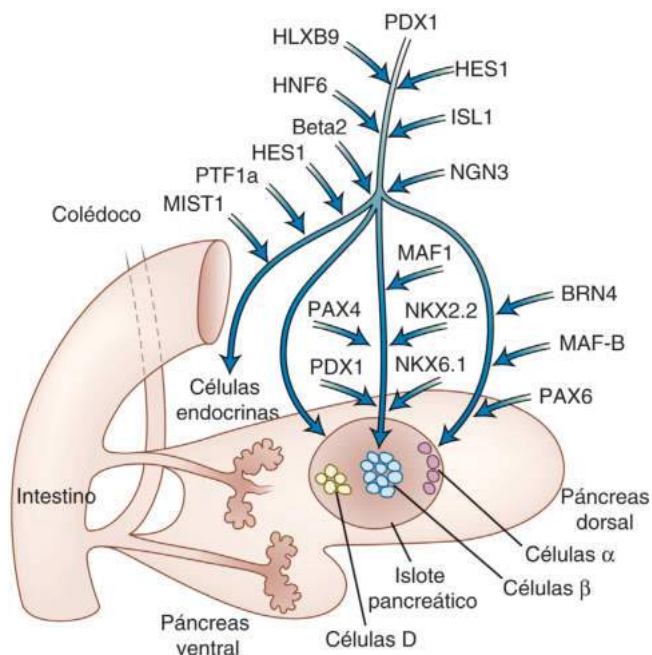
Embriología

El desarrollo pancreático representa un proceso fascinante en el cual dos tipos tisulares morfológicamente diferentes deben derivar de un epitelio simple. Estos dos tipos celulares, exocrino (incluyendo las células acinares, las células centroacinares y los ductos) y endocrino (células α que secretan glucagón, células β que secretan insulina, células δ que secretan somatostatina y células PP o γ que secretan polipéptido pancreático), sirven para funciones diferentes. El desarrollo pancreático es un proceso de múltiples pasos definidos por tres períodos principales (transición primaria y secundaria, y período posnatal).

La embriogenia del páncreas está mediada por una serie de genes *homeobox* y factores de transcripción que programan la aparición de yemas pancreáticas del tubo digestivo, el desarrollo de los conductos en ramificación y el epitelio indiferenciado, la diferenciación de los linajes celulares exocrino y endocrino que se originan del tejido endodérmico, y la organización de las células endocrinas en los islotes de Langerhans.³³⁶ Miembros de la familia EGF de factores de crecimiento, laminina y quizá otros factores de crecimiento, entre los que se incluye IGF, también contribuyen al crecimiento y la diferenciación pancreáticos.^{337,338}

La determinación del linaje celular durante el desarrollo pancreático incluye la regulación por muchos factores de transcripción. Se ha estudiado bien el proceso en ratones, que comienza el día 8 de una gestación de 21 días, extendiéndose hasta 2-3 semanas después del nacimiento (fig. 23.12). Aparece una excrecencia de las yemas pancreáticas dorsal y ventral del endodermo del intestino anterior aproximadamente el día embrionario 8,5 (e8,5).³³⁹ Estas células expresan *homeobox 1* (*Pdx1*) pancreático y duodenal sin el cual el páncreas no se puede formar.³³⁹ Este fenotipo en ratones es reproducido en humanos con la pérdida homocigótica de *PDX1*, que es responsable de la agenesia pancreática. La expresión de *Pdx1* es seguida rápidamente por la expresión del factor 1a de transcripción de la proteína básica hélice-bucle-hélice específica del páncreas (*Ptf1a*), necesario para el desarrollo adicional del páncreas tanto endocrino como exocrino en ratones así como en humanos, *forkhead box O1* (*FOXO1*), *NK2 homeobox 2* (*NKX2.2*), y *NK6 homeobox 1 y 2* (*NKX6.1* y *NKX6.2*, respectivamente).^{339,340} Mientras que el factor regulador X 6 (*Rfx6*) también se expresa durante estos momentos temporales precoces en ratones, parece únicamente necesario para el desarrollo pancreático endocrino, un fenotipo compartido en humanos con mutaciones en *RFX6*.³³⁹ *Homeobox 1* de motoneurona y pancreático (*Mnx1*), antes conocido como *Hlxb9* o *Hb9*, se expresa antes, pero, a diferencia de los factores de transcripción previamente mencionados, en los ratones nulos para *Mnx1* no se desarrolla el páncreas dorsal, y el páncreas resultante tiene islotes en menor número y disfuncionales.^{336,339,341} Resultados fenotípicos similares se observaron en humanos con mutaciones en *MXN1*.

El factor de transcripción 1 de BHLH de la familia *Hes* (*Hes1*) es un componente de la vía de señalización Notch, y su pérdida en ratones interrumpe el desarrollo normal del páncreas, aunque permite todavía la formación de células exocrinas y endocrinas.³⁴⁰ Durante este período,



• **Figura 23.12** Expresión de los factores de transcripción principales durante la embriogenia pancreática. La carencia de *PDX1*, *MXN1* (antes llamado *HLXB9*) o *ISL1* se asocia con una detención precoz del desarrollo pancreático. La carencia de *MXN1* conduce a un fallo de la yema pancreática dorsal para desarrollarse con disminución del número de células β en el remanente pancreático. La interrupción de *HES1*, *PTF1A*, o neurogenina 3 (*NGN3*) lleva a aplasia o hipoplasia de los islotes de Langerhans. La interrupción de los factores de transcripción corriente abajo altera la formación de células β o α . *SOX9* y *HNF3B* (no se muestran) son necesarios para la formación precoz del intestino anterior y la especificación pancreática. (Datos tomados de Habener JF, Kemp DM, Thomas MK. Minireview: transcriptional regulation in pancreatic development. *Endocrinology*. 2005;146:1025-1034.)

las únicas células endocrinas positivas para hormonas producidas son un pequeño número de células positivas para glucagón. No se sabe si estas células desempeñan un papel en el desarrollo y funcionamiento posnatal ni cuál podría ser su papel.³³⁶

Comenzando alrededor de e13,5 en ratones, la expresión del factor de transcripción neurogenina 3 básico hélice-bucle-hélice (*Ngn3*) marca las células progenitoras endocrinas que se diferenciarán en células maduras productoras de hormonas de los islotes de Langerhans.^{336,339,340} *Ngn3* solo está abundantemente expresada antes de la expresión hormonal, y la pérdida de *Ngn3* evita el desarrollo de células progenitoras endocrinas y, consecuentemente, de los islotes pancreáticos. La carencia de *Ngn3* en ratones conduce a una marcada displasia e hipoplasia de células β .³⁴¹ *Ngn3* inicia un nuevo conjunto de programas de desarrollo para la diferenciación y mantenimiento del linaje de células endocrinas. Entre estos se incluyen LIM *homeobox protein islet 1* (*Isl1*), *paired box 4 y 6* (*Pax4* y *Pax6*), *aristales related homeobox* (*Arx*) y diferenciación neuronal 1 (*Neurod1*), todos los cuales se encuentran ausentes en ratones deficientes para *Ngn3*. En ratones, la carencia de *Ngn3* conduce a una ausencia completa de células endocrinas, mientras que la ausencia de genes más distales en la vía, como se muestra en la figura 23.12, altera la diferenciación de células de islotes específicos.³⁴¹ La pérdida de función de *Nkx2.2*, *Nkx6.1*, *Pax4* o *Pax6* da lugar a una agenesia o hipoplasia de células endocrinas.³⁴²⁻³⁴⁴ La competencia de progenitores cambia con el tiempo, de forma tal que células *Ngn3*⁺ que se originan precozmente en el desarrollo se diferencian preferencialmente en células positivas para glucagón, mientras que células *Ngn3*⁺ más tardías dan lugar a células positivas para insulina o somatostatina.³³⁹

Durante las etapas tardías de la diferenciación de las células β , los factores de transcripción MafB y MafA (homólogos de oncogenes de fibrosarcoma musculoaponeurótico V-Maf B y A) desempeñan un papel prominente. Tras la especificación de las células β , se inicia la transcripción de insulina, la cual es mantenida por MafB, Pdx1, Neurod1, Pax6 y MafA. Adicionalmente, Pax4, NKX6.1 y Pdx1 inhiben la expresión de glucagón, evitando de esta forma la expresión de glucagón en las células β .³³⁹

Arx es uno de los primeros factores de transcripción conocidos para marcar específicamente el linaje de las células α productoras de glucagón, y su pérdida evita el desarrollo de células α , con el aumento concomitante de las células β y δ .³³⁹ De hecho, una interacción competitiva recíproca entre Arx y Pax4 está implicada en la decisión del destino final entre las células α y β . Mientras que Arx es necesario para la especificación precoz de la célula α y mantiene directamente la masa de células α , no está implicado directamente en la expresión de glucagón. El factor Pax6 relacionado con Pax4 se expresa tanto en células α como β . Ratones deficientes en Pax6 carecen de células α . Además de su papel en la transcripción de insulina en la célula β , Pax6 también coordina directamente la transcripción de glucagón en la célula α al unirse al promotor de glucagón e inducir indirectamente la expresión de otros factores de transcripción, como c-Maf, MafB y Neurod1, los cuales también activan la expresión de glucagón. Un tercer factor que es crucial para el desarrollo de la célula α es *forkhead box A2* (Foxa2), el cual tiene un papel corriente abajo de Arx y Pax6.³³⁹

Se ha descrito una mutación heterocigótica *de novo* en FOXA2 en un niño con hiperinsulinismo congénito e hipotiroidismo congénito y rasgos craneofaciales dismórficos, coloboma coroideo y malformaciones de órganos derivados del endodermo en el hígado, los pulmones y el aparato digestivo.^{345,346} El perfil de expresión en embriones humanos por inmunohistoquímica demostró una potente expresión de hFOXA2 en órganos derivados del endodermo, incluido el páncreas, mientras que estudios de transfección y análisis de inmunotransferencia de Western demostraron el papel causal de FOXA2 en este síndrome. Tras la especificación con éxito del linaje de células α , la expresión preglucagón se ve adicionalmente promovida por *forkhead box A1* (Foxa1), *brain 4* (Brn4) e Isl1. De todos los factores de transcripción que pueden promover la expresión de glucagón, solo la expresión de dos, Brn4 y MafB, está enriquecida en células α maduras de ratón en comparación con células β .³³⁹

Estudios más recientes han recopilado redes reguladoras de genes para el desarrollo pancreático integrando datos de múltiples estudios, entre los que se incluyen análisis de mutación, expresión de genes, trazados de linaje celular y regulación bioquímica de genes. Estas redes incluyen todos los genes mencionados anteriormente, pero también otros, como *Tle2*, *Dll*, *Onecut1*, *BMP7* y *SOX9*.³⁴⁰ El factor de transcripción 3 similar a Gli (Glis3) ha sido implicado en el desarrollo de las diabetes neonatales de tipo 1 y de tipo 2.³⁴⁷ La pérdida de *Glis3* funcional lleva a una reducción grave posnatal del número de células tanto β como de polipéptido pancreático, así como a la formación de conductos pancreáticos quísticos. Ngn3 y Glis3 representan los relativamente «actores tardíos», ya que su expresión se ve restringida al establecimiento de células progenitoras endocrinas definidas (células endocrinas y ductales en el caso de Glis3).

En humanos, mutaciones en *GLIS3*, *NeuroD1*, *PDX1*, *PTF1A* y *GATA6* se asocian a diabetes mellitus neonatal debido a agenesia pancreática; mutaciones en *EIF2AK3* (que codifica el factor 2- α cinasa 3 de iniciación de la traducción), *HNF1B* (factor 1 β nuclear de hepatocitos), *MNX1*, *NKX2.2* y *REFX6* llevan a diabetes neonatal debida a hipoplasia pancreática.³⁴⁸⁻³⁵¹ Mutaciones recesivas en un potenciador distal de *PTF1A* también producen agenesia pancreática.³⁵²

Desarrollo funcional del páncreas endocrino

El páncreas fetal humano resulta identificable hacia las 4 semanas de gestación, y se pueden reconocer células α y β hacia las 8-9 semanas. Son medibles insulina, glucagón, somatostatina y polipéptido pan-

creático hacia las 8-10 semanas de gestación.³⁵³ Las células α son más numerosas que las células β en el páncreas fetal inicial, y alcanzan un pico relativo hacia la mitad de la gestación; las células β continúan aumentando durante la segunda mitad de la gestación, de forma que, hacia término, el índice entre células α y β es aproximadamente 1:1. Tanto las células α como las β tienen papeles opuestos en la homeostasis de la glucosa, aunque derivan de un progenitor común y comparten muchas proteínas importantes para la sensibilidad a la glucosa y la secreción de hormonas. Los modelos en ratón han subrayado las similitudes entre los dos tipos celulares al demostrar que se puede producir una transdiferenciación de β a α , así como de α a β , bajo circunstancias experimentales determinadas, lo que revela un grado notable de plasticidad entre las diferentes células endocrinas pancreáticas.³³⁹

Las células β son funcionales hacia las 14 semanas de gestación humana, y el contenido pancreático fetal de insulina supera al de un adulto a lo largo de la mayor parte de la gestación. El contenido de insulina en el páncreas aumenta desde menos de 3,6 pmol/g (0,5 U/g) a las 7 a 10 semanas hasta 30 pmol/g (4 U/g) a las 16 a 25 semanas de gestación, y hasta 93 pmol/g (13 U/g) cerca de a término; la concentración en el páncreas del adulto es aproximadamente de 14 pmol/g (2 U/g).³⁵⁴ Las células endocrinas están dispersas a lo largo de los tejidos exocrinos hacia las 20 semanas, y se pueden diferenciar claramente los islotes de Langerhans hacia las 31 semanas.

El metabolismo fetal de la glucosa es independiente en gran medida de la insulina y el glucagón.³⁵⁵⁻³⁵⁷ En dosis fisiológicas, el glucagón aumenta la producción hepática de glucosa, probablemente debido a la escasez de receptores de glucagón hepáticos fetales.³⁵⁷ Hay presentes receptores de insulina en diversos tejidos fetales a niveles que generalmente superan los del adulto, pero no se produce una regulación a la baja de la unión al receptor de insulina durante la hiperinsulinemia fetal, al contrario que en las observaciones en animales adultos. La hipoglucemia o hiperglucemia agudas no se asocian a alteraciones significativas en las concentraciones de insulina o glucagón.

Aunque las células β fetales son funcionales hacia las 14-24 semanas de gestación, la secreción de insulina al torrente sanguíneo por el páncreas fetal es baja. La liberación de insulina del páncreas de feto de rata *in vitro* en respuesta a la glucosa o al piruvato es mínima, pero puede verse estimulada por leucina, arginina, tolbutamida o cloruro potásico, lo que indica que hay partes del mecanismo secretor funcionales en el feto.^{354,355,358} La secreción de insulina en islotes del adulto está mediada por dos o más mecanismos, entre los que se incluyen la estimulación del sistema adenilato ciclasa con producción de AMPc y la inhibición del flujo de potasio, lo cual lleva a despolarización de la membrana celular y a apertura de canales del calcio dependientes del voltaje. La activación de canales de calcio no se produce en los islotes fetales en respuesta a iniciadores de la liberación de insulina que producen despolarización de las células de los islotes de adulto.³⁵⁸ La infusión de glucosa o de arginina a mujeres gestantes no logra provocar la secreción fetal de insulina a mitad de gestación o cerca de a término, y las concentraciones de insulina plasmáticas en el feto humano tardío no responden relativamente a concentraciones elevadas de glucosa antes del comienzo de la labor del parto.³⁵⁴ Se han realizado observaciones similares en monos: ni la glucosa ni la arginina estimularon la liberación de insulina cerca de a término, pero el glucagón evocó una producción rápida de insulina.³⁵⁴ Al final de la gestación en el feto de oveja, la adrenalina inhibe la liberación de insulina a través de la vía de los receptores.³⁵⁴

En un feto anencefálico humano, el páncreas endocrino se desarrolla normalmente si no está alterado el metabolismo materno de los hidratos de carbono; la hipertrofia y la hiperplasia de células β no se producen en el feto anencefálico o en fetos de conejo decapitados expuestos a hiperglucemia crónica. Esta ausencia de respuesta de las células β a la hiperglucemia puede ser el resultado de deficiencia de GH o de IGF-1, o de ambas, porque la GH estimula la expresión del gen de insulina y puede desempeñar un papel permisivo en la hiperplasia y la hipertrofia de células β .³⁵⁸ La hiperglucemia fetal crónica sí condiciona hiperinsulinemia y supresión de glucagón, y la hipoglucemia crónica

puede inhibir la insulina fetal y promover la liberación de glucagón fetal.³⁴³

Las concentraciones pancreáticas de glucagón son relativamente elevadas en el plasma fetal y aumentan progresivamente con la edad del feto.^{354,355} El contenido de glucagón pancreático fetal a mitad de la gestación es aproximadamente de 6 µg/g, en comparación con el nivel adulto de 2 µg/g. Como con la insulina, la capacidad de secreción de glucagón está amputada en el feto. La hiperglucemia no suprime las concentraciones plasmáticas de glucagón fetales en ratas, monos y ovejas, y la hipoglucemia aguda no desencadena una secreción de glucagón en el feto de rata. Los aminoácidos, que son importantes secretagogos para insulina y glucagón en el adulto, probablemente tienen un papel escaso en la modulación de la secreción de insulina y glucagón en el feto pretérmino, pero la infusión de alanina a mujeres a término aumenta las concentraciones de glucagón tanto materna como de la sangre del cordón, lo que indica una respuesta del glucagón fetal a los aminoácidos en el feto a término. Las catecolaminas también evocan una liberación de glucagón en el feto ovino próximo a término.³⁵⁴

Por tanto, las células de los islotes pancreáticos fetales, aunque histológicamente maduras y capaces de síntesis hormonal e hiperplasia, son funcionalmente relativamente inmaduras al nacimiento respecto a su capacidad para secretar insulina y glucagón. La rápida maduración de la capacidad de respuesta a la glucosa en el período neonatal tanto en lactantes prematuros como maduros sugiere que ese estado amputado puede ser un resultado secundario a las concentraciones séricas de glucosa fetales relativamente estables mantenidas por la transferencia placentaria de la glucosa materna más que por un proceso de maduración primaria fijado temporalmente. De manera alternativa, la ausencia de cualquier señal intestinal para el páncreas a través de la alimentación mediante la liberación de incretinas también puede contribuir a esta estabilidad. La capacidad amputada de secreción de insulina y glucagón ha sido relacionada con una deficiencia de capacidad de las células de los islotes pancreáticos fetales para generar AMPc o con una destrucción rápida del AMPc por fosfodiesterasas, o ambas.³⁵⁴

En roedores, se ha apreciado un período de rápido aumento de la masa de células β en el momento del nacimiento y poco después; este cambio rápido se ve atenuado por un período de apoptosis antes de que se alcance la masa adulta. La masa de células β es más difícil de determinar desde el punto de vista del desarrollo en humanos. En el nacimiento, en los humanos existen aproximadamente de 200 a 300 × 10⁶ células β, lo cual es aproximadamente un tercio de la población presente en la edad adulta. Sin embargo, la mayor parte de los cambios en la masa actual tienen lugar en el período neonatal y se asocian con cambios en el tamaño de las células β más que con su número.³⁵⁹ Después, existe una expansión rápida adicional en términos del número de células, pero los incrementos y descensos de la masa de células β, particularmente con la gestación, no son bien conocidos. El tamaño de la masa de células β que resulta determinante de progresión a diabetes mellitus de tipo 2 es incierto.

La insulina y el glucagón normalmente no son necesarios para el metabolismo de los sustratos en el feto.³⁵⁵ Las necesidades energéticas fetales están cubiertas por un aporte intravenoso continuo de glucosa a través de la placenta, y la captación fetal de glucosa está directamente relacionada tanto con la concentración de glucosa en la sangre materna como con el gradiente transplacentario. Existe escasa producción endógena de glucosa. El cociente respiratorio fetal es aproximadamente de 1, lo cual sugiere que la glucosa es el sustrato energético primario para el feto. Otros sustratos, como los aminoácidos y el lactato, también pueden ser utilizados por el feto humano, así como por el de oveja, y estos, conjuntamente con la glucosa, se almacenan como grasa y glucógeno en preparación para el nacimiento. Precozmente durante la gestación, el metabolismo hepático y la utilización de sustratos parecen ser independientes de la insulina y estar modulados de una manera autorreguladora por la glucosa.³⁵⁴ Además, el aporte constante de glucosa normalmente elimina la necesidad de gluconeogénesis endógena, y la actividad de las enzimas gluconeogénicas es baja en el hígado fetal.

El almacenamiento de glucógeno en el feto está modulado por los glucocorticoides fetales y probablemente por lactógeno placentario (hPL). La insulina fetal desempeña un papel cerca de a término, cuando la insulina también tiene la capacidad de aumentar la captación fetal de glucosa y la lipogénesis.^{354,355} Los receptores de insulina se encuentran presentes en la mayoría de las células fetales en número superior al de las células adultas; es más, la hiperinsulinemia no consigue regular a la baja los receptores de insulina fetales.³⁵⁴ Por el contrario, los receptores de glucagón hepáticos fetales se encuentran reducidos en número, y el hígado fetal es relativamente resistente al efecto glucémico del glucagón. Estas situaciones tienden a potenciar el medio anabólico fetal durante el período de rápido crecimiento en el último trimestre de la gestación.

Regulación pancreática de la glucemia

Durante el período neonatal, se pierde la fuente placentaria de glucosa. Un lactante normal a término tiene una caída inmediata posnatal de la concentración de glucosa en la sangre durante las primeras 2-4 h desde valores próximos a las concentraciones maternas hasta alrededor de 2,5 mmol/l (45 g/dl) posparto.^{360,361} Las concentraciones bajas suelen ser transitorias y asintomáticas, y forman parte de la adaptación normal a la vida extrauterina. Rápidamente se vuelven activas hormonas contrarreguladoras, y esos cambios dan lugar a la estabilización de las concentraciones de glucosa en la sangre, aunque no se alcanzan las concentraciones adultas hasta aproximadamente las 72 h de vida.³⁶⁰ Las concentraciones de glucagón en el plasma se elevan en asociación con el rápido incremento de los receptores de glucagón funcionalmente acoplados. El aumento de las catecolaminas plasmáticas coincidente con el parto puede ser el responsable de algunos de estos cambios; las catecolaminas estimulan el glucagón e inhiben la liberación de insulina.^{344,357,362} La actividad de fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPCK) también aumenta durante este período. Por tanto, se puede demostrar fácilmente la gluconeogénesis en el recién nacido, en el que casi el 10% de la utilización de la glucosa está representado por la gluconeogénesis a partir de alanina.

Las concentraciones de ácidos grasos libres en el plasma aumentan posnatalmente debido a los efectos de las catecolaminas y a la termogénesis química. La oxidación de los ácidos grasos probablemente proporciona cofactores (acetil-coenzima A y la forma reducida de dinucleótido de nicotinamida y adenina) necesarios para la gluconeogénesis, y libera glucosa para la utilización por tejidos altamente dependientes, como el cerebro.³⁴⁴ Un fallo en esta secuencia de cambios fisiológicos puede llevar a hipoglucemia, la cual es más frecuente en las pocas primeras horas tras el nacimiento. Se ha descrito que el lactato puede ser neuroprotector en bebés de riesgo con hipoglucemia durante las primeras 48 h tras el nacimiento, un período temporal en el que los cuerpos cetónicos es improbable que proporcionen protección.³⁶³ La hipoglucemia neonatal es frecuente y se trata con suplementos alimenticios o glucosa intravenosa. Una alimentación precoz para la prevención de la hipoglucemia en bebés de riesgo (incluyendo los lactantes de madres con diabetes, pequeños y grandes para la edad gestacional, y pretérmino) es la base del tratamiento. El gel de dextrosa es eficaz para el tratamiento de la hipoglucemia neonatal sin afectar a la lactancia materna. El estudio Hypoglycemia Prevention with Oral Dextrose (Pre-hPOD) describe el primer ensayo clínico controlado aleatorizado sobre el uso profiláctico de dextrosa oral en bebés de riesgo, y mostró una reducción de la incidencia de la hipoglucemia neonatal.³⁶⁴

Diabetes neonatal

El fenotipo de diabetes neonatal engloba numerosos subtipos, los cuales incluyen una alteración grave de la función de las células β. La diabetes neonatal puede ser permanente y requerir tratamiento de por vida, o puede ser transitoria, en cuyo caso puede remitir espontáneamente antes de los 18 meses de edad (60% de los casos) (o ser tan leve como para no requerir tratamiento), pero recidivará a menudo, habitualmente durante la adolescencia. Ambas tienen la incidencia de aproximadamente 1 de cada 200.000-250.000.³⁶⁵

La diabetes mellitus neonatal transitoria (DMNT) puede deberse a una sobreexpresión del gen grabado en el cromosoma 6q24 en la mayoría de los casos, mientras que mutaciones activadoras de *KCNJ11* y *ABCC8*, que codifican las dos subunidades (Kir6.2 y el receptor 1 de sulfonilurea [SUR1]) del rectificador interno del canal de potasio sensible a ATP de las células β pancreáticas (K-ATP), suponen el 25% de los casos. Mutaciones en el gen *INS*, que codifica preinsulina, son más raras, al igual que las mutaciones de *ZPF57*, que regula la metilación de los genes. Se puede identificar una causa genética aproximadamente en la mitad de los pacientes con DMN. El retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) es otro rasgo de la DMNT, aunque no de la de DMNT debida a alteraciones de los canales de K-ATP. Tras la remisión, la diabetes mellitus recidiva aproximadamente en el 50% de los casos.

La diabetes mellitus neonatal permanente (DMNP) se debe con mayor frecuencia a mutaciones activadoras en *KCNJ11* o *ABCC8*, que dan lugar a una sobreactivación de los canales del potasio y, por tanto, a una alteración de la secreción de insulina. Estos pacientes responden al tratamiento con sulfonilurea y no precisan tratamiento con insulina. Otras causas de DMNP incluyen mutaciones de *INS* y *GCK*. Mutaciones en *EIF2AK3* (factor 2- α cinasa 3 de inicio de la traducción eucariota) dan lugar al síndrome de Wolcott-Rallison, el cual incluye otras características, como alteraciones esqueléticas, disfunción hepática y cardíaca, alteraciones renales, retraso del desarrollo, epilepsia y neutropenia. Las mutaciones de *FOXP3* dan lugar a IPEX (desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, en el cromosoma X), el cual puede conducir a DMNP. Otras causas monogénicas de DMNP incluyen mutaciones en los genes que codifican la proteína de dedos de cinc GLIS3, PAX6, el transportador de tiamina SLC19A2, el transportador de glucosa GLUT2 (codificado por *SLC2A2*),³⁶⁶ NeuroG3 y NeuroD1, y genes importantes para el desarrollo pancreático: *PTF1A* (hipoplasia de páncreas y cerebelo), *PDX1* (agenesia de páncreas, deficiencia hormonal endocrina y exocrina),³⁶⁷ *RFX6*, que actúa ruta debajo de NeuroG3 (hipoplasia de páncreas, vesícula, atresia intestinal, diarrea intratable),^{368,369} *GATA4*³⁷⁰ y *GATA6*.³⁶⁷ Recientemente, mutaciones en *MNX1* (antes llamado HLXB9) y *NKX2.2*, que codifican factores de transcripción clave para el desarrollo del páncreas, han sido identificadas como causas monogénicas de DMNP humanos.³⁵⁰ La diabetes neonatal que no responde al tratamiento con sulfonilurea se trata mejor con infusión subcutánea continua de insulina por bomba, empleando análogos de insulina de acción rápida. A menudo es necesaria la dilución de la insulina para rellenar la bomba en el caso de neonatos y lactantes. La demanda de insulina es tan pequeña y la alimentación tan frecuente que resulta difícil el tratamiento con múltiples inyecciones diarias.^{371,372}

Aunque la mayoría de los casos de diabetes neonatal incluyen diabetes aislada, muchas de las causas monogénicas conocidas se caracterizan por diversos rasgos sindrómicos. Prestar más atención a la naturaleza genética de la diabetes de comienzo precoz ha dado lugar a una lista creciente de genes causantes y a una expansión de las características fenotípicas de las formas sindrómicas.

Hipoglucemia hiperinsulinémica de la infancia

La hipoglucemia hiperinsulinémica (HH) es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente y recurrente en neonatos y lactantes. Se debe a una secreción no regulada de la insulina, y puede ser transitoria o permanente.^{373,374} Las formas transitorias que duran días se asocian a diabetes mellitus materna, tratamiento materno con sulfonilurea e infusiones de glucosa durante la labor del parto. La diabetes mellitus materna mal controlada se asocia a macrosomía fetal y a un aumento del riesgo de aborto espontáneo y malformaciones fetales. La hiperglucemia materna también lleva a hiperinsulinismo e hiperplasia de células β en el lactante. Los lactantes de madres diabéticas son propensos a policitemia, trombosis de vena renal, hipocalcemia, síndrome de dificultad respiratoria, ictericia, circulación fetal persistente,

miocardiopatía, cardiopatías congénitas y malformaciones de otros órganos.

El hiperinsulinismo transitorio debido al retraso del crecimiento intrauterino, asfixia perinatal y SBW puede durar de días a meses y puede necesitar tratamiento.³⁷⁵ El hiperinsulinismo permanente puede dividirse histológicamente en formas focal y difusa, las cuales son hereditarias, respectivamente, de forma esporádica y autosómica. Hasta la fecha, se han descrito en el hiperinsulinismo congénito (HIC) mutaciones causantes en 12 genes diferentes implicados en la liberación de insulina por las células β , por ejemplo, *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *HNF4A* y *UCP2*.³⁷⁴⁻³⁷⁶ *ABCC8* y *KCNJ11* codifican las subunidades (Kir6.2 y SUR1) del canal de K⁺ sensible a ATP de las células β pancreáticas.³⁷⁷ Sin embargo, la base molecular del HH está poco clara hasta en el 60% de los pacientes.^{375,376,378} Debido a esta sensibilidad al ATP, los canales de K⁺ convierten las señales metabólicas intracelulares en excitabilidad de membrana en la siguiente cascada. La glucosa es transportada al interior de la célula por transportadores de glucosa; la glucosa cinasa intracelular cataliza un paso irreversible esencial en la glucólisis. El metabolismo de la glucosa intracelular aumenta el índice ATP/ difosfato de adenosina (ADP) en el citosol, lo cual inhibe el componente SUR1 del canal de K⁺, dando lugar al cierre de este, lo que subsecuentemente produce la despolarización de la membrana, la apertura de canales del calcio regulados por voltaje y el flujo entrante de calcio, lo cual desencadena la liberación de insulina de los gránulos almacenados. Las mutaciones en *ABCC8* y *KCNJ11* pueden, por tanto, producir una secreción excesiva de insulina. El síndrome de hiperinsulinismo/hiperamoniemia (HI/HA) se debe a mutaciones con ganancia de función de la glutamato deshidrogenasa (GDH) y se caracteriza tanto por hipoglucemia en ayunas como por hipoglucemia hiperinsulinémica debida a ingestión de proteínas.³⁷⁹ Ciertos síndromes han sido asociados a hiperinsulinismo: síndromes de sobrecrecimiento (SBW, Sotos, Simpson-Golabi-Behmel), anomalías cromosómicas (trisomía 13, síndrome Turner mosaico), síndromes de fallo de crecimiento (síndrome de Kabuki, síndrome de Costello), síndromes con homeostasis anormal del calcio (síndrome Timothy), trastornos congénitos de la glucosilación, síndrome de hipoventilación congénita y delección de un gen contiguo, incluyendo *ABCC8* (síndrome de Usher).³⁷⁵

Las formas más raras de HIC han sido asociadas recientemente con mutaciones inactivadoras del gen de la proteína 2 desacopladora (*UCP2*), una proteína de la membrana interna mitocondrial,³⁸⁰ y recientemente se ha extendido el espectro de causas genéticas del HH con la concurrencia descrita de hiperinsulinismo congénito y enfermedad poliquística renal congénita, causada por una mutación promotora en el gen de la fosfomanomutasa 2 (*PMM2*).³⁸¹

En el momento de la hipoglucemia, un cribado de hipoglucemia que incluya glucosa, insulina, péptido C, acetoacetato y β -hidroxibutirato identificará con facilidad el hiperinsulinismo.

Los criterios diagnósticos son una tasa de infusión de glucosa de más de 8 mg/kg/min, una glucemia de laboratorio inferior a 3 mmol/l con insulina o péptido C detectables en el suero, cuerpos cetónicos séricos bajos y ácidos grasos séricos también bajos.

El tratamiento de primera línea es con diazóxido y clorotiácida, mientras que el tratamiento de segunda línea es con octreotida y glucagón. Los pacientes que no responden al diazóxido necesitan investigación adicional mediante estudios de tomografía computarizada (TC) combinada con tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-DOPA para descartar lesiones focales o difusas. Las lesiones focales se pueden curar mediante cirugía, mientras que las difusas requieren una pancreatoclectomía casi completa, la cual no suele conseguir la cura y puede conducir a diabetes mellitus.³⁷⁷

Se han hecho importantes avances en el campo de la hipoglucemia hiperinsulinémica, por ejemplo, el uso de pruebas de genética molecular rápida, la aplicación de técnicas de imagen novedosas (PET-TC con 6-[fluoruro-18] fluorolevodopa [¹⁸F-DOPA]), el estudio de receptor de péptido 1 similar al glucagón [GLP1]) y el desarrollo de nuevos trata-

mientos médicos (p. ej., fórmulas de octreotida de acción prolongada, inhibidores de la rapamicina [mTOR] en mamíferos, antagonistas del receptor GLP1) y técnicas quirúrgicas laparoscópicas.^{373,374}

Sistema paratiroides/calcitonina

Embriología

Durante la quinta a sexta semana del desarrollo intrauterino, la faringe embrionaria está marcada externamente por cuatro hendiduras branquiales de origen ectodérmico e internamente por cinco sacos branquiales de origen endodérmico. Los arcos branquiales de origen mesodérmico se encuentran entre ambos. Conjuntamente, estas estructuras constituyen el aparato branquial, que normalmente involucre dejando derivados posteriores, entre los que se incluyen la glándula tiroidea, las glándulas paratiroides, el timo, el cuerpo ultimobranquial, la trompa de Eustaquio, el oído medio y el conducto auditivo externo.³⁸²

Las glándulas paratiroides se desarrollan como engrosamientos epiteliales del endodermo dorsal de los sacos branquiales tercero y cuarto. Las glándulas paratiroides superiores derivan del cuarto saco branquial, el cual también da origen a la glándula tiroidea. El tercer saco branquial da origen a las glándulas paratiroides inferiores y al timo. Las glándulas paratiroides se mantienen en íntimo contacto con sus respectivos derivados del saco branquial, y el desarrollo de las glándulas paratiroides a partir del tercer y el cuarto sacos faríngeos procede en sincronía con la embriogénesis tiroidea.^{21,383}

Los terceros sacos encuentran el esbozo tiroideo en migración, y el esbozo de las paratiroides es llevado caudalmente con la glándula tiroidea, yendo finalmente a situarse en la parte inferior de los lóbulos tiroideos como las glándulas paratiroides inferiores.^{21,383} Los cuartos sacos encuentran más tardíamente el esbozo tiroideo y vienen a situarse a nivel de los polos superiores de los lóbulos tiroideos como glándulas paratiroides superiores.^{21,383} Las glándulas paratiroides individuales aumentan de diámetro desde menos de 0,1 mm a las 14 semanas de gestación hasta 1,2 mm en el nacimiento. La mayoría del parénquima de las glándulas paratiroides está constituido por células principales (también conocidas como células principales de las glándulas paratiroides). Estas desempeñan un papel fundamental en la homeostasis del calcio al percibir cambios en la concentración extracelular de calcio y liberar la cantidad adecuada de PTH para corregir o mantener las concentraciones sanguíneas de calcio en la normalidad. Las células principales pasan la mayor parte del tiempo inactivas debido a la homeostasis normal del calcio. Cerca de a término, las células paratiroides fetales están en gran medida constituidas por células principales inactivas, con únicamente unas pocas células principales intermedias que contienen ocasionalmente gránulos secretorios. Los quintos sacos contribuyen a los cuerpos ultimobranquiales pares, los cuales se incorporan a la glándula tiroidea en desarrollo como las células parafoliculares o C, las cuales secretan calcitonina. El contenido en calcitonina de las células C en la glándula tiroidea neonatal llega a alcanzar hasta 540 a 2.100 mU/g por gramo de tejido, valores hasta 10 veces superiores a los observados en la glándula adulta normal.³⁸⁴ Ambos sistemas endocrinos se encuentran funcionales durante los trimestres segundo y tercero.

Factores de transcripción implicados en el desarrollo de las glándulas paratiroides

Las vías de señalización molecular que están implicadas a la hora de determinar la diferenciación del endodermo del saco faríngeo en células paratiroides están siendo elucidadas por estudios de pacientes con hipoparatiroidismo y modelos adecuados en ratón. Estos estudios han revelado importantes papeles para varios factores de transcripción, los cuales incluyen miembros de las familias *homeobox* (*Hox*) y *paired box* (*Pax*). La interrupción del gen *Hox15* en ratones da lugar a aplasia de las glándulas paratiroides, lo que indica que este gen funciona como

parte de la cascada genética que programa el normal desarrollo de las glándulas tiroideas-paratiroides. Las deleciones de genes que codifican varios factores de transcripción en ratones dan lugar a alteraciones del desarrollo, entre las que se incluyen defectos paratiroides, aunque tales anomalías aún no han sido descritas en humanos. Los factores de transcripción incluyen miembros de las familias *Hox* (*Hoxa3*, que da lugar a agenesia paratiroides, y *Pbx1*, una proteína que actúa como cofactor de los factores de transcripción *HOX*) y *Pax* (*Pax 1,3,9*), el homólogo de ojos ausentes (*Eya1*) y el homólogo *homeobox sine oculis* (*Six1*).³⁸⁵

Se han encontrado trastornos humanos con hipoparatiroidismo congénito asociados a mutaciones y deleciones en *GATA3* (síndrome de hipoparatiroidismo, sordera, displasia renal [HDR]), *AIRE1* (síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica [APECED]) o síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1 [APS1]) y al gen del cofactor E de plegamiento de tubulina (*TBCE*) (síndrome de Kenny-Caffey). Mutaciones en *TBX1* (un factor de transcripción de la familia T-box que se une al ADN y que se sabe que tiene un papel importante en la organogénesis y el patrón de formación de invertebrados y vertebrados) y *CRKI* han sido asociadas al síndrome de deleción 22q11.³⁸⁶

Se puede encontrar un hipoparatiroidismo aislado en asociación con mutaciones en *PTH*, *GCMB* (el homólogo humano del gen de ausencia de células gliales 2 en ratón [*Gcm2*], que se expresa exclusivamente en las glándulas paratiroides) y el gen HMG-box 3 relacionado con *SRY* (*SOX3*).³⁸⁵ Se ha descrito un hipoparatiroidismo recesivo ligado al cromosoma X en dos familias relacionadas multigeneracionales con una deleción-inserción corriente abajo de *SOX3* que probablemente ejerza un efecto posicional sobre la expresión de *SOX3*. Estos hallazgos apuntan a un posible papel del gen *SOX3* en el desarrollo embriológico de las glándulas paratiroides a partir de las bolsas faríngeas.

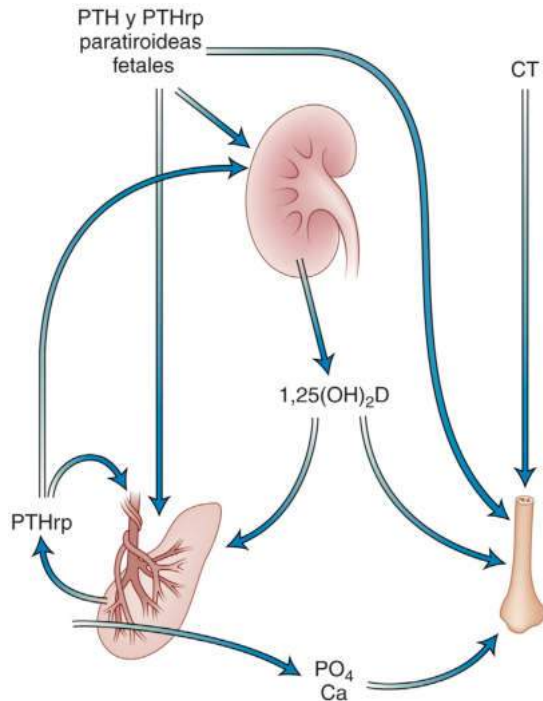
Metabolismo del calcio fetal y neonatal

La hormona paratiroides producida por las glándulas paratiroides es una secuencia de 84 aminoácidos que estimula la reabsorción ósea, la absorción tubular renal y la síntesis de calcitriol en los riñones. Existe un asa de retroalimentación negativa con el calcio ionizado y el calcitriol. La proteína relacionada con la PTH (PTHrp) se une y activa los receptores de PTH. Esta se expresa en el útero, la placenta, el amnios, el cordón umbilical, la mama lactante y las glándulas paratiroides fetales. En modelos animales, a pesar de la hipocalcemia materna inducida por una dieta restringida en calcio, deficiencia de vitamina C, paratiroidectomía o un modelo de deleción del receptor de vitamina D, se describió que los fetos se encontraban normocalcémicos. La concentración de calcio en el feto es, por tanto, independiente de la concentración materna de calcio (fig. 23.13).

Estudios en fetos de ovejas y monos y mediciones en lactantes humanos pretérmino y a término indican que la mayoría del calcio es transportado durante el tercer trimestre. Las concentraciones de calcio total (con un promedio de 2,75-3 mmol/l en el tercer trimestre) y de calcio ionizado, así como de fosfato y magnesio, son mayores en la circulación fetal en comparación con la materna, lo que demuestra un transporte activo de calcio a través de la placenta en contra de un gradiente de concentración.^{387,388} Casi todo el calcio transferido al feto está implicado en la mineralización del esqueleto fetal.³⁸⁹

El calcio entra en el trofoblasto placentario a través del borde en cepillo de la membrana primariamente a través del canal TRPV6. El transporte está facilitado por la calbindina D9K, y el calcio es liberado a la circulación fetal a través de la bomba de calcio PMCA3. El fosfato inorgánico entra en el trofoblasto probablemente a través del cotransportador de sodio-fosfato NaPiIIIb.³⁸⁷ Se ha propuesto un modelo en tres etapas de transporte de calcio transcelular placentario:^{387,390}

1. Entrada de iones calcio a partir de la circulación materna a través de canales de calcio dependientes del voltaje (primariamente el potencial receptor transitorio de canales de calcio, subfamilia V, miembro 6 [TRPV6], que es un canal de calcio que se abre en la



• **Figura 23.13** Acciones propuestas de la hormona paratiroidea (PTH), la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) y la calcitonina (CT) en el feto. La PTHrP y quizá la PTH de las glándulas paratiroides y la PTHrP de la placenta actúan sobre la placenta para promover el transporte de calcio (Ca) y fosfato (PO_4) desde la circulación materna a la fetal de cara a mantener una hipercalcemia fetal relativa y la alta tasa de formación de hueso fetal durante la última mitad de la gestación. La PTHrP también actúa sobre el riñón para promover la 1-hidroxilación de 25-hidroxicolecalciferol a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (1,25-dihidroxitamina D, calcitriol), la cual aumenta el transporte placentario de calcio y promueve el crecimiento óseo fetal. Los niveles altos de CT tienden a promover la acumulación de hueso. Véase el texto para más detalles. (Tomado de Kovacs CS. Bone metabolism in the fetus and neonate. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:793–803.)

cara materna de la membrana basal del sincitiotrofoblasto para permitir la entrada de calcio en las células) en el borde en cepillo apical de la membrana de las células trofoblásticas en la interfaz materno-placentaria.

2. Movimiento del calcio a través del citosol trofoblástico, en el que están implicadas proteínas intracelulares ligadoras de calcio (principalmente calbindina D9K), las cuales transportan el calcio a la membrana basal.
3. Flujo saliente de iones calcio del citosol a través de la membrana placentaria basolateral en el que participa una bomba de calcio de membrana dependiente del ATP (PMCA3, en la interfaz placentario-fetal), la cual transporta el calcio a la circulación fetal.

El calcio y el fosfato son mantenidos en niveles más elevados en el feto que en la madre gestante, especialmente en el tercer trimestre, para cubrir las demandas de mineralización del hueso fetal. En las fases tardías de la gestación, las concentraciones séricas fetales de calcio y fosfato son mantenidas por encima de las concentraciones maternas aproximadamente en 1,2-2 mg/dl y 1,5 mg/dl, respectivamente.³⁸⁸ Aunque la concentración fetal de Mg también está aumentada en comparación con el valor materno, ese gradiente es menor ($\sim 0,12$ mg/dl)³⁸⁸ que el del calcio y el fosfato. Aunque el mecanismo molecular del transporte transplacentario de calcio ha sido bien estudiado, se sabe poco sobre el mecanismo de transporte del fosfato y el magnesio.

El fosfato sérico fetal también es más elevado que las concentraciones séricas maternas. El transportador de fosfato inorgánico dependiente de sodio de tipo IIb (NaPiIIb) está expresado en el endodermo

embrionario visceral y parietal, así como en células laberínticas de la placenta, y probablemente tiene un papel en la homeostasis del fosfato fetal.³⁸⁷ Se sabe poco sobre el mecanismo de transporte placentario del magnesio.

La placenta es impermeable a PTH, PTHrP y calcitonina, pero la 25-hidroxivitamina D y la 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol) son transportadas a través de la placenta, y las concentraciones de vitamina D libre en la sangre fetal son similares o algo mayores que los valores maternos.^{391,392}

El feto de oveja tiene concentraciones circulantes bajas de PTH, pero puede aumentar las concentraciones séricas de PTH en respuesta a una caída en la concentración sérica de calcio inducida por el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), y puede responder con rapidez al calcio infundido con aumento de las concentraciones séricas de calcitonina. En este modelo, la paratiroidectomía fetal disminuye el transporte placentario de calcio y reduce el calcio sérico fetal.

Aunque la PTH no tiene efecto sobre el transporte placentario de calcio, PTHrP está presente en los tejidos fetales y en la placenta, y estimula el transporte del calcio. El principal receptor de PTH es PTHR1, el cual tiene igual afinidad por PTH que por PTHrP. Un segundo receptor, PTHR2, está presente en el SNC y se une a la PTH, pero no a la PTHrP, mientras que la acción de la PTHrP en la placenta tiene lugar probablemente a través de un receptor distinto que se une a PTHrP, pero no a PTH.^{387,393}

La concentración de PTH en el feto próximo al final de la gestación es menor ($< 4,72$ pg/ml) que la concentración materna o de adultos no gestantes. En la sangre del cordón umbilical, la concentración de PTHrP es 15 veces superior a la de PTH a término y desempeña un papel crítico en la homeostasis perinatal del calcio y el mantenimiento del mayor nivel fetal de calcio.^{390,394} En el feto, la PTHrP es producida en muchos tejidos, incluyendo la placenta. La PTH desempeña un papel esencial en la regulación del calcio y la homeostasis ósea en el adulto, pero no se sabe si la PTH es necesaria para la regulación de la homeostasis mineral fetoplacentaria y el desarrollo esquelético. Se desconoce si la placenta humana produce PTH. Como las concentraciones maternas de PTH están suprimidas durante la gestación en comparación con las de un adulto no gestante, las concentraciones fetales de PTH parecen encontrarse fuertemente suprimidas. Hay poca PTH detectable en el plasma fetal mediante inmunoanálisis, mientras que ensayos biológicos demostraron actividad biológica significativa.³⁹⁵ Las glándulas paratiroides son activas en el feto humano desde aproximadamente las 12 semanas de gestación, y la tiroparatiroidectomía en el feto de oveja produce una rápida disminución de la concentración plasmática fetal de calcio y una pérdida del gradiente placentario del calcio.³⁹¹ Aunque las concentraciones fetales de PTH son muy bajas, se cree que la PTH fetal es importante, porque fetos de ratones que carecen de glándulas paratiroides, de PTH o de receptores PTH/PTHrP se encuentran hipocalcémicos y presentan esqueletos inframineralizados.^{389,396,397} El principal factor responsable de esta bioactividad parecería ser, por tanto, la PTHrP más que la propia PTH.

Hay otros factores implicados en el mantenimiento de las concentraciones séricas fetales de calcio, porque la carencia del gen para PTH/PTHrP en ratones también da lugar a hipocalcemia en presencia de un transporte placentario de calcio normal o aumentado.^{390,398} La PTH y la PTHrP a través del receptor de PTH/PTHrP modulan presumiblemente el flujo de calcio en el esqueleto fetal, la excreción de calcio a través del riñón fetal y quizá la reabsorción del calcio del líquido amniótico. La PTHrP tiene un papel principal en el desarrollo y metabolismo óseo fetal, así como en la homeostasis del calcio fetal. Ratones *knockout* para PTHrP muestran una osificación aumentada de la zona basal del cráneo, huesos largos, cuerpos vertebrales y huesos pélvicos, y mineralización de las porciones normalmente cartilaginosas de las costillas y el esternón; como resultado de esta mineralización cartilaginosa, los animales mueren por asfixia en el período neonatal precoz.^{390,394,399,400}

La condrodisplasia esquelética es más grave en animales con ablación combinada de los genes de PTH y PTHrP o del receptor PTH/PTHrP.^{397,401} En ratones, la eliminación del gen de calcitonina o del gen del receptor de vitamina D lleva a osteoesclerosis u osteomalacia posnatal, respectivamente; los fetos parecen normales en el nacimiento.⁴⁰² Algunos estudios han demostrado que fetos nulos para *Pthrp* tienen hipocalcemia (igual a la concentración en sangre materna), hipomagnesemia, hiperfosfatemia, reducción de la transferencia fetoplacentaria de calcio, contenido de calcio normal en el líquido amniótico y contenido mineral esquelético normal,³⁸⁹ pero la ausencia de paratiroides produjo una reducción más sustancial en el calcio sérico y en el contenido mineral esquelético que la ausencia de PTHrP, a pesar del hecho de que la PTH circula normalmente en concentraciones bajas en el feto.

Los ratones nulos para *Pthrp* presentan paratiroides agrandadas que son incapaces de producir PTH, mientras que los nulos para *Gcm2* no tienen paratiroides, pero sí PTH, que procede del timo. Los ratones nulos para *PTH* sirven como modelo para la ausencia completa de PTH, mientras que los nulos para *Gcm2* son un modelo de hipoparatiroidismo grave. Simmonds et al. demostraron que la PTH contribuye a la homeostasis mineral fetal, porque un fenotipo hipoparatiroideo fetal da lugar a hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperfosfatemia, bajo contenido mineral en el líquido amniótico y reducción del contenido mineral esquelético en su ausencia.³⁸⁹ La PTH regula la expresión placentaria de genes implicados en la transferencia de calcio y otros solutos, y puede contribuir a la regulación de la transferencia de calcio placentaria. La PTH puede contribuir a la expresión y función genética placentaria a través de vías tanto endocrinas/sistémicas (derivadas de las paratiroides) como paracrina (derivadas de la placenta). Aunque la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) actúa en concierto con la PTH para regular la homeostasis mineral fetal y la transferencia placentaria de calcio, a diferencia de la PTH, no se regula al alza en respuesta a la hipocalcemia fetal.

El eje paratiroideo-placentario fetal promueve la transferencia materno-fetal de mineral óseo y la fijación de mineral óseo fetal. Parece probable que la PTH fetal, y presumiblemente la PTHrP, actúen sobre el riñón fetal para estimular la 1α -hidroxilación de 25-hidroxivitamina D, y que la 1,25-dihidroxivitamina D participe en la modulación del transporte placentario de calcio. 1,25(OH)₂D o 24,25(OH)₂D también desempeñan un papel en el crecimiento del cartílago fetal y la fijación mineral ósea.⁴⁰³ Por tanto, la PTHrP, y en menor medida la PTH, en el feto ovino parecen aumentar el transporte materno fetal de calcio a través de la placenta y, por tanto, proporcionar la alta tasa de fijación mineral ósea en la mitad tardía de la gestación.

Durante la gestación, la 25(OH)D materna atraviesa la placenta de forma que las concentraciones fetales de 25(OH)D alcanzan el 75-100% de la concentración materna a término.⁴⁰⁴ Las concentraciones fetales de 1,25(OH)₂D, sin embargo, son menores que la materna (< 50%).⁴⁰⁵ La concentración materna de 1,25(OH)₂D durante la gestación es 2-3 veces superior a la de un adulto no gestante. Se ha sugerido que los riñones maternos contribuyen a la abundancia de 1,25(OH)₂D en la madre gestante.⁴⁰⁶ La nefrectomía del feto de oveja reduce las concentraciones séricas totales de calcio, y esto se puede prevenir mediante la administración previa de 1,25-dihidroxivitamina D. Es más, la infusión en el feto de oveja de anticuerpos contra 1,25(OH)₂D redujo el gradiente placentario de calcio.³⁹¹ El riñón fetal puede producir 1,25(OH)₂D, y la placenta contiene receptores para 1,25(OH)₂D, así como proteína de unión al calcio dependiente de vitamina D.⁴⁰⁰ Se cree que la síntesis de 1,25(OH)₂D en el feto está suprimida por las altas concentraciones de calcio y fosfato y las bajas de PTH.

Se cree que las altas concentraciones sanguíneas de calcitonina en el feto, probablemente resultantes de la estimulación crónica por hipercalcemia fetal, contribuyen a la fijación mineral ósea fetal.^{391,397} El efecto predominante de la calcitonina es inhibir la reabsorción ósea, y las concentraciones séricas fetales elevadas de calcio asociadas

a la elevada calcitonina circulante promueven el anabolismo mineral óseo.³⁹⁷ La producción placentaria de calcitonina puede contribuir a la calcitonina plasmática fetal, pero la persistencia de elevadas concentraciones plasmáticas en el plasma neonatal apoya una producción predominantemente fetal. Las células C tiroideas comienzan a diferenciarse alrededor de la semana 12 de gestación,⁴⁰⁷ y es detectable calcitonina alrededor de la semana 15 de gestación. Las concentraciones fetales circulantes de calcitonina son aproximadamente dos veces superiores a las de la madre.^{388,408,409} Los trofoblastos de la placenta también producen calcitonina, que suministran al feto.⁴¹⁰ Como la calcitonina no atraviesa la placenta en el ratón o rata,⁴¹¹ la calcitonina circulante fetal deriva de fuentes fetales. La principal fuente de calcitonina circulante fetal no ha sido determinada.

Receptor sensible al calcio (CaSR) y FGF23

El receptor sensible al calcio desempeña un papel clave en el metabolismo sistémico del calcio al modular la producción y la secreción de hormonas reguladoras del calcio, como la PTH, la calcitonina, FGF23 y la vitamina D, y la excreción urinaria de calcio.^{412,413} Los receptores CaSR están presentes en las glándulas paratiroides, los túbulos renales, el cartílago y el hueso, y muchos otros tejidos. El magnesio se une al CaSR e influye en la secreción de PTH. Las mutaciones en *CaSR* dan lugar a inactivación o sobreactivación del receptor, lo que ocasiona hipercalcemia o hipocalcemia, respectivamente.⁴¹⁴ Las mutaciones inactivadoras conducen a la eliminación de la secreción de PTH a una concentración de calcio menor de la habitual, por lo que aparece hipercalcemia. La secreción renal de calcio se ve reducida.

Los trastornos de hipercalcemia relacionados con mutaciones inactivadoras del gen *CASR* son heterocigóticos (hipercalcemia familiar benigna [HFB] autosómica dominante, todavía denominada síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica de tipo 1) u homocigóticos (hiperparatiroidismo neonatal grave). El diagnóstico diferencial incluye el síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica, tipos 2 (con afectación de *GNA11*) y 3 (afectación de *AP2S1*), el hiperparatiroidismo, las alteraciones del metabolismo de la vitamina D que afectan a los genes *CYP24A1* y *SLC34A1*, y la disminución de la FG.

Los trastornos de hipocalcemia, que son más raros, están relacionados con mutaciones heterocigóticas activadoras del gen *CASR* (tipo 1), consistente en una hipocalcemia autosómica dominante (HAD), en ocasiones con una presentación de síndrome pseudo-Bartter. El diagnóstico diferencial incluye el síndrome de hipocalcemia hipercalcúrica de tipo 2, que afecta a *GNA11*, y otras etiologías de hipoparatiroidismo. Hay disponible una base de datos *online* para poder seguir las mutaciones descritas en <http://www.casrdb.mcgill.ca>.

Algunas condiciones son particularmente importantes en el período neonatal. Cuando un neonato presenta concentraciones anormales de calcio, la evaluación de calcio, albúmina, fosfato, creatinina, fosfatasa alcalina, vitamina D y el índice Ca:creatinina en la orina, y la reabsorción de fosfato tanto en el niño como en los padres ayudarán a formular el diagnóstico subyacente. La hipocalcemia resultante de una deficiencia fetal y materna de vitamina D es relativamente frecuente. En ocasiones, una deficiencia neonatal grave de vitamina D se puede asociar a miocardiopatía dilatada, la cual es reversible.^{415,416} La asfisia puede dar lugar a necrosis de la grasa subcutánea, que se debe a liberación de 1,25(OH)D por los macrófagos, lo que lleva a hipercalcemia. Pueden resultar necesarios hiperhidratación, tratamiento esteroideo, leche con poco calcio y, en ocasiones, tratamiento con bisfosfonatos para reducir las concentraciones de calcio.

La HFB y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) pueden aparecer en neonatos con concentraciones de calcio de leve a moderadamente elevadas, PTH elevada normal (no suprimida) y un bajo índice Ca:creatinina en la orina.⁴¹⁷ La HHF también puede presentarse como un hiperparatiroidismo neonatal que lleva a patología ósea y a síntomas variables de hipercalcemia. Esto se produce especialmente si el lactante afectado ha heredado la mutación inactivadora de *CaSR* del

padre, mientras que la madre es normal. Considerará a la madre como hipocalcémica y, por tanto, sobreproducirá PTH. El tratamiento con cinacalcet puede ayudar a ligar el calcio y resolver el hiperparatiroidismo, pero, en ocasiones, resulta necesaria la paratiroidectomía. Trastornos hipocalcémicos e hipercalcémicos también pueden deberse a mutaciones en la subunidad $\alpha 11$ de la proteína G (*GNA11*), *AP2S1* (implicada en la internalización de proteínas), y los canales del calcio *TRPV5* y *TRPV6*.^{418,419}

FGF23 es la principal hormona reguladora del transporte de fosfato. Se produce primariamente y se secreta a la circulación por osteocitos, y, tras su activación a través de glucosilación por GALNT3, actúa a través de FGFR1c y FGFR4 sobre los túbulos renales para aumentar la excreción de fosfato a través de un intercambiador de sodio fosfato (NaPiIIc, SLC34A3).⁴²⁰ α -Klotho actúa como cofactor de FGF23 para unirse a FGFR1c, lo que aumenta la especificidad de FGFR1c por FGF23. FGF23 se inactiva por escisión por la enzima subtilisina similar a furina. PHEX (gen regulador de fosfato con homología con las endopeptidasas del cromosoma X) regula la división de FGF23 y las mutaciones de *PHEX*, y deja, por tanto, FGF23 constitutivamente activa. Además de aumentar la excreción tubular renal de fosfato, FGF23 inhibe la 1 α hidroxilasa, reduciendo de esta forma la actividad de la 1,25-vitamina D. La pérdida de FGF23 o de componentes de la red FGF23 (*GALNT3*, *FGF23*, *α -Klotho*) causa hiperfosfatemia, calcificaciones extraesqueléticas y mortalidad precoz; un exceso de FGF23 o de componentes de la vía (*FGF23*, *PHEX*, *SLC34A3*, subtilisinas [*PCSK*], transportadores de fosfato *NPT2a* y *NPT2c*) produce hipofosfatemia con raquitismo u osteomalacia.⁴²¹ Sin embargo, FGF23 puede no resultar importante durante el desarrollo fetal. En un estudio de Ma et al., la deficiencia de FGF23 (nulos para *Fgf23*) y el exceso de FGF23 (nulos para *Phex*) no alteraron el fósforo fetal o los parámetros esqueléticos.⁴²² Aunque FGF23 está presente en la circulación fetal en concentraciones que pueden ser equivalentes a los valores adultos y existe una expresión robusta de genes diana de FGF23 en la placenta y los riñones fetales, el propio FGF23 puede no ser un regulador importante del metabolismo del fósforo.

Crecimiento fetal

Las hormonas más importantes para el crecimiento posnatal, T₄, GH y esteroides gonadales, tienen un papel limitado en el crecimiento fetal, incluso aunque TR y GH se expresen en muchos tejidos embrionarios, incluyendo las placas de crecimiento.¹ Las hormonas placentarias, incluyendo la variante GH humana y los lactógenos placentarios (hPL), tienen un papel limitado; hPL puede promover el crecimiento embrionario precoz y puede estimular la producción de IGF e insulina.¹ IGF-1 e IGF-2 son producidos por la placenta y pueden ejercer acciones autocrino-paracrinas sobre el crecimiento placentario. IGF-1, IGF-2 y los receptores de IGF-1 e IGF-2 están expresados ampliamente en los tejidos fetales de origen mesenquimatoso, ectodérmico y endodérmico, y desempeñan papeles críticos en la modulación del crecimiento fetal normal, incluido el sistema nervioso.^{423,424}

Factores de crecimiento similares a la insulina

Los IGF están implicados en la regulación del crecimiento uterino y placentario durante la gestación. Durante el desarrollo embrionario y fetal precoz, IGF-1, EGF y los estrógenos son mitógenos para las células del estroma endometrial, y el contenido endometrial de *IGF-1* y de *ARNm de IGF-1* son elevados en la implantación y durante la embriogénesis precoz en cerdos.⁴²⁵ Los niveles uterinos de *IGF-1* y de *ARNm de IGF-1* disminuyen progresivamente con el avance de la gestación.⁴²⁵ El tejido placentario también contiene *ARNm de IGF-1* y de *IGF-2*, concentraciones significativas de las proteínas respectivas, y receptores de IGF-1.²⁵ Se han postulado los papeles autocrino y paracrino de los IGF en los tejidos uterinos y placentarios. Los tejidos embrionarios producen IGF-1 e insulina durante la etapa prepa-

creática del desarrollo de ratón; ambos factores estimulan el crecimiento de células embrionarias de ratón.⁴²⁶

IGF2 está impreso genómicamente y se expresa paternamente en el feto y la placenta. La proteína IGF-2 madura es generada a partir de un péptido pro-IGF-2 biológicamente inactivo por la acción de la proproteína convertasa 4. Estudios previos han demostrado un papel de IGF-2 en la determinación del aporte de nutrientes a la placenta y, por tanto, del crecimiento fetal.⁴²⁷ En ratones mutantes que carecen de transcripción de *IGF2* específica placentaria, el crecimiento de la placenta se ve alterado desde fases tempranas, pero el crecimiento fetal es normal hasta el final de la gestación, lo que sugiere una adaptación funcional de la placenta para cubrir las demandas fetales. Se cree que esta adaptación puede estar mediada por la expresión alterada de los transportadores placentarios GLUT3 y SLC38a4.⁴²⁸

Los estudios de ratones transgénicos con mutaciones de los genes que codifican *IGF-1*, *IGF-2* o el receptor de *IGF-1* han definido el papel de estas somatomedinas; el peso al nacer de los embriones que carecen de IGF-1 o IGF-2 es únicamente el 60% del de los ratones control. Cuando ambos genes están inactivos, el peso en el nacimiento se reduce otro 30%, mientras que los ratones que carecen del receptor de IGF-1 presentan pesos al nacer un 45% inferiores que los controles.¹⁵⁷ Los ratones deficientes en IGF-2 también manifiestan retraso del crecimiento intrauterino en asociación con una placenta pequeña. Presentan un crecimiento posnatal casi normal, pero un retraso en el desarrollo óseo.¹⁵⁷ Los fetos de ratones *knockout* para el receptor de *IGF-2* presentan un 30% de sobrepeso, lo que sugiere un efecto modulador negativo del crecimiento de este receptor.

El crecimiento normal de los fetos *knockout* tanto para el receptor de *IGF-1* como para el receptor de *IGF-2* está producido por la señalización de IGF-1 a través del receptor de insulina; la ausencia combinada de IGF-1, de IGF-2 y del receptor de insulina da lugar a un retraso grave del crecimiento intrauterino y a muerte fetal. La carencia de proteínas individuales de unión a IGF (IGFBP) tiene poco efecto sobre el crecimiento fetal o placentario.¹⁵⁷ En humanos, mutaciones de *IGF1* o *IGF1R* se asocian a retraso del crecimiento intrauterino,^{429,430} lo que sugiere que la señalización de IGF-1 contribuye significativamente al crecimiento fetal. Además del retraso del crecimiento, estos niños también sufren de retraso del desarrollo, microcefalia, hipoglucemia y sordera neurosensorial.^{428,429} De hecho, existe una relación entre la concentración umbilical de IGF-1 y el peso en el nacimiento en los humanos; el tabaquismo materno reduce tanto el IGF-1 umbilical como el peso en el nacimiento.^{431,432}

Trabajos recientes en ratones sugieren que son necesarios IGF-1 e IGF1R para la maduración pulmonar al final de la gestación.⁴³³ La hipometilación de la región impresa 11p15 se ha asociado con el fenotipo del síndrome de Silver-Russell (SSR).⁴³⁴ Esto da lugar a la relajación de la impresión y a la expresión bialélica de *H19* y la regulación a la baja de *IGF2*. Adicionalmente, un procesamiento anormal de IGF-2 por la proproteína convertasa 4 en la placenta ha sido implicado en la etiología del retraso del crecimiento fetal.⁴³⁵ Las mujeres gestantes con fetos con retraso del crecimiento intrauterino (RCIU, bajo peso al nacer para la edad gestacional) tienen concentraciones mayores de pro-IGF-2 en comparación con los controles. Recientemente, se ha descrito una mutación genómica en el gen humano *IGF2* en cuatro individuos de una familia que mostraba grave retraso del crecimiento intrauterino y posnatal y signos del SSR.⁴³⁶ El defecto era una mutación sin sentido con un truncamiento predecible grave de la prepro-IGF-2; esta enfermedad se heredaba por vía paterna y los niños afectados presentaban disminución de las concentraciones séricas de IGF-2.

Murphy et al. describieron varios retrasos de crecimiento intrauterino y diabetes mellitus atípica secundarios a resistencia a insulina asociados a interrupción de la regulación del gen *IGF2*.⁴³⁷ Por otro lado, la sobreexpresión de IGF-2, como resultado de la pérdida de la impresión asociada a disomía uniparental, la pérdida de función del gen *CDKN1C*, la alteración de la región diferencialmente metilada (DMR) KvLQT1 o microdeleciones en la DMR humana H19 se asocian a

sobrecrecimiento en forma de SBW.⁴³⁸ Como se resaltó anteriormente, se ha demostrado que mutaciones activadoras en el dominio de unión al antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) de *CDKN1C* causan el síndrome IMAGE.¹⁸¹ Arboleda et al. demostraron que mutaciones de sentido erróneo en el dominio de unión a PCNA tienen efecto inhibidor sobre el crecimiento y diferenciación *in vivo*, a través de la pérdida de unión de PCNA a *CDKN1C*.¹⁸¹ El contraste entre las mutaciones en *CDKN1C* de SBW e IMAGE subraya los efectos duales y opuestos de mutaciones específicas de *CDKN1C*.

Las proteínas ligadoras (BP) de IGF están presentes incluso desde las 5 semanas de gestación; prenatal y posnatalmente, las IGF circulan asociadas a proteínas ligadoras.¹⁵⁷ Altas concentraciones circulantes de IGFBP1 se asocian a restricción del crecimiento fetal en ratones, como en la sobreexpresión de la IGFBP1 en humanos.^{439,440} IGFBP4, escindida por su proteasa PAPP (proteína A plasmática asociada a la gestación), inhibe la acción de IGF. Se demostró recientemente que concentraciones maternas elevadas de IGFBP4 están relacionadas con el retraso del crecimiento fetal.⁴³⁵ Durante la vida fetal y posnatal, las concentraciones plasmáticas de IGF son relativamente elevadas en comparación con las concentraciones tisulares.

En el feto, las concentraciones de IGF-2 son 5-6 veces mayores que las de IGF-1, al contrario que dichas concentraciones en niños y adultos; las concentraciones de ambas aumentan progresivamente a lo largo de la gestación,⁴⁴¹ y las concentraciones fetales a término son de un 30 a un 50% de las concentraciones en adultos. La metaloproteínasa proteína A2 plasmática asociada a la gestación (PAPP-A2) regula las IGFBP, y se ha hipotetizado que aumenta la bioactividad de IGF-1 mediante la escisión proteolítica específica de IGFBP3 y 5. Se ha demostrado recientemente que mutaciones en *PAPP2* causan una estatura baja debido a poca disponibilidad de IGF-1 como parte de un nuevo síndrome de fallo del crecimiento.⁴⁴² Se demostró que las dos mutaciones descritas por Dauber et al. causan una ausencia completa de actividad proteolítica de PAPP-A2, un aumento significativo de IGF-1 ligado, y concentraciones disminuidas de IGF-1, lo que subraya el papel clave de PAPP-A2 para la liberación de IGF-1 de sus BP.⁴⁴²

En la mayoría de los estudios, las concentraciones de IGF-1 en la sangre del cordón umbilical se correlacionan con el tamaño al nacimiento. A pesar de los efectos potenciadores del crecimiento fetal de IGF-2, sus concentraciones en sangre solo se relacionan débilmente con el tamaño al nacimiento, en gran parte debido al efecto inhibidor del receptor de IGF-2 (IGF2R)⁴²⁴ soluble, pero también porque IGF-2 parece ejercer gran parte de sus efectos sobre el crecimiento en la parte inicial de la gestación. El IGF2R soluble deriva de una escisión proteolítica de la región transmembrana del receptor en muchos tejidos. Se han identificado receptores de IGF incluso a las 5 semanas de gestación, y están diseminados por los tejidos fetales.⁴⁴³ IGF-1 estimula la glucogenia en hepatocitos de feto de rata cultivados e induce la formación de miotubos en mioblastos cultivados. IGF-2 es activa en el músculo cultivado y las células astrogiales de rata recién nacida. Los receptores de insulina están aumentados en las células fetales y son resistentes a la regulación a la baja.

El control de la producción de IGF difiere en la vida fetal y posnatal. Hay receptores de GH, pero los receptores para el hPL predominan en el tejido fetal;⁶¹ la GH, que estimula la producción de IGF-1 tras el nacimiento, tiene un papel limitado en la producción fetal de IGF.⁴²³ La GH desempeña un papel menor en el crecimiento fetal, como reflejan las concentraciones bajas de IGF y la ligera reducción del peso y la longitud al nacimiento de los lactantes con resistencia a la GH (enanismo Laron) y la deficiencia de hormona del crecimiento.⁴⁴⁴ El hPL estimula la producción de IGF-1 y aumenta el transporte de aminoácidos y la síntesis de ADN en fibroblastos y células musculares fetales humanas.⁶¹ Las concentraciones de IGF-1 e IGF-2 están reducidas en fetos de ratas gestantes en alimentación sin proteínas, y las bajas concentraciones de IGF-2 son revertidas por el hPL.⁴⁴⁵

La tiroidectomía en fetos de oveja en el tercer trimestre altera el crecimiento del músculo esquelético en asociación con una dis-

minución del *ARNm del receptor de GH* muscular y del *ARNm de IGF-1* sin efecto alguno sobre las concentraciones de IGF-2.⁴⁴⁶ Los glucocorticoides pueden inhibir el crecimiento fetal, presumiblemente mediante la inhibición de la transcripción del gen *IGF*, pero también pueden afectar directamente a los condrocitos de la placa de crecimiento.⁴⁴⁶ De hecho, la nutrición es el factor principal que modula la producción de IGF en el feto. Las concentraciones de IGF disminuyen en ratas lactantes privadas de leche, y las concentraciones de IGF-1 e IGF-2 están reducidas en fetos de ratas de estantes alimentadas sin proteínas y de ovejas con restricción placentaria.^{156,157} Trabajos recientes sugieren que los estímulos luminosos alteran las concentraciones circulantes y cerebrales de IGF-1 y controlan la migración neuronal a través de señalización aumentada de IGF-1.⁴⁴⁷ Las inyecciones intradérmicas semanales aumentan el crecimiento fetal de ovejas con retraso del crecimiento intrauterino.⁴⁴⁸ Estos datos apoyan la idea de que los IGF son importantes para el crecimiento embrionario y fetal, y que en el feto están regulados, al menos en parte, por el hPL y por los sustratos nutricionales derivados transplacentariamente. Las concentraciones elevadas de IGF-2 en el suero de fetos de rata, las concentraciones elevadas de *ARNm de IGF-2* en los tejidos fetales y la presencia de una forma truncada de IGF-1 en tejidos cerebrales fetales humanos sugieren acciones particulares sobre el desarrollo de estos péptidos.

Insulina

Se ha propuesto que la insulina actúa como un factor de crecimiento fetal. Los lactantes nacidos de mujeres con diabetes mellitus pueden presentar hiperinsulinemia asociada a aumento de peso al nacer.⁴⁴⁹ Gran parte de este aumento de peso se debe a grasa corporal; existe poco aumento de la longitud del cuerpo, pero se puede producir alguna organomegalia. Los lactantes con hiperinsulinemia producida por hiperinsulinismo congénito o el SBW también pueden tener un crecimiento somático aumentado en el útero; el neonato humano nace grande para la edad gestacional, primariamente debido a un aumento de la lipogenia mediada por insulina o receptores de IGF-1. Por el contrario, el feto humano con agenesia pancreática es pequeño y presenta disminución de la masa muscular, y escaso o ningún tejido adiposo.⁴⁴⁹

Los ratones con mutaciones en el gen de insulina o del receptor de insulina tienen una disminución del 10% del peso al nacer y mueren precozmente en etapa neonatal con hiperglucemia y cetonemia.¹⁵⁷ Las mutaciones en el receptor de insulina en humanos llevan a un retraso grave del crecimiento intrauterino y a una ganancia limitada de peso posnatalmente.¹⁵⁷ Al contrario que en ratones, los fetos humanos durante la segunda mitad de la gestación presentan un aumento significativo de masa adiposa, y el tejido adiposo es altamente sensible a la insulina. El tratamiento con IGF-1 mejora la condición clínica en cierto modo.⁴⁵⁰

Factor de crecimiento epidérmico/factor de crecimiento transformante (EGF/TGF)

El sistema EGF/TGF- α ha sido caracterizado con considerable detalle.^{451,452} El EGF es un producto peptídico de 6 kDa de una molécula precursora de 1.207 aminoácidos y actúa a través de una glucoproteína receptora de membrana de 170 kDa. Tiene actividad tirosina cinasa intrínseca como el receptor de IGF, y la autofosforilación mediada por tirosina cinasa es un evento clave en la traducción de la señal de EGF. El TGF- α , que tiene una homología del 35% de aminoácidos con el EGF murino y una homología del 44% con el EGF humano, también actúa a través de un sistema de receptores de EGF.^{453,454} Se han caracterizado varios miembros adicionales de la familia, entre los que se incluyen anfirregulina, EGF ligado a heparina, β -celulina y neurregulinas.⁴⁵² Tres receptores adicionales son los denominados ErbB2,

ErbB3 y ErbB4 en animales; los receptores humanos se denominan receptor 2 de EGF humana (HER2), HER3 y HER4.⁴⁵²

Hay presentes EGF, ARNm de prepro-EGF y receptores de EGF en la mayoría de los tejidos de roedores posnatalmente, pero los niveles de ARNm son mayores en las glándulas salivales y los riñones. Los niveles de EGF y del ARNm de prepro-EGF están ausentes o son bajos en el feto de ratón y permanecen bajos en los tejidos murinos durante el período neonatal.⁴⁵³ No obstante, el ratón *knockout* para el receptor de EGF muestra inmadurez epitelial y fallo multiorgánico con muerte precoz.⁴⁵³ Las concentraciones tisulares de ARNm de EGF aumentan en el ratón durante los primeros 2 meses de vida posnatal; de hecho, las concentraciones de EGF en las glándulas salivales aumentan 1.000 veces entre las 3 semanas y los 3 meses de vida. Los niveles urinarios en ratón aumentan 200 veces, y la concentración en riñón aumenta 10 veces entre la semana 1 y los 2 meses de edad. Las concentraciones de EGF en tejidos oculares de ratón aumentan 100 veces durante la primera semana de vida.⁴⁵² Las concentraciones de EGF en el hígado aumentan más lentamente, al igual que las concentraciones séricas, y existe un alto grado de correlación entre las concentraciones de EGF séricas y hepáticas en el ratón en desarrollo.⁴⁵² Por tanto, la producción de EGF en el roedor se ve acelerada durante el período neonatal precoz, y es durante este momento cuando se produce la mayor parte del crecimiento y el desarrollo estimulado por hormonas.

Los tejidos fetales de ratón y humanos tienen altas concentraciones de TGF- α .^{451,454,455} Las concentraciones inmunorreactivas de TGF- α resultan medibles a niveles relativamente altos en tejidos de pulmón, cerebro, hígado y riñón en la rata fetal/neonatal, y el patrón ontogénico de TGF- α es específico de tejido; la mayoría de los tejidos fetales tardíos estudiados contenían TGF- α , y los niveles persistieron o aumentaron en la mayoría de los tejidos a lo largo del período de crecimiento y desarrollo.⁴⁵⁴

En roedores y ovejas, el EGF provoca una apertura de los párpados precoz y la erupción de los dientes en animales recién nacidos, estimula la maduración pulmonar, promueve el desarrollo del paladar en cultivos orgánicos, estimula la maduración gastrointestinal, evoca la secreción de hormonas hipofisarias (incluidas GH, PRL y corticotropinas), y estimula la secreción de gonadotropinas coriónica y de lactógeno placentario por la placenta.^{452,453}

El EGF y el TGF- α compiten para unirse al receptor de EGF, y ambos factores aceleran la apertura ocular y la erupción de los dientes en roedores recién nacidos, presumiblemente a través de interacción con el mismo receptor de EGF.⁴⁵² Hay considerable evidencia que sugiere un papel de la familia de EGF de factores de crecimiento en el desarrollo del SNC en los mamíferos.⁴⁵⁶ El EGF, el TGF- α , la neuregulina y los receptores del EGF están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central.^{452,457-460} El EGF promueve la proliferación de las células astrogiales, actúa como un factor de diferenciación astrogial y potencia la supervivencia y el crecimiento de células neuronales selectivas.^{457,458} Ratones transgénicos con deficiencia de neuregulina, ErbB2, ErbB3 o ErbB4 mueren en el útero por anomalías cardíacas y anomalías del desarrollo del cerebro posterior, el mesencéfalo y el cerebro anterior ventral.^{459,460}

El EGF también desempeña un papel importante en la gestación de los roedores. Las concentraciones en las glándulas salivales y el plasma maternos en el ratón aumentan de cuatro o cinco veces durante la gestación.⁴⁶¹ La extirpación de las glándulas salivales evita el aumento de la EGF en el plasma y reduce el número de ratonas que completan gestaciones a término en un 50%, disminuye el porcentaje de fetos vivos y reduce la longitud cefalocaudal de los fetos paridos.⁴⁶¹ La administración de antisuero de EGF a ratas gestantes sin glándulas salivales aumenta aún más la tasa de abortos, mientras que la administración de EGF mejora el pronóstico gestacional.⁴⁶¹ Como el EGF materno es una molécula demasiado grande para atravesar la barrera placentaria, resulta probable un efecto sobre el metabolismo materno o sobre la placenta.⁴⁶¹ La placenta está dotada ricamente de receptores de

EGF, y el tejido placentario se une y degrada el EGF a sus aminoácidos constituyentes.⁴⁵² El TGF- α también lo produce la decidua materna en roedores y estimula la proliferación del tejido decidual, así como la producción decidual de PRL.

Otros factores

Entre los factores de crecimiento adicionales implicados en el crecimiento y el desarrollo fetales se incluyen los factores de crecimiento hematopoyético, los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF), los factores de crecimiento fibroblástico, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y miembros de la familia del TGF- β .^{157,462} La superfamilia TGF- β de factores de crecimiento extracelular comprende más de 35 miembros, entre los que se incluyen el TGF- β , las proteínas morfógenas óseas (BMP), los factores de crecimiento y diferenciación, las activinas, las inhibinas, la sustancia inhibidora mülleriana, Nodal y Lefty.⁴⁶³ Estos ligandos activan 12 receptores transmembrana serina/treonina cinasa expresados en diversos tejidos. La familia es clave para el desarrollo embrionario precoz, la asimetría izquierda-derecha, el desarrollo del sistema cardíaco y vascular, el desarrollo craneofacial, el desarrollo del sistema nervioso y la génesis esquelética, y desempeña un papel importante en la composición y el crecimiento corporales.

También están activos factores de crecimiento hematopoyéticos en el feto durante el desarrollo; la eritropoyetina en fetos de oveja está producida por el hígado más que por el riñón, y la expresión del gen de eritropoyetina en el feto de oveja está regulada por los glucocorticoides.⁴⁶⁴ El cambio a producción por el riñón se produce tras el parto.⁴⁶⁵ Posnatalmente, las hormonas tiroideas, la testosterona y la hipoxia modulan la producción de eritropoyetina. El PDGF representa a una familia de homodímeros y heterodímeros de cadenas PDGFA y PDGFB derivadas de dos locus de genes.⁴⁶⁶ Se han caracterizado dos receptores de PDGF, PDGF- α y PDGF- β . Los genes para PDGF y sus receptores están expresados en muchos tejidos. La inactivación del gen *PDGFA* en ratones lleva a defectos pulmonares, cutáneos, intestinales, testiculares y cerebrales que ocasionan muerte posnatal precoz.⁴⁶⁶ La inactivación del gen *PDGFB* lleva a la interrupción de la microvasculatura y a fugas con hemorragias, edema y muerte intrauterina.

La familia de FGF de factores de crecimiento que se unen a la heparina incluye actualmente 17 miembros con diversos efectos sobre el desarrollo, angiogenia, cicatrización de las heridas y otros sistemas biológicos.^{467,468} Estos efectos están mediados por receptores de la tirosina proteína cinasa activados por ligando (FGFR) transcritos a partir de cuatro genes relacionados. Varias isoformas de receptores son productos de particiones alternativas del ARN.^{157,451} Las interrupciones dirigidas de los genes FGF y FGFR en ratones han definido papeles claves en el desarrollo.^{157,467} Ratones deficientes en FGF3 muestran defectos en la cola y el oído interno. La carencia del gen *FGF4* es mortal de manera precoz. La carencia del gen *FGFR1* también conduce a una muerte fetal precoz. Los ratones *knockout* para *FGF10* mueren en el nacimiento debido a agenesia pulmonar. La deficiencia de FGF4, FGF8, FGF9, FGF10, o FGF17 se asocia a deformidades en los miembros. La deficiencia de FGF8 lleva a un patrón anormal de eje izquierda-derecha. En ratones, la carencia de *FGFR3* da lugar a una hipertrofia de condrocitos y a aumento de la longitud ósea.⁴⁵¹ En humanos, diversas mutaciones con ganancia de función de *FGFR* se asocian a síndromes de condrodiasplasias y craneosinostosis.⁴⁵¹ En el otro lado, las mutaciones con pérdida de función tanto en *FGFR1* como en *FGF8* se asocian al síndrome de Kallmann o a hipogonadismo hipogonadotrópico; las mutaciones de *FGF8* también se han asociado a holoprosencefalia.^{62,469,470} FGF, como EGF, estimula la producción de hCG a partir de la línea celular coriocarcinoma.⁴⁶⁵ FGF21 es producido principalmente por el hígado, pero también se expresa en adipocitos y en el páncreas, y regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos a través de acciones pleótopas en estos tejidos y el cerebro. Durante la restricción calórica en ratones, el aumento de

FGF21 produce atenuación del crecimiento e insensibilidad a la GH. Adicionalmente, concentraciones elevadas de FGF21 pueden suprimir directamente la proliferación y la diferenciación de condrocitos en la placa de crecimiento. Se ha descrito una correlación negativa entre la concentración de FGF21 y el crecimiento lineal, y los altos niveles de FGF21 se asociaron con fallo del crecimiento en lactantes pretérmino.⁴⁷¹ Los mecanismos podrían implicar resistencia a la GH por la expresión SOCS2 inducida por la GH (que regula negativamente la señalización de la GH) e inhibición de la señal de fosforilación STAT5 inducida por la GH. Estas observaciones, y el hecho de que la placenta contenga FGF, NGF, TGF- α , TGF- β , IGF-1 e IGF-2, sugieren que la placenta desempeña un papel importante en la modulación del crecimiento fetal.

Finalmente, la señalización Wnt, la señalización Notch, la señalización BMP y la señalización *hedgehog* desempeñan papeles principales en la embriogénesis y el crecimiento y desarrollo de los órganos fetales. Estas vías de señalización también están implicadas en el desarrollo y el crecimiento óseos y, por tanto, tienen un efecto fundamental en el tamaño fetal.⁴⁷²

Neutralización de las acciones hormonales en el feto

Tras el período de embriogénesis, el medio fetal está programado para optimizar el crecimiento corporal y el desarrollo orgánico a través de un conjunto de factores de crecimiento generalizados y especializados con aporte de sustratos mantenido por la placenta. Los sistemas endocrino y metabólico que caracterizan el medio ambiente extrauterino están programados para mantener la estabilidad metabólica en un medio ambiente externo cambiante. Los sistemas hormonales en el feto están programados para mantener el anabolismo con mínima perturbación hormonal. Por tanto, está limitada la producción de hormonas catabólicas y termógenas, y los efectos de las hormonas que alteran el aporte de sustratos metabólicos y las vías de distribución se encuentran silenciados (tabla 23.6).

Limitación de la secreción hormonal

El páncreas fetal humano es funcional durante el segundo trimestre, pero la secreción de insulina en respuesta a la glucosa o el piruvato es mínima hasta el período neonatal.^{354,355} La secreción de glucagón también está amputada, aunque las concentraciones de glucagón en la sangre fetal son relativamente elevadas. Se produce la hiperplasia de los islotes fetales y el aumento de la secreción de insulina en respuesta a la hiperglucemia crónica (p. ej., en el lactante de una madre diabética), y la liberación de insulina puede ser estimulada por infusiones agudas fetales de leucina, arginina o tolbutamida.^{355,358} Es más, la capacidad de respuesta de la secreción tanto de insulina como de glucagón ante la glucosa se desarrolla rápidamente en el período neonatal. No está claro si la respuesta limitada de las células de los islotes fetales se debe a unas concentraciones relativamente estables de la glucosa en el suero fetal o a un proceso de maduración fijado temporalmente.

Producción de metabolitos hormonales inactivos

A lo largo de la segunda mitad de la gestación, el cortisol es metabolizado en los tejidos fetales a cortisona inactiva a través de la actividad de 11 β HSD2. La placenta es permeable a las hormonas esteroideas, incluyendo el cortisol. Durante la parte central de la gestación, la actividad de 11 β HSD2 es baja, y parte del cortisol es transferido al feto. La actividad de 11 β HSD2 placentaria aumenta durante la segunda mitad de la gestación bajo el control de los estrógenos placentarios, y la actividad de la enzima cerca de a término es elevada.^{25,194} La transferencia materno-

TABLA 23.6 Neutralización de acciones hormonales en el feto

PRODUCCIÓN DE METABOLITOS INACTIVOS	
Hormona activa	Metabolitos inactivos
Cortisol	Cortisona
Tiroxina (T ₄)	rT ₃ , T ₄ S, rT ₃ S
Triyodotironina (T ₃)	T ₃ S, T ₂
EXPRESIÓN RETARDADA O NEUTRALIZACIÓN DE RECEPTORES	
Hormona activa	Receptor
Hormona del crecimiento (GH)	GHR
Hormona tiroidea	TR α , TR β
Catecolaminas	β AR
Estrógenos	ER α , ER β
Glucagón	GR
SECRECIÓN HORMONAL LIMITADA	
Hormona activa	Células secretoras
Insulina	Islote de células β
Glucagón	Islote de células α

AR, receptor adrenérgico; rT₃, T₃ inversa; T₂, diyodotironina; T₄S, sulfato de T₄.

fetal de cortisol disminuye progresivamente. Además, aunque muchos tejidos adultos pueden convertir la cortisona a cortisol, esta conversión es limitada durante la mayor parte de la vida fetal. En consecuencia, la mayor parte del cortisol que atraviesa la placenta o es producido por el feto es inactivado a cortisona por la placenta o por tejidos fetales.

Las concentraciones de cortisona en el plasma fetal superan a las de cortisol en tres a cuatro veces hasta pasadas las 30 semanas de gestación (v. fig. 23.5). Teleológicamente, esto ayudaría a conservar el medio anabólico y promotor del crecimiento del feto y a minimizar los efectos de maduración prematura y estimulación del parto del cortisol. Pasadas las 30 semanas, el índice entre cortisol y cortisona en los tejidos fetales y el plasma aumenta como resultado de un aumento de la secreción fetal y de la disminución de conversión del cortisol a cortisona en la placenta y los tejidos fetales.¹⁹⁴ El cortisol tiene una importante acción maduradora sobre diversos tejidos fetales cerca de a término.

El metabolismo de las hormonas tiroideas fetales se caracteriza por la conversión de hormonas tiroideas activas a rT₃ inactiva y yodotironinas sulfatadas inactivas, y por una capacidad de respuesta de receptor y pos-receptor limitada a las hormonas tiroideas en tejidos seleccionados.^{219,232} La placenta contiene una monodesyodasa del anillo interno de yodotironina que cataliza la conversión de la T₄ materna a rT₃. En el hígado y el riñón del feto de oveja, al contrario que en el hígado y el riñón adultos, existen concentraciones bajas de la actividad monodesyodasa del anillo externo D1, de forma que la conversión de T₄ a T₃ activa está limitada, y se acumulan grandes cantidades de sulfoconjugados de yodotironina inactivos.^{219,233} En consecuencia, las concentraciones plasmáticas de T₃ en el feto se mantienen bajas hasta las últimas escasas semanas de gestación (v. fig. 23.8). Tejidos fetales seleccionados (cerebro, tejido adiposo pardo) presentan actividades de monodesyodasa de anillo externo D2 activas que contribuyen a las concentraciones tisulares locales de T₃; la T₃ local es importante para el desarrollo, particularmente en el feto

hipotiroideo.^{219,473} Cerca de a término y en el período neonatal en el feto humano, el espectacular aumento de las concentraciones plasmáticas de T_3 y presumiblemente de la producción de T_3 augura el comienzo de las acciones de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento y desarrollo, y sobre el metabolismo (v. fig. 23.8).

Neutralización de la respuesta de receptores

Tejidos de fetos de ovejas seleccionados parecen relativamente no respondedores a las hormonas tiroideas. La termogenia en el hígado y el riñón del feto de oveja, evidenciada por el consumo de oxígeno, la actividad de la bomba de sodio-potasio (Na^+/K^+ -ATPasa) y la actividad α -glicerofosfato mitocondrial, no responde a la T_3 exógena durante el tercer trimestre, y la respuesta a las hormonas tiroideas en diversos tejidos (cardíacos, hepáticos, renales y cutáneos) se desarrolla únicamente durante el período perinatal.⁴⁷⁴ La unión al receptor β -adrenérgico en el corazón y el pulmón del feto de oveja no responde a la T_3 al final del tercer trimestre, pero aumenta su respuesta a la T_3 en el período neonatal.^{21,474} En especies de roedores, en las cuales el desarrollo al nacimiento es comparable al desarrollo humano hacia mitad de la gestación, las concentraciones hipofisarias de GH se vuelven respondedoras a la hormona tiroidea solo durante las primeras semanas de la vida extrauterina.⁴⁷⁵ Las concentraciones de EGF y NGF en las glándulas submandibulares del ratón se vuelven respondedoras a la hormona tiroidea durante la segunda semana de vida, al igual que las concentraciones urinaria y renal de EGF y los niveles de receptores hepáticos de EGF.^{476,477} Los niveles de EGF en la piel de ratón y los receptores de EGF son respondedores durante la primera semana neonatal.^{478,479} Por tanto, a pesar de la presencia de receptores nucleares de T_3 en concentraciones significativas en los fetos de rata y oveja en desarrollo, muchas acciones de las hormonas tiroideas en estas especies están retrasadas.⁴⁸⁰ El mecanismo de esta respuesta retardada a las hormonas tiroideas no está claro; probablemente, la programación del desarrollo de la expresión de monodesyodasa de yodotironina y la programación de la expresión de genes a través de los TR no unidos o de correceptores que interactúan con TR probablemente desempeñan un papel.

El efecto de las concentraciones circulantes elevadas de GH en el feto es también limitado. El crecimiento somático fetal solo es parcialmente dependiente de la GH; de hecho, un feto deficiente en GH presenta poco o ningún retraso del crecimiento.^{61,444} La escasez de efectos fetales de la GH se debe a una maduración retardada de los receptores de GH o a mecanismos posreceptor. En animales como ovejas, la unión a receptores hepáticos de GH aparece solo durante el período neonatal.⁶¹ La deficiencia de receptores también puede ser un factor para la limitada bioactividad de la PRL en el feto próximo a término.⁶¹

Existe menos información sobre la respuesta a las hormonas fetales en otros sistemas. La unión a receptores β -adrenérgicos en el corazón y los pulmones del feto de oveja es relativamente escasa cerca de a término y aumenta en el período neonatal en respuesta a las hormonas tiroideas.⁴⁷⁴ Los corderos prematuros presentan un pico plasmático de catecolaminas aumentado en el nacimiento, pero tienen relativamente un leve incremento de las concentraciones de ácidos grasos libres en el plasma, lo que sugiere una respuesta reducida a las catecolaminas.⁴⁸¹ Las elevadas concentraciones de progesterona y estrógenos en la sangre fetal también parecen tener un efecto limitado sobre el feto. Los receptores de progesterona están presentes en bajas concentraciones en el riñón, el pulmón y el útero de fetos de cobaya a mitad de gestación, y aumentan progresivamente hasta el término.⁴⁸² Los ER se encuentran en el útero, el oviducto, el cérvix y la vagina de la rata recién nacida durante los primeros 10 días de vida extrauterina, y el ARNm tanto de $ER\alpha$ como de $ER\beta$ está presente en los tejidos fetales humanos durante el segundo trimestre.^{312,483} El neonato humano a menudo manifiesta leve crecimiento mamario al nacer, y la estrogenización vaginal puede resultar evidente en las recién nacidas femeninas al nacimiento. Los efectos de los estrógenos parecen, por lo demás, ser limitados (v. tabla 23.6).

Programación de los sistemas endocrinos fetales

Cada vez resulta más evidente que el medio ambiente precoz puede tener un impacto significativo en la salud de un individuo a lo largo de su vida. Durante las últimas décadas, el concepto de plasticidad de los sistemas endocrinos fetales ha evolucionado a partir de experimentos en varias especies de mamíferos que indican que la programación hormonal tiene lugar durante un período fetal o perinatal crítico del desarrollo. Nuestra comprensión de los mecanismos de programación va en aumento, con los procesos epigenéticos claramente implicados.

Existe una lista creciente de ejemplos. En un roedor femenino, la administración transitoria neonatal de andrógenos masculiniza el patrón de control hipotalámico de la secreción de GnRH y la secreción de gonadotropinas hipofisarias. Es más, se aprecia masculinización del comportamiento adulto y de la actividad sexual, y el patrón de secreción de GH se ve permanentemente alterado con un aumento del crecimiento longitudinal de los huesos y del peso corporal.^{484,485} Los andrógenos prenatales programan el momento de la pubertad neuroendocrina en las ovejas: cuanto mayor sea la dosis de testosterona prenatal, antes se iniciará la elevación puberal de la LH.⁴⁸⁶ La administración de estrógenos a ratas gestantes durante el último tercio de la gestación produce descendientes masculinos con criptorquidia y puede suprimir permanentemente la espermatogonia en adultos masculinos.⁴⁸⁷ La administración transitoria de levotiroxina a roedores recién nacidos lleva a retraso del crecimiento, pubertad retrasada, reducción del peso hipofisario adulto, concentraciones disminuidas de TRH hipofisaria, niveles bajos de tirotropina en el suero y disminución de la respuesta de la tirotropina al reto de propiltiouracilo.^{488,489} La administración de insulina o aloxano a ratas recién nacidas produce alteración permanente de la tolerancia a la glucosa.⁴⁹⁰ Una dosis única de vasopresina a una rata recién nacida potencia permanentemente la respuesta adulta a la vasopresina.^{5,32} La exposición fetal a concentraciones maternas elevadas de glucocorticoides en rata inhibe el crecimiento fetal y lleva a una posterior hipotensión a los descendientes.⁹ Es más, se ha observado que la programación permanente puede transmitirse a generaciones posteriores, lo que lleva al concepto de efectos epigenéticos.^{490,491}

El concepto de programación fetal se extendió con la observación de asociaciones ecológicas entre indicadores de salud fetales y de principios de la vida (p. ej., tamaño al nacer, mortalidad infantil) y enfermedades en la edad adulta. El concepto avanzado en la década de los ochenta de que las enfermedades en el adulto tienen génesis fetal y perinatal ha sido denominado como la hipótesis de Barker.⁴⁹² Existe actualmente extensa documentación sobre la asociación del RCIU con un aumento del riesgo de hipertensión tardía, resistencia a la insulina, diabetes, y patología cardiovascular y coronaria cardíaca.⁴⁹³⁻⁵⁰⁰ La programación incluye alteraciones epigenéticas, neuroendocrinas, de receptores hormonales y metabólicas que afectan a la placenta y el feto.

El crecimiento del feto implica interacciones complejas entre factores epigenéticos y genéticos. Es más, el impacto del medio ambiente está siendo cada vez más reconocido. Se ha demostrado que contaminantes aéreos como el cadmio y el tabaquismo pueden alterar la función hormonal tiroidea, la cual es clave para el crecimiento. Un estudio reciente que valoró el papel de las partículas finas de la polución aérea describió que partículas finas con un diámetro inferior a $2,5 \mu m$ ($PM_{2.5}$) tenían impacto durante el tercer trimestre sobre la función tiroidea.⁵⁰¹ En la sangre del cordón umbilical, la TSH y el índice $T_4:T_3$ disminuían con el aumento de la exposición a $PM_{2.5}$, posiblemente a través de la modulación del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo de forma indirecta a través de la actividad de los glucocorticoides, como se mostró previamente.⁵⁰²

Un rango creciente de efectos epigenéticos y los correspondientes síndromes clínicos ha sido identificado a lo largo de los últimos años. Los efectos epigenéticos incluyen la impresión genética. Los genes impresos son un tipo de genes de los mamíferos placentarios y

marsupiales cuya expresión depende del origen parental; se expresan únicamente a partir de las copias paterna o materna del gen, pero no biparentalmente. Hasta la fecha, más de 150 genes humanos han demostrado estar impresos,⁵⁰³ pero es probable que existan más.

Se describen cuatro clases de cambios moleculares en la mayoría de los trastornos de impresión: disomía uniparental, desequilibrios cromosómicos, metilación aberrante (mutación epigenética) y mutaciones genómicas en los genes impresos. Todas ellas alteran la expresión de los genes impresos, pero es el alelo parental afectado por la mutación el que determina el fenotipo. Hasta la fecha se han descrito mutaciones puntuales genómicas en genes impresos solo para los síndromes de Beckwith-Wiedemann, Silver-Russell y Angelman, la pubertad precoz y el pseudohipoparatiroidismo (PHP). La impresión está controlada epigenéticamente (por factores como la nutrición) a través de la metilación del ADN, la modificación postraducción de histonas, la estructura de la cromatina y el ARN no codificante. Los locus impresos a menudo comprenden varios genes bajo regulación epigenética, lo que lleva a una actividad transcripcional específica de etapa y específica de tejido en células con secuencias de ADN idénticas. En la mayoría de los trastornos de impresión, solo se ven afectados los locus específicos de la enfermedad, pero se ha descrito que un número creciente muestra alteraciones de impresión de metilación multilocus (MLID),⁵⁰⁴ cuyo mecanismo es desconocido por el momento.

Muchos de los genes impresos están implicados en el control del crecimiento fetal.⁵⁰⁵ Los genes impresos expresados paternamente tienden a potenciar el crecimiento fetal, mientras que los genes expresados maternamente tienden a suprimirlo. La carencia de los genes expresados paternamente para *IGF2*, *PEG1*, *PEG2* e insulina da lugar a RCIU, mientras que la carencia de los genes maternos *H19*, *IGF2R*, o la sobreexpresión de *IGF2* produce sobrecrecimiento fetal.⁵⁰⁵ Más recientemente, la identificación de una mutación de *IGF2* en pacientes con retraso del crecimiento indica que IGF-2 no solo media en el crecimiento prenatal, sino que también contribuye al crecimiento posnatal y tiene efectos pleótopos.⁴³⁶ Es concebible un papel de las mutaciones de *IGF2* en fenotipos tanto de sobrecrecimiento como de restricción del crecimiento, como se ha demostrado por mutaciones funcionalmente opuestas de *CDKN1C* en 11p15.5.⁵⁰⁶ Se ha identificado una pérdida de metilación (LOM) del ADN en el dominio *H19/IGF2* en más del 50% de los pacientes con SSR.⁵⁰⁷ Por el contrario, la ganancia de metilación en este dominio se encuentra en el 10% de los pacientes con SBW. También se han descrito otras alteraciones genéticas, incluidas modificaciones de las repeticiones en tándem en el gen de la insulina.⁵⁰⁸

Las hormonas en el feto derivan de la placenta, de la madre, de las glándulas endocrinas fetales y de precursores circulantes en los tejidos fetales o placentarios. Estas extensas redes que unen interacciones endocrinas materno-placentario-fetales, y la aparente plasticidad de los sistemas endocrino y metabólico en desarrollo facilitan la programación del sistema endocrino. Como se expuso anteriormente, esta programación puede encontrarse relativamente limitada por sistema. Otros ejemplos incluyen la observación hace muchos años de que la administración de dietilestilbestrol a mujeres gestantes aumentaba la prevalencia de adenocarcinoma vaginal en descendientes femeninas durante la segunda y la tercera décadas de la vida.⁴⁹⁸ Más recientemente, se demostró que la exposición a dietilestilbestrol prenatal o neonatal en hámsteres o ratones altera el desarrollo uterino normal al afectar a las vías genéticas que programan la diferenciación uterina, y da lugar a lesiones uterinas hiperplásicas y neoplásicas con niveles aumentados de cJun, cFos, Myc, Bax y Bclx.^{509,510}

Una exposición excesiva a andrógenos durante la vida fetal se ha asociado más tardíamente con el síndrome del ovario poliquístico.⁴⁹⁸ La programación hormonal también es demostrable en líneas celulares y en organismos unicelulares, en los cuales una exposición única a la hormona puede producir alteraciones persistentes de las características de la respuesta hormonal o del procesamiento prohormonal.^{511,512} Una nutrición deficiente durante la gestación en la rata da lugar al desarrollo de obesidad, hiperinsulinemia e hiperleptinemia durante la vida adulta;

este fenotipo se ve potenciado cuando la descendencia es alimentada con dieta rica en grasas. El tratamiento neonatal con leptina normalizó el fenotipo programado, lo que indica que la programación metabólica puede ser reversible durante el período de plasticidad del desarrollo.⁵¹³

Los efectos de una nutrición materna deficiente y del RCIU se extienden a varios sistemas, y se ha hipotetizado que un exceso de glucocorticoides materno-fetales desempeña un papel de programación significativo. Los glucocorticoides tienen efectos de amplio rango en el feto, alterando receptores, enzimas, canales iónicos y transportadores de una variedad de células y tejidos fetales al final de la gestación, y pueden inducir la programación de otros sistemas endocrinos. A lo largo de la gestación modifican la expresión del gen *GLUT* en la placenta y el feto, influyen en la expresión de IGF y del receptor de glucocorticoides en varios tejidos, afectan a la expresión de varios factores de transcripción y repercuten sobre una variedad de enzimas en la placenta, el hígado, el riñón, el intestino y el pulmón.⁵¹⁴ La exposición intrauterina al estrés o a altos niveles de glucocorticoides endógenos o exógenos ha demostrado tener un impacto molecular y estructural sobre el desarrollo cerebral, en particular sobre las regiones límbicas, alterando la cognición y aumentando la ansiedad y la reactividad ante el estrés.⁵¹⁵ Es más, estudios recientes han comenzado a demostrar efectos transgeneracionales en un modelo en ratas donde la exposición en el útero a glucocorticoides dio lugar a dos generaciones de descendientes que mostraban disminución del peso al nacer en comparación con controles, así como una tolerancia anormal a la glucosa y modificaciones del comportamiento.^{491,516} Estos efectos de programación fueron transmitidos por la línea materna o paterna, lo que implica un mecanismo epigenético. El eje HHS parece desempeñar un papel importante en la programación fetal de la patología adulta, pero los mecanismos patológicos son en gran medida desconocidos. En bebés muy pretérmino, de menos de 32 semanas de gestación, se aprecia una insuficiencia suprarrenal relativa tras el nacimiento, a la vez que se observan efectos adversos de un exceso crónico de glucocorticoides en la vida adulta.^{517,518} Una nutrición materna deficiente, el estrés y la disfunción placentaria se asocian con concentraciones aumentadas de glucocorticoides maternos y fetales, los cuales contribuyen de manera importante al RCIU y a alteraciones programadas en los sistemas endocrino y el metabolismo de adultos.^{496,514,519} El tratamiento con hormona del crecimiento antes del destete durante la ventana del desarrollo crítica ha demostrado evitar los cambios de la nutrición materna deficiente de un patrón de crecimiento posnatal y adiposidad relativa, normalizando la trayectoria de crecimiento corporal y revertiendo la desregulación metabólica de los descendientes adultos.⁵²⁰ Estos hallazgos sugieren que una intervención precoz sobre el eje GH/IGF-1 puede atenuar o evitar las consecuencias a largo plazo de la programación fetal.

Transición a la vida extrauterina

La transición a la vida extrauterina incluye la separación abrupta de un medio intrauterino protegido y del auxilio de la placenta hacia un entorno extrauterino relativamente hostil. El neonato debe iniciar la respiración aérea y defenderse frente a la hipotermia, la hipoglucemia y la hipocalcemia a medida que desaparece el aporte placentario de energía y sustratos nutricionales. Tanto la corteza suprarrenal como el sistema nervioso autónomo, incluyendo el sistema cromafín paraaórtico, resultan esenciales para la adaptación extrauterina. La transición a un plazo más largo requiere la adaptación a un medio ambiente de aporte nutricional intermitente y deficiencia transitoria de sustratos, y requiere la maduración de los mecanismos de control secretores del sistema PTH-calcitonina y del páncreas endocrino.

Pico de cortisol

En la mayoría de los mamíferos, se produce un pico de cortisol cerca de a término que está mediado por un aumento de la producción de cortisol por la glándula suprarrenal fetal y por una disminución

de la tasa de conversión de cortisol a cortisona. Pepe y Albrecht han propuesto que el pico de cortisol pretérmino se debe a la estimulación progresiva por los estrógenos de la actividad placentaria de 11β HSD2 y el subsecuente aumento de la conversión placentaria de cortisol a cortisona.¹⁹⁴ La disminución resultante de la transferencia materno-fetal de cortisol da lugar a la estimulación de la CRH central y a la secreción de corticotropinas a través del asa de control de retroalimentación negativa. El aumento concomitante estimulado por estrógenos en la actividad de 11β HSD2 en los tejidos fetales potencia la relativa deficiencia de cortisol fetal y la respuesta a CRH-corticotropina.¹⁹⁴ La CRH placentaria también puede potenciar la activación suprarrenal fetal. Datos recientes sugieren un aumento de la expresión y actividad de 11β HSD1 en la placenta y las membranas fetales intrauterinas durante la gestación tardía, con el consecuente incremento de la producción local de cortisol en la preparación para el parto.⁵²¹ El pico de cortisol produce varias acciones (fig. 23.14):⁵²²⁻⁵²⁴

- Aumenta la síntesis de surfactante en el tejido pulmonar.
- Aumenta la reabsorción del líquido pulmonar.
- Aumenta la actividad de la PNMT de la médula suprarrenal, lo que a su vez aumenta la metilación de NA a adrenalina.
- Aumenta la actividad de la monodeshidrogenasa de anillo externo de la yodotironina y, por tanto, la conversión de T_4 a T_3 .
- Disminuye la sensibilidad del conducto arterioso a las prostaglandinas, facilitando su cierre.
- Induce la maduración de varias enzimas y procesos de transporte en el intestino delgado.
- Estimula la maduración de las enzimas hepáticas.

En algunos casos, estos eventos incluyen el aumento de la síntesis de proteínas o enzimas específicas. En otras circunstancias, como la acción sobre el conducto arterioso, el mecanismo sigue siendo incierto.

Los efectos secundarios del cortisol también promueven las adaptaciones extrauterinas. Las concentraciones aumentadas de T_3 estimulan la unión a receptores β -adrenérgicos, potencian la síntesis de surfactante en el tejido pulmonar y aumentan la sensibilidad de la grasa adiposa parda a la NA. La significación del cortisol prenatal queda demostrada por los efectos de la deficiencia dirigida al gen de CRH o del receptor de glucocorticoides en ratones; la progenie de los animales homocigóticos deficientes en CRH o deficientes en el receptor de glucocorticoides muere en las primeras 12 h con displasia pulmonar y deficiencia de surfactante.^{525,526}

Los efectos adaptativos del pico de cortisol prenatal han llevado a la recomendación actual del tratamiento prenatal con corticosteroides en gestaciones amenazadas por el riesgo de un parto pretérmino. En general, los lactantes pretérmino expuestos prenatalmente a concentraciones aumentadas de glucocorticoides presentan menor morbilidad y mortalidad globales que los lactantes no tratados.

Pico de catecolaminas

El parto también estimula un pico espectacular de catecolaminas en el recién nacido, lo que da lugar a concentraciones extraordinariamente elevadas de NA, adrenalina y dopamina en la sangre del cordón.³¹⁹ Como se expuso anteriormente, las concentraciones plasmáticas de NA superan a las concentraciones de adrenalina, debido a la liberación de catecolaminas periférica y de la médula suprarrenal y paraaórtica. Concentraciones de NA en la sangre del cordón umbilical de 15 nmol/l (2.500 pg/ml) y de adrenalina de 2 nmol/l (370 pg/ml) son habituales tras un parto espontáneo de lactantes a término.³¹⁹ Concentraciones de 25 nmol/l (4.200 pg/ml) de NA y de 35 nmol/l (640 pg/ml) de adrenalina son habituales en la sangre del cordón de lactantes prematuros. Estos cambios provocan adaptaciones cardiovasculares críticas, incluyendo aumento de la presión sanguínea y efectos inótropos cardíacos, secreción de glucagón, disminución de la secreción de insulina, aumento de la termogenia en el tejido adiposo pardo y de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, y adaptación pulmonar, incluyendo la movilización del líquido pulmonar y aumento de la liberación de surfactante.^{319,521}

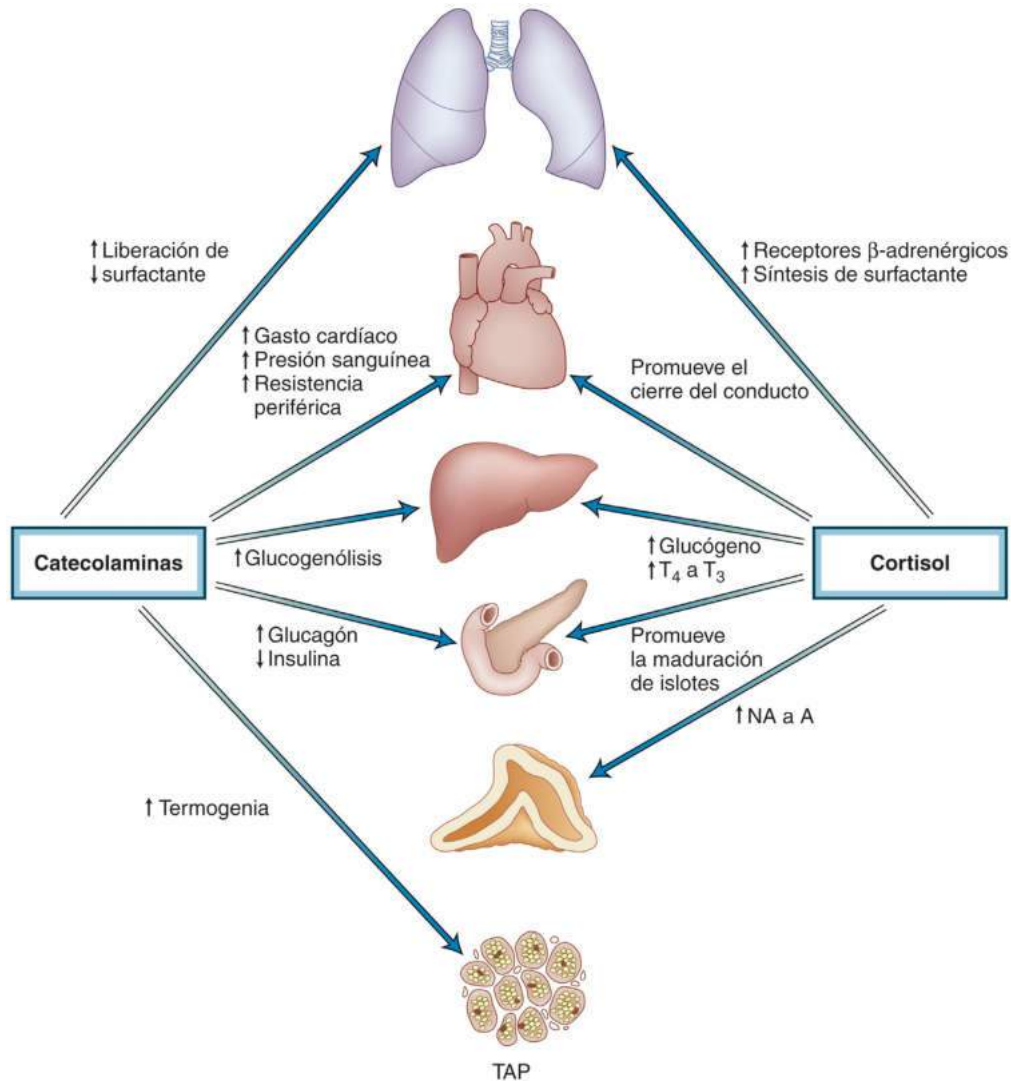
Termogenia en el tejido adiposo pardo neonatal

El tejido adiposo pardo es el principal lugar de la termogenia en el recién nacido y es especialmente prominente en los fetos de mamíferos. Las mayores acumulaciones de tejido adiposo pardo rodean los riñones y las glándulas suprarrenales, mientras que cantidades menores rodean los vasos sanguíneos del mediastino y el cuello.²³⁴ La masa de tejido adiposo pardo tiene su pico en el momento del nacimiento y gradualmente disminuye durante las primeras semanas de vida. La extirpación quirúrgica de ese tejido lleva a hipotermia neonatal. La NA, a través de receptores β -adrenérgicos, estimula la termogenia por el tejido adiposo pardo, y la capacidad de respuesta óptima de este tejido a la NA es dependiente de la hormona tiroidea.⁵²⁷ El tejido adiposo pardo es rico en mitocondrias que contienen una proteína de 32 kDa única (la termogenina), la cual desacopla la oxidación y fosforilación del difosfato de adenosina, reduce la producción de ATP y, en consecuencia, potencia la termogenia.²³⁴ La termogenina es dependiente de la T_3 , y el tejido adiposo pardo contiene una 5'-monoyodotironina desyodasa que desyoda localmente la T_4 a T_3 .²³⁴ La maduración completa de la respiración celular estimulada por catecolaminas en el tejido adiposo pardo tiene lugar antes del parto en el feto de oveja y requiere hormona tiroidea.²³⁴ La tiroidectomía fetal en esta especie conduce a una hipotermia marcada, con concentraciones bajas de ácidos grasos libres en el plasma y aumento de las concentraciones plasmáticas de adrenalina.⁵²⁸ La termogenia basal por el tejido adiposo pardo y la termogenia estimulada por NA y estimulada por dibutiril-AMPC se ven disminuidas por la tiroidectomía fetal.

La rápida instauración de la termogenia en el tejido adiposo pardo es esencial para la supervivencia de los lactantes recién nacidos. La liberación de catecolaminas es el estímulo para la termogenia del tejido adiposo pardo en el período neonatal precoz, y la respuesta a las catecolaminas se ve marcadamente aumentada por el corte del cordón umbilical.⁵²⁷ La hipoxia fetal y los inhibidores placentarios, incluyendo la prostaglandina E_2 y la adenosina, parecen inhibir la termogenia del tejido adiposo pardo en el útero.⁵²⁷ El corte del cordón, el enfriamiento neonatal, la estimulación por catecolaminas y la conversión aumentada de T_4 a T_3 en el tejido adiposo pardo en el período neonatal son las características esenciales que median y condicionan la termogenia del recién nacido. Se creía previamente que el tejido adiposo pardo involucionaba poco después del nacimiento, pero estudios combinados de tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG-PET) y TC han identificado tejido adiposo pardo en adultos y demostrado una correlación positiva fuerte entre la actividad del tejido adiposo pardo y la tasa metabólica basal.⁵²⁹⁻⁵³¹

Homeostasis del calcio

En el útero, el transporte activo del calcio desde la madre al feto tiene lugar a través de la placenta, y es responsable aproximadamente del 20 al 30% de los depósitos de calcio en el feto. El neonato debe ajustarse rápidamente desde un ambiente rico en calcio regulado por PTHrP y calcitonina a un entorno bajo en calcio que requiere la regulación por la PTH y la vitamina D. Con la retirada de la placenta en lactantes a término, la concentración total plasmática de calcio cae, alcanzando una meseta de aproximadamente 2,3 mmol/l (9 mg/dl),³⁹⁰ y la concentración de calcio ionizado alcanza un nivel bajo de aproximadamente 1,2 mmol/l (4,8 mg/dl) hacia las 24 h de vida.⁵³² Las concentraciones plasmáticas de PTH son relativamente bajas en el período neonatal y responden mínimamente a la hipocalcemia durante los primeros 2-3 días de vida. Las concentraciones de calcitonina son elevadas en la sangre del cordón umbilical (~2.000 ng/l), aumentan adicionalmente durante el período neonatal y permanecen elevadas durante varios días tras el nacimiento.^{390,533} La relativamente anulada respuesta a la PTH y las altas concentraciones de calcitonina conducen a un período de 2 a 3 días de hipocalcemia neonatal transitoria.^{533,534} La inhibición de la secreción de calcitonina y la estimulación de la secreción de PTH



• **Figura 23.14** Acciones del cortisol y las catecolaminas durante la adaptación fetal al medio ambiente extrauterino. La elevación del cortisol prenatal promueve la maduración funcional de varios sistemas orgánicos. El aumento neonatal de catecolaminas desencadena o potencia muchas de las adaptaciones cardiopulmonares y metabólicas funcionales que son claves para la supervivencia extrauterina. A, adrenalina; NA, noradrenalina; T₃, triyodotironina; T₄, tiroxina; TAP, tejido adiposo pardo.

dan lugar gradualmente a un aumento de las concentraciones séricas de calcio en el neonato. La desaparición de PTHrp en un cordero recién nacido coincide aproximadamente con el momento de la restauración de las concentraciones de calcio al rango adulto.³⁹⁰ El mecanismo de la transición de PTHrp a secreción de PTH por las glándulas paratiroides neonatales no está claro.

La homeostasis del calcio también se ve afectada en el recién nacido humano por el bajo nivel de filtración glomerular que persiste durante varios días.^{533,534} Además, la respuesta renal a la PTH está reducida en los escasos primeros días de vida. Estos factores limitan la excreción de fosfato y predisponen al neonato a hiperfosfatemia, particularmente si la dieta incluye leche rica en fosfato, como la leche de vaca no modificada. Los lactantes prematuros comparados con los lactantes a término tienden a tener concentraciones menores de PTH y mayores de calcitonina, y una función renal más inmadura; en estos lactantes, la hipocalcemia neonatal puede ser más marcada y prolongada, y la incidencia de hipocalcemia sintomática es mayor. La asfisia del nacimiento también predispone al neonato a la hipocalcemia.⁵³⁴ Los lactantes nacidos de madres con hiperparatiroidismo tienen una mayor incidencia de hipocalcemia

sintomática. Estos lactantes presentan una supresión más marcada de la función paratiroidea y un período de hipoparatiroidismo transitorio más prolongado en el período neonatal. La secreción de PTH y la homeostasis del calcio suelen volver a la normalidad en 1-2 semanas en los lactantes a término, y en 2-3 semanas en los lactantes prematuros pequeños.

Homeostasis de la glucosa

Las necesidades fetales de energía son cubiertas por un aporte intravenoso continuo de glucosa a través de la placenta, y la captación fetal de glucosa está directamente relacionada tanto con la concentración de glucosa materna en la sangre como con el gradiente transplacentario. Existe escasa producción endógena de glucosa. La glucosa y otros sustratos son almacenados como grasa y glucógeno en preparación para el parto. Durante la labor del parto y el parto, la secreción de las hormonas de estrés, como los glucocorticoides y las catecolaminas, produce un aumento de las concentraciones fetales de glucosa en la sangre, de manera que las concentraciones de glucosa en la sangre del cordón suelen ser elevadas.

En el parto, tras el pinzamiento del cordón, el aporte materno de glucosa cesa. Un lactante normal a término presenta una caída posnatal inmediata de la concentración de glucosa en la sangre durante las primeras 2-4 h, desde valores próximos a los niveles maternos hasta alrededor de 2,5 mmol/l (45 g/dl) en las horas iniciales posparto.^{354,355} Las bajas concentraciones suelen ser transitorias, asintomáticas y forman parte de la adaptación normal a la vida extrauterina. En lactantes a término, la adaptación metabólica está compensada por la producción de nutrientes alternativos, y la transición a una alimentación intermitente y al ayuno con la introducción de las tomas de leche en el intestino se lleva a cabo con escasa evidencia externa de la magnitud de los cambios que tienen lugar. Rápidamente se vuelven activas las hormonas contrarreguladoras con concentraciones altas de catecolaminas, glucagón, GH y glucocorticoides, y una caída de la insulina.^{354,355} Las concentraciones de insulina son bajas en el nacimiento y tienden a caer aún más con la hipoglucemia. La respuesta precoz del glucagón es de vida corta, pero sus concentraciones permanecen aproximadamente en 100 ng/l durante las primeras 12-24 h; el índice glucagón/insulina es lo suficientemente alto como para estabilizar las concentraciones de glucosa en un rango de 2,8 a 4 mmol/l (50-70 mg/dl) durante este período. Los picos precoces de glucagón y catecolaminas vacían los depósitos de glucógeno hepático, de forma que el retorno de las concentraciones plasmáticas de glucosa a la normalidad pasadas 12-18 h requiere la maduración de la gluconeogenia hepática bajo el estímulo de un índice plasmático de glucagón e insulina elevado.³⁵⁵ La secreción de glucagón aumenta gradualmente durante las primeras horas tras el nacimiento, especialmente con una alimentación proteica, la cual estimula la liberación de glucagón intestinal y la secreción pancreática de glucagón.^{354,355} En conjunto, estos cambios dan lugar a una estabilización de las concentraciones de glucosa en la sangre, aunque no se alcanzan las concentraciones adultas hasta aproximadamente las 72 h de vida.

Un fallo en esta secuencia de cambios fisiológicos puede conducir a hipoglucemia, la cual es más frecuente en las primeras escasas horas tras el nacimiento. Se produce una hipoglucemia grave si la relación normal entre estas hormonas se ve alterada, pero el efecto neto de los cambios es estabilizar la concentración de glucosa en la sangre al menor nivel durante las primeras horas de vida mientras se inicia la alimentación por lactancia. La disponibilidad de cuerpos cetónicos permite un efecto de liberación de glucosa para su utilización cerebral. El proceso de adaptación es, sin embargo, incompleto, y se ve afectado cuando un lactante nace prematuramente o tras un retraso intrauterino del crecimiento.

Los lactantes prematuros presentan una hipoglucemia más grave y prolongada debido a depósitos de glucógeno reducidos y a alteración de la gluconeogenia hepática. Los lactantes nacidos de madres diabéticas tienen una hipoglucemia neonatal más grave por el hiperinsulinismo relativo. En el lactante a término sano, la homeostasis de la glucosa se logra durante los primeros 5-7 días de vida; en los lactantes prematuros, pueden ser necesarias 1-2 semanas.

Otras adaptaciones hormonales

El parto de la placenta da lugar a una disminución de las concentraciones sanguíneas fetales de estrógenos, progesterona, hCG y hPL. La caída en las concentraciones de estrógenos presumiblemente elimina el estímulo principal para la liberación hipofisaria fetal de PRL, y las concentraciones de PRL disminuyen durante varias semanas. La caída relativamente retardada puede deberse a hiperplasia lactótrofa en la hipófisis fetal o a una maduración retardada de la secreción hipotalámica de dopamina. La caída gradual de las concentraciones de GH durante las primeras semanas de vida se debe a maduración retardada del control de retroalimentación hipotalámico-hipofisario para la liberación de GH.⁵⁷ En un primate neonato, existen descensos concomitantes de las concentraciones plasmáticas de GH y de la respuesta de la GH a la GHRH exógena.⁵³⁵ Los mecanismos siguen sin estar claros; pueden estar implicados cambios en la secreción o en la

sensibilidad hipofisaria a GHRH o somatostatina, o ambos. Las concentraciones de IGF-1 e IGF-2 caen a valores infantiles en unos pocos días, presumiblemente debido a la desaparición del hPL placentario y a la producción placentaria de IGF (v. fig. 23.5).

En lactantes varones (v. fig. 23.10), tras un descenso transitorio de las concentraciones de testosterona a medida que cesa el estímulo de la hCG, hay un rebote modesto de la secreción hipofisaria de LH, y se produce un segundo pico de testosterona plasmática que persiste en niveles significativos durante varias semanas.^{57,536} Este pico está mediado por la GnRH hipotalámica; un bloqueo de la activación neonatal del eje hipofisario-testicular con un agonista de la GnRH elimina los incrementos neonatales de LH y testosterona en monos recién nacidos.⁵³⁷ El bloqueo también da lugar a incrementos subnormales de las concentraciones plasmáticas de LH y testosterona, y a crecimiento testicular subnormal en la pubertad en estos animales, lo que sugiere que la liberación neonatal de GnRH con la activación hipofisario-testicular puede ser clave para la maduración sexual normal de los primates masculinos.⁵³⁷ En el sexo femenino, un pico transitorio secundario de FSH puede elevar transitoriamente las concentraciones de estrógenos.

El parto da lugar a una inversión del índice cortisona/cortisol fetal elevado, y las concentraciones plasmáticas de cortisol son mayores en el neonato a pesar de concentraciones relativamente bajas de corticotropinas plasmáticas (v. fig. 23.7). Presumiblemente, este aumento se debe a una disminución de la inhibición de la β HSD suprarrenal por los estrógenos y quizá a una retirada de la acción de la CRH placentaria sobre la liberación hipofisaria fetal de corticotropinas. Las concentraciones plasmáticas de DHEAS y DHEA caen a medida que la glándula suprarrenal fetal se atrofia.

El aumento de las concentraciones séricas de tirotrópina durante los primeros minutos tras el nacimiento se debe al enfriamiento del neonato en el medio ambiente extrauterino.^{21,219} En lactantes a término, el aumento de tirotrópina tiene su pico a los 30 min, con una concentración de aproximadamente 70 mU/l (v. fig. 23.7). Este pico evoca un aumento de la secreción de T_4 y T_3 por la glándula tiroidea. Además, el aumento de la conversión de T_4 a T_3 por el hígado y otros tejidos mantiene la concentración de T_3 en el rango extrauterino de 1,6 a 3,4 nmol/l (105-220 ng/dl). El reequilibrado de las concentraciones de tirotrópina al rango extrauterino normal es probablemente un resultado del reajuste de las concentraciones séricas prevalentes de T_3 y de la maduración del control de retroalimentación de la tirotrópina por las hormonas tiroideas durante las primeras semanas de vida.^{21,538} La producción de rT_3 por tejidos fetales y neonatales desaparece a las 3-4 semanas de vida, momento en el cual la rT_3 sérica alcanza concentraciones adultas.

Medicina materna y fetal

Los avances en los estudios de imagen, la genómica y las técnicas mínimamente invasivas, así como una mejor comprensión del medio endocrino intrauterino y de la historia natural de muchas enfermedades endocrinas, han revolucionado el tratamiento de enfermedades endocrinas fetales y neonatales. Este progreso ha establecido el escenario para el diagnóstico de enfermedades, el tratamiento de trastornos endocrinos y metabólicos fetales, el tratamiento de trastornos del crecimiento fetal, y el diagnóstico y el tratamiento de disfunciones endocrinas perinatales o neonatales. Además, la comprensión del desarrollo endocrino está siendo cada vez más relevante para las estrategias de tratamiento de los lactantes prematuros, los lactantes y niños con retraso del crecimiento fetal, y la comprensión de la patogenia de las enfermedades metabólicas y endocrinas de los adultos. Hasta un 18% de los bebés nacen pretérmino y, durante las últimas décadas, su supervivencia ha aumentado. La comprensión de la fisiología endocrina en el pretérmino extremo y el establecimiento de valores de referencia normales tiene un valor clínico significativo. Para este efecto, se ha establecido un banco biológico de muestras de sangre de lactantes de 24 a 32 semanas.⁵³⁹

Estamos entrando en una era de acceso directo y de tratamiento del entorno intrauterino con provisión de tratamientos especiales médicos y quirúrgicos, lo que conlleva tanto ventajas potenciales como efectos adversos.⁵⁴⁰ Con la expansión de esta aplicación y el punto de mira en la toma de muestra de células fetales en el líquido amniótico, el análisis de ADN en el plasma materno, y la llegada de la visualización fetal y de la toma de muestras intrauterina de sangre fetal, es actualmente posible el acceso directo al diagnóstico fetal.⁵⁴¹ Las técnicas no invasivas de evaluación fetal están cumpliendo la promesa de menos riesgos a pesar de diagnósticos robustos; ejemplos de ello son la toma de muestras y el análisis de ADN libre fetal a partir de sangre materna y el análisis de productos fetales accesibles en localizaciones maternas. Tras el nacimiento, la evaluación definitiva del medio ambiente prenatal y/o de las exposiciones a fármacos del feto puede ser valorada retrospectivamente mediante el análisis del meconio, el pelo y otras matrices alternativas.⁵⁴² El diagnóstico intrauterino de trastornos suprarrenales y tiroideos fetales se ha convertido en el estándar de atención,^{543,544} seguido por la posibilidad de un tratamiento en el útero, aunque ello resulta a menudo controvertido. El tratamiento del bocio hipotiroideo fetal, por ejemplo, comporta riesgos significativos (incluyendo aborto), asociados tanto con la amniocentesis/cordocentesis diagnóstica como con el tratamiento intraamniótico con hormona tiroidea.⁵⁴⁵ Estos riesgos a menudo impiden estudios a gran escala sobre tratamientos antenatales óptimos.

La suplementación nutricional intravenosa a fetos de oveja puede evitar algunas formas de retraso del crecimiento, y el tratamiento fetal crónico a través de bombas internas resulta posible en fetos animales.⁵⁴⁶ Estos abordajes, asociados a una disponibilidad creciente de hormonas sintéticas y de factores de crecimiento agonistas y antagonistas, facilitan

el tratamiento endocrino fetal directo. Además, el trasplante intrauterino de células madre ha logrado éxitos en la corrección de trastornos hematológicos congénitos. El feto a principios de la gestación es un recipiente favorable para tratamientos celulares, y puede aplicarse el trasplante de células fetales como tratamiento para enfermedades endocrinas y metabólicas seleccionadas.⁵⁴⁷ Los estudios que afectan al páncreas endocrino, por ejemplo, han demostrado insulina humana circulante a largo plazo tras un trasplante intrauterino de células madre en ovejas, con la posibilidad de traslado como tratamiento celular de la diabetes.⁵⁴⁸

Finalmente, está aumentando la experiencia con el tratamiento genético fetal y neonatal en animales,⁵⁴⁹ aunque este campo sigue siendo una frontera reto para la medicina. El tratamiento génico intra-placentario, por ejemplo, es una nueva estrategia que se aprovecha de un órgano que será rechazado al nacer. Los resultados de estudios preliminares en conejos han demostrado recientemente que el tratamiento génico placentario puede ser una terapia eficaz para el retraso del crecimiento intrauterino, para el cual no existe actualmente tratamiento disponible.⁵⁵⁰

La rápida evolución de la medicina materno-fetal despierta complejos retos éticos y medicolegales relacionados con qué constituye un tratamiento innovador frente a experimentación humana, con o sin el paraguas de la «investigación clínica». Existe inevitablemente una zona gris entre estos extremos blanco y negro, lo que subraya la necesidad de guías claras y responsables, y de una práctica juiciosa y segura para alcanzar la excelencia en la atención clínica.⁵⁵¹

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

24

Trastornos del desarrollo sexual

YEE-MING CHAN, SABINE E. HANNEMA, JOHN C. ACHERMANN Y IEUAN A. HUGHES

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Desarrollo de los aparatos reproductores, **868**
 Trastornos (diferencias) del desarrollo sexual, **884**

Investigación y tratamiento de los trastornos del desarrollo sexual, **924**

PUNTOS CLAVE

- Los trastornos del desarrollo sexual (TDS) pueden presentarse ante diferentes profesionales de la salud a diferentes edades, pero los endocrinólogos pediátricos y de adultos desempeñan un papel central en su diagnóstico, apoyo y tratamiento.
- Los TDS representan una amplia gama de condiciones con muchas causas subyacentes. Conocer la biología básica del desarrollo sexual y la esteroidogénesis ayudará a dilucidar las causas de estas condiciones.
- Lograr un diagnóstico es importante para predecir la historia natural de condiciones específicas, identificar características asociadas, vigilar la función endocrina y el riesgo de tumores, asesorar sobre el potencial de fertilidad y aconsejar a las familias sobre patrones de herencia. En algunas situaciones, el diagnóstico puede influir en la designación del sexo.
- Varias pruebas bioquímicas especiales y análisis genéticos ayudan a llegar a un diagnóstico específico en la mayoría de los trastornos de la esteroidogénesis. Actualmente, se llega a un diagnóstico genético en menos de la mitad de los niños con disgenesia gonadal.
- Un enfoque de equipo multidisciplinario es clave para el tratamiento coordinado desde el diagnóstico y a lo largo de la vida. Un psicólogo experimentado o un profesional similar apoyan a las familias y a los jóvenes en los primeros años, así como durante la transición a los servicios para adultos. Los grupos de apoyo también desempeñan un papel importante.
- Algunos TDS se presentan en la adolescencia o incluso en la edad adulta. Los endocrinólogos especializados en adultos tienen un papel crucial en el tratamiento de los jóvenes que se presentan en la edad adulta, así como en el seguimiento a largo plazo de las personas con TDS desde la infancia. Es esencial un enfoque sensible y comprensivo.

Definidos como «situaciones en las que el sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico»,¹ los trastornos del desarrollo sexual (TDS o diferencias en el desarrollo sexual) representan una amplia gama de situaciones que pueden presentarse a muchos profesionales de la salud diferentes en distintas etapas de la vida.

En el período neonatal, aproximadamente 1 de cada 4.500 lactantes tiene genitales atípicos (ambiguos) y no puede ser designado inmediatamente como hombre o mujer sin una evaluación adicional por expertos. Sin embargo, los TDS pueden presentarse de muchas otras maneras, como la discordancia entre el cariotipo prenatal y el aspecto de los genitales externos al nacer, las hernias inguinales bilaterales, durante la evaluación de las características sindrómicas asociadas (p. ej., las renales) en la infancia, la virilización, la ausencia de desarrollo de la pubertad o la amenorrea primaria en la adolescencia o incluso más tarde por infertilidad. Por consiguiente, muchos profesionales de la salud diferentes participan en la atención de un TDS y todos deben conocer la variedad de situaciones, la forma en que pueden presentarse y los principios de su tratamiento.^{1,2}

La investigación y el tratamiento de los TDS requieren un equipo multidisciplinario con experiencia en estas condiciones.^{2,3} El endo-

crinólogo pediátrico desempeña un papel clave dentro de este equipo en la infancia y la adolescencia, mientras que los endocrinólogos especializados en adultos participan en la transición de la atención y en el tratamiento de los problemas a largo plazo, como la reposición hormonal y la salud ósea. Además de las aportaciones de urólogos, ginecólogos, bioquímicos, anatomopatólogos clínicos, radiólogos y genetistas, cada vez es más evidente que el apoyo psicológico experimentado es esencial para las personas con TDS y sus familias en los momentos clave de su vida. En el último decenio se han producido cambios de terminología y actitudes (tabla 24.1), pero el TDS sigue representando un estigma importante y la colaboración con los grupos de apoyo y la comunidad de TDS es cada vez más importante para definir las mejores vías de atención a nivel local y nacional.

En consonancia con las ediciones anteriores de este libro de texto, en este capítulo se describirá, en primer lugar, el desarrollo de los sistemas reproductivos; a continuación, se presentará un panorama general de la diversidad de condiciones que pueden clasificarse como TDS, y, por último, se examinarán los enfoques de investigación y tratamiento de los TDS en diferentes edades.⁴

Desarrollo de los aparatos reproductores

El desarrollo del aparato reproductor comienza a las 4 o 5 semanas de la concepción en los seres humanos y se completa cuando se completan las características sexuales secundarias y la fertilidad (es decir, la producción de gametos viables) después de la pubertad. El desarrollo sexual es un proceso dinámico que requiere la interacción de muchos genes, proteínas, moléculas de señalización, factores paracrinos y estímulos endocrinos.⁵⁻⁹ Las distintas especies han evolucionado con diferencias importantes en los mecanismos básicos de determinación y diferenciación sexual y de la estrategia reproductora, con una amplia variabilidad en el complemento de los cromosomas sexuales, el desarrollo gonadal y la gametogenia en todo el reino animal.^{10,11} En este capítulo nos centramos en los mecanismos básicos del desarrollo reproductor en los seres humanos. También incluimos algunas ideas importantes obtenidas en estudios de ratones normales y transgénicos, aunque estas se comentan más ampliamente en otros lugares. En el capítulo 23 se ofrece una

explicación más detallada del desarrollo gonadótropo hipofisario, y en el capítulo 26 se explica la pubertad normal y sus alteraciones.

Determinación del sexo y diferenciación sexual

La determinación del sexo es el proceso por el cual la gónada bipotencial se convierte en un testículo o un ovario. La diferenciación sexual se refiere al desarrollo de los genitales internos y externos, según indique la producción de hormonas peptídicas y esteroides sexuales por la gónada en desarrollo.

En el varón normal, el proceso de diferenciación sexual implica la androgenización de los genitales externos (lo que lleva a la formación del pene y el escroto), la regresión de las estructuras müllerianas (lo que lleva a la ausencia del útero, las trompas de Falopio y los dos tercios superiores de la vagina), la estabilización de las estructuras de Wolff (lo que conduce al desarrollo de vesículas seminales, conductos deferentes y epidídimos) y el descenso de los testículos desde su origen en la cresta urogenital hasta su posición final en el escroto (fig. 24.1).

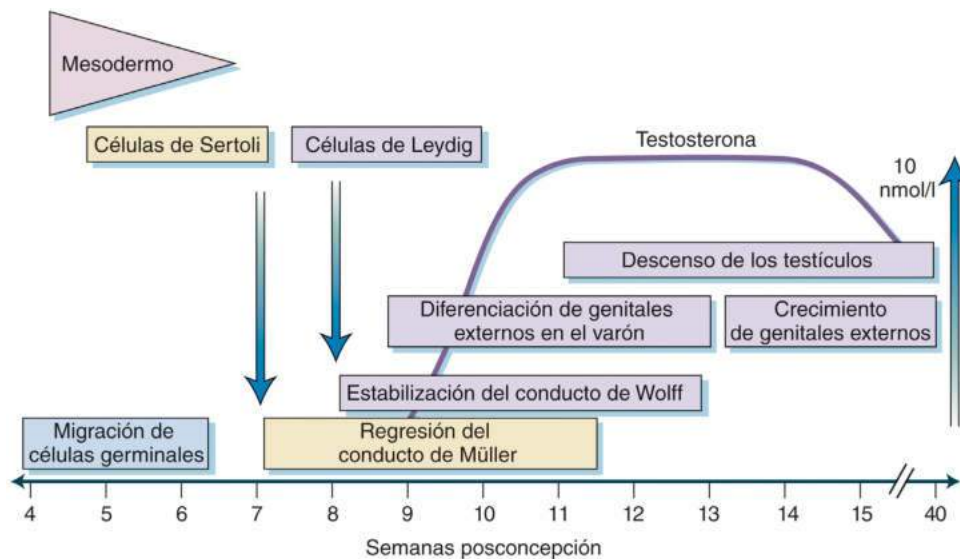
La secreción hormonal de los ovarios en la vida fetal tiene poco o ningún efecto en la diferenciación sexual. En el momento de la pubertad, la síntesis de estrógenos estimula el desarrollo de las mamas y el útero, y, con el tiempo, la actividad coordinada del eje endocrino reproductor da como resultado ciclos menstruales regulares. Por lo tanto, los defectos en el desarrollo ovárico suelen manifestarse en la adolescencia con ausencia de pubertad. El desarrollo y la diferenciación de los ovarios se han considerado en el pasado como un proceso «predeterminado» o pasivo, pero el desarrollo de los ovarios implica de hecho muchos procesos activos. En estudios sobre la expresión génica se demuestra la implicación de un complemento específico de los genes en el desarrollo y la integridad de los ovarios, algunos de los cuales (p. ej., *RSPO1*, *NR2F2*) pueden antagonizar activamente la diferenciación de los testículos.^{6,12-14} Incluso se han puesto en tela de juicio los conceptos de una población fija y quiescente de células germinales ováricas al nacer y de una esteroidogénesis ovárica ausente.^{15,16}

En el desarrollo sexual típico, la determinación del sexo y la diferenciación sexual pueden dividirse en tres componentes principales: sexo cromosómico (es decir, el complemento de los cromosomas X e Y), sexo gonadal (es decir, presencia de testículos, ovarios o ambos) y sexo fenotípico o anatómico (es decir, presencia de genitales externos e internos masculinos o femeninos) (fig. 24.2). Aunque la consideración del desarrollo sexual en términos de sexo cromosómico, sexo gonadal y

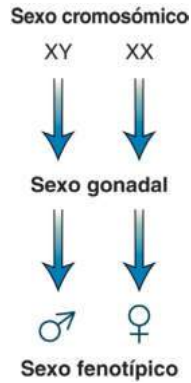
TABLA 24.1 Propuesta de nomenclatura revisada

Términos previos	Términos propuestos
Intersexo	Trastornos del desarrollo sexual (TDS)
Seudohermafrodita masculino Infravirilización de un varón XY Inframasculinización de un varón XY	TDS 46,XY
Seudohermafrodita femenino Sobrevirilización de una mujer XX Masculinización de una mujer XX	TDS 46,XX
Hermafrodita verdadero	TDS ovotesticular
XX masculino o reversión de sexo XX	TDS 46,XX testicular
Reversión de sexo XY	Disgenesia gonadal completa 46,XY

Reproducido con autorización de Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006;91:554-562.



• **Figura 24.1** Acontecimientos relacionados en el tiempo con la diferenciación sexual en el feto masculino. El mesodermo se refiere a tejido de origen para la formación de células de Sertoli y Leydig. La línea continua representa el aumento de la testosterona sérica fetal, con una concentración máxima de unos 10 nmol/l (300 ng/dl).



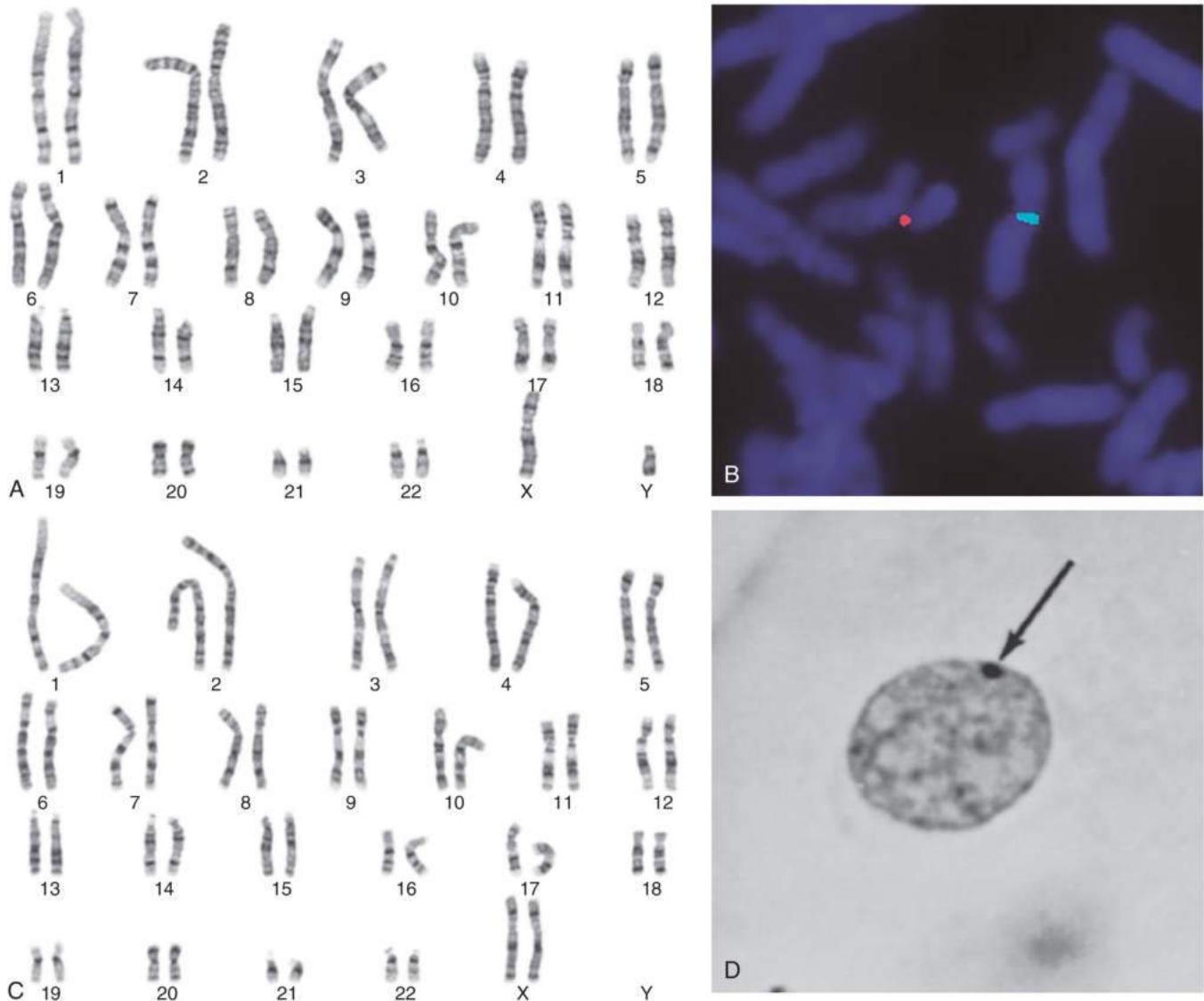
• **Figura 24.2** La división del desarrollo sexual habitual en tres componentes principales proporciona un marco útil para el diagnóstico y la clasificación. El sexo cromosómico se refiere al complemento de cromosomas sexuales. El sexo gonadal se refiere a la presencia de un testículo u ovario después del proceso de determinación del sexo. El sexo fenotípico (anatómico) se refiere a la apariencia de los genitales externos y las estructuras internas después del proceso de diferenciación sexual.

sexo fenotípico (anatómico) puede ser una forma útil de comprender los procesos que intervienen en el desarrollo reproductor, ninguno de estos procesos define absolutamente el sexo de una persona, y el género y el desarrollo psicosexual están influidos por varios factores biológicos, así como por influencias ambientales y sociales.

Sexo cromosómico

El sexo cromosómico describe el complemento de los cromosomas sexuales presentes en una persona (p. ej., 46,XY o 46,XX). En los seres humanos, el complemento habitual de 46 cromosomas consiste en 22 pares de autosomas (identificados numéricamente de 1 a 22 en función de la disminución del tamaño) y un par de cromosomas sexuales (XX o XY) (fig. 24.3). Otras especies tienen un número diferente de cromosomas y pueden tener diferentes tipos de cromosomas sexuales o autosomas sexualmente dimorfos.^{10,11}

En los seres humanos, el sexo cromosómico suele determinarse en el momento de la fecundación, cuando dos gametos haploides (un óvulo y un espermatozoide, con 23 cromosomas cada uno) se fusionan para generar un cigoto diploide (con 46 cromosomas). Los gametos se derivan de las células germinales, que inicialmente replican su com-



• **Figura 24.3** Estudios de citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). **A.** Cariotipo masculino típico (46,XY) con banda G. **B.** Análisis de un varón (46,XY) con sondas fluorescentes dirigidas contra la SRY (región determinante del sexo en el cromosoma Y, espectro rojo) y contra el centrómero X (espectro verde). **C.** Cariotipo femenino típico (46,XX) con banda G. **D.** La microfotografía muestra el cuerpo de cromatina X (cuerpo de Barr, flecha) en el núcleo de las células de la mucosa bucal de una mujer 46,XX (tinción de tionina; aumento original, $\times 2000$). (A-C, imágenes por cortesía de Lee Grimsley y Jonathan Waters, MD, North East London Regional Cytogenetics Laboratory, Great Ormond Street Hospital NHS Trust, London, UK.)

plemento cromosómico y luego se someten a una serie de dos divisiones meióticas (meiosis I y meiosis II) para producir óvulos o espermatozoides haploides. Los óvulos normales tienen un solo cromosoma X. Los espermatozoides normales contienen un solo cromosoma Y o un solo cromosoma X, lo que da lugar a un cigoto 46,XY o 46,XX, respectivamente, después de la fecundación.

La no disyunción es la incapacidad de un par de cromátidas hermanas de separarse durante la anafase.^{17,18} La no disyunción mitótica durante la gametogénesis da lugar a óvulos o espermatozoides con ganancia o pérdida de material cromosómico sexual. La fertilización por estos gametos da lugar a un cigoto con desequilibrio en el número de cromosomas sexuales, llamado *aneuploidia de los cromosomas sexuales*. Por ejemplo, un cigoto con un solo cromosoma X (es decir, 45,X) tiene el síndrome de Turner, y la presencia de un X adicional causa el síndrome de Klinefelter (47,XXY) o el síndrome de triple X (47,XXX, trisomía X).¹⁸ Los cigotos sin material cromosómico X (p. ej., 45,Y) no son viables.

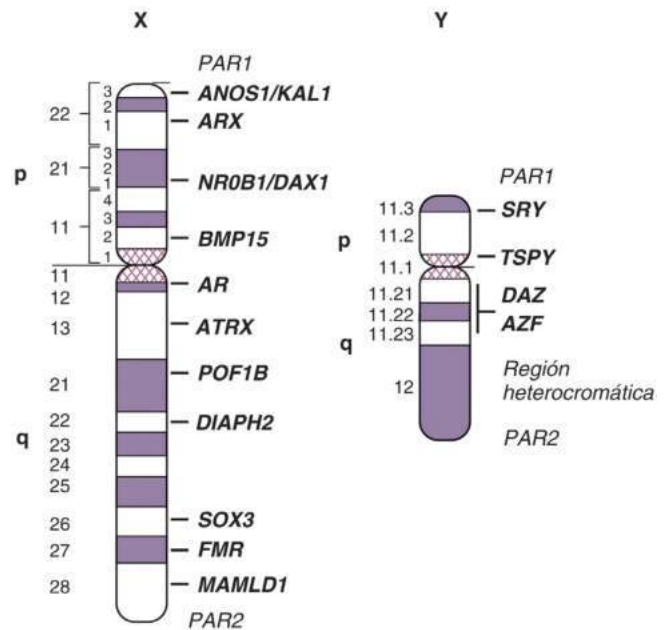
La no disyunción mitótica puede ocurrir en el cigoto (es decir, después de la fecundación), lo que da lugar a un desequilibrio en el número de cromosomas sexuales en un subconjunto de células somáticas, lo que se denomina *mosaicismo de los cromosomas sexuales* (p. ej., 45,X/46,XY). En tales casos, las dos (o más) líneas celulares se originan en un solo cigoto. Esta situación difiere del *quimerismo*, que consiste en la existencia de dos o más líneas celulares con diferentes orígenes genéticos en la misma persona. El quimerismo puede producirse mediante varios mecanismos, entre ellos la doble fecundación (dispermia) de un óvulo binucleado, la fusión de dos cigotos completos o mórulas antes de la implantación, o la fecundación por espermatozoides separados de un óvulo y su cuerpo polar. Si las diferentes líneas celulares tienen cromosomas sexuales diferentes, se produce un cariotipo 46,XX/46,XY. Esta forma de *quimerismo de cromosomas sexuales* verdadero es muy rara en los seres humanos. Las consecuencias de algunos de estos acontecimientos en los seres humanos se analizan más adelante (v. «Trastornos de los cromosomas sexuales durante el desarrollo sexual»).

Cromosoma Y

Aunque en un principio se pensó que el cromosoma Y era inerte, la detección de un cariotipo 46,XY en los varones y un cariotipo 47,XXY en los hombres con síndrome de Klinefelter proporcionó pruebas de que el cromosoma Y es el responsable de la determinación del sexo masculino.

El cromosoma Y humano tiene una longitud aproximada de 60 megabases (Mb) y representa solo el 2% del genoma humano (fig. 24.4).^{19,20} El cromosoma Y consiste en una región heterocromática muy variable y en gran parte inactiva genéticamente, una región conservada específica para el varón y regiones autosómicas derivadas que, según se calcula, se añadieron hace aproximadamente 80-130 millones de años. Las regiones específicas del varón han experimentado una rápida evolución, con importantes diferencias incluso entre los seres humanos y los chimpancés.²¹ Se cree que los genes del cromosoma Y codifican alrededor de 57 proteínas. Aunque algunos de estos genes tienen funciones supuestas en el crecimiento, la cognición y el desarrollo de los dientes, varios genes de la región específica del varón están implicados en el desarrollo, la función y la patología de la reproducción. Por ejemplo, un grupo de genes en Yq11.22 (p. ej., la región *AZFc*) es esencial para la espermatogénesis, y los genes dentro del locus del gonadoblastoma (p. ej., *TSPY*) aumentan el riesgo de malignidad cuando están presentes en gónadas disgenéticas (v. fig. 24.4).^{22,23}

La porción eucromática del cromosoma Y consiste en un segmento específico de Y y en regiones de los extremos distales de los brazos cortos y largos, denominadas *regiones pseudoautosómicas* (PAR) (v. fig. 24.4).^{19,24} Estas PAR son homólogas a los extremos distales de los brazos cortos y largos del cromosoma X, y son las únicas regiones implicadas en el apareamiento y la recombinación durante la meiosis. Este proceso es esencial para la distribución adecuada del material cromosómico sexual recombinado hacia las células hijas, así como

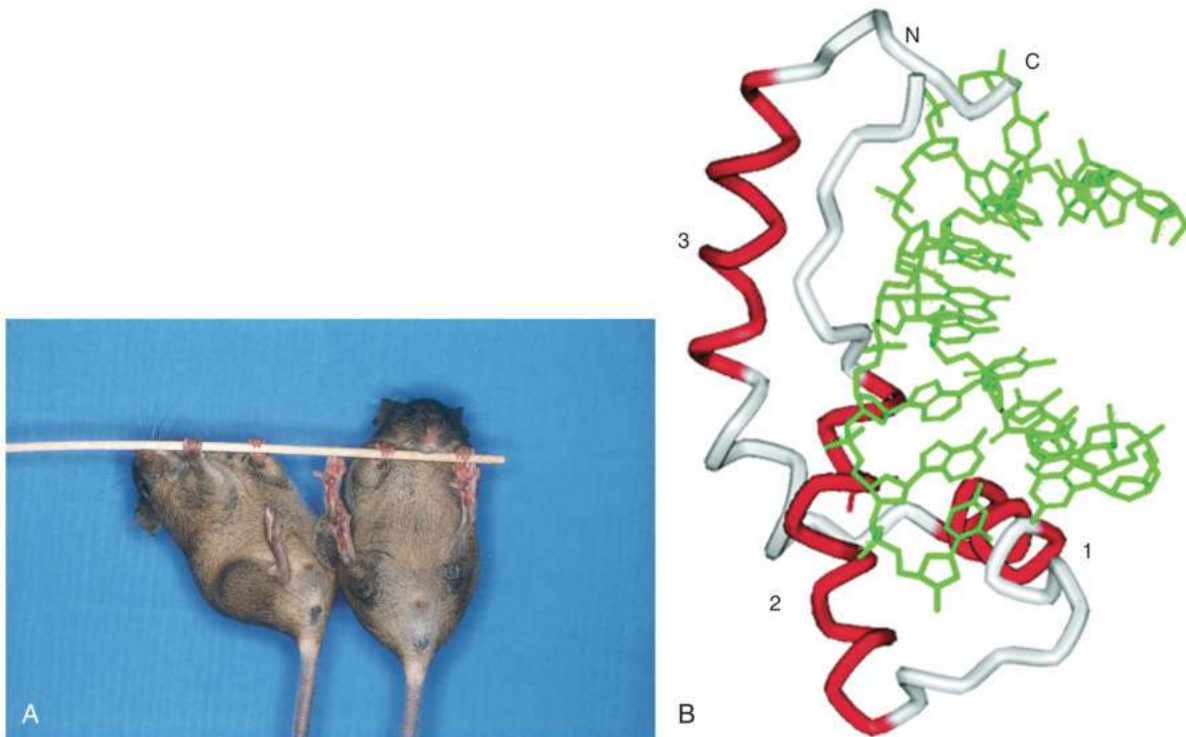


• **Figura 24.4** Los diagramas esquemáticos del cromosoma X (*izquierda*) y del cromosoma Y (*derecha*) muestran las regiones y los genes clave que intervienen en el desarrollo sexual y la reproducción. *ANOS1/KAL1*, síndrome de Kallmann tipo 1; *AR*, receptor de andrógenos; *ARX*, *homeobox* relacionado sin arista, ligado al cromosoma X; *ATRX*, α -talasemia, retraso mental ligado al cromosoma X; *AZF*, factor de azoospermia; *BMP15*, proteína morfógena ósea 15; *DAZ*, suprimido en azoospermia; *DIAPH2*, homólogo humano del gen diáfano 2 de *Drosophila*; *FMR*, cromosoma X frágil, retraso mental; *MAMLD1*, gen 1 que contiene un dominio de tipo *mastermind* (CXorf6); *NROB1/DAX1*, región crítica del cromosoma X de tipo 1 para reversión sexual sensible a dosis e hipoplasia suprarrenal congénita; *p*, brazo corto; *PAR*, región pseudoautosómica; *POF1B*, proteína de unión a la actina, 34 kDa; *SOX3*, caja HMG 3 relacionada con *SRY*; *SRY*, región Y determinante del sexo; *TSPY*, proteína Y específica del testículo.

para mantener la sensibilidad a la dosis de los pares X-Y, ya que estas regiones no están sujetas a la compensación de la dosis (es decir, la inactivación génica). El PAR1 (brazo corto distal, Yp y Xp) contiene al menos 15 genes, incluido el gen *homeobox SHOX*. La haploinsuficiencia de *SHOX* contribuye a la estatura baja asociada al síndrome de Turner, a las deleciones Xp- o Yp- y al síndrome de Léri-Weill (es decir, la discondrosteosis).

La búsqueda de un factor determinante del testículo en el cromosoma Y comenzó hace más de 50 años. En 1987, Mardon y Page propusieron que la función determinante del sexo del cromosoma Y se encuentra dentro de un segmento de 140 kb del brazo corto, dentro de la porción eucromática específica del cromosoma Y.²⁵ El gen *ZFY* era el candidato inicial en esta región. Sin embargo, en 1989, Palmer et al. describieron a varios varones 46,XX que tenían translocaciones Y a X de material del cromosoma Y que estaba distal (telomérico) al locus *ZFY*; esto centró la atención en una región de 35 kb del cromosoma Y cercana al límite pseudoautosómico.²⁶ Esta región contenía un gen que codificaba un supuesto factor de transcripción que posteriormente se denominó *región Y determinante del sexo (SRY)* (v. fig. 24.4).

Una serie de estudios bien fundamentados en ratones y seres humanos establecieron *SRY* como el gen primario determinante de los testículos del cromosoma Y.²⁷⁻²⁹ La primera prueba definitiva llegó con la generación de ratones transgénicos XX que expresaban específicamente el locus *SRY* (14 kb); algunos de estos ratones tenían un fenotipo masculino, desarrollaron testículos (sin espermatogénesis) y mostraron un comportamiento sexual masculino de apareamiento (fig. 24.5).³⁰ Este trabajo fue apoyado por publicaciones de delecio-



• **Figura 24.5 A.** El ratón XXSRY⁺ (*derecha*) tiene desarrollo testicular y fenotipo masculino, lo que proporciona una prueba convincente de que SRY (región determinante del sexo en el cromosoma Y) es un gen determinante del testículo. Como comparación, se muestra un compañero de camada XY macho normal (*izquierda*). **B.** Modelo de la estructura de la caja del grupo de alta movilidad (HMG) SRY unida al ADN. El dominio HMG contiene tres α -hélices (*rojo*), que adoptan una conformación en forma de L. La unión de esta región de SRY al surco menor del ADN (*verde*) hace que se doble y se desenrolle. (**A**, por cortesía del profesor Robin Lovell-Badge, National Institute of Medical Research, London, UK; **B**, tomado de Harley VR, Clarkson MJ, Argentaro A. The molecular action and regulation of the testis-determining factors, SRY [sex-determining region on the Y chromosome] and SOX9 [SRY-related high-mobility group (HMG) box 9]. *Endocr Rev.* 2003;24:466–487, usado con autorización de la Endocrine Society, Copyright 2003.)

nes y mutaciones con pérdida de función de *SRY* en seres humanos con disgenesia gonadal completa 46,XY (síndrome de Swyer) (v. más adelante).^{28,31,32} La estructura y función del gen *SRY* y el producto del gen *SRY* se comentan más adelante.

Cromosoma X

El cromosoma X es un cromosoma relativamente grande y rico en genes en comparación con el cromosoma Y, y consiste en unos 160 Mb de ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico (v. fig. 24.4).^{19,33,34} Este ADN contiene el 5% del genoma haploide y aproximadamente 850 genes codificadores de proteínas. Varios genes del cromosoma X juegan un papel importante en el desarrollo sexual en hombres y mujeres, la gametogénesis y la función hipotalámico-hipofisaria (gonadótropa) (p. ej., el receptor de andrógenos [*AR*], *ANOS1* [también llamado *KALI*], *DAX1* [*NROB1*] *MAMLD1*, *SOX3*). Sin embargo, la mayoría de los genes ligados al cromosoma X no están relacionados con la función reproductora y tienen una gama diversa de funciones celulares.

El cromosoma X contiene PAR en el extremo distal de cada brazo, similar al cromosoma Y (v. fig. 24.4).¹⁹ Estas regiones y varios genes en sus límites funcionan con sus homólogos en las PAR del cromosoma Y de manera autosómica. Sin embargo, como un gran número de genes del cromosoma X se encuentran fuera de las PAR y no tienen homólogos en el cromosoma Y, debe existir un proceso para mantener el equilibrio en el número de copias (es decir, la dosis de genes) de estos genes entre los varones con un solo cromosoma X y las mujeres con dos cromosomas X. Este proceso se llama *inactivación de X*.

La primera noticia de la inactivación de X se produjo después de la identificación, en 1949, del cuerpo de cromatina X (es decir, el corpúsculo de Barr) en una parte de las células de las mujeres (v. fig. 24.3). Esta cromatina X deriva de uno de los dos cromosomas X en los núcleos interfásicos de estas células somáticas. Grumbach et al. demostraron que el cromosoma X que da origen a la cromatina X completa la síntesis de ADN más tarde que cualquier otro cromosoma.³⁵ Estos hallazgos llevaron al concepto de que solo un cromosoma X es genéticamente activo durante la interfase, mientras que el otro cromosoma X está heterocromatinizado y relativamente inactivo. Este cambio del estado de activación se produce al inicio de la gestación en los seres humanos (12-18 días, etapa tardía de los blastocitos) y es un proceso de varios pasos, regulado por el gen *XIST* y el transcripto antisentido *TSIX*, que conduce a un silenciamiento estable y epigenético de los genes en todos los cromosomas X excepto uno (hipótesis de Lyon).³⁶ Sin embargo, las células germinales femeninas más allá de la etapa de ovogonia están exentas de inactivación X, lo que demuestra la necesidad de un segundo cromosoma X para el desarrollo de ovocitos.

La inactivación X ocurre al azar en diferentes células.³⁷ Después de la inactivación, el estado de inactividad de ese cromosoma X en particular se transmite a todos los descendientes de esa célula, de modo que las personas XX funcionan efectivamente como mosaicos genéticos para los rasgos ligados al cromosoma X. Si la población inicial de células es pequeña, puede producirse una inactivación X sesgada como un acontecimiento fortuito a pesar de la inactivación aleatoria. En estas situaciones, las mujeres heterocigóticas portadoras de un trastorno ligado al cromosoma X pueden manifestar síntomas de la enfermedad.

Un subconjunto de genes del cromosoma X también puede estar sellado y solo se expresa en un alelo. Además, según datos recientes, otros genes del cromosoma X (especialmente del brazo corto) pueden escapar a la inactivación del cromosoma X, en teoría de manera específica para cada tejido, y la dosis de genes del cromosoma sexual puede regular las redes de genes autosómicos.^{38,39} Todos estos fenómenos podrían influir en la variabilidad del fenotipo de las condiciones ligadas al cromosoma X o en la aneuploidía de los cromosomas sexuales.

Sexo gonadal

El sexo gonadal se refiere a si el tejido gonadal se desarrolló como un testículo o un ovario. Los principales cambios embriológicos y morfológicos que intervienen en el desarrollo gonadal se muestran en la figura 24.6 y se han descrito con mayor detalle en otra parte.^{6-8,40}

Gónada bipotencial

La gónada primitiva surge junto a la glándula suprarrenal a partir de una condensación de la región medioventral de la cresta urogenital aproximadamente en las 4 o 5 semanas después de la concepción en los seres humanos (v. fig. 24.6). La gónada primitiva se separa del primordio suprarrenal a las 5 semanas aproximadamente, pero permanece bipotencial (indiferente) hasta unos 42 días después de la concepción.

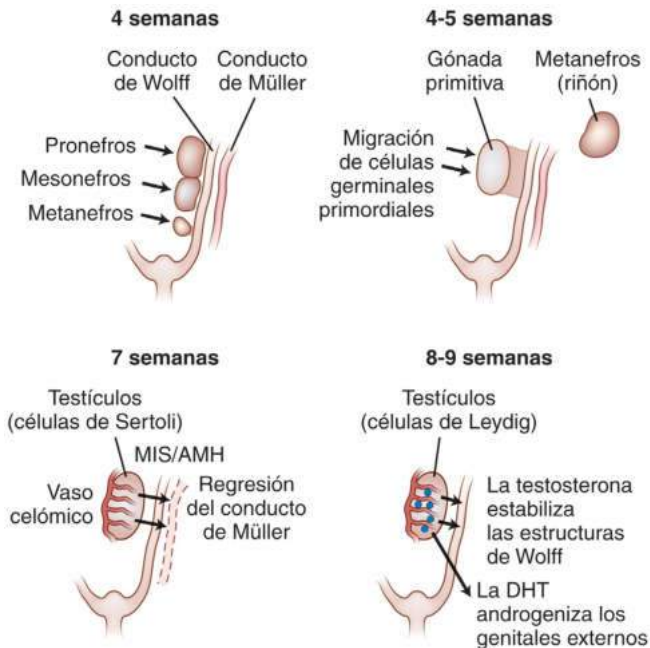
En la cresta urogenital de los ratones en desarrollo se expresan varios genes importantes que facilitan la formación de la gónada bipotencial; entre ellos figuran *Emx2*, *Lim1*, *Lhx9*, *M33/Cbx2*, *Pod1*, *Six1/4*, *Map3k4*, *Wt1* y *Nr5a1/Sf1*.⁴¹⁻⁴⁷ La delección de estos genes causa disgenesia gonadal en los ratones y puede asociarse a anomalías en otros órganos (p. ej., el riñón o el cerebro). Hasta la fecha, solo algunos de ellos se han asociado a los TDS humanos (p. ej., *WT1*, *CBX2*, *NR5A1/SF1*) (v. «Trastornos del desarrollo sexual 46,XY») (fig. 24.7).⁴⁸ Estos factores pueden afectar al desarrollo gonadal o de los testículos en varias etapas (fig. 24.8).

El gen *WT1* (11p13) codifica un factor de transcripción de cuatro dedos de cinc que se expresa en la cresta genital en desarrollo, el riñón,

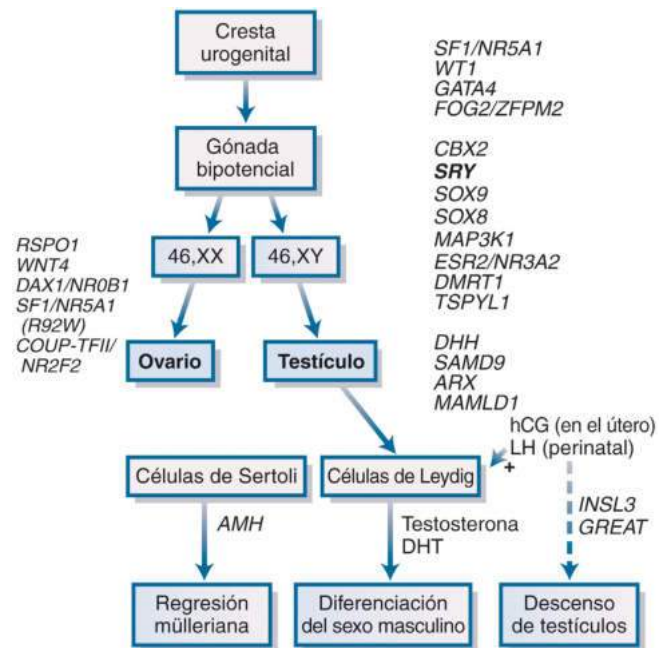
las gónadas y el mesotelio.⁴⁹ La delección homocigótica de *Wt1* en ratones impide el desarrollo gonadal y renal.⁵⁰ Se cree que existen al menos 24 isoformas de WT1 debido a las variantes de corte y empalme de ARNm y a las complejas modificaciones postraduccionales.⁵¹ Las dos variantes más frecuentes son una isoforma con corte y empalme alternativo del exón 5, que da lugar a la inserción de 17 aminoácidos adicionales en medio de la proteína, y una isoforma que usa un sitio donante de empalme alternativo para el exón 9, que da lugar a la adición de tres aminoácidos (lisina, treonina y serina; llamados +KTS) entre los dedos de cinc 3 y 4. Se cree que las isoformas +KTS y -KTS tienen diferentes funciones celulares y efectos diferenciales en el desarrollo de la gónada y el riñón.⁵² La relación entre las isoformas +KTS y -KTS es importante en el desarrollo de los testículos, ya que la primera tiene una función de células autónomas para regular la expresión de *SRY* e influir en la proliferación celular y la diferenciación de las células de Sertoli.⁵³ *Wt1* también regula la expresión de *Sf1* y *Sox9* en los ratones y puede oponerse a las vías de la β -catenina (*Ctnnb1*).

En los seres humanos, las transcripciones de *WT1* se pueden detectar en la cresta gonadal indiferenciada cuando se forma por primera vez 32 días después de la ovulación.⁵⁴ Las delecciones o mutaciones de *WT1* causan síndromes bien definidos. La haploinsuficiencia de *WT1* debido a la delección del locus cromosómico que contiene *WT1* y *PAX6* (11p13) causa el síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental).⁵⁵ Las mutaciones puntuales dominante-negativas de *WT1* causan el síndrome de Denys-Drash (disgenesia gonadal, nefropatía de inicio temprano y predisposición al tumor de Wilms),⁵⁶ mientras que las mutaciones del sitio de empalme del exón 9 de *WT1*, al alterar la proporción de isoformas +KTS y -KTS de *WT1*, dan lugar al síndrome de Frasier (disgenesia gonadal, nefropatía de inicio tardío y predisposición al gonadoblastoma) (v. «Trastornos del desarrollo sexual 46,XY» y fig. 24.21, más adelante).^{57,58} Existe cierta superposición fenotípica entre estas dos últimas condiciones.

Otro factor de transcripción clave expresado en la cresta urogenital es el factor esteroidogénico 1 (SF1, codificado por el gen *NR5A1*).⁵⁹ El



• **Figura 24.6** Representación esquemática de los principales acontecimientos morfológicos y funcionales durante el desarrollo temprano de la gónada o el testículo en seres humanos. *DHT*, dihidrotestosterona; *MIS/AMH*, sustancia inhibidora mülleriana/hormona antimülleriana. (Modificado de Achermann JC, Jameson JL. Testis determination. *Top Endocrinol*. 2003;22:10-14. Usado con autorización de Chapterhouse Codex.)



• **Figura 24.7** En este diagrama de flujo se ofrece una visión general de los principales acontecimientos que intervienen en la determinación del sexo y la diferenciación sexual. Se muestran las mutaciones o delecciones en varios genes que causan trastornos del desarrollo sexual en los seres humanos. *hCG*, gonadotropina coriónica humana; *LH*, hormona luteinizante.

SF1 es miembro de la superfamilia de receptores nucleares y regula la transcripción de al menos 30 genes involucrados en el desarrollo gonadal, el desarrollo suprarrenal, la esteroidogénesis y la reproducción. En los ratones, la delección completa del gen que codifica Sf1 da lugar a la apoptosis de la gónada en desarrollo y de la glándula suprarrenal durante el desarrollo embrionario temprano, lo que da lugar a un deterioro de la androgenización y a la persistencia de las estructuras müllerianas en los animales XY.⁶⁰ Otras características de estos animales homocigóticos con delección son el hipogonadismo hipogonadotrópico, las anomalías del hipotálamo ventromedial y la obesidad de aparición tardía en los animales adultos rescatados mediante trasplante suprarrenal.⁶¹ Los animales heterocigóticos tienen un tamaño gonadal reducido y alteraciones de las respuestas de estrés suprarrenal.⁶² Los datos relativos a los ratones indican que Sf1 desempeña un papel fundamental en la generación de una población de células progenitoras Sf1+ en la gónada antes de que se produzca la determinación del sexo, así como en la promoción del desarrollo de los testículos al facilitar la regulación de SRY de la expresión de SOX9 (v. más adelante).^{63,64}

El SF1 se expresa durante las primeras etapas de la formación de la cresta urogenital en los seres humanos (32 días después de la ovulación).⁵⁴ En consonancia con el fenotipo del ratón, rara vez se han descrito mutaciones heterocigóticas y homocigóticas con pérdida de función que afecten a motivos clave de unión al ADN en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria y disgenesia gonadal grave 46,XY (v. más adelante).^{65,66} Por el contrario, la haploinsuficiencia de *NR5A1* debida a variantes disruptivas heterocigóticas se conoce ahora como una causa relativamente frecuente de TDS 46,XY con función suprarrenal normal.⁶⁷

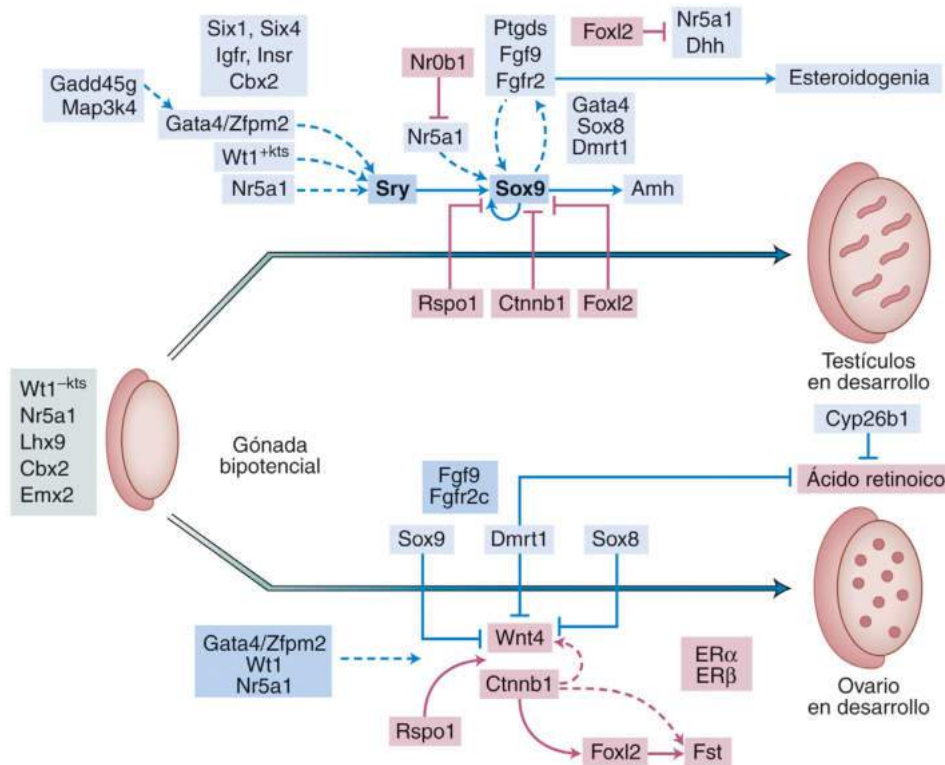
Aunque en un principio se pensó que el SF1 desempeñaba un papel menos importante en el ovario que en los testículos, los estudios

realizados en ratones muestran que también es un importante regulador de la integridad y la función del ovario, así como del desarrollo de las primeras poblaciones de células progenitoras en el ovario.⁶⁸⁻⁷⁰ La pérdida de la función o la haploinsuficiencia de *NR5A1* se asocian a insuficiencia ovárica primaria (IOP), mientras que las variantes heterocigóticas recurrentes que afectan al mismo codón en el SF1 (p.Arg92) se asocian a TDS 46,XX testicular y ovotesticular,⁷¹⁻⁷⁶ lo que indica que el SF1 también puede actuar como conmutador entre las vías de desarrollo de los testículos y del ovario.

Migración de células germinales primordiales

Las células germinales primordiales (CGP) son los precursores embrionarios de los gametos (espermatozoides u óvulos). Sorprendentemente, en todas las especies, las CGP surgen a cierta distancia de la gónada en desarrollo y sufren un proceso de migración durante las primeras etapas de la embriogénesis.^{77,78} En los seres humanos, las CGP surgen de epiblastos pluripotenciales y se localizan inicialmente en el embrión de 24 días en una región del endodermo dorsal del saco vitelino, cerca de la evaginación alantoica (v. fig. 24.6). Después de la división mitótica, las CGP migran a la gónada primitiva (entre 4 y 5 semanas después de la concepción [sdc]) bajo la influencia de moléculas de señalización, receptores y proteínas de la matriz extracelular, como KIT, el ligando KIT KITLG (antes llamado Steel), la β_1 -integrina, la E-cadherina, WNT5A/ROR2, KIF13B, la proteína transmembrana inducida por interferón 1 (IFITM1) y IFITM3.^{79,80} La expansión del intestino distal también regula o facilita este proceso. La colonización gonadal está mediada por CXCL12 (anteriormente llamado SDF1) y su receptor CXCR4, e influida por CXCR7.

En los primeros meses de gestación, las CGP se someten a muchos ciclos de división mitótica. En los testículos, existe una población de



• **Figura 24.8** Perspectiva general de algunos de los acontecimientos moleculares que parecen intervenir en el desarrollo de la gónada bipotencial, así como en la determinación de los testículos y el desarrollo de los ovarios. Estos datos se basan principalmente en estudios realizados en ratones. Sry es el principal factor determinante de los testículos, pero muchos otros factores interactúan posteriormente para apoyar el desarrollo de los testículos y reprimir el desarrollo de los ovarios, o viceversa.

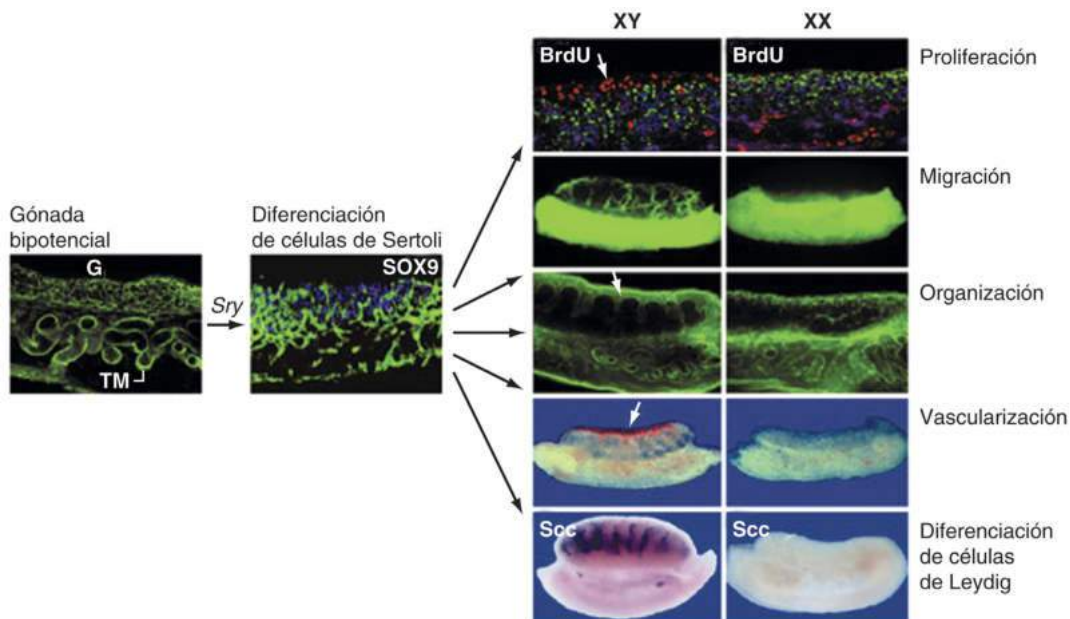
células germinales que se autorrenuevan. Estas CGP indiferenciadas se mantienen por factores como el POU5F1 (también llamado OCT4), pero su diferenciación está afectada en respuesta a la expresión de moléculas de señalización y factores de transcripción específicos. Después de varios ciclos de división mitótica, estas células entran en paro mitótico.⁸¹ El desarrollo testicular posterior puede ocurrir en ausencia de esta población de células germinales.⁸² La meiosis no se produce hasta el comienzo de la espermatogonia en la pubertad (v. capítulo 19).

En el ovario en desarrollo, los óvulos primordiales (ovogonias) experimentan una expansión mitótica en los primeros meses de gestación (5-24 semanas), seguida de una división meiótica (8-36 semanas) y un proceso de detención meiótica (ovocitos). Aunque originalmente se pensaba que la entrada en la meiosis se producía de forma autónoma, los datos indican que la señalización del ácido retinoico desde el mesonefros estimula este proceso.^{83,84} Las células germinales masculinas pueden estar protegidas frente a esta señal por su ubicación en el cordón umbilical y por la expresión en células de Sertoli de la isoenzima 26B1 del citocromo P450 (CYP26B1), que degrada el ácido retinoico. El paro meiótico se produce en la primera profase, cuando las cromátidas de los pares homólogos han comenzado a separarse, pero están fijadas por los quiasmas (fase de diploteno). La presencia de estas CGP y los consiguientes ovocitos meióticos es fundamental para la diferenciación de las células prefolículoares en células folículoares y para el mantenimiento del desarrollo ovárico (v. capítulo 17). Los estudios transcriptómicos unicelulares están ofreciendo una visión más detallada de las etapas de desarrollo de las CGP humanas.⁸⁵

En el ovario en desarrollo existen más de 6 millones de ovogonias y ovocitos en profase a las 16 semanas de gestación, y la formación de ovogonias a partir de las CGP cesa al séptimo mes. En esa etapa, algunos ovocitos permanecen en nidos indiferenciados, mientras que otros se asocian a células somáticas de la pregranulosa para formar folículos primitivos o primordiales. Sin embargo, el 80% de las ovogonias no forman folículos y sufren apoptosis, por lo que solo hay un millón de células germinales en el ovario en el momento del nacimiento. Los folículos primordiales en reposo pueden permanecer en esa etapa de desarrollo durante toda la vida reproductora de la mujer, y la meiosis progresa solo en respuesta a la ovulación del folículo de De Graaf, que se produce aproximadamente 400 veces en la vida reproductora de la mujer.

Determinación del testículo

La determinación del testículo comienza alrededor de 6 sdc en los seres humanos, y consiste en varios acontecimientos genéticos y morfológicos distintos.⁵⁻⁷ Uno de los primeros y más significativos acontecimientos en la determinación del testículo es una onda transitoria de expresión de SRY a través de la gónada hasta ahora indiferenciada, aproximadamente 42 días después de la concepción (ddc) (fig. 24.9; v. fig. 24.8).^{12,86} Inicialmente, esto ocurre en el centro de la gónada, seguido de la expresión en las células situadas en los polos craneal y caudal. La expresión de SRY debe alcanzar un cierto umbral dentro de una ventana de tiempo definida para que se produzca el desarrollo de los testículos.^{87,88} Las concentraciones de expresión alcanzan su



• **Figura 24.9** Cambios morfológicos clave en el desarrollo de los testículos en los ratones. No se observan diferencias morfológicas entre gónadas XY y XX durante la etapa de gónada bipotencial a los 10,5-11,5 días después de la concepción (ddc) (*extremo izquierdo*). En las gónadas XY, la expresión de SRY va seguida de la expresión y localización nuclear de SOX9 (azul) en las células pre-Sertoli (*medio*), lo que da lugar a la diferenciación de las células de Sertoli a los 11,5 ddc (la vasculatura y las células germinales están marcadas con la molécula de adhesión de plaquetas-células endoteliales [PECAM] y aparecen en verde). Entre 11,5 y 12,5 ddc se producen distintos cambios en la gónada XY (*cerca de la columna derecha*), que no se observan en la gónada XX (*extremo derecho*). Estos cambios consisten en la proliferación de células epiteliales celómicas (medida por la incorporación de BrdU; rojo, flecha); la migración de células del mesonefros (mostrada por el cultivo recombinante de una gónada natural y un mesonefros en el que las células expresan una proteína verde fluorescente); organización estructural de los cordones del testículo (detectada por el depósito de laminina, verde); vascularización específica del macho (por microscopía óptica con células sanguíneas indicadas por una flecha), y diferenciación de las células de Leydig (detectada por hibridación *in situ* de ARNm para la enzima esteroideogena P450scC). BrdU, bromodesoxiuridina; G, gónada; TM, lámina basal de los túbulos mesonefricos. (Tomado de Brennan J, Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet.* 2004;5:509-521. Usado con autorización de Macmillan Publishers, Ltd.)

máximo desde aproximadamente el día 44, cuando los cordones testiculares son visibles por primera vez. A partir de entonces, la expresión de bajo nivel de *SRY* en los seres humanos se limita a las células de Sertoli (día 52), donde persiste hasta la edad adulta.

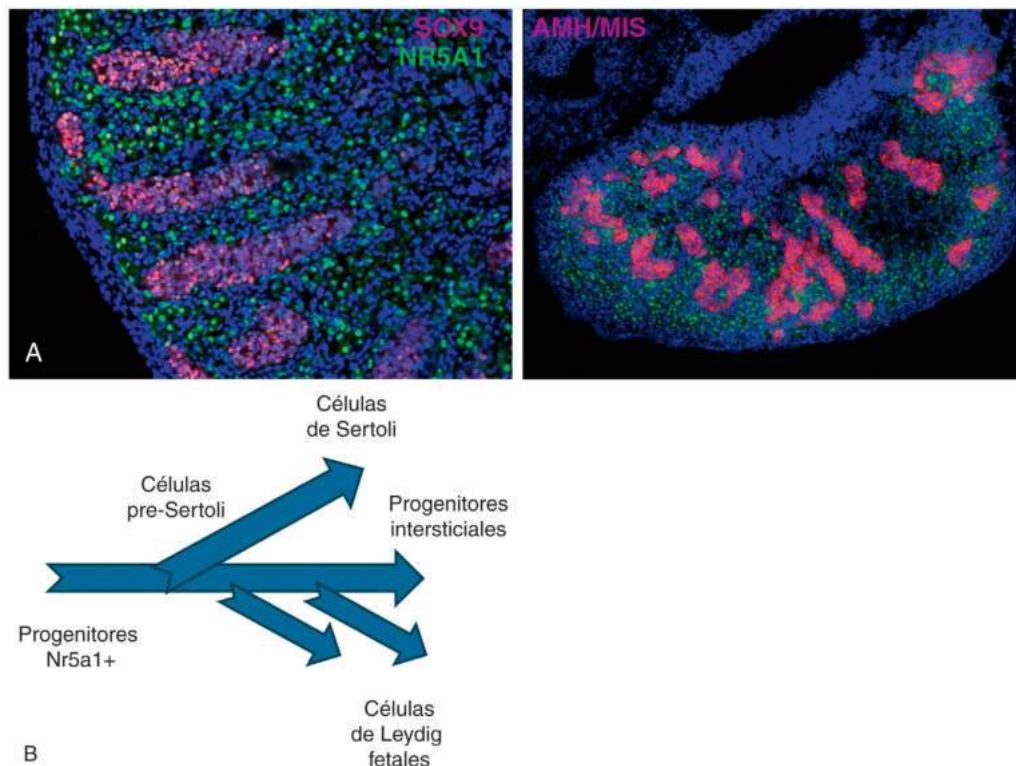
En los seres humanos, *SRY* es un gen de un solo exón (Yp11.3) que codifica un factor de transcripción de 204 aminoácidos, un factor de transcripción con caja de grupo de alta movilidad (HMG).⁸⁷ Se han notificado mutaciones de *SRY* aproximadamente en el 10-15% de los pacientes con disgenesia gonadal 46,XY esporádica o familiar (v. «Trastornos del desarrollo sexual 46,XY» y fig. 24.22, más adelante). Como se ha descrito anteriormente, la presencia de *SRY* (debido a la translocación de *SRY* al cromosoma X o a un autosoma) o la expresión transgénica de *SRY* es suficiente para inducir el desarrollo de los testículos en seres humanos y ratones XX (v. «Cromosoma Y» y fig. 24.5).

Las mutaciones y deleciones de *SRY* tienden a agruparse dentro de la región que codifica la caja HMG. La caja HMG es una estructura de 79 aminoácidos que tiene una homología moderada con las proteínas *SRY* de otras especies (~70%) y con la caja HMG de las proteínas *SOX* (caja HMG similar a *SRY*) relacionadas (60%) (v. «Trastornos del desarrollo sexual 46,XY» y fig. 24.22, más adelante).⁸⁷ La caja HMG consta de tres hélices α , que pueden adoptar una configuración en forma de L o de bumerán (v. fig. 24.5). La caja HMG se une a elementos de respuesta específicos (AACAAAT/A y variantes) en el surco menor del ADN e induce una curvatura estructural de 40 a 85° en su objetivo, dependiendo de la secuencia. Se desconoce la función precisa de la curvatura del ADN dirigida por las proteínas, aunque esta interacción da como resultado una menor expansión de los surcos, el desenrollamiento del ADN y la alteración del apilamiento de bases. Estos efectos probablemente alteran la arquitectura del ADN en la cromatina y permiten la interacción de otros complejos de proteínas

con el ADN, lo que da lugar a la activación o la represión. Otros dominios importantes en *SRY* son dos señales de localización nuclear que pueden interactuar con la calmodulina y la β -importina para regular la localización celular, con varios residuos de serina en el terminal amino (N) de *SRY* que pueden sufrir fosforilación e influir en la unión del ADN y con un terminal carboxilo (C), motivo de siete aminoácidos que interactúa con los dominios PDZ de la proteína 1, que interactúa con *SRY* (SIP1).⁸⁹⁻⁹³

Aunque hace más de 20 años se demostró convincentemente que *SRY* es el principal gen determinante de los testículos, se sabe relativamente poco sobre la regulación de su expresión. En algunos estudios se ha demostrado que SF1, WT1, GATA4 y ZFPM2 (FOG2) pueden regular la actividad promotora de *SRY in vitro*, y que MAP3K4 y las vías de señalización relacionadas con la insulina pueden ser importantes, pero los mecanismos exactos que activan *SRY in vivo* siguen siendo relativamente poco conocidos (v. fig. 24.8).^{47,94-98}

Tampoco se conocen los detalles de los objetivos distales de *SRY*, pero parece probable que las acciones más significativas de *SRY* se produzcan a través de la regulación ascendente de *SOX9*.¹² *SOX9* es un factor de caja HMG relacionado con *SRY* que comprende tres exones (509 aminoácidos).⁹⁹⁻¹⁰² En los seres humanos, *SOX9* se localiza principalmente en los cordones sexuales en desarrollo a los 44-52 días después de la ovulación y se expresa en las células de Sertoli a partir de entonces (fig. 24.10; v. fig. 24.9).⁸⁶ *SOX9* también se expresa en el cartílago en desarrollo bajo la regulación de las vías de señalización de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP)/*Indian hedgehog*. Las mutaciones o deleciones heterocigóticas de *SOX9* causan displasia campomélica, una displasia ósea grave que se asocia a disgenesia gonadal variable aproximadamente en el 75% de los pacientes.^{99,100} Se han encontrado mutaciones en la caja HMG de *SOX9*, en el dominio



• **Figura 24.10** A. Expresión de *SOX9* (panel izquierdo) y *AMH/MIS* (panel derecho) en túbulos seminíferos primitivos de testículos fetales humanos, 9 semanas después de la concepción. NR5A1 (SF1) se muestra en verde. B. Modelo de desarrollo del linaje testicular fetal basado en estudios transcriptómicos de una sola célula en el ratón. (A, modificado de Del Valle I, Buonocore F, Duncan AJ, et al. A genomic atlas of human adrenal and gonad development. *Wellcome Open Res.* 2017;2:25; B, modificado de Stévant I, Neirijnck Y, Borel C, et al. Deciphering cell lineage specification during male sex determination with single-cell RNA sequencing. *Cell Rep.* 2018;22:1589-1599.)

de transactivación C-terminal y en una región que interactúa con las proteínas del choque térmico (p. ej., HSP70) (v. «Trastornos del desarrollo sexual 46,XY» y fig. 24.22, más adelante).^{101,102}

La región reguladora del promotor de *SOX9* es muy grande. Se han descrito puntos de rotura de hasta 350 kb desde el inicio del gen *SOX9* en pacientes con displasia campomélica y disgenesia gonadal. Los estudios han demostrado que *Sry* y *Sf1* pueden regular sinérgicamente la expresión de *Sox9* en ratones *in vitro* a través de una región potenciadora específica del testículo (TESCO).^{64,103} Recientemente, se han caracterizado otras regiones potenciadoras de *SOX9* que están reguladas por *SRY/SF1* o mediante la autorregulación de *SOX9* (p. ej., *Enh13*)¹⁰⁴ y que pueden participar en el mantenimiento de la expresión de *SOX9* en etapas críticas a lo largo del tiempo.

SOX9 puede dirigir el desarrollo testicular independientemente de *SRY* y funcionar como un gen de determinación testicular por sí solo. La expresión transgénica de *Sox9* en ratones da lugar al desarrollo de los testículos en animales XX, y el ratón XX *odsex* (*Ods*) se desarrolla como macho debido a la perturbación de un elemento regulador de 1 Mb proximal de *Sox9* que provoca una sobreexpresión específica de *Sox9* en los testículos durante el desarrollo.^{105,106} Una perturbación similar de una región reguladora *cis* proximal que da lugar a la sobreexpresión de *SOX9* causa TDS 46,XX testicular,¹⁰⁷ y también se ha descrito una sobreexpresión de *SOX9* debido a la duplicación de 17q24.3-q25.1 o a duplicaciones en la región promotora de *SOX9* en personas 46,XX con TDS testicular u ovotesticular.^{108–110} En los ratones, *Sox9* puede mediar sus efectos mediante interacciones directas con otros genes diana (p. ej., *Fgf9*, *Ptgsd*, *Amb*) para promover las vías de desarrollo del testículo y mediante la degradación de β -catenina para suprimir los inhibidores del desarrollo del testículo (v. fig. 24.8). Los bucles autorreguladores con los genes diana mencionados anteriormente también son importantes para mantener la expresión de *SOX9*.

En el momento de la expresión de *SRY* y *SOX9*, el testículo en desarrollo experimenta una serie de cambios celulares y morfológicos distintos (v. fig. 24.9). La comprensión de estos procesos ha sido en gran parte resultado de estudios en ratones, aunque también están surgiendo datos sobre seres humanos a nivel mundial, así como estudios transcriptómicos de una sola célula.^{5,12,85,111} Como se ha señalado anteriormente, la primera etapa del desarrollo de los testículos en los ratones implica una proliferación de células somáticas positivas *Nr5a1/Sf1* que induce el aumento de los precursores de las células pre-Sertoli y, en última instancia, la diferenciación de las células de Sertoli. En este proceso influyen factores de crecimiento, como el factor de crecimiento de los fibroblastos 9 (*Fgf9*) y el receptor *Fgfr2*, así como *DMRT1* (doble sexo, factor de transcripción 1 relacionado con *Mab3*; 9p24.3), una proteína de 373 aminoácidos que es homóloga del gen *doublesex* de desarrollo sexual de *Drosophila* y al gen *Mab3* de *Caenorhabditis elegans*, y *SOX8*.¹¹² Estas células primitivas de Sertoli se fusionan con las células mioideas peritubulares (es decir, células planas parecidas al músculo liso) para formar cordones sexuales primitivos, que luego se condensan para formar cordones seminíferos primitivos a unas 7 sdc en los seres humanos.

El desarrollo del cordón sexual se apoya en una notable reorganización de la vasculatura gonadal que se produce en los testículos en desarrollo, pero no en el ovario (v. fig. 24.9).^{5,113} Estos cambios incluyen el desarrollo de un vaso celómico discreto, restricción de las células endoteliales al espacio intersticial entre los cordones sexuales y el aumento de la ramificación de los vasos sanguíneos. El desarrollo de estos sistemas vasculares está influido por sistemas de señalización del factor de crecimiento, como el receptor α del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR- α)/prostaglandina D₂ sintasa (PTGDS), que puede reprimirse por los sistemas *Wnt4*/ β -catenina/folistatina (*Fst*) en ratones.¹¹³ Estos cambios en la arquitectura vascular desempeñan un papel importante en la determinación del patrón y la organización celular en el desarrollo del testículo, en el apoyo a las interacciones paracrinas y en la exportación de andrógenos de las células de Leydig fetales en desarrollo a la circulación perineal y sistémica.

Alrededor de esta época, también se diferencia una población de células de Leydig fetales a partir de los testículos en desarrollo, apoyado por *Nr5a1/Sf1* y tras la pérdida de *Tcf21* y *Nr2f2/Coup-TFII* de los progenitores intersticiales. Otros factores clave que intervienen en este proceso y que se han asociado a los fenotipos humanos son *DHH* (*desert hedgehog*), *ARX* (*homeobox* relacionado sin arista, gen ligado al cromosoma X) y *MAMLD1* (gen 1 que contiene un dominio de tipo *mastermind*, anteriormente llamado *CXORF6*).^{114–118}

Nuestros conocimientos de los acontecimientos genéticos que subyacen en el destino de las células avanzan gracias a técnicas más recientes, como la transcriptómica unicelular. Estos episodios se han examinado hace poco y están surgiendo rápidamente nuevos datos en este campo.^{40,63,111} Estos enfoques están demostrando que el linaje común de progenitores *Nr5a1+* da lugar primero a un linaje de células de Sertoli, seguido de líneas celulares de Leydig fetales, con un linaje de células progenitoras mantenidas en el intersticio que tiene capacidad para su destino esteroideogénico. En la figura 24.10 se muestra un resumen de estos acontecimientos.

Desarrollo de los ovarios

Durante muchos años se pensó que el desarrollo del ovario era un proceso constitutivo (por defecto), porque la gónada se diferencia como un ovario en ausencia de un cromosoma Y (y, específicamente, en ausencia de *SRY*). Sin embargo, varios estudios en ratones y seres humanos han demostrado que un número similar de genes se expresan de manera diferente en el ovario en desarrollo en las primeras etapas críticas del desarrollo en comparación con los testículos.^{12,13} Por lo tanto, el desarrollo ovárico puede considerarse un proceso activo que requiere la expresión de un conjunto de genes y factores específicos para promover este proceso, así como para prevenir el desarrollo testicular. Existe un considerable antagonismo mutuo entre estas vías (v. fig. 24.8).

Las etapas iniciales del desarrollo ovárico requieren el establecimiento de la gónada bipotencial. Al igual que en los testículos, se requieren varios genes clave para apoyar el linaje temprano de las células de la granulosa (*Gata4/Zfp2*, *Wt1*, *Nr5a1*) (v. fig. 24.8). Posteriormente, las vías de señalización WNT desempeñan un papel fundamental en la promoción del desarrollo ovárico, así como en la represión del desarrollo de los testículos, principalmente mediante el antagonismo de *SOX9*. *RSPO1/R-espondina 1* y *WNT4* estabilizan la β -catenina. Se ha descrito la pérdida de *RSPO1* o *WNT4* en asociación con TDS XX ovotesticular o hiperandrogenismo en seres humanos.^{119,120}

Otros factores clave que intervienen en el desarrollo de los ovarios en el ratón son *Foxl2* y folistatina. *Foxl2* está involucrado en el mantenimiento o la aplicación del programa de ovarios y el destino de las células de la granulosa, y la pérdida de *Foxl2* en ratones se asocia a la transdiferenciación posnatal del ovario en los testículos.¹²¹ En los seres humanos, la pérdida de *FOXL2* se asocia al síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso (BPES). Las mujeres con BPES pueden tener una IOP variable, pero no se ha descrito un TDS ovotesticular. El papel de la folistatina en el desarrollo del ovario humano no está bien establecido.

Los informes recientes sobre el TDS ovotesticular asociados a variantes específicas de *NR5A1/SF1* y *NR2F2* indican que ambos factores de transcripción desempeñan un papel en el mantenimiento del equilibrio entre la diferenciación ovárica y testicular, pero se necesitan más datos sobre los mecanismos específicos,^{71,122} así como el papel de los receptores de estrógeno relacionados (v. fig. 24.8). Se ha propuesto que *NR2F2* y *NR5A1* pueden estar involucrados en el apoyo al destino de las células de la teca en el ovario, manteniendo un linaje estromal progenitor (similar al del testículo que da origen a las células de Leydig), pero los datos de las pacientes indican que el ovotesticulo tiene un desarrollo más profundo de las estructuras testiculares más allá de las células de Leydig.

Al igual que con el desarrollo de los testículos, los datos de la transcriptómica unicelular y los estudios de rastreo de linaje están

empezando a trazar un mapa de los acontecimientos genéticos que subyacen en el desarrollo de las células germinales y las células de la pregranulosa, así como los orígenes de las células de la teca en el ovario de ratón y humano. Recientemente se han revisado extensamente los conocimientos actuales, pero es probable que en el futuro surjan nuevos conocimientos importantes en esta área.⁴⁰

Sexo fenotípico o anatómico

La gónada en desarrollo produce varias hormonas esteroides y peptídicas que median la diferenciación sexual y dan como resultado el sexo fenotípico que se observa al nacer. Alfred Jost demostró por primera vez la importancia de los andrógenos testiculares fetales en este proceso en 1947.¹²³ En sus experimentos clásicos, Jost demostró que la extirpación quirúrgica de las gónadas durante el desarrollo embrionario del conejo daba como resultado el desarrollo de las características reproductoras femeninas, independientemente del sexo cromosómico del embrión.

Diferenciación sexual masculina

Células de Sertoli y regresión mülleriana. Las células de Sertoli tienen un papel clave en el apoyo a la supervivencia de las células germinales y producen dos importantes hormonas peptídicas: la hormona antimülleriana (AMH, también conocida como sustancia inhibidora mülleriana [MIS]) y la inhibina B. La AMH, una glucoproteína homodimérica, es miembro de la superfamilia de factores del crecimiento transformantes β (TGF- β) y se secreta primero en los seres humanos alrededor de 7 a 8 sdc bajo la regulación de factores de transcripción clave, como SOX9, SF1, WT1 y GATA4 (v. figs. 24.1, 24.6 y 24.10).^{124,125} La AMH causa la regresión de las estructuras müllerianas (es decir, las trompas de Falopio, el útero y los dos tercios superiores de la vagina) por su acción paracrina sobre el receptor de AMH de tipo 2 (AMHR2).

Las estructuras müllerianas parecen ser extremadamente sensibles a la AMH entre 9 y 12 semanas después de la concepción, momento en el que el testículo en desarrollo está produciendo concentraciones máximas de AMH, pero antes del inicio de una producción significativa de esta hormona por el ovario en desarrollo. Los niños con mutaciones de los genes *AMH* o *AMHR2* pueden presentar el síndrome del conducto de Müller persistente (SCMP), que puede presentarse con testículos no descendidos, pero con genitales externos masculinos normales en el resto. Las formas graves de disgenesia gonadal 46,XY también pueden dar lugar a estructuras müllerianas persistentes debido a la alteración del desarrollo de las células de Sertoli y a la liberación de AMH. En algunos casos, está presente un hemiútero si la liberación de AMH se afecta solo en un lado (el mismo lado del hemiútero); pero, en estos casos, la androgenización de los genitales externos también suele verse afectada, de modo que estos niños se presentan con genitales atípicos. Por el contrario, los defectos confinados a la esteroidogénesis de la célula de Leydig en TDS 46,XY no se asocian a estructuras müllerianas persistentes, porque la producción de AMH en la célula de Sertoli no se ve afectada. En los varones, un pequeño remanente mülleriano persiste en ocasiones como un apéndice testicular o como un utrículo prostático o remanente utricular.

La inhibina B también es miembro de la superfamilia TGF- β y ejerce una retroalimentación negativa sobre la secreción de la hormona estimulante del folículo (FSH) de la hipófisis (pero no la secreción de la hormona luteinizante [LH]), pero no está claro si la inhibina B tiene alguna función local durante el desarrollo de los testículos.

Células de Leydig fetales y esteroidogénesis. Las células de Leydig fetales se desarrollan dentro del intersticio del testículo en desarrollo a partir de células precursoras comunes. Se observa un importante aumento de los genes esteroidógenos en torno a los 53-57 ddc, seguido de la síntesis y secreción de andrógenos (v. fig. 24.1).^{12,126} Entre las 14 y las 18 semanas de gestación se produce una expansión de las células de Leydig fetales, lo cual aumenta la secreción de testosterona a las 16 semanas, aproximadamente.^{126,127} La esteroidogénesis de las células de Leydig fetales se estimula por la gonadotropina coriónica humana

(hCG) de la placenta durante el primer trimestre de embarazo, pero el sistema hipotalámico y gonadótropo en desarrollo produce cantidades importantes de LH a partir de las 16-20 semanas de gestación.^{128,129}

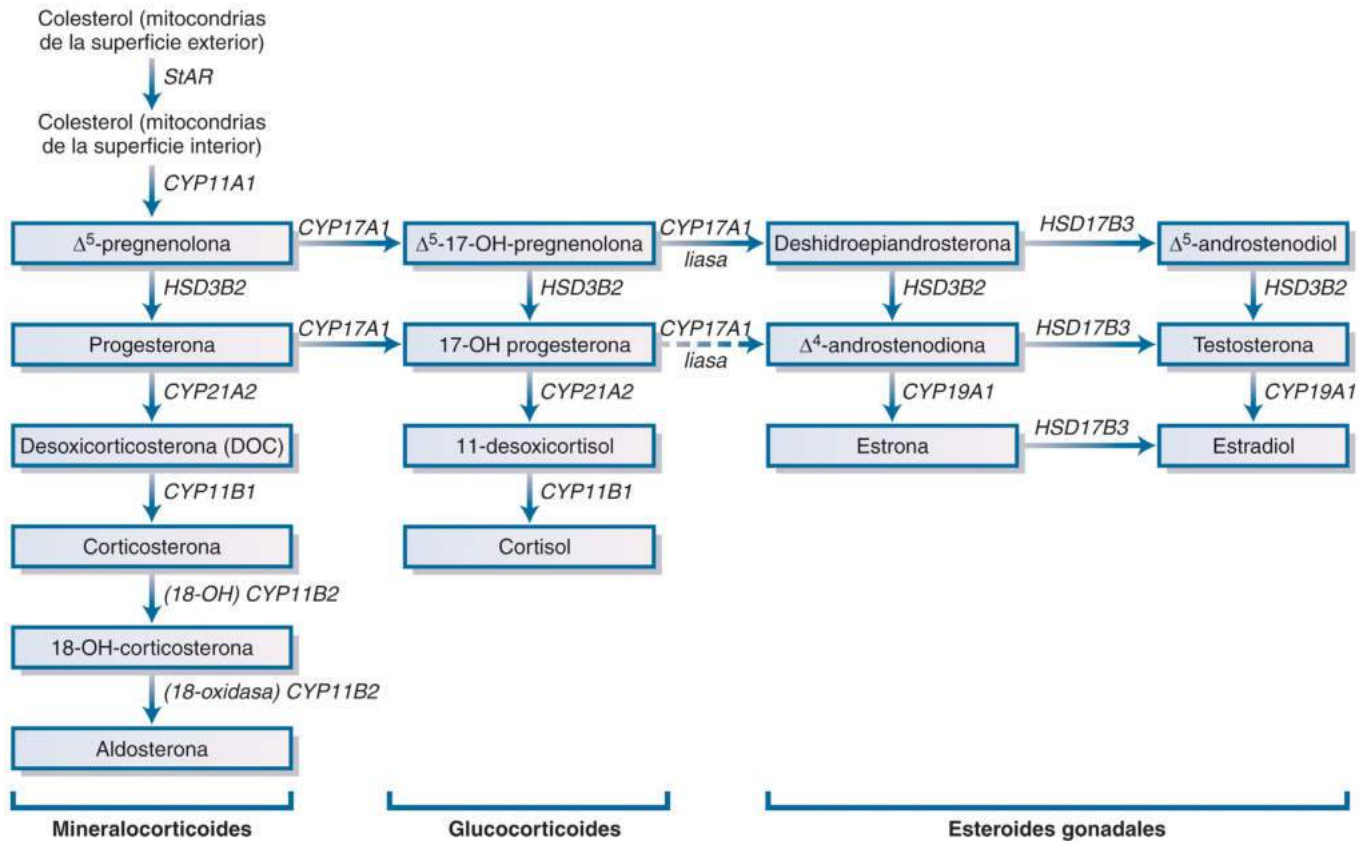
Las vías de la esteroidogénesis testicular se muestran en la figura 24.11 y se superponen ampliamente con las vías de la esteroidogénesis suprarrenal (v. capítulo 15). La función de cada enzima individual se examina en relación con los defectos esteroidógenos individuales más adelante en este capítulo y en varias excelentes revisiones.¹³⁰ En resumen, el colesterol es absorbido en las células de Leydig por los receptores de lipoproteínas de baja densidad o de lipoproteínas de alta densidad, o es generado *de novo* por las vías de síntesis de colesterol o a partir de ésteres de colesterol. La estimulación del receptor LH/hCG aumenta la capacidad de la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR) para facilitar el movimiento del colesterol desde la membrana mitocondrial exterior a la interior.¹³¹ El primer paso, y el que limita la velocidad de la síntesis de hormonas esteroides, implica tres reacciones distintas: 20 α -hidroxilación, 22-hidroxilación y escisión de la cadena lateral del colesterol para generar pregnenolona y ácido isocaproico. Estos pasos son catalizados por una sola enzima, P450_{sc} (CYP11A1).

La pregnenolona se convierte en progesterona por la enzima microsómica 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (3 β HSD2), o puede someterse a la 17 α -hidroxilación por P450_{c17} (CYP17) para producir 17-hidroxipregnenolona. CYP17 también tiene actividad 17,20 liasa, que puede romper el enlace de carbono C17,20 de la 17-hidroxipregnenolona para generar deshidroepiandrosterona (DHEA). Esta actividad de 17,20 liasa se ve favorecida por la presencia de sustratos Δ^5 (p. ej., 17-hidroxipregnenolona), socios redox, como la P450 oxidorreductasa (POR) y el citocromo *b*₅, y la fosforilación serina de CYP17. Estas reacciones se ven facilitadas por la relativa abundancia de estos factores en las células de Leydig en los seres humanos, y la principal vía de producción de andrógenos es a través de la conversión de 17-hidroxipregnenolona en DHEA, en lugar de a través de la conversión de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en androstenodiona.¹³² La producción posterior de testosterona puede producirse mediante la conversión de DHEA en androstenodiona por 3 β HSD2, seguida de la acción de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de 17 β HSD3 para generar testosterona, o mediante el metabolito intermedio androstenodiol (v. fig. 24.11).

La testosterona se convierte en dihidrotestosterona (DHT) por medio de la 5 α -reductasa de tipo 2 en los tejidos periféricos. La acción de alta afinidad de la DHT en el receptor de andrógenos da lugar a la androgenización de los genitales externos. En estudios basados en el fenotipo de pacientes con deficiencia de POR y en el feto del ualabí de Tammar se ha propuesto que puede existir una vía alternativa para la producción de DHT en el testículo fetal humano (v. «Deficiencia de P450 oxidorreductasa»): la denominada vía de puerta trasera (fig. 24.12).^{133,134}

La producción local de testosterona estabiliza las estructuras de Wolff como el epidídimo, el conducto deferente y la vesícula seminal, mientras que el potente metabolito DHT induce la androgenización de los genitales externos y el seno urogenital (fig. 24.13). En el varón, el seno urogenital da origen a la próstata y a la uretra prostática, el tubérculo genital se desarrolla en el glande del pene, los pliegues urogenitales (uretrales) se fusionan para formar el cuerpo del pene y las tumefacciones urogenitales (labioscrotales) se fusionan para formar el escroto (figs. 24.14 y 24.15).¹³⁵

La testosterona y la DHT median sus efectos a través del receptor de andrógenos (AR). El AR es un miembro de la superfamilia de factores de transcripción de receptores nucleares dependientes de ligandos codificados por un gen (*AR*, también conocido como *NR3C4*) en el cromosoma X (Xq11-q12).¹³⁶ Al igual que otros receptores nucleares, contiene un dominio central de unión al ADN (DBD) altamente conservado y un dominio de unión al ligando C-terminal (LBD) (fig. 24.16). Además, el AR contiene únicamente un dominio N-terminal extendido (NTD) que incluye repeticiones de poliglutamina (CAG) y poliglicina (GGN), que pueden variar en número; la longi-



• **Figura 24.11** El diagrama esquemático muestra las vías de biosíntesis de los esteroides que conducen a la producción de andrógenos en los testículos. En los seres humanos, la principal vía de producción de andrógenos es la conversión de la 17-hidroxipregnenolona en deshidroepiandrosterona (DHEA), más que la conversión de 17-hidroxiprogesterona en androstenodiona. La posterior biosíntesis de testosterona ocurre mediante la conversión de DHEA en androstenodiona (mediante la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 [3 β HSD2]), seguida por las acciones de la 17 α -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 (17 β HSD3) para generar testosterona o mediante el metabolito intermedio androstenodiol. Durante el desarrollo del sexo masculino, la testosterona sufre la conversión local a dihidrotestosterona por medio de la 5 α -reductasa de tipo 2 (*no se muestra*). La acción de alta afinidad de la dihidrotestosterona sobre el receptor de andrógenos da lugar a la androgenización de los genitales externos. Las vías responsables de la síntesis de mineralocorticoides y glucocorticoides se encuentran en la glándula suprarrenal. En los testículos fetales pueden existir vías adicionales o alternativas para la producción de dihidrotestosterona.

tud de estas repeticiones puede modular la actividad del AR, con un mayor estiramiento de las repeticiones asociado a la disminución de la actividad del AR.

El DBD contiene residuos de cisteína que coordinan los átomos de cinc para formar dos dedos de cinc, el primero de los cuales contiene una caja P que entra en el surco principal del ADN para formar contactos específicos del par de bases que son idénticos para todos los receptores de esteroides clásicos. El segundo dedo de cinc que contiene la caja D participa en las interacciones proteína-proteína y estabiliza la unidad para la dimerización del receptor. Esta unión requiere el reconocimiento preferente de los elementos de respuesta a los andrógenos (ARE) compuestos por una repetición invertida de las secuencias de ADN relacionadas con 5'-AGAACA-3'.¹³⁷

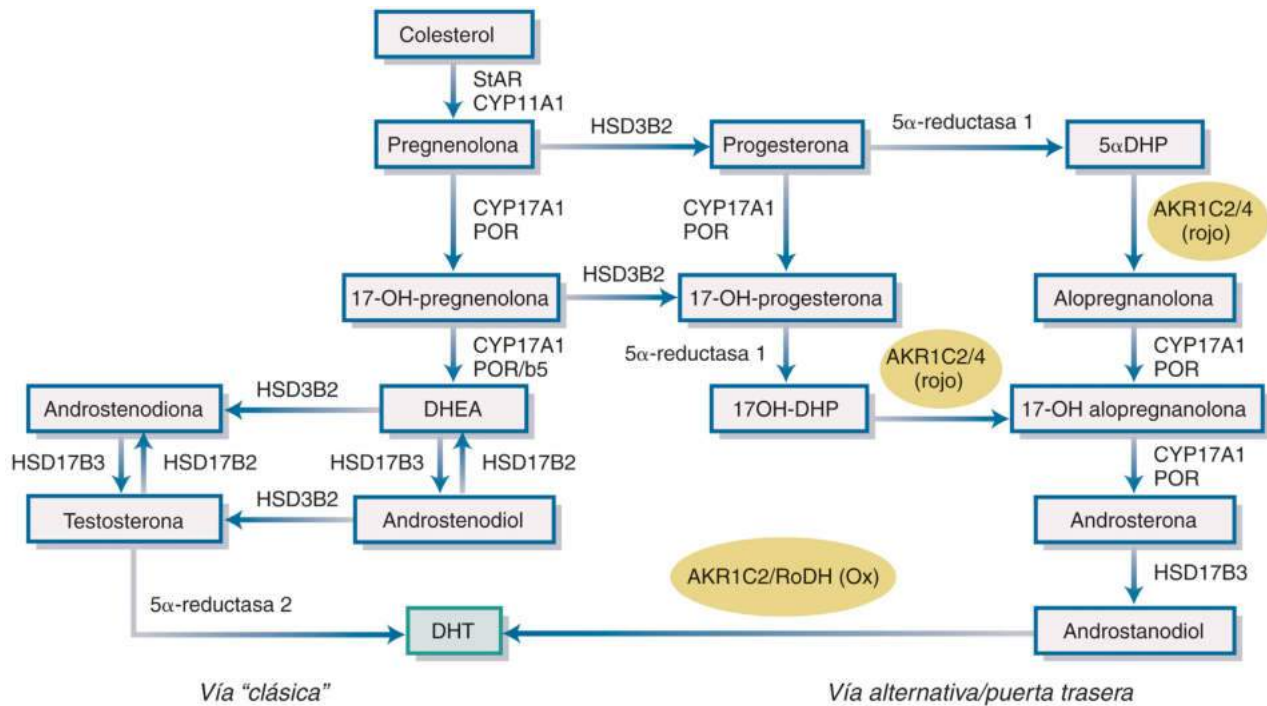
El AR en estado no ligado se encuentra en el citoplasma y forma un complejo con proteínas del choque térmico, como HSP70 y HSP90, y proteínas cochaperonas, como FKBP4 (también llamada FKBP52). La unión del ligando a su receptor da lugar a la disociación de estos complejos para permitir la translocación del AR al núcleo, donde se une a las secuencias objetivo de ADN como homodímero.

La estructura cristalina del AR LBD unido a los andrógenos naturales y sintéticos se muestra en la [figura 24.16C](#). La hélice 12, en presencia del ligando, experimenta un cambio conformacional para

doblarse encima del bolsillo hidrófobo del ligando para capturar el ligando, disminuyendo así la tasa de disociación ligando-receptor. Este efecto de atrapamiento por la hélice 12 permite el reclutamiento de coactivadores transcripcionales.

La activación de la transcripción implica la función de activación del motivo 1 (AF1) en el NTD y la función de activación del motivo 2 (AF2) en el LBD. La AF1 es independiente del ligando, mientras que la AF2 es dependiente del ligando e interactúa con los coactivadores del receptor de esteroides p160 como NCOA1, NCOA2 y NCOA3.¹³⁸ Una característica relativamente única de la AR es la interacción entre los dominios N-terminal y C-terminal (interacción N-C). En presencia de sus ligandos fisiológicos primarios, la testosterona y la DHT, el AR recluta diversos correguladores que cooperan en la activación de la transcripción de los genes regulados por los andrógenos (v. [fig. 24.16](#)). Las secuencias N-terminales que comprenden los residuos de aminoácidos 23 a 27 (FQNLF) y los residuos 435 a 439 (WHTLF) participan en la interacción N-C del AR para estabilizar el AR y retardar la disociación del ligando. La modulación ulterior de la función del AR se produce postranslacionalmente mediante procesos como la fosforilación y la sumoilación.

La acción del AR se modula aún más por la interacción con proteínas correguladoras que funcionan como coactivadores o correpre-



• **Figura 24.12** Vías clásica y alternativa (puerta trasera) de la síntesis de dihidrotestosterona (DHT). La vía clásica que conduce a la síntesis de DHT se muestra a la izquierda. La vía alternativa que podría estar implicada en la síntesis de DHT se muestra a la derecha. La vía alternativa implica la acción de otras enzimas: 5α-reductasa de tipo 1 (5α-reductasa 1, codificada por *SRD5A1*), AKR1C2 (3α-reductasa, tipo 3) y posiblemente AKR1C4 (3α-reductasa, tipo 1), y RoDH (3-hidroxiépimerasa, codificada por *HSD17B6*). DHEA, deshidroepiandrosterona; DHP, dihidroprogesterona; HSD, hidroxisteroide deshidrogenasa; POR, P450 oxidorreductasa; StAR, proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda. (Tomado de Flück CE, Meyer-Böni M, Pandey AV, et al. Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation. *Am J Hum Genet.* 2011;89:201–218.)

sos.¹³⁸ Los cambios inducidos por los agonistas en la organización de LBD permiten el reclutamiento de coactivadores a través de sus motivos LXXLL.¹³⁹ El AR muestra una preferencia selectiva por los correguladores ARA70, ARA55 y ARA54, que contienen motivos FXXLF relacionados con los mencionados residuos de aminoácidos en el N-terminal.

Se sabe relativamente poco acerca de los objetivos de los AR en las estructuras de Wolff en desarrollo (que responden a la testosterona) y en los principales tejidos objetivo, como los genitales externos en desarrollo (que responden a la DHT). Los estudios realizados en ratones han revelado una serie de factores necesarios para el desarrollo de los conductos de Wolff (p. ej., *Gdf7*, *Bmps4*, *Bmps7*, *Bmps8a*, *Bmps8b*, *Hoxa10* y *Hoxa11*) y para el crecimiento del tubérculo genital (p. ej., *Fgfs*, *Shh*, *Wnt*, *Hoxa13*, *Hoxd13*, *Bmp/noggin* y señalización de efrina). El deterioro de la acción de los andrógenos se produce en varias condiciones sindrómicas y refleja defectos en los genes que median la capacidad de respuesta del tejido diana y el crecimiento del tubérculo genital (p. ej., *HOXA10* o *HOXA13*).

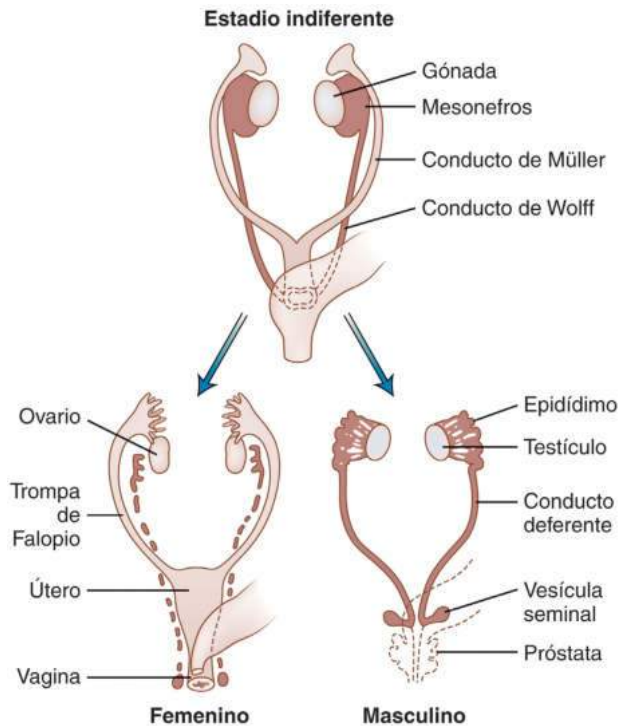
Descenso testicular. El descenso testicular es un proceso de dos etapas que comienza a las 8 semanas de gestación y suele completarse a mediados del tercer trimestre.¹⁴⁰ La etapa transabdominal inicial del descenso testicular (8-15 semanas) implica la contracción y el engrosamiento del gubernáculo y la degeneración del ligamento suspensorio craneal. Esta etapa está mediada por el propio testículo después de la secreción de factores como la insulina 3 (INSL3, un factor similar a relaxina) y su receptor acoplado a la proteína G, GREAT (también llamado LGR8 o RXFP2).¹⁴¹ La siguiente fase transinguinal (o inguinoescrotal) de descenso testicular (25-35 semanas) está dirigida principalmente por los andrógenos. El nervio genitofemoral y su neuro-

transmisor, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), también han sido implicados en este proceso.

Desarrollo testicular posterior. Durante el segundo y el tercer trimestres, los testículos muestran varios cambios morfológicos distintos, incluida la reducción de la masa de células de Leydig fetales, y el alargamiento y enrollamiento de los cordones seminíferos. No hay un desarrollo posterior significativo de las células germinales durante este tiempo, y los cordones seminíferos no se canalizan hasta más tarde en la infancia. Sin embargo, ciertas alteraciones del desarrollo afectan a los testículos en esta etapa. Por ejemplo, el síndrome de regresión testicular (también llamado síndrome del testículo desaparecido o ausente) es muy probablemente un acontecimiento fetal tardío, porque los niños con esta condición tienen una adecuada androgenización y no tienen estructuras müllerianas, lo que indica una función testicular normal en las primeras etapas de la gestación (v. «Anorquia y criptorquidia»).

Diferenciación sexual femenina

Los procesos de diferenciación sexual femenina no implican cambios morfológicos significativos en los genitales externos. Las estructuras müllerianas persisten para formar las trompas de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina (v. fig. 24.13). El desarrollo normal del útero en los ratones se produce incluso en ausencia del ovario y requiere una serie de factores para el desarrollo del útero (p. ej., *Pax2*, *Lim1*, *Emx2*, *Wnt4/lp*, *Hoxa13*) y la diferenciación (p. ej., *Wnt7a*, *Hoxa10*, *Hoxa11*, *Hoxa13* y receptores de progesterona y de estrógeno).¹⁴² La falta de producción local de testosterona conduce a la degeneración de las estructuras de Wolff. El seno urogenital se desarrolla en la uretra y la porción inferior de la vagina, que, en ausencia de testosterona, se separan por la placa vaginal, dando lugar a dos orificios separados



• **Figura 24.13** Diferenciación embrionaria de los conductos genitales femeninos y masculinos desde el tejido primordial de Wolff y Müller antes del descenso de los testículos en el escroto. En las mujeres, las estructuras müllerianas persisten para formar las trompas de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina. La parte inferior de la vagina y la uretra se derivan del seno urogenital. En los hombres, las estructuras de Wolff evolucionan en los epidídimos, conductos deferentes y las vesículas seminales, mientras que la próstata y la uretra prostática derivan del seno urogenital. En algunos casos, puede persistir un pequeño remanente mülleriano en los hombres como un anejo testicular.

para estas estructuras. El tubérculo genital se desarrolla en el clítoris, los pliegues urogenitales (uretral) forman los labios menores y las tumefacciones urogenitales (labioescrotales) forman los labios mayores (v. figs. 24.13 y 24.14).

A diferencia de los testículos, el ovario en desarrollo no expresa receptores de FSH o LH/hCG hasta después de 16 semanas de gestación. A las 20 semanas de gestación aproximadamente, las concentraciones plasmáticas de FSH alcanzan un pico y se forman los primeros folículos primarios.¹²⁹ A las 25 semanas de gestación, el ovario ha desarrollado características morfológicas definitivas. La foliculogenia puede proceder, y en el tercer trimestre se han desarrollado unos pocos folículos de De Graaf.⁸ Aunque algunos estudios han propuesto que el ovario fetal temprano puede producir esteroides y expresar aromatasas, es probable que la cantidad de estrógeno secretada por el ovario en desarrollo sea insignificante en comparación con la síntesis de estrógeno de la placenta, y la producción de estrógeno ovárico no parece tener efectos significativos en el desarrollo sexual hasta el momento de la pubertad.¹⁶

Varias situaciones afectan al desarrollo sexual 46,XX en el útero. La exposición del feto a los andrógenos da lugar a la androgenización de los genitales externos. La concentración local de testosterona no suele ser suficiente para estabilizar las estructuras de Wolff, porque los andrógenos suelen ser de origen suprarrenal. Lo más frecuente es que la androgenización del feto 46,XX sea el resultado de trastornos de la esteroideogénesis suprarrenal (p. ej., deficiencia de 21-hidroxilasa [CYP21], 11 β -hidroxilasa, POR o 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa). Entre las causas poco frecuentes de androgenización se encuentran la deficiencia de aromatasas (placentaria), la resistencia a los glucocorticoides, TDS

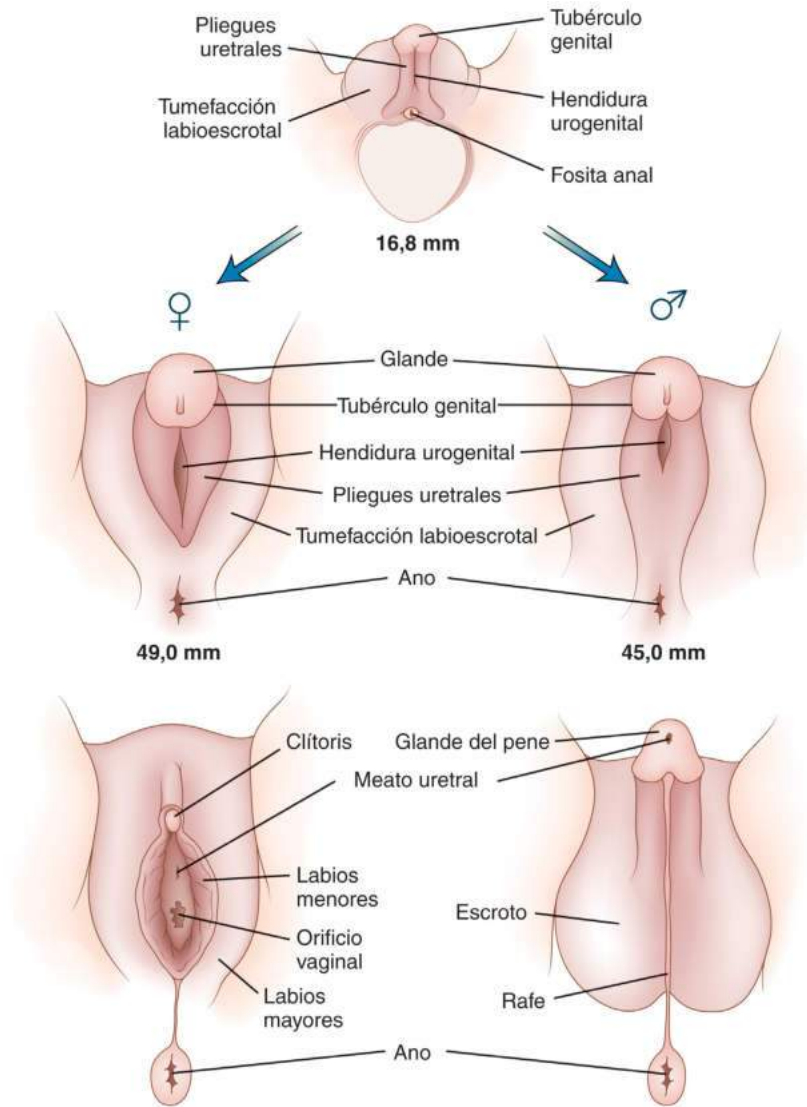
testicular y ovotesticular, y tumores virilizantes maternos (p. ej., el luteoma del embarazo). Con la excepción del TDS testicular/ovotesticular, estas condiciones dan lugar a la exposición a andrógenos, pero no a la AMH, por lo que normalmente hay un útero presente. Se ha propuesto la exposición a ciertos agentes químicos durante el embarazo como causa de la androgenización fetal, pero hay pocos datos. Para otras anomalías del desarrollo del tracto genital femenino (p. ej., el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser [MRKH]), véase «Trastornos del desarrollo sexual 46,XX».

Desarrollo psicosexual

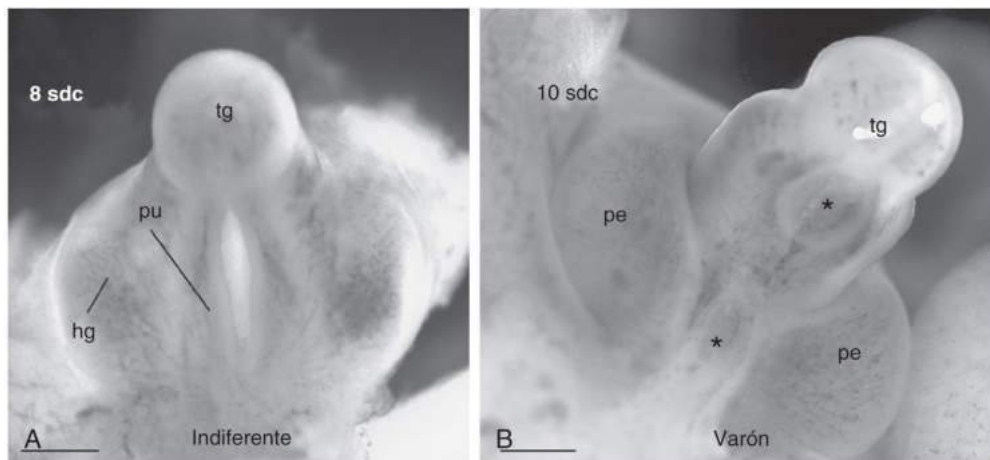
Tradicionalmente, se considera que el desarrollo psicosexual tiene varios componentes distintos (tabla 24.2). La *identidad de género* se refiere a la autoidentificación de la persona como hombre, mujer o género no binario (p. ej., intermedio de hombre y mujer, combinado de hombre y mujer o sin género). En algunas personas, la identidad de género puede ser fluida. El *rol de género* (conductas típicas de uno de los sexos) describe la expresión o representación de características y conductas psicológicas que son sexualmente dimorfas dentro de la población general, como las preferencias de los juguetes, la agresión física y la elección de actividades y ocupación. La *expresión de género* se refiere a si el aspecto exterior se ajusta más estrechamente a las normas sociales masculinas o femeninas. La *orientación sexual* se refiere a los intereses románticos y eróticos (p. ej., heterosexual, bisexual u homosexual), e incluye el comportamiento, las fantasías y las atracciones, y puede corresponder, o no, a la actividad sexual real.

En los últimos 50 años se han planteado varias teorías opuestas sobre los orígenes del desarrollo psicosexual, y se ha debatido sobre las contribuciones relativas de los cromosomas, las hormonas, la estructura cerebral y las influencias sociales y familiares en los diversos componentes. Gran parte de este trabajo se ha centrado en el estudio de los roedores y especies de primates no humanos. Por ejemplo, Young et al. demostraron por primera vez en 1959 que la exposición de cobayas a la testosterona durante la preñez provocaba una alteración del comportamiento de apareamiento de las crías hembras.¹⁴³ Estos efectos pueden ser más pronunciados durante una ventana crítica de exposición y, en los roedores y algunos primates, pueden depender en parte de la aromatización de los andrógenos a estrógenos, la disponibilidad de receptores y el entorno social.¹⁴⁴ Más recientemente, el interés se ha centrado en el papel de los genes y los cromosomas en el comportamiento sexual. Por ejemplo, los estudios de los patrones de expresión génica diferencial en el cerebro de los ratones en desarrollo han demostrado una regulación ascendente de los diferentes genes de los cromosomas X e Y en las primeras etapas de la vida embrionaria, incluso antes del inicio de una importante secreción de andrógenos por los testículos en desarrollo en los machos.¹⁴⁵ Los estudios realizados en ratones en los que se eliminó *Sry* (XYSRY⁻) o se expresó de forma transgénica (XXSRY) demostraron ciertas diferencias neuroanatómicas entre los ratones XY y XX, independientemente del desarrollo de la gónada y del estado endocrino.¹⁴⁶ Estos hallazgos indican que los factores relacionados con el complemento cromosómico tienen al menos el potencial de afectar al desarrollo psicosexual independientemente de la acción de la hormona sexual, y puede ser más apropiado un modelo que integre ambos factores.¹⁴⁷

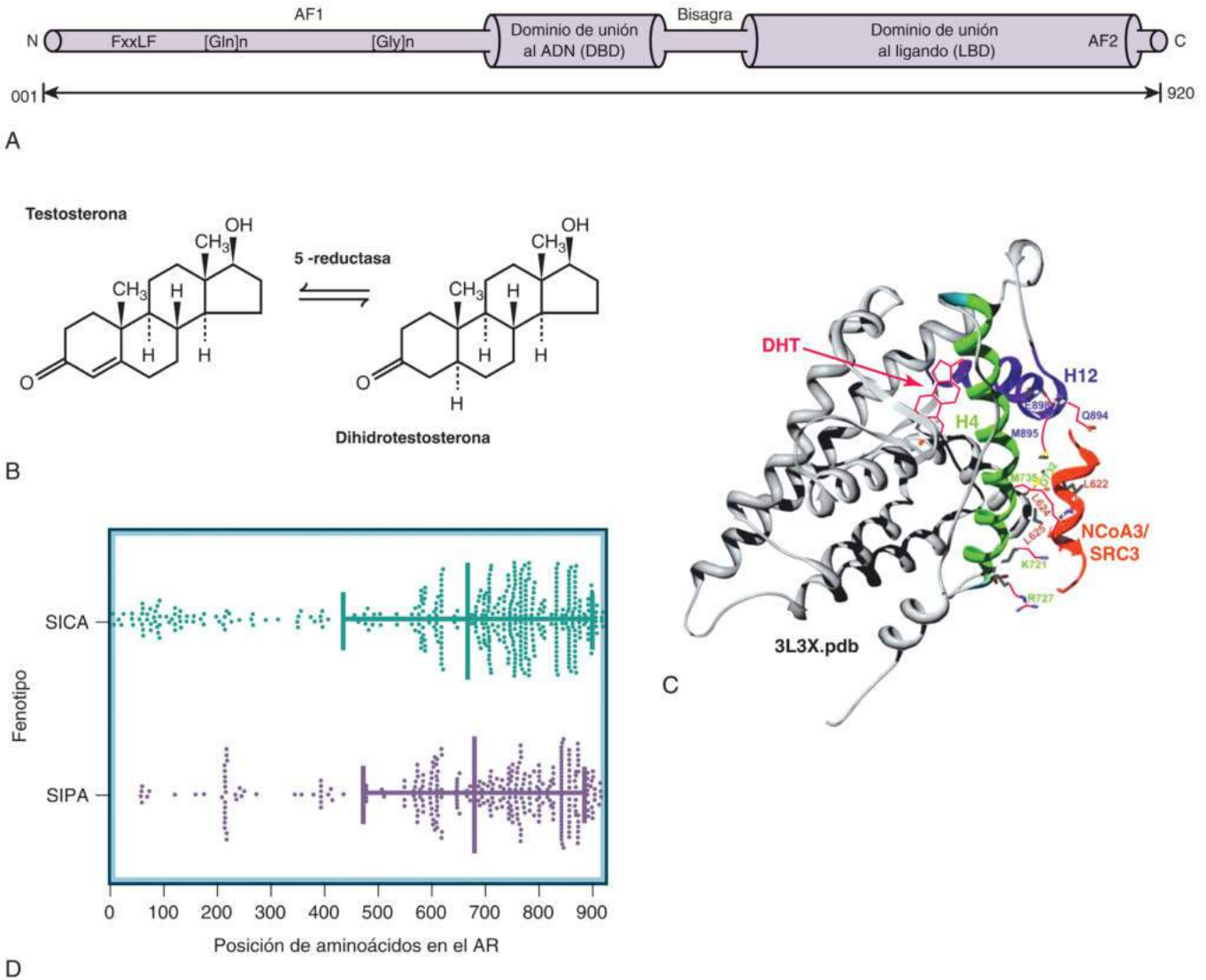
Comprender las complejas cuestiones relacionadas con el desarrollo psicosexual en los seres humanos es aún más difícil, especialmente porque la identidad de género no puede evaluarse fácilmente en especies no humanas. Durante muchos años se pensó que la identidad de género sería concordante con el sexo designado al nacer, siempre que el niño fuera criado sin ambigüedades y se instituyeran procedimientos quirúrgicos y tratamientos hormonales apropiados acordes con el género elegido. Esta teoría asumía la neutralidad psicosexual al nacer, pero ha sido cuestionada al reevaluar la posible importancia de las influencias prenatales (p. ej., endocrinas) e innatas (p. ej., cromosómicas) en el desarrollo psicosexual.^{148,149} Los datos directos para evaluar esos efectos en los seres humanos son escasos,



• **Figura 24.14** Diferenciación de los genitales externos masculinos y femeninos. (Modificado de Spaulding MH. The development of the external genitalia in the human embryo. *Contrib Embryol Carnegie Inst.* 1921;13:69–88.)



• **Figura 24.15** Diferenciación de los genitales externos masculinos en los seres humanos en las 8-10 sdc. **A.** Genitales externos humanos indiferenciados a las 8 sdc. **B.** Diferenciación de los pliegues escrotales y fusión de los pliegues uretrales (los asteriscos indican las regiones permeables a cada lado) a las 10 sdc. *hg*, hinchazón genital; *pe*, pliegues escrotales; *pu*, pliegues uretrales; *tg*, tubérculo genital. Barras de escala: 500 μ m. (Tomado de Goto M, Piper Hanley K, Marcos J, et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *J Clin Invest.* 2006;116:872–874, usado con autorización de la American Society for Clinical Investigation, Copyright 2006.)



• **Figura 24.16 A y B.** Estructura del receptor de andrógenos (AR) en consonancia con los receptores nucleares en general. El AR tiene un dominio aminoterminal ampliado, que contiene los motivos FxxLF, poliglutamina y poliglicina, que influyen en la transactivación en respuesta a la testosterona y su metabolito reducido 5 α , dihidrotestosterona. **C.** La estructura cristalina del dominio de unión al ligando (LBD) se muestra unida al ligando, DHT, paso con el que se inicia un cambio conformacional que implica la hélice 12 y permite el reclutamiento de coactivadores como NCoA3/SRC3. **D.** Se muestra la distribución de los genes de las mutaciones asociadas a SICA y SIPA (v. fig. 24.31). SICA, síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos; SIPA, síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos. (Tomado de Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, et al. Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29:569–580.)

TABLA 24.2 Componentes del desarrollo psicosexual

A término	Explicación
Identidad de género	Autoidentificación del género como masculino, femenino u otro
Expresión o papel del género	Expresión de la conducta de género estereotipada Agresión Ensayo para padres Interacciones entre compañeros y grupos Etiquetado (p. ej., «marimacho») Comportamiento de aseo
Orientación sexual	Patrón de atracción sexual y romántica

pero los estudios realizados en mujeres con síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (SICA), en las que el cariotipo es 46,XY, pero el desarrollo psicosexual es casi siempre femenino, abogan por un papel importante de los andrógenos y un papel menor de los genes del cromosoma Y solamente en el desarrollo psicosexual humano.¹⁵⁰ Sin embargo, las características de género de las personas con un cromosoma Y y un grado parcial de exposición o respuesta a los andrógenos (p. ej., el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos [SIPA], deficiencia de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa o deficiencia de 5 α -reductasa) pueden variar, y la identidad de género a largo plazo es difícil de predecir.^{151,152} Se ha propuesto que el grado de androgenización de los genitales externos puede servir de marcador de la exposición a la testosterona en el útero no solo de los genitales, sino también del cerebro. De hecho, en un estudio de personas 46,XY con SIPA se correlacionó un mayor grado de androgenización genital con el aumento de las puntuaciones en un

índice de género compuesto que incorporaba evaluaciones tanto de la identidad de género como de los comportamientos estereotipados de género, pero había una amplia variabilidad en los fenotipos más ambiguos.¹⁵³

La exposición prenatal a los andrógenos también influye en el desarrollo psicosexual de personas 46,XX.^{149,154} Las niñas con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y androgenización genital más marcada tienen más probabilidades de jugar más con los juguetes de los varones, con efectos a largo plazo evidentes en la edad adulta.¹⁵⁵ La exposición prenatal a los andrógenos también puede estar asociada a otras características psicológicas, como la orientación sexual.¹⁵⁶ Sin embargo, la asociación entre una alta exposición prenatal a los andrógenos y la identidad de género suele ser menos marcada, excepto tal vez en algunos casos de TDS (ovo)testicular y deficiencias en teoría graves de aromatasa o de 11 β -hidroxilasa.¹⁵⁷ Aunque la insatisfacción con el género (es decir, la insatisfacción con el sexo designado al nacer) es más frecuente en las personas con TDS, más del 90% de las personas 46,XX con HSC que son criadas como niñas se identifican más tarde como femeninas.^{149,158} El pequeño número de varones 46,XX con HSC se criaron generalmente como varones y se diagnosticaron tarde. Sin embargo, más personas con 46,XX con HSC y criadas como niñas pueden identificarse más tarde como varones de lo que se pensaba originalmente.^{159,160}

El entorno social y el género de la crianza también pueden desempeñar un papel en el desarrollo psicosexual. Las pruebas de esta afirmación proceden de series de casos de personas 46,XY con una anatomía genital alterada, ya sea en el desarrollo (p. ej., debido a anomalías de la pared pélvica como la extrofia cloacal) o yatrógena (p. ej., ablación del pene), pero que, por lo demás, tenían una producción y una respuesta de testosterona normales.^{161,162} Históricamente, muchas de estas personas fueron criadas como niñas. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes ha demostrado que muchos siguieron identificándose como femeninos, aunque una proporción significativa se identificó como género masculino o se sintieron incómodos con una identidad de género femenino. Cabe destacar que, de los casos criados como varones, todos siguieron identificándose con género masculino al final de la adolescencia y en la edad adulta, y la práctica actual favorece la crianza de las personas 46,XY como varones.

En conjunto, estos estudios demuestran que el cariotipo, la exposición prenatal a los andrógenos y el género designado pueden influir en la identidad de género. Sin embargo, la identidad de género no puede predecirse de manera fiable a partir de ninguno de estos factores. Además, como la identidad de género, el comportamiento típico del sexo y la orientación sexual son componentes separados del desarrollo psicosexual, es importante apreciar que un interés en las relaciones del mismo sexo (en relación con el sexo de crianza) o un fuerte interés transversal en un caso con TDS no son necesariamente una indicación de una designación incorrecta del género.³

Las dificultades para evaluar la identidad de género en los niños pequeños hacen difícil saber cuándo se ha establecido, aunque se cree que comienza entre los 18 y 36 meses, y posiblemente antes.¹⁶³ Muchas de las diferencias entre los sexos en las estructuras cerebrales notificadas en la última etapa de la infancia, la pubertad o la edad adulta no se observan en la primera infancia y, por lo tanto, no son útiles para orientar la designación del sexo.^{164,165} Puede haber cierta plasticidad en el desarrollo psicosexual, como se desprende de los estudios de algunos pacientes con condiciones como la deficiencia de 5 α -reductasa y la deficiencia de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, que pueden cambiar su papel de género en la adolescencia. Además, algunas personas con TDS no encajan en un modelo binario de género. En varios países se han producido importantes cambios jurídicos para reconocerlo, como la opción de no definir el género como masculino o femenino en los pasaportes. No obstante, muchas sociedades y personas todavía tienen una visión muy binaria del género, y la libertad de expresión sigue siendo difícil para muchas personas que creen que no encajan en un modelo binario.

Desarrollo del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal en el feto

El desarrollo del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal (HHG) se describe con más detalle en el capítulo 23; aquí se revisarán los aspectos que son particularmente relevantes para el TDS.

El desarrollo hipotalámico-gonadótropo fetal se produce a partir de 6 sdc en los seres humanos y en paralelo con los procesos de determinación y diferenciación sexual. Esto implica la migración de las neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) desde la placoda olfatoria a través de la placa cribiforme al hipotálamo fetal, el desarrollo de los núcleos hipotalámicos, la formación de la adenohipófisis a partir de la bolsa de Rathke y la especificación y maduración de los gonadotropos hipofisarios que son capaces de liberar LH y FSH como parte de un eje funcional de HHG. Los defectos en estos sistemas pueden dar lugar a una serie de situaciones clínicas, como el síndrome de Kallmann, el hipogonadismo hipogonadótropo congénito aislado y la insuficiencia de gonadotropinas como parte de una deficiencia hormonal hipofisaria múltiple, que se revisa en otra parte (v. capítulos 8, 23 y 26).

En general, se piensa que la liberación pulsátil de LH y FSH no ocurre y, por lo tanto, no influye en la gónada hasta alrededor de 16 a 20 sdc, en cuya etapa se completa la fusión del pene.¹²⁹ En los fetos varones, los principales efectos de las gonadotropinas son apoyar en las últimas etapas de la esteroidogénesis testicular que intervienen en el alargamiento del pene y apoyar los aspectos transinguinales del descenso testicular. En consecuencia, los niños con insuficiencia congénita de gonadotropinas pueden tener un pene pequeño (micropene) o testículos no descendidos bilateralmente. Estos niños podrían necesitar un control de importantes características asociadas, como la agenesia renal del síndrome de Kallmann o la insuficiencia de la hormona del crecimiento o la hormona adrenocorticotropa (ACTH) (que causa hipoglucemia) en el panhipopituitarismo. Clásicamente, los niños con insuficiencia de gonadotropina hipotalámica o hipofisaria no tienen hipospadias, ya que la fusión de los pliegues uretrales se ha producido antes de las 20 semanas. Rara vez se produce hipospadias en caso de trastornos del HHG, lo que podría reflejar la pérdida de factores que influyen en el eje HHG en varios niveles.^{166,167}

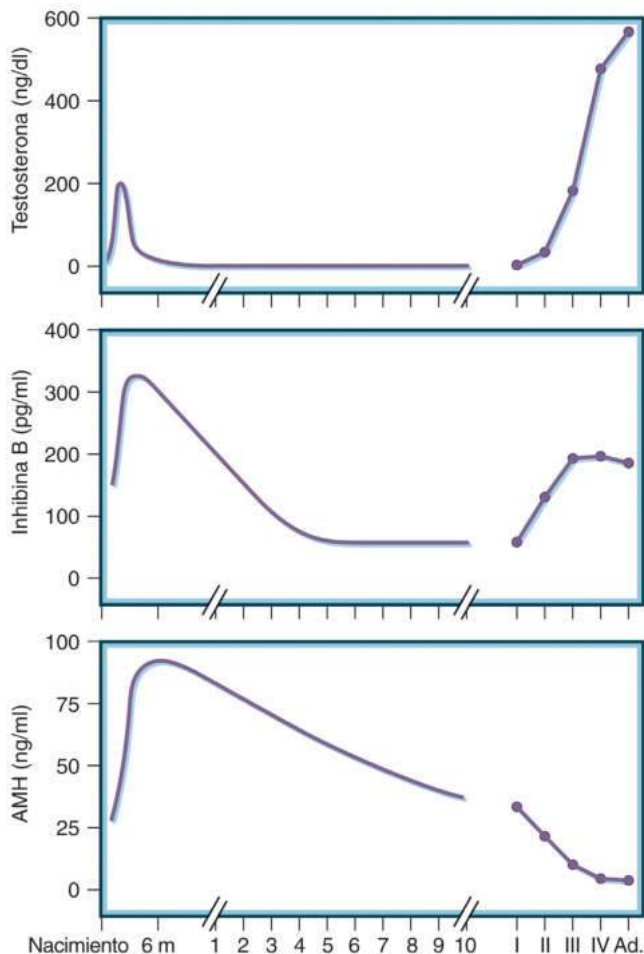
Eje hipotalámico-hipofisario-gonadal en el lactante y el niño

En el momento del nacimiento, el lactante se libera de la influencia de las hormonas maternas y placentarias y sufre una serie de cambios endocrinos diferenciados.

Cambios endocrinos posnatales en los niños

La testosterona puede detectarse al nacer, con concentraciones que caen durante los primeros días de vida. A partir de entonces, se produce una reactivación del eje HHG que da lugar a la testosterona sérica, que suele medirse a las 1 o 2 semanas de vida y alcanza su máximo nivel hacia la mitad de la pubertad, con picos entre 2 y 3 meses posteriores al nacimiento (fig. 24.17).^{168,169} Este pico de testosterona se asocia a una aceleración del crecimiento del pene y puede estar vinculado en parte a la maduración posnatal temprana de los gonocitos en los testículos.¹⁶⁹ El eje HHG se vuelve entonces relativamente quiescente desde alrededor de 6 meses de edad hasta el comienzo de la pubertad, y las concentraciones séricas de LH, FSH y testosterona son bajas durante este tiempo.

Las concentraciones de inhibina B están también elevadas en el nacimiento y en la infancia, descienden durante los primeros 2 años de vida a concentraciones bajas, pero aún detectables, y vuelven a aumentar con el inicio de la pubertad (v. fig. 24.17).^{170,171} Por el contrario, las concentraciones de AMH siguen estando elevadas desde el nacimiento hasta la infancia y solo disminuyen con el inicio de



• **Figura 24.17** Se muestran los cambios posnatales típicos de la testosterona, la hormona antimülleriana (AMH) y la inhibina B en varones normales desde el nacimiento hasta la edad adulta. Se indican los estadios de pubertad (I-IV). Conversiones: testosterona, $\text{ng/dl} \times 0,0347$ para nmol/l ; AMH, $\text{ng/ml} \times 7,14$ para pmol/l ; los intervalos pueden variar con el ensayo, por lo que solo se proporcionan valores indicativos para mostrar las tendencias a lo largo del tiempo.

la pubertad (v. fig. 24.17).^{124,125} Por consiguiente, la inhibina B y especialmente la AMH pueden ser marcadores útiles del tejido testicular activo (concretamente, las células de Sertoli) en los varones con criptorquidia, anorquia y TDS 46,XY, incluso cuando se evalúan entre los períodos de gran actividad HHG en la infancia y la pubertad. Los ensayos con INSL3 proporcionan un útil marcador adicional de la función de las células de Leydig en el futuro.^{172,173}

Cambios endocrinos posnatales en las niñas

Los primeros acontecimientos endocrinos posnatales en las niñas están menos definidos. La exposición al estrógeno placentario da lugar al desarrollo de las mamas antes del nacimiento, y puede producirse un pequeño episodio de sangrado menstrual varios días después del nacimiento a causa de la retirada de estrógenos y progesterona. Las niñas también tienen una activación discreta del eje HHG en la primera infancia, que disminuye entre 1 y 3 años de edad. Se pueden medir concentraciones detectables de estradiol (5-20 pg/ml [20-80 pmol/l]) y de inhibina B (50-200 pg/ml) en los primeros meses de vida, y se pueden encontrar concentraciones sorprendentemente altas de FSH con una marcada variabilidad interindividual durante la lactancia y la primera infancia (mediana, 3,8 UI/l ; intervalo, 1,2-18,8 UI/l [2,5-97,5%]) a los 3 meses de edad en niñas sanas a término.¹⁷⁴ A lo largo de la infancia, la FSH sigue siendo detectable, pero la LH es baja. La

AMH es muy baja hasta la pubertad. Se ha propuesto el uso de la inhibina A, producida exclusivamente por el ovario, como una prueba de tejido ovárico en el período de recién nacido en niños con posible TDS ovotesticular, pero esta hormona está por debajo de los límites de detección en muchas niñas recién nacidas a término normales, y puede ser necesaria la estimulación de la FSH para detectarla.¹⁷⁵

Trastornos (diferencias) del desarrollo sexual

Los TDS se presentan con una amplia gama de fenotipos, dependiendo de la condición subyacente y de su gravedad. Las personas con estas condiciones pueden acudir a distintos profesionales de la salud, como neonatólogos, genetistas, urólogos, ginecólogos e internistas. La presentación clásica es un lactante que nace con genitales ambiguos, pero no todas las condiciones son evidentes al nacer. Por ejemplo, un niño 46,XY con deficiencia completa de 17α -hidroxilasa/ $17,20$ -liasa puede presentarse por primera vez al inicio de la adolescencia con hipertensión y retraso de la pubertad, o una mujer joven con SICA (46,XY) puede presentarse por primera vez ante el ginecólogo con amenorrea.

En los últimos 30 años se han producido avances significativos en la comprensión de las bases moleculares del desarrollo gonadal. Se han descrito varios trastornos monogénicos que causan disgenesia gonadal en los seres humanos, y están surgiendo muchos más genes candidatos a partir de estudios en ratones. El porcentaje de pacientes con trastornos del desarrollo gonadal que puede ser diagnosticado a nivel molecular está aumentando con el uso de la secuenciación de nueva generación (NGS) de paneles de genes o exomas enteros (actualmente, alrededor del 25-40%),^{166,176-179} y puede establecerse el diagnóstico molecular de los trastornos clásicos de la esteroidogénesis en la mayoría de los casos. Definir la base exacta del TDS de un caso tiene importantes implicaciones para la designación del sexo, la predicción de la respuesta al tratamiento (p. ej., el suplemento con andrógenos), la detección de características asociadas (p. ej., la disfunción suprarrenal), la evaluación del riesgo de oncogenia, la determinación de opciones probables de fertilidad, y la provisión de asesoramiento a largo plazo para la persona y la familia. Sin embargo, los estudios de resultados a largo plazo suelen ser inadecuados, y en muchos casos no es posible aplicar un enfoque de tratamiento basado en pruebas.

Nomenclatura y clasificación de los trastornos del desarrollo sexual

El TDS ha sido definido como «situaciones congénitas en las que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico».¹ Esta definición es lo suficientemente amplia como para abarcar situaciones no endocrinas, como la extrofia cloacal, pero lo suficientemente específica como para no abarcar, por ejemplo, los trastornos de la pubertad. En la declaración de consenso que introdujo el término TDS se sugirió, además, la clasificación de los TDS según el cariotipo (tabla 24.3): variaciones de los cromosomas sexuales (TDS de cromosomas sexuales), trastornos del desarrollo de los testículos y de la síntesis y acción de los andrógenos (TDS 46,XY), y exceso de andrógenos y trastornos del desarrollo de los ovarios (TDS 46,XX). Aunque el cariotipo no define el género de una persona, la evaluación rápida del cariotipo puede ser un paso muy útil para centrar las investigaciones y empezar a asesorar a la familia sobre las posibles causas y resultados.

Trastornos de los cromosomas sexuales durante el desarrollo sexual

Las diferencias en el número de cromosomas sexuales (es decir, la aneuploidía de los cromosomas sexuales) pueden considerarse como *TDS de los cromosomas sexuales*. Entre esas condiciones figuran el síndrome de Klinefelter (47,XXY y variantes), el síndrome de Turner

TABLA 24.3 Ejemplo de un sistema de clasificación de los TDS

TDS de los cromosomas sexuales	TDS 46,XY	TDS 46,XX
A. 47,XXY (síndrome de Klinefelter) y variantes	A. Trastornos del desarrollo gonadal (testículos) Disgenesia gonadal completa o parcial (p. ej., <i>SF1/NR5A1</i> , <i>WT1</i> , <i>GATA4</i> , <i>FOG2/ZFPM2</i> , <i>CBX2</i> , <i>SRY</i> , <i>SOX9</i> , <i>SOX8</i> , <i>MAP3K1</i> , <i>ESR2/NR3A2</i> , <i>DMRT1</i> , <i>TSPYL1</i> , <i>DHH</i> , <i>SAMD9</i> , <i>ARX</i> , <i>MAMLD1/CXorf6</i>)	A. Trastornos del desarrollo gonadal (ovarios) Disgenesia gonadal TDS ovotesticular (p. ej., <i>NR5A1</i> , <i>NR2F2</i> , <i>RSP01</i>)
B. 45,X (síndrome de Turner) y variantes	TDS ovotesticular Regresión de los testículos	TDS testicular (p. ej., <i>SRY+</i> , <i>dup SOX9</i> , <i>dup SOX3</i> , <i>NR5A1</i> , <i>NR2F2</i> , <i>RSP01</i> , <i>WNT4</i>)
C. 45,X/46,XY (mosaicismo) y variantes	B. Trastornos en la síntesis o acción de los andrógenos Trastornos de la síntesis de andrógenos Mutaciones del receptor de la hormona luteinizante (LH) Síndrome de Smith-Lemli-Opitz Mutaciones de la proteína StAR Separación de la cadena lateral del colesterol (<i>CYP11A1</i>) 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (<i>HSD3B2</i>) 17α-hidroxilasa/17,20-liasa (<i>CYP17</i>) P450 oxidoreductasa (<i>POR</i>) Citocromo b ₅ (<i>CYB5A</i>) Aldocetorreductasa 1C2 (<i>AKR1C2</i>) 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (<i>HSD17B3</i>) 5α-reductasa 2 (<i>SRD5A2</i>)	B. Exceso de andrógenos Fetal 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (<i>HSD3B2</i>) 21-hidroxilasa (<i>CYP21A2</i>) P450 oxidoreductasa (<i>POR</i>) 11β-hidroxilasa (<i>CYP11B1</i>) Mutaciones de los receptores de glucocorticoides Fetoplacentaria Deficiencia de aromatasa (<i>CYP19</i>) Deficiencia de oxidoreductasa (<i>POR</i>)
D. 46,XX/46,XY (quimerismo)	Trastornos de la acción de los andrógenos Síndrome de insensibilidad a los andrógenos Fármacos y moduladores ambientales	Materna Tumores virilizantes maternos (p. ej., luteomas) Medicamentos androgénicos
	C. Otros Asociaciones sindrómicas del desarrollo genital masculino (p. ej., anomalías cloacales, Robinow, Aarskog, mano-pie-genital, terigión poplíteo) Síndrome del conducto de Müller persistente Síndrome de desaparición de los testículos Hipospadias aislado Criptorquidia (<i>INSL3</i> , <i>GREAT</i>) Influencias ambientales	C. Otros Asociaciones sindrómicas (p. ej., anomalías cloacales) Agenesia/hipoplasia mülleriana (p. ej., MKRH) Anomalías uterinas (p. ej., <i>MODY5</i>) Atresias vaginales (p. ej., McKusick-Kaufman) Adherencias labiales

CYP, isoenzima del citocromo P450; *MODY5*, diabetes del adulto de inicio en el joven, tipo 5; *MRKH*, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser; *STAR*, proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda; *TDS*, trastornos del desarrollo sexual.

(45,X y variantes), la trisomía X (47,XXX y variantes), el síndrome XYY (47,XYY y variantes), el mosaicismo 45,X/46,XY y sus variantes, y el quimerismo verdadero de los cromosomas sexuales (46,XY/46,XX) (tabla 24.4). Una línea celular 45,Y no es viable.

Puede haber genitales ambiguos al nacer si hay un cromosoma Y o un fragmento de cromosoma Y en algunas, pero no en todas, las células debido al quimerismo o mosaicismo de los cromosomas sexuales, pero el síndrome de Klinefelter (a menos que haya cuatro o más cromosomas X) y el síndrome de Turner clásico, en el que no hay material cromosómico Y, no suelen causar genitales ambiguos. En muchos casos de aneuploidía clásica de cromosomas sexuales, el diagnóstico se establece en la adolescencia o en la vida adulta durante la evaluación de los rasgos característicos, el deterioro del desarrollo de la pubertad o la infertilidad. En los capítulos correspondientes se ofrecen descripciones más detalladas de las características y el tratamiento a largo plazo de algunas de estas condiciones (p. ej., el síndrome de Turner en el capítulo 26 o el síndrome de Klinefelter en los capítulos 19 y 26).

Síndrome de Klinefelter y sus variantes

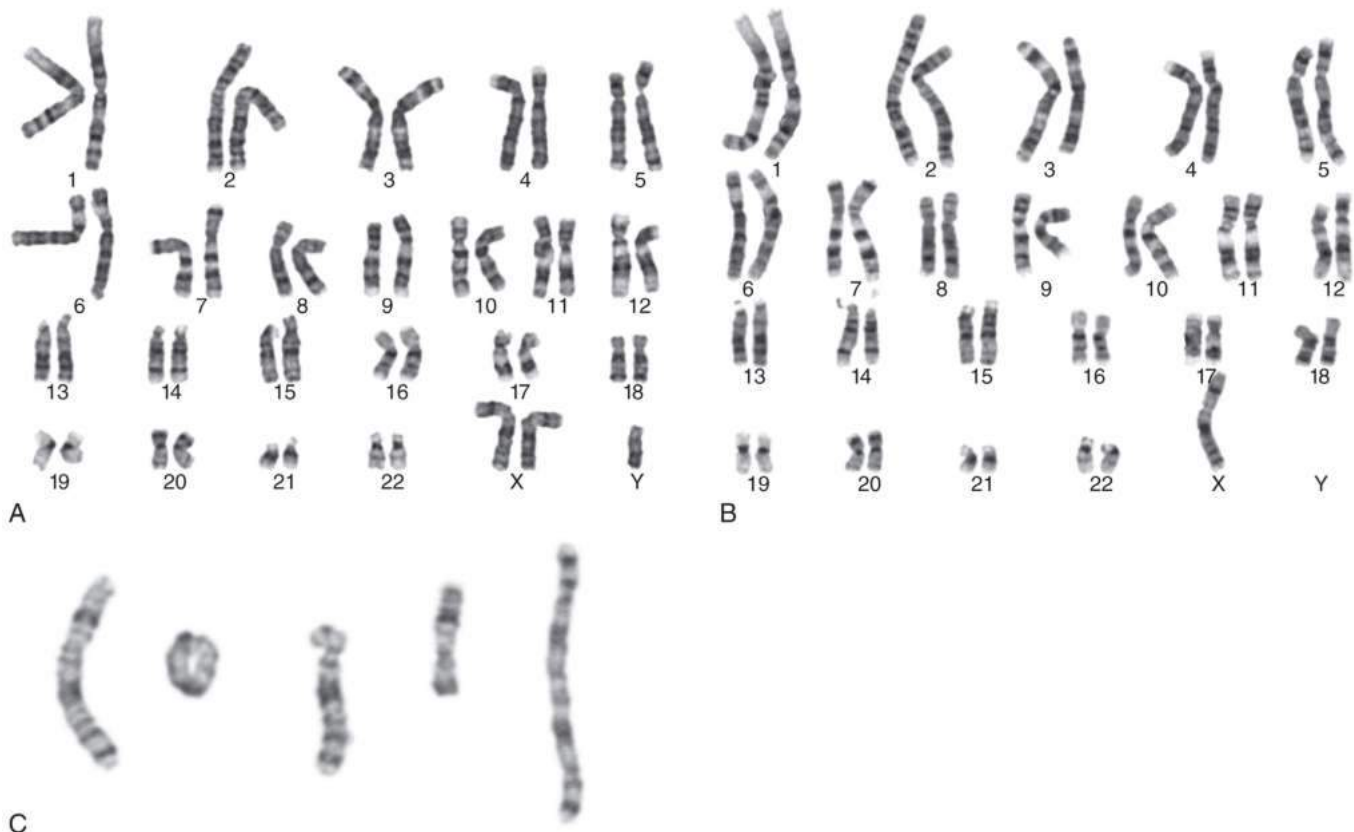
El síndrome de Klinefelter y sus variantes son las formas más frecuentes de aneuploidía de los cromosomas sexuales, con una incidencia notificada de 1 de cada 500 a 1 de cada 1.000 nacimientos de varones vivos.¹⁸⁰ Esta incidencia puede estar aumentando.¹⁸¹ La forma clásica del síndrome de Klinefelter se asocia a un cariotipo 47,XXY y está causada por la ausencia de disyunción meiótica de los cromosomas sexuales durante la gametogénesis (fig. 24.18).¹⁸ Esta anomalía se produce durante la espermatogénesis aproximadamente en el 50% de los pacientes y durante la ovogénesis o la división poscigótica aproximadamente en el 50%.¹⁸⁰ Las formas en mosaico del síndrome de Klinefelter (46,XY/47,XXY) probablemente representan la ausencia de disyunción mitótica dentro del cigoto en desarrollo y se cree que ocurren aproximadamente en el 10% de las personas con síndrome de Klinefelter. Se pueden observar otras variantes cromosómicas del síndrome de Klinefelter (p. ej., 48,XXXY).

Las características clínicas del síndrome de Klinefelter y sus variantes se resumen en la tabla 24.4.¹⁸⁰ En las situaciones más obvias, se puede

TABLA 24.4 Características clínicas de los TDS de cromosomas sexuales

Condiciones	Cariotipo	Gónada	Genitales internos	Característica
Síndrome de Klinefelter	47,XXY y variantes	Testículos hialinizados	No hay útero	Testículos pequeños, azoospermia, hipoandrogenemia; estatura alta y aumento de la longitud de las piernas; mayor incidencia de dificultades de aprendizaje, retraso del lenguaje, obesidad, tumores de mama, varices y alteración de la tolerancia a la glucosa
Síndrome de Turner	45,X y variantes	Cintilla gonadal u ovario inmaduro	Útero	<i>Infancia:</i> linfedema, tórax en coraza, cuello redondo, inserción baja del pelo; defectos cardíacos y coartación de la aorta; anomalías renales y urinarias; talla baja, cúbito valgo, uñas hipoplásicas, escoliosis; otitis media y pérdida de audición; ptosis y ambliopía; nevos; enfermedad tiroidea autoinmunitaria; dificultades de aprendizaje visoespacial <i>Edad adulta:</i> fracaso de la pubertad, amenorrea primaria; hipertensión; dilatación y disección de la raíz aórtica; pérdida de audición neurosensorial; aumento del riesgo de ECV, EII, cáncer de colon, enfermedad de la tiroides, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus, osteoporosis (obsérvese que algunas de estas alteraciones pueden estar relacionadas con la deficiencia de estrógenos)
Disgenesia gonadal mixta	45,X/46,XY y variantes	Testículos o gónada disgenética	Variable	Aumento del riesgo de tumores gonadales; baja estatura; pueden presentarse características del síndrome de Turner
TDS ovotesticular	Quimerismo 46,XX/46,XY	Testículo, ovario u ovotesticulo	Variable	Posible aumento del riesgo de tumores gonadales

ECV, enfermedad cardiovascular; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; TDS, trastornos del desarrollo sexual.



• **Figura 24.18** Cariotipos con banda G del síndrome de Klinefelter (47,XXY) (A) y del síndrome de Turner (45,X) (B). C. Cambios estructurales del cromosoma X observados en las variantes del síndrome de Turner (de izquierda a derecha): X normal; cromosoma en anillo (r[X][p22.3q22]); deleción del brazo corto (del[X][p21]); deleción del brazo largo (del[X][q21.31]); isocromosoma (i[X][q10]). (Imágenes por cortesía de Lee Grimsley y Jonathan Waters, MD, North East London Regional Cytogenetics Laboratory, Great Ormond Street Hospital NHS Trust, London, UK.)

diagnosticar a un joven debido a testículos pequeños, ginecomastia, androgenización deficiente en la pubertad, proporciones eunucoides o infertilidad. Pueden verse otras características, como las dificultades de aprendizaje, el retraso en el habla y el lenguaje, los problemas de comportamiento y la alteración del desarrollo motor, y es importante brindar el apoyo educativo temprano centrado en cualquier área específica de dificultad.^{182,183} Es probable que la detección clínica del síndrome de Klinefelter basada en el cariotipo posnatal esté sesgada hacia la detección de las personas con un fenotipo más grave, y se calcula que solo se puede diagnosticar al 25% de los varones con síndrome de Klinefelter a lo largo de su vida. Sin embargo, este patrón cambia a medida que el diagnóstico del síndrome de Klinefelter en las pruebas genéticas prenatales se vuelve cada vez más frecuente.

El desarrollo de los testículos y un fenotipo masculino en las personas con síndrome de Klinefelter proporciona importantes pruebas del papel fundamental que desempeña la presencia del cromosoma Y (en lugar del número de cromosomas X) en la determinación de los testículos y la posterior producción prenatal de andrógenos. Sin embargo, es posible que la función testicular no esté completamente intacta; el micropene y el hipospadias pueden ser las características de presentación en algunos casos, y en algunos estudios se describen concentraciones de FSH ligeramente elevadas durante la «minipubertad» posnatal junto con concentraciones de testosterona en la mitad inferior del intervalo normal.¹⁸⁴

En el período periadolescente de los pacientes con síndrome de Klinefelter se produce una elevación más previsible de las concentraciones de gonadotropinas (FSH o LH) tras la activación del eje HHG.^{185,186} Hacia la mitad de la adolescencia, las concentraciones plasmáticas de FSH aumentan en el 90% de los pacientes con síndrome de Klinefelter, y las concentraciones plasmáticas de LH aumentan en el 80%. Otros marcadores séricos de la función testicular (p. ej., la inhibina peripuberal B o la INSL3 hacia la mitad de la pubertad) suelen estar por debajo de los intervalos normales.^{173,186} Aunque la pubertad suele comenzar a una edad normal con un aumento apropiado de la testosterona en el síndrome clásico de Klinefelter, la testosterona sérica se nivela hacia la mitad de la pubertad con el aumento de gonadotropinas. En la mayoría de los adultos jóvenes, la testosterona sérica se encuentra en la mitad inferior del intervalo de referencia.^{185,187} Los testículos suelen permanecer pequeños y firmes; la mediana de su longitud y volumen es de 2,5 cm y 3 ml, pero la mayoría son menores de 3,5 cm (intervalo de 1 a 7 ml).¹⁸⁵ Los testículos suelen parecer inapropiadamente pequeños para el grado de androgenización. La concentración sérica de estradiol suele estar elevada, lo que contribuye a la ginecomastia que se observa durante la adolescencia.

La biopsia testicular no está justificada clínicamente, porque el diagnóstico puede establecerse con el cariotipo de las células de sangre periférica. Sin embargo, en los estudios en los que se ha obtenido un examen histológico testicular se describe la depleción de células germinales, la hialinización progresiva de los túbulos seminíferos y la hiperplasia de células de Leydig tras la estimulación crónica de la LH.¹⁸⁵ Las concentraciones de testosterona necesitan una cuidadosa vigilancia durante la pubertad.¹⁸⁶ Una proporción significativa de personas con síndrome de Klinefelter reciben suplementos de testosterona para inducir plenamente la pubertad y apoyar las características sexuales, la libido y la mineralización ósea en la vida adulta. Es posible que se necesite apoyo psicológico y educativo, así como atención a posibles problemas a largo plazo, como la diabetes. El tratamiento del síndrome de Klinefelter en la adolescencia y la edad adulta se revisa en el capítulo 19.

Aunque se han notificado algunos casos de fertilidad espontánea en formas de mosaico del síndrome de Klinefelter (46,XY/47,XXY), las perspectivas de fertilidad en el síndrome de Klinefelter clásico han sido históricamente escasas. En ocasiones, se pueden obtener espermatozoides en la eyaculación, y esto siempre debe evaluarse, pero la mayoría de los varones tienen azoospermia. Sin embargo, en la última década, la extracción de espermatozoides testiculares (TESE,

o micro-TESE) ha permitido recuperar espermatozoides con éxito aproximadamente en el 40-50% de los varones con síndrome de Klinefelter clásico (47,XXY) en centros especializados, independientemente de la edad, el volumen testicular o el perfil hormonal.¹⁸⁸ Las tasas de recuperación de espermatozoides también parecen ser similares en los casos con y sin tratamiento previo con testosterona.¹⁸⁹ La posterior inyección intracitoplásmica de espermatozoides (IICE) ha conducido a un embarazo con éxito y nacimiento de un feto vivo aproximadamente en el 40-50% de los casos.^{185,188} El riesgo de transmisión de la aneuploidía de los cromosomas sexuales parece ser bajo, aunque se observa un aumento de algunos otros cambios cromosómicos, y a menudo se ofrece un diagnóstico genético antes de la implantación.

Síndrome de Turner y sus variantes

El síndrome de Turner es la segunda forma más frecuente de aneuploidía de los cromosomas sexuales, con una incidencia de aproximadamente 1 de cada 2.500 nacimientos vivos en niñas.¹⁹⁰ La forma clásica del síndrome de Turner se asocia a un cariotipo 45,X, que se produce aproximadamente en la mitad de las personas con esta condición (v. fig. 24.18). Los mosaicismos del síndrome de Turner (45,X/46,XX) representan aproximadamente una cuarta parte de los pacientes, y el resto tienen anomalías estructurales del cromosoma X, como deleciones de brazo largo o corto, isocromosomas o cromosomas en anillo (v. fig. 24.18).¹⁹⁰

Una constitución cromosómica 45,X puede ser la consecuencia de la ausencia de unión o la pérdida de cromosomas durante la gametogonia en cualquiera de los padres, lo que da lugar a un espermatozoide u óvulo que carece de un cromosoma sexual. Aunque los errores en la mitosis de los cigotos normales a menudo conducen al mosaicismo, una constitución puramente 45,X puede surgir en la primera escisión de la división por desfase anafásico con pérdida de un cromosoma sexual o, con menos frecuencia, por la ausencia de disyunción mitótica con fracaso de la supervivencia de la línea celular complementaria 47,XXX o 47,YYY.¹⁷ Se calcula que el 2% de todos los cigotos tienen un cariotipo 45,X, y aproximadamente el 7% de los abortos espontáneos tienen un cariotipo 45,X, lo que hace que esta sea la anomalía cromosómica más frecuente en los seres humanos.

Las características clínicas del síndrome de Turner son muy variables, y la edad de diagnóstico es igualmente variable. Por ejemplo, un diagnóstico prenatal de síndrome de Turner puede hacerse casualmente en las pruebas genéticas prenatales o después de la detección de una mayor translucencia nucal en una ecografía fetal.¹⁹⁰ En la primera infancia, debe considerarse este diagnóstico en niñas con linfoedema, pliegues nucales, línea de pelo baja o defectos cardíacos izquierdos. El fracaso de crecimiento no explicado o los rasgos somáticos característicos (p. ej., anomalías ungueales, pecho en coraza, ángulo de porte anómalo o infecciones óticas recurrentes) apuntan al diagnóstico durante la infancia, y el síndrome de Turner debe considerarse en todas las niñas con retraso puberal o fracaso puberal asociado a hipogonadismo hipergonadótropo. Las características clínicas del síndrome de Turner se resumen en la tabla 24.4, y su diagnóstico y tratamiento se revisan en los capítulos 25 y 26. El tratamiento con hormona del crecimiento reduce la gravedad de la baja estatura. La introducción oportuna y apropiada de estrógenos es necesaria en la adolescencia para asegurar un crecimiento óptimo, la salud ósea y el desarrollo psicosocial, así como un desarrollo adecuado de las mamas y el útero, optimizando así la oportunidad de llevar a cabo un embarazo mediante la donación de óvulos en el futuro.¹⁹⁰⁻¹⁹² Sin embargo, es esencial evaluar cuidadosamente el riesgo cardiovascular antes y durante el embarazo.¹⁹³ Las mujeres con síndrome de Turner se benefician de la transición específica en la adolescencia y el seguimiento a largo plazo centrado en cuestiones como la salud cardiovascular, ósea, reproductora y auditiva.^{190,194-198}

Las chicas con el síndrome de Turner clásico muestran disgenesia ovárica. En estudios de embriones con síndrome de Turner se ha demostrado la migración normal de células germinales y el desarrollo

ovárico normal hasta el tercer mes de gestación.¹⁹⁹ Entonces se produce una apoptosis acelerada de células germinales y la consiguiente atresia de ovocitos, lo que da lugar a la degeneración progresiva del ovario en el período prenatal o posnatal. Con estos cambios gonadales, la LH y la FSH tienden a aumentar al final de la infancia, después de la activación del generador de pulso hipotalámico, y a veces incluso antes. No obstante, la síntesis de estrógenos suficiente para que la pubertad comience en la adolescencia se produce aproximadamente en el 25% de las niñas con síndrome de Turner (10% de las que tienen 45,X; 30-40% de las que tienen mosaicismo 45,X/46,XX) y la menstruación se produce aproximadamente en el 2% de los casos.^{194,200} La AMH pueden ser un marcador útil de la reserva ovárica y un factor predictivo de insuficiencia ovárica.²⁰¹ Por lo general, no se requiere una gonadectomía, salvo cuando está presente un fragmento de Y que contiene el locus *TSPY*; en tal caso, el riesgo de gonadoblastoma es mayor.²⁰²

La crioconservación de ovocitos se ha utilizado con éxito en varias mujeres con mosaicismo de Turner y es una opción de preservación de la fertilidad en mujeres jóvenes con función ovárica persistente.^{190,203} La preservación del tejido cortical ovárico es factible, pero requiere cirugía y actualmente se considera experimental. No se recomienda preservar la fertilidad de niñas menores de 12 años de manera sistemática.¹⁹⁰

El riesgo de embarazo es alto en mujeres con síndrome de Turner debido a defectos cardiovasculares y otras enfermedades asociadas, y son obligatorios la evaluación y el asesoramiento detallados antes y durante cualquier posible embarazo.^{190,203}

Mosaicismo 45,X/46,XY y variantes

Un cariotipo con mosaico 45,X/46,XY surge por desfase anafásico durante la mitosis del cigoto, aunque a veces se observan anomalías del cromosoma Y, y los reordenamientos inter cromosómicos con pérdida de material Y estructuralmente anómalo pueden ser un mecanismo común para las variantes de esta condición. Aunque la forma clásica de esta condición se asocia al mosaicismo 45,X/46,XY, pueden verse 45,X/47,YYY, 45,X/46,XY/47,YYY y otros cariotipos de mosaicos.

Se desconoce la verdadera prevalencia de esta condición (v. tabla 24.4). Dado que es más probable que las personas con mosaicismo 45,X/46,XY sean remitidas para una evaluación más detallada si tienen genitales atípicos, la mayoría de las series de pacientes que figuran en la bibliografía reflejan este sesgo; los estudios basados en cariotipos prenatales no seleccionados han demostrado que la mayoría de los niños con mosaicismo de 45,X/46,XY parecen varones.²⁰⁴⁻²⁰⁶

Los fenotipos asociados a mosaicismo 45,X/46,XY son muy variables. Las gónadas pueden desarrollarse como ovarios disgenéticos (estroma similar al de los ovarios con escasos folículos primarios) o cintillas gonadales (similares a las que se observan en el síndrome de Turner), testículos normales o disgenéticos, o, muy raramente, ovotesticulo (con componentes ováricos disgenéticos y testiculares dentro de una sola gónada).

Según el grado de actividad de las células de Leydig (si las hay), las gónadas pueden estar situadas en cualquier lugar a lo largo de la vía de descenso testicular, y es más probable que las cintillas gonadales sean intraabdominales y que los testículos bien formados estén en la región inguinoescrotal. A veces se observan marcadas diferencias en el desarrollo de las gónadas y en el aspecto histológico entre el lado derecho y el izquierdo (lo que se conoce como *disgenesia gonadal mixta*) o incluso dentro de una misma gónada.²⁰⁷

Se han notificado todos los fenotipos genitales posibles, desde genitales externos femeninos típicos o clitoromegalia leve, pasando por todas las etapas de genitales ambiguos, hasta hipospadias o genitales externos masculinos típicos.^{204,207-210} La asimetría de los genitales externos indica contundentemente un desarrollo gonadal asimétrico (es decir, disgenesia gonadal mixta).

Las estructuras müllerianas pueden estar presentes si hay ausencia o deterioro de la producción de AMH en las células de Sertoli, y estas

estructuras también suelen ser asimétricas. La presencia de un hemiútero y una trompa de Falopio en el lado de la gónada más disgenética en algunos casos de disgenesia gonadal mixta proporciona una importante evidencia de las acciones paracrinas de la AMH en el desarrollo de las estructuras müllerianas.

Los rasgos somáticos asociados a un cariotipo 45,X/46,XY también son muy variables y no siempre se correlacionan con el fenotipo gonadal.^{204,207,209,210} Aproximadamente el 40% de los niños tienen características clínicas que recuerdan al síndrome de Turner, como baja estatura, pliegues nucales, nacimiento del pelo bajo, y anomalías cardíacas y renales.²⁰⁷ En otros casos, la baja estatura puede ser la única manifestación somática. Por lo tanto, en este grupo es aplicable la vigilancia continua de las características asociadas al síndrome de Turner (p. ej., la función tiroidea, la audición y las anomalías cardíacas; v. capítulo 26).¹⁹⁰ Además, muchas familias se benefician del apoyo psicológico y educativo que puede vincularse a los servicios de especialistas.

La designación del sexo puede ser difícil en personas 45,X/46,XY, y deben considerarse varios factores, entre ellos la probable identidad de género, la apariencia genital y la anatomía urogenital, la fertilidad y las opciones reproductoras, el riesgo de malignidad gonadal y la posible necesidad de reemplazo hormonal. La recomendación de la designación del sexo debe manejarse como cualquier otra intervención, con una conversación detallada sobre los riesgos, beneficios y posibles resultados. La mayoría de los lactantes con genitales femeninos o mínimamente androgénicos se crían como mujeres, y la presencia de un útero o un hemiútero puede dejar la posibilidad de un embarazo por donación de óvulos en el futuro, aunque es difícil predecir la función futura. Además, como en el caso de las niñas con el clásico síndrome de Turner, puede haber riesgos asociados al embarazo (por donación de óvulos) debido a anomalías cardiovasculares. Se cree que las cintillas gonadales (es decir, gónadas planas y con cicatrices) y las gónadas disgenéticas plantean un riesgo importante de malignidad de las células germinales y deben ser eliminadas.^{208,210,211} Se calcula que el riesgo de tumores de células germinales en personas 45,X/TDS 46,XY es del 15 al 40%.²¹² El reemplazo de estrógenos es necesario para inducir el desarrollo de las mamas y el útero en la adolescencia, y la adición de progestágenos permite la menstruación si hay útero. El tratamiento con hormona del crecimiento se ha utilizado cuando la estatura es baja, pero no se han realizado grandes ensayos para evaluar este grupo de pacientes. Por lo general, se produce una reducción significativa del brote de crecimiento durante la pubertad, y en algunos estudios se ha propuesto que el uso de la GH desde más temprano en la infancia puede optimizar el crecimiento.^{209,213} Del mismo modo, se dispone de pocos datos sobre los resultados a largo plazo en cuanto a la identidad de género o el funcionamiento psicosexual.

Los lactantes con hipospadias suelen ser criados como varones. A veces se puede administrar testosterona para promover el crecimiento fático en la infancia, y la reparación del hipospadias se ofrece como un procedimiento en una o dos etapas, dependiendo de la gravedad del hipospadias. Se debe intentar realizar la orquiopexia como un procedimiento de una o dos etapas, porque puede haber un riesgo significativo de malignidad en estas gónadas. Debe considerarse la posibilidad de realizar una gonadectomía en el caso de las gónadas que no pueden colocarse en una posición palpable; algunos han abogado por una vigilancia estrecha, pero las imágenes no permiten detectar cambios neoplásicos tempranos en las gónadas abdominales.^{208,210,214} Las gónadas que pueden fijarse en el escroto necesitan una vigilancia cuidadosa mediante palpación/autoexploración y estudios de imágenes para detectar cambios como la microlitiasis.²¹⁴ En el momento de la orquiopexia, y en la adolescencia, la biopsia puede utilizarse para evaluar los cambios premalignos y calcular el riesgo de cáncer de células germinales. La pubertad debe ser objeto de una vigilancia cuidadosa para asegurar la producción adecuada de testosterona endógena. La mayoría de los chicos entran en la pubertad de forma espontánea, pero algunos desarrollan una insuficiencia androgénica que requiere

un suplemento de testosterona.²¹⁰ La reducción de la altura final es invariable, pero hay una respuesta favorable a la hormona del crecimiento en algunos chicos.²¹⁵

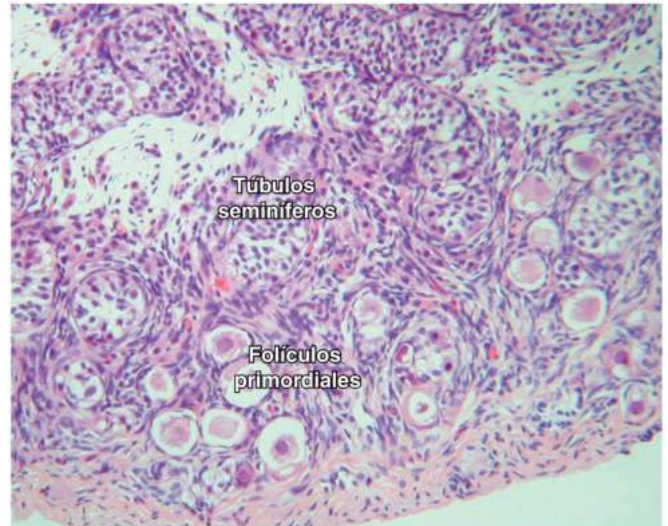
La designación del sexo y el tratamiento de un niño 45,X/46,XY con *genitales muy ambiguos* es una situación difícil para las familias y los médicos, y los datos de resultados a largo plazo para este grupo son escasos. Las personas criadas como mujeres son infértiles, generalmente no tienen útero, requieren la gonadectomía debido al riesgo de tumor y es probable que se sometan a una cirugía urogenital. Las personas criadas como varones suelen someterse a múltiples operaciones de hipospadias, pueden tener una masa corporal deficiente, son infértiles si hay gónadas disgenéticas que deben ser extraídas y a menudo son infértiles incluso si las gónadas están intactas, y su altura potencial puede estar significativamente reducida. Los datos sobre los resultados de la identidad de género son escasos; en una serie de 11 niños con disgenesia gonadal mixta criados como niñas, 6 declararon posteriormente una identidad de género masculina.²¹⁶ La evaluación detallada de cada niño es importante, y un enfoque individualizado por parte de un equipo multidisciplinario experimentado es importante para la supervisión, el tratamiento y el apoyo a largo plazo. Los datos sobre los resultados a largo plazo de estudios más amplios proporcionan una mejor orientación sobre el tratamiento de este grupo de personas en el futuro.

Un cariotipo con mosaico 45,X/46,XY también puede asociarse a un fenotipo masculino y un desarrollo aparentemente normal de los testículos. Los casos iniciales de varones de apariencia normal con cariotipo 45,X/46,XY se describieron después de examinar a los miembros de la familia como posibles donantes de trasplantes de médula ósea, pero estudios posteriores de amniocentesis demostraron que el 90% de los lactantes con un cariotipo 45,X/46,XY tienen genitales masculinos normales y testículos aparentemente normales, y que el diagnóstico después del nacimiento llega debido a su baja estatura o a su infertilidad.^{205,206,217,218} Parece existir una correlación variable entre el grado de mosaicismo en la toma de muestras de sangre periférica y el fenotipo gonadal o somático. Se aconseja vigilar la función y el crecimiento gonadales, la evaluación de los cambios premalignos de las gónadas, y el cribado cardíaco y renal en personas con fenotipo masculino típico o anomalías genitales menores, porque corren el riesgo de un crecimiento anómalo, disfunción de las células de Sertoli, cáncer de células germinales gonadales, y malformaciones cardíacas y renales.²¹⁷

Trastornos del desarrollo sexual ovotesticulares: quimerismo 46,XX/46,XY y variantes

El diagnóstico del TDS ovotesticular (anteriormente denominado hermafroditismo verdadero) requiere la presencia de tejido ovárico (que contiene folículos) y de tejido testicular en la misma gónada o en la opuesta (fig. 24.19; v. tabla 24.4). El estroma gonadal dispuesto en verticilos, similar al que se encuentra en un ovario típico, pero carente de ovocitos, es un hallazgo frecuente en una gónada disgenética o una cintilla gonadal, y no se considera prueba suficiente para designar la gónada rudimentaria como ovotesticulo.

El TDS ovotesticular es una condición poco común en EE. UU. y Europa, y se presenta en menos del 5% de los lactantes remitidos debido a genitales atípicos, pero es una causa común de genitales atípicos en Sudáfrica.^{218a} El TDS ovotesticular puede ocurrir en varios escenarios diferentes. El diagnóstico clásico es el quimerismo 46,XX/46,XY (a veces causado por doble fecundación o fusión de óvulos; v. «Sexo cromosómico»), que se encuentra aproximadamente en el 20 al 30% de los niños con ovotesticulos en nuestro centro y ocurre en todos los antecedentes ancestrales (tabla 24.5).^{219,220} Algo más prevalente es el TDS ovotesticular asociado a un cariotipo 46,XX. En una proporción de casos, esto ocurre debido a las variantes de p.Arg92 en NR5A1/SF1, a la pérdida de función RSPO1 o NR2F2/COUP-TFII, o al aumento de la expresión de SRY, SOX9 o SOX3.^{71,72,122,221,222} Cabe destacar que el TDS 46,XX ovotesticular es mucho más prevalente en los niños del África subsahariana; la etiología molecular de esto no se conoce



• **Figura 24.19** Ovotesticulo, que muestra túbulos seminíferos inmaduros recubiertos de células de Sertoli y células germinales (arriba a la izquierda) y tejido ovárico con folículos primordiales (abajo a la derecha) (tinción de hematoxilina-eosina; aumento original, $\times 400$). (Por cortesía de Neil Sebire, MD, Great Ormond Street Hospital NHS Trust, London, UK.)

TABLA 24.5 Frecuencia relativa (%) de los diferentes cariotipos en los TDS ovotesticulares (hermafroditismo verdadero)

Ubicación	46,XX/46,XY	46,XX	46,XY
América del Norte	21	72	7
Europa	41	52	7
África	—	97	—

TDS, trastornos del desarrollo sexual.

Adaptado de Krob G, Braun A, Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. *Eur J Pediatr.* 1994;153:2–10.

actualmente (v. tabla 24.5). La base molecular de estas condiciones se examinará más adelante en el apartado correspondiente (v. «Trastornos del desarrollo sexual ovotesticulares 46,XX y testiculares 46,XX»). Por último, raras veces se ha descrito la existencia de ovotesticulos en varias condiciones asociadas a disgenesia gonadal 46,XY (p. ej., MAP3K1 o SOX9), y se han descrito mujeres 46,XY fértiles.^{223–225}

A continuación se comentarán los principios básicos del tratamiento del TDS ovotesticular basado en el quimerismo 46,XX/46,XY, que son aplicables a otras formas de la condición. Sin embargo, es importante recordar que el cromosoma Y (que contiene el locus espermatógeno) es necesario para la producción potencial de espermatozoides, por lo que los niños 46,XX con ovotesticulos no serán varones fértiles.

Las pacientes con TDS ovotesticulares tienen un desarrollo gonadal asimétrico y a veces pueden clasificarse según el tipo y la ubicación de las gónadas.⁴ Hay tres formas posibles: *laterales* (20%), con un testículo en un lado y un ovario en el otro; *bilaterales* (30%), con tejido testicular y ovárico presente bilateralmente, y casos *unilaterales* (50%), con un ovotesticulo presente en un lado y un ovario o testículo en el otro. Se ha propuesto que la gónada izquierda tiene más probabilidades de desarrollarse como un ovario, mientras que la gónada derecha tiene más probabilidades de desarrollarse como un testículo. Es probable que un ovario se encuentre en su posición anatómica normal, mientras que un testículo o un ovotesticulo pueden estar en cualquier lugar a lo largo de la vía de descenso testicular y suelen encontrarse en la región inguinal.

La diferenciación del tracto genital y el desarrollo de las características sexuales secundarias varían en el TDS ovotesticular.^{226,227} La mayoría de los pacientes atendidos a edades tempranas tienen genitales ambiguos o hipospadias significativas. La criptorquidia es frecuente, pero a menudo se palpa por lo menos una gónada, por lo general en el pliegue labioescrotal o en la región inguinal, y suele estar asociado a una hernia inguinal. La diferenciación de los conductos genitales suele seguir a la de la gónada, y suele haber un hemiútero o un útero rudimentario en el lado del ovario o del ovotestículo.

El desarrollo de las mamas en el momento de la pubertad es común en el TDS ovotesticular.²²⁷ La menstruación se presenta en una proporción significativa de casos en los que hay útero, y se han descrito ovulación y embarazo en varias pacientes con cariotipo 46,XX cuando hay un ovario presente. Sin embargo, en niñas con tejido testicular puede ocurrir la androgenización progresiva, con cambios en la voz y agrandamiento del clítoris durante la adolescencia si no se trata. Las personas criadas como varones presentan a menudo hipospadias y testículos no descendidos, aunque se han notificado ovotestículos escrotales bilaterales. Estas personas pueden experimentar una importante estrogenización en el momento de la pubertad y pueden tener hematuria cíclica si hay un útero. La espermatogonia es rara y la fibrosis intersticial de los testículos es frecuente. Como se ha señalado, la fertilidad requiere genes del cromosoma Y además de *SRY*, por lo que los chicos con TDS 46,XX ovotesticulares serán infértiles.

Aunque el TDS ovotesticular es raro, el diagnóstico debe considerarse en todos los pacientes con genitales ambiguos. Un cariotipo 46,XX/46,XY hace pensar con fuerza en el diagnóstico, pero la detección de un cariotipo 46,XX o 46,XY no excluye el diagnóstico, especialmente si un lactante 46,XX tiene asimetría genital. Las imágenes pélvicas con ecografía o resonancia magnética (RM) son útiles para visualizar los genitales internos. La presencia de tejido testicular se puede detectar midiendo la testosterona basal, la AMH y la inhibina B en los primeros meses de vida, y midiendo la AMH basal a partir de entonces. El tejido ovárico es más difícil de detectar en la primera infancia, aunque el estradiol, la inhibina A y la respuesta folicular a la inyección repetida de FSH humana recombinante proporcionan información útil.¹⁷⁵ La exploración bajo anestesia y la laparoscopia aportan información más detallada sobre las estructuras internas, y la biopsia confirma el diagnóstico del TDS ovotesticular cuando se han excluido otras formas de TDS.^{228,229} Sin embargo, la biopsia no muestra en ocasiones todos los tejidos presentes en una gónada.²²⁹

El tratamiento del TDS ovotesticular depende de la edad de diagnóstico, el desarrollo genital, las estructuras internas y la capacidad reproductora. La designación de hombre o mujer puede ser apropiada para el joven lactante. Es probable que las personas con cariotipo 46,XX, poca virilización y útero tengan tejido ovárico funcional, de manera que la designación femenina es apropiada. Si la persona no desea la androgenización, el tejido testicular funcional podría eliminarse antes de la pubertad, y se vigilará al paciente en el postoperatorio midiendo las concentraciones de AMH y testosterona en el suero. Aunque todavía es experimental, se están explorando opciones para crioconservar el tejido gonadal. En teoría, los agonistas de la GnRH podrían utilizarse para retrasar temporalmente la pubertad si el joven necesita más tiempo para comprender su condición y participar en las decisiones sobre la gonadectomía (ya sea completa o parcial). Se desconoce el riesgo de transformación maligna del tejido ovárico en personas 46,XX, pero es probable que sea bajo, dada la ausencia de material del cromosoma Y.

Una designación de sexo masculino puede ser más apropiada si hay un desarrollo significativo del clítoris y tejido testicular, y las estructuras müllerianas están ausentes o muy mal formadas. Se debe brindar asesoramiento apropiado y ver la evidencia de un probable género masculino antes de considerar la extracción prepuberal de tejido ovárico dentro de un ovotestículo. Una vez más, la crioconservación del tejido gonadal puede surgir como una opción, pero es una opción experimental en

estos momentos. Si se necesita más tiempo para tomar decisiones, podría considerarse el uso experimental de los agonistas de la GnRH o los inhibidores de la aromataza. Un cirujano con experiencia podría extraer las estructuras müllerianas remanentes si hay problemas de hematuria o retención urinaria, aunque se necesita un cuidado extremo para no interrumpir el suministro de sangre a ningún testículo que se esté preservando, y a menudo no hay daños si se dejan las estructuras müllerianas intactas. El tejido testicular está bien diferenciado en el TDS 46,XX ovotesticular, por lo que se calcula que el riesgo de tumores de células germinales es bajo.²²

La identidad de género también es una consideración importante en los pacientes con TDS ovotesticular que acuden a consulta por primera vez al final de la infancia o la adolescencia debido a la androgenización en niñas o a la estrogenización en niños. En la mayoría de los casos, la identidad de género es coherente con el género de la crianza. Después de un asesoramiento apropiado, se pueden extraer la gónada discordante y el tejido disgenético para prevenir la androgenización no deseada en las niñas y la estrogenización en los niños. Es posible que se requiera un suplemento de hormonas sexuales para el desarrollo completo de la pubertad y en la vida adulta.

Trastornos del desarrollo sexual 46,XY

Los TDS 46,XY pueden clasificarse como trastornos del desarrollo de los testículos, trastornos de la síntesis de andrógenos, trastornos de la acción de los andrógenos y otras condiciones que afectan al desarrollo sexual (tabla 24.6; v. fig. 24.7).

Trastornos del desarrollo del testículo

Los trastornos del desarrollo de los testículos muestran un espectro de fenotipos y presentaciones. La *disgenesia testicular completa*, una condición a veces llamada *síndrome de Swyer*, se asocia a una completa falta de androgenización de los genitales externos y estructuras müllerianas persistentes debido a la producción insuficiente de AMH. En cambio, la *disgenesia gonadal parcial* puede estar asociada a una serie de fenotipos, que van desde la clitoromegalia a los genitales ambiguos o atípicos y al hipospadias aislado. Puede haber un útero o un remanente uterino y una vagina. Las formas sutiles de disgenesia testicular pueden presentarse con regresión testicular, un pene pequeño o infertilidad masculina en ausencia de un fenotipo genital externo.

Se han descrito varios trastornos monogénicos en pacientes con diversos grados de disgenesia testicular. En la tabla 24.6 se resumen esos factores, cuyo papel de muchos de ellos en el desarrollo se ha revisado anteriormente (v. «Determinación del testículo»). Aunque las características asociadas ayudan a orientar el análisis genético, a menudo no hay otros hallazgos, y actualmente solo se alcanza un diagnóstico genético en alrededor del 20 al 40% de las personas con disgenesia testicular 46,XY.

Trastornos de un solo gen

Factor esteroidegeno 1: NR5A1. El SF1 (codificado por *NR5A1*) es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares que regula la transcripción de al menos 30 genes implicados en el desarrollo gonadal, suprarrenal y del bazo, la esteroidogénesis y la reproducción.^{59,230} Las mutaciones de *NR5A1* fueron descritas por primera vez en dos personas 46,XY con genitales externos femeninos, estructuras müllerianas persistentes e insuficiencia suprarrenal primaria.^{65,66} La primera variante fue un cambio *de novo* heterocigótico p.Gly35Glu en la región primaria de unión al ADN de la caja P del SF1; la segunda fue una mutación homocigótica p.Arg92Gln heredada de forma recesiva en la región secundaria de unión al ADN de la caja A (fig. 24.20). Estos cambios provocaron el deterioro de la unión del ADN. La combinación de fenotipo gonadal y suprarrenal es poco frecuente, e inicialmente parecía que la alteración del SF1 sería una causa rara de TDS en los seres humanos.

TABLA 24.6 Perspectiva general de los genes importantes que intervienen en los TDS

Gen	Proteína	OMIM	Locus	Herencia	Gónada	Estructuras müllerianas	Genitales externos	Características asociadas o variantes
A. Causas de TDS 46,XY								
<i>Trastornos del desarrollo gonadal (testicular): trastornos de un solo gen</i>								
<i>WT1</i>	FT	607102	11p13	AD	Testículos disgenéticos	±	Femenino, ambiguo o hipospadias	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales (síndromes WAGR, de Denys-Drash y de Frasier)
<i>NR5A1 (SF1)</i>	FT del receptor nuclear	184757	9q33.3	AD/AR (SLD)	Testículos disgenéticos (variable)	±	Femenino, ambiguo o hipospadias	Los fenotipos más graves incluyen la insuficiencia suprarrenal primaria; los fenotipos más leves tienen una disgenesia gonadal parcial aislada, deterioro de la androgenización o ambos
<i>GATA4</i>	FT	600576	8p23.1	AD (SLD)	Testículos disgenéticos (variable)	–	Femenino, ambiguo o hipospadias/micropene	Defectos cardíacos (p. ej., defectos septales o tetralogía de Fallot)
<i>ZFPM2 (FOG2)</i>	Corregulador	603693	8q23.1	AD	Testículos disgenéticos (variable)	±	Femenino o ambiguo	Cardiopatías congénitas. Dificultades de aprendizaje y de lenguaje, trastorno del espectro autista en un caso
<i>CBX2</i>	Proteína <i>polycomb</i>	602770	17q25.3	AR	Ovario (un caso)	+	Mujer	
<i>SRY</i>	FT	480000	Yp11.3	Y	Testículos disgenéticos u ovotestículo	±	Femenino o ambiguo	
<i>SOX9</i>	FT	608160	17q24-q25	AD	Testículos disgenéticos u ovotestículo	±	Femenino o ambiguo	Displasia camptomélica (los reordenamientos 17q24 tienen un fenotipo más suave que las mutaciones puntuales)
<i>SOX8</i>	FT	605923	16p13.3	AD, <i>de novo</i>	Testículos disgenéticos (variable)	±	Femenino o ambiguo	La eliminación de 16p puede tener características adicionales
<i>MAP3K1</i>	Molécula de señalización	600982	5q11.2	AD	Testículos disgenéticos (variable)	±	Femenino, ambiguo o hipospadias/micropene	
<i>NR3A2 (ESR2)</i>	FT del receptor nuclear	601663	14q23.2	AD/AR	Testículos disgenéticos	±	Femenino o ambiguo	Variable (atresia anal, blefarofimosis, características dismórficas)
<i>DMRT1</i>	FT	602424	9p24.3	AD	Testículos disgenéticos	+	Mujer	
<i>TSPYL1</i>	¿Remodelación de la cromatina?	604714	6q22.1	AR	Testículos disgenéticos	–	Femenino o ambiguo	Muerte súbita del lactante
<i>DHH</i>	Molécula de señalización	605423	12q13.1	AR	Testículos disgenéticos, testículos (Leydig)	–	Femenino o ambiguo	Neuropatía minifascicular en varios pacientes
<i>SAMD9</i>	Represor del crecimiento	617053	7q21.2	AD, <i>de novo</i>	Testículos disgenéticos, testículos (Leydig)	–	Femenino, ambiguo o hipospadias	Síndrome MIRAGE (mielodisplasia, infecciones, restricción del crecimiento, hipoplasia suprarrenal, fenotipos genitales, enteropatía)
<i>ARX</i>	FT	300382	Xp22.13	X	Testículos disgenéticos (Leydig)	–	Ambiguos	Lisencefalia ligada al cromosoma X, epilepsia, temperatura inestable
<i>MAMLD1 (CXORF6)</i>	Se desconoce	300120	Xq28	X	Normal (disfunción de las células de Leydig)	–	Hipospadias	

(Continúa)

TABLA 24.6 Perspectiva general de los genes importantes que intervienen en los TDS (cont.)

Gen	Proteína	OMIM	Locus	Herencia	Gónada	Estructuras müllerianas	Genitales externos	Características asociadas o variantes
<i>Trastornos del desarrollo gonadal (testicular): cambios cromosómicos que implican a los principales genes candidatos⁴</i>								
<i>DMRT1</i>	FT	602424	9p24.3	Delección monosómica	Testículos disgenéticos	±	Femenino o ambiguo	Retraso mental
<i>ATRX</i>	Helicasa (¿remodelación de la cromatina?)	300032	Xq13.3	X	Testículos disgenéticos	—	Femenino, ambiguo o masculino	α-talasemia, retraso mental
<i>NROB1 (DAX1)</i>	FT del receptor nuclear	300018	Xp21.3	dupXp21	Testículos u ovarios disgenéticos	±	Femenino o ambiguo	
<i>WNT4</i>	Molécula de señalización	603490	1p36.12	dup1p35	Testículos disgenéticos	+	Ambiguos	Retraso mental
<i>Trastornos de la síntesis o acción de las hormonas</i>								
<i>DHCR7</i>	Enzima	602858	11q13.4	AR	Testículo	—	Variable	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: facies grosera, sindactilia del segundo y el tercer dedos del pie, retraso del desarrollo, anomalías cardíacas y viscerales
<i>LHCGR</i>	Receptor de la proteína G	152790	2p16.3	AR	Testículo	—	Femenino, ambiguo o micropene	Hipoplasia de células de Leydig
<i>STAR</i>	Proteína asociada a mitocondrias	600617	8p11.2	AR	Testículo	—	Femenino, ambiguo o micropene	HSC lipóide (insuficiencia suprarrenal primaria), insuficiencia puberal
<i>CYP11A1</i>	Enzima	118485	15q24.1	AR	Testículo	—	Femenino o ambiguo	HSC lipóide (insuficiencia suprarrenal primaria), insuficiencia puberal
<i>HSD3B2</i>	Enzima	201810	1p13.1	AR	Testículo	—	Ambiguos	HSC, insuficiencia suprarrenal primaria, ↑ relación Δ ⁵ :Δ ⁴
<i>CYP17A1</i>	Enzima	202110	10q24.3	AR	Testículo	—	Femenino, ambiguo o micropene	HSC, hipertensión por DOC (excepto en la deficiencia aislada de la 17,20-liasa)
<i>POR (P450 oxido-reductasa)</i>	Donante de electrones de la enzima CYP	124015	7q11.2	AR	Testículo	—	Masculino o ambiguo	Características mixtas de la deficiencia de 21-hidroxilasa, deficiencia de 17α-hidroxilasa/17,20-liasa y deficiencia de aromatasas; a veces se asocia a craneosinostosis de Antley-Bixler
<i>CYB5A</i>	Cofactor	613218	18q22.3	AR	Testículo	—	Ambiguo o hipospádico	Metahemoglobinemia
<i>AKR1C2 (AKR1C4)</i>	Enzima	600450	10p15.1	AR (¿disgenético?)	Testículo	—	Variable	
<i>HSD17B3</i>	Enzima	605573	9q22.23	AR	Testículo	—	Femenino o ambiguo	Androgenización parcial en la pubertad, ↑ proporción de androstenediona a testosterona

SRD5A2	Enzima	607306	2p23.1	AR	Testículo	–	Ambiguo o micropene	Androgenización parcial en la pubertad, ↑ proporción de testosterona a DHT	
Receptor de andrógenos (NR3C4)	FT del receptor nuclear	313700	Xq12	X	Testículo	–	Femenino, ambiguo, micropene o masculino normal	Espectro fenotípico desde el SIA completo (genitales externos femeninos) al SIA parcial (ambiguo) o genitales masculinos normales/infertilidad	
AMH	Molécula de señalización	600957	19p13.3	AR	Testículo	+	Varón normal	Síndrome del conducto de Müller persistente (SCMP)	
Receptor de AMH	Receptor transmembrana de serina/ treonina cinasa	600956	12q13.13	AR	Testículo	+	Varón normal	Genitales externos masculinos, criptorquidia bilateral	
B. Causas de TDS 46,XX									
<i>Trastornos del desarrollo gonadal (ovárico)</i>									
SRY	FT	480000	Yp11.3	Translocación	Testículos u ovotestículo	–	Masculino o ambiguo		
SOX9	FT	608160	17q24	dup17q24 o delección de la región reguladora	No determinado	–	Masculino o ambiguo		
SOX3	FT	313430	Xq27.1	Xq27 o delección de la región reguladora	Testículos (variable)	–	Varón	Características adicionales si la duplicación es grande	
NR5A1 (SF1)	FT del receptor nuclear	184757	9q33.3	AD o <i>de novo</i> (afecta al codón 92)	Testículos u ovotestículo	–	Masculino o ambiguo		
NR2F2 (COUP-TFII)	FT del receptor nuclear	107773	15q26.2	AD o <i>de novo</i>	Testículos u ovotestículo	–	Masculino o ambiguo	Defectos cardíacos, hernia diafragmática, BPES	
RSP01	Trombospondina (señalización Wnt)	609595	1p34.3	AR	Testículos u ovotestículo	–	Varón	Hiperqueratosis palmoplantar, carcinoma espinocelular	
WNT4	Señalización Wnt	611812	1p36.12	AR	Testículos u ovotestículo	–	Masculino o ambiguo	Síndrome SERKAL	
<i>Exceso de andrógenos</i>									
HSD3B2	Enzima	201810	1p13.1	AR	Ovario	+	Clitoromegalia (leve)	HSC, insuficiencia suprarrenal primaria, androgenización parcial debido al ↑ de la conversión de DHEA	

(Continúa)

TABLA 24.6 Perspectiva general de los genes importantes que intervienen en los TDS (cont.)

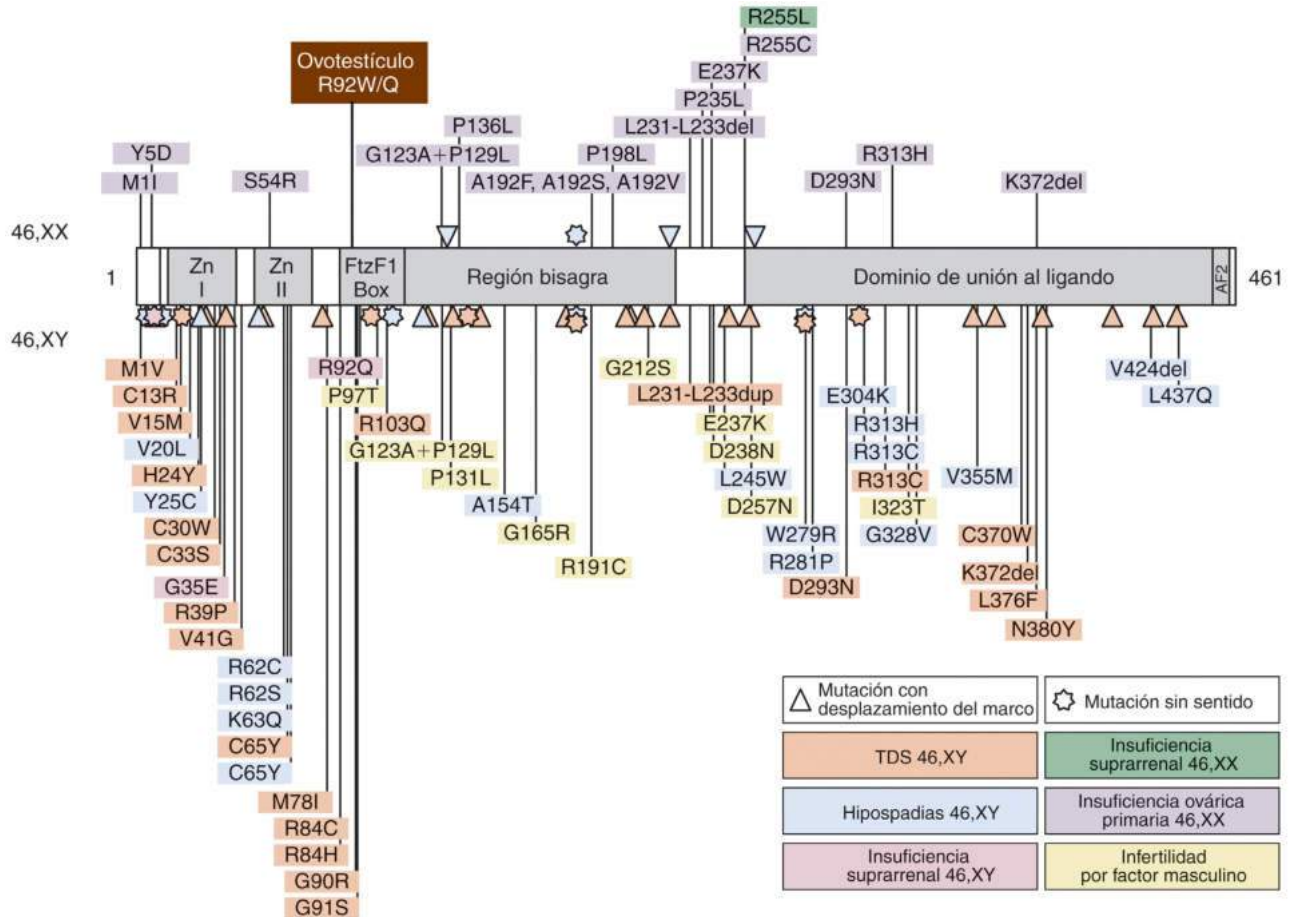
Gen	Proteína	OMIM	Locus	Herencia	Gónada	Estructuras müllerianas	Genitales externos	Características asociadas o variantes
<i>CYP21A2</i>	Enzima	201910	6p21.33	AR	Ovario	+	Ambiguo; raramente Prader V	HSC, espectro fenotípico desde formas graves de pérdida de sal asociadas a la insuficiencia suprarrenal hasta formas simples de virilización con función suprarrenal compensada, ↑ 17-OHP
<i>CYP11B1</i>	Enzima	202010	8q24.3	AR	Ovario	+	Ambiguo; raramente Prader V	HSC, hipertensión debido a ↑ 11-desoxicorticosterona
<i>POR</i> (P450 oxidoreductasa)	Donante de electrones de la enzima CYP	124015	7q11.23	AR	Ovario	+	Normal o ambiguo	Características mixtas de la deficiencia de 21-hidroxilasa, deficiencia de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa y deficiencia de aromataasa; se asocia a craneosinostosis de Antley-Bixler
<i>CYP19A1</i>	Enzima	107910	15q21.2	AR	Ovario	+	Ambiguos	Androgenización materna durante el embarazo, ausencia de desarrollo de las mamas en la pubertad, excepto en casos parciales
Receptor de glucocorticoides ^b (NR3C1)	FT del receptor nuclear	138040	5q31.3	AR	Ovario	+	Normal o ambiguo	↑ ACTH, 17-OHP, cortisol, mineralocorticoides y andrógenos; fracaso de la supresión de dexametasona

^aSe incluyen reordenamientos cromosómicos que probablemente incluyan genes clave.

^bPaciente heterocigótico para una mutación de *CYP21*.

-, ausente; +, presente; *ACTH*, hormona adrenocorticotropa; *AD*, autosómica dominante (a menudo, mutación *de novo*); *AR*, autosómica recesiva; *BPES*, síndrome de blefarísimosis-ptosis-epicanto inverso; *CYP*, enzima del citocromo P450; *DHEA*, deshidroepiandrosterona; *DHT*, dihidrotestosterona; *DLS*, dominante limitado por el sexo; *DOC*, 11-desoxicorticosterona; *FT*, factor de transcripción; *HSC*, hiperplasia suprarrenal congénita; *LHCGR*, receptor de la hormona luteinizante (LH) o de la gonadotropina coriónica humana (hCG); *17-OHP*, 17-hidroxiesteroide; *OMIM*, *Online Mendelian Inheritance in Man*; *SEFKAL*, inversión del sexo con disgenesia renal, suprarrenal y pulmonar; *SA*, síndrome de insensibilidad a los andrógenos; *TDS*, trastornos del desarrollo sexual; *WAIGR*, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental.

Adaptado de Achermann JC, Ozisik G, Meeks JJ, et al. Genetic causes of human reproductive disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2447-2454, usado con autorización. © 2002 The Endocrine Society.



• **Figura 24.20** El diagrama esquemático del factor esteroidogénico 1 (SF1) muestra los dominios y las mutaciones claves asociadas a un fenotipo gonadal. Los cambios en Gly35Glu (heterocigótico) y Arg92Gln (homocigótico) afectan a las regiones de unión al ADN de la proteína y se asocian a una intensa infraandrogenización, gónadas disgenéticas, estructuras müllerianas e insuficiencia suprarrenal primaria. Se han descrito desplazamientos del marco de lectura (*triángulos*) y mutaciones sin sentido (*estrellas*) heterocigóticas, así como mutaciones de sentido erróneo, en personas 46,XY con un espectro de trastornos de los fenotipos del desarrollo sexual (TDS) (*debajo del dibujo de la estructura*) y en mujeres con insuficiencia ovárica primaria (*encima del dibujo de la estructura*). (Tomado de Suntharalingham JP, Buonocore F, Duncan A, et al. DAX-1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) in human disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29:607–619. Basado en Lin L, Philibert P, Ferraz-de-Souza B, et al. Heterozygous missense mutations in steroidogenic factor-1 [SF1/Ad4BP, NR5A1] are associated with 46,XY disorders of sex development with normal adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:991–999, usado con autorización de la Endocrine Society, Copyright 2007.)

Sin embargo, en el último decenio ha surgido un panorama diferente, ya que se ha asociado un número cada vez mayor de mutaciones monoalélicas (heterocigóticas) sin sentido, con desplazamiento del marco de lectura y de sentido erróneo en *NR5A1* a un espectro de TDS 46,XY en personas con función suprarrenal normal (v. fig. 24.20).^{59,67,231,232} Estos cambios desembocan en una haploinsuficiencia de SF1. Se observa una gama de fenotipos, más frecuentemente la disgenesia gonadal leve y el deterioro significativo de la androgenización, en los que se encuentran alteraciones en el SF1 aproximadamente en el 15% de los casos.⁵⁹ Estas variaciones suelen surgir *de novo*, pero pueden heredarse de la madre de manera dominante y limitada por el sexo (es decir, la madre es portadora de la mutación, pero no está afectada) o incluso del padre, y ocasionalmente pueden ser autosómicas recesivas.⁶⁶ En algunas situaciones, hay antecedentes familiares de insuficiencia ovárica, y las mujeres de la familia tienen riesgo de desarrollar insuficiencia ovárica en el futuro.⁶⁸ También se ha descrito la pérdida de función de SF1 en algunos varones con hipospadias graves y testículos no descendidos (~5%), anorquia bilateral y

pene pequeño, y en varones con infertilidad (~2%).^{233–235} También se ha propuesto que los efectos oligogénicos de otros genes influyan en el fenotipo.^{236,237} Por lo tanto, la pérdida variable de la actividad SF1 se asocia principalmente a diferentes grados de disfunción testicular u ovárica en los seres humanos. Es posible que sea necesario vigilar la función suprarrenal a lo largo del tiempo, pero, en la actualidad, la insuficiencia suprarrenal no parece ser prevalente. Además, se han descrito anomalías esplénicas, que van desde la asplenia hasta la poliesplenia.^{230,238} Aunque su prevalencia en los pacientes con mutaciones de *NR5A1* no está clara, se ha recomendado evaluar la anatomía y la función del bazo por ecografía y buscar corpúsculos de Howell-Jolly en la sangre, dadas las graves consecuencias que puede tener la asplenia (funcional).²³⁸ Definir la base molecular en diferentes familias puede ser importante para asesorar especialmente sobre el posible riesgo de insuficiencia ovárica e identificar a los varones que podrían necesitar vigilancia por una posible insuficiencia androgénica o disminución de la fertilidad con la edad. Las mutaciones de *NR5A1* también dan lugar a un TDS ovotesticular (v. «Trastornos ovotesticulares del desarrollo sexual»).

Gen 1 del tumor de Wilms: WT1. *WT1* (11p13) es un factor de transcripción de cuatro dedos de cinc que se expresa en la cresta genital en desarrollo, el riñón, las gónadas y el mesotelio.⁴⁹ La proteína WT1 tiene varias isoformas diferentes que tienen funciones complejas en el desarrollo sexual, como se ha esbozado anteriormente y se muestra en la figura 24.21. Se ha confirmado el importante papel de WT1 en el desarrollo del testículo humano a través de la descripción de varias mutaciones de WT1 en pacientes con síndrome WAGR, síndrome de Denys-Drash o síndrome de Frasier.

El síndrome WAGR se debe a la supresión de una región del cromosoma 11p13.²³⁹ El fenotipo resultante es, probablemente, consecuencia de la haploinsuficiencia *WT1* junto con la pérdida de genes del desarrollo, como *PAX6*, que está implicado en el desarrollo del ojo.⁵⁵ Las anomalías renales incluyen el tumor de Wilms infantil aproximadamente en la mitad de los niños; se ha descrito agenesia renal, y la disfunción renal se presenta después de la adolescencia. Las anomalías genitourinarias suelen ser relativamente leves y consisten en criptorquidia bilateral, micropene y, en ocasiones, hipospadias. Se necesita un cuidadoso apoyo oftálmico para la aniridia o la hipoplasia de iris, y pueden desarrollarse cataratas o turbidez corneal. El retraso del desarrollo se presenta con deleciones cromosómicas más grandes, y la obesidad es una característica si la deleción es grande e incluye el gen *BDNF* (síndrome WAGRO).

El síndrome de Denys-Drash se caracteriza por disgenesia gonadal, nefropatía grave, congénita o de inicio temprano (es decir, esclerosis mesangial difusa) y predisposición al tumor de Wilms.⁵⁶ La mayoría de los pacientes 46,XY con síndrome de Denys-Drash se presentan con ambigüedad genital o hipospadias penoescrotal grave en el período neonatal, aunque se ha descrito el aspecto genital típico masculino o femenino. La presencia o ausencia de estructuras müllerianas depende del grado de disfunción de las células de Sertoli. El síndrome de Denys-Drash suele ser el resultado de mutaciones heterocigóticas puntuales *de novo* de *WT1* que tienen un efecto negativo dominante en la función de la proteína natural. Estas mutaciones puntuales suelen afectar a la región de unión del ADN (dedos de cinc) de WT1. El riesgo de insuficiencia renal de inicio temprano es alto, y el tumor de Wilms se desarrolla en los primeros años de vida. Hay un riesgo mayor de tumores de células germinales.²¹² Se ha descrito que la prevalencia de las mutaciones de *WT1* en niños con hipospadias penoescrotal y testículos no descendidos llega al 7%.²⁴⁰

El síndrome de Frasier suele ser el resultado de mutaciones heterocigóticas del sitio de empalme del donante del exón 9 de *WT1*.^{57,58} Estos cambios darán lugar al desequilibrio de la relación entre las isoformas +KTS y -KTS de WT1. El síndrome de Frasier se caracteriza por la presencia de cintillas gonadales, fenotipo femenino 46,XY con

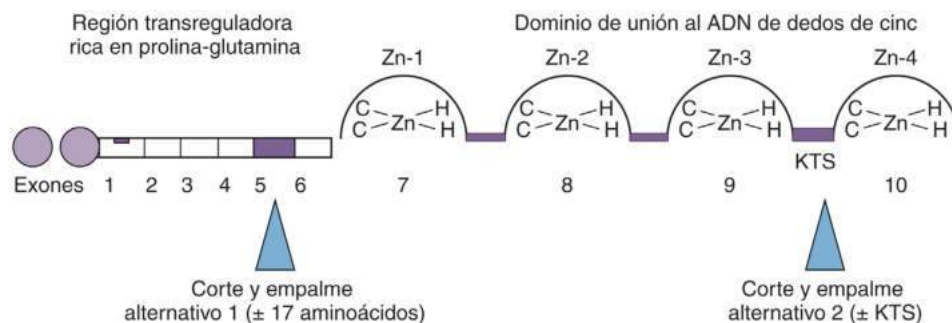
estructuras müllerianas y una nefropatía de aparición tardía (es decir, glomeruloesclerosis focal segmentaria), que suele evolucionar hacia la insuficiencia renal en el segundo decenio de vida. Hay un alto riesgo de tumores gonadales (gonadoblastoma y disgerminoma) en pacientes con síndrome de Frasier.²⁴¹ En la práctica, el síndrome de Denys-Drash y el síndrome de Frasier pueden representar un continuo de fenotipos más que afecciones distintas.²⁴² Las formas graves de estas dolencias se presentan con síndrome nefrótico congénito, mientras que se han notificado variantes más leves, por ejemplo, en un varón con hipospadias y nefropatía de inicio tardío.²⁴³ En conjunto, estos casos ponen de relieve la importancia de considerar este diagnóstico en el TDS 46,XY y de realizar un análisis de orina en busca de proteinuria en niños con TDS 46,XY. El síndrome de Meacham (es decir, TDS, defectos cardíacos y hernia diafragmática) también puede ser el resultado de cambios en *WT1*.²⁴⁴

El tratamiento de los pacientes con mutaciones de *WT1* incluye la supervisión y el tratamiento de la función renal y la evaluación del tumor de Wilms, así como la gonadectomía en las personas con síndrome de Frasier y en los pacientes con síndrome de Denys-Drash que tienen un cromosoma Y, cuando no se pueden supervisar las gónadas.²²

Proteína 4 de unión Gata: GATA4. *GATA4* es un factor de transcripción de cuatro dedos de cinc que interviene en el desarrollo temprano de los testículos y en el desarrollo del corazón. La haploinsuficiencia de *GATA4* o los cambios heterocigóticos con pérdida de función están bien establecidos en una serie de defectos cardíacos, como los defectos septales auriculares y ventriculares. Más recientemente, se ha demostrado que las mutaciones heterocigóticas de *GATA4* causan disgenesia testicular con o sin anomalías cardíacas.²⁴⁵ Estas mutaciones pueden ser transmitidas por la madre de manera dominante y limitada por el sexo. Los cambios descritos interrumpen las interacciones entre *GATA4* y su cofactor, amigo de *GATA 2* (*FOG2*, también conocido como *ZFPM2*).

Amigo de GATA2 (FOG2): ZFPM2. El *FOG2* es un corregulador clave de *GATA4*, y se han descrito mutaciones de sentido erróneo en el gen que codifica el *FOG2* (*ZFPM2*) en personas con disgenesia gonadal 46,XY.^{166,246,247} Las mutaciones puntuales afectan a las interacciones con *GATA4*, y se han descrito algunas en pacientes con defectos cardíacos, destacando la penetración variable de los fenotipos gonadales y cardíacos tras la alteración del complejo *GATA4/FOG2*.

Chromobox homólogo 2: CBX2. *Chromobox* homólogo 2 (*CBX2*) es un homólogo humano de la proteína *polycomb* M33. La deleción de su gen causa la inversión del sexo XY en los ratones. Las mutaciones con pérdida de función de *CBX2* se describieron en una niña 46,XY con útero y ovarios que fue diagnosticada por el cariotipo prenatal,



• **Figura 24.21** El diagrama esquemático muestra la estructura de WT1 y los cambios asociados al exón 5 y al exón 9 (adición de lisina, treonina y serina) en las isoformas +KTS. Muchas mutaciones puntuales asociadas al síndrome de Denys-Drash se localizan dentro de los dedos de cinc 2 y 3 (especialmente, Arg394). Las mutaciones que afectan al sitio de empalme del exón 9 están asociadas al síndrome de Frasier. (Modificado de Koziell A, Grundy R. Frasier and Denys-Drash syndromes: different disorders or part of a spectrum? *Arch Dis Child*. 1999;81:365–369, usado con autorización de BMJ Publishing Group, Copyright 1999.)

pero, en la actualidad, las variantes *CBX2* en seres humanos son poco frecuentes.⁴⁸

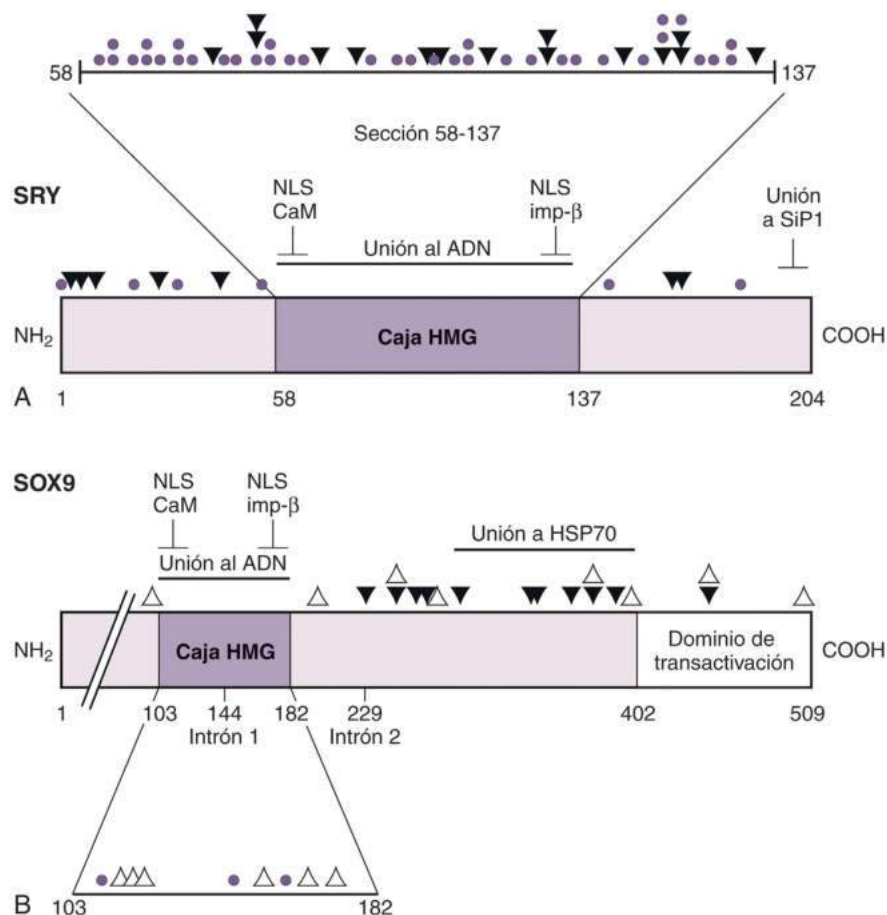
Región del cromosoma Y determinante del sexo: SRY. La secuencia de acontecimientos que condujo a la identificación de *SRY* como gen primario determinante de los testículos y las acciones de *SRY* en el desarrollo de los testículos se describieron anteriormente. *SRY* es un factor de transcripción de caja HMG de 204 aminoácidos que está codificado por un solo exón en el cromosoma Y (Yp11.3) (v. fig. 24.5).⁸⁷ El descubrimiento de mutaciones inactivadoras de *SRY* en pacientes con disgenesia gonadal 46,XY confirmó el papel clave que desempeña este factor en la determinación de los testículos en los seres humanos.³¹

El 10% de las personas con la forma completa de disgenesia gonadal 46,XY tienen mutaciones inactivas de *SRY*.⁸⁷ La mayoría de las mutaciones se producen en el dominio de unión del ADN de la caja HMG de la proteína *SRY* (fig. 24.22), una región que está implicada en la unión y la flexión del ADN.⁸⁷ Se producen mutaciones poco frecuentes en las regiones flanqueantes 5' y 3'.²⁴⁸ La caja HMG contiene al menos

dos señales de localización nuclear que se unen a la calmodulina/exportina 4 y a la importina B. Las mutaciones en estos dominios de señales de localización nuclear en la caja HMG de *SRY* dan como resultado el fracaso en el transporte de la proteína *SRY* al núcleo, y las alteraciones sutiles en la importina y la exportina nucleares conducen a la disgenesia gonadal XY.⁹⁰ La mayoría de las personas con mutaciones de *SRY* son niñas que no tienen desarrollo puberal (síndrome de Swyer). El riesgo de tumor testicular en este grupo es alto.

Caja 9 SRY: SOX9. Las mutaciones heterocigóticas del gen autosómico *SOX9* (17q24-q25) causan displasia camptomélica.^{99,100} Las características de esta afección consisten en huesos largos arqueados, escápulas hipoplásicas, pelvis deformada, 11 pares de costillas, una caja torácica pequeña, paladar hendido, macrocefalia, micrognatia, hipertelorismo, y diversos defectos cardíacos y renales. La muerte por dificultad respiratoria suele ocurrir en el período neonatal, pero se ha descrito la supervivencia a largo plazo.

SOX9 es un importante gen determinante de los testículos y es el regulador clave de la determinación distal de los testículos en *SRY*



• **Figura 24.22** Estructura de las proteínas humanas *SRY* y *SOX9* y algunas mutaciones descritas. **A.** Diagrama de *SRY*. La caja del grupo de alta movilidad (HMG) es un dominio de 80 aminoácidos que se une al ADN con señales de localización nuclear (NLS) en cada extremo, uno de los cuales se une a la calmodulina (CaM) o a la exportina 4 y el otro a la importina β ($\text{imp-}\beta$). Los últimos siete aminoácidos de *SRY* pueden unirse a cualquiera de los dominios PDZ que se encuentran en la proteína 1 que interactúa con *SRY* (SiP1). Los círculos indican mutaciones de sentido erróneo descritas en la proteína *SRY* que afectan al desarrollo testicular y se agrupan dentro de la caja HMG. Las mutaciones sin sentido y con desplazamiento del marco de lectura de *SRY* están indicadas por triángulos negros. **B.** Diagrama de *SOX9*. *SOX9* tiene una caja HMG con dos NLS, similar a *SRY*. Sin embargo, *SOX9* está codificada por tres exones, se une a la proteína del choque térmico 70 (HSP70) y tiene un dominio de transactivación en el extremo carboxiterminal, a diferencia de *SRY*. Algunas mutaciones que causan TDS 46,XY y displasia camptomélica están indicadas por los círculos (de sentido erróneo) y triángulos negros (sin sentido y con desplazamiento del marco de lectura). Las mutaciones que solo causan camptomelia o un fenotipo óseo en los varones 46,XY o que afectan a las mujeres 46,XX se indican mediante triángulos blancos.

(v. «Determinación del testículo»). De acuerdo con esta hipótesis, tres cuartas partes de los pacientes 46,XY con mutaciones heterocigóticas de *SOX9* tienen gónadas disgenéticas, pero se puede observar una amplia gama de fenotipos genitales, desde el aspecto típicamente masculino al típicamente femenino.⁸⁷ El examen histológico de las gónadas de pacientes 46,XY con genitales externos ambiguos o femeninos muestra un intervalo similar de fenotipos gonadales, con cintillas gonadales, testículos disgenéticos, ovotestículos o incluso ovarios.²²³ Las estructuras müllerianas pueden estar presentes o no, dependiendo del grado de disgenesia gonadal. Las mujeres 46,XX con mutaciones de *SOX9* tienen genitales externos normales y ovarios aparentemente normales.

El locus para la displasia camptomélica con TDS 46,XY fue mapeado en 17q24.3-q25.1 después de estudios de tres pacientes con translocaciones recíprocas equilibradas *de novo*, y se propuso *SOX9* como gen candidato basado en estudios de expresión en el ratón. Posteriormente, se han detectado en *SOX9* mutaciones de sentido erróneo, sin sentido, con desplazamiento del marco de lectura y de unión de empalme en pacientes con displasia camptomélica con o sin disgenesia gonadal.⁸⁷ Estas mutaciones suelen ser cambios heterocigóticos *de novo*. En una familia, varios hermanos se vieron afectados por el mosaicismo de línea germinal por una mutación de *SOX9* en un progenitor.²²³ El fenotipo gonadal en esta familia varió en los dos hermanos 46,XY afectados: uno de ellos tenía gónadas disgenéticas y el otro tenía ovarios normales.

El gen *SOX9* tiene tres exones y dos intrones; codifica una proteína de 509 residuos que contiene una caja HMG con una homología del 71% con la proteína SRY y un dominio de *transactivación* C-terminal (v. fig. 24.22). A diferencia de SRY, en el que la mayoría de las mutaciones se localizan dentro de la caja HMG, las mutaciones de *SOX9* se localizan en toda la proteína, con poca relación entre los dominios funcionales y el fenotipo. Las translocaciones cromosómicas que interrumpen los elementos reguladores proximales del promotor *SOX9* pueden asociarse a un fenotipo menos grave o a displasia camptomélica sin anomalías gonadales, o a un TDS 46,XY sin fenotipo óseo. Los cambios heterocigóticos que permiten la unión y la transactivación del ADN residual también pueden estar asociados a la variante acamptomélica y a TDS variable o ausente.

Caja 8 SRY: SOX8. *SOX8* (16p13.3) está estrechamente relacionado con *SRY* y *SOX9*, y se coexpresa con *NR5A1* y *SOX9* en las células de Sertoli y Leydig durante las primeras etapas de la determinación de los testículos humanos.²⁴⁹ Recientemente se han descrito deleciones y mutaciones puntuales de *SOX8* en personas con disgenesia testicular, a veces como parte de un síndrome de deleción del cromosoma 16p. También se ha encontrado un enriquecimiento de variantes raras de *SOX8* en personas con un espectro de fenotipos reproductores, incluso oligozoospermia e insuficiencia ovárica primaria.²⁴⁹

Proteína 1 cinasa cinasa cinasa activada por mitógenos: MAP3K1. La MAP3K1 es una de las diversas vías de señalización de las cinasas que intervienen en la organogenia, y se han descrito mutaciones heterocigóticas del sitio de empalme o puntuales de *MAP3K1* en varias familias y personas con desarrollo testicular deficiente.⁹⁷ MAP3K1 se expresa en los cordones testiculares tempranos y en las células de Sertoli de los ratones, y se ha descrito la alteración de *MAP3K1* en diversos fenotipos, que van desde la disgenesia testicular completa 46,XY hasta hipospadias y micropene con criptorquidia. Los casos familiares tienen una clara herencia autosómica dominante. Las mutaciones de *MAP3K1* pueden ser una de las causas más frecuentes del TDS 46,XY, y se ha recomendado un análisis sistemático en todos los pacientes con disgenesia gonadal 46,XY completa o parcial.²²⁵

Receptor estrogénico β : ESR2/NR3A2. Se ha descrito una mutación homocigótica de *ESR2* en un caso con TDS 46,XY caracterizada por la ausencia de gónadas, útero y vagina, así como rasgos dismórficos, anomalías oculares y atresia anal; se identificaron mutaciones heterocigóticas en dos personas con disgenesia gonadal 46,XY completa y

parcial sin rasgos sindrómicos.²⁵⁰ Se formuló la hipótesis de que las variantes de *ESR2* podrían dar lugar a una mayor actividad de la vía MAPK a través de la señalización no clásica, alterando así el destino de las gónadas.

Factor de transcripción 1 relacionado con *doublesex* y relacionado con Mab3: DMRT1. *DMRT1*, un gen con homólogos específicos del sexo en *Drosophila* (gen *doublesex*) y *Caenorhabditis elegans* (*Mab3*) que se expresa en el desarrollo temprano de la gónada, desempeña un papel importante en el apoyo al desarrollo de los testículos.^{112,251} Las deleciones de la región del cromosoma 9p24-pter que contiene *DMRT1* están asociadas a la disgenesia gonadal 46,XY.²⁵² Más recientemente, se ha observado una deleción parcial de *DMRT1* y una mutación puntual dominante negativa de *DMRT1* en pacientes con TDS 46,XY.^{253,254}

Proteína específica de los testículos, gen 1 similar al ligado al cromosoma Y: TSPYL1. Se caracterizó una asociación entre la disgenesia gonadal 46,XY y el síndrome de muerte súbita del lactante en una gran familia amish, y el síndrome se denominó *muerte súbita del lactante y testículos disgenéticos* (SIDDT).²⁵⁵ El gen responsable de esta afección autosómica recesiva, *TSPYL1*, codifica una proteína de función desconocida que puede estar involucrada en la remodelación de la cromatina. Se han descrito otras variantes de *TSPYL1* en pacientes con TDS 46,XY.²⁵⁶

Desert hedgehog: DHH. Las vías de señalización *hedgehog* juegan un papel importante en muchos aspectos del desarrollo neuronal, óseo y endocrino. Originalmente, la mutación homocigótica del gen *desert hedgehog* (*DHH*) se describió en un caso de disgenesia gonadal parcial y neuropatía minifascicular.¹¹⁶ Posteriormente, se han encontrado varios cambios en *DHH* en pacientes con disgenesia gonadal 46,XY completa o, más a menudo, con defectos de las células de Leydig con o sin características neurológicas evidentes.^{117,166}

Proteína 9 que contiene el dominio del motivo α estéril: SAMD9. SAMD9 es una proteína endosómica que regula negativamente el crecimiento y el desarrollo. Se ha descrito que las variantes con ganancia de función de SAMD9 causan un deterioro de la función testicular y TDS 46,XY como parte de un complejo trastorno de restricción del crecimiento multisistémico, el síndrome MIRAGE (mielodisplasia, infecciones, restricción del crecimiento, hipoplasia suprarrenal, fenotipos genitales y enteropatía).^{257,258} Los niños suelen nacer prematuramente y tienen una mortalidad elevada. El rescate somático debido a la monosomía 7 o a los cambios secundarios de pérdida de función somática en la propia SAMD9 pueden modificar el fenotipo, pero la monosomía se puede asociar al desarrollo del síndrome mielodisplásico. El fenotipo testicular probablemente representa un defecto de las células de Leydig.²⁵⁸

Homeobox relacionado sin arista, gen ligado al cromosoma X: ARX. ARX es un factor de transcripción que juega un papel central en la migración neuronal, y el ratón genosuprimido *Arx* tiene un defecto muy importante de la mielinización. Se han encontrado mutaciones de *ARX* en el síndrome de los genitales ambiguos de la lisencefalia ligada al cromosoma X (XLAG).¹¹⁴ Esta forma inusual de lisencefalia se asocia a epilepsia grave e inestabilidad térmica. La anomalía genital probablemente representa un defecto en la función de las células de Leydig. Se han descrito mutaciones adicionales de *ARX* en pacientes con defectos neurológicos (p. ej., espasmos infantiles) sin TDS significativo.

Gen 1 que contiene un dominio de tipo *mastermind*: MAMLD1. El gen *MAMLD1* (anteriormente llamado *CXORF6*) es un gen del cromosoma X que codifica una proteína expresada en los testículos en desarrollo. Las mutaciones hemicigóticas de *MAMLD1* se describieron originalmente en niños con hipospadias grave aislado, pero desde entonces se ha descrito una serie de fenotipos, aunque no está claro si las mutaciones de *MAMLD1* descritas bastan para explicar el fenotipo de todos los casos.^{118,259,260} La alteración de *MAMLD1* da lugar a un defecto del desarrollo y la función de las células de Leydig fetales.

Reordenamientos cromosómicos asociados a la disgenesia gonadal

Las anomalías del desarrollo genital están asociadas a una serie de deleciones, duplicaciones y reordenamientos cromosómicos. Los cambios más frecuentes son las deleciones de 9p24-pter (que afectan a *DMRT1*, descrita anteriormente), 10q25-qter y Xq13, así como duplicaciones de Xp21.

Las deleciones terminales del cromosoma 10 (10q25-qter) se asocian con frecuencia a anomalías urogenitales y, en ocasiones, a disgenesia gonadal completa.²⁶¹ El gen de este locus no ha sido identificado; el *FGFR2* es un candidato. Las deleciones de Xq13.3 y de la punta del cromosoma 16p causan síndromes de α -talasemia con retraso mental (ATRM), que tiene disgenesia gonadal como parte del fenotipo.²⁶² El locus Xq13.3 contiene el gen del factor de transcripción *ATRX* (también conocido como *XH2* o *XNP*). El gen *SOX8* está localizado en el cromosoma 16p, y los reordenamientos de este locus se han visto implicados en diversas afecciones con alteraciones del desarrollo o la función gonadal (v. anteriormente).^{249,263}

Las duplicaciones de la región Xp21.3 que contiene el gen *DAX1* (*NROB1*) pueden causar disgenesia gonadal 46,XY parcial o completa.²⁶⁴ El papel de *DAX1* y la vía *WNT4* (duplicación 1p35) en el desarrollo de testículos opuestos se han comentado anteriormente (v. «Desarrollo de los aparatos reproductores»).^{264,265}

Se han publicado otros estudios en los que se ha recurrido a la hibridación genómica comparativa de matrices o al análisis del polimorfismo de nucleótido único (SNP), y se han propuesto otras regiones candidatas para la disgenesia testicular.^{266,267}

Causas sindrómicas de los trastornos del desarrollo sexual 46,XY

Además de los síndromes específicos descritos anteriormente, en muchos síndromes discretos se observan diversos grados de disgenesia testicular y alteración del desarrollo genital (p. ej., hipospadias, criptorquidia o transposición escrotal).^{268,269} En algunas situaciones se ha identificado una base genética, pero en muchos casos se desconoce la causa. Las asociaciones sindrómicas del TDS 46,XY pueden ser más prevalentes de lo que se pensaba originalmente, y se han revisado con detalle en otros lugares.^{268,269}

El TDS 46,XY se asocia a menudo a la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).²⁷⁰ Los gemelos monocigóticos pueden mostrar un desarrollo genital dispar, teniendo el gemelo de crecimiento restringido genitales ambiguos y el gemelo más grande apareciendo como un hombre normal. El mecanismo de esta asociación no está claro y puede representar una causa genética compartida o un acontecimiento común de desarrollo epigenético o somático que afecte al crecimiento del feto, la función de la placenta y el desarrollo reproductor. Las causas genéticas más frecuentes de TDS 46,XY (p. ej., mutaciones de *SRY*, *SF1*, receptor de andrógenos y enzimas esteroideas) rara vez se encuentran en este grupo de pacientes con RCIU (observación personal).

Genes implicados en el hipogonadismo central

Las causas centrales de hipogonadismo que dan lugar a la insuficiencia de LH y FSH no suelen causar hipospadias, ya que las primeras etapas de la esteroidogénesis de los testículos fetales son autónomas o están impulsadas por la hCG. Sin embargo, los niños pueden tener defectos centrales combinados junto con hipospadias o TDS, y se han descrito posibles variantes causantes de enfermedades en varios genes que pueden afectar al eje HHG en muchos niveles (p. ej., *CHD7*, *ANOS1/KAL1*, *WDR11*, *PROK2*, *PROKR2*, *FGF8* y *FGFR1*).^{166,167}

Posibles nuevos genes y efectos oligogénicos

Los enfoques de secuenciación de la matriz de exomas completos y de próxima generación han identificado posibles variantes patógenas en los genes relacionados con el desarrollo de los testículos (p. ej., *WWOX*), pero aún no está clara la importancia de algunos de estos hallazgos.

Además, los datos que se desprenden de esos enfoques indican que los efectos oligogénicos que entrañan cambios en más de un gen también pueden estar asociados a la disgenesia gonadal o influir en la gravedad del fenotipo en algunas situaciones.^{166,236,237}

Trastornos de la síntesis de andrógenos

Los defectos en cualquier punto de la vía de la síntesis de andrógenos y la acción de los órganos diana dan lugar a una androgenización deficiente y a un TDS 46,XY (antes denominado pseudohermafroditismo masculino) (v. tabla 24.6 y fig. 24.11). Debido a que muchos de los pasos de la síntesis de andrógenos se superponen con los de la síntesis de glucocorticoides, algunas de las deficiencias enzimáticas que causan la deficiencia de andrógenos también causan hiperplasia suprarrenal congénita. En todas estas situaciones, y debido a que la secreción de AMH en las células de Sertoli está intacta, las estructuras müllerianas están ausentes.

Defectos de la síntesis de colesterol: síndrome de Smith-Lemli-Opitz

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz está causado por la deficiencia de la 7-deshidrocolesterol reductasa (3β -hidroxiesteroide Δ^7 -reductasa [DHCR7]), la enzima que contiene el dominio de detección de esteroides conservada filogenéticamente y necesaria para el último paso de la vía de biosíntesis del acetato a colesterol. El colesterol es necesario como sustrato para la síntesis de hormonas esteroideas, y los intermediarios de la síntesis del colesterol también pueden tener importantes interacciones con las vías de señalización *hedgehog*.

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz tiene un amplio espectro fenotípico que incluye normalmente microcefalia, retraso del desarrollo, defectos cardíacos, ptosis, nariz respingona, micrognatia, paladar hendido, polidactilia, sindactilia de los dedos del pie (especialmente del segundo y el tercer dedos), hipospadias grave, micropene y fracaso del crecimiento.²⁷¹ Las anomalías de los genitales externos se presentan aproximadamente en el 65% de los casos 46,XY y varían desde el micropene y el hipospadias hasta la ausencia total de androgenización, lo que da lugar a un fenotipo femenino.

El síndrome se diagnostica al encontrar concentraciones elevadas de 7-deshidrocolesterol (7-DHC) y concentraciones bajas de colesterol en plasma. El gen *DHCR7* se mapea a 11q12-q13, y se han descrito más de 150 mutaciones.²⁷² La medición del 7-DHC sérico debe considerarse en todos los varones con androgenización insuficiente y las características fenotípicas pertinentes, aunque sean leves. El desarrollo de los testículos es aparentemente normal, y se han descrito concentraciones normales, elevadas o bajas de testosterona en el plasma en lactantes varones afectados con función HHG intacta. A veces puede verse la afectación de la función suprarrenal.

Mutaciones del receptor de la hormona luteinizante

Las mutaciones del receptor de LH/hCG causan una menor respuesta a la hCG y la LH, lo que da lugar a la agenesis o hipoplasia de las células de Leydig.²⁷³ Fenotípicamente, los genitales externos varían desde el aspecto femenino hasta el masculino con micropene (tabla 24.7). Puede haber derivados rudimentarios de Wolff, incluso en algunos pacientes con genitales externos con androgenización insuficiente grave. Este hallazgo puede reflejar algunos mecanismos tempranos de la síntesis de testosterona independientes de la hCG entre las 8 y 10 semanas de gestación. Los testículos pequeños y no descendidos se encuentran generalmente en la región inguinal en las formas más graves de esta hipoplasia de células de Leydig. Los pacientes con fenotipos más leves pueden tener testículos adecuadamente descendidos de un tamaño relativamente normal, porque la población de células de Leydig contribuye solo a un 10% del volumen testicular. En el estudio histológico, los testículos carecen de células de Leydig distintivas en pacientes prepuberales, aunque las células de Leydig pueden ser difíciles de visualizar incluso en testículos prepuberales normales. Los pacientes postpuberales tienen un número ausente o dis-

TABLA 24.7 Características clínicas de la hipoplasia de células de Leydig en personas 46,XY

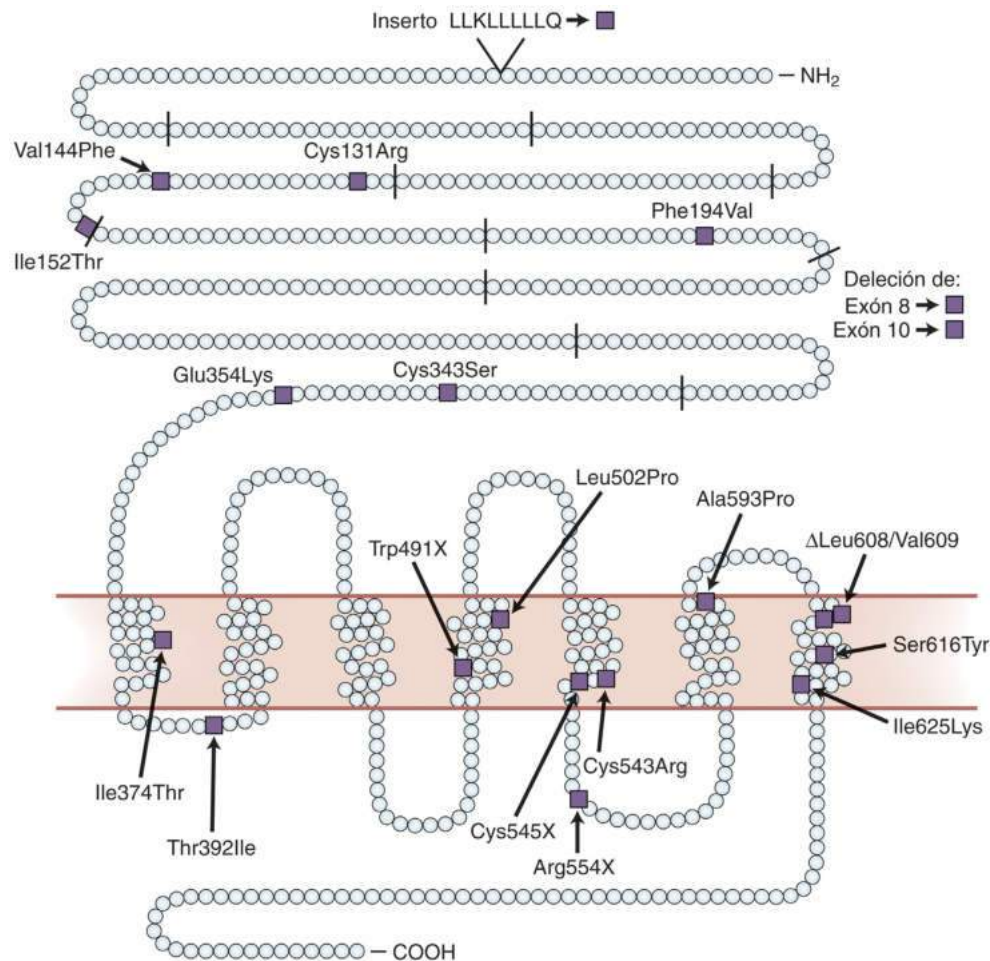
Cariotipo	46,XY
Herencia	Autosómica recesiva; mutaciones del gen <i>LHCGR</i>
Genitales	Mujer, hipospadias o micropene
Derivados del conducto de Wolff	Hipoplásico
Derivados del conducto de Müller	Ausente
Gónadas	Testículos
Características bioquímicas y fisiológicas	Infraandrogenización con insuficiencia variable de la producción de hormonas sexuales en la pubertad
Perfil hormonal	T y DHT bajas; LH (y FSH) elevadas; respuesta exagerada de la LH a la estimulación por LHRH; mala respuesta de T y DHT a la estimulación por hCG

DHT, dihidrotestosterona; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *hCG*, gonadotropina coriónica humana; *LH*, hormona luteinizante; *LHCGR*, receptor de LH o hCG; *LHRH*, hormona liberadora de hormona luteinizante; *T*, testosterona.

minuido de células de Leydig sin cristales de Reinke, células de Sertoli de apariencia normal y túbulos seminíferos discretos con detención de la espermatogenia. Esta observación destaca el importante papel de la testosterona intratesticular en las etapas finales de la maduración del espermatozoide.

El perfil bioquímico típico de los pacientes con hipoplasia de células de Leydig incluye concentraciones elevadas de LH (y FSH) basales y estimuladas por GnRH en la infancia temprana o en la pubertad, debido a la pérdida de la retroalimentación negativa de los esteroides sexuales. En la infancia, cuando el generador de pulsos de GnRH está relativamente quiescente, las concentraciones basales de LH pueden detectarse a veces por encima del intervalo normal. Las concentraciones plasmáticas de androstenediona y testosterona son bajas, con poca o ninguna respuesta a la estimulación prolongada de hCG. El LH plasmático cae después de la administración de testosterona. En las formas más leves de esta afección pueden verse cambios bioquímicos menos marcados.

Se han notificado más de 30 mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas diferentes del gen del receptor LH/hCG (*LHCGR*) en personas con diversas formas de esta condición (fig. 24.23).^{274,275} En las publicaciones originales de Kremer et al.²⁷⁴ y Latronico et al.²⁷⁵ se describían mutaciones homocigóticas Ala593Pro y Arg554Ter, respectivamente, en mujeres con fenotipo 46,XY con hipoplasia de células de Leydig, hipogonadismo hipergonadótropo y sin respuesta de la testosterona a la estimulación con hCG. En una hermana 46,XX afectada se demostró la maduración sexual normal en la pubertad, pero con concentraciones elevadas de LH y amenorrea, lo que demuestra que



• **Figura 24.23** Diagrama del receptor de la hormona luteinizante/gonadotropina coriónica humana (LH/hCG) con algunas mutaciones de sentido erróneo inactivadoras demostradas por *cuadrados*. La mayoría de estos cambios se asocian a una intensa infraandrogenización. Sin embargo, los cambios en los residuos 616 y 625 en el séptimo dominio transmembrana se asocian a un fenotipo más leve con micropene.

el receptor de LH no es necesario para la síntesis de estrógenos, pero sí para la ovulación normal en las mujeres. Estas mutaciones afectan a la estimulación con hCG del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular *in vitro* mediante perturbaciones de la unión de la hCG, la señalización intracelular o la estabilidad y el tráfico de receptores, según la naturaleza del cambio. Los defectos en un exón crítico del receptor LH (exón 6A) también se han descrito como causa de TDS 46,XY.²⁷⁶ Las mutaciones con pérdida parcial de función del receptor de LH/hCG que causan fenotipos más leves, como el micropene, tienden a localizarse dentro del séptimo dominio transmembrana (Ser616Tyr, Ile625Lys) (v. fig. 24.23).^{275,277} Las personas con hipoplasia completa de células de Leydig suelen ser criadas como mujeres y necesitan estrógenos en la pubertad. Normalmente se realiza una gonadectomía, aunque se desconoce el riesgo de malignidad gonadal. Si se elige una designación de sexo masculino, se pueden administrar suplementos de testosterona en la primera infancia y para apoyar la pubertad.

Defectos de la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda

La proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda es una proteína mitocondrial de 30 kDa que está presente en la glándula suprarrenal y en las gónadas. Desempeña un papel clave para facilitar el rápido movimiento del colesterol desde la membrana mitocondrial exterior a la interior.^{131,278} Este proceso es necesario para permitir la biosíntesis *de novo* de esteroides en respuesta a la ACTH o la angiotensina II en la glándula suprarrenal o a un pulso de LH en la gónada. Aunque una pequeña cantidad de la transferencia de colesterol es independiente de StAR (14%), esta proteína desempeña un papel central en la regulación aguda de la esteroidogénesis suprarrenal y gonadal. StAR no es necesaria para la producción de progesterona en la placenta, a diferencia de P450_{scc} (CYP11A1; v. más adelante).

De acuerdo con estas acciones, los pacientes con defectos recesivos heredados de StAR desarrollan una forma grave de insuficiencia suprarrenal primaria llamada *hiperplasia suprarrenal congénita lipóide* (HSC lipóide).^{279,280} Los pacientes con esta afección suelen presentar una deficiencia grave de glucocorticoides (p. ej., hipoglucemia e hiperpigmentación) a edades muy tempranas e insuficiencia mineralocorticoide progresiva que da lugar a hiponatremia, hiperpotasemia, deshidratación, acidosis y colapso (tabla 24.8). La presentación suele ser entre las 3 semanas y los 3 meses de vida. En el plasma o la orina se detectan pocos o ningún esteroide C18, C19 y C21 (que incluyen estrógenos, andrógenos y progesterona/glucocorticoides/mineralocorticoides, respectivamente), incluso después de la estimulación con corticotropina o hCG. Las mujeres (46,XX) con HSC lipóide tienen los típicos genitales femeninos. En personas 46,XY, las mutaciones de *STAR* causan una intensa deficiencia de la síntesis de testosterona por parte de las células de Leydig fetales, de modo que se ven genitales femeninos típicos. Los testículos pueden ser abdominales, inguinales o labiales. Las estructuras müllerianas han retrocedido, y hay un saco vaginal ciego. Se debe obtener el cariotipo de los casos con apariencia de niñas que presenten insuficiencia suprarrenal de inicio temprano.

El típico hallazgo histológico en la HSC lipóide es la acumulación de lípidos dentro de las células esteroidógenas. En el estado de deficiencia de esteroides, el impulso trópico de la ACTH, la angiotensina II y la LH aumenta la captación y síntesis de colesterol por parte de las células esteroidógenas. Junto con la incapacidad de StAR de facilitar el movimiento del colesterol hacia las mitocondrias, esta anomalía lleva a una importante acumulación de colesterol en las células y da lugar a las glándulas suprarrenales agrandadas y cargadas de lípidos que a veces se ven en la resonancia magnética o la tomografía computarizada (TC). Con el tiempo, la acumulación de colesterol causa congestión y da lugar a una alteración estructural que se superpone a la alteración funcional, la hipótesis de los «dos golpes» (fig. 24.24).²⁸⁰

La hipótesis de los dos golpes explica por qué las niñas 46,XX con HSC lipóide muestran evidencia de estrogenización y desarrollo de las mamas en la pubertad, pero tienen hipogonadismo hipergonadotrópico progresivo.^{280,281} Las células foliculares están relativamente quiescentes

TABLA 24.8 Características clínicas de la hiperplasia suprarrenal congénita lipóide en personas 46,XY

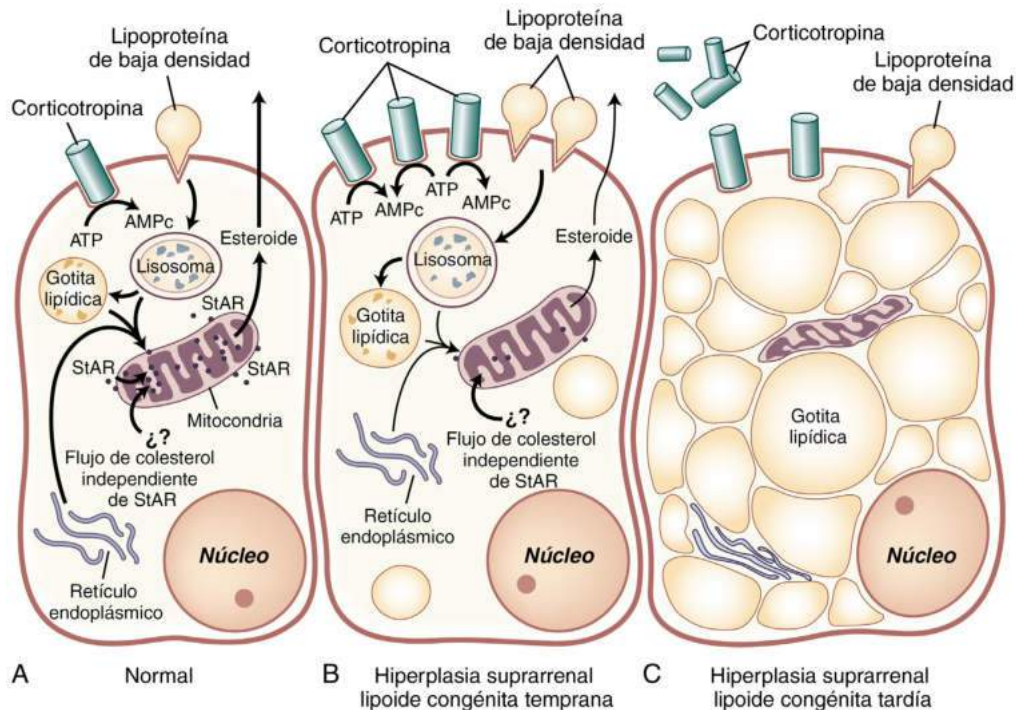
Cariotipo	46,XY
Herencia	Autosómica recesiva; mutaciones del gen <i>STAR</i>
Genitales	Femenino; a veces ambiguo, hipospadias o masculino
Derivados del conducto de Wolff	Hipoplástico o normal
Derivados del conducto de Müller	Ausente
Gónadas	Testículos
Características bioquímicas y fisiológicas	Insuficiencia suprarrenal grave en la infancia con pérdida de sal; falta de desarrollo en la pubertad; casos raros no clásicos asociados a una deficiencia aislada de glucocorticoides
Perfil hormonal	Por lo general, la deficiencia de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales, excepto en casos no clásicos en los que se observa un defecto predominante en la producción de glucocorticoides (similar a la deficiencia familiar de glucocorticoides)

STAR, regulador agudo esteroidógeno (proteína).

en el útero y antes de la pubertad, y, por lo tanto, no están dañadas. Se reclutan al principio de cada ciclo y se produce una pequeña cantidad de estradiol como resultado de los mecanismos independientes de StAR. Esto puede ocurrir hasta que las células foliculares se congestionan y se vuelvan no funcionales. Puede haber pubertad, pero los ciclos son anovulatorios. Sin tratamiento, la evolución es a ovarios poliquísticos e insuficiencia ovárica progresiva.

Aunque se han descrito más de 40 mutaciones de StAR diferentes en pacientes de todo el mundo, la HSC lipóide es especialmente prevalente en Japón y Corea, donde es el segundo trastorno de la esteroidogénesis más frecuente después de la deficiencia de CYP21 (fig. 24.25). La mayoría de los pacientes japoneses y prácticamente todos los pacientes coreanos albergan la mutación Gln258Stop, de manera que se calcula que hay un portador por cada 300 japoneses.²⁸² Otros grupos geográficos incluyen la mutación Leu260Pro en pacientes de ascendencia suiza, Arg182His en el este de Arabia Saudí y Arg182Leu en los palestinos. La mayoría de estas mutaciones provocan una pérdida completa de la función. Sin embargo, se ha descrito una forma no clásica de HSC lipóide que está causada por mutaciones puntuales de StAR que, en esta forma, conserva aproximadamente el 20% de la función.²⁸³ Estos pacientes presentan una deficiencia progresiva de glucocorticoides entre los 2 y los 4 años; los varones afectados tienen una androgenización normal de los genitales externos, pero corren el riesgo de hipoandrogenismo o de reducción de la fertilidad más adelante. Las mutaciones de StAR con función intermedia también pueden asociarse a hipospadias y a una insuficiencia suprarrenal más leve.²⁸⁴ Estos cambios de pérdida parcial de función tienden a afectar a los aminoácidos (codones 187, 188, 192 y 221) que se encuentran alrededor de un bolsillo de unión al colesterol.²⁸⁵

El tratamiento de la HSC lipóide clásica incluye la reposición de glucocorticoides y mineralocorticoides y el suplemento de sal en los



• **Figura 24.24** Modelo de célula sintetizadora de esteroides (suprarrenal/gonadal) que muestra la conversión de colesterol a esteroides. **A.** El colesterol de la lipoproteína de baja densidad, de los ésteres de colesterol almacenados en gotitas lipídicas y de la síntesis endógena en el retículo endoplásmico se transporta desde la membrana mitocondrial exterior a la membrana interior. Este transporte se ve facilitado por la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR) y por otros mecanismos independientes de esta. En las mitocondrias, la síntesis de esteroides comienza con la conversión del colesterol a Δ^5 pregnenolona por la enzima CYP11A1 (P450_{scc}). **B.** En los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita lipóide, una mutación del gen que codifica StAR da lugar a una actividad escasa o nula de StAR mutante, lo que reduce en gran medida el transporte de colesterol a las mitocondrias. Pueden producirse niveles bajos de esteroidogénesis por mecanismos independientes de StAR; sin embargo, el aumento de la secreción de corticotropina (u hormona luteinizante u hormona estimulante del folículo) da lugar a la acumulación de colesterol en las células en forma de gotitas de lípidos. **C.** La estimulación continua y la consiguiente acumulación de colesterol causan la congestión de esas células, con perturbación mecánica y química de la función celular. Esto da como resultado insuficiencia suprarrenal primaria y deterioro de la biosíntesis de andrógenos por las células de Leydig fetales. Las mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita lipóide se feminizan en la pubertad y menstrúan, pero tienen un hipogonadismo hipergonadótropo progresivo. Esto puede ocurrir porque las células foliculares están relativamente quiescentes en el útero y antes de la pubertad y, por lo tanto, no están dañadas. Al comienzo de cada ciclo se reclutan foliculos, y se puede producir una pequeña cantidad de estradiol como resultado de mecanismos independientes de StAR. Esto puede ocurrir hasta que las células foliculares se congestionan y se vuelven no funcionales. ATP, trifosfato de adenosina; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico. (Tomado de Bose HS, Sujjwara T, Strauss JF III, et al. The pathophysiology and genetics of congenital lipid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 1996;335:1870-1878, usado con autorización de la Massachusetts Medical Society, Copyright 1996.)

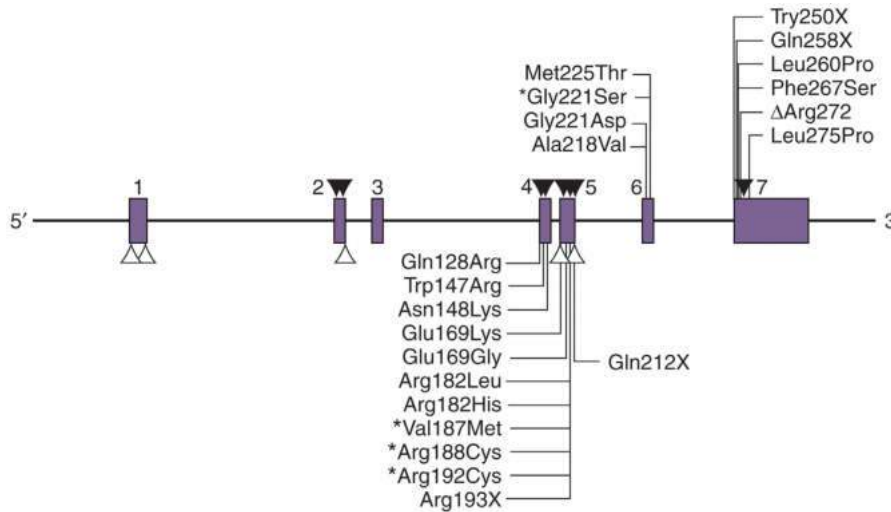
primeros años de vida. La gonadectomía se realiza en personas con un cariotipo 46,XY; aunque se dispone de pocos datos, se han notificado cambios neoplásicos en las células germinales.^{286,287} Los varones con HSC lipóide no clásica necesitan un seguimiento cuidadoso para asegurar una producción adecuada de testosterona en la pubertad y la edad adulta. El tratamiento con estrógenos se utiliza para inducir la pubertad y se administra a mujeres 46,XX cuando se produce una insuficiencia gonadal.

Deficiencia de la enzima P450 de escisión de la cadena lateral

P450_{scc} (CYP11A1) es la enzima mitocondrial que convierte el colesterol en pregnenolona mediante tres reacciones enzimáticas distintas: 20 α -hidroxilación, 22-hidroxilación y división de la cadena lateral del colesterol. Por lo tanto, P450_{scc} es responsable del primer paso y del paso limitante de la síntesis de esteroides, que es necesaria para producir pregnenolona y progesterona en la placenta, para producir

mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos en las glándulas suprarrenales y para producir esteroides sexuales en las gónadas.

Aunque existe un modelo natural de HSC lipóide debido a la deficiencia de P450_{scc} en el conejo, se pensó que la pérdida importante de la actividad P450_{scc} en los seres humanos sería incompatible con la supervivencia. La producción de progesterona placentaria es necesaria para apoyar el embarazo después del segundo trimestre en los primates superiores (debido al llamado desplazamiento luteoplacentario), pero no en los roedores. Sin embargo, se ha descrito una alteración completa de la actividad P450 debido a una mutación homocigótica con desplazamiento del marco de lectura de *CYP11A1* en un lactante 46,XY con genitales externos femeninos e insuficiencia suprarrenal grave de inicio temprano con pérdida de sal.²⁸⁸ También se ha descrito un número cada vez mayor de otras mutaciones de P450_{scc}, inicialmente en mujeres con fenotipo 46,XY con insuficiencia suprarrenal grave con pérdida de sal (tabla 24.9).^{289,290} Más recientemente, se han des-



• **Figura 24.25** Diagrama de algunas mutaciones identificadas en el gen *STAR* asociado a la hiperplasia suprarrenal congénita lipóide. Los cuadros numerados representan los exones. Las abreviaturas de tres letras de los aminoácidos se utilizan para indicar la posición de las mutaciones de sentido erróneo; la X indica una mutación sin sentido (parada); se muestran las inserciones y deleciones que dan lugar a mutaciones con desplazamiento del marco de lectura (*triángulos negros*) y mutaciones del sitio de empalme (*triángulos blancos*). Aunque las mutaciones de *STAR* son frecuentes en Japón, Corea y regiones de Oriente Medio, en otros países se está detectando un número cada vez mayor de cambios esporádicos en la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR). Las mutaciones de sentido erróneo en los residuos 187, 188, 192 y 221 (*asteriscos*) se han asociado a un fenotipo no clásico de insuficiencia de glucocorticoides de inicio tardío.

TABLA 24.9 Características clínicas de la deficiencia de CYP11A1 en personas 46,XY

Cariotipo	46,XY
Herencia	Autosómica recesiva; mutaciones del gen <i>CYP11A1</i>
Genitales	Femenino; raramente ambiguo o hipospadias
Derivados del conducto de Wolff	Hipopláxico o normal
Derivados del conducto de Müller	Ausente
Gónadas	Testículos (o ausentes)
Características bioquímicas y fisiológicas	Insuficiencia suprarrenal grave en la infancia con pérdida de sal que varía hasta una insuficiencia suprarrenal más leve con inicio en la infancia; prematuridad asociada en un caso
Perfil hormonal	Normalmente, deficiencia de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales

CYP11A1, enzima del citocromo P450 para la escisión de la cadena lateral.

y la fertilidad testiculares. Se necesita un análisis molecular para diferenciar esta deficiencia de P450_{scc} de la deficiencia de StAR, aunque parece que los pacientes con deficiencia de P450_{scc} rara vez tienen un aumento de lípido significativo en las glándulas suprarrenales.²⁹⁰

Deficiencia de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa/Δ^{4,5}-isomerasa de tipo 2

La deficiencia de 3βHSD de tipo 2 es una causa rara autosómica recesiva de HSC que afecta a la producción de esteroides tanto suprarrenales como gonadales. Es una de las pocas condiciones que pueden causar genitales atípicos en las personas tanto 46,XX como 46,XY. Este trastorno autosómico recesivo es consecuencia de las mutaciones de *HSD3B2*, el gen que codifica la isoenzima 3βHSD/Δ^{4,5}-isomerasa de tipo 2, que se expresa principalmente en las gónadas y las suprarrenales. Esta enzima cataliza un paso crucial en la biosíntesis de todas las hormonas esteroideas, la conversión de los esteroides Δ⁵ a los esteroides Δ⁴ (v. fig. 24.11).²⁹⁴ La otra isoenzima 3βHSD de los seres humanos, 3βHSD1, se expresa en la placenta y en los tejidos periféricos como la piel (principalmente, en las glándulas sebáceas), las mamas y la próstata; no se asocia a HSC.

La deficiencia clásica de 3βHSD2 se divide en formas con pérdida de sal y sin pérdida de sal (tabla 24.10). Los cambios gravemente perturbadores de la 3βHSD2 provocan insuficiencia suprarrenal con pérdida de sal poco después del nacimiento. En pacientes 46,XY, los genitales externos suelen ser atípicos, con pene pequeño, hipospadias grave, fusión labioescrotal parcial y seno urogenital. Las mutaciones que interrumpen gravemente la actividad enzimática suelen presentarse con pérdida de sal (fig. 24.26).^{295–297} Por el contrario, las mutaciones como Ala245Pro conservan una actividad enzimática considerable (2–10%) y se han encontrado en varones con hipospadias penoescrotal y sin pérdida de sal. Una forma de deficiencia de 3βHSD2 de inicio tardío suele manifestarse como pubarquia prematura e hirsutismo idiopático en las mujeres. El perfil bioquímico de la deficiencia clásica de 3βHSD2 consiste en 17-hidroxipregnenolona elevada, que está presente en concentraciones superiores a 100 nmol/l en la línea de base o después de la estimulación con ACTH.²⁹⁸ A veces, pero no siempre, se observa una elevada proporción de esteroides Δ⁵ a Δ⁴; la

crítico defectos con pérdida parcial de función en P450_{scc} en niños con hipospadias que desarrollaron insuficiencia suprarrenal en la última etapa de la infancia, así como cambios más leves en *CYP11A1* en niños con insuficiencia suprarrenal primaria sin TDS.^{291–293} Esta condición está ahora bien establecida como causa de insuficiencia suprarrenal y gonadal combinada, así como de insuficiencia suprarrenal aislada. Puede ser necesario un seguimiento a largo plazo de los pacientes con hipospadias o insuficiencia suprarrenal aislada para vigilar la función

producción suprarrenal de esteroides Δ^4 , como la 17-OHP y la androstenediona, está disminuida, pero las concentraciones séricas pueden estar elevadas en la deficiencia de 3β HSD2. Esta aparente paradoja se debe a la conversión periférica de los esteroides Δ^5 a Δ^4 por la actividad

TABLA 24.10 Características clínicas de la deficiencia de 3β HSD2 en personas 46,XY

Cariotipo	46,XY
Herencia	Autosómica recesiva; mutaciones del gen <i>HSD3B2</i>
Genitales	Ambiguo; hipospadias
Derivados del conducto de Wolff	Normal
Derivados del conducto de Müller	Ausente
Gónadas	Testículos
Características bioquímicas y fisiológicas	Insuficiencia suprarrenal grave en la infancia; virilización deficiente en la pubertad con ginecomastia <i>Forma leve</i> : sin deficiencia de mineralocorticoides, adrenaquia prematura → virilización leve
Perfil hormonal	Aumento de las concentraciones de los esteroides Δ^5 C21 y C19 (p. ej., la respuesta de la proporción de 17-hidroxipregnenolona/cortisol a corticotropina, 17-hidroxipregnenolona, DHEA suprimible por dexametasona)

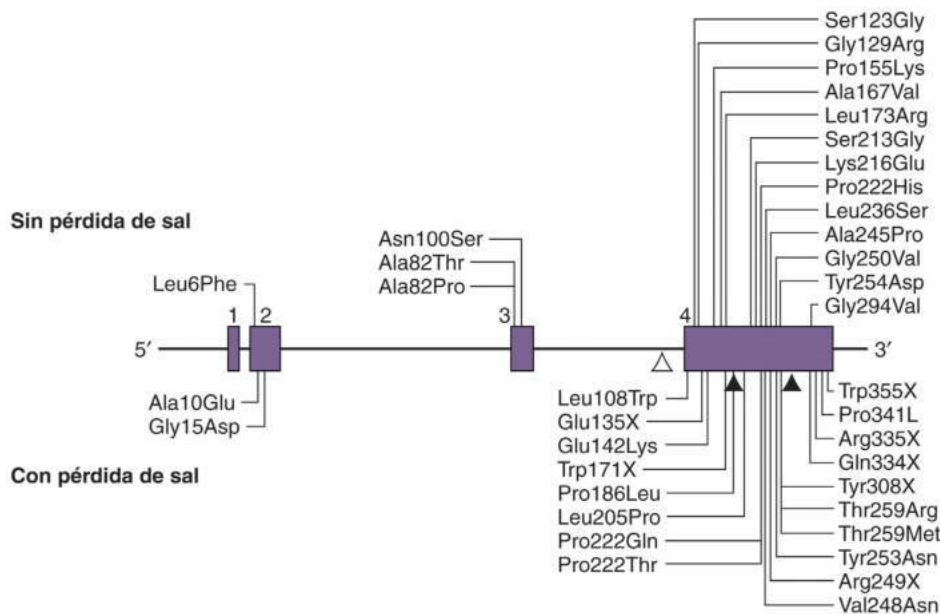
DHEA, deshidroepiandrosterona; 3β HSD2, 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2.

de la 3β HSD1. En un programa de cribado neonatal, la concentración elevada de 17-OHP en una persona con deficiencia de 3β HSD2 puede ser, en teoría, diagnosticada erróneamente como deficiencia de 21-hidroxilasa CYP21A2.^{299,300} Como la proporción de esteroides Δ^5 a Δ^4 no siempre está elevada en la deficiencia de 3β HSD2, se ha propuesto la proporción de 17-hidroxipregnenolona a cortisol como una prueba de cribado más sensible para esta afección.³⁰¹ Sin embargo, no siempre se dispone de una prueba de 17-hidroxipregnenolona, y las pruebas genéticas tempranas pueden ser una alternativa.

Los niños con deficiencia de 3β HSD necesitan la reposición de glucocorticoides y, a veces, de mineralocorticoides. En un estudio reciente en la población amish, en el que se observa el efecto fundador c.35G > A, se ha propuesto que algunos niños solo necesitan dosis fisiológicas de glucocorticoides para suprimir la ACTH y, a su vez, la producción de andrógenos suprarrenales, mientras que otros necesitan dosis suprafsiológicas, más altas.³⁰⁰ El tratamiento insuficiente se puede asociar a maduración esquelética avanzada y pubertad precoz debido al exceso de esteroides sexuales en la infancia, mientras que el tratamiento excesivo puede causar complicaciones iatrógenas.³⁰⁰ La ginecomastia puede ocurrir en la pubertad en los varones afectados. Esto es presumiblemente el resultado de la conversión periférica mediada por 3β HSD1 de los esteroides Δ^5 C19 a los esteroides Δ^4 C19 y la aromatización a estrógenos.³⁰² Se ha descrito la pubertad normal en varones con una mutación nula del gen *HSD3B2*, pero la pubertad necesita una estrecha vigilancia para asegurar que se produzcan los andrógenos adecuados, y los datos sobre la fertilidad son todavía escasos.³⁰²

Deficiencia de 17α -hidroxilasa/ $17,20$ -liasa

La enzima P450c17 (CYP17) es una enzima microsómica con actividad 17α -hidroxilasa y $17,20$ -liasa que se expresa en las gónadas y suprarrenales, pero no en la placenta o en las células de la granulosa del ovario.^{303,304} La acción de la 17α -hidroxilasa de P450c17 cataliza la conversión de pregnenolona (Δ^5) a 17-hidroxipregnenolona y la conversión de progesterona (Δ^4) a 17-OHP (v. fig. 24.11). La acción de la $17,20$ -liasa de P450c17 puede convertir la 17-hidroxipregnenolona (Δ^5) en DHEA y la 17-OHP (Δ^4) en androstenediona (v. fig. 24.11).



• **Figura 24.26** El diagrama del gen de la 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (*HSD3B2*) muestra las mutaciones que dan lugar a la deficiencia de la enzima. Los cambios asociados a la pérdida de sal se muestran abajo, y sin pérdida de sal, arriba. Los cuadros numerados representan los exones. Las mutaciones se subdividen según su asociación con estados que pierden sal y estados que no pierden sal. Las abreviaturas de tres letras de los aminoácidos se utilizan para indicar la posición de las mutaciones de sentido erróneo; la X indica una mutación sin sentido (parada); se muestran las inserciones y deleciones que dan lugar a mutaciones con desplazamiento del marco de lectura (triángulos negros) y mutaciones del sitio de empalme (triángulos blancos).

P450c17 está unida al retículo endoplásmico liso, donde acepta electrones de una flavoproteína específica, dinucleótido de fosfato de nicotinamida y adenina reducido (NADPH)-P450 oxidorreductasa (POR). La actividad de 17,20-liasa de P450c17 se ve favorecida por la presencia de sustratos (Δ^5), socios redox, como POR y citocromo *b*₅, y la fosforilación de serina. A diferencia de lo que ocurre con los roedores, la actividad 17,20-liasa de P450c17 humano en los sustratos Δ^5 es 50 veces más eficiente que su actividad en los sustratos Δ^4 , por lo tanto, se forma muy poca androstenodiona directamente a partir de la 17-OHP, y la principal vía de producción de andrógenos es a través de la DHEA.¹³² P450c17 también tiene actividad 16 α -hidroxilasa.

Los defectos en la acción de P450c17 dan lugar a dos formas diferentes de HSC. Lo más frecuente es que se observe una deficiencia combinada de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa, pero se han notificado casos aislados de deficiencia aislada de 17,20-liasa (tablas 24.11 y 24.12).³⁰⁵

La deficiencia combinada de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa es una forma rara autosómica recesiva de HSC, aunque se está informando de un número creciente de casos en muchos países.³⁰⁶ En algunas zonas se describe la prevalencia de aproximadamente 1 caso por cada 50.000 personas, pero, en general, la prevalencia es menor. El fenotipo clásico de la deficiencia combinada completa de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa es el de una mujer fenotípica (46,XX, o 46,XY con andrógenos insuficientes) que presenta ausencia de características sexuales secundarias e hipogonadismo hipergonadótropo en la pubertad, y se le detecta hipertensión con reninas bajas y alcalosis hipopotasémica (v. tabla 24.11).

El fenotipo clásico y la bioquímica subyacente pueden explicarse por la deficiencia de la enzima (v. fig. 24.11).³⁰⁵ Un defecto de la 17 α -hidroxilación en la corteza suprarrenal y las gónadas da lugar al deterioro de la síntesis de 17-OHP y 17-hidroxipregnenolona y, por lo tanto, de cortisol, andrógenos y estrógenos. La disminución de la síntesis de cortisol aumenta la secreción de ACTH, lo que da lugar a una secreción excesiva de 17-desoxiesteroides por la corteza suprarrenal, incluidos los mineralocorticoides 11-desoxicorticosterona (DOC), la corticosterona y la 18-hidroxicorticosterona. El exceso de secreción de DOC finalmente conduce a hipertensión, alcalosis hipopotasémica y supresión del sistema renina-angiotensina. En ocasiones, se describe

la disminución de la síntesis y la secreción de aldosterona. La corticosterona es un glucocorticoide débil; las altas concentraciones plasmáticas en este trastorno evitan los signos y síntomas de la deficiencia de cortisol (p. ej., hipoglucemia) y moderan la secreción de ACTH.

Las mujeres 46,XX afectadas tienen el tracto genital interno y externo normal de las mujeres, pero los ovarios no pueden secretar estrógenos en la pubertad, lo que provoca ausencia de desarrollo de las mamas e hipogonadismo con concentraciones elevadas de FSH y LH en el plasma. La ausencia de andrógenos suprarrenales y ováricos puede dar lugar a un crecimiento escaso o nulo del vello púbico y axilar. En las personas 46,XX afectadas, los ovarios tienen una alta proporción de folículos atróficos, y algunos ovarios contienen quistes foliculares agrandados.

Las personas 46,XY afectadas con deficiencia combinada completa de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa que se diagnostican en la adolescencia tienen genitales externos femeninos y un saco vaginal ciego (v. tabla 24.11). Los testículos pueden ser intraabdominales, en el canal inguinal o en los pliegues labiales. Las hernias inguinales son frecuentes, las estructuras müllerianas están ausentes y los derivados de Wolff son hipoplásicos. La edad ósea se retrasa frecuentemente debido a la disminución de la producción de esteroides sexuales, y el crecimiento lineal prolongado puede llevar a una estatura alta. El vello púbico y axilar está ausente o es escaso, y el hipogonadismo hipergonadótropo da lugar a que no se desarrollen las características sexuales secundarias en la pubertad. La secreción excesiva de DOC y corticosterona provoca hipertensión con reninas bajas y alcalosis hipopotasémica, igual que en niñas 46,XX que tienen esta afección.

La deficiencia completa de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa se asocia a diversas variantes patógenas del gen *CYP17* que causan la pérdida completa de la función en los ensayos de la actividad enzimática. Estos cambios incluyen una serie de mutaciones de sentido erróneo, con desplazamiento del marco de lectura y sin sentido (fig. 24.27).

TABLA 24.11 Características clínicas de la deficiencia combinada de CYP17 en personas 46,XY

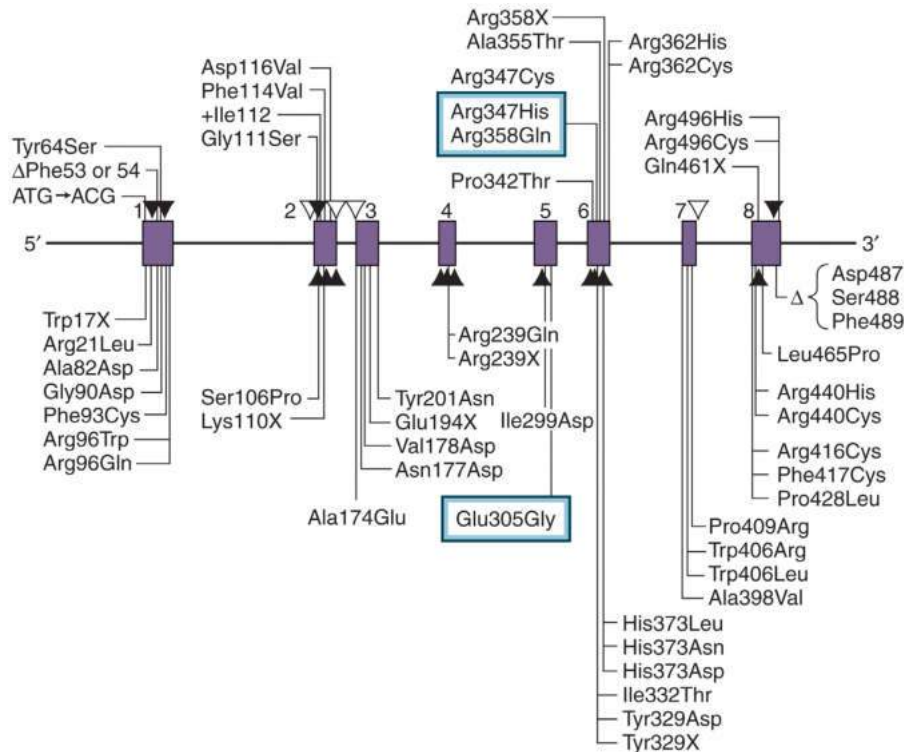
Cariotipo	46,XY
Herencia	Autosómica recesiva; mutaciones del gen <i>CYP17</i>
Genitales	Femenino, ambiguo o hipospadias
Derivados del conducto de Wolff	Ausente o hipoplásico
Derivados del conducto de Müller	Ausente
Gónadas	Testículos
Características fisiológicas	Ausencia o virilización deficiente en la pubertad, ginecomastia e hipertensión
Perfil hormonal	Disminución de T; aumento de LH y FSH; aumento de desoxicorticosterona, corticosterona y progesterona en el plasma; disminución de la actividad de renina plasmática Hipertensión con reninas bajas con alcalosis hipopotasémica

CYP17, 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *LH*, hormona luteinizante; *T*, testosterona.

TABLA 24.12 Características clínicas de la deficiencia de 17,20-liasa aislada en personas 46,XY

Cariotipo	46,XY
Herencia	Autosómica recesiva; mutaciones del gen <i>CYP17</i> , generalmente afectan a los dominios redox clave
Genitales	Femenino, ambiguo o hipospadias
Derivados del conducto de Wolff	Ausente o hipoplásico
Derivados del conducto de Müller	Ausente
Gónadas	Testículos
Características fisiológicas	Ausencia o virilización deficiente en la pubertad; ginecomastia
Perfil hormonal	Disminución de T, DHEA, androstenodiona y estradiol en plasma; aumento anómalo de 17-hidroxiprogesterona y 17-hidroxipregnenolona en el plasma; aumento de LH y FSH; aumento de la proporción de desoxiesteroides C21 y esteroides C19 (DHEA y androstenodiona) después de la estimulación con hCG

CYP17, 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa; *DHEA*, deshidroepiandrosterona; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *hCG*, gonadotropina coriónica humana; *LH*, hormona luteinizante; *T*, testosterona.



• **Figura 24.27** Diagrama de algunas mutaciones del gen *CYP17* que causan la deficiencia de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa. Los cuadros numerados representan los exones. Las abreviaturas de tres letras de los aminoácidos se utilizan para indicar la posición de las mutaciones de sentido erróneo; la X indica una mutación sin sentido (parada); las inserciones y deleciones que dan lugar a mutaciones con desplazamiento del marco de lectura y del sitio de empalme se muestran mediante triángulos negros y triángulos blancos, respectivamente. Todas estas mutaciones causan la deficiencia de 17 α -hidroxilasa. Varias mutaciones de sentido erróneo, como las de los codones 305, 347 y 358 (encuadradas), se han asociado a una deficiencia aislada de 17,20-liasa.

Una mutación frecuente es la duplicación de 4 pb en el exón 8, que es compartida por los menonitas y personas de la región de Frisia de los Países Bajos, y que se atribuye a un efecto fundador originado en esta última región. Otros grupos geográficos incluyen la eliminación del marco de lectura de los residuos 487 a 489 en el Sudeste asiático y mutaciones de sentido erróneo Arg362Cys y Trp406Arg encontradas en brasileños de ascendencia portuguesa y española, respectivamente.³⁰⁶ Sin embargo, se producen muchos cambios diferentes en otras poblaciones, y se localizan en toda la enzima.³⁰⁷

Se han descrito formas parciales de deficiencia combinada de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa. Esta afección se manifiesta con mayor frecuencia en un lactante 46,XY con genitales ambiguos o hipospadias grave, en el cual el perfil de esteroides es compatible con el diagnóstico de deficiencia de P450c17. La hipertensión puede estar presente, o no, en formas parciales de deficiencia combinada 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa, y la secreción de aldosterona puede ser normal o incluso estar elevada. Las concentraciones de corticosterona, que suelen ser 50-100 veces superiores a las normales, proporcionan efectos glucocorticoides adecuados y previenen los síntomas de deficiencia de cortisol. El desarrollo de las características sexuales masculinas secundarias en la pubertad puede ser incompleto, y a menudo se observa ginecomastia. Esta rara afección se ha asociado a una deleción de la fenilalanina en el codón 53 o 54 y varios cambios sustitutos.^{305,308}

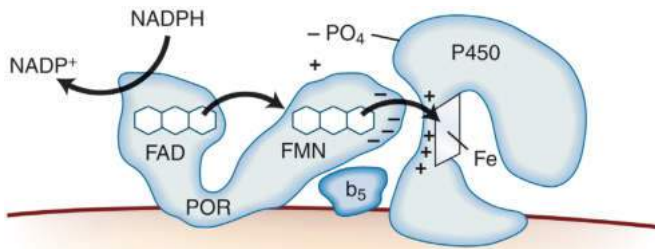
Se ha descrito la deficiencia aislada de 17,20-liasa en un pequeño número de pacientes.^{305,309,310} Estas personas 46,XY tienen ambigüedad genital, secreción normal de glucocorticoides y mineralocorticoides, y una importante reducción de la síntesis de esteroides sexuales (v. tabla 24.12). Los dos primeros pacientes que mostraron tener un defecto molecular en P450c17 albergaban mutaciones puntuales homocigóticas (Arg347His y Arg358Gln) que interferían específi-

camente en la actividad de la 17,20-liasa al cambiar la distribución de las cargas superficiales en el sitio de unión redox-pareja.³¹¹ Se han descrito otros pacientes con mutaciones similares o con una mutación puntual (Glu305Gly) que altera la conformación del sitio de unión al sustrato.³¹²

El diagnóstico de la deficiencia de 17 α -hidroxilasa se apoya firmemente en el descubrimiento de la hipertensión con reninas bajas y alcalosis hipopotasémica, así como en la falta de características sexuales secundarias en la pubertad. Las concentraciones plasmáticas de corticotropina, DOC, corticosterona y progesterona son altas, y las de 17 α -OHP, cortisol y esteroides gonadales son bajas. El tratamiento sustitutivo con dosis fisiológicas de glucocorticoides suprime la secreción de DOC y corticosterona y normaliza las concentraciones séricas de potasio, la presión arterial y las concentraciones plasmáticas de renina y aldosterona. La hipopotasemia se asocia a una arritmia cardíaca potencialmente mortal, por lo que se necesitan una supervisión y un tratamiento minuciosos en la fase aguda. La gonadectomía se realiza en pacientes 46,XY que tienen identidad de género femenina y dan su consentimiento. Se han descrito un gonadoblastoma y un tumor invasivo de células germinales mixtas en las gónadas de dos mujeres 46,XX con esta afección.^{306,313} El tratamiento sustitutivo con esteroides gonadales apropiados está indicado en la pubertad.

Deficiencia de citocromo *b*₅

La mutación del sitio de empalme en el citocromo *b*₅ de la pareja redox de 17,20-liasa se describió por primera vez en un niño 46,XY con genitales ambiguos y metahemoglobinemia, aunque no se aportaron datos hormonales extensos.³¹⁴ Se han descrito ahora mutaciones homocigóticas sin sentido y de sentido erróneo en este gen (*CYB5A*) en niños 46,XY con hipospadias grave y un perfil bioquímico compatible con la



• **Figura 24.28** Función de la P450 oxidorreductasa (POR) en la transferencia de electrones a las enzimas microsómicas P450 (tipo II). El dinucleótido de fosfato de nicotinamida y adenina reducido (NADPH) interactúa con la POR, que se une al retículo endoplásmico y transfiere un par de electrones a la estructura FAD. Este cambio en la carga altera la conformación, lo cual permite a los electrones pasar de la estructura FAD a la estructura FMN. Después de un nuevo reajuste, el dominio FMN puede interactuar con el sitio de unión del socio redox de la enzima P450 (p. ej., P450c17, P450c21 o P450c19), lo que permite la transferencia de electrones al grupo hemo activo de la enzima, lo que da lugar a la catálisis del sustrato. La interacción de POR con las enzimas P450 está coordinada por residuos ácidos cargados negativamente en la superficie del dominio FMN de POR y residuos básicos cargados positivamente en el sitio de unión del socio redox de la enzima P450. En el caso de P450c17 human, esta interacción se ve facilitada por la acción alostérica del citocromo b_5 y por la fosforilación de serina de P450c17. FAD, dinucleótido de flavina y adenina; FMN, mononucleótido de flavina. (Tomado de Miller WL. Minireview: regulation of steroidogenesis by electron transfer. *Endocrinology*. 2005;146:2544–2550, usado con autorización de la Endocrine Society, Copyright 2005.)

deficiencia aislada de 17,20-liasa, y en una familia con varios miembros afectados y distintos fenotipos genitales.^{315,316} La metahemoglobina estaba elevada por encima del intervalo normal en todos estos casos, pero no dio lugar a signos clínicos.

Deficiencia de P450 oxidorreductasa

La POR es una flavoproteína unida a la membrana que desempeña un papel central en la transferencia de electrones de las enzimas NADPH a las P450 (fig. 24.28).³¹⁷ La POR es crucial en la reacción de 17,20-liasas de P450c17 e interactúa con las 57 enzimas microsómicas P450, incluidas P450c21 (21-hidroxilasa) y P450c19 (aromatasa), y con muchas otras involucradas en el metabolismo hepático de los fármacos.

Un posible papel de la POR en la esteroidogénesis humana surgió después de la descripción de varios pacientes con deficiencias combinadas evidentes de CYP17 y CYP21,³¹⁸ que presentaban no solo genitales ambiguos y patrones inusuales de defectos esteroidógenos combinados, sino también síndrome de Antley-Bixler, una forma de displasia ósea que se caracteriza por craneosinostosis, braquicefalia, hipoplasia de la parte media de la cara, proptosis, estenosis de coanas, sinostosis radiocubital o radiohumeral, arqueamiento femoral y aracnodactilia.

En 2004 se describieron las primeras mutaciones humanas heredadas de forma recesiva en *POR*, y se ha descrito una amplia gama de fenotipos en estos pacientes (tabla 24.13).^{133,319,320} En el extremo más grave del espectro se encuentran los genitales ambiguos debido a la deficiencia combinada evidente de CYP17 y CYP21, con o sin el síndrome de Antley-Bixler. También se han observado defectos más leves de POR en mujeres con un fenotipo parecido al síndrome de ovarios poliquísticos y en varones con insuficiencia gonadal leve, a veces con rasgos esqueléticos sutiles. Están surgiendo dos mutaciones frecuentes: Arg287Pro es la mutación más prevalente en pacientes de ascendencia europea, mientras que la mutación Arg457His es frecuente en Japón.^{320,321} También se han notificado mutaciones activadoras del receptor 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR2) asociadas al síndrome de Antley-Bixler; estos pacientes no tienen genitales ambiguos ni defectos de la esteroidogénesis.

TABLA 24.13 Características clínicas de la deficiencia de P450 oxidorreductasa en personas 46,XY

Cariotipo	46,XY
Herencia	Autosómica recesiva; mutaciones del gen <i>POR</i>
Genitales	Ambiguo; hipospadias o masculino
Derivados del conducto de Wolff	Ausente o hipoplásico
Derivados del conducto de Müller	Ausente
Gónadas	Testículos
Características bioquímicas y fisiológicas	Androgenización variable al nacer; virilización variable en la pubertad, especialmente en las niñas; deficiencia de glucocorticoides; no hay deficiencia grave de mineralocorticoides; características del síndrome de Antley-Bixler (craneosinostosis, displasia ósea) en algunos casos
Perfil hormonal	Evidencia de insuficiencia combinada de CYP17 y CYP21; cortisol normal o bajo con mala respuesta a la estimulación por ACTH; 17-OHP elevada; T baja

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *CYP*, enzima del citocromo P450; *17-OHP*, 17-hidroxiprogesterona; *POR*, P450 oxidorreductasa; *T*, testosterona.

La mayoría de los pacientes con deficiencia de POR tienen electrolitos y función mineralocorticoide normales (v. tabla 24.13). Puede haber insuficiencia de cortisol o, si las concentraciones basales son adecuadas, la respuesta a la estimulación con ACTH está reducida.³²¹ La concentración de 17-OHP en el suero suele ser elevada, con una respuesta variable a la estimulación con ACTH, y las concentraciones de esteroides sexuales tienden a ser bajas. La deficiencia de POR puede estar asociada a genitales ambiguos en personas tanto 46,XY como 46,XX. La infraandrogenización de los varones 46,XY puede ocurrir debido a alteración de la actividad de la 17,20-liasa durante la esteroidogénesis de las células de Leydig fetales. La androgenización parcial de los lactantes 46,XX es más frecuente y puede ser el resultado de la perturbación de la actividad aromatasa, porque la POR es un donante de electrones para esta enzima y la deficiencia de aromatasa causa la androgenización prenatal del feto 46,XX en desarrollo (v. «Deficiencia de aromatasa»). Como alternativa, o adicionalmente, se ha descrito una vía de «puerta trasera» de la biosíntesis de los andrógenos en ciertas especies, como el ualabí de Tammar.^{133,134} En este sistema modelo, la 17-OHP puede convertirse en DHT sin usar androstenodiona o testosterona como intermediarios. Los nuevos datos indican que esta vía también puede ser funcional durante el desarrollo humano. La pubertad puede ser variable en niños con deficiencia de POR, con pubertad retrasada o alterada, que es especialmente frecuente en niñas. Este diagnóstico debe considerarse en cualquier niño con rasgos óseos e hipospadias (46,XY) o clitoromegalia (46,XX), o que no progresa en la pubertad.³²²

3 α -reductasa de tipo 3 y 3 α -reductasa de tipo 1: AKR1C2 y AKR1C4

La vía de la «puerta trasera» desde la 17-OHP hasta la DHT implica la actividad AKR1C2 (miembro C2 de la familia 1 de aldocetorreductas) (v. fig. 24.12). Se han descrito variantes de *AKR1C2*, a veces en combinación con cambios en *AKR1C4*, en varios miembros de una familia

con grados variables de infraandrogenización 46,XY, que originalmente se pensó que tenían una deficiencia de 17,20-liasa.³²³ En otro niño no emparentado con TDS 46,XY se encontraron variantes heterocigóticas compuestas o reordenamientos de *AKR1C2*. Estas variantes se heredaron de manera recesiva y limitada por el sexo.^{134,323} Estos hallazgos se tomaron como prueba de que la vía de la «puerta trasera» tiene un papel en la síntesis fetal de andrógenos en los seres humanos, igual que en los ualabís. En estos estudios también se destaca que la deficiencia bioquímica de la 17,20-liasa puede tener varias causas moleculares: *CYP17A1*, *CYB5A*, *POR* y, posiblemente, *AKR1C2/4*.³¹⁰

Deficiencia de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3

La reacción de la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (también llamada reacción de la 17-cetoesteroide reductasa) está mediada por isozimas que catalizan la reducción de androstenodiona, DHEA y estrona a testosterona, Δ⁵ androstenodiol y estradiol, respectivamente, así como la reacción inversa (v. fig. 24.11). La familia de 17βHSD comprende al menos 14 isoenzimas que tienen relevancia fisiológica en una serie de tejidos y trastornos humanos, como el cáncer de mama, el cáncer de próstata y la endometriosis. El gen *HSD17B3* del cromosoma 9q22 contiene 11 exones y codifica la isoenzima de tipo 3, que se expresa principalmente en los testículos, donde favorece la conversión del andrógeno débil androstenodiona en testosterona, más activa biológicamente (v. fig. 24.11). Las isoenzimas 17βHSD que no sean 17βHSD3 participan en la síntesis de estrógenos en el ovario.

La deficiencia de 17βHSD3, que originalmente se denominó 17 cetoesteroide reductasa, fue señalada por primera vez por Saez et al. como una causa autosómica recesiva del TDS 46,XY (fig. 24.29).³²⁴ Se han notificado muchos casos, y el fenotipo está bien caracterizado (tabla 24.14).^{325,326} La mayoría de los niños 46,XY afectados tienen genitales externos femeninos típicos al nacer, aunque unos pocos lactantes presentan clitoromegalia o genitales ambiguos. Los testículos suelen estar situados en el canal inguinal. Las estructuras müllerianas están ausentes y hay un saco vaginal ciego. Los conductos de Wolff suelen estabilizarse para formar epidídimos, conductos deferentes, vesículas seminales y conductos eyaculadores, probablemente debido a los efectos androgénicos paracrinos de las concentraciones altas de androstenodiona.^{327,328} Los lactantes afectados suelen designarse como mujeres, y puede suponerse erróneamente que tienen SICA. El fenotipo de la deficiencia de 17βHSD3 se limita a personas 46,XY; las personas 46,XX con mutaciones paralelas de *HSD17B3* son asintomáticas y fértiles. Las posibilidades de tener un hijo afectado son el doble si la madre tiene cambios bialélicos, por lo que los hermanos 46,XY afectados con deficiencia de 17βHSD3 son más frecuentes de lo que cabría esperar.

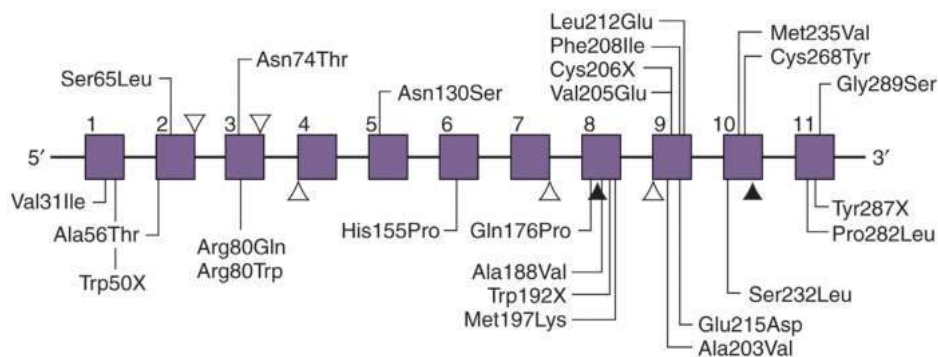
La virilización significativa suele ocurrir en la pubertad en la deficiencia de 17βHSD3 en personas 46,XY, en forma de agrandamiento

del clítoris, hirsutismo, profundización de la voz y desarrollo muscular. Estos síntomas y signos pueden ser las características de presentación de esta condición si no se diagnosticó en una etapa más temprana de la vida.³²⁹ Estos cambios se deben, en gran medida, al aumento de la producción de androstenodiona en la pubertad por la gónada y la subsiguiente conversión extraglandular de androstenodiona en testosterona. Se ha especulado que este paso está mediado por la inducción genética o ambiental de las actividades enzimáticas de otras isoenzimas 17βHSD, como la isoenzima de tipo 5 (también conocida como 17βHSD5 y *AKR1C3*).³³⁰ Los testículos también pueden tener una actividad parcial de 17βHSD3 en algunos casos. En una gran cohorte de pacientes de una población consanguínea de la Franja de Gaza se describió que las longitudes fálicas alcanzaban de 4 a 8 cm.³³¹ La mutación de 17βHSD3 descrita en esta población (Arg80Gln) se asocia a la retención del 15 al 20% de la actividad normal de 17βHSD3 (v. fig. 24.29). La ginecomas-

TABLA 24.14 Características clínicas de la deficiencia de 17βHSD3 en personas 46,XY

Cariotipo	46,XY
Herencia	Autosómica recesiva; mutaciones del gen <i>HSD17B3</i>
Genitales	Mujer → ambiguo; saco vaginal ciego
Derivados del conducto de Wolff	Presente
Derivados del conducto de Müller	Ausente
Gónadas	Testículos (normalmente no descendidos)
Características fisiológicas	Virilización en la pubertad (agrandamiento del pene, profundización de la voz y desarrollo del vello facial y corporal); ginecomastia variable
Perfil hormonal	Aumento de estrona y androstenodiona en plasma; disminución de la proporción de testosterona/androstenodiona en el plasma después de la prueba de estimulación con hCG; aumento de las concentraciones de FSH y LH en el plasma

FSH, hormona estimulante del folículo; hCG, gonadotropina coriónica humana; 17βHSD3, 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 3; LH, hormona luteinizante.



- **Figura 24.29** El diagrama del gen de la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 (*HSD17B3*) muestra las mutaciones que dan lugar a la deficiencia de la enzima. Los cuadros numerados representan los exones. Las abreviaturas de tres letras de los aminoácidos se utilizan para indicar la posición de las mutaciones de sentido erróneo; la X indica una mutación sin sentido (parada); se muestran las inserciones y deleciones que dan lugar a mutaciones con desplazamiento del marco de lectura (triángulos negros) y mutaciones del sitio de empalme (triángulos blancos).

tía se produce en la pubertad debido a los estrógenos derivados de la conversión de androstenediona a estrona por la aromataza en el tejido extraglandular y la subsiguiente conversión de estrona a estradiol por la acción de las isoenzimas 17 β HSD1 o 17 β HSD2.

El perfil bioquímico típico de la deficiencia de 17 β HSD3 refleja la concentración elevada de androstenediona en relación con la testosterona (v. tabla 24.14). Expresados como una relación entre testosterona y androstenediona (después de una prueba de estimulación con hCG antes de la pubertad), se encuentran valores inferiores a 0,8 en estos pacientes; sin embargo, no se trata de un hallazgo universal, presumiblemente debido a la acción extratesticular de otras isoenzimas 17 β HSD, y el diagnóstico es difícil si se basa solo en las mediciones hormonales.^{326,332,333} Una muestra de vena testicular en el momento de la gonadectomía muestra un gradiente de androstenediona notablemente aumentado en relación con la testosterona, aunque esta prueba no se realiza de forma rutinaria. El análisis genético temprano es útil y evita la estimulación con hCG en algunos niños.^{334,335}

La gama de mutaciones notificadas en pacientes con deficiencia de 17 β HSD3 se muestra en la figura 24.29. La mayoría son mutaciones de sentido erróneo. Los estudios de expresión de las enzimas mutantes en células heterólogas suelen demostrar la ausencia total de actividad en la conversión de androstenediona en testosterona en comparación con la enzima normal. En un estudio reciente de un centro especializado en TDS del adulto se encontró que la cuarta parte de una cohorte de mujeres con TDS 46,XY parcialmente virilizadas tenían mutaciones de *HSD17B3*.³³⁶ El grado de androgenización era menor que el que se ve en la deficiencia de la 5 α -reductasa, y muchas habían sido etiquetadas como SIPA. El diagnóstico solo podría establecerse mediante un análisis genético.

La designación del sexo puede ser particularmente difícil en niños con deficiencia de 17 β HSD3, porque la apariencia genital externa se correlaciona aún menos con la futura identidad de género que en otros TDS. Algunos lactantes se han sometido a una gonadectomía temprana y han sido criados como niñas. En otros entornos (p. ej., en Gaza), donde los pacientes afectados suelen adoptar una identidad masculina en la pubertad, algunos casos fueron designados varones en el momento del diagnóstico y tratados tempranamente con testosterona.³³⁷ Un enfoque alternativo consistiría en criar al niño como una niña inicialmente y retrasar toda intervención hasta el final de la infancia o la adolescencia temprana, de modo que la familia y el niño tengan más tiempo para considerar las opciones y el género del niño sea más claro. Es necesario vigilar cuidadosamente el comienzo de la pubertad y la producción de andrógenos si el niño se identifica como mujer, y puede considerarse la posibilidad de realizar una gonadectomía para prevenir la androgenización no deseada.

Los niños que acuden por primera vez con virilización en la pubertad pueden declarar una identidad de género masculina en algunos casos. Se han descrito cambios de género en la pubertad en el 39 al 64% de los pacientes criados como niñas en un estudio, pero, en nuestra experiencia, las tasas son más bajas.^{151,152,336} Otros jóvenes pueden identificarse con un género no binario. Si no se desea la androgenización, la gonadectomía ofrece un tratamiento definitivo; otra posible opción es el bloqueo reversible a corto plazo de la androgenización con un antiandrógeno o la supresión de la pubertad con un agonista de la GnRH, para dar tiempo a un asesoramiento adecuado y asegurar que el joven participe en la toma de decisiones. La evaluación cuidadosa y el apoyo de un equipo multidisciplinario y un psicólogo experimentado son importantes, y el seguimiento a largo plazo es importante para la sustitución y el apoyo hormonal.

Deficiencia de la esteroide 5 α -reductasa de tipo 2

La deficiencia de la esteroide 5 α -reductasa de tipo 2 en personas 46,XY también se caracteriza por testículos y conductos internos masculinos normalmente diferenciados, pero los genitales externos pueden ser más ambiguos al nacer que en la deficiencia de 17 β HSD. Las características clásicas de esta deficiencia enzimática se resumen en la tabla 24.15.

La descripción de una variante genética del *SRD5A2*, el gen que codifica la esteroide 5 α -reductasa de tipo 2, en la República Domi-

nicana y México, y el análisis de las características bioquímicas y moleculares subrayan la importancia de la DHT en el desarrollo del fenotipo masculino.³³⁸⁻³⁴⁰ Al nacer, son habituales el escroto bífido, el seno urogenital, el saco vaginal ciego y el pene hipospádico similar al clítoris. Los testículos se diferencian normalmente y están situados en el canal inguinal o en los pliegues labioescrotales. No hay estructuras müllerianas. Los conductos de Wolff se estabilizan de manera que los epidídimos, los conductos deferentes y las vesículas seminales están bien diferenciados; los conductos eyaculadores suelen terminar en el saco vaginal ciego. La próstata es hipoplásica. Hasta un tercio de los casos pueden presentarse con hipospadias aislado.³⁴¹

En la pubertad, hay un sorprendente grado de virilización: la voz se profundiza, la masa muscular aumenta, el pene se alarga de 4 a 8 cm, el escroto bífido se vuelve rugoso y pigmentado, y los testículos se agrandan y descienden en los pliegues labioescrotales. Las personas pospuberales afectadas no tienen acné, recesión temporal del vello ni agrandamiento de la próstata. Estos casos desarrollan ginecomastia en raras ocasiones, al contrario que las personas con deficiencia de 17 β HSD3 o SIA. Hay una libido normal con erecciones del pene. El estudio histológico de los testículos muestra hiperplasia de células de Leydig y disminución de la espermatogonia. La infertilidad se debe a la combinación de la incapacidad de transformar las espermatogonias en espermatozoides, el efecto adverso de testículos con criptorquidia y el papel específico de la DHT en la regulación del volumen y la viscosidad del semen.³⁴² No obstante, algunas personas con deficiencia de la 5 α -reductasa tienen un recuento de espermatozoides normal. Un varón de la cohorte dominicana tuvo un hijo después de la inseminación intrauterina, y dos hermanos afectados de una familia sueca fueron espontáneamente fértiles después de la reparación del hipospadias realizada en la infancia.^{343,344} Los cambios de sexo son frecuentes en la deficiencia de 5 α -reductasa, en particular en personas que no se someten a una gonadectomía. Las tasas de cambio social de género en tres cohortes oscilaron entre el 12 y el 50% y parecían estar relacionadas con la edad en el diagnóstico, y el cambio social de género fue menos

TABLA 24.15 Características clínicas de la deficiencia de 5 α -reductasa de tipo 2 en personas 46,XY

Cariotipo	46,XY
Herencia	Autosómica recesiva; mutaciones del gen <i>SRD5A2</i>
Genitales	Normalmente ambiguos con un pequeño pene hipospádico; saco vaginal ciego
Derivados del conducto de Wolff	Normal
Derivados del conducto de Müller	Ausente
Gónadas	Testículos normales
Características fisiológicas	Disminución del vello facial y corporal, no hay recesión del vello temporal, próstata no palpable
Perfil hormonal	Disminución de la proporción de 5 α /5 β esteroides C21 y C19 en la orina; aumento de la proporción T/DHT antes y después de la estimulación con hCG; aumento modesto de la LH en el plasma; disminución de la conversión de T a DHT <i>in vitro</i>

DHT, dihidrotestosterona; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante; SRD5A2, 5 α -esteroide reductasa de tipo 2; T, testosterona.

frecuente en la cohorte cuyas personas fueron diagnosticadas a una edad más joven (prepubertad).³⁴⁵ En la actualidad, la designación del sexo masculino se elige cada vez más cuando el diagnóstico se hace en la infancia.^{345,346} Un enfoque alternativo similar al que se utiliza a veces en la deficiencia de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa sería criar al niño como una niña con las gónadas mantenidas intactas, en espera de nuevas conversaciones informadas antes de la pubertad. Las mujeres (46,XX) homocigóticas para la deficiencia de 5 α -reductasa presentan pubertad y fertilidad normales.³⁴⁷

El perfil bioquímico de la deficiencia de 5 α -reductasa muestra la elevada relación testosterona-DHT en el momento inicial o después de la estimulación con hCG (v. tabla 24.15). Se han propuesto varias proporciones como diagnóstico, pero ninguna es inequívoca. Una proporción superior a 10:1 (cuando la testosterona y la DHT se expresan en las mismas unidades) tenía una sensibilidad y una especificidad del 78 y el 72%, respectivamente, en una cohorte de 90 pacientes investigados por esta deficiencia enzimática.³⁴⁸ Las concentraciones séricas de LH y FSH pueden ser normales o elevadas después de la pubertad. La prueba bioquímica más fiable (realizada después de los 3 meses de edad) es el análisis del perfil de esteroides urinarios mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas para demostrar la disminución de la proporción de 5 α /5 β -esteroides C19 y C21 reducidos en orina.^{349,350} El diagnóstico todavía puede confirmarse bioquímicamente después de la gonadectomía debido a los efectos persistentes de los 5 α /5 β -esteroides C21 reducidos.³⁵¹ Las pruebas genéticas tempranas también son útiles para establecer el diagnóstico o para confirmarlo cuando se sospecha a partir del perfil bioquímico.

El diagnóstico temprano de la deficiencia de 5 α -reductasa de tipo 2 es importante, dada su relación con la designación del sexo. La historia natural de esta condición, con tendencia al cambio a un papel de género masculino con virilización en la pubertad, indica que la

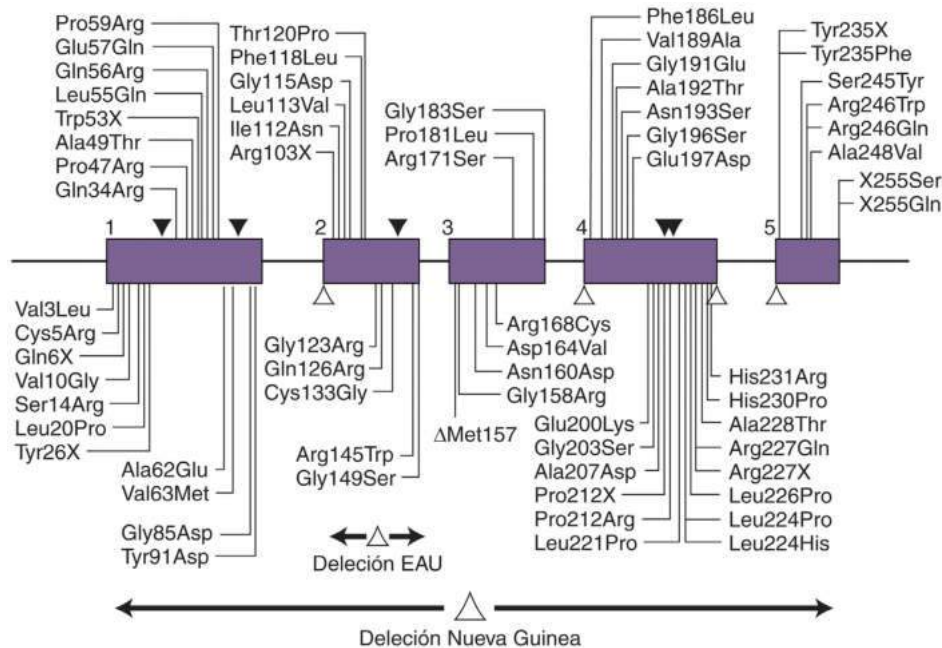
designación de sexo masculino es ahora una opción frecuente incluso cuando los genitales externos están relativamente poco androgenizados al nacer.³⁵² La deficiencia de la enzima puede enmascararse como SIPA en los recién nacidos.³⁵³ La DHT, que puede aplicarse tópicamente, aumenta la longitud del pene y facilita la reparación del hipospadias, pero su disponibilidad comercial es escasa.³⁵⁴

Dos enzimas microsómicas 5 α -reductasa catalizan la conversión de testosterona en DHT dependiente del NADPH. La 5 α -reductasa de tipo 2 es una proteína de 254 aminoácidos codificada por el gen *SRD5A2* en el cromosoma 2p23. La isoforma de tipo 2 se expresa predominantemente en el primordio de la próstata y los genitales externos, pero no en los conductos de Wolff hasta después de su diferenciación en los conductos genitales internos masculinos.³⁵⁵ La isoenzima de tipo 1 se expresa en la piel, incluidos los fibroblastos de la piel genital humana. La acción de esta isoenzima contribuye a la virilización que se produce en pacientes con deficiencia de 5 α -reductasa en la pubertad.³⁵⁶

La deficiencia de 5 α -reductasa de tipo 2 se transmite como un rasgo autosómico recesivo. Esta entidad es genéticamente heterogénea y las más de 60 mutaciones detectadas en el gen *SRD5A2* se distribuyen entre los cinco exones (fig. 24.30). La mayoría son mutaciones de sentido erróneo; en la población de Nueva Guinea se encuentra una delección completa del gen. Hay un predominio de mutaciones del exón 4, localizado en su mayor parte entre los codones 197 y 230, donde el efecto es la inactividad completa de la enzima mutante. La consanguinidad es común, pero un número significativo de casos son heterocigóticos compuestos. Los heterocigóticos masculinos no se ven afectados.

Trastornos de la acción de los andrógenos

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA) es el paradigma de un trastorno clínico resultante de la resistencia hormonal.¹³⁶ Anteriormente, en este capítulo se ha descrito detalladamente el papel de



• **Figura 24.30** El diagrama del gen de la 5 α -reductasa de tipo 2 (*SRD5A2*) muestra las mutaciones que dan lugar a la deficiencia de 5 α -reductasa. Los cuadros numerados representan los exones. Las abreviaturas de tres letras de los aminoácidos se utilizan para indicar la posición de las mutaciones de sentido erróneo; la X indica una mutación sin sentido (parada); las inserciones y delecciones que dan lugar a mutaciones con desplazamiento del marco de lectura y del sitio de empalme se muestran mediante triángulos negros y triángulos blancos, respectivamente. Se muestran las grandes delecciones encontradas en las poblaciones afectadas de los Emiratos Árabes Unidos (EAU) y Nueva Guinea. (Adaptado de Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2003, con datos adicionales proporcionados por cortesía de la Dra. Julianne Imperato-McGinley, Department of Medicine, Weill Medical College of Cornell University, Ithaca, NY.)

los andrógenos en el desarrollo sexual y las acciones moleculares del receptor androgénico.

Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos

El SICA es una afección ligada al cromosoma X que se presenta típicamente en una adolescente que tiene desarrollo de las mamas y estirón puberal, pero que no ha tenido menarquía (tabla 24.16). El vello púbico y axilar está ausente o es escaso, y el útero está ausente como resultado de la acción normal de la AMH, aunque puede haber restos müllerianos. Los conductos de Wolff se estabilizan en muchos pacientes, observándose conductos deferentes y epidídimo bien desarrollados cuando se realiza la gonadectomía.³²⁸ Las estimaciones de la prevalencia del SICA oscilan entre 1 caso d cada 20.400 y 1 de cada 99.000 personas con cariotipo 46,XY.³⁵⁷ El principal diagnóstico diferencial en un adolescente con cariotipo 46,XY es la disgenesia gonadal completa (síndrome de Swyer), que se distingue del SICA por: 1) la ausencia de producción de esteroides sexuales gonadales, lo que da lugar a un desarrollo mamario deficiente, y 2) la ausencia de producción de AMH, lo que da lugar a la retención de estructuras müllerianas en el síndrome de Swyer.³⁵⁸ El SICA puede presentarse en la primera infancia con tumefacciones inguinales o labiales bilaterales que, según la evaluación, son testículos parcialmente descendidos. La deficiencia de 17βHSD3 (o raramente las deficiencias de 5α-reductasa o de SF1) también puede presentarse de esta manera. Las hernias inguinales bilaterales son raras en las niñas, de las cuales se calcula que entre el 1 y el 2% tienen SICA.³⁵⁹ Las niñas con este tipo de hernia deben someterse a una evaluación para detectar la presencia de un cromosoma Y mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o un cariotipo completo. Si el saco herniario contiene gónadas, se puede realizar una biopsia junto a estudios citogenéticos.³⁶⁰ En la actualidad, al ser habitual el análisis cromosómico fetal, el desajuste entre el sexo cromosómico y el fenotipo genital externo al nacer puede ser la característica de presentación del SICA.

Síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos

El SIPA se caracteriza por la androgenización incompleta resultante de una respuesta biológica parcial a los andrógenos (tabla 24.17). El

TABLA 24.16 Características clínicas del síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos

Cariotipo	46,XY
Herencia	Recesiva ligada al cromosoma X; mutaciones del gen <i>AR</i>
Genitales	Mujer con saco vaginal ciego
Derivados del conducto de Wolff	A menudo presente, dependiendo del tipo de mutación
Derivados del conducto de Müller	Ausente o vestigial
Gónadas	Testículos
Hallazgos fisiológicos	Vello púbico y axilar escaso o ausente; desarrollo de las mamas en la pubertad; amenorrea primaria
Perfil hormonal y metabólico	Aumento de las concentraciones de LH y testosterona; estradiol normal o aumentado (para el intervalo de referencia masculino); concentraciones de FSH a menudo normales o ligeramente aumentadas; resistencia a los efectos androgénicos y metabólicos de la testosterona

AR, receptor de andrógenos; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *LH*, hormona luteinizante.

fenotipo del SIPA es muy variable, e incluye hipospadias penoescrotal, micropene y escroto bífido. Los testículos pueden estar sin descender. La forma más grave de SIPA se manifiesta como clitoromegalia aislada. El extremo más leve del espectro consiste en hipospadias aislado; el SIPA no se presenta como micropene aislado. Como en otras formas de SIA, las estructuras müllerianas están ausentes. La ginecomastia es frecuente en la pubertad. El diagnóstico diferencial de un fenotipo similar al SIPA lleva tiempo e incluye una disgenesia gonadal parcial (p. ej., debido a una mutación de *SF1/NR5A1* o a un mosaicismo 45,X/46,XY) y defectos parciales en la biosíntesis de andrógenos (p. ej., debido a deficiencias de los receptores de LH, 17βHSD o 5α-reductasa).

Síndrome de insensibilidad mínima o leve a los andrógenos

Esta categoría de SIA se asocia en general a genitales masculinos típicos, pero puede presentarse con ginecomastia en la pubertad e infertilidad en la edad adulta.³⁶¹ El cáncer de mama es poco frecuente en los varones, pero el riesgo aumenta en el SIMA, así como en varones criados con SIPA. En cambio, no se ha descrito el cáncer de mama en mujeres con SICA. También se encuentra una forma leve de insensibilidad a los andrógenos en la atrofia muscular espinal y bulbar (síndrome de Kennedy), una afección causada por la hiperexpansión de la región de repetición de la poliglutamina N-terminal del receptor de andrógenos, que puede asociarse a ginecomastia y reducción de la fertilidad.³⁶²

Perfiles hormonales en los síndromes de insensibilidad a los andrógenos

En personas puberales y adultos con SICA, la testosterona sérica está dentro o por encima del intervalo de los varones adultos, con una concentración elevada de LH, moderada, pero inapropiada, debido a la pérdida de retroalimentación negativa de los andrógenos (aunque la retroalimentación negativa de los estrógenos permanece intacta).³⁶³ El

TABLA 24.17 Características clínicas del síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos

Cariotipo	46,XY
Herencia	Recesiva ligada al cromosoma X; mutaciones del gen <i>AR</i>
Genitales externos	Ambiguo con saco vaginal ciego → hipospadias aislado → varón con infertilidad (SIA leve)
Derivados del conducto de Wolff	A menudo normal
Derivados del conducto de Müller	Ausente
Gónadas	Testículos (normalmente no descendidos)
Características fisiológicas	Vello axilar y púbico, crecimiento de la barba y del vello corporal disminuidos o normales; ginecomastia frecuente en la pubertad
Perfil hormonal y metabólico	Aumento de las concentraciones de LH y testosterona; estradiol normal o aumentado (en los varones); las concentraciones de FSH pueden ser normales o estar ligeramente aumentadas Resistencia parcial a los efectos androgénicos y metabólicos de la testosterona

AR, receptor de andrógenos; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *LH*, hormona luteinizante; *SIA*, síndrome de insensibilidad a los andrógenos.

estradiol sérico suele estar dentro y, a veces, por encima del intervalo de referencia del varón adulto debido a la aromatización de los andrógenos.³⁶³ La concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), la cual suprime los andrógenos y potencia los estrógenos, es similar a la que se encuentra en las mujeres 46,XX. La concentración de AMH en el suero suele estar en el intervalo masculino normal o por encima de este en el SICA, un hallazgo que distingue esta entidad de la disgenesia gonadal, en la que las concentraciones de AMH son bajas.³⁶⁴

Durante los primeros meses de vida, los lactantes varones tienen un sistema endocrino reproductor activo con una producción robusta de LH y testosterona; este período se conoce como *minipubertad*. Por razones que no están claras, esta actividad endocrina reproductora temprana está ausente en la mayoría de los lactantes con SICA (pero no con SIPA),³⁶⁵ lo que puede ser una característica distintiva del SICA.

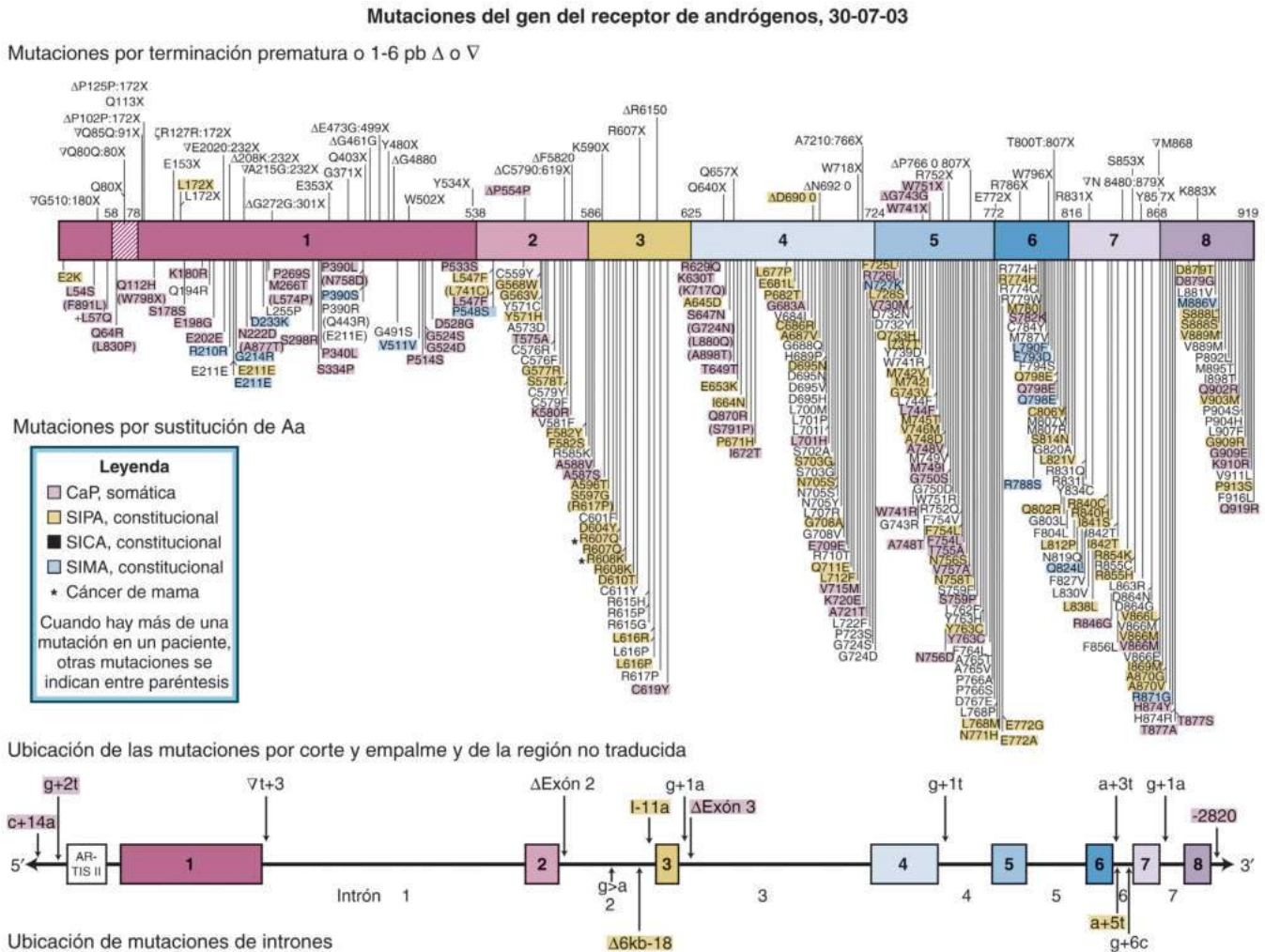
Patogenia molecular de los síndromes de insensibilidad a los andrógenos

La información sobre las mutaciones que afectan a los AR se registra en una base de datos internacional de mutaciones de la McGill University³⁶⁶ (fig. 24.31). Se registran más de 400 mutaciones de línea germinal de SIA; la base de datos también registra mutaciones somáticas asociadas al cáncer de próstata. No existe un determinante específico de las mutaciones, pero ciertos lugares, como los exones 5

y 7 dentro del LBD, se ven afectados con mayor frecuencia. Aproximadamente el 20% de las mutaciones se localizan en el DBD. El defecto funcional más frecuente de los AR es el resultado de la interrupción del bolsillo hidrófobo de unión a ligandos, que es necesario para el reposicionamiento de la hélice 12 para formar la superficie de interacción del corregulador AF2.

El fenotipo de las personas con SIA varía según las diferentes sustituciones en el mismo codón. Por ejemplo, la fenilalanina en el codón 754 de la hélice 5 tiene una cadena lateral que se aleja del bolsillo de unión al ligando. Cuando se sustituye por una valina, el AR mutante es transcripcionalmente inactivo y causa SICA.³⁶⁷ Por el contrario, las sustituciones de serina y leucina dan lugar a un fenotipo de SICA, que se explica por cierta actividad transcripcional residual medida *in vitro*. La unión del DBD con el LBD es una región bisagra flexible definida por los residuos 628 a 669. Esta región estabiliza la interacción del receptor con los elementos de respuesta androgénica selectiva y señala la localización nuclear. La eliminación de la región bisagra por mutagenia dirigida por el sitio da lugar a una mayor transcripción de los genes, lo que indica que tiene un papel en la represión.³⁶⁸

Puede haber una considerable heterogeneidad en la expresión fenotípica de una determinada mutación, a veces incluso dentro de las familias. Se ha descrito una mutación en el codón 703 del exón 4 del LBD, que cambia una serina por una glicina, en cuatro perso-



• **Figura 24.31** Perspectiva general de las mutaciones de los receptores de andrógenos (AR) que causan diferentes formas del síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA). SICA, síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos; SIMA, síndrome de insensibilidad mínima o leve a los andrógenos; SIPA, síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos. (Tomado de McGill Androgen Receptor Gene Mutation Database. Disponible en <http://www.androgendb.mcgill.ca>.)

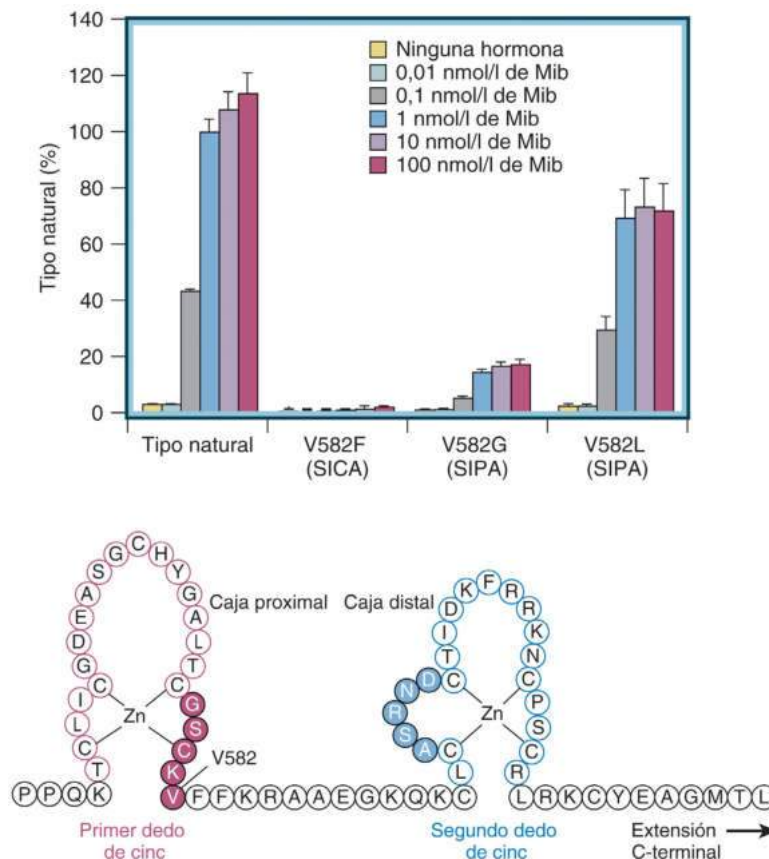
nas incluidas en la base de datos McGill. Un caso tenía los genitales femeninos compatibles con el SICA. Los otros tres tenían genitales ambiguos compatibles con el SIPA, pero el grado de androgenización de los genitales externos era lo suficientemente variable como para que dos fueran criados como varones y el tercero como mujer.³⁶⁹ Alrededor del 30% de las mutaciones del SIA son *de novo*. Tales mutaciones surgen de un único episodio de mutación en una célula germinal parental (la madre en el caso del SIA) o como mosaicismo de células germinales en la gónada materna. Cuando la mutación se produce en la etapa poscigótica, el caso índice es un mosaico somático. Tal vez un tercio de las mutaciones *de novo* surgen en la etapa poscigótica, dando lugar a la expresión de AR mutante y natural en diferentes tejidos diana. Esto puede explicar parte de la variabilidad fenotípica del SIPA.³⁷⁰

Para implicar una variante de AR como causa del SIA, se requiere una prueba de patogenicidad cuando es un caso novedoso y, en particular, con un fenotipo de SIPA. Una prueba de uso habitual evalúa la actividad transcripcional mediante un sistema de promotor-luciferasa después de la transfección transitoria de la variante de AR en una línea celular de receptor de andrógeno negativo (como Cos-1, Hela, CV1 o la línea celular de cáncer de próstata PC3). La [figura 24.32](#) ilustra la aplicación de tal ensayo para el análisis de tres sustituciones diferentes de aminoácidos en el codón 582 del DBD.¹³⁶ Se encuentra una gama de fenotipos que van desde el SICA al SIPA grave o leve, dependiendo de la naturaleza de la sustitución. Además, los datos demuestran que dosis altas de andrógenos pueden superar la resistencia del AR mutante. Esto tiene especial importancia en pacientes con SIPA que son criados como varones y pueden necesitar grandes

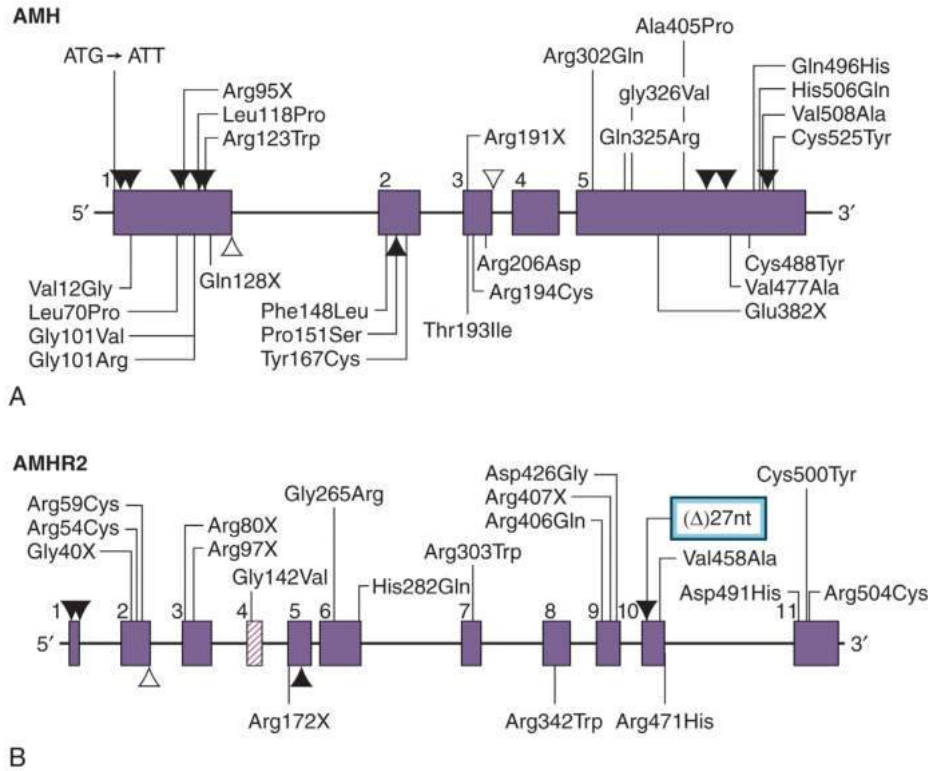
dosis de andrógenos para inducir la pubertad o estimular la espermatogénesis. Además de los estudios funcionales *in vitro*, se puede utilizar la modelización guiada por la estructura del receptor de andrógenos para predecir las consecuencias probables de una mutación de AR (v. [fig. 24.16C](#)). Sin embargo, el dominio N-terminal tiene una estructura flexible desordenada que aún debe ser analizada por cristalografía. Hace tiempo que se han identificado mutaciones sin sentido del NTD, pero las técnicas mejoradas de secuenciación han identificado ahora una serie de mutaciones de sentido erróneo que se asocian, en general, a formas más leves de SIA. Es posible que la flexibilidad estructural del NTD permita al AR tolerar sustituciones de aminoácidos con pocas consecuencias funcionales. El análisis de esas mutaciones permite definir mejor la relación estructura-función del dominio N-terminal.³⁷¹ El descubrimiento de nuevas mutaciones es más frecuente ahora que la secuenciación completa del gen AR es más sencilla.³⁷²

Síndromes de insensibilidad a los andrógenos sin mutación del receptor de andrógenos

Se identifica una mutación del gen AR en el 95% de las personas cuando los fenotipos clínico y bioquímico son compatibles con el SICA.³⁷³ También puede haber mutaciones fuera de la región codificante de AR, como la mutación de región no traducida 5' que se describió recientemente en dos personas no relacionadas con el SICA, que genera un marco de lectura abierto proximal y reduce las concentraciones de proteína AR.³⁷⁴ Además, en algunas personas con fenotipo compatible con el SIA, no se identifica ninguna mutación de AR, pero la evaluación de la inducción transcripcional dependiente de la DHT de un gen



• **Figura 24.32** Fenotipos que difieren según la mutación del codón 582 en el primer dedo de cinc del dominio de unión al ADN (DBD). Los efectos de la sustitución de una valina (V) por fenilalanina (F), glicina (G) y leucina (L) se muestran en un ensayo de transactivación (*imagen superior*) con el andrógeno sintético mibolerona. El estiramiento lineal de los aminoácidos que componen el DBD se muestra en la *imagen inferior*. SICA, síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos; SIPA, síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos. (Tomado de Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, et al. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet*. 2012;380:1419–1428.)



• **Figura 24.33 A.** Diagrama de algunas mutaciones del gen de la hormona antimülleriana (AMH) que causan el síndrome del conducto de Müller persistente. Los cuadros numerados representan los exones. Las abreviaturas de tres letras de los aminoácidos se utilizan para indicar las posiciones de las mutaciones de sentido erróneo; la X indica una mutación sin sentido (parada); las inserciones y deleciones que dan lugar a mutaciones con desplazamiento del marco de lectura y del sitio de empalme se muestran mediante triángulos negros y triángulos blancos, respectivamente. **B.** Diagrama de algunas mutaciones del gen para el receptor AMH de tipo 2 (*AMHR2*). Los cuadros numerados representan los exones. Los exones 1 a 3 codifican el dominio extracelular del receptor. El exón 4 (líneas diagonales) codifica el dominio transmembrana, y los exones 5 a 11 codifican el dominio intracitoplásmico. Se describen diferentes formas de mutación, como en **A**. La mutación $\Delta 27nt$ (encuadrada) es una deleción de 27 nucleótidos, la mutación más frecuente de *AMHR2*, que causa el síndrome del conducto de Müller persistente. (**A**, reproducido a partir de Imbeaud S, Carr. Eusebe D, Rey R, et al. Molecular genetics of the persistent müllerian duct syndrome: a study of 19 families. *Hum Mol Genet.* 1994;3:125–131, usado con autorización de Oxford University Press; **B**, reproducido a partir de Imbeaud S, Belville C, Messike-Zeitoun L, et al. A 27 base-pair deletion of the antimüllerian type II receptor gene is the most common cause of the persistent müllerian duct syndrome. *Hum Mol Genet.* 1996;5:1269–1277, usado con autorización de Oxford University Press.)

diana de AR (es decir, la apolipoproteína D) en fibroblastos genitales de piel cultivados muestra un patrón compatible con insensibilidad funcional a los andrógenos.³⁷⁵

Por el contrario, la probabilidad de encontrar una variante patógena de AR en personas con fenotipo SIPA es mucho menor, incluso cuando se han excluido otras causas de un fenotipo similar.³⁶⁹ El fenotipo genital en los pacientes sin una mutación de AR, según se basa en una puntuación validada de masculinización externa (EMS), no es diferente del de los lactantes con SIPA con una mutación de AR comprobada, pero la ginecomastia es mucho menos frecuente.^{376–378} Los niños con mutación de AR tienen más probabilidades de tener una evolución peor que los que no tienen una mutación.³⁷⁸ El peso al nacer según la edad gestacional es significativamente menor en los pacientes con mutación negativa en comparación con los lactantes con SIPA que tienen una mutación del gen AR.^{270,379} Se ha propuesto que esta forma de TDS 46,XY con restricción del crecimiento fetal es una categoría discreta cuyo origen aún no se ha explicado. El término SIPA se reserva para personas con mutaciones de AR. Las personas con deficiencia de 17 β HSD3 o de 5 α -reductasa, y especialmente con mutaciones de SF1, también podrían haber sido mal etiquetadas como SIPA en el pasado. Aunque hay pruebas de que AR interactúa con más de 200

proteínas correguladoras únicas, no se han identificado mutaciones cuando se realiza el cribado de estas proteínas en el SIA, a diferencia de los hallazgos en el cáncer de próstata.³⁸⁰

Tratamiento de los síndromes de insensibilidad a los andrógenos

La designación del sexo y el género de crianza son siempre femeninos en el SICA. Las hernias inguinales deben repararse cuando se presentan en la infancia. Existe la opción de realizar la gonadectomía en esta etapa temprana, pero la mayoría de los pacientes, las familias y los profesionales médicos están ahora a favor de la gonadectomía tardía, ya que este enfoque permite la pubertad espontánea y que la persona participe en el proceso de toma de decisiones, y no aumenta sustancialmente el riesgo de malignidad (v. más adelante). Si la gonadectomía se realiza antes de la pubertad, la inducción hormonal de la pubertad es similar a la utilizada en el caso de las niñas con otras causas de hipogonadismo, que suele comenzar alrededor de los 10 u 11 años de edad; el momento preciso debe tener en cuenta los deseos del paciente, los antecedentes familiares de pubertad, el crecimiento y el grado de maduración ósea, según se evalúa en las radiografías de edad ósea, y si las gonadotropinas están comenzando a aumentar. En ausencia de útero, la reposición hormonal puede ser continua, estrógenos sin oposición, sin necesidad

de progestágenos. Algunos adultos con SICA informan de un mejor bienestar cuando también se administra la reposición de andrógenos; no se comprende el mecanismo de este efecto androgénico. En un ensayo cruzado doble ciego se encontró un aumento del deseo sexual con testosterona en comparación con el tratamiento con estradiol, pero, por lo demás, no se encontraron diferencias en los resultados de salud mental.³⁸¹ La densidad mineral ósea de la columna lumbar en mujeres con SICA con gónadas intactas es inferior a la de las mujeres 46,XX normales, lo que indica el efecto directo de los andrógenos en la mineralización ósea,³⁸² y las mujeres que se han sometido a una gonadectomía tienen una densidad mineral ósea inferior a las que tienen gónadas intactas. El tratamiento óptimo con estrógeno es esencial, así como el ejercicio físico, el calcio y la vitamina D adecuados. Se ha descrito un pequeño aumento de las fracturas en el SIA, aunque en este estudio no se demostró ninguna diferencia en la osteoporosis subyacente.³⁸³

Hay un mayor riesgo de tumores de células germinales gonadales en el TDS 46,XY, incluido el SIA. La maduración de las células germinales se retrasa en el microambiente anómalo. Algunas de las células germinales inmaduras maduran posteriormente y, si bien muchas pueden sufrir apoptosis, otras pueden conservar las características fetales y convertirse en premalignas o malignas. Dentro del entorno testicular, la lesión premaligna se denomina *neoplasia in situ de células germinales* (GCNIS) (anteriormente denominada *carcinoma in situ* [CIS] o *neoplasia intratubular de células germinales no clasificada* [ITGNU]). La GCNIS puede evolucionar hacia tumores invasivos de células germinales, más frecuentemente, un seminoma. Recientemente, la etapa entre el retraso de la maduración y la GCNIS se ha denominado *pre-GCNIS*.³⁸⁴ Las células de la GCNIS expresan marcadores inmunohistoquímicos, como la fosfatasa alcalina similar a la placenta (PLAP), c-KIT (receptor del factor de células madre, SCF), POU5F1 (un factor de transcripción también llamado OCT3/4) y NANOG. Sin embargo, en las personas con TDS, las células germinales muestran retraso de la maduración y expresión prolongada de estos marcadores. Por consiguiente, se han elaborado nuevos criterios histológicos para distinguir el retraso de la maduración de la GCNIS (v. «Riesgo de tumores y TDS», más adelante). Además, se ha propuesto el SCF (o ligando KIT [KITLG]) como marcador específico de la neoplasia de células germinales que no se expresa en células germinales con retraso de maduración.³⁸⁴ Casi todas las GCNIS evolucionan finalmente hacia el cáncer invasivo de células germinales en personas sin TDS, pero se ha propuesto la hipótesis de que esta progresión requiere actividad androgénica y, por lo tanto, puede ser mucho menos frecuente en el SIA.^{384,385} En el SICA, el riesgo de desarrollar una GCNIS o un tumor de células germinales antes de la pubertad es bajo (del orden del 0,8-2%).^{386,387} De ahí que exista una preferencia general por retrasar la gonadectomía hasta el inicio de la edad adulta, con objeto de permitir que se produzca una pubertad espontánea. Se calcula que el riesgo de pre-GCNIS, GCNIS o malignidad es del 10 al 14% en adolescentes y adultos con SICA.^{385,387} Algunos adultos con SICA eligen retener las gónadas, aunque la vigilancia puede ser difícil, especialmente en el caso de las gónadas abdominales (v. «Riesgo de tumores y TDS»).

La cirugía para llevar las gónadas abdominales a un lugar más superficial es una opción; se puede obtener una biopsia en el momento de la cirugía para evaluar el riesgo de cáncer de células germinales.²¹⁴ La GCNIS y el seminoma no suelen secretar marcadores tumorales, como β -hCG y α -fetoproteína (AFP), y la GCNIS no puede detectarse mediante ecografía o resonancia magnética.³⁸⁸ Podría disponerse de vigilancia no invasiva tras el desarrollo de técnicas para medir los microARN embrionarios en el suero, pero este método tampoco es capaz de detectar la GCNIS en este momento.³⁸⁹ Los hallazgos habituales en las gónadas del SICA en la resonancia magnética son adenomas de células de Sertoli y quistes epididímicos.³⁸⁸

La cirugía del SICA se limita en general a la gonadectomía. En cuanto a la hipoplasia vaginal, la autodilatación es el abordaje de primera línea.^{390,391} Esta técnica es eficaz para alargar la vagina en la

mayoría de las mujeres con SICA, pero requiere tiempo; por lo tanto, debe iniciarse cuando la joven esté pensando en mantener relaciones sexuales y cuando el objetivo y la motivación estén claros. Es importante que una enfermera especializada o un ginecólogo con experiencia en la dilatación vaginal ofrezcan apoyo y orientación, y se dispone de varios materiales escritos útiles (p. ej., www.dsdteens.org). En las situaciones en que la autodilatación no es apropiada o no es posible, pueden ofrecerse alternativas de vaginoplastia, como el procedimiento laparoscópico de Vecchietti.³⁹⁰

El tratamiento temprano del SIPA se centra en la designación del sexo y las subsiguientes planificación y fijación de tiempos para la cirugía. En los últimos decenios ha habido una tendencia creciente a elegir un género de crianza masculino.³⁹² En un reciente estudio prospectivo de chicos con SIPA, se demostró el valor de la EMS al nacer como factor predictivo del desarrollo de la pubertad.³⁹³ Los que tenían una EMS de 5 o más comenzaron la pubertad espontáneamente. Otros estudios sobre esta cohorte de 27 chicos con SIPA implicaron el análisis funcional de los AR mutantes utilizando ensayos de genes indicadores. A diferencia de la EMS como factor predictivo, los resultados no fueron un indicador fiable de la posible necesidad de andrógenos para inducir la pubertad. Sin embargo, esos ensayos pueden servir para orientar la magnitud de las dosis altas de andrógenos que se requieren en la edad adulta en varones con SIPA. Es posible que se requieran varios procedimientos quirúrgicos para corregir el hipospadias y reubicar los testículos en un saco escrotal. La ginecomastia es un hallazgo casi universal cuando los chicos con SIPA alcanzan la pubertad. Esto plantea la posibilidad de prevención mediante el uso de antiestrógenos e inhibidores de la aromatasa y, de ese modo, se evita la necesidad de realizar una mamoplastia de reducción quirúrgica, pero no se ha establecido su seguridad a largo plazo. Se había descrito que el riesgo de tumor de células germinales de los testículos era alto en el SIPA, pero, en publicaciones más recientes, se indica un riesgo menor, comparable al del SICA.^{378,394} Cuando el escroto está en posición, los testículos deben vigilarse periódicamente mediante autoexploraciones e imágenes ecográficas. Se ha propuesto obtener biopsias testiculares bilaterales en el momento de la orquitectomía y después de la pubertad para determinar la presencia de GCNIS.³⁹⁵ En vista del riesgo de progresión maligna, se aconseja la gonadectomía si se descubre GCNIS, aunque la radiación de las lesiones bilaterales *in situ* es una alternativa.

Cuando un lactante con SIPA se designa como sexo femenino, se requerirá una gonadectomía antes de la pubertad si el adolescente desea prevenir la virilización. Si se realiza una gonadectomía, se necesita la reposición de estrógenos para inducir la pubertad y para la reposición hormonal a partir de entonces. Si y cuando realizar la genitoplastia es motivo de controversia y se comenta en «Cirugía y TDS». En el SIMA, la presentación clínica se produce en la adolescencia por ginecomastia o en la edad adulta por infertilidad masculina. Para la ginecomastia se necesita una mamoplastia de reducción. Se ha publicado un caso de fertilidad satisfactoria después de la extracción de espermatozoides testiculares en un hombre con SIMA.^{396,538}

Otras condiciones que afectan al desarrollo sexual 46,XY Síndrome del conducto de Müller persistente

La AMH es un homodímero de glucoproteína que es secretado por las células de Sertoli de los testículos en desarrollo desde aproximadamente las 7 sdc. Actúa a través del receptor de la AMH de tipo 2 entre las 8 y las 12 sdc para causar la regresión del conducto de Müller (v. «Desarrollo de los aparatos reproductores»¹²⁴).

La AMH está codificada por un gen de 2,75 kb que contiene cinco exones en la región del cromosoma 19p13.3. La AMHR2 es una serina/treonina cinasa con un único dominio transmembrana que está codificada por un gen de 11 exones en 12q13. Los exones 1 a 3 codifican la secuencia de señales y el dominio extracelular del AMHR2, el exón 4 codifica el dominio transmembrana y los exones 5 a 11 codifican el dominio intracelular serina/treonina.

El síndrome del conducto de Müller persistente es una condición en la que los varones 46,XY tienen testículos bien desarrollados y genitales externos masculinos normales, pero también tienen derivados del conducto de Müller. El diagnóstico se establece porque se encuentra una trompa de Falopio y un útero de forma casual en pacientes que se someten a una reparación de hernia inguinal, orquiopexia o cirugía abdominal. En la forma más prevalente, un niño se presenta con los testículos no descendidos bilateralmente, y el útero, las trompas y los testículos están en la pelvis. En otras situaciones, una hernia contiene un testículo parcialmente descendido o escrotal, y la trompa de Falopio homolateral y el útero se encuentran en la hernia, que se conoce como *hernia uterina inguinal*. En algunos casos, el testículo y la trompa contralaterales también están presentes en el saco herniario, conocido como *ectopia testicular transversal*.

Aproximadamente la mitad de todos los casos genéticamente probados de SCMP son el resultado de defectos en la AMH, y la mitad son causados por mutaciones en su receptor (fig. 24.33).³⁹⁷⁻³⁹⁹ Las mutaciones del gen *AMH* se encuentran más frecuentemente en los países del Mediterráneo y del norte de África,⁴⁰⁰ y la mayoría de las mutaciones familiares son homocigóticas. Por el contrario, las mutaciones del gen que codifica *AMHR2* se encuentran más frecuentemente en el norte de Europa y en Oriente Medio. Los europeos suelen ser heterocigóticos compuestos para las mutaciones que implican una delección de 27 pb en el exón 10.^{401,402} La medición de las concentraciones séricas de AMH proporciona un medio útil para guiar el análisis genético; los pacientes con SCMP causado por mutaciones del gen *AMH* tienen concentraciones bajas o indetectables de AMH en el suero (excepto por la mutación p.Gln496His, que se cree que afecta a la unión con el receptor), mientras que las concentraciones de AMH son normales para la edad o elevadas en los pacientes con mutaciones de *AMHR2*. Aproximadamente el 12% de los pacientes con SCMP tienen una forma idiopática, sin mutación de *AMH* o *AMHR2*; a menudo tienen malformaciones asociadas.³⁹⁹

El objetivo principal del tratamiento del SCMP es prevenir el cáncer de testículo y preservar la fertilidad en los varones, lo que puede ser difícil debido a los hallazgos anatómicos. Se ha descrito una mayor prevalencia de la degeneración testicular, que probablemente se deba a la torsión de los testículos o a su localización anatómica. Las anomalías anatómicas del epidídimo y del conducto deferente son frecuentes. La infertilidad puede ser el resultado de una orquiopexia tardía o de problemas mecánicos asociados al atrapamiento de los conductos deferentes en los derivados müllerianos. El tratamiento consiste en una orquiopexia temprana, que a menudo requiere la eliminación de las estructuras müllerianas, aunque no se debe intentar eliminarlas en su totalidad, ya que esto probablemente dañará los conductos genitales o el suministro de sangre. La orquiopexia pocas veces tiene éxito en varones con testículos pélvicos altos, y muchas de estas personas tienen deficiencia de andrógenos. Se ha descrito el aumento de las tasas de malignidad testicular en varones adultos con esta condición, lo que complica aún más el tratamiento a largo plazo de las gónadas que no pueden ser sometidas a orquiopexia.³⁹⁹ La fertilidad es rara, pero se han descrito casos aislados de éxito con TESE-IICE.³⁹⁹

Hipospadias

El hipospadias es una fusión incompleta de la uretra del pene debido a la detención en el desarrollo del cuerpo esponjoso uretral y el prepucio ventral.⁴⁰³ También se puede interrumpir la resolución embriológica normal de la curvatura del pene, dando lugar a los cordones. Es una anomalía congénita frecuente, con una prevalencia de nacimientos estimada de 3 a 4 casos por cada 1.000 nacidos vivos. Aunque se ha propuesto que la tasa de hipospadias ha ido en aumento, esto no se confirma en los estudios contemporáneos.⁴⁰⁴ En la mayoría de los casos se desconoce la causa, pero se supone que existe una interacción de factores genéticos y ambientales.⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁷ En una minoría de casos se encuentran mutaciones de genes candidatos, como *MAMLD1*, *NR5A1* y *AR*.⁴⁰⁸ Hay una agrupación familiar de casos de hipospadias, con una

incidencia del 7% de uno o más miembros de la familia afectados.⁴⁰⁹ Se han identificado cuatro regiones cromosómicas en el hipospadias familiar mediante el análisis de mapas detallados de los genes que participan en el metabolismo de los esteroides.⁴¹⁰ En un estudio de asociación pangenómica, en el que participaron un total de 2.978 casos y 7.298 controles de ascendencia europea, se identificaron 18 locus genéticos asociados a hipospadias con significación pangenómica.⁴⁰⁷ Ninguno de estos locus se encontraba cerca de los genes conocidos de TDS 46,XX, por lo que la susceptibilidad al hipospadias puede estar basada en vías distintas.

El hipospadias se asocia a aumento de la edad materna, partos múltiples, exposición materna al dietilestilbestrol en el útero, subfertilidad paterna, dieta vegetariana materna, tabaquismo materno, técnicas de reproducción asistida, exposición paterna a los pesticidas y restricción del crecimiento fetal.⁴¹¹ La asociación con el bajo peso al nacer es notablemente constante en todos los estudios de hipospadias idiopático.⁴¹²

El hipospadias puede ser el único fenotipo en las formas leves de TDS 46,XY, pero no está del todo claro cuándo se necesita evaluar el TDS en un niño con hipospadias aislado. Se han formulado recomendaciones esa evaluación cuando el hipospadias es grave (zona media del cuerpo o más proximal) o si hay otros hallazgos genitales (p. ej., criptorquidia unilateral o bilateral, micropene o anomalías del escroto), pero todavía no se ha descrito la prevalencia de condiciones con TDS en cada una de esas presentaciones.

El tratamiento es quirúrgico en general. El meato uretral se reubica en el glande, y el pene se endereza corrigiendo cualquier cordón para dar un chorro urinario dirigido hacia adelante y la capacidad de tener relaciones sexuales. Se describen numerosas técnicas; las reparaciones pueden requerir más de una etapa, generalmente a partir de los 6 a los 18 meses de edad o diferidas hasta los 4 años o más. El retraso de la cirugía permite que el niño participe en las decisiones relativas a la cirugía, pero se ha descrito que la edad avanzada en la cirugía es un factor de riesgo de complicaciones.⁴¹³ Se administra un ciclo de testosterona para inducir el crecimiento del pene antes de la cirugía, en particular si hay micropene. La gravedad del hipospadias puede no ser evidente hasta la liberación de los cordones. Las complicaciones son formación de fístulas, estenosis del meato, estenosis uretral y cordones residuales. Los estudios de seguimiento en la edad adulta indican una apariencia estética menos satisfactoria en comparación con los sujetos de control, una longitud de pene más corta, más disfunción miccional y un menor chorro urinario.⁴¹⁴ Estos problemas eran más evidentes en las formas graves de hipospadias.

Anorquia y criptorquidia

El término *síndrome de regresión testicular* (también llamado *síndrome de desaparición de los testículos*) se utiliza para describir el fenotipo de la anorquia bilateral en un niño varón con genitales de apariencia normal. El fenotipo indica la presencia de testículos en las primeras etapas de la gestación que funcionan adecuadamente para diferenciar los genitales externos masculinos, inducir la regresión de los conductos de Müller y estabilizar el desarrollo de los conductos de Wolff. La anorquia bilateral con un pene normalmente diferenciado, pero pequeño (micropene), es una variante del síndrome y puede representar una forma de disgenesia testicular. Se desconoce la causa del síndrome de regresión testicular, pero se ha propuesto la interrupción del suministro de sangre a los testículos por un acontecimiento de torsión u oclusión vascular en el útero. Los casos familiares indican que puede haber una causa genética en algunos casos. La exploración quirúrgica y los hallazgos histológicos muestran vestigios de tejido fibroso desprovisto de tejido testicular, adherido a un conducto deferente ciego.

El diagnóstico se basa en una combinación de pruebas bioquímicas, estudios de imagen o exploración quirúrgica. Una concentración de AMH sérica indetectable junto con concentraciones séricas elevadas de gonadotropinas (en particular, FSH) es altamente predictiva de la ausencia de testículos.⁴¹⁵ En presencia de tales hallazgos, la exploración

quirúrgica puede no ser necesaria. El reemplazo de andrógenos es necesario para inducir la pubertad alrededor de los 11 o 12 años. Se pueden insertar prótesis testiculares si y cuando el joven lo desee. No está claro si los vestigios testiculares representan un riesgo de tumores gonadales, pero la mayoría de los estudios indican que el riesgo es bajo; sigue siendo objeto de debate si estos vestigios deben ser extraídos quirúrgicamente.

Los testículos que no han descendido al nacer (es decir, criptorquidia) representan la anomalía congénita más frecuente en los varones, que afecta al 2-9% de los lactantes a término.^{140,416} Como el descenso testicular se produce en las últimas etapas de la gestación, los testículos no descendidos son un hallazgo frecuente en los lactantes varones prematuros. Hay pruebas epidemiológicas de una prevalencia creciente hasta el 6% en las poblaciones estudiadas en el Reino Unido.⁴¹⁷ Los estudios longitudinales demuestran el esperado descenso espontáneo de los testículos en la primera infancia, pero con un inesperado reascenso de los testículos a una posición de criptorquidia más adelante. Actualmente, se reconoce que hay tantos niños con criptorquidia adquirida como con criptorquidia congénita.⁴¹⁸ Existe una fuerte asociación con el bajo peso al nacer, los trastornos del eje hipofisario-gonadal y una serie de síndromes, pero en la mayoría de las situaciones se desconoce la causa de la malformación. No es necesario evaluar la criptorquidia unilateral para identificar la causa subyacente, pero la bilateral podría ser un signo de hipogonadotropismo, que a su vez podría indicar la deficiencia combinada de hormona hipofisaria, que requeriría un diagnóstico y un tratamiento rápidos para evitar las deficiencias neurocognitivas debidas al hipotiroidismo central no tratado y a la hipoglucemia debida a la ACTH y a la deficiencia de la hormona del crecimiento. Además, las gónadas bilaterales no palpables rara vez son la característica de presentación de la hiperplasia suprarrenal congénita 46,XX. La criptorquidia unilateral y bilateral en el contexto de otros signos de infraandrogenización, como el hipospadias, también justifica la evaluación del TDS. Se describieron mutaciones de *INSL3* y del gen de su receptor, *RXFP2*, factores implicados en la fase transabdominal del descenso de los testículos, en algunos niños con criptorquidia.⁴¹⁹ Las concentraciones en la sangre del cordón umbilical de *INSL3*, pero no de la testosterona, disminuyen en la criptorquidia idiopática, en particular en los niños cuyos testículos descendieron a los 3 meses de edad.⁴²⁰

Las formas congénitas y adquiridas de criptorquidia difieren en su tratamiento. La orquiopexia es el tratamiento recomendado en la primera después de los 6 meses, pero preferiblemente no más tarde de los 12-18 meses, de acuerdo con directrices recientes.^{421,422} No hay consenso sobre el papel del tratamiento hormonal con GnRH o hCG debido a la mala calidad de las pruebas y a la falta de datos a largo plazo.⁴²² No se recomienda rutinariamente, porque no se logra el descenso testicular completo. Se han descrito los posibles efectos positivos y negativos del tratamiento hormonal sobre las células germinales y el volumen testicular. En las directrices de la European Urology Association/European Society for Paediatric Urology, se recomienda ofrecer tratamiento hormonal a los varones con testículos bilaterales no descendidos para mejorar su fertilidad potencial, mientras que en las directrices de la Canadian Urological Association-Pediatric Urologist of Canada se considera que ese tratamiento es experimental. Se ha demostrado que la hCG^{422,423} induce el descenso a un nivel más bajo de la mayoría de los testículos, por lo que, como terapia neoadyuvante, puede mejorar la posición de los testículos antes de la cirugía para aumentar las posibilidades de éxito de la orquiopexia.⁴²⁴ Algunos autores también recomiendan la orquiopexia para la criptorquidia adquirida, pero un abordaje alternativo consiste en esperar hasta la pubertad, porque en más del 50% de los casos los testículos descienden espontáneamente en ese momento.⁴²⁵ Existen pruebas de calidad que indican que el riesgo relativo de desarrollar un tumor de células germinales en la edad adulta asociado a la criptorquidia se reduce a más de la mitad si la orquiectomía se realiza antes de la pubertad.⁴²⁶ La orquiopexia temprana también es beneficiosa para el desarrollo de

los testículos y la espermatogénia, aunque faltan pruebas de que esto se traduzca en una mejora de la fertilidad.⁴²⁷

Defectos anatómicos de la pelvis y el pene

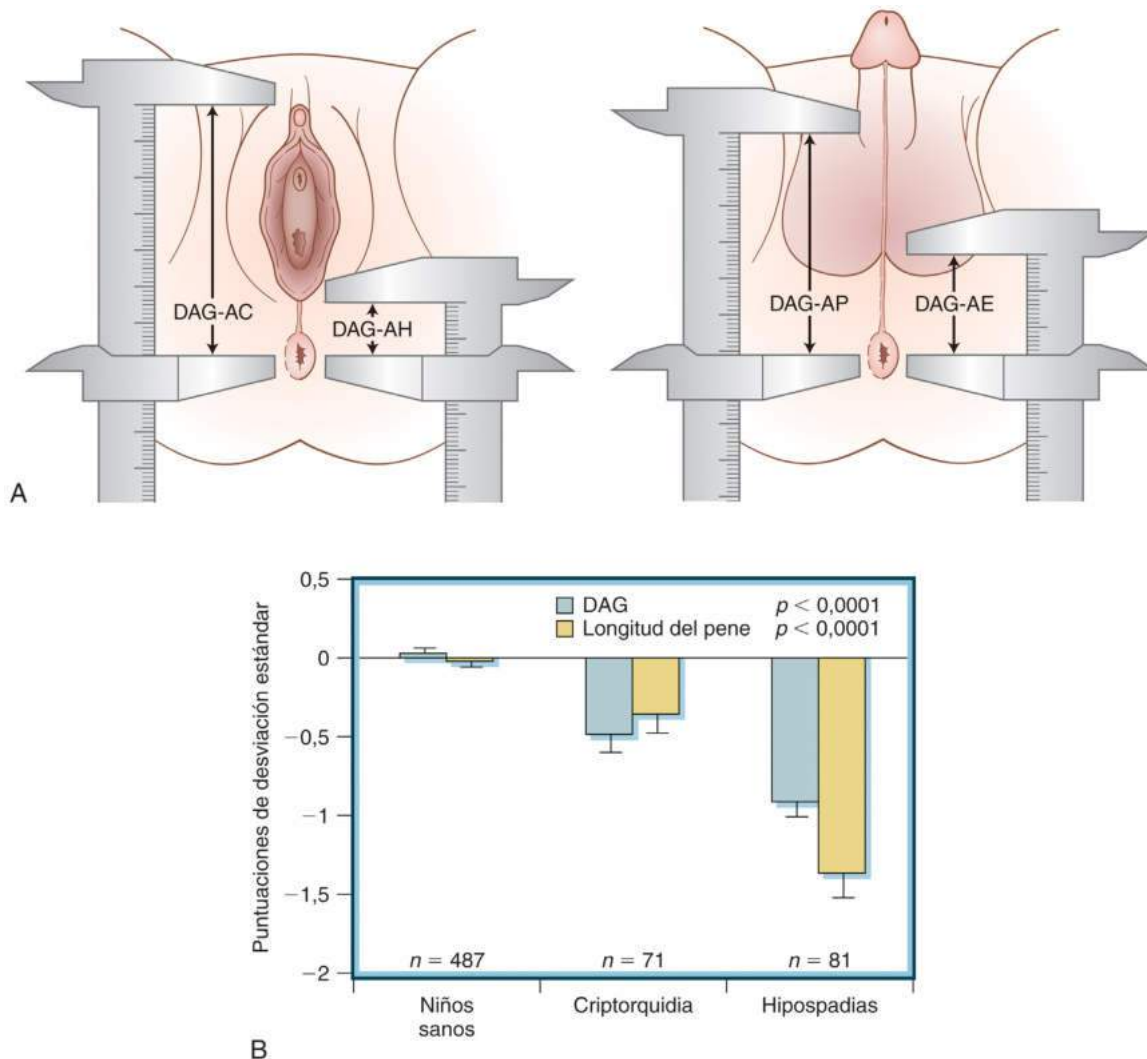
La *extrofia de la cloaca* es una importante anomalía del desarrollo que afecta al desarrollo genital como parte de una compleja anomalía anatómica que afecta a la vejiga, generalmente con características gastrointestinales, anorrectales y óseas asociadas. La *agenesia del pene* es un defecto aislado muy raro en el desarrollo del pene. En ambas afecciones, suele haber una síntesis androgénica típica en los testículos y una respuesta androgénica en el cerebro, por lo que lo más probable es una identidad de género masculina.

Alteradores endocrinos

El aumento propuesto de los trastornos del aparato reproductor masculino (cáncer de testículo, anomalías de la espermatogénia, criptorquidia e hipospadias) llevó al concepto de que el síndrome de disgenesia testicular (SDT) de origen fetal podría estar desencadenado por factores del estilo de vida y la exposición a sustancias químicas alteradoras del sistema endocrino (QAE) que operan durante los períodos fetal y perinatal.^{428,429} La Environmental Protection Agency de EE. UU. ha definido las QAE como un agente exógeno que interfiere en la síntesis, la secreción, el transporte, el metabolismo, la unión o la eliminación de las hormonas hematógenas naturales que están presentes en el cuerpo y son responsables de la homeostasis, la reproducción y los procesos de desarrollo.⁴³⁰ Los tipos de compuestos son detergentes, pesticidas y cosméticos cuyos modos de acción propuestos comprenden efectos estrogénicos y antiandrogénicos. Una definición tan amplia y la ubicuidad de miles de compuestos en el medio ambiente que pueden tener efectos de alteración endocrina plantean un enorme desafío para que los estudios científicos demuestren que se producen efectos adversos para la salud en los seres humanos y, de ser así, qué medidas pueden adoptarse para su prevención. También se ha propuesto que los analgésicos que se utilizan habitualmente durante el embarazo, como el paracetamol y el ibuprofeno, son posibles disruptores endocrinos que interfieren en el desarrollo testicular y ovárico.⁴³¹⁻⁴³⁴

Los métodos toxicológicos clásicos utilizados en animales no son apropiados para los estudios en seres humanos, pero se ha validado la aplicación de un marcador fenotípico utilizado desde hace mucho tiempo por los toxicólogos que estudian los QAE en animales en seres humanos para estudios epidemiológicos.⁴³⁵ La distancia anogenital (DAG) se reduce significativamente en el hipospadias y la criptorquidia aislados en comparación con los datos normalizados (fig. 24.34).⁴³⁶ Como ejemplo de la aplicación de este marcador en estudios epidemiológicos sobre el desarrollo reproductor, la exposición prenatal a ftalatos ampliamente utilizados como plastificantes en muchos productos se asoció con una reducción de la DAG en los varones al nacer.^{437,438} El xenoinjerto de tejido testicular de fetos humanos en animales es una metodología desarrollada recientemente que informa sobre los efectos químicos pertinentes al desarrollo reproductor humano.⁴³⁹ Otro enfoque es el estudio de la exposición ocupacional cuando hay pruebas de un mayor riesgo de hipospadias y criptorquidia en la descendencia de padres que trabajan con pesticidas, productos químicos industriales, cosméticos y otras sustancias teóricamente tóxicas.^{440,441}

La relevancia de estos hallazgos epidemiológicos para la evaluación de un niño con TDS sigue siendo incierta. Todavía no hay consenso sobre los efectos de dosis bajas en la salud debidos a la combinación de una miríada de productos químicos a los que los seres humanos están expuestos durante la vida útil o la metodología toxicológica óptima para medir la exposición.^{442,443} Un grupo de expertos ha identificado pruebas convincentes de infertilidad masculina atribuible a la exposición a ftalatos y ha estimado la carga financiera que recae sobre la Unión Europea por la necesidad de nuevos procedimientos de tecnología de reproducción asistida.⁴⁴⁴ Se puede realizar un análisis similar para calcular los casos adicionales de criptorquidia que requieren orquiopexia. La adopción del principio de precaución para reducir la exposición a



• **Figura 24.34** Medición de la distancia anogenital (DAG). **A.** Diferentes puntos de referencia utilizados para la medición en lactantes de sexo femenino y masculino. La distancia desde la horquilla posterior (AH) y desde el clítoris (AC) hasta el punto medio del ano en las niñas y desde la inserción cefálica del pene (AP) y la unión de la piel del escroto y el perineo (AE) hasta el punto medio del ano en los niños son los métodos más utilizados para determinar la DAG en los estudios epidemiológicos. **B.** Mediciones de la longitud del pene y la DAG en niños con criptorquidia e hipospadias en comparación con los niños normales. (Reproducido a partir de Thankamony A, Lek N, Carroll D, et al. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism; comparison with normative data. *Environ Health Perspect.* 2014;122:207–211, usado con autorización de Environmental Health Perspectives.)

los productos químicos al nivel más bajo posible es un enfoque sensato ante tanta incertidumbre sobre los efectos adversos de las QAE en la salud humana. Esto se aplica, en particular, a las mujeres embarazadas que necesitan tomar un analgésico periódicamente.

Trastornos del desarrollo sexual 46,XX

Los TDS 46,XX pueden dividirse en trastornos del desarrollo ovárico, trastornos de la síntesis de hormonas esteroideas que provocan un exceso de andrógenos y otras condiciones que afectan al desarrollo sexual (v. tabla 24.3).

Trastornos del desarrollo de los ovarios

Los trastornos del desarrollo de los ovarios (es decir, la disgenesia o resistencia ovárica) se manifiestan como la ausencia de pubertad debido a la ausencia de producción de estrógenos. Otros trastornos

del desarrollo gonadal dan lugar a una persona 46,XX con un ovario que contiene tejido testicular (es decir, TDS 46,XX ovotesticular) o un testículo capaz de producir suficiente testosterona para un fenotipo masculino o suficiente AMH para hacer retroceder el útero (es decir, TDS 46,XX testicular).

Disgenesia ovárica

La disgenesia ovárica se produce con mayor frecuencia como resultado de la aneuploidía de los cromosomas sexuales (p. ej., el síndrome de Turner; 45,X y variantes) con apoptosis folicular progresiva. Las mutaciones de muchos genes dan lugar a IOP, pero cada uno de ellos representa solo una pequeña proporción, y a menudo no se identifica ninguna causa de la IOP. Dos revisiones recientes proporcionan una excelente visión general de los diversos grupos de genes que están involucrados.^{445,446} Algunos de estos genes son importantes para la formación de la gónada indiferente; entre ellos se encuentran *NR5A1*

y *WT1*, que ya se han comentado anteriormente. El gen *FOXL2* desempeña un papel en la determinación temprana de los ovarios, y las mutaciones se asocian a IOP, generalmente, pero no siempre, como parte de un síndrome con blefarofimosis, ptosis y epicantero inverso. Hay otros genes implicados en la meiosis y la reparación del ADN, como las cohesinas (p. ej., *STAG3*) y varias helicinas (p. ej., *MCM8* y *HFM1*). Las mutaciones de estos genes interrumpen la progresión meiótica de los ovocitos y dan lugar a su degeneración. Forman un grupo importante de genes que hay que considerar en las mujeres con IOP, ya que sus mutaciones se asocian a un riesgo mayor de varios cánceres. Un grupo de genes implicados en las funciones mitocondriales causan sordera neurosensorial en combinación con IOP, lo que se conoce como síndrome de Perrault y otros síndromes neurosensoriales (p. ej., *POLG*). Otras causas sindrómicas son los síndromes de envejecimiento prematuro (p. ej., *LMNA*) y óseos (p. ej., *BMP1B*). Las mutaciones de los genes implicados en la formación y maduración de los folículos primordiales, como *SOHLH1*, *SOHLH2*, *NUP107*, *FIGLA* y *NOBOX*, así como los implicados en el siguiente paso dependiente de la hormona, la maduración y el crecimiento de los folículos primarios a los ovulatorios, como *ESR1*, *FSHR*, *LHCGR* y *BMP15*, causan IOP no sindrómica. Una de las causas monogénicas más frecuentes es la permutación de *FMRI*, que se encuentra en el 2-6% de las mujeres con IOP esporádica. Recientemente se han identificado mutaciones de *SOX8* en el 5% de una cohorte de mujeres con IOP.²⁴⁹

Trastornos del desarrollo sexual ovotesticulares 46,XX y testiculares 46,XX

En raras ocasiones, el ovario en desarrollo puede contener tejido testicular (es decir, TDS 46,XX ovotesticular) o incluso puede desarrollarse como un testículo funcionante (es decir, TDS 46,XX testicular). En el TDS 46,XX ovotesticular, el caso suele presentar genitales ambiguos al nacer y una virilización progresiva en la pubertad si no se elimina el componente testicular. Por el contrario, el TDS 46,XX testicular se asocia a un fenotipo masculino al nacer con ausencia de estructuras müllerianas. Sin embargo, en ambas situaciones se produce infertilidad, ya que los genes cruciales de la espermatogonia del cromosoma Y están ausentes, y la producción de andrógenos testiculares puede no ser suficiente para apoyar el desarrollo completo de la pubertad o puede disminuir con la edad, por lo que es necesario un control cuidadoso. En algunas circunstancias, el TDS ovotesticular y el TDS testicular pueden representar un espectro de la misma condición molecular.

La presentación, la endocrinología y el tratamiento de un TDS ovotesticular 46,XX son similares a los de un TDS ovotesticular debido al quimerismo 46,XX/46,XY, como se ha descrito anteriormente (v. «Trastornos de los cromosomas sexuales durante el desarrollo sexual»). Sin embargo, los varones 46,XX no pueden lograr la fertilidad masculina. Como se ha señalado, el cariotipo 46,XX es el hallazgo más frecuente en el TDS ovotesticular, especialmente en pacientes del África subsahariana.^{219,220} Se han descrito casos familiares, y es probable que en algunas situaciones exista una base genética. De hecho, recientemente se han identificado mutaciones que afectan a un residuo específico (p.Arg92Trp o p.Arg92Gln) de NR5A1 (SF1) en varias personas con TDS ovotesticular/testicular de diversos orígenes ancestrales (v. «Sexo gonadal») (v. fig. 24.20).^{71,72} Estos cambios específicos inician una vía de desarrollo del testículo, posiblemente mediante la pérdida de la actividad represora, y representan hasta el 10% de los TDS ovotesticulares. También se ha descrito la alteración de otro receptor nuclear, NR2F2 (COUP-TFII), en TDS ovotesticulares o testiculares y defectos cardíacos, a veces con características adicionales (p. ej., hernia diafragmática o BPES).¹²² Las mutaciones homocigóticas del gen represor de los testículos ováricos *RSPO1* (que codifica la R-espondina 1) causan un TDS ovotesticular/testicular con anomalías en los ojos y la piel y con problemas de audición.^{222,447}

Por el contrario, los pacientes con TDS 46,XX testicular se presentan primero con infertilidad por factor masculino, aunque a veces hay hipospadias. En algunos casos, se encuentran antecedentes familiares.

Como los diferentes miembros de la familia pueden tener fenotipos diferentes, es posible que el TDS 46,XX testicular represente el extremo más grave del espectro de fenotipos de transdiferenciación ovárica. Hasta el 80% de los varones 46,XX albergan translocaciones de material del cromosoma Y que contiene *SRY*, el factor determinante de los testículos. Este hallazgo ayudó considerablemente en el mapeo del gen *SRY* en primera instancia (v. «Cromosoma Y») y, en algunas situaciones, se desarrolla tejido ovárico residual (ovotestículo). Las personas con translocaciones *SRY* pueden diagnosticarse por análisis FISH utilizando una sonda dirigida a ese gen (v. fig. 24.3). Se han notificado varios casos de *SRY* negativo. A veces, surgen de las mismas mutaciones de NR5A1 o NR2F2 que pueden causar TDS 46,XX ovotesticular. También se ha descrito la duplicación del locus genético que contiene *SOX9* o deleciones o reordenamientos en regiones reguladoras distantes que dan lugar a la sobreexpresión de *SOX9*,¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ y alteraciones similares en el cromosoma X que dan lugar a la sobreexpresión de *SOX3*.⁴⁴⁸ Además, se ha formulado la hipótesis de que la sobreexpresión de *SOX10* puede ser la causa de TDS 46,XX ovotesticular/testicular en personas con un mayor número de copias del área del 22q13.⁴⁴⁹ Se ha descrito mutaciones con pérdida de función de *RSPO1* en personas con TDS 46,XX testicular y con TDS ovotesticular. La interrupción grave de *WNT4* puede dar lugar a TDS 46,XX ovotesticular/testicular como parte del síndrome SERKAL, que también comprende la disgenesia renal, suprarrenal y pulmonar.⁴⁵⁰

Trastornos por exceso de andrógenos

Los trastornos de la biosíntesis de los esteroides que causan el exceso de andrógenos y TDS 46,XX se resumen en la tabla 24.6. Aunque la deficiencia de CYP21 es, con mucho, la causa más frecuente de esta condición, se deben considerar diagnósticos alternativos, porque los enfoques de la asesoría y el tratamiento pueden variar.

Deficiencia de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2

La 3βHSD/Δ^{4,5}-isomerasa cataliza la conversión de esteroides Δ⁵ a esteroides Δ⁴ y es necesaria para la generación de mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos más potentes (p. ej., testosterona y DHT) por las glándulas suprarrenales y las gónadas (v. fig. 24.11). Las acciones de la 3βHSD y las consecuencias de la deficiencia de la enzima de tipo 2 (3βHSD2) se describieron anteriormente, porque, en personas 46,XY, esta deficiencia da lugar a insuficiencia suprarrenal con defectos variables en la androgenización.

Los defectos de la 3βHSD2 también causan un fenotipo genital en mujeres 46,XX. Los defectos hereditarios recesivos graves de la función enzimática causan un leve agrandamiento del clítoris al nacer en niñas con deficiencia de glucocorticoides con o sin pérdida de sal. Esta leve androgenización no se produce como un efecto androgénico directo del exceso de DHEA, sino como resultado de la conversión de la DHEA y otros Δ⁵-3β-hidroxi-C19-esteroides a testosterona mediante la 3βHSD1 en la placenta y en tejidos periféricos del feto. Esta conversión, sumada a la escasa capacidad de la placenta de aromatizar los andrógenos a estrógenos en las primeras etapas de la gestación, aumenta las concentraciones circulantes de andrógenos en el feto femenino y causa una modesta clitoromegalia en una minoría de pacientes. Otras niñas tienen genitales normales, pero muestran rasgos suprarrenales. Las formas más leves y no clásicas de deficiencia de 3βHSD2 causan pubarquía prematura en las niñas. El desarrollo de las mamas puede ocurrir en la pubertad en las mujeres afectadas, presumiblemente mediante la conversión periférica de los esteroides Δ⁵C19 a esteroides Δ⁴C19 mediante la 3βHSD1 expresada principalmente en el hígado y tejidos periféricos, y mediante la posterior aromatización de los andrógenos a estrógenos.

El diagnóstico de la deficiencia de 3βHSD2 puede ser un reto en las formas no clásicas de esta condición.²⁹⁹ Las concentraciones de esteroides Δ⁵ (p. ej., 17-hidroxipregnenolona, DHEA, y su sulfato, DHEAS) suelen estar aumentadas, y la proporción de esteroides Δ⁵ a esteroides Δ⁴ (p. ej., la proporción de 17-hidroxipregnenolona con res-

pecto al cortisol) se incrementa notablemente, especialmente después de la estimulación con ACTH intravenosa. El perfil de los esteroides urinarios también aporta información porque los 17-cetoesteroides, y especialmente el DHEAS y el 16-hidroxi-DHEAS, están elevados. Aunque la producción suprarrenal de 17-OHP se reduce debido al bloqueo enzimático, las concentraciones plasmáticas de 17-OHP pueden aumentar en realidad como resultado de la conversión periférica de Δ^5 17-hidroxipregnenolona a 17-OHP por la enzima 3β HSD de tipo 1. Este hallazgo puede llevar a confusión con otras formas de HSC como la deficiencia de CYP21A2 o deficiencia de POR. Las formas leves de deficiencia de 3β HSD2 se manifiestan de manera similar a la de los tumores suprarrenales virilizantes. La supresión del aumento de las concentraciones plasmáticas y urinarias de C19 y C21 3β -hidroxiesteroides por los glucocorticoides distingue la deficiencia de 3β HSD en tales casos. El tratamiento de la deficiencia de 3β HSD es el suplemento de glucocorticoides, mineralocorticoides y sal, según corresponda, y el reemplazo de estrógenos para inducir la pubertad, si es necesario.³⁰⁰

Deficiencia de 21-hidroxilasa

La deficiencia de CYP21A2 (v. fig. 24.11) es una de las causas más frecuentes de genitales ambiguos del recién nacido. Se trata de un trastorno de la esteroidogénesis suprarrenal que afecta a alrededor de 1 de

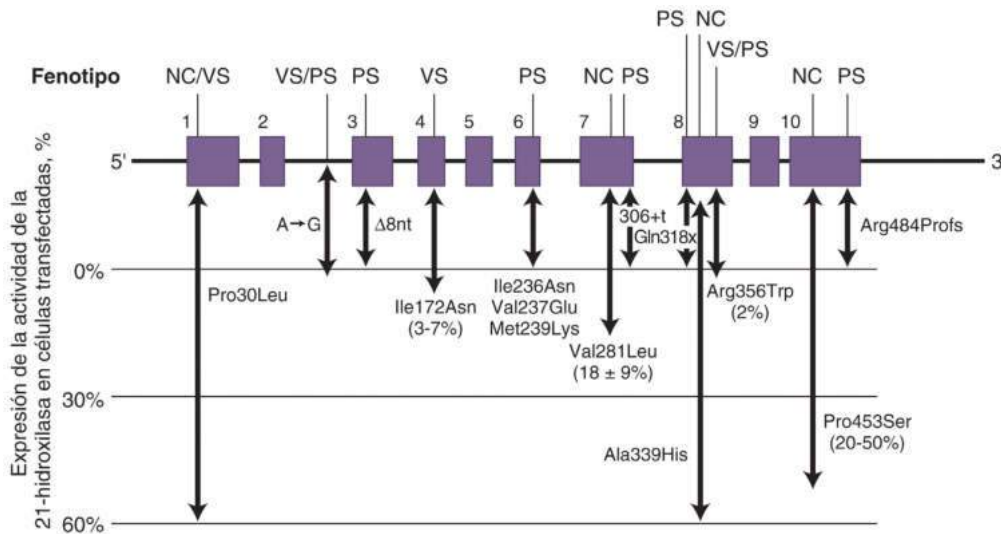
cada 15.000 niños, y la mayoría de los pacientes 46,XX se presentan al nacer debido a la virilización de los genitales (v. capítulo 15).^{451,452}

Un feto 46,XX con deficiencia de CYP21A2 puede presentar diversos grados de androgenización, como se ilustra en la clasificación de Prader (fig. 24.35). Las concentraciones fetales altas de 17-OHP, androstenediona y testosterona son el sello distintivo de la HSC debido a la deficiencia de CYP21A2. Más del 75% de los pacientes con HSC clásica, caracterizada por la deficiencia de cortisol, también son perdedores de sal debido a su incapacidad de sintetizar mineralocorticoides suficientes. Esto se conoce a veces como deficiencia de 21-hidroxilasa *con pérdida de sal*. Otros niños no desarrollan una pérdida de sal tan importante y se les denomina *virilización simple*. Una tercera forma es la deficiencia de 21-hidroxilasa *no clásica*, que se caracteriza por una deficiencia subclínica leve de mineralocorticoides y glucocorticoides, pero con diversos grados de producción excesiva de andrógenos, y suele presentarse con pubarquia prematura, menstruaciones irregulares o hirsutismo, pero también puede ser asintomática. La pérdida de sal suele estar causada por mutaciones/deleciones del gen CYP21A2 en el cromosoma 6p21.3, que dan como resultado una enzima completamente inactiva. La concordancia entre el genotipo y el fenotipo en el trastorno monogénico es razonablemente fuerte, pero no invariable (fig. 24.36). En los pacientes que son heterocigóticos compuestos, el fenotipo suele estar determinado por el alelo más leve. Más del 90% de los casos son el resultado de la delección de CYP21A2 o de una de las nueve mutaciones derivadas de la recombinación con el pseudogén no funcional CYP21P (v. fig. 24.36). Alrededor del 5% de las mutaciones de CYP21A2 surgen espontáneamente.⁴⁵³ En todo el mundo, se notifican alrededor de 100 mutaciones no derivadas de pseudogenes para el alelo CYP21A2.

El diagnóstico de deficiencia de CYP21A2 en un recién nacido con genitales ambiguos se confirma fácilmente por las concentraciones séricas de 17-OHP muy elevadas (> 300 nmol/l) después de las primeras 48 h. Los lactantes enfermos o prematuros pueden tener concentraciones de esteroides moderadamente elevadas, por lo que puede ser necesaria la estimulación con ACTH para resolver las dudas



• **Figura 24.35** Clasificación de Prader del grado de androgenización en un caso 46,XX con hiperplasia suprarrenal congénita.



• **Figura 24.36** Diagrama del gen CYP21 y localizaciones de las mutaciones que causan más del 90% de los casos de deficiencia de 21-hidroxilasa. Los cuadros numerados representan los exones. Se utilizan las abreviaturas de tres letras de los aminoácidos; la X indica una mutación sin sentido (parada). Una transición de adenina (A) a guanina (G) en el intrón 2 causa una mutación del sitio de empalme frecuente. Otras mutaciones incluyen una delección de ocho nucleótidos (Δ 8nt) en el exón 3, una inserción de timidina en el codón 306 (306 + t) y una transición de guanina (G) a citosina (C) en el codón 484. Las actividades de las enzimas mutantes, expresadas como porcentaje del tipo natural, se indican en el eje vertical y entre paréntesis en algunas mutaciones de sentido erróneo. Se muestra la numeración histórica del codón. La clasificación actual de la numeración de los codones suele ser n + 1 (p. ej., Pro30Leu es Pro31Leu, Ile 172Asn es Ile173Asn). NC, forma no clásica; VS, virilización simple; PS, pérdida de sal.

diagnósticas. El varón afectado no presenta signos clínicos de alerta al nacer y, si pierde la sal, no se descompensa con hiponatremia, hiperpotasemia y pérdida de peso hasta 1 o 2 semanas después del nacimiento.⁴⁵² En algunos países se han introducido programas de detección de recién nacidos para medir las concentraciones de 17-OHP en la prueba del talón poco después del nacimiento.⁴⁵⁴ La 17-OHP elevada también se observa en situaciones como la deficiencia de 3β HSD, la deficiencia de 11β -hidroxilasa y la deficiencia de P450 oxidoreductasa, aunque las concentraciones no suelen ser tan elevadas como en la deficiencia de 21-hidroxilasa.

Tratamiento de la deficiencia de 21-hidroxilasa

Es necesario diagnosticar y tratar rápidamente la deficiencia de 21-hidroxilasa para reemplazar los esteroides suprarrenales y suprimir la producción de andrógenos. Los detalles del tratamiento suprarrenal se revisan en el capítulo 15, y el enfoque diagnóstico y terapéutico inicial se expone más adelante (v. «Investigación y tratamiento de los trastornos del desarrollo sexual»). La deficiencia de 21-hidroxilasa es una afección en teoría mortal, y los genitales atípicos son una importante señal para considerar este diagnóstico.

Relevante para el TDS es la posibilidad de prevenir los genitales ambiguos del recién nacido mediante un tratamiento prenatal con dexametasona, aunque aún se considera experimental.^{455,456} La androgenización puede prevenirse si la dexametasona se administra a la madre en una etapa suficientemente temprana de la gestación, lo que indica que el eje hipofisario-suprarrenal del feto está intacto y responde a una regulación de retroalimentación negativa. El tratamiento es eficaz si la dexametasona se inicia a las 6 o 7 semanas de gestación, pero tiene efectos secundarios en las madres y los fetos tratados. Tradicionalmente, el análisis del cariotipo y el análisis del genotipo de *CYP21* no estaban disponibles hasta las semanas 9 a 11, cuando se puede realizar la biopsia de vellosidades coriónicas. Esto significa que siete fetos masculinos o no afectados tendrían que ser tratados con dexametasona durante este período inicial por cada feto femenino afectado que pudiera beneficiarse. Sin embargo, los recientes avances en la detección del ADN fetal libre circulante en el suero materno han aumentado la sensibilidad y la especificidad de la determinación del sexo cromosómico del feto mucho antes en el embarazo.⁴⁵⁷ Además, utilizando el análisis del haplotipo parental mediante la secuenciación paralela masiva selectiva del locus *CYP21*, ha sido posible determinar el genotipo del feto en una etapa más temprana del embarazo, de modo que se traten menos niñas no afectadas.⁴⁵⁸ Con este enfoque se puede diagnosticar la HSC utilizando una muestra de sangre materna extraída a las 6 semanas de gestación, aunque la prueba está pendiente de validación en estudios más amplios.⁴⁵⁹ Todos estos son avances en teoría prometedoros para prevenir la exposición de los lactantes no afectados a la dexametasona, si los padres deciden someterse a este durante el embarazo en un centro que lo ofrezca.

Se han planteado varias preocupaciones sobre los posibles efectos de la dexametasona en el feto en desarrollo. Aunque el desarrollo cognitivo y motor basado en cuestionarios no parecía verse afectado negativamente por la exposición a la dexametasona, el examen directo de los niños que habían estado expuestos a la dexametasona desde la edad gestacional de 6 a 7 semanas sí mostró efectos adversos en la memoria de trabajo verbal en comparación con los sujetos de control.⁴⁶⁰⁻⁴⁶³ Todos estos estudios fueron de carácter observacional, y en un metaanálisis se puso de relieve la escasez de datos de seguimiento de buena calidad y a largo plazo para fundamentar un análisis de riesgos y beneficios.⁴⁶⁴ La función cognitiva puede estar más afectada en las niñas que en los niños.⁴⁶⁵ Los escasos datos a largo plazo disponibles en niños mayores, adolescentes y adultos indican que, tal vez, los cambios no persisten.^{466,467} Sin embargo, este aspecto debe considerarse cuando se asesora a las familias sobre el tratamiento prenatal. Según las directrices de práctica clínica, la terapia prenatal solo debe llevarse a cabo utilizando protocolos aprobados por juntas de revisión institucional y en centros capaces

de recopilar datos de resultados a largo plazo como parte de estudios multicéntricos.^{468,469}

Deficiencia de P450 oxidoreductasa

La POR es una flavoproteína unida a la membrana que desempeña un papel central en la transferencia de electrones desde el NADPH a todas las enzimas microsómicas P450, incluidas CYP17, CYP21 y CYP19 (aromatasa) (v. fig. 24.28). Los defectos de POR causan una deficiencia combinada de CYP17 y CYP21 evidente, con o sin síndrome de Antley-Bixler, una forma de craneosinostosis. Estas afecciones se describieron anteriormente (v. «Trastornos de la síntesis de andrógenos»).^{320,322} La deficiencia de POR puede asociarse a genitales ambiguos en los lactantes 46,XX y 46,XY. La androgenización de los fetos 46,XX puede ser el resultado de un defecto en la actividad de la aromatasa o puede producirse a través de una propuesta de una vía de producción de DHT que no implique la androstenediona o la testosterona como intermediarios.¹³⁴ Los niños con esta condición suelen tener deficiencia de cortisol, pero la función mineralocorticoide está relativamente preservada. Es necesario vigilar cuidadosamente la pubertad, ya que puede retrasarse o interrumpirse.³²⁰

Deficiencia de 11β -hidroxilasa

La deficiencia de 11β -hidroxilasa (*CYP11B1*) causa una profunda androgenización en un feto 46,XX afectado y representa aproximadamente el 5% de los pacientes con HSC.^{470,471} La deficiencia de 11β -hidroxilasa se presenta con genitales ambiguos en una recién nacida 46,XX, aunque en algunas situaciones la androgenización puede ser tan intensa que se piensa que el lactante es un niño con un pene pequeño y testículos no descendidos.⁴⁷² Posteriormente, en la infancia puede haber hiperandrogenismo y pubertad precoz, con crecimiento acelerado y maduración ósea. La hipertensión se presenta en dos tercios de los casos, ya que la acumulación prolongada de 11-desoxicorticosterona, que tiene cierta actividad mineralocorticoide, provoca la retención de sal y líquidos y suprime la renina plasmática. Los cambios más leves de la 11β -hidroxilasa causan una forma no clásica de la afección, similar a la deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica, que se presenta principalmente con hiperandrogenismo.⁴⁷³ El diagnóstico bioquímico puede hacerse mediante el perfil de esteroides en la orina y mediante un patrón de cortisol reducido y productos intermedios elevados, como la 11-desoxicorticosterona.

La 11β -hidroxilasa está codificada por el gen *CYP11B1*, que se encuentra en el cromosoma 8q21-22 en tándem con el gen *CYP11B2*, que codifica la aldosterona sintasa, la enzima que cataliza la conversión de la desoxicorticosterona a corticosterona y luego a aldosterona. Algunas mutaciones de *CYP11B1* que causan la deficiencia de 11β -hidroxilasa se muestran en la figura 24.37. La mayoría de los cambios son mutaciones de sentido erróneo. Arg448 parece ser un punto relativamente caliente para las mutaciones, y Arg448His es una posible mutación fundadora en la población judía marroquí. El tratamiento de la deficiencia de 11β -hidroxilasa incluye la reposición de glucocorticoides para reducir el estímulo de la ACTH y, en algunas situaciones, el tratamiento antihipertensivo.

Resistencia familiar a los glucocorticoides

La resistencia a los glucocorticoides es un trastorno poco frecuente que se debe a mutaciones heterocigóticas esporádicas en la isoforma α del receptor glucocorticoide (GR α), codificado por el gen *NR3C1*.⁴⁷⁴ La insensibilidad parcial de los órganos diana a la acción glucocorticoide, junto con la alteración de los mecanismos de retroalimentación, da lugar al exceso de secreción de corticotropina y a concentraciones elevadas de cortisol circulante, sin las características clínicas del síndrome de Cushing. En muchos casos, las concentraciones elevadas de mineralocorticoides causan hipertensión e hipopotasemia, y las concentraciones elevadas de andrógenos suprarrenales causan hirsutismo y acné. Aunque la resistencia clásica a los glucocorticoides no se asocia a genitales atípicos, se describió una mutación homocigótica de *NR3C1*

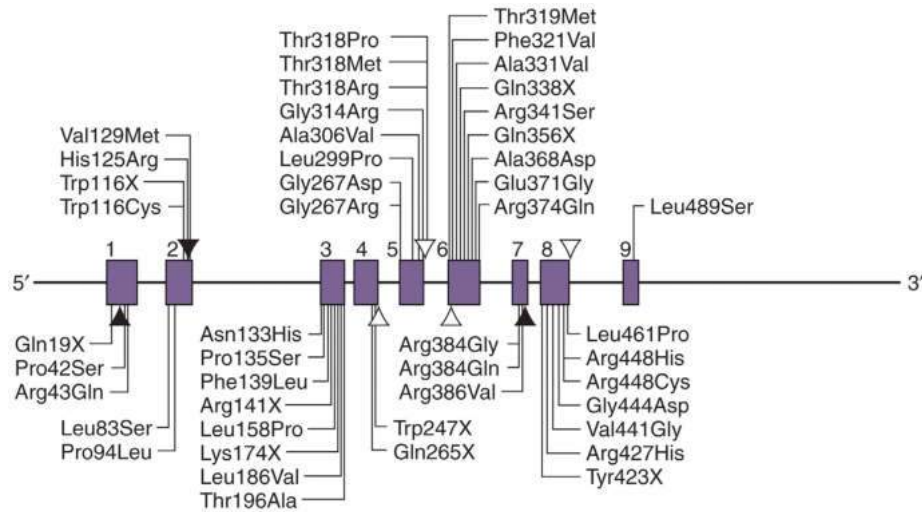
(Val571Ala) en una niña brasileña que tenía clítoris grande, fusión labioescrotal posterior y seno urogenital al nacer.⁴⁷⁵ Esta mutación causó una marcada reducción de la función GR α sin pérdida completa de la actividad de los receptores. También era portadora de una mutación heterocigótica de *CYP21*, lo cual puede haber influido en el fenotipo.

Deficiencia de aromatasa

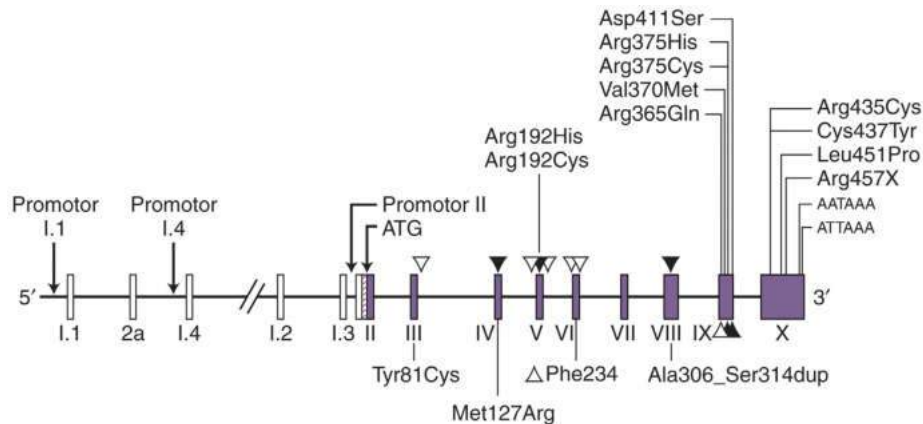
La aromatasa (*CYP19A1*), una enzima del citocromo P450, es la única enzima conocida que cataliza la conversión de andrógenos (esteroides C19) en estrógenos (esteroides C18) en las especies de vertebrados.⁴⁷⁶

La aromatasa se expresa en muchos tejidos, entre ellos la placenta, el ovario, el cerebro, el hueso, el endotelio vascular, la mama y el tejido adiposo, en los cuales está regulada por una serie de promotores específicos del tejido para convertir la testosterona en estradiol y la androstenediona en estrona (fig. 24.38). La aromatasa desempeña un papel crucial en la producción local de estrógenos y en la síntesis de los estrógenos circulantes procedentes del ovario en el momento de la pubertad.

Se ha descrito la deficiencia de aromatasa debida a mutaciones heredadas en forma recesiva de *CYP19* aproximadamente en 40 niñas con TDS 46,XX (v. fig. 24.38). Las características clínicas y



• **Figura 24.37** Diagrama del gen *CYP11B1* y localizaciones de mutaciones seleccionadas que causan la deficiencia de 11 β -hidroxilasa. Los cuadros numerados representan los exones. Se utilizan las abreviaturas de tres letras de los aminoácidos; la X indica una mutación sin sentido (parada). La deleción de la citosina (C) en el codón 32 y la adición de dos nucleótidos en el codón 394 causan mutaciones con desplazamiento del marco de lectura; las inserciones y deleciones que dan lugar a mutaciones con desplazamiento del marco de lectura y del sitio de empalme se muestran mediante triángulos negros y triángulos blancos, respectivamente.



• **Figura 24.38** Diagrama del gen *CYP19* y mutaciones seleccionadas que causan la deficiencia de aromatasa. Los cuadros morados representan exones traducidos. El tabique en la caja abierta del exón II representa la unión de empalme del aceptador 3' para los exones no traducidos. Se indican múltiples promotores alternativos y los exones no traducidos (cuadros blancos). Las abreviaturas de tres letras de los aminoácidos se utilizan para indicar las posiciones de las mutaciones de sentido erróneo; la X indica una mutación sin sentido (parada); las inserciones y deleciones que dan lugar a mutaciones con desplazamiento del marco de lectura y del sitio de empalme se muestran mediante triángulos negros y triángulos blancos, respectivamente. Además de las mutaciones que causan la deficiencia clásica de aromatasa, tanto una mutación homocigótica de Arg435Cys como la deleción de un residuo fenilalanina en la posición 234 se asocian a un fenotipo de insuficiencia parcial de aromatasa. (Modificado de Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3689–3698, usado con autorización de la Endocrine Society, Copyright 1995.)

bioquímicas de esta condición ponen de relieve el papel fundamental que desempeña la aromatasa en la unidad fetoplacentaria, y se denomina a veces *deficiencia de aromatasa placentaria*. La aromatasa desempeña un papel fundamental en la protección del feto y de la madre contra la exposición excesiva a los andrógenos durante la gestación. En ausencia de aromatasa, el estrógeno no puede ser sintetizado por la placenta y se transfieren grandes cantidades de testosterona y androstenediona desde la placenta a la circulación fetal y materna, lo que da lugar a la androgenización del feto femenino y a la virilización de la madre durante el embarazo.⁴⁷⁷

Las mujeres (46,XX) con insuficiencia de aromatasa nacen con clitoromegalia, diversos grados de fusión posterior, escrotalización de los pliegues labioescrotales y, en algunos lactantes, un seno urogenital con un solo orificio perineal.⁴⁷⁸⁻⁴⁸⁰ A menudo hay una historia llamativa de virilización materna después del segundo trimestre del embarazo (p. ej., acné, crecimiento del vello o cambios en la voz) junto con concentraciones elevadas de andrógenos maternos, que, por lo general, se resuelven después del nacimiento del niño, pero la virilización materna no siempre se produce.^{481,482} Como es de esperar en el caso de un defecto de la esteroidogénesis, las niñas afectadas (46,XX) tienen estructuras müllerianas normales, porque no se produce AMH. El cuadro histológico de los ovarios en la infancia es normal, pero, bajo una mayor estimulación de FSH en ausencia de aromatasa ovárica, se desarrollan múltiples quistes foliculares agrandados. En la pubertad, las mujeres afectadas presentan hipogonadismo hipergonadotrópico, no desarrollan características sexuales secundarias femeninas y muestran una virilización progresiva. Las concentraciones plasmáticas de androstenediona y testosterona son elevadas, y las de estrona y estradiol son bajas o no mensurables. El hipergonadotropismo y los múltiples quistes ováricos responden al tratamiento sustitutivo con estrógenos, pero, en algunos casos, es necesario un tratamiento temporal con un antiandrogéno.

Además de su función en el eje reproductor, la deficiencia de aromatasa tiene repercusiones en el desarrollo óseo, en el metabolismo y en la función inmunitaria, según se ha determinado en el seguimiento a largo plazo de un pequeño número de mujeres (46,XX) y hombres (46,XY) con deficiencia de aromatasa y en los estudios de ratones genosuprimidos que la padecen. Los varones se presentan solo después de la pubertad y tienen alta estatura, retraso de la maduración ósea y de la fusión epifisaria, y osteopenia, lo que demuestra que los estrógenos son esenciales para la maduración y las proporciones esqueléticas normales y para prevenir la osteoporosis en hombres y mujeres.⁴⁸³ En la deficiencia de aromatasa también se han descrito hiperinsulinemia y anomalías de los lípidos plasmáticos, lo que puede reflejar, en parte, la insuficiencia de estrógenos o la sobreproducción de testosterona, pero también acciones específicas de la propia aromatasa. El hallazgo de un desarrollo psicosexual aparentemente normal en los tres pacientes adolescentes o adultos con deficiencia de aromatasa y en un hombre con un defecto en los receptores de estrógenos indica que los estrógenos no desempeñan un papel fundamental en la diferenciación sexual del cerebro humano, como se ha descrito en mamíferos no primates.

Las mutaciones de *CYP19A1* causan una deficiencia de aromatasa en hombres y mujeres y se heredan de forma recesiva (v. fig. 24.38). Los ensayos funcionales de la actividad aromatasa han demostrado la pérdida grave de la función enzimática (~0,3%) en casi todos los casos asociados a la deficiencia de la aromatasa clásica; en un caso, se encontró aproximadamente un 1% de actividad para un cambio Arg435Cys en un estado heterocigótico compuesto junto con una mutación nula Cys437Tyr.⁴⁸⁰ También se ha descrito una deficiencia parcial de aromatasa, un cambio homocigótico de Arg435Cys en una niña que presentó genitales androgenizados al nacer y cierto desarrollo mamario durante la pubertad, y se describió la delección de un único residuo de fenilalanina (Phe234del) que causó la pérdida parcial de la actividad de la aromatasa en una persona 46,XX androgenizada que alcanzó un desarrollo mamario significativo (hasta la fase 4 de Tanner) durante la pubertad.⁴⁸⁴

Así, se puede observar todo un espectro de fenotipos con insuficiencia de aromatasa en los seres humanos. Este importante diagnóstico debe tenerse en cuenta en todos los lactantes 46,XX androgenizados cuando se han excluido las formas más frecuentes de HSC (p. ej., la deficiencia de *CYP21*) y de TDS ovotesticular. Siempre se debe buscar un historial de virilización materna en el embarazo, pero no siempre está presente, y se pueden detectar concentraciones elevadas de Δ^4 androstenediona, testosterona y DHT, y concentraciones bajas de estriol plasmático, estriol urinario y estrona, estradiol y estriol en el líquido amniótico. El diagnóstico puede ser difícil de establecer durante los años de la infancia, cuando el eje HHG está relativamente quiescente, y puede ser necesario un análisis genético.

Exceso de andrógenos maternos

Las fuentes maternas de andrógenos que pueden virilizar a un feto femenino pueden ser endógenas, a partir de tumores suprarrenales y ováricos, o exógenas, a partir de la exposición materna a compuestos androgénicos. El danazol, un derivado sintético de la etisterona con actividades androgénicas, antiestrogénicas y antiprogestágenas, se utiliza en diversas afecciones, como la endometriosis, la enfermedad fibroquística benigna de la mama y el angioedema hereditario, así como en mujeres con subfertilidad inexplicable. Cruza la placenta y está contraindicado en el embarazo en vista de los informes que indican que el feto femenino puede llegar a ser androgenizado.⁴⁸⁵ Las causas ováricas de virilización incluyen procesos malignos primarios y lesiones benignas, como el luteoma y la hiperreacción luteínica. La recurrencia en embarazos posteriores y la virilización materna pueden ocurrir en los luteomas.⁴⁸⁶ Se ha notificado un caso de un patrón similar de hiperandrogenización recurrente sin pruebas de deficiencia de aromatasa placentaria.⁴⁸⁷

Otras condiciones que afectan al desarrollo sexual 46,XX

Varias asociaciones sindrómicas causan anomalías del desarrollo genital en mujeres 46,XX. Las anomalías pélvicas complejas, como la extrofia cloacal, afectan a ambos sexos y requieren una cirugía reconstructiva importante para la función vesical e intestinal, así como para el sistema genital inferior.

Las anomalías del desarrollo del útero dan lugar a útero bicorne (es decir, síndrome de Fryns), hemiagenesia o hipoplasia uterinas o agenesia uterina. Estas condiciones pueden formar parte del síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, que se puede asociar a agenesia vaginal u ovárica, así como a anomalías renales, cardíacas y de la columna cervical, como en el MURCS (síndrome con defectos de la columna vertebral, müllerianos, renales y cervicales).^{488,489} La causa de estas afecciones es desconocida en la mayoría de las mujeres, aunque se han descrito algunos casos familiares, y se describió una mutación de *WNT4* en un caso con ausencia de estructuras müllerianas (útero y parte superior de la vagina), agenesia renal unilateral e hiperandrogenemia leve.¹²⁰ Las anomalías uterinas también se han asociado a diabetes de tipo juvenil de inicio de la madurez de tipo 5 (*MODY5*, *HNF1B*) y a anomalías vaginales en pacientes con síndrome mano-pie-genitales (*HOXA13*) y el síndrome de McKusick-Kaufman (*MKKS*, antes llamado *BBS6*). Como un clítoris prominente puede estar asociado a afecciones como el síndrome de Fraser (que no debe confundirse con el síndrome de Frasier) o neurofibromatosis, es necesario realizar una evaluación cuidadosa antes de diagnosticar una causa hiperandrogénica.

Otras afecciones frecuentes que pueden confundirse con un trastorno subyacente más grave son la clitoromegalia evidente que se observa en los lactantes prematuros o anteriormente lactantes prematuros, o cuando hay poco tejido adiposo labial. Es importante la evaluación de un cirujano o médico con experiencia en el reconocimiento de la variabilidad normal del tamaño del clítoris. Esta forma de clitoromegalia aislada puede persistir hasta la infancia.⁴⁹⁰ Las adherencias labiales son un hallazgo frecuente en las niñas. A menudo se resuelven espontáneamente, aunque se puede usar crema de estrógenos para acelerar el proceso. Se puede observar con frecuencia sangrado mens-

trual transitorio durante la primera semana de vida en niñas tras la retirada de grandes cantidades de estrógenos y progesteronas después del nacimiento. Puede ser alarmante para los padres, pero se resuelve rápidamente y no se necesita ningún tratamiento.

Investigación y tratamiento de los trastornos del desarrollo sexual

Los TDS pueden presentarse a muchas edades y ante una amplia gama de diferentes profesionales de la salud. Algunas de las presentaciones más frecuentes se muestran en la [tabla 24.18](#), y la gama de afecciones atendidas en nuestro centro durante un período de 2 años se muestra en la [tabla 24.19](#). El posible diagnóstico de TDS tiene grandes implicaciones para el niño y la familia. La mayoría de las personas nunca habrán oído hablar del TDS ni habrán pensado que pueden encontrarse, por ejemplo, con una situación en la que no se les puede decir inmediatamente si su recién nacido es un niño o una niña. Hablar de estos temas puede ser difícil, y el apoyo y la educación sensibles y positivos de todos los profesionales de la salud son esenciales para proporcionar a los padres conocimientos y confianza.⁴⁹¹

Es importante la participación de un equipo multidisciplinario (o interdisciplinario) de especialistas (EMD) con las familias, los jóvenes

y los adultos con TDS.^{1-3,348,492} El endocrinólogo pediátrico (o de adultos) desempeña un papel central en el equipo con el apoyo de psicólogos, urólogos y otros profesionales de la salud ([fig. 24.39](#)).^{3,492,493} La estructura y la experiencia disponible varían según el centro. Los EMD especializados suelen tener su sede solo en grandes centros, por lo que la comunicación efectiva entre el equipo y los profesionales de la salud que se encargan de la presentación inicial es crucial. A veces se necesitan redes regionales o nacionales (p. ej., la Scottish Genital Anomalies Network) para prestar apoyo cuando la población está dispersa geográficamente o para vincular entre sí a expertos de diferentes centros, con reuniones celebradas por teleconferencia y no en persona.⁴⁹⁴ Es importante mantener informado al médico de atención primaria. También es útil que las familias tengan un punto de contacto claramente definido si necesitan hacer más preguntas.

Aunque suele haber incertidumbre al principio, se puede llegar a un diagnóstico general tras una serie de evaluaciones cuidadosas e investigaciones básicas. Llegar a un diagnóstico más específico es importante en algunas situaciones lleva más tiempo e implica investigaciones o pruebas genéticas más detalladas (que se revisan más adelante). Cada persona es diferente, y muchas condiciones relacionadas con el TDS tienen espectro amplio de presentaciones, por lo que también es importante adoptar un enfoque individualizado para el niño y la familia.

A continuación, se comentan la investigación y el tratamiento de los TDS a diferentes edades. Posteriormente, se destacan varios temas generales. Más arriba, en el capítulo se revisan más detalladamente los detalles de las condiciones específicas.

TABLA 24.18 Presentaciones frecuentes de los TDS en diferentes edades

Presentación	Característica	Ejemplos
Prenatal	Discordancia cariotipo-fenotipo	Insensibilidad completa a los andrógenos, disgenesia gonadal completa 46,XY, TDS 46,XX testicular con translocación SRY
Neonatal	Genitales atípicos	Deficiencia de 21-hidroxilasa (46,XX), mosaicismo 45,X/46,XY, SIA parcial, deficiencia de 5 α -reductasa, SF1/NR5A1 (46,XY)
	Crisis con pérdida de sal	Deficiencia de 21-hidroxilasa, deficiencia de 3 β HSD (46,XX) StAR, CYP11A1, deficiencia de 3 β HSD, SF1/NR5A1 (46,XY)
Infancia	Hernia inguinal Androgenización	SIA completo Deficiencia de 21-hidroxilasa, deficiencia de 11 β -hidroxilasa
	Características asociadas	Tumor de Wilms
Pubertad	Androgenización	Deficiencia de 17 β HSD, deficiencia de 5 α -reductasa (raramente SF1/NR5A1, SIA parcial, ovotesticulos)
	Pubertad ausente	Disgenesia gonadal completa (síndrome de Swyer), deficiencia de 17 α -hidroxilasa
Pospubertad	Amenorrea	SIA completo
Adulto	Tumores	SIA mínimo, SF1/NR5A1, etc.

CYP, enzima del citocromo P450; HSD, hidroxisteroide deshidrogenasa; SF1, factor esteroideogénico 1; SIA, síndrome de insensibilidad a los andrógenos; StAR, regulador agudo esteroideogénico (proteína); TDS, trastornos o diferencias del desarrollo sexual.

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal del TDS es cada vez más frecuente a medida que mejora la ecografía fetal y que más personas se someten a análisis de cariotipo o de ADN fetal sin células por diversas razones en el embarazo.⁴⁹⁵ Aunque algunos futuros padres deciden no saber el sexo de su lactante, muchas parejas preguntan si van a tener un niño o una niña, y pueden surgir problemas cuando el aspecto de los genitales no está claro en la ecografía o cuando el aspecto de los genitales está en desacuerdo con el cariotipo conocido. Estas situaciones pueden generar una gran ansiedad, y el contacto temprano con el EMD de TDS es útil para apoyar a los padres. A veces se considera la posibilidad de realizar pruebas genéticas prenatales, como la micromatriz, especialmente cuando se sospechan múltiples anomalías congénitas en la ecografía. Sin embargo, las pruebas genéticas prenatales producen en ocasiones resultados inexactos que no se confirman en el cariotipo del lactante (p. ej., en caso de pérdida de fetos gemelos). Además, el aspecto genital al nacer difiere del que se observa en las exploraciones prenatales. El apoyo para hacer frente a la incertidumbre y las explicaciones de lo que sucederá si el lactante tiene genitales atípicos son importantes, y es mejor aplazar el comentario sobre diagnósticos específicos hasta después del nacimiento. No obstante, la sospecha prenatal de TDS puede tener aspectos positivos, ya que da a los padres tiempo para aprender acerca de las posibles condiciones y para pensar en cómo van a manejar la situación, siempre y cuando el apoyo se proporcione de manera sensible.

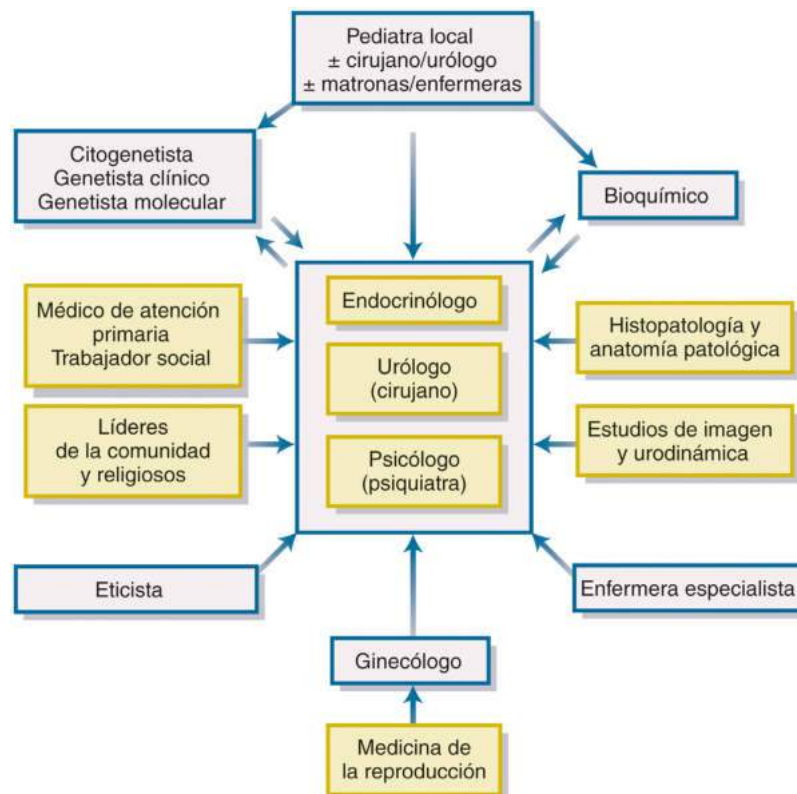
Recién nacido con genitales atípicos

La presentación más típica de un TDS se produce cuando el recién nacido tiene genitales atípicos (o ambiguos) y no es posible decir inmediatamente si el lactante es niño o niña. En ocasiones, los rasgos genitales atípicos se descubren en la primera exploración completa del recién nacido y no inmediatamente tras el parto. Por lo general, se necesitan más investigaciones, como un cariotipo, y es posible que se requiera la revisión por parte de un especialista. Se calcula que 1 de cada 4.500 lactantes no puede tener un sexo designado inmediatamente al nacer, aunque se desconoce la incidencia exacta. Algunas presentaciones se pueden confundir con un TDS, como la hinchazón labial después de

TABLA 24.19 Variedad de diagnósticos de TDS vistos en un solo centro durante 2 años

TDS del cromosoma sexuales (n = 13)	TDS 46,XY (n = 65)	TDS 46,XY (n = 23)
A. 47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes) (2)	A. Trastornos del desarrollo gonadal (testículos) Disgenesia gonadal completa (7) Disgenesia gonadal parcial (8) Factor esteroidógeno 1 (2)	A. Trastornos del desarrollo gonadal (ovárico) TDS ovotesticular (1) TDS testicular (1)
B. 45,X (síndrome de Turner y variantes) (2) (ambos fragmentos de Y)	B. Trastornos de la síntesis o acción androgénica Trastornos de la biosíntesis androgénica StAR (1) 17βHSD3 (2) 5α-reductasa 2 (6)	B. Exceso de andrógenos Fetal 21-hidroxilasa (10) 11β-hidroxilasa (2) Fetoplacentario Materno
C. Mosaicismo 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta y variantes) (8)	Trastornos de la acción androgénica SICA (6) SIPA (5)	C. Otros Asociaciones sindrómicas (p. ej., anomalías cloacales) (1) Agenesia mülleriana (1) Clitoromegalia, posible clitoromegalia o variantes del clítoris (6) Quistes de ovario (1)
D. 46,XX/46,XY (quimerismo/mosaicismo) (1)	C. Otros Asociaciones sindrómicas del desarrollo genital masculino (11) (p. ej., variantes cromosómicas, esqueléticas, pulmonares, cutáneas, gastrointestinales, Cornelia de Lange, CHARGE) Anomalías de la cloaca (1) RCIU/pretérmino/hipospadias (4) Síndrome del conducto de Müller persistente (3) Síndrome de testículos evanescentes (2) Hipospadias grave aislado (4) Micropene (1) Testículos bilaterales no descendidos (2)	

CHARGE, coloboma, defecto cardíaco, atresia de coanas, retraso del crecimiento y desarrollo, hipoplasia genital, anomalías del oído (sordera); RCIU, restricción del crecimiento intrauterino; SICA, síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos; SIPA, síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos; StAR, regulación de la esteroidogénesis aguda (proteína); TDS, trastornos del desarrollo sexual. Tomado de Brain CE, Creighton SM, Mushtaq I, et al. Holistic management of DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:335–354.



• **Figura 24.39** Perspectiva general del equipo multidisciplinario (EMD). (Tomado de Brain CE, Creighton SM, Mushtaq I, et al. Holistic management of DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:335–354.)

un parto de nalgas, testículos no descendidos o hipospadias leve, que pueden afectar hasta 1 de cada 300 niños varones. En la **tabla 24.20** se presentan ejemplos de características genitales que deberían poner en marcha la valoración de un TDS. En particular, un niño con testículos no palpables necesita una revisión cuidadosa, porque este niño podría ser, raras veces, pero es importante, un lactante 46,XX con HSC grave, que amenaza su vida.

Anamnesis y exploración

Una anamnesis detallada es importante, pero debe hacerse con sensibilidad y rara vez apunta a un diagnóstico inmediato. Entre los puntos clave que se deben considerar se incluyen aspectos del embarazo, como la restricción del crecimiento y la preeclampsia, el acné materno o el crecimiento del cabello en el embarazo (lo que sugeriría una deficiencia de aromatasa o POR), y cualquier prueba o exploración prenatal que se realice. Teóricamente, los medicamentos y fármacos pueden tener efectos en el feto (p. ej., los inhibidores de la 5α-reductasa), y la reproducción asistida o la necesidad de un tratamiento de fertilidad podrían indicar una causa genética subyacente y de penetrancia variable. La historia familiar detallada debe incluir los antecedentes de problemas suprarrenales, HSC conocida o muerte infantil, otro TDS conocido, hipospadias o infertilidad (con atención a los patrones ligados al cromosoma X que podrían sugerir el síndrome de insensibilidad a los andrógenos), pero es posible que tales cuestiones no se conozcan ni se hayan comentado. La consanguinidad se asocia a un mayor riesgo de afecciones autosómicas recesivas, como muchas de las deficiencias de las enzimas esteroidógenas. Es importante entender los pensamientos y creencias de los padres y no generar ansiedad adicional con preguntas insensibles.

Es necesaria una exploración física cuidadosa, pero debe hacerse con sensibilidad y solo después de que los padres hayan tenido algún tiempo para estar con su lactante. Las características principales que hay que señalar son la longitud del pene, la consistencia de los cuerpos y el glande, la extensión de los cordones; la transposición escrotal (extensión de los pliegues escrotales por encima del pene), las características del prepucio (encapuchado, exceso de piel), la posición de la abertura uretral, la presencia o ausencia de una abertura vaginal separada, la rugosidad (arrugas de la piel del escroto, también llamada escrotalización) y el grado de fusión de la línea media de los pliegues labioescrotales, y el tamaño y la posición de las gónadas palpables (que probablemente sean testículos). Las apariencias genitales pueden ser a veces engañosas debido a los cordones (flexión y anclaje del pene) o a una gran almohadilla de grasa suprapúbica, por lo que la palpación, así como la inspección, son importantes. Se pueden utilizar varias escalas, como la puntuación de masculinización externa, la escala de Prader y la escala de Quigley, para resumir los resultados, y son particularmente útiles para fines de investigación,

TABLA 24.20 Problemas de los recién nacidos en los que los TDS merecen ser investigados

- Genitales ambiguos (atípicos)
- Genitales aparentemente femeninos
 - Clítoris agrandado
 - Fusión labial posterior
 - Masa inguinal o labial
- Genitales aparentemente masculinos
 - Testículos no palpables
 - Hipospadias penoescrotal aislado
 - Hipospadias grave, testículos no descendidos, micropene
- Historia familiar de TDS, como el SIA completo
- Discordancia entre la apariencia genital y el cariotipo prenatal

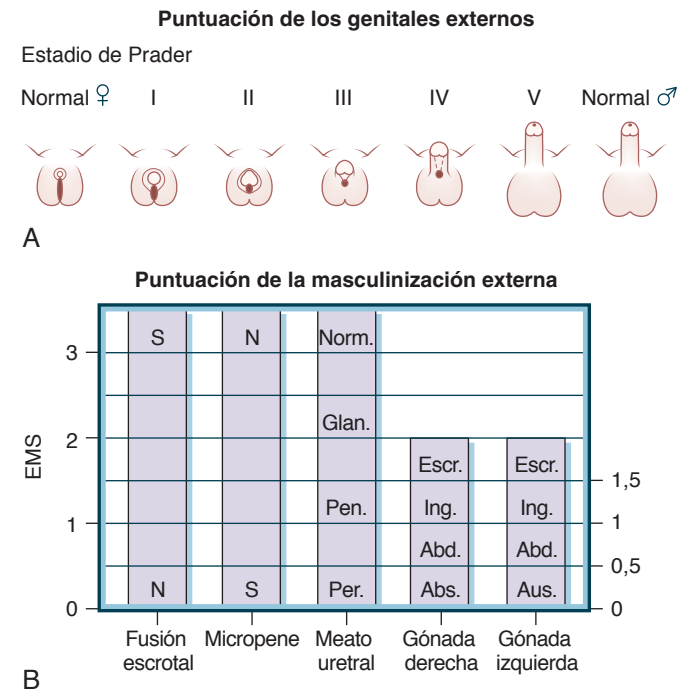
SIA, síndrome de insensibilidad a los andrógenos; TDS, trastornos del desarrollo sexual.

pero también es importante señalar y documentar las características individuales (**fig. 24.40**).³⁷⁶ La asimetría de los genitales hace pensar en una disgenesia gonadal mixta asociada a mosaicismo 45,X/46,XY, y también puede observarse en la disgenesia gonadal parcial o en el TDS ovotesticular. Es importante señalar otros hallazgos, como el bajo peso al nacer, la posición del ano, las anomalías óseas, cardíacas o congénitas de otro tipo, así como las características dismórficas. La hiperpigmentación es un signo raro, pero importante, de insuficiencia suprarrenal primaria debido a una ACTH elevada, pero el aumento de la pigmentación labioescrotal puede verse a menudo en los lactantes de ascendencia asiática o africana.

Abordaje inicial del lactante con genitales atípicos

Una regla mnemotécnica útil para el enfoque inicial es BASIC: vinculación (*bonding*), insuficiencia suprarrenal (*adrenal*), designación de sexo, estudios de imagen y citogenética. Cada uno de ellos se presenta brevemente aquí y se analiza más ampliamente en otros lugares.

El *vínculo* entre los padres y el lactante puede verse interrumpido por el shock de la situación o si el recién nacido es llevado a una unidad de cuidados intensivos sin una buena razón. Permitir que los padres tengan tiempo para concentrarse en su nuevo hijo es importante, y es clave dejar de lado el tema de los genitales. Al mismo tiempo, no se deben trivializar las repercusiones de la situación; para lograr el equilibrio adecuado, se requiere un enfoque individualizado que implique recibir con frecuencia información de los padres. El personal de enfermería puede desempeñar un papel crucial en la ayuda inicial a las familias, al comprometerse con ellas y reconocer el estrés que provoca la incertidumbre, al tiempo que se abordan cuestiones rutinarias del recién nacido, como establecer la alimentación, cambiar los pañales



• **Figura 24.40 A.** Clasificación de Prader para determinar el grado de androgenización de los genitales externos en una niña con hiperplasia suprarrenal congénita. **B.** La puntuación de masculinización externa (EMS) se utiliza para evaluar el grado de infraandrogenización en un caso con TDS 46,XY. La puntuación se basa en la presencia o ausencia de micropene y escroto bifido, la ubicación del meato uretral (normal, glandular, peniano o perineal) y la posición de los testículos (escrotales, inguinales, abdominales o ausentes). (B, tomado de Ahmed SF, Khwaja O, Hughes JA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *BJU Int.* 2000;85:120-124.)

y dormir. Los miembros del personal pueden sentirse incómodos, y también necesitan apoyo y orientación.

La *insuficiencia suprarrenal* se asocia a algunas causas de TDS y puede poner en peligro la vida si no se reconoce y trata rápidamente. El escenario habitual es un lactante 46,XX con deficiencia de 21-hidroxilasa, que ocurre en el 15-20% de los lactantes con genitales atípicos, o más en algunos estudios. La insuficiencia suprarrenal también puede ocurrir en lactantes 46,XY (p. ej., StAR, CYP11A, HSD3B2, CYP17A1 o NR5A1), pero es poco frecuente. Es necesario vigilar la hipoglucemia, la hiponatremia y la hiperpotasemia, pero los cambios de los electrolitos suelen tardar varios días en manifestarse. Durante este tiempo, el lactante puede mantenerse con su madre si por lo demás está bien. El micropene o los testículos no descendidos pueden deberse a la deficiencia de gonadotropina, que pueden asociarse a la deficiencia de otras hormonas hipofisarias, incluida la ACTH.

La *designación del sexo* debe realizarse lo antes posible, pero no debe ser precipitada. Los padres a veces tienen fuertes ideas preconcebidas acerca de su hijo, especialmente si se les ha dicho prenatalmente que esperen un niño o una niña, o pueden querer que un niño de un sexo específico se ajuste a la estructura familiar que desean. Si se toman decisiones equivocadas, puede ser muy traumático revertirlas, por lo que es fundamental mantener la mente abierta desde el principio y evitar recomendaciones prematuras.⁴⁹⁶ Mientras tanto, es aconsejable utilizar términos neutrales como «pene» en lugar de «pene» o «clítoris», y referirse al niño como «su lactante», «su bebé» o «el pequeño» en lugar de «él» o «ella».

Los *estudios de imagen* son útiles, pero dependen del operador, y los resultados pueden ser engañosos. La ecografía o la resonancia magnética de la pelvis pueden mostrar las estructuras internas, pero no siempre se visualizan con claridad, un remanente utricular (que se encuentra con frecuencia en los chicos con hipospadias) puede confundirse con un útero y los ganglios linfáticos pueden confundirse con los testículos.^{228,497} Los padres y el personal sanitario necesitan conocer las limitaciones de estas pruebas.

La *citogenética*, es decir, la evaluación rápida del complemento de los cromosomas sexuales, es esencial. Esta prueba se ha realizado tradicionalmente mediante hibridación fluorescente *in situ* de los marcadores de los cromosomas X e Y (v. fig. 24.3), pero en algunos centros se está realizando la reacción en cadena de la polimerasa fluorescente cuantitativa (qfPCR) del ADN. Se debe informar a los laboratorios pertinentes de la urgencia de la prueba, y las muestras deben transportarse rápidamente. Se debe buscar el mosaicismo determinando el genotipo en un número suficiente de células, pero puede ser necesario hacer una FISH en un segundo tejido (como un frotis bucal) para detectar el mosaicismo. El cariotipado rápido ayuda en las etapas siguientes de tratamiento e investigación, y el resultado suele estar disponible en un plazo de 2 días.

Apoyo a los padres

Es esencial proporcionar a los padres el apoyo adecuado en los primeros días mientras se esperan los resultados.⁴⁹¹ Puede ser útil subrayar que muchos otros padres están en una posición similar cada año, que hay especialistas con conocimientos y experiencia disponibles, y que la situación se aclarará en los próximos días. Las expresiones de ansiedad del personal pueden exacerbar la ansiedad de los padres. Por otra parte, la excesiva indiferencia puede considerarse como una trivialización de una situación grave. Los padres deben recibir información sobre las pruebas realizadas y una expectativa realista de cuándo estarán disponibles los resultados. Se les debe alentar a hacer preguntas y a volver a comentar la información que no sea clara o que les resulte difícil de entender. A veces, las conversaciones grabadas pueden ser útiles para que las familias tengan la oportunidad de escuchar la información de nuevo.

Las preguntas reiteradas de la familia y los amigos sobre si tienen un niño o una niña pueden ser muy estresantes para los padres. No hay una estrategia única que convenga a todos los padres, pero muchos

buscan el refugio del hospital e intentarán retrasar el anuncio del nacimiento hasta que la situación esté más clara. Es razonable pedir a los amigos un tiempo en privado y decirles que pronto se pondrán en contacto con más información. A menudo, esto ayuda a los padres a confiar en uno o dos amigos cercanos o miembros de la familia; a veces, los padres pueden estar bajo presión en el trabajo, y los hermanos pueden tener preguntas o necesitar atención. Se han desarrollado varios recursos para ayudar a apoyar a los padres durante este tiempo.⁴⁹⁸ Es importante enfatizar a los padres que ellos también necesitan cuidarse a sí mismos.

Designación de sexo

La mayoría de la gente desea criar a su hijo como un niño o una niña. Se debe reunir suficiente información para que los padres puedan estar informados y educados para tomar las mejores decisiones para su hijo. Esto debe hacerse tan rápido como sea posible, pero sin decisiones apresuradas. El cariotipo en sí mismo no determina la identidad de género, pero es un punto de partida útil para centrar las investigaciones y llegar a un diagnóstico (v. tabla 24.3 para la clasificación de los TDS). Un diagnóstico amplio suele ser suficiente para designar el sexo, y más adelante se puede llegar a un diagnóstico más específico. En el contexto del cariotipo y el diagnóstico, los puntos útiles que hay que considerar son la futura identidad de género del niño, los aspectos anatómicos funcionales, como la probable función urológica y sexual, la posible función endocrina (ya sea compatible o no con el sexo designado), las opciones de fertilidad y el riesgo de tumores gonadales. Muchas de estas preguntas son difíciles de responder, y en algunas situaciones se pueden realizar más investigaciones para informar a los padres, pero, a menudo, la elección es relativamente sencilla sobre la base de los resultados de la exploración física, los estudios de imagen y el cariotipo. Las recomendaciones actuales son que las personas 46,XX con hiperplasia suprarrenal congénita sean criadas como niñas, aunque se ha propuesto que las personas con genitales altamente androgenizados pueden ser criadas como niños.⁴⁹⁹ La designación del sexo femenino es apropiada para personas 46,XY con síndrome de insensibilidad a los andrógenos o disgenesia gonadal completa (síndrome de Swyer), que tienen genitales externos de apariencia femenina y es muy probable que se identifiquen como mujeres en la edad adulta; la designación del sexo femenino también es apropiada en los casos que tienen una androgenización mínima (p. ej., clitoromegalia aislada). Los lactantes con un escaso desarrollo fállico y un cariotipo 46,XY cuya capacidad de respuesta de la testosterona está intacta (como la deficiencia de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, la deficiencia de 5α-reductasa y la disgenesia testicular parcial) o con fenotipos internos y externos mezclados (p. ej., 45,X/46,XY o diversas formas de TDS ovotesticular) representan situaciones especialmente difíciles. En el pasado, el enfoque se centraba más en los genitales y la tendencia era criar niños con un pene muy pequeño como mujeres. Más recientemente, ha habido una tendencia a criar más como varones a niños 46,XY y tomar en consideración otros aspectos del niño, como la probable identidad de género, la posible fertilidad y la función endocrina.³⁹² A veces, las influencias culturales pueden ser importantes para los padres.⁵⁰⁰ En la mayoría de los países existe un plazo para registrar el nacimiento de un lactante (p. ej., 42 días en Inglaterra y Gales), pero normalmente puede aplazarse o hacerse sin definir el sexo (p. ej., en Alemania).

Investigaciones de los TDS

Una vez que se dispone del análisis inicial de los cromosomas sexuales, pueden realizarse varias investigaciones para llegar a un diagnóstico más específico o para obtener una evaluación más detallada de la anatomía urogenital y la función futura.^{2,492} Es difícil elaborar directrices rígidas para las investigaciones, porque la disponibilidad local y la asequibilidad de las pruebas varían enormemente en todo el

mundo.⁵⁰¹ Los detalles de algunas de las pruebas más utilizadas para el TDS se muestran en la [tabla 24.21](#), y las posibles investigaciones basadas en el cariotipo se muestran en la [figura 24.41](#). Es importante considerar cuál podría ser la probabilidad de un diagnóstico específico. En la [tabla 24.19](#) se muestra una visión general de los diagnósticos comentados en nuestro entorno, pero la prevalencia relativa de las condiciones recesivas, como la HSC, es mayor en zonas del mundo con mayor consanguinidad. También puede haber puntos conflictivos en diagnósticos específicos debido a los efectos del fundador (p. ej., la 5 α -reductasa en la República Dominicana), por lo que es importante conocer la prevalencia local de ciertas afecciones. Las pruebas genéticas

están ahora más disponibles y a veces evitan la necesidad de pruebas invasivas o de una estimulación endocrina prolongada, pero tienen ciertos inconvenientes que se comentan más adelante.³³⁵

TDS cromosómico

En nuestra experiencia, del 10 al 15% de los recién nacidos remitidos tienen un TDS cromosómico (normalmente 45,X/46,XY), y se necesita un enfoque individualizado^{3,207} que incluye la evaluación de la anatomía y la función gonadal y, si está indicado, el examen de las características asociadas al síndrome de Turner (p. ej., problemas renales

TABLA 24.21 Posibles investigaciones en los TDS

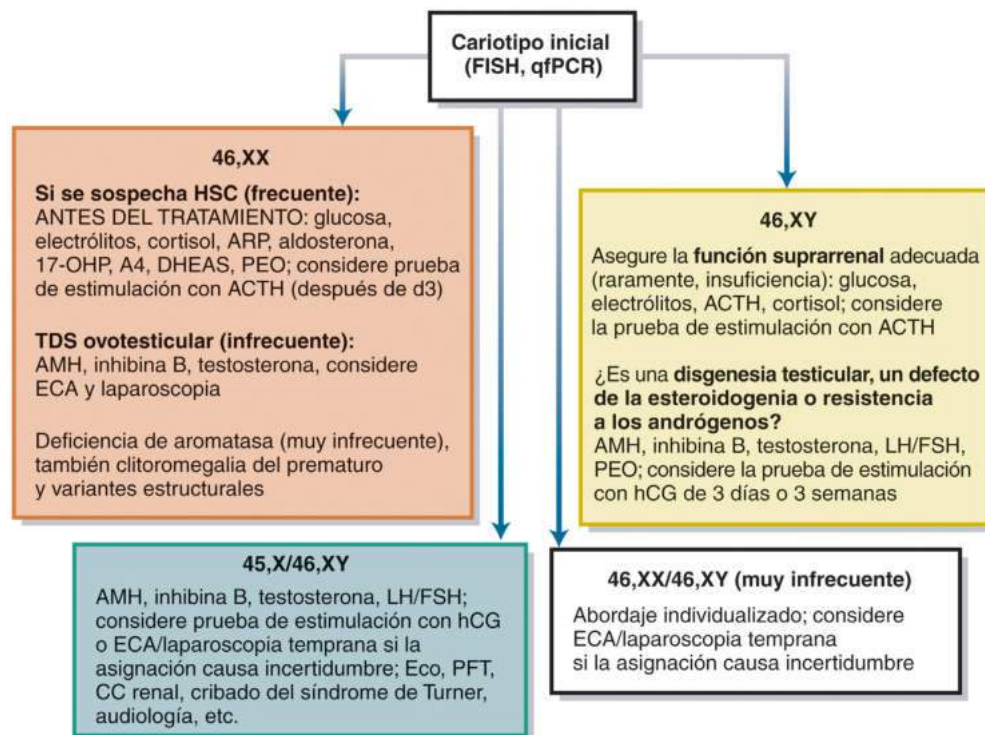
Abordaje	Prueba	Usos
Genética	FISH ^a (sondas específicas de X o Y)	Análisis rápido del complemento de cromosomas sexuales en las células
	qfPCR ^a	Análisis rápido de la señal del cromosoma sexual en el ADN
	Cariotipo ^a	Análisis de cromosomas sexuales y autosomas en células con capacidad para buscar el mosaicismo mediante el cribado de varias células, así como la detección de deleciones, duplicaciones y translocaciones equilibradas importantes
	Matriz CGH o micromatriz SNP ^a	Análisis de la señal cromosómica a través del genoma, con capacidad para detectar variantes de menor número de copias, pero no translocaciones equilibradas, utilizando el ADN
	Amplificación dependiente de la sonda de ligadura múltiple	Análisis de la pérdida o ganancia de exones específicos o genes enteros en un panel predefinido de sondas, como para los genes TDS, usando ADN
	Análisis de un solo gen	Secuenciación de Sanger y análisis de genes individuales que tienen una alta probabilidad de ser la causa del TDS, basado en la incidencia y las características clínicas y bioquímicas (p. ej., <i>CYP21A2</i>)
	Secuenciación de paneles específicos	Análisis de un gran número de genes conocidos que causan TDS usando secuenciación de alto rendimiento de ADN
	Secuenciación de todo el exoma	Análisis de todos los exones que codifican el ADN, que pueden mostrar cambios en los genes asociados al TDS conocidos, supuestos o nuevos, utilizando una secuenciación de alto rendimiento
Endocrino	Bioquímica rutinaria en el suero; ^a análisis de orina ^a	Puede revelar una crisis de pérdida de sal o un trastorno renal asociado (p. ej., WT1)
	17-hidroxiprogesterona, ^a 11-desoxicortisol, 17-hidroxipregnenolona	Puede ayudar a diagnosticar la HSC o revelar un bloqueo específico en una vía suprarrenal relevante para el TDS
	Renina, ACTH	Puede mostrar un estado de pérdida de sal o una insuficiencia suprarrenal primaria
	Testosterona, ^a androstenodiona, DHT; en el estado basal o después de la estimulación de hCG	Indica el grado de producción de andrógenos y las proporciones de andrógenos, y ayuda a diagnosticar un bloqueo en la producción de andrógenos compatible con un diagnóstico específico (p. ej., deficiencias de 17 β HSD o de 5 α -reductasa); también puede revelar la producción de andrógenos en el TDS ovotesticular
	Gonadotropinas	Puede indicar un bloqueo subyacente en la esteroidogénesis o la insensibilidad a los andrógenos (LH), o deterioro de la función de las células de Sertoli (FSH) o disgenesia gonadal (FSH y LH)
	AMH, inhibina B	Pueden ser marcadores útiles de la integridad testicular: La AMH es detectable durante toda la infancia y se reduce en la disgenesia testicular o está ausente en caso de cintillas gonadales o anorquia; la AMH puede estar alta en el SIA o en la producción reducida de andrógenos debido a defectos esteroidogénicos; la AMH ayuda a revelar la presencia de tejido testicular en el TDS 46,XX (ovo)testicular
	Esteroides urinarios mediante GC-MS	Puede utilizarse para diagnosticar defectos esteroidogénicos específicos en el período neonatal (p. ej., deficiencia de 21-hidroxilasa, deficiencia de 11 β -hidroxilasa, deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, deficiencia de P450 oxidorreductasa, o deficiencia de 17 α -hidroxilasa); puede revelar la deficiencia de 5 α -reductasa solo después de 3 a 6 meses de vida
	Pruebas dinámicas: estimulación de la ACTH	Se utiliza para evaluar la respuesta de estrés de la glándula suprarrenal (cuantitativa) y puede combinarse con la medición de los metabolitos de los esteroides o con el análisis de esteroides en la orina después de la estimulación para estudiar las proporciones de los metabolitos (diagnóstico)
	Estimulación de hCG	Se utiliza en formatos cortos (p. ej., 3 días) o prolongados (p. ej., 3 semanas) para evaluar la producción de andrógenos (cuantitativa) y las vías de biosíntesis de andrógenos (diagnóstico); también puede utilizarse para evaluar la presencia de tejido testicular (p. ej., anorquia u ovotesticulo), aunque en la actualidad la AMH se utiliza con mayor frecuencia inicialmente
	Prueba de estimulación de FSH	Rara vez se utiliza para investigar la presencia de tejido ovárico mediante la medición de la respuesta de la inhibina A y el estradiol

TABLA 24.21 Posibles investigaciones en los TDS (cont.)

Abordaje	Prueba	Usos
Estudios de imágenes	Ecografía abdominopélvica y renal ^a	Puede revelar el tamaño, la posición y la estructura de las gónadas (especialmente los testículos), la presencia de estructuras müllerianas y los cambios asociados (como el tamaño o las anomalías renales)
	RM Cistouretroscopia, senograma	A veces se utiliza para evaluar las estructuras internas, especialmente en la adolescencia Puede revelar la estructura de la vejiga, la vagina y el conducto común
Quirúrgico	Laparoscopia	Puede revelar estructuras internas por visualización directa, como gónadas y estructuras müllerianas
	Biopsias gonadales	Pueden utilizarse para determinar la naturaleza de las gónadas, especialmente si se sospechan testículos u ovotestículo disgenéticos

^aIndica las investigaciones de primera línea, de las que se dispone de resultados en pocos días. Para imágenes de cariotipos de banda G y análisis de FISH, véase la figura 24.3.

ACTH, hormona corticotropa; AMH, hormona antimülleriana; CGH, hibridación genómica comparativa; DHT, dihidrotestosterona; FISH, hibridación fluorescente *in situ*; FSH, hormona estimulante del folículo; GC-MS, cromatografía de gases-espectrometría de masas; hCG, gonadotropina coriónica humana; HSC, hiperplasia suprarrenal congénita; LH, hormona luteinizante; qPCR, reacción en cadena de la polimerasa fluorescente cuantitativa; RM, imágenes de resonancia magnética; SIA, síndrome de insensibilidad a los andrógenos; SNP, polimorfismo de nucleótido único; TDS, trastornos del desarrollo sexual.



• **Figura 24.41** Perspectiva general de las posibles investigaciones en un recién nacido con genitales atípicos o con un trastorno del desarrollo sexual (TDS), una vez realizado el cariotipo inicial o la evaluación del complemento de los cromosomas sexuales. A4, androstenodiona; ACTH, hormona adrenocorticotropa; AMH, hormona antimülleriana; ARP, actividad de la renina plasmática; CC, cribado por ecografía; DHEAS, sulfato de deshidroepiandrosterona; ECA, exploración con anestesia; Eco, ecocardiograma; FISH, hibridación fluorescente *in situ*; FSH, hormona estimulante del folículo; hCG, gonadotropina coriónica humana; HSC, hiperplasia suprarrenal congénita; LH, hormona luteinizante; 17-OHP, 17-hidroxiprogesterona; PEO, perfil de esteroides en la orina; PFT, prueba de función tiroidea; qPCR, reacción en cadena de la polimerasa fluorescente cuantitativa.

y cardíacos) (v. fig. 24.41). A veces se realiza una exploración temprana y laparoscopia bajo anestesia para evaluar la anatomía y determinar las características gonadales y los rasgos histológicos.

TDS 46,XX

La mayoría de los lactantes con un TDS 46,XX tienen una deficiencia de 21-hidroxilasa, aunque se observan otras formas más raras de HSC, TDS ovotesticular y clitoromegalia asociadas a la prematuridad. Los

niños tienen un aspecto genital variable; a veces, el lactante puede tener un clítoris que es naturalmente grande (tabla 24.22) o aparece ligeramente más prominente o con un exceso de piel en el clítoris. Sin embargo, debe suponerse que todo lactante 46,XX con genitales atípicos corre el riesgo de presentar insuficiencia suprarrenal hasta que se demuestre lo contrario. Se deben efectuar la monitorización seriada de los electrolitos y pruebas para confirmar o refutar el diagnóstico de acuerdo con el protocolo local y la disponibilidad de ensayos (como la 17-OHP, cortisol basal y estimulado, ACTH, actividad de renina

TABLA 24.22 Medidas antropométricas de los genitales externos (media ± DE)

Población	Edad	Longitud del pene estirado (cm) o longitud del clítoris (mm)	Anchura del pene (cm) o del clítoris (mm)	Volumen testicular (ml) o longitud del perineo (mm)
Varón				
EE. UU.	30 semanas de EG	2,5 ± 0,4 cm		
EE. UU.	A término	3,5 ± 0,4 cm	1,1 ± 0,1 cm	0,52 ml (mediana)
Japón	A término	2,9 ± 0,4 c		
	14 años	8,3 ± 0,8 cm		
Australia	24-36 semanas de EG	2,27 + (0,16 × EG) cm		
China	A término	3,1 ± 0,3 cm	1,07 ± 0,09 cm	
India	A término	3,6 ± 0,4 cm	1,14 ± 0,07 cm	
América del Norte	A término	3,4 ± 0,3 cm	1,13 ± 0,08 cm	
Europa	Adulto	13,3 ± 1,6 cm		16,5 a 18,2 ml
Mujer				
EE. UU.	A término	4 ± 1,24 mm	3,32 ± 0,78 mm	
EE. UU.	Adulto, nulípara	15,4 ± 4,3 mm		
EE. UU.	Adulto	19,1 ± 8,7 mm	5,5 ± 1,7 mm	31,3 ± 8,5 mm

DE, desviación estándar; EG, edad gestacional.

Datos tomados de Cheng PK, Chanoine JP. Should the definition of micropenis vary according to ethnicity? *Horm Res.* 2001;55:278–281; Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr.* 1975;86:395–398; Fujieda K, Matsuura N. Growth and maturation in the male genitalia from birth to adolescence. II. Change of penile length. *Acta Paediatr Jpn.* 1987;29:220–223; Lloyd J, Crouch NS, Minto CL, et al. Female genital appearance: "normality" unfolds. *BJOG.* 2005;112:643–646; Oberfield SE, Mondok A, Shahrivar F, et al. Clitoral size in full-term infants. *Am J Perinatol.* 1989;64:53–54; Schonfield WA, Beebe GW. Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity. *J Urol.* 1942;48:759–777; Tuladhar R, Davis PG, Batch J, et al. Establishment of a normal range of penile length in preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 1998;34:471–473; Verkauf BS, Von Thron J, O'Brien WF. Clitoral size in normal women. *Obstet Gynecol.* 1992;80:41–44; Zachmann M, Prader A, Kind HP, et al. Testicular volume during adolescence: cross-sectional and longitudinal studies. *Helv Paediatr Acta.* 1974;29:61–72; tomado de Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child.* 2006;91:554–562, usado con autorización.

plasmática y perfil de esteroides en orina). Los resultados pueden ser imprecisos antes de los 3 días de edad utilizando métodos convencionales debido a las sustancias que interfieren, aunque la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) es más útil si está disponible.^{502,503} El tratamiento de reposición de esteroides puede iniciarse una vez que el diagnóstico esté claro y se obtengan nuevas muestras. Cabe señalar que la 17-OHP puede estar ligeramente elevada en otras formas de HSC (p. ej., deficiencia de β -hidroxilasa, 3β HSD o POR), y la investigación de los intermediarios de esteroides (p. ej., 11-desoxicortisol, 11-desoxicorticosterona o 17-hidroxipregnenolona) y la elaboración de perfiles de esteroides en la orina son útiles en estas situaciones.³⁵⁰ Si todas las investigaciones de las glándulas suprarrenales son negativas, se deberían considerar diagnósticos raros, como el TDS 46,XX ovotesticular y la deficiencia de aromataza, y se debería medir la AMH para investigar el tejido testicular.⁴⁹² La presencia de tejido ovárico puede ser difícil de evaluar en la primera infancia sin una laparoscopia o incluso una biopsia. Ocasionalmente, los folículos pueden verse en las imágenes, o el estradiol y la inhibina A pueden aumentar después de la estimulación con FSH recombinante, pero tales pruebas se realizan en pocas ocasiones.¹⁷⁵

TDS 46,XY

El cariotipo más frecuente de los recién nacidos en nuestra experiencia es el 46,XY, que se presenta aproximadamente en el 60% de los lactantes con genitales atípicos. Estos niños tienen diversas afecciones, incluidas algunas formas variables de disgenesia testicular parcial, trastornos de la síntesis y acción de los andrógenos u otros diagnósticos, como hipospadias proximal de causa des-

conocida o un síndrome asociado al TDS. En algunas situaciones, el diagnóstico puede influir en la toma de decisiones. Por ejemplo, algunos médicos abogarían por criar a un lactante con deficiencia de 5 α -reductasa cuando sea niño y usar crema de dihidrotestosterona, mientras que un niño con resistencia a los andrógenos que cause una forma más grave de SIPA podría ser criado como niña. Las investigaciones básicas en el lactante 46,XY comprenden el análisis del cariotipo o de la matriz buscando alteraciones cromosómicas conocidas (p. ej., delección 9q, delección 10p o duplicación Xp21) y la evaluación basal de la integridad del testículo (p. ej., AMH/MIS y andrógenos).^{2,125} Entre las pruebas diagnósticas que valoran la síntesis de andrógenos figuran los andrógenos basales (DHEA, androstenodiona, testosterona y DHT) y los andrógenos estimulados mediante hCG a corto y largo plazo.⁵⁰⁴ Los andrógenos basales pueden ser bajos inicialmente y se reevaluarán durante la minipubertad, a las 6-8 semanas de edad. Las proporciones de productos intermedios después de la estimulación con hCG son útiles para diagnosticar bloqueos específicos, como la deficiencia de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (relación testosterona a androstenodiona < 0,8) y la deficiencia de 5 α -reductasa (relación testosterona a dihidrotestosterona > 10-20).³⁴⁹ Sin embargo, estas pruebas pueden no ser exactas en los primeros días de vida, a menos que se realicen usando LC-MS/MS. El diagnóstico de estas afecciones por las proporciones de andrógenos o el perfil de esteroides en la orina es difícil en los primeros meses de vida, posiblemente debido a que otras vías o isoenzimas influyen en los resultados.³⁵⁰ Los trastornos suprarrenales son posibles, pero poco frecuentes. La mayoría de los niños con bloqueos completos en la producción de esteroides (p. ej., StAR o CYP11A1) no se presentan con genitales atípicos,

sino como una niña fenotípica con una crisis de pérdida de sal, y el cariotipo 46,XY solo se encuentra más adelante. Los genitales atípicos al nacer pueden ser un signo de defectos *parciales* de las enzimas esteroidógenas elevadas (p. ej., StAR parcial, CYP11A1) o de insuficiencia *parcial* de la 17 α -hidroxilasa (CYP17A1), así como presentaciones clásicas de deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β HSD2) o deficiencia de P450 oxidoreductasa (POR). Actualmente, no está claro si están justificadas las investigaciones detalladas de la función suprarrenal en todos los varones con TDS 46,XY, pero al menos debería considerarse un diagnóstico suprarrenal.

Pruebas genéticas y TDS

Las pruebas genéticas desempeñan un papel cada vez más importante en el proceso diagnóstico.⁵⁰⁵ Es importante para llegar a un diagnóstico específico (tanto para la persona como para los demás miembros de la familia afectados), así como para asesorar sobre el riesgo de recurrencia en futuros hijos, definir la necesidad de buscar características asociadas y, en algunas situaciones, proporcionar orientación sobre cuestiones como la posible identidad de género, la función endocrina y la fertilidad y el riesgo de tumor.³³⁴ Llegar a un diagnóstico genético específico proporciona una sensación de resolución y reduce la incertidumbre, pero genera ansiedad si no se encuentra una causa o si se descubre información genética incidental. Los padres pueden culparse por transmitir una mutación a su hijo. Las personas y las familias deben comprender las pruebas genéticas que se realizan y los posibles beneficios y desventajas. Las pruebas genéticas pueden ser costosas y puede que no estén disponibles o no sean asequibles localmente, especialmente como servicio clínico.³³⁴

Los enfoques de las pruebas genéticas están cambiando rápidamente con las nuevas tecnologías para el análisis de los cromosomas, así como de los genes individuales. En algunos centros, la FISH de cromosomas sexuales está siendo reemplazada por la qfPCR, y se están utilizando enfoques de micromatriz o de hibridación genómica comparativa basada en sondas (CGH) para reemplazar o complementar el análisis tradicional del cariotipo. Estas tecnologías detectan variaciones mucho más pequeñas en el número de copias que los cariotipos tradicionales de banda G, pero no detectan translocaciones equilibradas y, como en el caso del cariotipo tradicional, pueden pasar por alto niveles bajos de mosaïcismo. La amplificación con sonda dependiente de la ligadura de multiplexación (MLPA) es un método de búsqueda de cambios específicos en el número de copias (eliminaciones o duplicaciones) en genes de TDS conocidos (p. ej., duplicación de *NROB1* o pérdida de exones de otros genes) que son demasiado pequeños para ser detectados con las sondas.

El análisis de genes individuales también está cambiando con el desarrollo de enfoques de secuenciación de siguiente generación. Tradicionalmente, los genes candidatos para una afección se amplificaban uno por uno mediante PCR y se analizaban mediante secuenciación de Sanger. Este enfoque de secuenciación directa sigue siendo el método de elección cuando hay un gen candidato claro procedente de un análisis bioquímico (p. ej., *HSD17B3*, *SRD5A2*), especialmente cuando la presencia de un pseudogén dificulta la secuenciación (p. ej., *CYP21A2*).³³⁴ Sin embargo, este enfoque requiere tiempo, relativamente, y es costoso, en particular si hay varios genes candidatos. Los nuevos enfoques implican el uso de NGS para secuenciar paneles de genes relevantes para el TDS o secuenciar todo el exoma o incluso genomas completos.^{176,506} Estos métodos proporcionan un análisis de alto rendimiento, pero siguen siendo costosos, generan grandes cantidades de datos (incluidos los denominados datos espectadores o incidentales para otros genes, que pueden o no ser deseados), y en su mayoría siguen estando disponibles solo como instrumentos de investigación, aunque estos enfoques se utilizan cada vez más en ensayos clínicos. Los hallazgos positivos pueden ser validados mediante pruebas clínicas específicas, que pueden proporcionar información

útil para la familia y el médico. Es difícil interpretar las variantes identificadas en los genes del TDS, y puede requerir información detallada sobre la anatomía y la función endocrina de la persona afectada, análisis genéticos de los miembros de la familia (para observar la segregación de la variante con el fenotipo) o estudios funcionales (*in vitro*) de la variante.

Dados los avances en la genética y el creciente reconocimiento de que el TDS puede ser una característica de muchos síndromes bien definidos, un genetista clínico puede ser un miembro muy valioso del EMD, especialmente cuando un niño necesita ser examinado para detectar características sindrómicas adicionales o cuando la familia necesita ser asesorada sobre las pruebas genéticas y la importancia de los resultados.

Presentación durante la infancia

El TDS puede presentarse ocasionalmente durante los años de la infancia. A veces, un padre puede notar diferencias genitales por primera vez en la infancia o sentir masas inguinales que resultan ser testículos. Se ha descubierto que una pequeña proporción de las hernias inguinales de las niñas contienen testículos, sobre todo en pacientes con SICA. A veces, los rasgos asociados se presentan por primera vez en la infancia; por ejemplo, una pequeña proporción de niños con hipospadias penoescrotal desarrollan una masa abdominal debido a un tumor de Wilms y se les detecta el síndrome de Denys-Drash (debido a mutaciones de *WT1*).

Presentación durante la adolescencia

Otro momento frecuente en el que se presenta el TDS es durante la adolescencia en una de las tres formas bien reconocidas: 1) una niña que experimenta una virilización espontánea en la pubertad; 2) una niña con ausencia de desarrollo puberal, y 3) una niña que tiene amenorrea primaria después del desarrollo normal de las mamas.² Aunque la situación no es tan urgente como en el caso del recién nacido, que puede correr el riesgo de sufrir HSC con pérdida de sal, es igual de importante, si no más, manejar la situación con sensibilidad, ya que la joven es consciente de los problemas, igual que los padres, y debe participar en la toma de decisiones y el consentimiento.

Las afecciones que suelen asociarse a virilización en la pubertad son las deficiencias de 5 α -reductasa de tipo 2 y de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3. Como diagnósticos alternativos se incluyen casos en los que la clitoromegalia previa puede haberse pasado por alto en la disgenesia testicular parcial (p. ej., mutaciones de *SF1/NR5A1*),⁵⁰⁷ el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos o el TDS testicular/ovotesticular. Por lo general, el diagnóstico es relativamente sencillo y se basa en las concentraciones séricas y las proporciones de andrógenos, el perfil de esteroides en la orina y las pruebas genéticas.² Es mejor evitar una mayor estimulación con pruebas de hCG si no se desea la virilización, y se ha propuesto que se puede bloquear la pubertad por un tiempo con un análogo de GnRH o, si no está disponible, con antiandrógenos, para dar tiempo a obtener un diagnóstico genético, educar y aconsejar al joven y a la familia, y darles tiempo para tomar una decisión. El enfoque del EMD es inestimable, y la aportación de un psicólogo experimentado o un experto en medicina de género es clave. Una proporción de los jóvenes con deficiencia de 5 α -reductasa optará por la transición de mujer a hombre, y esto también se ha descrito en el caso de algunas personas con deficiencia de 17 β HSD.^{151,152} Muchas jóvenes con estas afecciones siguen identificándose como mujeres y a menudo desean que se les extraigan las gónadas; es esencial un asesoramiento adecuado sobre los riesgos, los beneficios y las opciones de fertilidad. Si las gónadas son disfuncionales o se han extraído, la pubertad deberá ser inducida con estrógenos. La recopilación y el intercambio de información y la prestación de apoyo psicológico durante un tiempo ayudan a garantizar que el joven tome las mejores decisiones para el futuro.

Otra presentación en la adolescencia es una chica que no tiene ningún desarrollo puberal. Esta situación representa muchos diagnósticos en una niña 46,XX, incluido el retraso puberal constitucional, el hipogonadismo hipogonadotrópico y la insuficiencia ovárica primaria congénita o adquirida (p. ej., autoinmunitaria). La ausencia de desarrollo puberal también puede ser la característica de presentación del TDS de los cromosomas sexuales (síndrome de Turner) o un TDS 46,XY (disgenesia gonadal completa o deficiencia de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa). En la disgenesia testicular completa (síndrome de Swyer) se ven afectadas tanto la producción de testosterona por las células de Leydig como la producción de AMH por las células de Sertoli. Como resultado, las estructuras müllerianas están presentes. El útero inmaduro puede ser difícil de ver, incluso en una resonancia magnética, pero puede visualizarse más fácilmente después del tratamiento con estrógenos (el útero «clandestino»).⁵⁰⁸ Las gónadas disgenéticas, que pueden aparecer a modo de cintillas (es decir, planas y con cicatrices), tienen un alto riesgo de tumor incluso en los niños prepuberales y, por lo tanto, deben ser extirpadas. Por definición, las cintillas gonadales verdaderas (es decir, gónadas que consisten en tejido fibroso y carecen de células germinales y células de soporte) no corren riesgo de cáncer de células germinales (CCG), pero solo puede confirmarse mediante el estudio histológico. La causa subyacente de la disgenesia gonadal completa puede ser una serie de problemas genéticos (v. tabla 24.6), pero a menudo no se encuentra una causa. La pubertad puede inducirse con estrógenos. Por el contrario, las niñas 46,XY con deficiencia de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa tienen intacta la función de las células de Sertoli y la producción de AMH, y, como resultado, no tienen útero. El bloqueo en la esteroidogénesis suprarrenal puede estar asociado a hipertensión e hipopotasemia, lo cual puede causar arritmias. Se trata de un diagnóstico poco frecuente, pero importante de establecer. Se necesita tratamiento con estrógenos. Las gónadas no descienden, pero no son disgenéticas, y es probable que el riesgo de sufrir un CCG en la pubertad sea bajo, pero puede haber un mayor riesgo de tumores de células germinales a finales de la adolescencia y en la edad adulta. En dos grandes estudios de tumores gonadales en personas con TDS XY, que incluyeron 42 mujeres con deficiencia de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa, se describieron un disgerminoma, dos tumores de células de Sertoli y un tumor de células de Leydig.^{509,510} La decisión sobre la gonadectomía debe tomarse después de comentar estos riesgos.

La tercera presentación frecuente es la amenorrea primaria en una niña que ha experimentado el desarrollo de las mamas. Debe considerarse el hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido, y la insuficiencia ovárica primaria también puede estar asociada a cierto desarrollo de las mamas, pero sin menarquia. Las mediciones hormonales, un cariotipo y la ecografía pélvica suelen ser investigaciones iniciales útiles.² Si se visualiza un útero, es probable que haya una obstrucción del tracto de salida, como un himen imperforado; esto suele ir acompañado de dolor abdominal cíclico. En ausencia de útero, el diagnóstico es muy probablemente una forma de agenesia uterina, como el síndrome de MRKH si el cariotipo es 46,XX y el síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (SICA) si el cariotipo es 46,XY. Las niñas con SICA a menudo tienen poco vello púbico y axilar. Anteriormente en este capítulo se ha tratado con detalle el tratamiento de estas afecciones (v. «Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos»).

Presentación durante la edad adulta

En ocasiones, el TDS puede presentarse por primera vez en la edad adulta. Entre los ejemplos figuran variantes leves en los genes del TDS asociadas a la infertilidad por factor masculino o insuficiencia ovárica (p. ej., *NR5A1*), afecciones como el síndrome del conducto de Müller persistente cuando se encuentra casualmente una estructura similar a la del útero en un hombre o cuando una persona con una forma más típica de TDS acude a los profesionales de la salud en una etapa posterior de su vida, a veces después de la migración de una zona médicamente desatendida o de un país a otro.

Intercambio de información, transición y servicios para adultos

El intercambio de información (divulgación) es una parte importante para educar a las personas sobre su situación y para darles una visión del futuro. En el pasado, había más secreto en torno al TDS, pero la mayoría de las investigaciones apoyan que se comparta información de una manera apropiada para la edad a lo largo del tiempo.⁵¹¹ A veces, los padres necesitan una ayuda considerable en cuanto a la forma de tratar las preguntas y las preocupaciones, y el apoyo psicológico es importante para que se sientan seguros al comentar estos temas con su hijo.^{491,512,513} La educación es un proceso continuo y debe tener en cuenta los cambios continuos en el desarrollo cognitivo del niño.^{511,514} Cada familia puede preferir una estrategia diferente, pero funciona bien cuando se está preparado para un diálogo abierto cuando surgen oportunidades. A veces un psicólogo o endocrinólogo pediátrico pueden proporcionar información en etapas clave y apoyar a la familia para reforzar la información o responder a las preguntas que surjan. Es importante comentar qué terminología prefieren el niño y los padres; la mayoría de la gente prefiere el uso del diagnóstico específico en lugar del término general TDS.⁵¹⁵

Durante la infancia, se vigilan el crecimiento y el desarrollo. En la adolescencia, puede estar indicado el tratamiento sustitutivo hormonal en casos de disfunción gonadal o, como se ha dicho, en algunas situaciones se puede bloquear la pubertad para retrasar la progresión de la virilización.

La transición del cuidado de los jóvenes de los servicios pediátricos a los servicios para adultos es otro aspecto importante del cuidado de la administración de TDS.^{516,517} El endocrinólogo pediátrico inducirá la pubertad antes de transferir el caso a un endocrinólogo de adultos, pero es útil involucrar a este último en una etapa más temprana para que el joven pueda construir la confianza con él. En la infancia y posteriormente, la exploración genital debe realizarse solo cuando sea necesario, e idealmente por alguien con experiencia que participe en los cuidados a largo plazo. La fotografía debe evitarse a menos que sea absolutamente necesaria y solo con consentimiento.

A medida que más jóvenes hacen la transición a los servicios para adultos, se hace evidente la necesidad de centros especializados para el TDS en los adultos. Se ha propuesto un seguimiento normalizado para detectar y tratar los problemas de salud asociados al TDS en la edad adulta.⁵¹⁴ El equipo sigue estando integrado en gran medida por un endocrinólogo, un psicólogo, un urólogo y un ginecólogo, y los radiólogos pueden ser miembros importantes del equipo, especialmente cuando se trata de jóvenes con gónadas retenidas o anatomía compleja. Las clínicas multidisciplinarias, en las que todos los miembros del equipo están disponibles, son útiles para coordinar la atención y reducir el número de visitas al hospital y el tiempo fuera del trabajo. Las cuestiones clave del tratamiento a largo plazo de los trastornos del TDS comprenden la reposición hormonal, la salud ósea, la actividad sexual, las cuestiones de relación, los problemas genitales y urinarios, el bienestar psicológico, la fertilidad y la formación de una familia, y otros factores que contribuyen a la calidad de vida en general.⁵¹⁸⁻⁵²⁰ Están surgiendo nuevos datos sobre los resultados en la edad adulta en lo que respecta a cuestiones médicas generales y a la calidad de vida (v. más adelante).

Grupos de apoyo e información

Los grupos de apoyo también desempeñan un papel muy importante para proporcionar información adicional a los niños, adolescentes y adultos con TDS y para insertar a los miembros en la comunidad.⁵²¹ Existen grupos de apoyo bien establecidos en varios países para los aspectos generales del TDS, así como para afecciones específicas como la HSC y el SIA (para una revisión general reciente, v. Lee et al.⁵²²). Cada vez hay más información accesible sobre los TDS a través de Internet, sobre su biología,⁵²³ el apoyo a las familias (p. ej., dsdfami-

lies.org)^{498,524} e información para los jóvenes sobre los TDS (p. ej., dsdteens.org).⁵²⁵ Es útil orientar a los jóvenes y las familias sobre la forma de buscar información, ya que los términos de búsqueda generales, como *sexo*, pueden dar lugar a muchos resultados no apropiados. También se debe aconsejar a los pacientes y las familias sobre la gran variabilidad en cada afección y entre las diversas afecciones del TDS, y, por lo tanto, parte de la información podría no ser aplicable.

Riesgo de tumores y TDS

Las gónadas de las personas con TDS con material cromosómico Y que contienen la región GBY corren el riesgo de sufrir un cambio maligno, pero la incidencia varía ampliamente, dependiendo del diagnóstico subyacente (tabla 24.23). La evaluación precisa del riesgo según el diagnóstico se ve obstaculizada por la falta de un diagnóstico molecular confirmado en diversos estudios, el sesgo de la información, los criterios incoherentes para definir las lesiones precursoras y la práctica de una gonadectomía temprana que aporta poca información sobre la historia natural. En general, las formas de TDS con alteraciones o detención del desarrollo gonadal tienen un alto riesgo de cáncer de células germinales, mientras que las formas con desarrollo testicular normal, pero con reducción de la síntesis o la acción de los andrógenos, tienen un riesgo menor, especialmente en la infancia.³⁸⁴ Los testículos escrotales parecen tener un riesgo menor de desarrollo de CCG que los testículos no descendidos.³⁸⁴ Las cintillas gonadales verdaderas (es decir, las gónadas que consisten en tejido fibroso y carecen de células germinativas) no corren, por definición, riesgo de CCG, pero esto solo puede confirmarse mediante un examen histológico. Las cintillas gonadales (es decir, gónadas que parecen cicatrices y carecen de función endocrina) pueden, de hecho, contener células germinales, y estas gónadas disgenéticas corren el riesgo de evolucionar a un CCG.

Existen varios subtipos de CCG: por un lado, los cánceres seminomatosos, clasificados como seminoma en los testículos, disgerminoma en el ovario y gónadas disgenéticas y germinoma cuando se localizan extragonadalmente; por otro lado, están los cánceres no seminomatosos, el teratoma, el tumor del saco vitelino, el coriocarcinoma y el carcinoma embrionario.³⁸⁴ El desarrollo del CCG está precedido por un desarrollo anormal de células germinales.

En las gónadas poco diferenciadas pueden encontrarse células germinales sin la formación de folículos o túbulos seminíferos; se denomina *tejido gonadal indiferenciado*. Estas células germinales pueden convertirse en un gonadoblastoma, que es la lesión precursora de un disgerminoma.³⁸⁴ Si la gónada está más testicularizada, las células germinales están presentes en los túbulos seminíferos, aunque estos pueden permanecer inmaduros debido a la reducción de la síntesis o a la acción de los andrógenos. El retraso de la maduración de las células germinales es frecuente en el TDS y se caracteriza por gonocitos luminales que muestran una expresión prolongada de marcadores como POU5F1 (también conocido como OCT3/4), que normalmente solo se expresan durante los primeros años de vida. Una vez que estas células germinales han migrado hacia la membrana basal, pero siguen expresando POU5F1, coexpresan TSPY en un patrón heterogéneo y muestran expresión focal de KITLG, se clasifican como pre-GCNIS.³⁸⁴ La GCNIS se diagnostica cuando las células germinales muestran atipia citonuclear con expresión homogénea de TSPY y expresión difusa de KITLG.³⁸⁴ La GCNIS es una lesión precursora de CCG en un testículo infravirilizado. La GCNIS se conocía anteriormente como *carcinoma in situ*, *neoplasia intraepitelial testicular* o *neoplasia intratubular de células germinales*, no clasificado.

En la población general, la GCNIS parece evolucionar a CCG invasivo en la mayoría de los casos, pero esta progresión parece poco frecuente en el SICA, lo que indica que los andrógenos influyen en esta progresión.^{384,385}

TABLA 24.23 Riesgo de malignidad de células germinales según el diagnóstico

Grupo de riesgo	Trastorno	Riesgo de malignidad (%)	Acción recomendada	N.º de estudios	N.º de pacientes
Alto	DG ^a (+Y) ^b intraabdominal	15-35	Gonadectomía ^d	12	350
	SIA parcial no escrotal ^c	50	Gonadectomía ^d	2	24
	Síndrome de Frasier	60	Gonadectomía ^d	1	15
	Síndrome de Denys-Drash (+Y)	40	Gonadectomía ^d	1	5
Intermedio	Síndrome de Turner (+Y)	12	Gonadectomía ^d	11	43
	17βHSD	28	Espera vigilante	2	7
	GD (+Y) ^b escrotal	Se desconoce	¿Biopsia ^e y radiación?	0	0
	Gónada escrotal con SIA parcial	Se desconoce	¿Biopsia ^e y radiación?	0	0
Bajo	SIA completo ^f	2	¿Biopsia ^e y...?	2	55
	TDS ovotesticular	3	¿Extirpación de tejido testicular?	3	426
	Síndrome de Turner (-Y)	1	Ninguno	11	557
No (¿?)	5α-reductasa	0	Sin resolver	1	3
	Hipoplasia de células de Leydig	0	Sin resolver	1	2

^aDG que incluye trastornos no especificados, 46XY, 45X/46XY, mixtos, parciales y completos.

^bRegión GBY positiva, incluido el gen *TSPY*.

^cInformes más recientes indican un riesgo menor, comparable al del SICA.^{378,394}

^dEn el momento del diagnóstico.

^eEn la pubertad, permitiendo la investigación de por lo menos 30 túbulos seminíferos, preferentemente el diagnóstico se basa en la inmunohistoquímica OCT3/4.

^fEsta estimación del riesgo se refiere a personas pospuberales; el riesgo es menor antes de la pubertad.³⁸⁷

DG, disgenesia gonadal; 17βHSD, 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; SIA, síndrome de insensibilidad a los andrógenos; TDS, trastornos del desarrollo sexual.

Reproducido con autorización a partir de Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006;91:554-562.

El riesgo de CCG puede calcularse utilizando información de la evaluación clínica, la evaluación endocrina y genética, y el diagnóstico por imágenes. La biopsia gonadal es la prueba clave, aunque es importante que se utilicen marcadores inmunohistoquímicos apropiados y que el anatomopatólogo tenga un alto nivel de experiencia. Hay que tener en cuenta que una biopsia puede no ser representativa de toda la gónada. Se cree que la predisposición genética al desarrollo del CCG es importante; se han investigado los SNP de los genes candidatos al desarrollo de enfermedades como factores predictivos del riesgo de CCG, pero se ha comprobado que su valor discriminatorio es insuficiente para su uso en la práctica clínica.³⁹⁴

El riesgo más alto de gonadoblastoma temprano se presenta en el síndrome de Frasier (causado por mutaciones de *WT1*), para el cual el riesgo puede llegar hasta el 60%.²¹²

Se ha calculado que la prevalencia del gonadoblastoma en personas con disgenesia gonadal debida a un cariotipo 45,X/46,XY es del 15 al 40%.²¹²

El riesgo de CCG es menor en el SIA³⁸⁵ (v. «Trastornos de la acción de los andrógenos»). No hay tantos datos sobre el riesgo en las situaciones que afectan a la esteroidogénesis, pero el riesgo parece relativamente bajo, aunque no insignificante.²¹² Otros tumores como los adenomas de células de Sertoli son habituales en el SICA.

Cuando se aconseja a los pacientes y a su familia sobre la vigilancia o el tratamiento, el EMD debe tener en cuenta el riesgo de CCG gonadal basado en el diagnóstico, la edad del persona, la ubicación de la gónada y los resultados de la biopsia gonadal si están disponibles, las opciones para reubicar la gónada, las opciones para una vigilancia fiable, el potencial endocrino de la gónada y si esta función endocrina es deseada por la persona, el potencial de fertilidad de la gónada, el riesgo de cirugía y los efectos secundarios del tratamiento sustitutivo hormonal.^{214,384,526}

Debido al alto riesgo de desarrollo temprano de tumores, se suele recomendar la gonadectomía profiláctica en la lactancia o en la primera infancia para las gónadas disgenéticas y las cintillas gonadales que no han descendido y no se pueden colocar en una posición más baja en la que se puedan vigilar. La vigilancia en serie con exploración física y, en el caso de personas mayores, la autoexploración y el diagnóstico por imágenes (p. ej., la ecografía) son más apropiados para gónadas que descienden o pueden colocarse en una posición extraabdominal, preferiblemente escrotal, y que presentan una función endocrina más robusta. La gonadectomía se aplaza hasta después de la pubertad en situaciones como el SICA con riesgo menor de tumores de células germinales y donde el CCG no se presenta antes de la pubertad; después de un asesoramiento apropiado, algunas personas prefieren dejar las gónadas *in situ* en la edad adulta, aunque es difícil vigilar las gónadas abdominales. La GCNIS no puede detectarse directamente en la ecografía, aunque la microlitiasis es sospechosa, especialmente cuando se asocia a parénquima testicular no homogéneo.³⁸⁵ Las gónadas abdominales pueden no visualizarse en la ecografía, y, aunque se ha propuesto la resonancia magnética como alternativa, esta tampoco puede detectar con fiabilidad la GCNIS.³⁸⁵ Una alternativa puede ser trasladar las gónadas abdominales a una ubicación más superficial²¹⁴ (v. «Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos»). Los marcadores tumorales circulantes habituales (p. ej., la α -fetoproteína, la β -hCG o la lactato deshidrogenasa) tienen poca utilidad para detectar GCNIS o seminomas. Los nuevos biomarcadores séricos, como los micro-ARN (p. ej., miR371-3 y miR302/367), son útiles para detectar lesiones malignas, pero actualmente no detectan lesiones premalignas.³⁸⁵

Cirugía y TDS

Los enfoques quirúrgicos del TDS se consideraron en su día como el tratamiento estándar, pero ahora se presta mucha más atención a la necesidad de la cirugía y al momento oportuno.^{527,528}

La cirugía puede realizarse en las gónadas, el tracto urogenital y los genitales. La indicación, el momento y la elección del posible procedi-

miento deben establecerse de forma individual y pueden verse influidos por el diagnóstico subyacente. El EMD debe informar a la persona y su familia de todas las opciones de tratamiento y sus posibles beneficios y riesgos, y debe tener en cuenta los aspectos médicos, psicológicos, sociales y culturales para que se pueda tomar una decisión compartida bien informada.⁵²⁹

Algunos procedimientos son importantes desde el punto de vista funcional (p. ej., para prevenir los hematomos o mitigar el alto riesgo de tumores), mientras que otros, como la cirugía de reducción del clítoris, pueden considerarse estéticos. Algunas personas creen que la cirugía temprana puede ser beneficiosa, porque los tejidos son más fáciles de operar y se curan mejor, y que los padres pueden tomar decisiones por su hijo, actuando en el mejor interés de este, mientras que otros consideran que la cirugía debe aplazarse hasta el momento en que el joven pueda formar parte del proceso de toma de decisiones y consentimiento.⁵²⁸⁻⁵³¹ Las implicaciones psicológicas de estas decisiones pueden ser grandes. Algunos padres experimentan gran angustia por la apariencia de los genitales de sus hijos.⁵³² La realización de una cirugía temprana para que la apariencia de los genitales sea más normal hace que algunos padres se sientan más cómodos, pero el niño puede arrepentirse después de las decisiones de los padres, especialmente si hay un deterioro de la función o la sensación sexual o si se requieren más cirugías. Por otra parte, la crianza de un niño con genitales muy atípicos protege los derechos del niño a la integridad corporal, pero necesita una crianza positiva y un apoyo sólido, y no se comprende bien en qué grado los jóvenes se enfrentan a estas situaciones a medida que maduran.

En el caso de un niño nacido con genitales atípicos y criado como mujer, se debe orientar a los padres utilizando conversaciones equilibradas sobre todas las opciones. El escenario más frecuente donde se considera la cirugía de reducción de clítoris es en niñas 46,XX con HSC. En un lactante con HSC suele haber una reducción considerable del tamaño del clítoris agrandado una vez que se reduce la exposición a los andrógenos mediante la supresión suprarrenal, y el clítoris también puede hacerse menos prominente a medida que el niño crece, por lo que es apropiado un período de observación antes de tomar decisiones sobre la cirugía.⁵³⁰ Debe proporcionarse apoyo psicológico para hacer frente a preocupaciones como el cambio de pañales, y en muchas situaciones no se toma en consideración la posibilidad de una cirugía. Los estudios de resultados que incluyen la evaluación de la sensibilidad genital y la función sexual en mujeres con HSC muestran el deterioro relacionado con la cirugía genital feminizante previa.^{531,533} Aunque los procedimientos quirúrgicos han cambiado, con un mayor énfasis en la preservación de los nervios, estos datos han influido en las decisiones tomadas durante la infancia y la niñez para el tratamiento quirúrgico de condiciones como la HSC, y se esperan datos de resultados a largo plazo para enfoques más novedosos. En los centros que ofrecen opciones quirúrgicas, se acepta que la clitoroplastia debe reservarse solo para el grado más grave de clitoromegalia y, en muchas situaciones, la cirugía vaginal se aplaza hasta después de la pubertad. En la edad adulta, el alargamiento vaginal en condiciones como el SICA y el síndrome de MRKH puede lograrse mediante el tratamiento con dilatadores solamente.³⁹⁰ Si se realiza una vaginoplastia quirúrgica, se prefiere el procedimiento de Vecchiatti.

Los sujetos con TDS criados como varones suelen someterse a una cirugía para corregir el hipospadias y la orquiectomía para los testículos mal descendidos. La reparación del hipospadias puede programarse entre los 6 y los 18 meses de edad o aplazarse hasta los 4 años o más. A menudo se requiere más de un procedimiento, y las complicaciones como estenosis, fístulas o necesidad de repetir la cirugía son relativamente frecuentes. El cirujano debe proporcionar información completa sobre estos procedimientos a los padres y asegurarse de que sus expectativas sean realistas.⁵³⁴ Muchos varones con hipospadias grave se someten a cirugía a una edad temprana, ya que la realización de estos abordajes en la adolescencia es más difícil y se asocia a una tasa más alta de complicaciones, pero faltan datos para el momento y los resultados

óptimos.⁵³⁵ Se necesitan conversaciones abiertas con los padres y más tarde con el niño, y es posible que los jóvenes necesiten más apoyo en la infancia y la adolescencia del que se ofrece en la actualidad.

Ya se ha comentado el tema de la gonadectomía antes de la pubertad en personas 46,XY criadas como mujeres para prevenir la virilización y en otros con TDS para evitar los tumores gonadales. El carácter irreversible de ese procedimiento ha creado incertidumbre entre los profesionales, en particular cuando se realiza antes de que el niño afectado pueda participar en las conversaciones y en situaciones en que podría ser posible la fertilidad o la función endocrina en el futuro. La supresión temporal de la pubertad mediante el uso de análogos de la GnRH puede utilizarse para retrasar la decisión sobre la gonadectomía.⁵²⁸ La gonadectomía es otra cuestión que requiere una conversación colectiva del equipo multidisciplinario, y puede incluir la aportación de un especialista en ética. La práctica de crioconservar gónadas extirpadas con expectativas poco realistas de preservación del potencial reproductor debe considerarse con cautela, especialmente porque los conocimientos actuales se basan principalmente en los efectos gonadales de los tratamientos antineoplásicos.⁵³⁶ Si se preserva el tejido, debe haber un diálogo claro sobre los resultados y las opciones probables. Sin embargo, el número y la viabilidad de las células germinales disminuyen con el tiempo, por lo que la ventana de oportunidad es pequeña.⁵³⁶ Además, las tecnologías de reproducción están cambiando rápidamente, se han dado a conocer enfoques de células madre, como la programación de células germinales en animales, y se ha logrado el nacimiento satisfactorio tras la crioconservación de testículos prepuberales (normales) en monos.⁵³⁷ Queda por ver si estas tecnologías proporcionarán finalmente enfoques clínicos útiles.

Fecundidad y construcción de la familia

Muchas formas de TDS se asocian a la reducción de la fertilidad o a infertilidad. En algunos casos se ha descrito el uso satisfactorio de técnicas de reproducción asistida, como la TESE o la IICE en varones con SIPA o la deficiencia de 5 α -reductasa,^{396,538,539} y se han descrito embarazos con ovocitos de donantes en mujeres con TDS 46,XY que tienen útero.^{540,541} Recientemente, se ha demostrado que el trasplante de útero hace posible el embarazo en mujeres que no tienen útero, con un nacimiento vivo en una mujer con síndrome de MRKH.⁵⁴² Las alternativas para formar familia incluyen el uso de esperma de donante, la adopción o la acogida. Es importante proporcionar información a cada persona sobre las posibilidades en su situación específica; un estudio reciente determinó que la información ofrecida es subóptima.⁵⁴³

TDS en países con recursos limitados

Muchos de nuestros enfoques para el TDS se están desarrollando en el contexto de grandes centros médicos y EMD experimentados con fácil acceso a pruebas bioquímicas como la AMH o a imágenes y pruebas genéticas de última generación. En realidad, muchos niños y adultos con TDS viven en países con menos acceso a los recursos o con diferentes presiones sociales y culturales.⁵⁰¹ Cada médico necesita trabajar con las pruebas y tratamientos que están disponibles y son asequibles para optimizar su capacidad de evaluar, diagnosticar y tratar a las personas con TDS. El conocimiento de la prevalencia local de ciertas formas de TDS y de los puntos críticos genéticos puede ser muy importante, así como los factores sociales, culturales y religiosos pertinentes que pueden influir en la forma en que el niño y su familia ven el TDS. Los médicos de algunos países disponen de poca formación sobre el TDS, pero instrumentos como el aprendizaje electrónico de la European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) pueden ser valiosos.⁵⁴⁴ Los Paediatric Training Centres in Africa (PÉTCA), establecidos en 2008 para impartir formación especializada en endocrinología y diabetes a pediatras cualificados, está empezando a dar sus frutos, con más de 100 especialistas cualificados nuevos distribuidos en 13 países del África subsahariana.⁵⁴⁵

Estudios de resultados

Existe una gama tan amplia de afecciones incluidas en el marco del TDS que es difícil obtener una evaluación global de la salud y la calidad de vida en la edad adulta de las personas que han vivido con TDS desde la infancia. La evaluación longitudinal normalizada en personas con TDS en todos los centros facilitará futuros estudios de resultados.⁵¹⁴

La mayoría de los datos relativos a la función sexual y la calidad de vida proceden de mujeres con HSC que se sometieron a diversos procedimientos de genitoplastia durante su infancia.^{546,547} El debate continúa con respecto al momento de cualquier cirugía para las niñas con HSC y si la cirugía en una o dos etapas es la opción preferida.⁵⁴⁸ Los endocrinólogos de adultos están realizando actualmente estudios detallados de los problemas asociados a la HSC y su tratamiento médico (v. también capítulo 15). Los estudios realizados por el Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE), del Reino Unido, en cohortes de más de 200 adultos muestran un peor estado de salud en relación con el aumento de la obesidad, la hipertensión, la resistencia a la insulina, la osteoporosis, el deterioro de la fertilidad y la reducción de la calidad de vida.⁵⁴⁹⁻⁵⁵¹ A pesar de las mejoras en el logro del crecimiento en los últimos años, la menor estatura de los adultos fue uno de los resultados adversos, en particular en relación con la hipertensión. Se encontraron hallazgos similares en los estudios de resultados de una población sueca de adultos con HSC.⁵⁵² La población sueca con HSC también tenía un menor rendimiento educativo y menores ingresos, más subsidios por discapacidad y más bajas por enfermedad, menos probabilidades de estar casada y menos hijos en comparación con los sujetos de control.⁵⁵³ Los problemas médicos asociados pueden ser el resultado de un control inadecuado de la HSC durante mucho tiempo mediante la reposición de glucocorticoides. Se calcula que esta situación se presenta en más de un tercio de los adultos. Los estudios con preparados de hidrocortisona de liberación modificada que imitan más de cerca el ritmo circadiano del cortisol están ofreciendo resultados prometedores, con una reducción de la dosis diaria total de hidrocortisona necesaria para la adecuada supresión de los andrógenos suprarrenales.⁵⁵⁴

Hay menos estudios de resultados disponibles en adultos con problemas de la categoría de TDS 46,XY, pero están empezando a surgir datos. En un estudio nacional de mujeres con TDS 46,XY en Dinamarca se demostró que la morbilidad no aumenta cuando se excluyen los diagnósticos directamente relacionados con el propio TDS.³⁸³ En un estudio sueco se describió una tasa de morbilidad psiquiátrica mayor en mujeres con SICA y disgenesia gonadal completa en comparación con los controles, pero similar a la de las mujeres con insuficiencia ovárica primaria.⁵⁵⁵

Recientemente se han descrito estudios de calidad de vida en poblaciones de alemanes, italianos y brasileños con TDS 46,XX y TDS 46,XY y de género social masculino o femenino, por lo que las cohortes de estudio son bastante heterogéneas.⁵⁵⁶⁻⁵⁵⁸ En general, la calidad de vida fue satisfactoria, no hubo evidencia de disforia de género y el ajuste psicosocial fue mejor en las personas más jóvenes cuando se comparó con una generación de personas con TDS de mayor edad. En el grupo TDS 46,XY de la población brasileña, los que tenían un género social masculino tenían una mejor calidad de vida que los que tenían un género social femenino (p. ej., el grupo con SICA). En general, había más dificultades en las parejas y las relaciones sexuales. En otro estudio de Alemania, que incluyó a personas con TDS 46,XX y 46,XY, se encontraron pruebas de insatisfacción con los servicios de atención de la salud disponibles, especialmente en el grupo con TDS 46,XY.⁵⁵⁹ En un estudio que se centró en la comparación de mujeres con SICA o síndrome de MRKH, hubo una mayor falta de confianza sexual y satisfacción sexual en las mujeres con SICA, mientras que las que tenían el síndrome de MRKH, aunque aprensivas en situaciones sexuales, informaron estar satisfechas con su vida sexual.⁵⁶⁰ Las mujeres danesas con TDS 46,XY tuvieron tasas más bajas de cohabitación y maternidad en comparación con los controles femeninos, pero la educación y los

ingresos fueron similares o superiores a los de los controles.³⁸³ Por el contrario, los hombres daneses con TDS 46,XX tenían una educación más deficiente y menores ingresos en algunos grupos de edad.⁵⁶¹

Como se ha señalado, en un estudio reciente de más de 400 sujetos 46,XY divididos según los diagnósticos clínicos de SIPA, trastornos del desarrollo gonadal (disgenesia gonadal parcial) y trastornos de la síntesis de andrógenos (como la deficiencia de 5 α -reductasa), se ha demostrado la tendencia creciente a que los lactantes con genitales atípicos sean criados como niños.³⁹² Por consiguiente, se necesitan estudios de resultados para estos grupos de personas. En una revisión reciente de TDS 46,XY se aportaron datos principalmente anecdóticos sobre cuestiones como la identidad de género y la redefinición del sexo, si los varones estaban satisfechos con la apariencia de sus genitales y la prevalencia de la disfunción sexual.⁵⁶² En general, los varones estaban satisfechos con su género, y rara vez se producía una redistribución de género de hombre a mujer en la edad adulta. La mayoría de los varones mostraban cierta preocupación por la apariencia de los genitales, y muchos estaban insatisfechos con la función sexual. En otro pequeño estudio holandés se describieron malos resultados en cuanto al tamaño del pene y la función sexual, aunque su imagen corporal general y su funcionamiento psicosexual no eran diferentes de los encontrados en los sujetos de control.⁵⁶³

Hay muy poca información sobre el resultado en causas específicas de TDS 46,XY, como el SIPA.^{565,566} A menudo, esta etiqueta se aplica sin confirmar si el fenotipo se debe a una mutación en el gen *AR*; como resultado, es posible que se hayan incluido inadvertidamente otros diagnósticos. En un estudio multicéntrico francés se informó sobre 15 adultos con SIPA que habían sido seguidos desde su nacimiento.⁵⁶⁷ El EMS (v. fig. 24.40) era muy bajo y la longitud del pene se redujo notablemente en la edad adulta, independientemente del tratamiento adicional con andrógenos. Todos los niños desarrollaron ginecomastia en la adolescencia, y la función sexual se vio gravemente afectada. En un estudio internacional de 29 varones con SIPA que tenían al menos 16 años y en otro más reciente de 27 varones con SIPA estudiados

prospectivamente también se confirmó el desarrollo de la ginecomastia en todos los casos.^{378,393} El micropene fue frecuente en la presentación inicial, pero no tanto cuando se evaluó después de la pubertad. El inicio de la pubertad fue espontáneo con frecuencia, aunque es posible que posteriormente se requiera un tratamiento con andrógenos.

Ha habido avances considerables en muchos aspectos del TDS desde la edición anterior de este capítulo. Ahora, es evidente que se necesitan estudios de resultados en cohortes más grandes de personas con TDS, en particular dentro del grupo TDS 46,XY. Un paso importante hacia ese objetivo es el establecimiento de registros internacionales para los estudios de TDS (llamados I-DSD) y actividades conexas, como la evaluación de los cuidados a largo plazo y los resultados en los TDS (DSD-Life), redes interactivas para actividades en TDS (DSDnet), redes de referencia europeas para enfermedades raras como los TDS, y una red de investigación translacional de TDS (DSD-TRN).⁵⁶⁸ Esas redes deberían proporcionar los medios para reunir más datos sobre las causas raras de cada TDS a lo largo de la vida, que puedan luego traducirse en mejores tratamientos y resultados.

Agradecimientos

Reconocemos la importante contribución hecha a este capítulo por el difunto Dr. Melvin Grumbach y su estrecho colaborador, el Dr. Felix Conte. John C. Achermann es titular de una Beca de Investigación Superior en Ciencias Clínicas del Wellcome Trust (209328/Z/17/Z). Ieuan A. Hughes recibe financiación del NIHR Cambridge Biomedical Research Centre por su trabajo en los trastornos del desarrollo sexual. Yee-Ming Chan cuenta con el apoyo de los National Institutes of Health de EE. UU. y del Eunice K. Shriver National Institute of Child Health and Human Development (R01 HD089521).

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

25

Crecimiento normal y alterado en los niños

DAVID W. COOKE, SARA A. DIVALL Y SALLY RADOVICK

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Crecimiento normal, 937

Regulación endocrina del crecimiento, 944

Bases patológicas del retraso del crecimiento, 961

Bases patológicas del crecimiento excesivo, 985

Evaluación y tratamiento de las anomalías del crecimiento, 987

PUNTOS CLAVE

- La talla es una constante vital importante que debe obtenerse durante la infancia porque las desviaciones del patrón de crecimiento lineal normal pueden indicar un trastorno subyacente.
- Un eje hipotalámico (hormona liberadora de hormona del crecimiento [GHRH])/hipofisario (hormona del crecimiento [GH])/factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) indemne, nutrición adecuada y ausencia de enfermedades sistémicas significativas son los requisitos del crecimiento lineal normal.
- En el estudio inicial de las alteraciones del crecimiento hay que obtener minuciosamente los antecedentes médicos, familiares y la historia social, y una evaluación de la velocidad de crecimiento exacta. Las pruebas radiológicas y de laboratorio incluyen la valoración de posibles enfermedades sistémicas ocultas y la exclusión de anomalías hormonales.
- El tratamiento eficaz del trastorno subyacente o la corrección de las carencias hormonales mejora el crecimiento lineal.
- El tratamiento de la talla baja con compuestos promotores del crecimiento podría mejorar el crecimiento lineal en algunos pacientes con función indemne del eje GHRH/GH/IGF-1.

Crecimiento normal

Perspectiva general

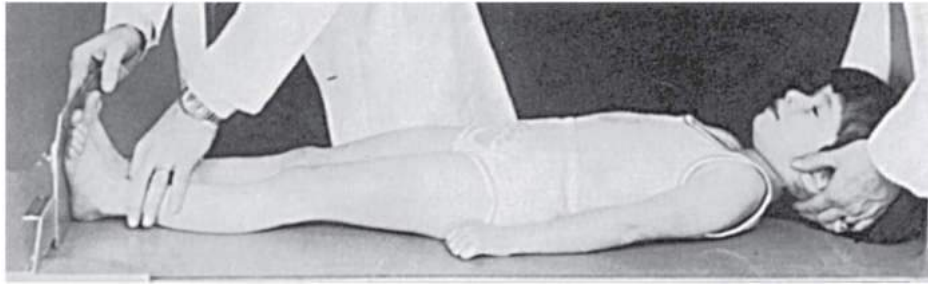
El crecimiento es un aspecto intrínseco y fundamental de la salud infantil. También se trata de un proceso complejo, pero rigurosamente controlado. La talla final de una persona y el camino recorrido hasta alcanzarla están determinados significativamente por la composición genética de esta. Pero el crecimiento y la talla final también se ven afectados por factores externos, incluida la calidad y cantidad de nutrición, y factores psicosociales. Este proceso está regulado por múltiples hormonas y factores de crecimiento que interaccionan con un conjunto de receptores de membrana que activan cascadas de señalización intracelular aparentemente redundantes. Aun así, tan complejo como es este proceso, una desviación estándar (DE) de la talla adulta solo representa cerca del 4% de la talla adulta media.

Ha resultado difícil determinar con exactitud si el crecimiento lineal se produce en forma de proceso continuo o con brotes periódicos de crecimiento y detención.¹⁻⁴ Son sin duda aparentes las variaciones estacionales del crecimiento, más lento en otoño e invierno y mayor en primavera y comienzo del verano.^{5,6} Algunos niños normales tienen un recorrido amplio de crecimiento, y muchos muestran carriles de crecimiento diversos pero característicos.⁷ A pesar de todo, aunque

el proceso es multifactorial y complejo, los niños suelen crecer de un modo notablemente predecible. La desviación de ese patrón normal es en ocasiones la primera manifestación de una gran variedad de procesos de enfermedad, incluidos trastornos endocrinos y extraendocrinos, que afectan a prácticamente todos los sistemas de órganos del cuerpo. Por este motivo, la valoración frecuente y precisa del proceso es sumamente importante en su atención.

Medición

La evaluación del crecimiento requiere determinaciones precisas y reproducibles de la talla. La longitud en decúbito supino es la medida universal en niños menores de 2 años, y la talla en bipedestación es la utilizada para niños mayores. Puede ser útil medir a la vez longitud y talla en niños de 2 a 3 años de edad para compararlas con determinaciones previas de la longitud y empezar a registrar la talla con vistas a realizar comparaciones continuadas. La inexactitud inherente a la medida de la longitud en los lactantes a menudo queda oculta por el rápido crecimiento esquelético de este período. En la medición de la longitud en decúbito supino (fig. 25.1) lo mejor es usar una caja firme con un tablero rígido contra el que se coloca la cabeza, y una base móvil en la que se sitúan los pies perpendiculares al plano de la longitud en decúbito supino del lactante. Lo ideal es



• **Figura 25.1** Técnica para medir la longitud en decúbito. (Fotografía por cortesía de Noel Cameron.)

que el niño esté relajado, con las piernas completamente extendidas y la cabeza en el plano de Frankfurt, con la línea que une el canto externo de los ojos y el orificio auditivo externo perpendicular al eje longitudinal del tronco.

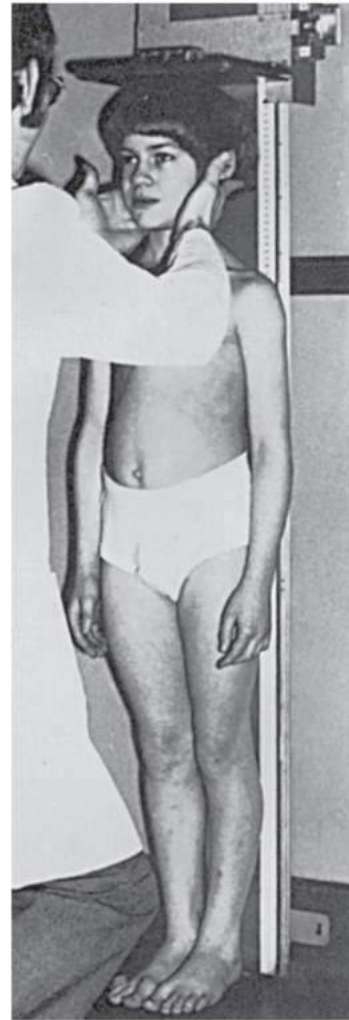
Cuando los niños tienen la edad suficiente para permanecer de pie (y son físicamente capaces), es mejor emplear un estadiómetro de Harpenden fijado a la pared similar al diseñado por Tanner y Whitehouse para el estudio de crecimiento británico de Harpenden. El dispositivo de medida clásico de un brazo flexible montado en un contrapeso es notoriamente inexacto y no ofrece mediciones consecutivas precisas.

Al igual que en las mediciones de la longitud en lactantes, resulta crítico colocar al niño en el estadiómetro (fig. 25.2). Debería estar completamente erecto, con la cabeza en el plano de Frankfurt; la parte posterior de la cabeza, la columna dorsal, las nalgas y los talones deben tocar el eje vertical del estadiómetro, con los talones juntos. Hay que intentar corregir al máximo discrepancias asociadas a lordosis o escoliosis. Lo ideal es realizar mediciones consecutivas a la misma hora del día, porque la talla en bipedestación podría sufrir variaciones diurnas.

Las determinaciones de la talla debe realizarlas una persona formada, no un miembro sin experiencia de la plantilla. Recomendamos medir tallas y longitudes por triplicado, que la variación no sea mayor de 0,3 cm, y registrar la cifra media. Para determinar la velocidad de aumento de la talla cuando se realizan varias mediciones en un corto período de tiempo, la misma persona debe realizar las medidas para eliminar la variabilidad interobservador. Incluso esforzándose al máximo en obtener mediciones precisas de la talla, es necesario un intervalo mínimo de 6 meses para hacer cálculos significativos sobre la velocidad de la talla. Son preferibles los datos de 9-12 meses de modo que se minimicen los errores de medida y la variación estacional de la velocidad de la talla quede incorporada a los datos.

Tablas de crecimiento

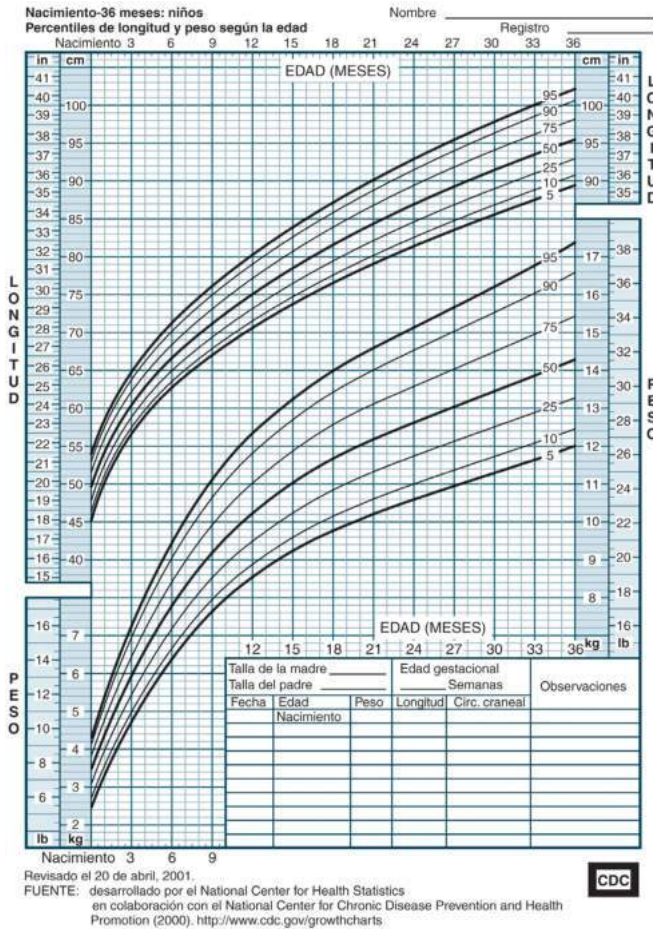
La evaluación de la talla de un niño debe hacerse en el contexto de las referencias normales. La mayoría de las clínicas endocrinológicas pediátricas de EE. UU. usan los datos transversales proporcionados por el National Center for Health Statistics (NCHS), introducidos originalmente en 1977. La página web de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) contiene tablas de crecimiento revisadas y actualizadas (www.cdc.gov/growthcharts) desde el año 2000 (figs. 25.3 a 25.8).⁸ Los datos de estas resumen las mediciones realizadas en EE. UU. entre 1963 y 1995, e incluyen una representación más amplia de la población estadounidense para todas las medidas que la existente en las anteriores. Para vigilar el crecimiento de los niños menores de 2 años de edad hay que usar las tablas de crecimiento basadas en los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recogidos de 1997 a 2003. Aunque los datos sobre longitud son muy parecidos en las tablas de los CDC y la OMS, las curvas de los CDC muestran un mayor aumento de



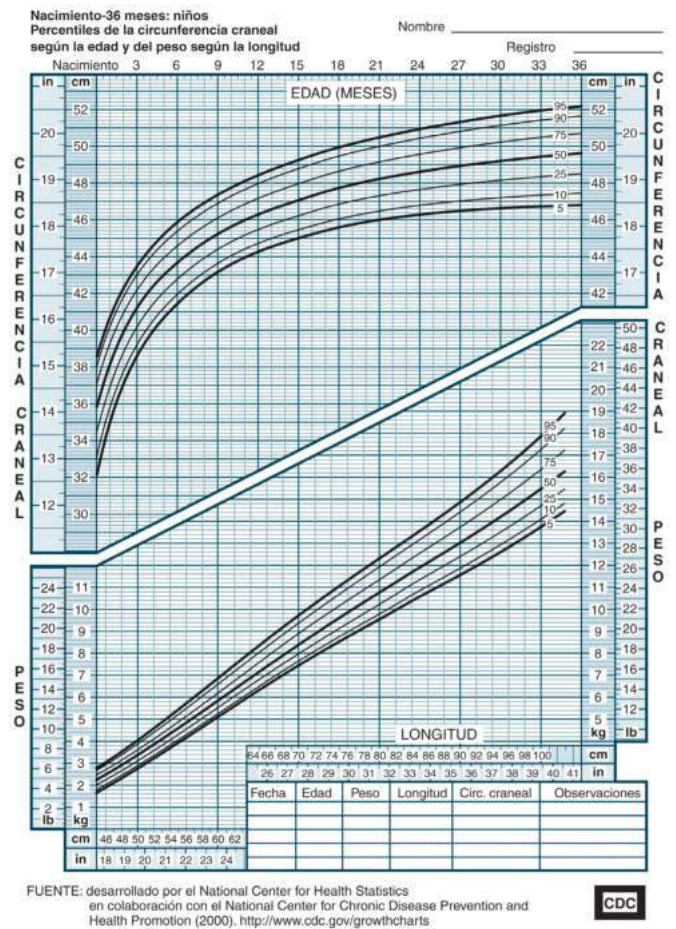
• **Figura 25.2** Técnica para medir la talla en bipedestación usando el estadiómetro de Harpenden con visualización directa de la talla.

peso que, entre otros factores, refleja la menor prevalencia de bebés con lactancia materna en estos grupos, y se cree que no representan el crecimiento óptimo.⁹

Estas tablas permiten la comparación de niños individuales con los percentiles 3, 10, 25, 50, 75, 90 y 97 de niños estadounidenses normales. No obstante, existen dos limitaciones cuando se aplican las tablas a un niño en concreto. En primer lugar, no definen satisfactoriamente a los niños por debajo del percentil 3 o por encima del 97, justo esos individuos en los que resulta más importante definir el



• **Figura 25.3** Percentiles de longitud y peso según la edad para los niños (desde el nacimiento hasta los 36 meses). (Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000. <http://www.cdc.gov/growthcharts>.)



• **Figura 25.4** Percentiles de la circunferencia craneal según la edad y del peso según la longitud para los niños (desde el nacimiento hasta los 36 meses). (Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000. <http://www.cdc.gov/growthcharts>.)

grado en que se desvían de los centiles de crecimiento normal. A pesar de todo, las tablas de datos del NCHS (también presentes en la página web de los CDC) pueden usarse para calcular índices de desviación estándar (IDE). Por ejemplo, un niño bajo cuyo percentil es inferior al 3 puede describirse con más precisión como aproximadamente 4,2 IDE por debajo de la media para la edad. El IDE de la talla para la edad se calcula como sigue: el IDE es igual a la talla del niño menos la talla media de niños normales de la edad y sexo del niño, dividido por la DE de la talla para niños normales de esa edad y sexo. El segundo factor a tener en cuenta es que los datos transversales tienen más valor durante la lactancia e infancia que en la adolescencia, porque las diferencias en el momento de inicio de la pubertad afectan considerablemente a las tasas de crecimiento normales. Para abordar este tema, Tanner y Davies¹⁰ desarrollaron tablas de crecimiento longitudinal en un intento de construir las curvas con anchuras de percentiles obtenidos a partir de una gran encuesta transversal, representando así la variabilidad en el momento de inicio de la pubertad. Esas tablas resultan especialmente útiles para valorar el crecimiento durante la adolescencia y pubertad y para registrar datos de crecimiento secuenciales de un niño en concreto.

Los datos de estudios de crecimiento transversales y longitudinales han sido usados para crear estándares de *velocidad de crecimiento* (figs. 25.9 y 25.10). Es importante destacar que los datos de velocidad de crecimiento minuciosamente documentados son muy útiles para

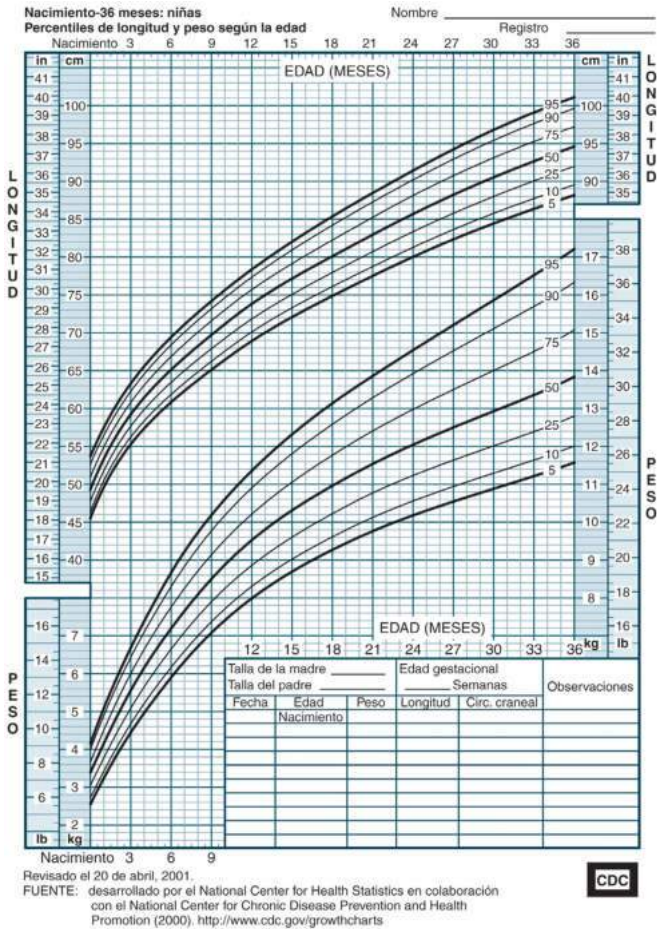
valorar a niños con anomalías del crecimiento. Hay una variabilidad considerable en la velocidad de crecimiento normal de los niños a distintas edades; no obstante, entre los 2 años y el inicio de la pubertad, los niños crecen con una fidelidad notable respecto a las curvas de crecimiento normal. Cualquier cambio de curvas de percentiles en la tabla de talla durante este período de edad debería considerarse anómalo y obliga a continuar la evaluación.

Se han desarrollado curvas de crecimiento específicas de síndromes para distintos trastornos clínicos asociados con crecimiento insuficiente, como síndrome de Turner (ST),¹¹ acondroplasia¹² y síndrome de Down.^{13,14} Esos perfiles de crecimiento son muy útiles para seguir el crecimiento de niños con estas enfermedades. La desviación de la curva de apropiada asociada a la enfermedad indica la posibilidad de una segunda causa subyacente, como hipotiroidismo autoinmunitario adquirido en niños con síndrome de Down o ST.

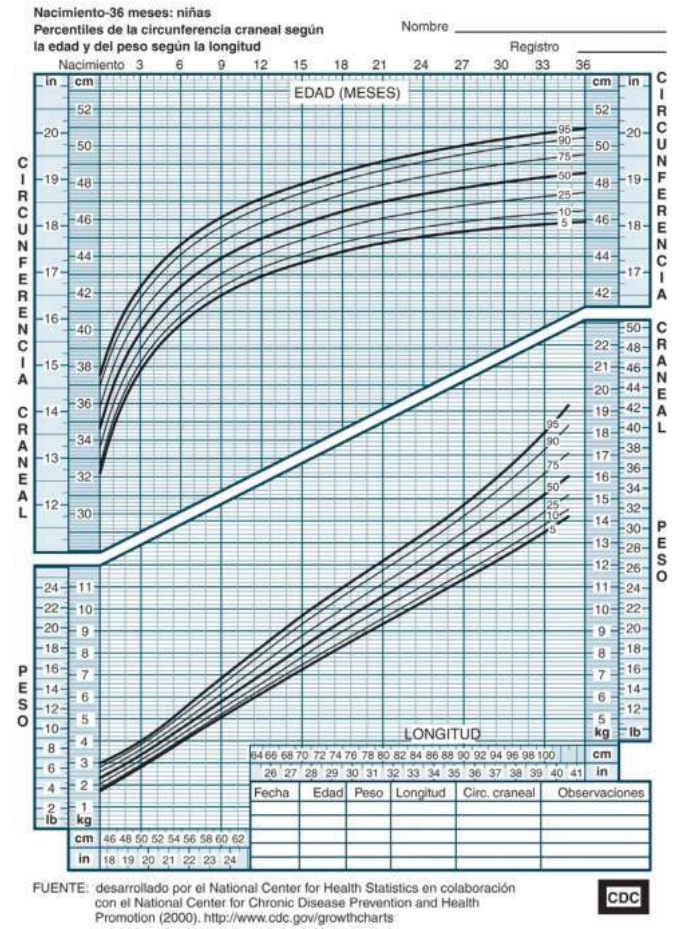
Proporciones corporales

Muchos estados de crecimiento anómalos, incluidas tallas baja y excesiva, están caracterizados por un crecimiento *desproporcionado*. Hay que realizar las siguientes determinaciones como parte de la evaluación de la talla baja:

1. Circunferencia craneal occipitofrontal.



• **Figura 25.5** Percentiles de longitud y peso según la edad para las niñas (desde el nacimiento hasta los 36 meses). (Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000. <http://www.cdc.gov/growthcharts>.)



• **Figura 25.6** Percentiles de la circunferencia craneal según la edad y del peso según la longitud para las niñas (desde el nacimiento hasta los 36 meses). (Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000. <http://www.cdc.gov/growthcharts>.)

2. Segmento corporal inferior: distancia desde la parte superior de la sínfisis del pubis al suelo.
 3. Segmento corporal superior: diferencia entre talla total y segmento corporal inferior (también puede medirse como la talla en sedestación, restando la altura de la silla o taburete)
 4. Envergadura.
- Hay estándares publicados de estas proporciones corporales que deben evaluarse respecto a la edad del paciente.¹⁵ El cociente entre segmento superior e inferior oscila entre 1,7 en neonatos a un poco menos de 1 en adultos (fig. 25.11).

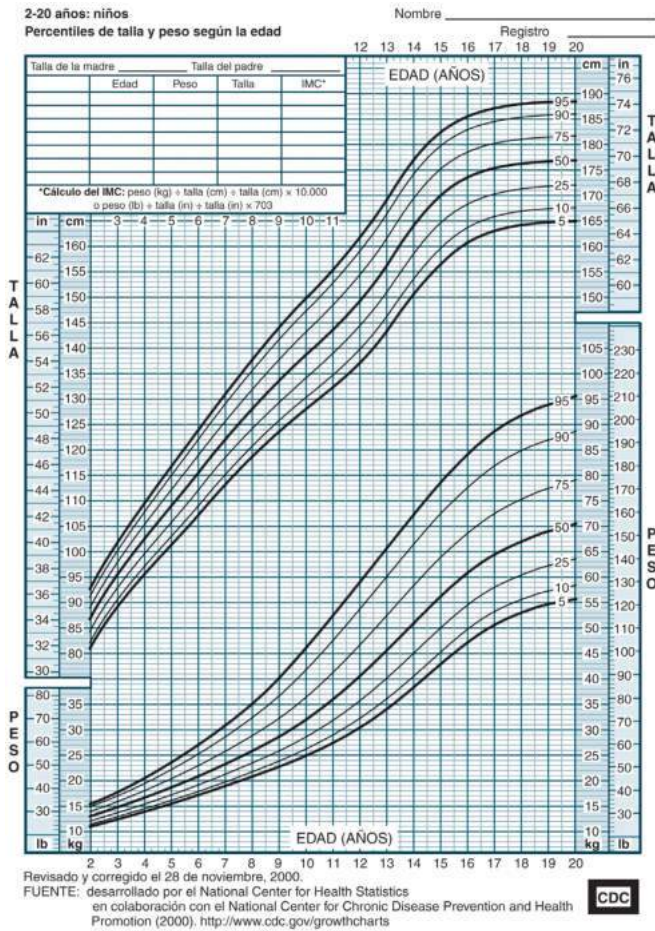
Objetivo de talla parental

Los factores genéticos son determinantes importantes del crecimiento y potencial de talla. Por este motivo es útil valorar la talla de un paciente respecto a la de sus hermanos y padres. Tanner et al. desarrollaron una tabla de crecimiento que incorporaba las tallas de los padres en la evaluación de las de niños de 2 a 9 años de edad.¹⁶ También podemos calcular la talla final esperable de un niño obteniendo la talla media parental. Esta es el promedio de las tallas de los padres, tras la corrección por la diferencia media en la talla entre hombres y mujeres adultos (13 cm). En otras palabras, la talla parental media de un chico es igual al promedio de las tallas de sus padres más 6,5 cm, y la de una chica, el promedio de la talla de sus padres menos 6,5 cm.

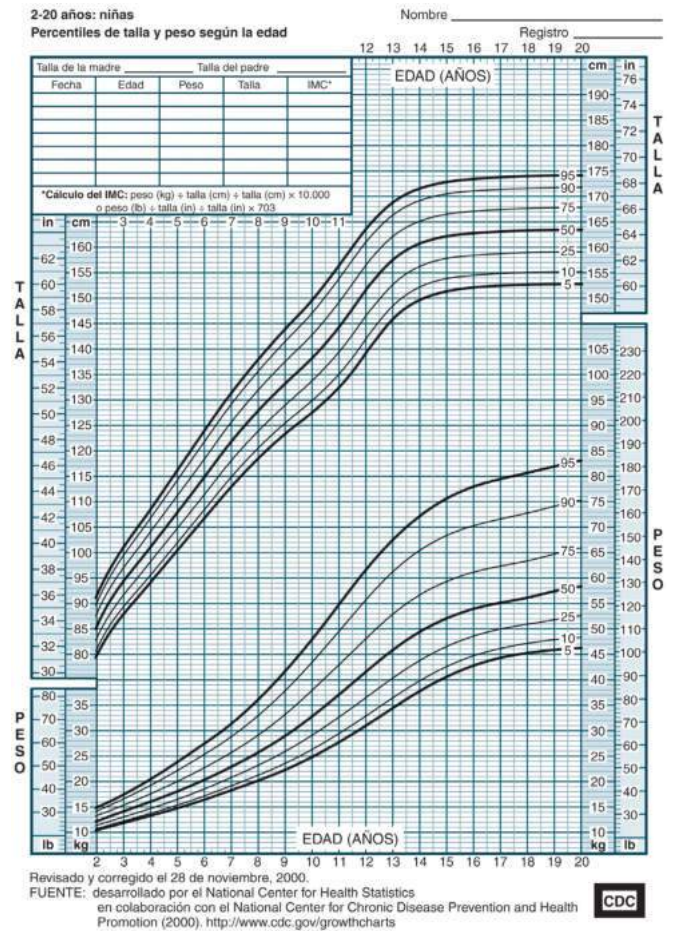
Por la regresión a la media,^{17,18} es probable que los hijos de padres bajos sean menos bajos que sus padres, y los hijos de padres altos, menos altos que sus padres. Así pues, el *intervalo de talla objetivo* tiene su centro en el punto que representa el 80% de la diferencia entre la talla parental media del niño y la talla media de adultos para el sexo del niño.¹⁷ Por ejemplo, si el padre de un niño mide 168 cm y su madre 153, su talla parental media es 167, que es 10 cm menos que la talla media de hombres adultos (177 cm). Por tanto, el intervalo de talla objetivo del niño tiene su centro en 169 cm, que está a 8 cm por debajo de la talla media adulta para los hombres. En más del 95% de los niños la talla adulta se encuentra a 10 cm del punto así calculado.^{16,17} En niños con talla extremadamente baja (≥ 3 DE), la talla del padre podría correlacionarse más con la talla del paciente, y es posible que la talla de la madre afecte más a la longitud al nacer.¹⁹

Maduración esquelética

El potencial de crecimiento de los huesos tubulares se valora con la progresión de la osificación en las epífisis. Los centros de osificación del esqueleto aparecen y progresan con una secuencia predecible en los niños normales, y esta maduración esquelética puede compararse con estándares normales relacionados con la edad. Esto constituye la base de la *edad ósea* o *edad esquelética*, una determinación cuantitativa de la maduración somática neta que sirve de espejo del ritmo de crecimiento



• **Figura 25.7** Percentiles de talla y peso según la edad para los niños (de 2 a 20 años). (Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000. [http://www.cdc.gov/growthcharts.](http://www.cdc.gov/growthcharts))



• **Figura 25.8** Percentiles de talla y peso según la edad para las niñas (de 2 a 20 años). (Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000. [http://www.cdc.gov/growthcharts.](http://www.cdc.gov/growthcharts))

y la maduración. La edad ósea también refleja el grado de senescencia de la placa de crecimiento y por tanto es un complemento útil para estimar la oportunidad de crecimiento (es decir, la talla adulta final), como expondremos en próximos apartados del capítulo.

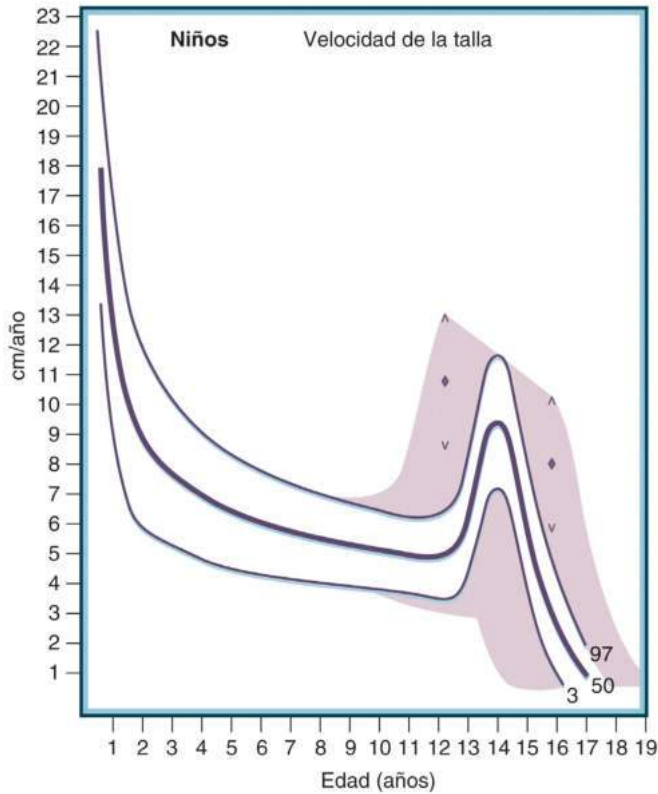
No se han identificado todos los factores que determinan el patrón normal de maduración esquelética, pero participan factores genéticos y múltiples hormonas, como la tiroxina, la hormona del crecimiento (GH) y esteroides gonadales.²⁰ En último término, el crecimiento finaliza una vez agotada la capacidad proliferativa de los condrocitos de la placa de crecimiento.²¹ Los estrógenos son importantes en este proceso: los estudios en animales indican que los estrógenos aceleran la senescencia de la placa de crecimiento,²² y estudios en pacientes con mutaciones del gen del receptor de estrógenos²³ o de la enzima aromatasas^{24,25} demostraron que los estrógenos son los responsables primarios de la fusión epifisaria.²⁶

Fases del crecimiento normal

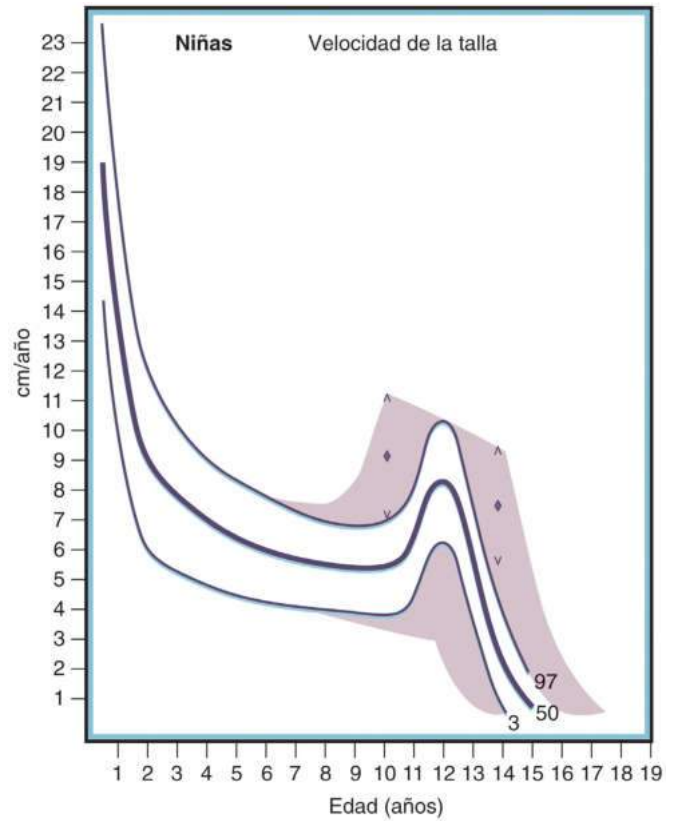
El crecimiento tiene lugar a distintas velocidades durante la etapa intrauterina, infancia inicial y media y la adolescencia, y después termina tras la fusión de las placas de crecimiento epifisarias de las vértebras y huesos largos. Karlberg et al. dividieron la curva de crecimiento lineal normal en tres fases aditivas, parcialmente superpuestas:^{27,28} fase de «lactancia», que comienza a la mitad de la gestación y después se desacelera rápidamente hasta cerca de los 3-4 años de edad; fase

de «infancia», de crecimiento lentamente desacelerado hasta el inicio de la adolescencia, y una fase de «pubertad» de forma sigmoidea que comprende el brote de crecimiento adolescente. El crecimiento prenatal es de 1,2-1,5 cm por semana de media, pero varía enormemente (fig. 25.12); la velocidad de crecimiento longitudinal en la mitad de la gestación de 2,5 cm por semana cae a casi 0,5 cm en la semana inmediatamente antes del nacimiento. La velocidad de crecimiento (v. figs. 25.9 y 25.10) es de promedio unos 15 cm al año durante los 2 primeros años de vida; a continuación, desciende a aproximadamente 6 cm/año en la mitad de la infancia. En este momento, la talla de un niño normal, representada en una curva de crecimiento, se mantiene típicamente en un carril de crecimiento determinado; es decir, no cruza las líneas de percentiles de la curva de crecimiento.

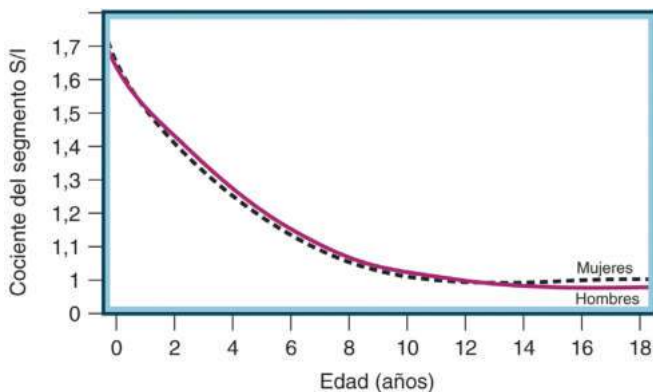
El crecimiento prepuberal es similar en niños y niñas. La diferencia de talla entre hombre y mujeres, 13 cm de media, se debe a dos factores. En primer lugar, los chicos crecen durante 2 años más de promedio que las chicas, porque en estas la pubertad comienza antes y, en consecuencia, también termina antes el crecimiento. Por tanto, el crecimiento prepuberal es mayor para los niños: son 8-10 cm más altos cuando empieza la pubertad, comparados con la talla de las niñas al inicio de la suya.¹⁷ En segundo lugar, los niños alcanzan una velocidad de crecimiento puberal máxima mayor que la de ellas, lo que les da de 3 a 5 cm más de crecimiento puberal. El momento de inicio de la pubertad varía en los niños normales, resultando en una variación normal en el período del brote de crecimiento puberal. No obstante, en



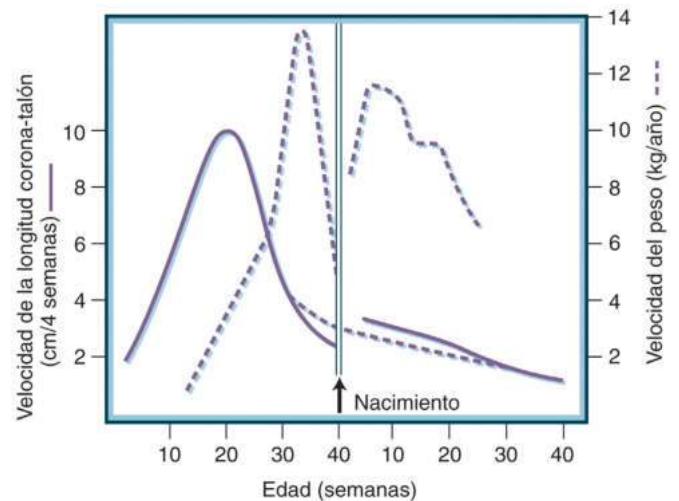
• **Figura 25.9** Gráfica de velocidad de la talla para los niños construida a partir de observaciones longitudinales de niños británicos. Las curvas correspondientes a los percentiles 97, 50 y 3 definen el patrón general de crecimiento durante la pubertad. Las áreas sombreadas indican las velocidades de crecimiento en esos niños, con las máximas a dos desviaciones estándar antes o después de la media de edad representada por las líneas de percentiles. (Las puntas de flecha hacia arriba, rombos y puntas de flecha hacia abajo marcan respectivamente los percentiles 97, 50 y 3 de la velocidad máxima cuando el máximo se produce en estos límites tempranos o tardíos). (Modificado de las gráficas preparadas por J. M. Tanner y R. H. Whitehouse a partir de datos publicados en las referencias bibliográficas 10-30. Reproducido con autorización de J. M. Tanner y Castlemead Publications, Ward's Publishing Services, Herts, UK.)



• **Figura 25.10** Gráfica de velocidad de la talla para las niñas construida a partir de observaciones longitudinales de niñas británicas. Las curvas correspondientes a los percentiles 97, 50 y 3 definen el patrón general de crecimiento durante la pubertad. Las áreas sombreadas indican las velocidades de crecimiento en esas niñas, con las velocidades máximas a dos desviaciones estándar antes o después de la media de edad representada por las líneas de percentiles. (Las puntas de flecha hacia arriba, rombos y puntas de flecha hacia abajo marcan respectivamente los percentiles 97, 50 y 3 de la velocidad máxima cuando el máximo se produce en estos límites tempranos o tardíos). (Modificado y reproducido con autorización de J. M. Tanner and Castlemead Publications, Ward's Publishing Services, Herts, UK.)



• **Figura 25.11** Cociente entre el segmento superior e inferior desde el nacimiento hasta los 18 años. (Datos tomados de Wilkins L. The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1957.)



• **Figura 25.12** Tasa de crecimiento lineal y aumento de peso intraútero y en las primeras 40 semanas después del nacimiento. La velocidad de la longitud se expresa en centímetros por semana. La línea continua representa la tasa de crecimiento lineal real; la línea discontinua que conecta las líneas de velocidad de la longitud pre- y posnatal representa la curva teórica sin restricción uterina al final de la gestación. La línea discontinua más clara marca la velocidad del peso. (Tomado de Tanner JM. *Fetus Into Man*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1978.)

la mayoría de los niños normales, la talla final no resulta afectada por la edad cronológica al inicio del brote de crecimiento puberal, porque el tiempo adicional de crecimiento prepuberal que se produce cuando la pubertad es tardía se equilibra por el hecho de que el crecimiento puberal será más pequeño cuanto más tarde se produzca (v. figs. 25.9 y 25.10). Tras la pubertad, la proliferación de condrocitos en la placa de crecimiento se ralentiza y tiene lugar la senescencia debida a la depleción de las células similares a células madre en la zona de reposo de la placa de crecimiento.^{29,30}

Hay dos variantes del crecimiento normal cuyos patrones característicos son tales que los niños que las presentan a menudo son evaluados por trastornos del crecimiento. Estas dos son el cruce de los percentiles lineales de la lactancia y el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD). En muchos casos, es difícil distinguir a los niños con estas variantes de crecimiento normales de aquellos con un trastorno del crecimiento.

Cruce de percentiles lineales de la lactancia

Al igual que en el crecimiento posnatal, los factores genéticos y ambientales son determinantes importantes del crecimiento fetal y el tamaño de un bebé (peso y longitud) al nacer. No obstante, hay diferencias significativas entre los factores que afectan al tamaño en el nacimiento y aquellos que influyen en el crecimiento infantil y la talla adulta. La correlación entre longitud al nacer y talla adulta final es mucho menor que la presente entre longitud al nacer y talla en los años posteriores de la infancia.³¹

La talla parental influye en la longitud al nacer, al igual que la talla adulta; este es un indicador de la influencia genética sobre el crecimiento. Aunque la talla materna y paterna contribuyen igualmente al crecimiento infantil y la talla adulta, el efecto de la materna podría predominar sobre el del padre en la longitud al nacer.^{32,33} No obstante, algunos estudios han encontrado efectos iguales de la talla materna y paterna sobre el tamaño al nacer.³⁴ La nutrición y salud maternas tienen efectos importantes sobre el crecimiento fetal. El peso materno ejerce un efecto positivo, y fumar durante la gestación, negativo. La diabetes de la madre tiene un fuerte efecto positivo sobre el crecimiento fetal. Es posible que los determinantes prenatales del crecimiento resulten por ejemplo en un niño que en última instancia crecerá hasta alcanzar una talla menor que la media, pero cuyo tamaño al nacer sea superior al promedio. Por este motivo, es frecuente que las longitudes de los lactantes crucen los percentiles de la curva de crecimiento. Así, es más frecuente que el crecimiento de un lactante atraviese los percentiles que recorra un solo percentil desde el nacimiento a lo largo de la infancia: cerca de un tercio de los lactantes tienen longitudes que cruzan los percentiles desplazándose hacia arriba en las curvas de crecimiento, y aproximadamente un tercio tiene longitudes que se desplazan hacia abajo cruzando los percentiles.^{33,35} La mayoría de los lactantes normales que cruzan los percentiles lo hacen en los primeros 6-12 meses, aunque algunos los atraviesan después de cumplir 1 año de edad.

Los lactantes pequeños al nacer pueden dividirse en: 1) aquellos que son pequeños solo por prematuridad y por tanto tienen un tamaño apropiado para su edad gestacional (AEG), y 2) los que son pequeños para su edad gestacional (PEG). Los PEG suelen definirse como peso o longitud al nacer (o ambos) por debajo del percentil 3 (o a veces, del percentil 10) para la edad gestacional.³⁶ Algunos lactantes nacidos PEG representan el pequeño porcentaje de individuos cuyo potencial genético conduce a un pequeño tamaño al nacer, y cabe esperar que sigan siendo pequeños toda la infancia y etapa adulta. Sin embargo, muchos lactantes son PEG debido al retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y por su potencial genético no cabría anticipar una talla adulta pequeña. La mayoría de los lactantes que nacen con escaso tamaño, ya sean AEG o PEG, tienen un crecimiento compensador y alcanzan longitudes superiores al percentil 3 en los 2 primeros años de vida. No obstante, hasta el 10% de los niños PEG no muestran ese crecimiento compensador.^{37,38} Más adelante nos ocuparemos de los

aspectos patológicos del RCIU y PEG en lactantes sin crecimiento compensador.

Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo

El RCCD es una variante normal del crecimiento.³⁹ Se trata de un patrón de crecimiento de niños cuya pubertad sucederá más tarde de la media. El tamaño al nacer es normal y su talla final es acorde a su potencial genético. Sin embargo, durante la mayor parte de la infancia, crecen en un percentil de talla por debajo del esperado según su potencial genético. Típicamente, estos niños muestran una velocidad de crecimiento escasa los primeros años de vida, cruzando hacia abajo las curvas de crecimiento de los percentiles de longitud, de modo que a los 2 años su talla está en el percentil 5 o ligeramente por debajo de este. Tras cumplir 3 años de edad la velocidad de crecimiento es típicamente normal, de modo que su crecimiento en altura suele mantenerse paralelo al percentil 5 hasta la adolescencia, aunque el IDE de la talla puede desplazarse gradualmente un poco hacia abajo durante los años medios de la infancia en algunos casos.^{39,40} Su talla difiere aún más del promedio en los primeros años de la adolescencia debido a la velocidad de crecimiento prepuberal decreciente de estos niños, comparado con la tasa de crecimiento acelerada de los niños con un tiempo promedio de inicio de la pubertad.

Finalmente, los niños con RCCD tienen un brote de crecimiento tardío, acorde a su pubertad retrasada, y este lleva a su talla al intervalo adulto normal. La talla final está con frecuencia en la parte inferior del intervalo de talla objetivo parental, y pocos pacientes superan esta,⁴¹⁻⁴³ aunque este hallazgo probablemente se deba, al menos en parte, a un sesgo de selección de los niños examinados para esos estudios. No obstante, hay indicios de que un brote de crecimiento demorado puede afectar negativamente el crecimiento de la columna, resultando en una reducción del cociente final entre el segmento superior e inferior y quizás contribuyendo a una talla final limitada.⁴⁴ Los estudios también han descrito que los niños prepuperales con RCCD tienen menor densidad mineral ósea (DMO),⁴⁵ aunque al principio de la etapa adulta desaparece la mayor parte del déficit de DMO.^{46,47}

Variaciones seculares en la talla

Curiosamente, hay pocos datos sobre la talla de los humanos modernos antes de que la medición de los reclutas militares se hiciera universal en el siglo XVIII. Los restos óseos de la última glaciación parecen indicar que la talla adulta de hace 10.000-20.000 años no era sustancialmente distinta de la de los adultos contemporáneos, aunque este registro es obviamente fragmentario.⁴⁸ Se ha indicado que hubo una reducción de la talla con la introducción de la agricultura hace unos 5.000 años, con atenuación del crecimiento resultante de los efectos combinados de carencia de nutrientes, aumento de la población y diseminación de enfermedades infecciosas.

Los reclutas militares de los siglos XVIII y XIX eran claramente más bajos que los actuales, aunque hay que tener en cuenta que los soldados provenían habitualmente de las clases socioeconómicas más bajas, y la mala salud y nutrición habrían contribuido al escaso crecimiento y la madurez tardía.⁴⁹ Mientras que en el siglo XX los hombres medían en promedio 5-10 cm más que los del siglo XVIII de los que tenemos registros, buena parte de este aumento de la talla se ha producido en los últimos 100 años, y probablemente refleje las espectaculares mejoras en la nutrición y salud globales observadas en el mundo occidental. Esta tendencia creciente de la talla parece haberse detenido en muchos países desarrollados al comienzo del siglo XXI.⁵⁰

Por tanto, las variaciones seculares de la talla parecen reflejar cambios fundamentales en el estándar de vida más que diferencias genómicas importantes entre poblaciones; es posible predecir que los futuros avances económicos de los países en desarrollo conducirán a mejoras de la talla adulta y una reducción de las diferencias internacionales en el crecimiento.

Regulación endocrina del crecimiento

Eje hipotalámico-hipofisario: embriogenia y anatomía

La hipófisis es clave en la regulación del crecimiento en los mamíferos. La glándula hipofisaria se desarrolla del ectodermo oral en respuesta a señales inductoras del neuroepitelio del diencéfalo ventral y gradientes de señales intrínsecas que determinan los patrones de expresión de factores de transcripción específicos de la hipófisis en la adenohipofisis en desarrollo.⁵¹ El primordio de la adenohipofisis, la bolsa de Rathke, se forma como una invaginación en sentido ascendente de una capa de ectodermo con solo una célula de espesor que contacta con el neuroectodermo del primordio del hipotálamo ventral en el día embrionario 8,5 (E8,5) en el embrión de ratón⁵² y puede identificarse en la tercera semana de gestación en los humanos. La neurohipofisis (parte posterior de la glándula) se origina del ectodermo neural del suelo del prosencéfalo, que también se desarrolla en el tercer ventrículo. Durante el desarrollo de la adenohipofisis, los patrones de expresión de factores de transcripción *homeobox* regionalmente específicos y temporalmente distintos aunque superpuestos, conducen a la aparición secuencial de los tipos celulares con diferenciación terminal desde el E12,5 hasta el nacimiento.⁵²

El comienzo del desarrollo de la adenohipofisis depende de la competencia del ectodermo oral de responder a factores inductores del epitelio neural del diencéfalo ventral.⁵³ La señal de la proteína morfógena ósea 4 (BMP4) del diencéfalo ventral es la señal del neuroepitelio dorsal crítica necesaria para el compromiso de órgano de la adenohipofisis. También se expresan *Wnt5a* y factor de crecimiento fibroblástico 8 (FGF8) en el diencéfalo en patrones distintivos superpuestos con BMP4. Posteriormente, surge una señal de BMP2 de la frontera de una región de ectodermo oral en la que la expresión de *Sonic hedgehog* (SHH), que inicialmente se expresa uniformemente en el ectodermo oral, resulta excluida selectivamente de la bolsa de Rathke en desarrollo. También se expresan *Gli1* y 2, *Lhx3*, y *Pit1* 1 y 2, importantes en el desarrollo del tipo celular hipofisario progenitor. La señal de BMP2 ventrodorsal y la de FGF8 dorsoventral crean aparentemente gradientes de actividad opuestos que, según se ha propuesto, dirigen patrones superpuestos de factores de transcripción específicos subyacentes a la especificación de linajes celulares. Se supone que las distintas extensiones de estos factores de transcripción en sus campos determinan de forma combinada los tipos celulares específicos. El gradiente de FGF8 determina los fenotipos de células dorsales,^{53,54} y los factores de transcripción expresados dorsalmente incluyen *Hex1*, *Nkx3.1*, *Six3*, *Pax6*,⁵⁵ y profeta de *Pit1* (PROP1).⁵⁶ Para la expresión de PROP1 se necesita la atenuación de *Hex1*. Es necesaria la atenuación temporalmente específica de la señal de BMP2 para la diferenciación terminal de los tipos celulares ventrales, y los factores de transcripción expresados ventralmente son *islet-1* (*Isl-1*), *Brn4*, *P-Frk* y *GATA2*.^{53,56,57} *Pit1* (codificado por el gen *POU1F1*) se expresa en la atenuación de la expresión de PROP1 y es necesario para el desarrollo somatotropo, lactótropo y tirótropo,^{58,59} mientras que el factor esteroideogénico de receptor nuclear huérfano 1 (SF1) se expresa selectivamente en los gonadotropos.^{60,61}

El gradiente ventral-dorsal induce *GATA2* en un gradiente correspondiente en los hipotéticos gonadotropos y tirótropos, y las concentraciones altas de *GATA2* en la cara más ventral de la adenohipofisis en desarrollo restringen directa o indirectamente la expresión de *POU1F1* fuera de los hipotéticos gonadotropos. En ausencia de *Pit1*, la expresión de *GATA2* parece suficiente para inducir todo el grupo de factores de transcripción que son característicos del tipo celular gonadótropo, incluidos SF1, *P-Frk* e *Isl-1*. Por el contrario, la ausencia de *GATA2* dorsalmente es crítica para la diferenciación de células positivas para *Pit1* en somatotropos/lactótropos. Se ha propuesto que el grado de

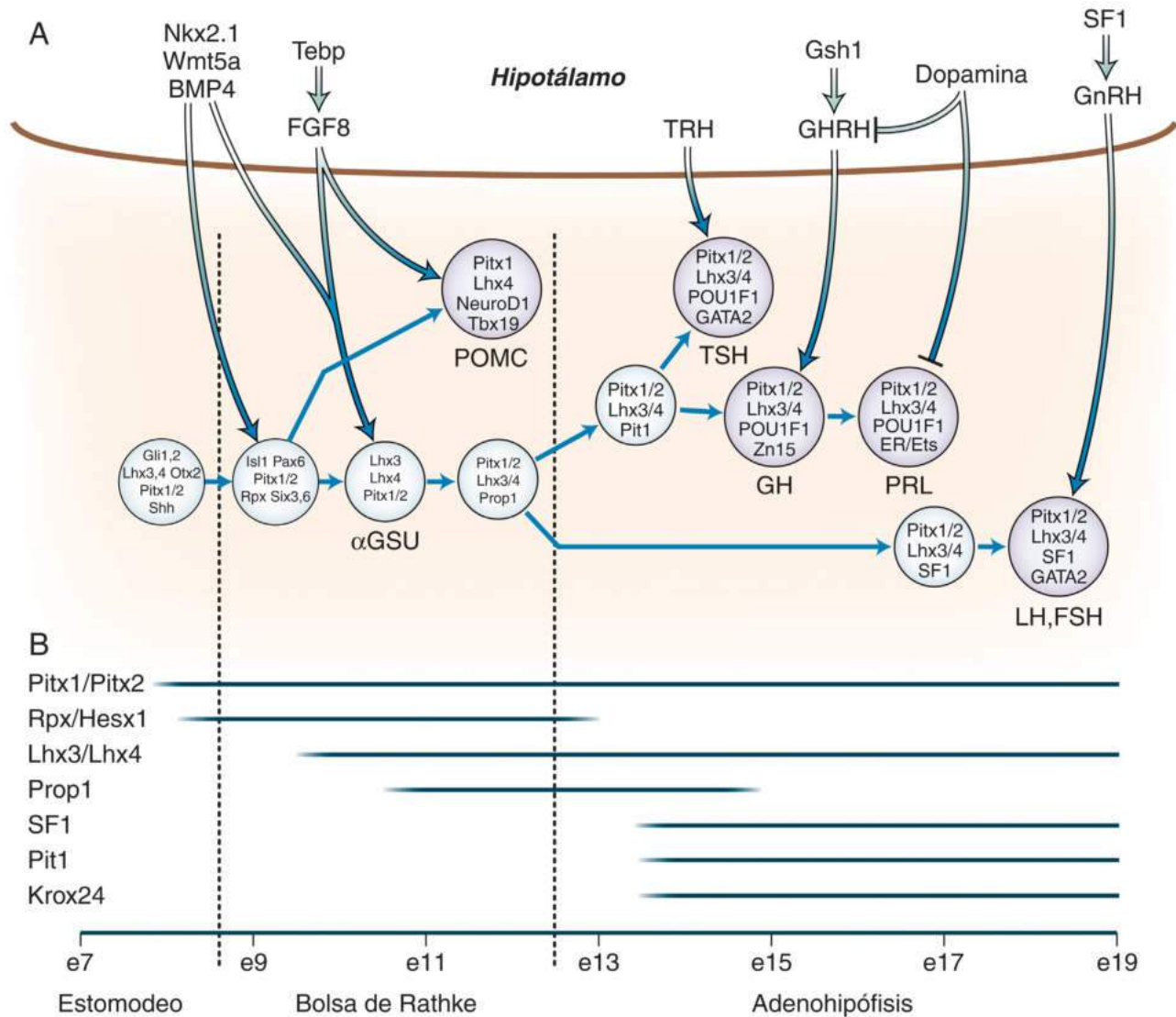
expresión de *GATA2* en los tirótropos está por debajo del umbral necesario para inhibir la activación del promotor precoz del gen *POU1F1*, permitiendo la aparición de una célula *Pit1+* y *GATA2+* que resulta en la línea tirótropa.⁵⁷ *Pax6* participa en la nítida frontera de atenuación de las señales ventrales que dictan los linajes tirótropo y gonadótropo. En ausencia de *Pax6*, los linajes ventrales, especialmente los tirótropos, se extienden dorsalmente a expensas de los tipos celulares somatotropo y lactótropo,⁵⁵ y los ratones con *Pax6* mutante tienen carencia de GH y PRL.⁶²

El primer marcador de la adenohipofisis es la expresión de la subunidad α de la glucoproteína (α GSU), que aparece el E11,5 en el ratón. Estas células α GSU-positivas también expresan el factor de transcripción *Isl1* y marcan una población de tirótropos en diferenciación que desaparece después del nacimiento.^{54,58,63,64} La α GSU se expresa en tirótropos y gonadotropos maduras. El E12,5 los corticotropos comienzan a diferenciarse y producen proopiomelanocortina (POMC).^{54,64} Una proliferación celular intensificada en la bolsa de Rathke resulta en la formación de un lóbulo hipofisario anterior naciente visible el E12,5.⁵² Se observan tirótropos definidas a los 14,5 días después de la concepción (ddc), caracterizadas por la expresión de *Tshb* el E14,5 y seguidas de la expresión de GH y prolactina (PRL) en somatotropos y lactótropos, respectivamente, el E15,5. Los gonadotropos son el último tipo celular en desarrollarse, el E16,5, marcados por la expresión de hormona luteinizante (LH) y después por hormona estimulante del folículo (FSH). Finalmente, la glándula madura está poblada por al menos cinco tipos celulares muy diferenciados; de ventral a dorsal, gonadotropos, tirótropos, somatotropos, lactótropos y corticotropos.⁵³ En última instancia, algunos de estos mismos factores de transcripción también participan en la expresión específica de células y regulación de los productos génicos de estos tipos celulares hipofisarios, con los corticotropos produciendo adrenocorticotropina (ACTH), los tirótropos, tirotropina (hormona estimulante de la tiroides [TSH]), los gonadotropos, gonadotropinas (LH y FSH), los somatotropos, GH y los lactótropos, PRL. La figura 25.13 muestra los factores de desarrollo que participan *in vivo* en el desarrollo y la diferenciación de la hipófisis.

En humanos se detectan células productoras de GH en la adenohipofisis a las 9 semanas de gestación,⁶⁵ y las conexiones vasculares entre el lóbulo anterior de la hipófisis y el hipotálamo se desarrollan en el mismo momento,⁶⁶ aunque puede haber producción hormonal en la hipófisis en ausencia de conexiones con el hipotálamo. En la hipófisis de recién nacidos con anencefalia se detectan somatotropos.⁶⁷

En el recién nacido, la hipófisis pesa unos 100 mg. En adultos, el peso medio está en torno a 600 mg, con un intervalo de 400 a 900 mg; la hipófisis es ligeramente más pesada en las mujeres y aumenta de tamaño durante la gestación.⁶⁸ El tamaño promedio en adultos es de $13 \times 9 \times 6$ mm.⁶⁹ La adenohipofisis constituye normalmente el 80% del peso de la hipófisis. La glándula se encuentra en la silla turca, inmediatamente por encima y rodeada parcialmente por el hueso esfenoides. El volumen de la silla turca es un buen índice del tamaño hipofisario y puede estar reducido en niños con hipoplasia hipofisaria. El quiasma óptico está situado por encima de la hipófisis, de modo que el crecimiento supraselar de un tumor hipofisario se manifiesta en ocasiones inicialmente por quejas visuales o indicios de reducción de la visión periférica. Además, el desarrollo de la neurohipofisis y el de la hipófisis están íntimamente relacionados, dando lugar a posibles asociaciones anatómicas de anomalías del sistema nervioso central (SNC) con hipoplasia hipofisaria. Por ejemplo, la displasia septoóptica se asocia con varias anomalías anatómicas del SNC y carencias de hormonas hipofisarias. Por este motivo, hay que vigilar una posible insuficiencia hipofisaria en los niños con ceguera o nistagmo congénito.

La adenohipofisis recibe señales controladoras del hipotálamo a través del sistema circulatorio porta (fig. 25.14).⁶⁶ El hipotálamo integra señales de otras regiones encefálicas y el entorno, resultando en la liberación de factores que controlan la síntesis y secreción de



• **Figura 25.13** Desarrollo de los linajes celulares hipofisarios. **A.** Representación esquemática de los precursores de células hipofisarias que muestra la expresión de los factores de transcripción prevalentes en cada fase del desarrollo. Las células con diferenciación terminal se muestran en forma de círculos más grandes y sombreados junto con las hormonas producidas (los factores de transcripción específicos de linaje están destacados en negrita en estas células). También se muestra la interacción con factores de transcripción y moléculas señal en el hipotálamo. Los factores de transcripción están en minúsculas (excepto SF1 y GATA2), mientras que las moléculas señal aparecen en mayúsculas. **B.** Evolución temporal de la aparición y desaparición de los factores de transcripción hipofisarios en la embriogénesis del ratón. *BMP4*, proteína morfógena ósea 4; e, día embrionario; *ER*, receptor de estrógenos; *FGF8*, factor de crecimiento fibroblástico 8; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *GATA2*, factor de unión GATA 2; *GHRH*, hormona liberadora de hormona del crecimiento; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *αGSU*, subunidad α de glucoproteína; *Hesx1*, *homeobox* expresada en las células ES1 (*homeobox* de la bolsa de Rathke, *Rpx*); *LH*, hormona luteinizante; *Nkx2.1*, *homeobox* NK2 1; *POMC*, proopiomelanocortina; *PRL*, prolactina; *SF1*, factor esteroideogénico 1; *Tebp*, proteína de unión a telómeros; *TRH*, hormona liberadora de tirotrina; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides (tirotrina); *Wnt5a*, miembro 5A de la familia del sitio de integración de MMTV de tipo *wingless*. (Reproducido con autorización de Lopez-Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG. Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol.* 2000;11:43.)

hormonas hipofisarias. Las neuronas hipotalámicas que sintetizan péptidos terminan en el infundíbulo, penetran en el plexo primario de la circulación porta hipofisaria, y son transportados a través de las venas porta hipofisarias a los capilares de la adenohipófisis. Este sistema porta del tallo hipofisario constituye un medio de comunicación entre las neuronas del hipotálamo y la adenohipófisis.

Hormona liberadora de hormona del crecimiento

La hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) es una hormona peptídica de 44 aminoácidos^{70,71} secretada por neuronas situadas en el núcleo arqueado (ARC) del hipotálamo.⁷² La GHRH es el principal neuropéptido hipofisotrópico responsable de la generación y el mantenimiento de la secreción de GH pulsátil.^{73,74} La regulación

de la producción de GH por la GHRH está mediada en gran medida en la transcripción y se ve potenciada por incrementos en los valores de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular. Entre las evidencias se incluye el hecho de que la administración de antagonistas de GHRH degradan el carácter pulsátil de la GH, la ablación del núcleo arqueado produce pérdida en la secreción de GH^{74,75} y la administración de GHRH sintética promueve dicha secreción de GH.⁷⁵ La GHRH se une a receptores de GHRH (GHRH-R) en somatotropos para activar diversas vías de señalización intracelular con el fin de estimular la proliferación, la diferenciación y el crecimiento de células somatotropas,^{76,77} así como de fomentar la secreción y síntesis de GH (fig. 25.15).^{78,79} El receptor de GHRH es un miembro de la familia de receptores acoplados a proteína G (RAPG) BIII.⁸⁰ Las vías de señalización de GH que intervienen en la activación de GHRH-R

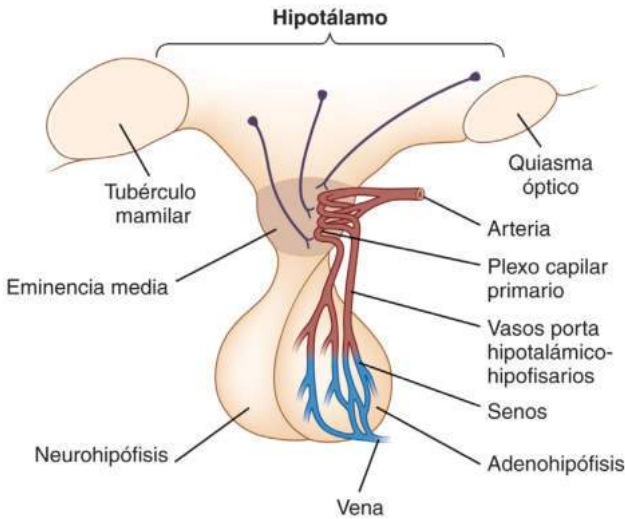
comprenden la adenilato ciclasa (AC), el aumento en la producción de AMPc, que a su vez conduce a una mayor actividad de las vías de la proteína cinasa A (PKA),⁸¹⁻⁸³ el Ca²⁺ intracelular y extracelular, NOS/NO/GC/GMPc y PKC/PLC.^{81,84} En un modelo de ratón transgénico enano con descenso en la producción de GHRH, la proliferación somatotropa hipofisaria se ve notablemente reducida.^{85,86} Los ratones transgénicos que sobreexpresan GHRH crecen a mayor ritmo que los ratones de control.⁸⁷

Somatostatina (SST)

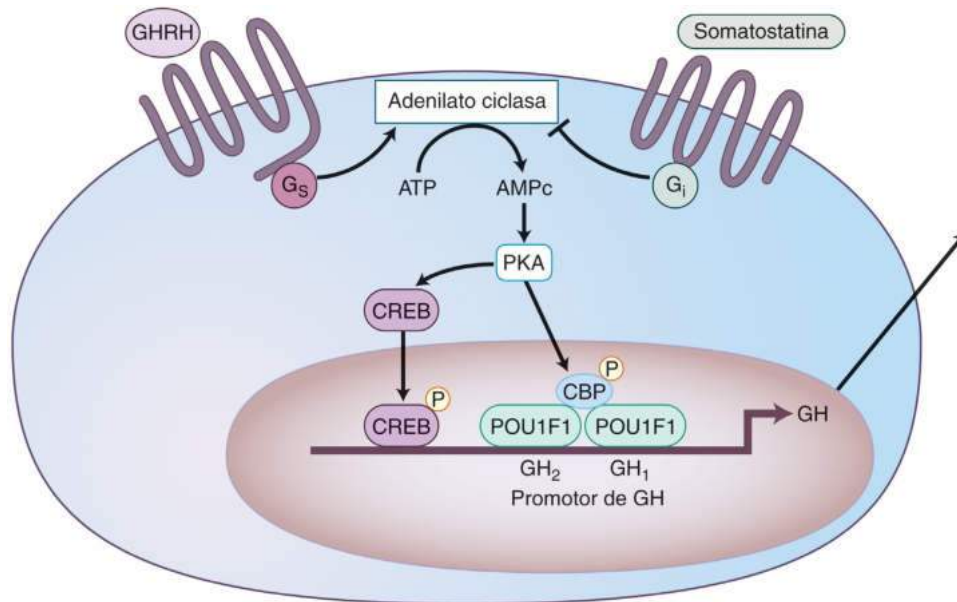
La SST o factor inhibidor de liberación de somatotropina (SRIF) procede de un precursor 116 que produce dos formas cíclicas diferentes, somatostatina 14 y somatostatina 28, por un procesamiento post-traduccional alternativo. La somatostatina se une al menos a cinco subtipos de receptores (SST1-5), que son RAPG con siete dominios transmembrana. Los subtipos 2 y 5 constituyen los tipos predominantes presentes en la hipófisis.⁸⁸⁻⁹⁰ La unión a SST produce el reclutamiento de varias vías de señalización descendentes, entre ellas AC, proteína fosfatasas, proteína cinasas dependientes del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y calcio, además de otros canales iónicos.⁹¹⁻⁹³ La SST inhibe la liberación de GH y antagoniza los efectos estimuladores de la GHRH o la grelina.⁷³

Hormona del crecimiento

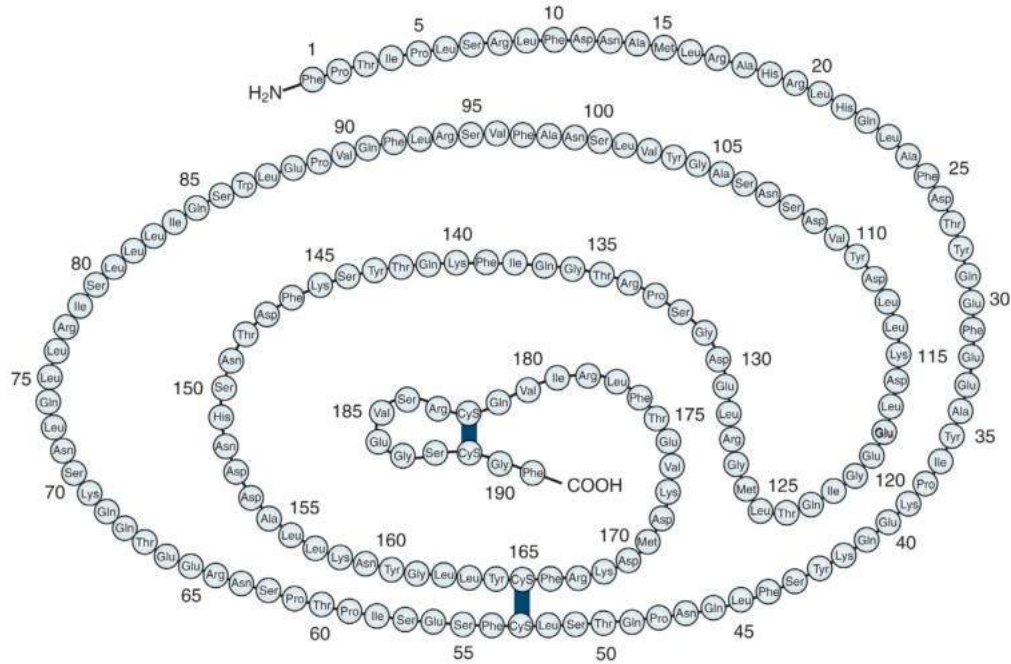
La GH humana se produce en forma de proteína de cadena única de 191 aminoácidos y 22 kDa que contiene dos enlaces disulfuro intramoleculares (fig. 25.16). La GH comparte homología de secuencia con PRL, somatomotropina coriónica (CS, lactógeno placentario) y una variante de GH (GH-V) de 22 kDa que es secretada solo por la placenta y se diferencia de la GH hipofisaria en 13 aminoácidos. Con más probabilidad, los genes que codifican estas proteínas evolucionaron de un gen común ancestral, a pesar de estar localizados en distintos cromosomas (el cromosoma 6 para la PRL y el 17 en el caso de la GH).⁹⁴ Los genes de GH, PRL y lactógeno placentario comparten organización estructural, con cuatro intrones que separan cinco exones. La subfamilia de GH contiene cinco miembros, con genes localizados en una sección de 78 kilobases (kb) del



• **Figura 25.14** Componentes principales del sistema porta hipotálamo-hipofisario. (Tomado de Guyton AC, Hall JC. *Human Physiology and Mechanisms of Disease*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997:600, usado con autorización.)



• **Figura 25.15** Diagrama esquemático de las principales vías de señalización en el somatotropo que interviene en la respuesta a GHRH y somatostatina. La unión de GHRH a su receptor aumenta el AMPc intracelular. La activación de la vía de PKA da lugar a la unión de POU1F1 con secuencias promotoras específicas en el gen GH que aumentan la transcripción. La unión de la somatostatina a su receptor reduce el AMPc intracelular.



• **Figura 25.16** Estructura covalente de la hormona del crecimiento humana. (Tomado de Chawla RK, Parks JS, Rudman D. Structural variants of human growth hormone: biochemical, genetic and clinical aspects. *Annu Rev Med.* 1983;34:519–547.)

cromosoma 17: el orden de 5' a 3' de los genes es: GH, seudogén de CS, CS-A, GH-V y CS-B. Normalmente, en torno al 75% de GH producida por la hipófisis es la forma madura de 22 kDa. El procesamiento alternativo del segundo codón resulta en la delección de los aminoácidos del 32 al 46, dando lugar a una forma de 20 kDa que normalmente representa el 5-10% de la GH hipofisaria.⁹⁴ El resto de la GH hipofisaria incluye formas desaminadas y *N*-acetiladas y varios oligómeros de GH.

Pulsatilidad de la hormona del crecimiento

El patrón pulsátil característico de la secreción de GH refleja las interacciones de dos péptidos hipotalámicos reguladores, GHRH y somatostatina, con modulación por otros presuntos factores liberadores de GH.^{95,96} La somatostatina parece ejercer su efecto principal en la regulación del tiempo y amplitud de la secreción pulsátil de GH, y efectos menores sobre la regulación de la síntesis de GH. Se cree que la secreción pulsátil de GH *in vivo* resulta de una reducción en la liberación de somatostatina hipotalámica simultáneamente con aumento de la liberación de GHRH.⁹⁷ Por el contrario, la secreción de GH llega al mínimo cuando se libera somatostatina ante una actividad reducida de GHRH. La secreción coordinada de GH en pulsos en respuesta a secretagogos de GH resulta de la línea continua de células de GH conectadas geográficamente por uniones adherentes, como revela la microscopía reconstructiva tridimensional.⁹⁸

La regulación de la secreción recíproca de GHRH y somatostatina no se conoce del todo. El hipotálamo integra las señales de estrés, sueño, hemorragia, ayuno, hipoglucemia y ejercicio a través de la secreción de múltiples neurotransmisores y neuropéptidos para regular la liberación de estos factores hipotalámicos y en último término, influir en la secreción de GH. Este fenómeno fisiológico forma la base de varias pruebas de estimulación de GH empleadas en la evaluación de la capacidad secretora de GH o reserva. La secreción de GH también se ve afectada por distintas hormonas no peptídicas, como andrógenos,⁹⁹ estrógenos,¹⁰⁰ tiroxina¹⁰¹ y glucocorticoides.^{102,103} Los mecanismos por los cuales estas hormonas regulan la secreción de GH podrían suponer

acciones en el hipotálamo e hipófisis. Por ejemplo, es posible que el hipotiroidismo y el exceso de glucocorticoides amortigüen ambos la secreción espontánea y provocada de GH. Los esteroides gonadales parecen ser los responsables del aumento de la secreción de GH que caracteriza la pubertad.

Grelina

Los hexapéptidos sintéticos capaces de estimular la secreción de GH se denominan secretagogos de GH.⁸⁰ Estos péptidos estimulan la liberación de GH y aumentan la respuesta de GH a GHRH, aunque funcionan en receptores distintos de los correspondientes a la GHRH, en lugares hipotalámicos e hipofisarios. Kojima et al.¹⁰⁴ identificaron un ligando natural llamado grelina, una proteína de 28 aminoácidos con el residuo 3 de serina *n*-octanoilado. Es producida principalmente por las células oxínticas del estómago (y todo el tubo digestivo)¹⁰⁵ y en hipotálamo, corazón, pulmón y tejido adiposo.^{106,107} La grelina tiene un potente efecto liberador de GH relacionado con la dosis¹⁰⁸ y potencia la secreción de GH dependiente de GHRH. En el hipotálamo, aumenta la secreción de GHRH e inhibe las neuronas de somatostatina.^{81,109-111} La liberación de GH procede de la unión de la grelina al receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento 1a (GHSR1a) en somatotropos en la hipófisis¹⁰⁸ y en neuronas que contienen GHRH en el hipotálamo.¹¹² El acoplamiento de la grelina con el receptor de GHSR1a activa múltiples cascadas de señalización, entre ellas fosfolipasa C (PLC), proteína cinasa C (PKC), PKA,¹¹³ Ca²⁺ intracelular y extracelular o proteína cinasas activadas por mitógeno.^{110,114,115} Muchos estudios han mostrado que la grelina tiene una amplia variedad de efectos, por ejemplo, en la función inmunitaria, la cognición, otras hormonas adenohipofisarias (como la regulación del eje gonadal), el metabolismo óseo, la motilidad digestiva, la proliferación celular y el sistema cardiovascular.^{111,116-123}

No obstante, es difícil separar los efectos directos de la grelina de los relacionados con la secreción de GH. Aunque la grelina tiene efectos fisiológicos documentados *in vivo*, los ratones carentes de GHSR1a tienen un fenotipo similar al de los animales naturales, lo que indica

que la grelina no participa en el crecimiento. No obstante, es posible que otros mecanismos compensadores expliquen estos hallazgos.^{124,125}

Más recientemente, los estudios han documentado una correlación positiva entre grelina y parámetros antropométricos en los primeros meses de vida, hallazgo que afianza la hipótesis de que la grelina influye en el crecimiento.¹²⁶ Dos descripciones de mutaciones de GHSR1a en la talla baja familiar dan muestras de lo contrario.^{127,128} Otros estudios indican que el proceso de envejecimiento podría estar asociado con una menor expresión de GHSR en el hipotálamo¹²⁹ y con la concentración sistémica de grelina.¹³⁰ Además de los efectos directos sobre el crecimiento lineal, se ha demostrado que la grelina aumenta los depósitos de energía estimulando el apetito y afectando a la glucosa periférica y el metabolismo de los lípidos.^{131,133} Estos datos indican que es un estímulo importante para la distribución de nutrientes al crecimiento y metabolismo y un componente central del sistema regulador de GH. Se han planteado los análogos de grelina activos por vía oral como compuestos terapéuticos en el tratamiento del déficit de GH (DGH), porque es posible que supongan una estrategia más fisiológica para aumentar la liberación pulsátil de GH endógena, comparado con una dosis única diaria de GH humana recombinante. No obstante, no hay datos científicos definitivos de la eficacia terapéutica de los análogos de grelina en el tratamiento de los estados de DGH.

Polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria

El polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP) es un péptido hipotalámico que ha demostrado ser eficaz para liberar GH en células hipofisarias cultivadas. Perteneció a una superfamilia de hormonas que incluye glucagón, secretina, péptido similar a glucagón 1 (GLP1), GLP2, GHRH, polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), péptido de histidina-metionina (PHM) y polipéptido insulinótrofo dependiente de glucosa (GIP). Los estudios sobre el papel del PACAP en la liberación de GH han arrojado resultados contradictorios: algunos refieren una acción estimuladora y otros no muestran ningún efecto en la liberación de GH.⁷³ El PACAP incrementó tanto la producción de AMPc como la liberación de GH en líneas de células tumorales somatotropas¹³⁴ que implican la activación de canales de Ca²⁺ operados/activados por voltaje y señalización a través de la vía de AC/PKA.^{73,135} Sin embargo, los estudios en seres humanos no revelaron una inducción de liberación de GH después de la administración intravenosa de PACAP.¹³⁶

El PACAP se une a varios receptores acoplados a proteína G con afinidad diferencial por PACAP o VIP. Los receptores de PACAP de tipo 1 (PAC1R) son más específicos de PACAP, mientras que los de VPAC1 y VPAC2 se unen a isoformas de VIP y PACAP con afinidad similar. Se añade aún más complejidad por al menos cinco productos procesados alternativos de PAC1R, que tienen afinidad diferencial por isoformas de PACAP e inducen diferentes vías de señalización.^{137,138} Los receptores de PACAP (PAC1R) están presentes en todo el encéfalo y en los tejidos periféricos.^{137,138} La anulación del gen del receptor específico de PACAP (PAC1R) resultaba en una tasa de mortalidad del 60% en los ratones carentes de PAC1R en las 4 primeras semanas de vida extrauterina, lo que apunta a la importancia del PACAP, aunque es posible que otros miembros de la superfamilia compensen algunas de sus funciones.¹³⁹ Los ratones que sobrevivían mostraban una menor liberación de insulina estimulada por glucosa e intolerancia a la glucosa. Esta observación indica que PACAP es importante en el metabolismo de los hidratos de carbono, potencialmente a través de GH.

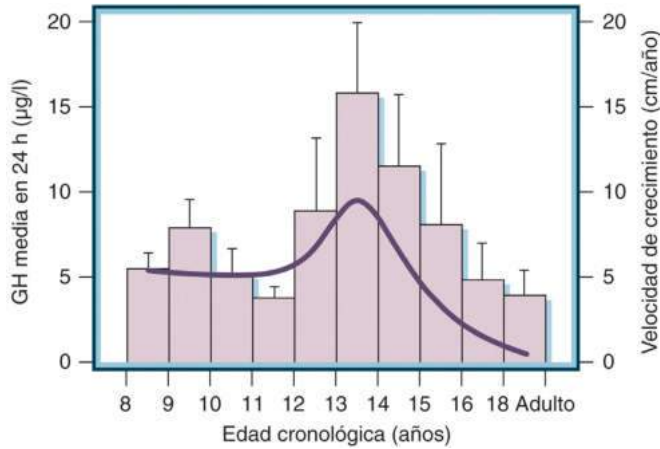
La síntesis y secreción de GH también están reguladas por los péptidos del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). Se han identificado receptores específicos de IGF-1 e IGF-2 en el hipotálamo e hipófisis.¹⁴⁰ Se ha puesto de manifiesto la inhibición de la secreción de GH por parte de IGF-1 o IGF-2 o ambos,^{141,142} y la secreción espontánea de GH disminuye en los humanos tratados con IGF-1 sintético.¹⁴³

Secreción de la hormona del crecimiento en humanos

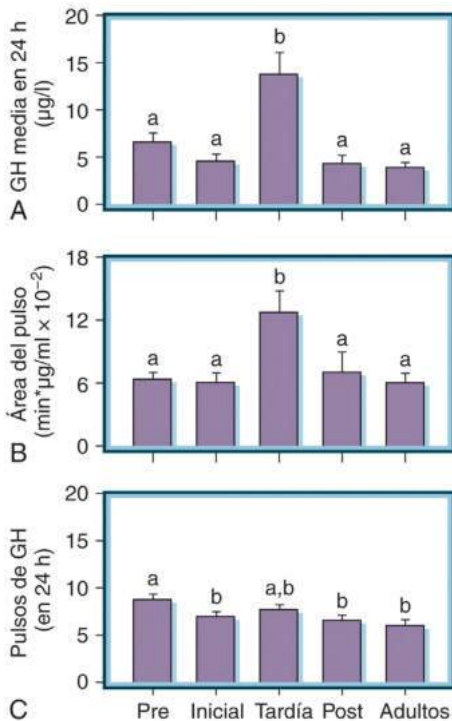
La liberación periódica de GH de los somatotropos hipofisarios resulta en incrementos intermitentes de las concentraciones séricas de GH separados por períodos de concentraciones bajas o indetectables, durante las cuales la secreción de GH es mínima.^{97,144} La naturaleza pulsátil de la secreción de GH ha sido demostrada por tomas frecuentes de muestras séricas acompañadas del uso de análisis inmunofluorométricos o quimioluminiscentes sensibles de GH.¹⁴⁴ La GHRH es responsable principalmente de la generación y el mantenimiento de la secreción de GH pulsátil/episódica.^{73,74} En circunstancias normales, las concentraciones séricas de GH son inferiores a 0,04 mg/l entre los picos secretores. No resulta práctico valorar la secreción de GH mediante extracciones de muestras de suero al azar. Los pulsos de GH, su secreción basal y variabilidad diurna han sido definidos con estudios extensos de muestras a distintas edades en personas normales y en muchas situaciones anómalas. Se han desarrollado programas informáticos para indicar si las variaciones de las concentraciones de GH en varios períodos de la vida y bajo diversas circunstancias clínicas tienen lugar debido a una variación de la masa secretora o frecuencia de pulsos, alteraciones de su eliminación o una combinación de estos procesos.^{144,145} Las técnicas de deconvolución permiten estimaciones precisas de la cantidad de GH secretada por pico, cinética de la eliminación de GH y amplitudes y frecuencias de pulsos, así como un cálculo global de la producción de GH endógena. La entropía aproximada, una medida libre de modelo, se aplica para cuantificar el grado de orden de los patrones de liberación de GH.¹⁴⁶ Se está estudiando el impacto de la naturaleza específica de la secreción pulsátil de GH sobre sus acciones biológicas.^{144,145} Por ejemplo, parece ser que un mayor crecimiento de talla se asocia con grandes vaivenes de producción de GH de una magnitud relativamente uniforme con una secuencia irregular (entropía aproximada alta).^{147,148}

Se han identificado células secretoras de GH a las 9-12 semanas de gestación, y hay GH hipofisaria inmunorreactiva en torno a las 7-9 semanas.¹⁴⁹ Los pituiticos fetales secretan GH *in vitro* a las 5 semanas, antes de que se haya diferenciado el sistema vascular hipotalámico-portal. El ARNm de Pit1 y la proteína se expresan a las 6 semanas de gestación como mínimo; su abundante presencia al inicio de la gestación apunta a que son relevantes en la citodiferenciación y proliferación celular.¹⁵⁰ Es posible identificar GH en el suero fetal al final del primer trimestre, con concentraciones máximas de aproximadamente 150 mg/l a la mitad de la gestación.¹⁴⁹ Las concentraciones séricas caen durante la última parte del embarazo y son más bajas en recién nacidos a término que en prematuros, lo que quizás refleje la retroalimentación por parte de las concentraciones séricas más elevadas de péptidos IGF que caracterizan las últimas etapas de la gestación.¹⁵¹

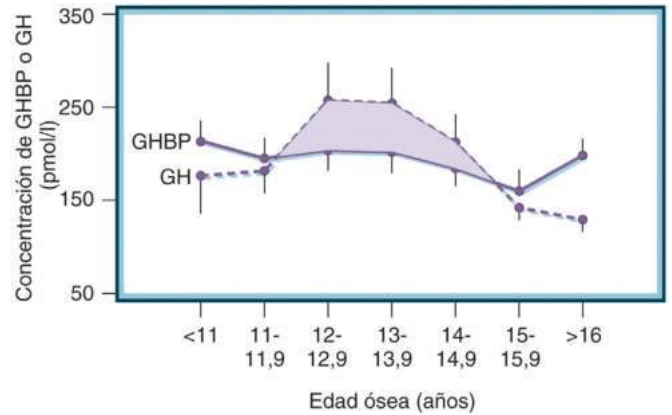
Las concentraciones medias de GH descienden desde cifras de 25 a 35 mg/l en el período neonatal hasta aproximadamente 5-7 mg/l en la infancia y comienzo de la pubertad.¹⁵² La secreción de GH de 24 h alcanza su máximo en la adolescencia, contribuyendo sin duda a las altas concentraciones séricas de IGF-1 características de la pubertad. El aumento en la producción de GH de la mitad al final de la pubertad está causado por una mayor amplitud del pulso y más masa de GH por pico secretor, más que por un cambio en la frecuencia de pulsos (figs. 25.17 y 25.18).^{145,146,152} Una mayor irregularidad en la secreción de GH se corresponde con un mayor crecimiento lineal.¹⁵³ A la vista de las concentraciones estables de la proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP),¹⁵⁴ la mayor producción puberal de GH parece asociarse a concentraciones más altas de GH «libre» (fig. 25.19), que potencialmente facilitarían la llegada de IGF-1 a los tejidos diana. Esta mayor actividad del eje GH/IGF contribuye a la resistencia a insulina que tiene lugar durante la pubertad.¹⁵⁵ La producción de GH e IGF comienza a reducirse al final de la adolescencia y continúa disminuyendo a lo largo de toda la etapa adulta. Los hombres adultos jóvenes normales presentan de 6 a 10 picos secretores de GH en 24 h, valor similar al observado en niños pequeños y adolescentes.^{144,152} Por otra



• **Figura 25.17** Relación entre las concentraciones medias de 24 h de hormona del crecimiento (GH) y edad en niños y hombres. Las columnas representan la media de 24 h y el error estándar (+EE) de GH (eje izquierdo) obtenidos a partir de 60 perfiles de GH de 24 h de niños y hombres sanos divididos según su edad cronológica. Aparece superpuesta una curva de velocidad de crecimiento ideal reproducida a partir de los valores del percentil 50 para la velocidad de talla de año completo de los niños norteamericanos.¹⁶ (Tomado de Martha PM Jr, Rogol AD, Veldhuis JD, et al. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:563–570.)



• **Figura 25.18** **A.** Concentraciones de hormona del crecimiento (GH) en 24 h y error estándar (+EE) para grupos de niños normales en distintas fases de la maduración puberal. **B.** Área media (+EE) bajo la curva de concentración de GH frente a tiempo para pulsos individuales de GH, identificada por el algoritmo de detección de pulsos agrupados. **C.** Número de pulsos de GH (+EE) detectado por el algoritmo de grupos en los perfiles de concentración de GH en 24 h de cada uno de los grupos de estudio puberales. Obsérvese que las variaciones en la concentración media de GH en 24 h dependen en gran medida de las variaciones en la cantidad de GH secretada en cada pulso, más que de la frecuencia de pulsos. En todos los paneles, las columnas marcadas con la misma letra son indistinguibles estadísticamente. (Tomado de Martha PM Jr, Rogol AD, Veldhuis JD, et al. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:563–570.)



• **Figura 25.19** Concentraciones de hormona del crecimiento (GH) y proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) medidas en niños puberales normales a lo largo de la adolescencia. Las concentraciones de GHBP no varían significativamente durante la pubertad, pero hay un aumento significativo de la producción de GH y por tanto, de sus concentraciones, durante este tiempo. Los datos indican que podría haber mayores cantidades de «GH libre» en este período, causantes de una mayor producción de factor de crecimiento similar a la insulina 1. (Basado en datos de Martha PM Jr, Rogol AD, Blizzard RM, et al. Growth hormone-binding protein activity is inversely related to 24-hour growth hormone release in normal boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:175–181; Martha PM Jr, Rogol AD, Veldhuis JD, et al. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:563–570.)

parte, las tasas de producción de GH en 24 h para hombres normales oscilan entre 0,25 y 0,52 mg/m² de superficie,¹⁰³ cerca del 20-30% de los valores puberales; esto se debe mayoritariamente al descenso en la amplitud de los pulsos de GH con la edad.¹⁵² Sin duda, la pubertad puede considerarse, con cierta razón, un período de «acromegalia fisiológica», mientras que el envejecimiento, con su disminución de la secreción de GH, ha recibido el nombre de *somatopausia*.^{100,156}

Los estados fisiológicos que afectan a la secreción de GH, además de la maduración y el envejecimiento, son sueño,¹⁵⁷ estado nutricional,^{95,158} ayuno, ejercicio,¹⁵⁹ estrés¹⁵⁹ y esteroides gonadales. La secreción de GH máxima tiene lugar durante la noche, especialmente al inicio del primer período de sueño de ondas lentas (estadios III y IV). El sueño de movimientos oculares rápidos (REM), por otra parte, se asocia con secreción de GH baja.¹⁵⁷ Un ritmo circadiano de secreción de somatostatina, sobre el que se superponen picos episódicos de liberación de GHRH, podría ayudar a explicar el aumento nocturno de la producción de GH.¹⁶⁰

Cuando se administraba testosterona a niños con pubertad retrasada aumentaba la liberación espontánea de GH, pero ese cambio no se replicaba con la administración de andrógenos no aromatizables, destacando la posible relevancia exclusiva de los estrógenos en la secreción de GH.¹⁶¹ Los efectos de la testosterona sobre las concentraciones séricas de IGF podrían ser independientes en parte de GH, porque los individuos con mutaciones del receptor de GH (GHR) siguen presentando un ligero aumento del IGF-1 sérico durante la pubertad.¹⁶² Con una combinación de análisis de deconvolución, entropía aproximada y análisis de regresión de cosenos, Veldhuis et al.^{146,161} evaluaron minuciosamente datos de muestreos intensivos de GH derivados de mediciones en análisis sensibles de GH en niños prepuberales y puberales de ambos sexos. Además de la masa amplificada de picos secretores causada por el aumento conjunto en la amplitud y duración de los pulsos de GH, encontraron que los esteroides sexuales afectan selectivamente a diversos aspectos del control neurosecretor de GH: los estrógenos aumentan la tasa de secreción de GH basal y la irregularidad de los patrones de liberación de GH, mientras que la testosterona estimula una mayor masa del pico secretor de GH y concentraciones más altas de IGF-1.

La obesidad se caracteriza por una menor producción de GH, reflejada por un número reducido de picos secretores de GH y una semivida más corta.^{163,164} La obesidad en la infancia y adolescencia se caracteriza por producción de GH reducida con IGF normal y aumento de las concentraciones de GHBP y a menudo por mayor crecimiento lineal.¹⁶⁴ El hiperinsulinismo asociado con la obesidad provoca concentraciones menores de proteína de unión a IGF 1 (IGFBP1) y quizás concentraciones más altas de IGF-1 «libre».¹⁶⁵ La secreción endógena de GH y las concentraciones alcanzadas durante las pruebas de provocación en personas obesas¹⁶⁶ se aproximaban al intervalo diagnóstico de DGH. El ayuno aumentaba el número y la amplitud de los picos secretores de GH, presumiblemente como reflejo de una menor secreción de somatostatina y mayor liberación de GHRH, mientras que reducía las concentraciones de GHBP. Las variaciones rápidas en las concentraciones de IGFBP en respuesta a cambios en la nutrición y las concentraciones de insulina podrían modificar el efecto de IGF-1 sobre su retroalimentación negativa y lugares efectores.^{158,164} La masa corporal también afecta a la producción de GH en niños prepuberales y puberales y adultos normales.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹

Moduladores periféricos de la hormona del crecimiento

Glucocorticoides

Estudios en conflicto han mostrado que los glucocorticoides (GC) son capaces de estimular o inhibir la secreción de GH, dependiendo de las condiciones específicas.¹⁷⁰⁻¹⁷⁸ Durante una breve incubación (1 h), los GC inhibieron las secreciones de GH estimuladas por GHRH debido a un incremento en la secreción de SST.^{172,179-181} Después de 3 h de tratamiento con dexametasona en sujetos humanos normales, se estimuló la liberación de GH, seguida por una inhibición transcurridas 12 h.^{173,174} Después de 4 días de tratamiento con prednisona, se atenuó la secreción de GH estimulada por GHRH.¹⁷⁵ Según se cree, la señalización afecta a la activación de las vías de señalización de AMPc/PKA o PKC y a la movilización intracelular de calcio libre.¹⁸²

Hormonas tiroideas

Varios estudios han revelado que un aumento en los valores de hormonas tiroideas (TH) en seres humanos inhibe la liberación de GH debido a un incremento en el tono de SST o a un efecto directo para reducir la liberación de GHRH.^{183,184} Se ha constatado también que las TH inhiben la expresión génica de la hormona del crecimiento humana (hGH) y la secreción de GH en cultivos de células somatotropas.¹⁸⁵ El tratamiento con T₃ redujo también los valores de ARN de hGH sin un efecto en la proteína GH en ratones transgénicos (171hGH/CS-TG) que sobreexpresan el gen GH humano.¹⁸⁶

Insulina e IGF-1

Se ha demostrado que IGF-1 e IGFBP3 influyen positivamente en la secreción de GH de 24 h espontánea en voluntarios humanos.¹⁸⁷ El IGF-1 tiene un papel de retroalimentación negativo en el hipotálamo y la hipófisis para regular la secreción de GH. Dosis bajas de infusión de IGF-1 recombinante dieron lugar a una respuesta atenuada a la secreción de GH estimulada por el ayuno,¹⁸⁸ y su administración en dosis fisiológicas redujo la respuesta de GH a GHRH sin alterar los valores de GH espontáneos.¹⁸⁹ Por otra parte, los valores de IGF-1 libres y no totales pueden ser el mediador principal de la secreción de GH;¹⁹⁰ sin embargo, una sola dosis de IGF-1 recombinante no afecta a la liberación basal o pulsátil de GH.¹⁹¹

De forma similar, la insulina reduce la respuesta de GH a GHRH,¹⁹² y la insulina elevada que se asocia a obesidad reduce, según se cree, los valores de GH.¹⁹³ El IGF-1 y la insulina tienen un efecto directo en los somatotropos para reducir los valores de ARNm de GH y la secreción de GH.¹⁹⁴ Los somatotropos se suprimen por señalizaciones mediadas por IGF-1 a través de las vías de PI3K, mTORC1 y MEK, y la insulina, por la vía de señalización de PI3K.^{176,195,196} La delección del receptor IGF-1 de los somatotropos en una línea murina diseñada

genéticamente dio lugar a ratones de peso y longitud normales con valores solo ligeramente elevados de ARN mensajero (ARNm) de GH y concentraciones séricas de GH.¹⁹⁷

Ácidos grasos libres

Los ácidos grasos libres (AGL) inhiben la secreción de GH estimulada por GHRH mediante la supresión de GHRH y/o la estimulación de la secreción de SST, o un efecto directo en los somatotropos.¹⁹⁸⁻²⁰⁵

Adipocinas

Las adipocinas (leptina, adiponectina y resistina) son miembros de la familia de las citocinas de las proteínas, que se liberan desde los tejidos adiposos. Aunque los estudios han comunicado un efecto de la leptina o adiponectina en los somatotropos, se desconoce la relevancia exacta. La adiponectina se ha asociado con la secreción pulsátil de GH; sin embargo, se desconoce si se trata de un efecto directo o indirecto.²⁰⁶ Se ha demostrado también que la adiponectina reduce la liberación estimulada por GHRH, pero no la estimulada por grelina. La leptina y la resistina incrementan ambas las secreciones de GH. Las adipocinas utilizan la vía de señalización de AC/PKA; la leptina también señala a través del calcio las PLC/PKC intracelulares/extracelulares, la adiponectina por el calcio intracelular/extracelular y la resistina por la vía de mTOR.²⁰⁷

Estrógenos

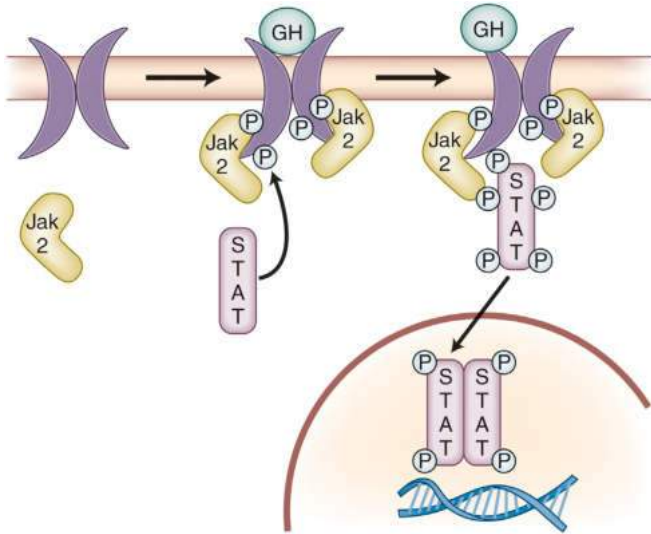
Los receptores de estrógenos se expresan en somatotropos, y el tratamiento con estradiol redujo el IGF-1 y elevó las concentraciones basales de GH en los hombres.²⁰⁸ En las mujeres posmenopáusicas, el tratamiento con estrógenos incrementó las secreciones de GH y redujo los valores de IGF-1. En estos efectos pueden actuar como mediadores, directa o indirectamente, los efectos de retroalimentación negativa de IGF-1.²⁰⁹ En roedores, la delección del receptor de estrógenos α produjo un descenso en la expresión y secreción de ARNm de la GH.²¹⁰ Los receptores de estrógenos α y β estimulan la expresión génica de GH hipofisaria.

Receptor de la hormona del crecimiento y proteína de unión a la hormona del crecimiento

El gen del GHR humano está situado en el cromosoma 5p13.1-p12, donde abarca más de 87 kb.²¹¹ El gen de GHR (*GHR*) contiene 10 exones: el exón 1 alberga la región no traducida 5'; los exones de 2 a 10 codifican los tres dominios del GHR: el dominio de unión al ligando extracelular, un solo dominio transmembrana y otro citoplásmico para la transducción de la señal.²¹² El nivel más alto de expresión de *GHR* se encuentra en el hígado, seguido de músculo, grasa, riñón y corazón. El receptor tiene 638 aminoácidos, con un peso molecular predicho de 70 kDa antes de la glucosilación.

En humanos se han encontrado dos isoformas de *GHR*, una forma con la longitud completa y otra que presenta una delección del exón 3 (*GHRd3*) con la pérdida de un segmento de 22 aminoácidos del dominio extracelular del receptor.²¹³ El alelo *GHRd3* está presente en cerca del 33% de la población general.²¹³ Varios estudios han investigado la relevancia clínica del alelo *GHRd3* respecto al crecimiento y la respuesta a GH en estados de enfermedad específicos.

La GH tiene que unirse a un complejo de homodímeros de GHR para activar sus vías de señalización intracelular (fig. 25.20). Es objeto de debate si la dimerización de las subunidades de GHR tiene lugar antes o después de la unión de GH. Inicialmente se pensó que la dimerización solo tendría lugar tras la unión de GH; la hormona se uniría a la primera subunidad; después de esto, el complejo GH-GHR difundiría por la membrana hasta ser contactado por una segunda subunidad, conduciendo a la activación del receptor.²¹⁴ No obstante, se demostró en células vivas que las subunidades del GHR están dimerizadas constitucionalmente en un estado inactivo (es decir, no unido).²¹⁵ Los lugares de unión a GH en los dominios extracelulares de las dos subunidades se sitúan de forma asimétrica. Por tanto, una



• **Figura 25.20** Modelo que muestra los intermediarios señalizadores intracelulares inducidos por la unión de la hormona del crecimiento (GH) a su receptor (GHR). *Jak*, cinasa Janus; *P*, fosforilación; *STAT*, transductor de la señal y activador de la transcripción. (Tomado de Le Roith DC, Bondy S, Yakar J-L, et al. The somatomedin hypothesis. *Endocrine Rev*. 2001;22:53–74.)

vez que GH se une a las dos subunidades, induce la rotación de las dos subunidades del dímero que se transmite a través del dominio transmembrana al dominio intracelular, permitiendo la activación de cinasas anterógradas mediante transfosforilación.

Tras unirse a su receptor, la GH estimula la fosforilación de la cinasa Janus 2 (JAK2), una tirosina cinasa asociada al GHR (v. fig. 25.20). Al ser reclutada o activada, la molécula JAK2 causa la fosforilación de tirosinas críticas en la porción intracelular del GHR, un tipo de transfosforilación. Las tirosinas fosforiladas del GHR conforman lugares de atraque para proteínas STAT (transductoras de señal y activadoras de la transcripción) intermediarias cruciales.²¹⁴ Las proteínas STAT se unen a través de su dominio de homología con Src 2 (SH2) a fosfotirosinas sobre receptores activados por ligando, como el GHR. Tras la unión, se produce una fosforilación en tirosinas individuales en el extremo carboxiterminal (C-terminal) de la proteína. A continuación, las STAT se separan del GHR, se dimerizan, se trasladan al núcleo y se unen al ADN a través de su dominio de unión al ADN para regular la transcripción génica. Hay siete STAT de mamíferos conocidas; de estas, STAT5B parece ser la más crucial para mediar las acciones promotoras del crecimiento del GHR.²¹⁶

La señalización de GHR también conduce a la activación de la cinasa de regulación extracelular 1 (ERK1) y ERK2 para aumentar la transcripción.²¹⁷ Es objeto de debate cómo la activación de GHR promueve la activación de ERK1/2. Se ha construido un modelo de fosforilación independiente de JAK2 pero dependiente de Src,¹⁶⁷ al igual que un mecanismo dependiente de JAK2 e independiente de Src.²¹⁸ Los experimentos se realizaron en distintas líneas celulares, de modo que es posible que los mecanismos de la activación de ERK1/2 por el GHR sean diferentes en las distintas células. No queda claro cómo participan estas vías en la estimulación del crecimiento de GH.

La GHBP prolonga la semivida de GH, presumiblemente alterando la filtración glomerular, y modula su unión al GHR. Se une a GH con una elevada especificidad y afinidad pero con capacidad baja; solo queda unida cerca del 45% de la GH circulante.¹⁵⁴ La GHBP deriva de la escisión proteolítica del dominio extracelular del receptor.²¹⁹ Las concentraciones de GHBP reflejan las concentraciones y actividad de GHR; es decir, las concentraciones bajas se asocian con estados de insensibilidad a la GH.¹⁵⁴ Las concentraciones de GHBP son escasas al inicio de la vida, aumentan en la

infancia y se estabilizan en los años de pubertad y la etapa adulta.²²⁰ La nutrición insuficiente, la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, la hepatopatía crónica y anomalías hereditarias del GHR se asocian con concentraciones bajas de GHBP, mientras que la obesidad, la realimentación, el principio de la gestación y el tratamiento con estrógenos se relacionan con concentraciones elevadas.¹⁵⁴ Por lo general, las concentraciones de GHBP reflejan las concentraciones y actividad de GHR. Los pacientes con insensibilidad a la GH debido a defectos del dominio extracelular del GHR tienen concentraciones bajas de GHBP, y por tanto este parámetro resulta útil para identificar a estas personas. Los pacientes con insensibilidad a la GH debido a anomalías fuera del receptor, defectos del dominio intracelular del GHR o incapacidad del receptor de formar dímeros podrían tener concentraciones normales de GHBP.¹⁶²

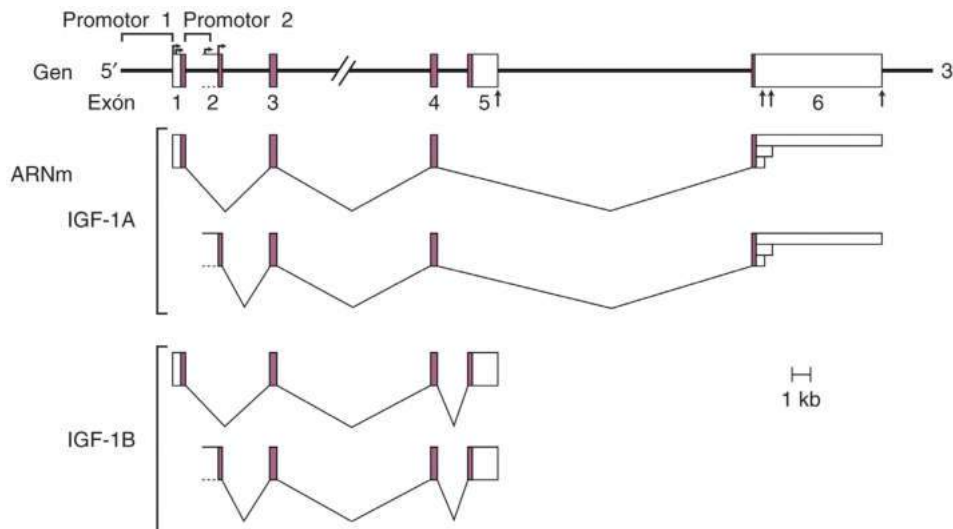
La señalización de GHR afecta a la transcripción de muchos genes de forma inmediata (< 3 h después de la estimulación) y de otros genes a lo largo de un período de estimulación más prolongado. Tras la estimulación aguda con GH en ratas deficientes en GH los genes hepáticos inducidos inmediatamente por GH fueron transductores de señal y reguladores metabólicos como *Igf1*, *IGFBP3* y *Mct1*.²²¹ La señalización de GHR participa en la regulación de la expresión de genes implicados en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y esteroides.²²²

La creación de ratones que carecen de *Ghr* o de componentes anterógrados de la señalización de GHR ha arrojado luz sobre la participación de la GH en la fisiología normal. Los ratones *Ghr*^{-/-} muestran un tamaño normal al nacer, pero su crecimiento posnatal está atenuado, con un peso corporal en torno a la mitad del normal y longitud de unas dos terceras partes de la normal.²²³ Estos ratones también presentan un retraso en la maduración puberal, mayor expectativa de vida y mayor sensibilidad a la insulina, comparado con un grupo de control. Los ratones con *Ghr* suprimida solo en el hígado presentan valores bajos de IGF-1 y altos de GH. Estos ratones muestran un crecimiento normal, pero tienen una densidad ósea significativamente menor que los controles. Además, se observa en ellos esteatosis hepática con resistencia a la insulina y concentraciones séricas elevadas de ácidos grasos libres,²²⁴ lo que muestra la función metabólica de una señalización excesiva de GHR independiente de la señalización sérica de IGF-1.

La delección de *Jak2* en ratones resulta mortal en el embrión,²²⁵ al igual que la delección de *Stat3*. La delección de *Stat1* o *Stat5a* no afecta al tamaño corporal. Sin embargo, la delección de *Stat5b* provoca una reducción del tamaño en ratones machos, no en las hembras. El ratón *Stat5alb*^{+/-} es más pequeño que el ratón *Stat5b*^{+/-}.²²⁶ El ratón con *Igf1* y *Ghr*^{-/-} combinado tenía una reducción más intensa del crecimiento posnatal que los ratones con eliminación de cualquiera de esos dos genes individualmente, indicando que GH e IGF-1 promueven el crecimiento a través de funciones comunes pero también independientes.²²⁷ El ratón carente de IGF-1 específico hepático con concentraciones séricas de IGF-1 extremadamente bajas tiene un crecimiento lineal normal, lo que apunta a acciones de GH independientes de IGF o producción paracrina y efectos de IGF-1, o ambos.²²⁸

Clásicamente, se pensaba que las acciones anabólicas de GH estaban mediadas en su totalidad por los péptidos IGF (la llamada hipótesis de la somatomedina).¹⁶⁴ Aunque una mayoría de las acciones de GH están mediadas por los IGF, los efectos contrarios de IGF y GH sobre el metabolismo y en modelos de ratón carentes indican que existen acciones de GH independientes de IGF. Sin duda, las acciones «diabéticas» de la GH son opuestas a los efectos hipoglucemiantes de los IGF. Los estudios *in vitro* apuntan a una posible acción de GH independiente de IGF en los siguientes tejidos:

1. Epífisis: estimulación del crecimiento epifisario.
2. Hueso: estimulación de la diferenciación y actividad de los osteoclastos, estimulación de la actividad de los osteoblastos, y aumento de la masa ósea a través de la formación de hueso endocondral.



• **Figura 25.21** Estructura y expresión del gen del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) humano. La estructura de los distintos ARN mensajeros (ARNm) del IGF-1 humano está representada debajo del mapa del gen. Los lugares de procesamiento del pre-ARNm quedan indicados por las líneas finas. Los lugares de poliadenilación diferencial están señalados en el extremo 3' del gen por flechas verticales y en los ARNm por cuadros horizontales de longitud variable. (Tomado de Rotwein P. Structure, evolution, expression and regulation of insulin-like growth factors I and II. *Growth Factors*. 1991;5:3-18.)

3. Tejido adiposo: efectos pseudoinalínicos agudos, seguidos de aumento de la lipólisis, inhibición de la lipoproteína lipasa, estimulación de la lipasa sensible a hormonas, menor transporte de glucosa y reducción de la lipogenia.
4. Músculo: aumento del transporte de aminoácidos, retención de nitrógeno, tejido magro y gasto de energía.

Factores de crecimiento similares a la insulina

Antecedentes históricos. Los IGF (somatomedinas) son una familia de péptidos dependientes en parte de GH que median muchas de las acciones anabólicas y mitógenas de esta hormona. Se identificaron por primera vez en 1957 por su capacidad de estimular la incorporación de [³⁵S]-sulfato al cartilago de rata y recibieron el nombre de *factores de sulfatación*.¹⁶⁴ En 1972 ese término se sustituyó por *somatomedina*,¹⁶⁹ y la purificación de la somatomedina de suero humano dio lugar a un péptido básico (somatomedina C) y otro neutro (somatomedina A).²²⁹ En 1978, Rinderknecht y Humbel^{230,231} aislaron dos somatomedinas activas del plasma humano y, tras demostrar su parecido estructural tan llamativo con la proinsulina, las rebautizaron como *factores de crecimiento similares a la insulina* (IGF).

Genes de IGF y estructura de las proteínas. Hay dos IGF circulantes en humanos, IGF-1 e IGF-2. El IGF-1 es un péptido básico de 70 aminoácidos, mientras que IGF-2 contiene 67. Los dos comparten 45 de 73 posibles posiciones de aminoácidos y tienen una homología con los aminoácidos de la insulina del 50%.^{164,230,231} Al igual que la insulina, ambos IGF poseen cadenas A y B conectadas por enlaces disulfuro. La región del péptido C conectora contiene 12 aminoácidos en el IGF-1 y 8 en el IGF-2, sin homología con la región del péptido C de la proinsulina. La similitud estructural con la insulina explica la capacidad de ambos IGF de unirse al receptor de insulina y la de la insulina de unirse al receptor de IGF de tipo 1 (codificado por *IGF1R*). Por otra parte, las diferencias estructurales probablemente explican la incapacidad de la insulina de unirse a las IGFBP con alta afinidad.

Factor de crecimiento similar a la insulina 1

Regulación génica. El gen de IGF-1 humano (*IGF1*) está situado en el brazo largo del cromosoma 12 y contiene al menos seis exones (fig. 25.21). Los exones 1 y 2 codifican péptidos señal alternativos, cada uno de ellos con varios lugares de inicio de la transcripción; es

decir, los múltiples transcritos de *IGF1* existentes están compuestos por el exón 1 o bien el exón 2. Dos promotores distintos regulados de una forma específica de tejido²³² controlan el uso del exón 1 o 2. Los exones 3 y 4 codifican el péptido señal restante, el resto de la molécula de IGF-1 maduro y parte del péptido tráiler (péptido E). Los exones 5 y 6 codifican segmentos usados alternativamente del péptido tráiler y secuencias 3' no traducidas con múltiples lugares de poliadenilación distintos. Como resultado, existen múltiples ARNm, permitiendo una regulación específica de tejido, hormonal y del desarrollo de la expresión génica de *IGF1*.

La GH es el principal regulador de la transcripción de *Igf1*, con el resultado de un aumento de 20 veces en el ARNm de *Igf1*. Puede existir una variabilidad entre tejidos en la magnitud de la expresión inducida por GH del ARNm de *Igf1*.^{233,234} Además, el estrógeno regula la transcripción de *IGF1*, ya que su administración a un ratón *Ghr^{-/-}* puede estimular la síntesis y el crecimiento de *Igf1* en el hígado.²²³ Los efectos de los esteroides sexuales sobre la transcripción de *IGF1* participan en el incremento puberal de las concentraciones de IGF-1 en humanos²³⁵ (v. más adelante).

Los mecanismos implicados en la regulación de la expresión génica de los IGF incluyen la existencia de múltiples promotores, iniciación heterogénea de la transcripción en cada uno de ellos, procesamiento alternativo de varios exones, poliadenilación diferencial del ARN y estabilidad variable del ARNm. El factor de transcripción STAT5B es el mediador más crítico de la activación inducida por GH de la transcripción de *IGF1*, como detallamos anteriormente. Dos lugares de unión a STAT5B adyacentes están presentes en el segundo intrón del gen *Igf1* de rata, dentro de una región que pasa por cambios agudos en la estructura de la cromatina tras el tratamiento con GH.²¹⁶

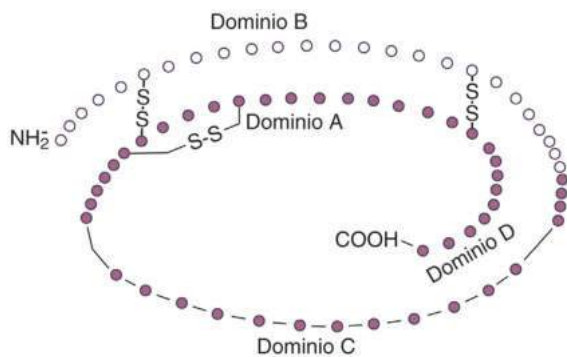
Una vez traducidos, los prepropeptidos de IGF-1 requieren ser procesados para formar el péptido de IGF-1 maduro (fig. 25.22). Las proteasas de la familia de convertasas de proproteínas relacionadas con la subtilisina (SPC) escinden el proIGF-1.²³⁶

Concentraciones séricas. En el suero fetal humano, las concentraciones de IGF-1 son relativamente bajas y se correlacionan positivamente con la edad gestacional.²³⁷ Existe una correlación descrita entre concentraciones séricas de IGF-1 en el cordón fetal y peso al nacer,²³⁸ pero esta relación resulta controvertida.²³⁹ Las concentraciones de IGF en el suero de recién nacidos son típicamente del 30-50% de

las de adultos y aumentan durante la infancia. En la pubertad, las concentraciones de IGF llegan a ser el doble o triple del intervalo adulto. Las concentraciones que se muestran durante la adolescencia se correlacionan mejor con el estadio de Tanner o la edad ósea que con la edad cronológica.²⁴⁰ El aumento puberal de los esteroides gonadales podría estimular la producción de IGF-1 indirectamente al contribuir a un incremento en la secreción de GH y directamente aumentando la síntesis y secreción de IGF-1 por parte del hígado. Las niñas con disgenesia gonadal no muestran aumento de IGF-1 en la adolescencia, dando muestras de la asociación del incremento puberal de IGF-1 con la producción de esteroides gonadales.²⁴¹ Y más indicios: los pacientes con insensibilidad de GH debida a mutaciones del GHR presentan una discreta elevación de IGF-1 durante la pubertad a pesar de la reducción de las concentraciones de GH. Después de los 20-30 años de edad, las concentraciones séricas de IGF-1 descienden gradual y progresivamente y este declive asociado está implicado en el balance nitrogenado negativo, la reducción de la masa muscular y la osteoporosis del envejecimiento.²⁴²

Factor de crecimiento similar a la insulina 2

Regulación génica. El gen del IGF-2 (*IGF2*) está situado en el brazo corto del cromosoma 11, adyacente al gen de la insulina, y contiene

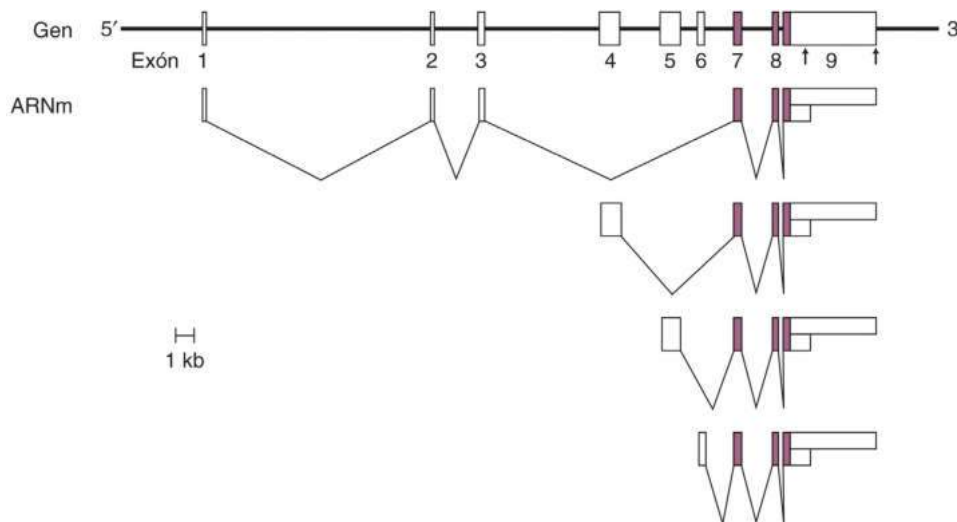


• **Figura 25.22** Estructura del péptido factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). Véase la descripción en el texto. (Tomado de Yakar S, Wu Y, Setser J, et al. The role of circulating IGF-1. *Endocrine*. 2002;19:239-248.)

nueve exones (fig. 25.23). Los exones de 1 a 6 codifican ARN no traducido 5'; el exón 7 codifica el péptido señal y la mayor parte de la proteína madura, y el exón 8 se ocupa de la porción C-terminal de la proteína. Como sucede con *IGF1*, existen múltiples ARNm que permiten la regulación de la expresión por parte de hormonas y el desarrollo. La expresión de ARNm de *IGF2* es elevada en la etapa fetal y se ha detectado incluso en el estadio de blastocisto en ratones.²⁴³ Por lo general, los tejidos fetales tienen concentraciones elevadas de ARNm de *IGF2* que descienden después del nacimiento.

IGF2 está sometido a impronta, es decir, solo un alelo es activo, según el origen parental. En el caso de *IGF2* solo es activo el alelo expresado por el padre. La mayoría de los genes con impronta tienen lugar en grupos de genes con impronta recíproca, y este no es una excepción. El gen no codificante *H19* está situado anterógrado a *IGF2* y sometido a la impronta opuesta, lo que significa que solo se expresa el alelo materno y el paterno es inactivo. Los promotores de *IGF2* y *H19* comparten un grupo de potenciadores que actúan sobre ambos genes. En el alelo paterno, la región del promotor de *H19* resulta metilada, y por tanto inactivada (la llamada regulación epigenética de la expresión).²⁴⁴ El promotor de *IGF2* no contiene regiones que puedan ser metiladas. En vez de estas, en dirección retrógrada a *H19* y la región promotora de *IGF2* se encuentra una región que recibe el nombre de región con metilación diferencial (RMD). Cuando es metilada, se impide la unión del factor de unión a CCCTC (CTCF), permitiendo que los potenciadores actúen sobre el promotor de *IGF2* para activar la transcripción.²⁴⁵ En el cromosoma materno, la RMD no es metilada, permitiendo que el CTCF se una y previniendo la transcripción (fig. 25.24).²⁴⁶

El hecho de que *IGF2* se exprese de forma monoalélica destaca la importancia de la dosis de gen para la fisiología y el desarrollo normales. La pérdida de impronta de *IGF2* puede dar lugar a una expresión constitutiva del ARNm de *IGF2* y exceso de IGF-2. El ARNm de *IGF2* se expresa constitutivamente en varios tumores mesenquimatosos y embrionarios, como tumor de Wilms,²⁴⁷ rhabdomioma, neuroblastoma, feocromocitoma, hepatoblastoma, leiomioma, leiomioma, liposarcoma y carcinoma de colon.²⁴⁸ La pérdida de impronta de *IGF2* resultante en una expresión bialélica del gen también se produce en el síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW), caracterizado por sobrecrecimiento fetal y neonatal y un mayor riesgo de cánceres infantiles.



• **Figura 25.23** Estructura y expresión del gen del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2) humano. La estructura de los distintos ARN mensajeros (ARNm) del IGF-2 humano está representada debajo del mapa del gen. Los patrones de procesamiento de ARNm quedan indicados por las líneas finas. Los lugares de poliadenilación diferencial están señalados en el extremo 3' del gen por flechas verticales y en los ARNm por cuadros horizontales de longitud variable. (Tomado de Rotwein P. Structure, evolution, expression and regulation of insulin-like growth factors 1 and 2. *Growth Factors*. 1991;5:3-18.)

La pérdida de impronta en el SBW resulta de mutaciones que afectan a la impronta en la región del cromosoma 11 que contiene *IGF2*,²⁴⁹ defectos de metilación causantes de hipermetilación de la región o duplicación del alelo paternal expresado resultante en una mayor expresión de *IGF2*, o disomía uniparental paterna (es decir, herencia exclusiva del alelo paterno con expresión).

Concentraciones séricas. Las concentraciones de IGF-2 de recién nacidos humanos son típicamente el 50% de las de adultos. Las cifras de adultos se alcanzan antes de cumplir 1 año de edad y apenas hay reducciones posteriormente, incluso hasta la séptima u octava década.²⁵⁰

Receptores del factor de crecimiento similar a la insulina

Hay dos tipos de receptores de IGF, I y II (fig. 25.25). La caracterización estructural de estos receptores documentó las diferencias entre los dos tipos.²⁵¹ El receptor de IGF de tipo 1 está relacionado estrechamente con el receptor de insulina: ambos son heterotetrámeros compuestos por dos subunidades α que atraviesan la membrana y dos subunidades β intracelulares. Las subunidades α contienen los

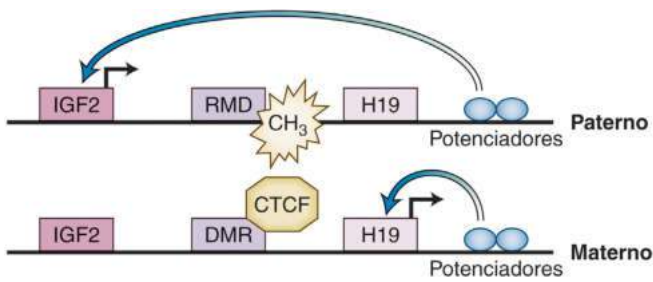
lugares de unión para IGF-1 y están unidas por enlaces disulfuro. Las subunidades β contienen un dominio transmembrana, un lugar de unión al trifosfato de adenosina (ATP) y un dominio tirosina cinasa, que constituye el presunto mecanismo de transducción de la señal del receptor.

Aunque el receptor de IGF de tipo 1 ha recibido habitualmente el nombre de *receptor de IGF1*, se une tanto a IGF-1 como a IGF-2 con alta afinidad, y ambos péptidos IGF son capaces de activar la tirosina cinasa uniéndose al receptor de tipo 1. La afinidad del receptor de IGF de tipo 1 para la insulina es por lo general unas 100 veces menor, lo que explica el efecto mitógeno relativamente débil de la insulina.

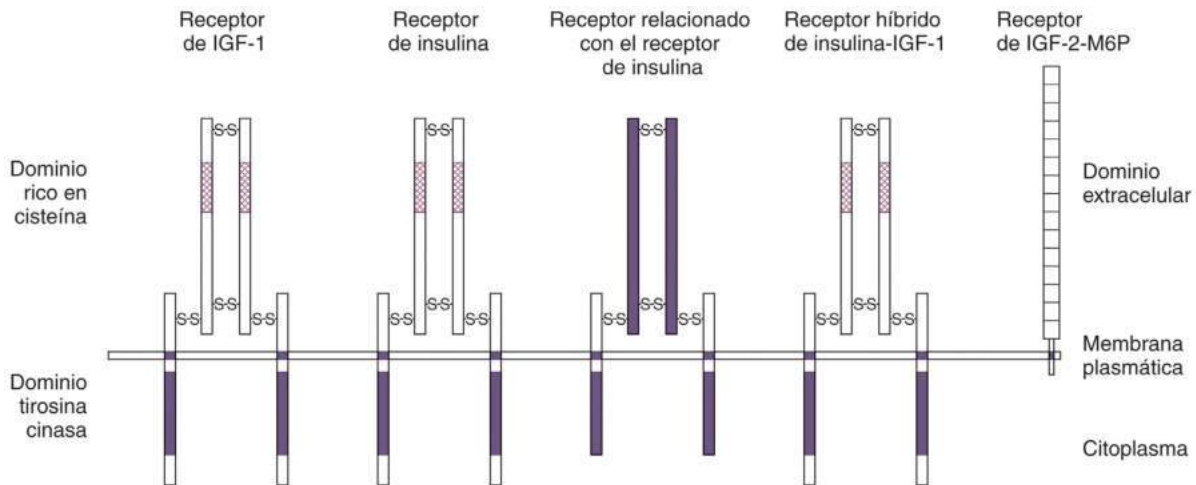
El péptido receptor de IGF maduro tiene 1.337 aminoácidos con una masa molecular calculada de 151.869 kDa (fig. 25.26). El heterodímero $\alpha\beta$ traducido es escindido en una secuencia Arg-Lys-Arg-Arg de las posiciones 707-710. Las subunidades α y β liberadas, unidas por enlaces disulfuro, forman entonces el receptor maduro $(\alpha\beta)_2$ en el que dos cadenas α están unidas por enlaces disulfuro secundarios. Las subunidades α son extracelulares y contienen un dominio rico en cisteína crítico para la unión de IGF. La subunidad β tiene un dominio extracelular corto, un dominio transmembrana hidrófobo y el dominio intracelular tirosina cinasa con el lugar de unión a ATP.

El gen del receptor de IGF de tipo 1 (*IGF1R*) se extiende a lo largo de más de 100 kb del ADN genómico, con 21 exones; la organización genómica recuerda a la del gen del receptor de insulina.²⁵² Los exones de 1 a 3 codifican la región no traducida 5' y el dominio rico en cisteína de la subunidad α implicado en la unión al ligando. El resto de la subunidad α lo codifican los exones del 4 al 10. El lugar de escisión del péptido que participa en la generación de las subunidades α y β está codificado por el exón 11, y el dominio tirosina cinasa de la subunidad β depende de los exones 16-20. Es en esta última región en la que *IGF1R* y el gen del receptor de insulina comparten la máxima homología de secuencia, de 80 a 95%.

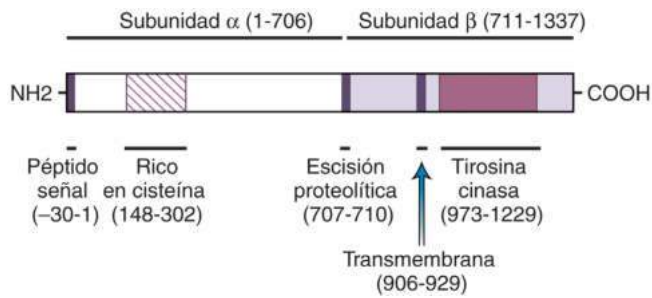
Se ha identificado ARNm de *IGF1R* en prácticamente todos los tejidos excepto en el hígado.²⁵³ El ARNm es más abundante en tejidos



• **Figura 25.24** Representación esquemática de la región sometida a impronta del locus del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (*IGF2*)-*H19*. *CH₃*, metilación; *CTCF*, factor de unión a CCCTC; *RMD*, región con metilación diferencial. (Adaptado de Chao W, D'Amore P. IGF-2: epigenetic regulation and role in development and disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008;19:111-120.)



• **Figura 25.25** Estructura de los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). El receptor de insulina y el receptor de IGF de tipo 2 son complejos heterotetrámicos compuestos por subunidades α extracelulares que se unen a los ligandos y subunidades β que anclan el receptor a la membrana y contienen tirosina cinasas en sus dominios citoplásmicos. El dominio tirosina cinasa del receptor relacionado con el receptor de insulina (IRR) es homólogo a los dominios tirosina cinasa de los receptores de insulina e IGF-1. El dominio carboxiterminal falta en el IRR. Los híbridos consisten en un hemireceptor de los receptores de insulina e IGF-1. El receptor de IGF de tipo 2/manosa-6-fosfato (M6P) no está relacionado estructuralmente con los receptores de IGF-1 e insulina ni con el IRR, tiene una cola citoplásmica corta y carece de actividad tirosina cinasa. (Tomado de LeRoith D, Werner H, Geitner-Johnson D, et al. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev.* 1995;16:143-163.)



• **Figura 25.26** Estructura del precursor del receptor de factor de crecimiento similar a la insulina 1 humano. El clonaje molecular de los ADN complementarios del receptor de IGF-1 humano aislados de una biblioteca de placentas reveló la presencia de un marco de lectura abierto de 4.101 nucleótidos. El polipéptido de 1.367 aminoácidos contiene en su extremo NH₂ un péptido señal hidrófobo de 30 aminoácidos responsable del traslado de la cadena proteica naciente al retículo endoplásmico. Tras la digestión por las endopeptidasas en un lugar de escisión proteolítica (Arg-Lys-Arg-Arg) localizado en los residuos 707-710 se liberan las subunidades α y β, y se unen mediante enlaces disulfuro para dar lugar a la configuración del receptor heterotetramérico maduro. También se muestran el dominio rico en cisteína de la subunidad α y los dominios transmembrana y tirosina cinasa de la subunidad β. (Tomado de LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, et al. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev.* 1995;16:143-163.)

embrionarios y parece disminuir con la edad. *IGF1R* se expresa ampliamente por primera vez tras la implantación, acorde con la observación de que este receptor es esencial para el crecimiento fetal normal.

Al igual que otras tirosina cinasas de receptores de factores de crecimiento, la unión del ligando (IGF-1 o IGF-2) induce la autofosforilación del receptor de residuos de tirosina críticos en el receptor de IGF de tipo 1.²²¹ En concreto, la unión del ligando a las subunidades α provoca la activación del dominio tirosina cinasa de las subunidades β. La autofosforilación parece producirse por la transfosforilación de lugares en la subunidad β opuesta.²⁵⁴ Una tirosina proximal al dominio tirosina cinasa, Tyr950, es parte de un conjunto que, cuando falta, reduce la autofosforilación del receptor, afecta a la internalización del receptor e inhibe la señalización posreceptor. Las proteínas adaptadoras Shc y el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1) se unen a este dominio.

La autofosforilación y activación de la región citoplásmica del receptor de IGF de tipo 1 promueve el reclutamiento o la activación de varias proteínas de ataque, cada una de las cuales activa vías de señalización distintas, con cierto solapamiento (fig. 25.27). Las proteínas que atacan en el receptor de IGF de tipo 1 activado incluyen miembros de la familia IRS, Shc, subunidad p85 de la PI3K, tirosina fosfatasa PTP1D y mGRB10. De estas proteínas de ataque, las vías mejor conocidas son las de IRS y Shc.

IRS1 es una proteína de 185 kDa que, cuando está fosforilada, contiene grupos de fosfotirosina específicos capaces de asociarse con proteínas que contengan dominios de homología con Src 2 como la subunidad p85 de PI3K, proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (Grb2), Syp (una fosfotirosina fosfatasa) y Nck (proteína oncogénica). La activación de Shc y Grb2 resulta en la activación de las vías de Ras, Raf, MAPK y S6 cinasa.²⁵⁵ La unión de la subunidad p85 de la PI3K provoca la activación de la subunidad p110 de la PI3K. A continuación, este proceso activa vías anterógradas de transducción de la señal de fosfolípidos que incluyen a Akt. La activación de Akt conduce a la regulación de diversos procesos celulares, como apoptosis, transporte y metabolismo de la glucosa, síntesis de proteínas, mitosis y diferenciación.²⁵⁵ La Shc fosforilada es un lugar de procesamiento para el dominio SH2 de Grb2. Después, Grb2 se une a SOS, un factor de

intercambio de nucleótidos de guanina que convierte el difosfato de guanosina (GDP) del Ras inactivo en trifosfato de guanosina (GTP). El Ras unido a GTP recluta a Raf, y Raf activa posteriormente la MAPK y cinasas de mitógenos y relacionadas con señales extracelulares (MEK) 1 y 2. En última instancia, la activación de estas proteínas regula la transcripción de genes. Puesto que la insulina y los péptidos IGF activan vías de señalización similares a través de sus propios receptores específicos, no está claro cómo distingue la célula estos ligandos superpuestos. Futuras investigaciones tendrán que ocuparse de si las consecuencias se limitan a reflejar las concentraciones relativas de receptores y si existen vías anterógradas divergentes para la acción de insulina y de los IGF.

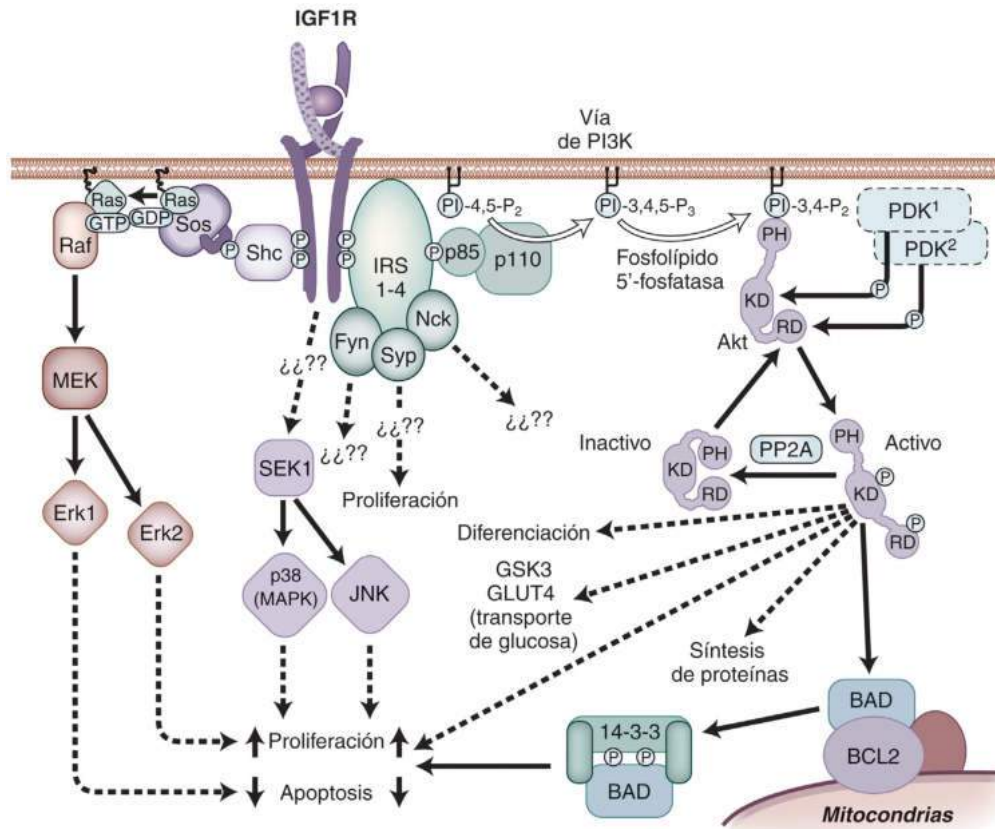
Las subunidades α y β del receptor de IGF pueden formar heterodímeros con las subunidades α y β del receptor de insulina, dando lugar a receptores híbridos (v. fig. 25.25). Se han encontrado receptores híbridos en cantidades significativas en la mayoría de los tejidos. El receptor híbrido puede unirse a insulina o a IGF-1, pero es posible que este último se una con más afinidad. La autofosforilación de la subunidad β del receptor de insulina o de IGF-1 se produce independientemente del ligando unido.²⁵⁶ No conocemos la relevancia fisiológica de estos receptores híbridos, ya que hasta ahora se han realizado estudios *in vitro*.

El receptor de IGF de tipo 2 no comparte homología estructural con el receptor de insulina ni con los receptores de IGF de tipo 1 (v. fig. 25.25). El receptor no contiene un dominio tirosina cinasa intrínseco ni otros mecanismos de transducción de la señal conocidos. El receptor de IGF de tipo 2 es idéntico al receptor de manosa-6-fosfato (M6P) independiente de cationes, una proteína implicada en dirigir hacia los lisosomas intracelulares a las hidrolasas ácidas y otras proteínas manosiladas.²⁵⁷ Este receptor común a menudo se denomina receptor de IGF-2/M6P. Su gen (*IGF2R*) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 6. Los exones de 1 a 46 codifican la región extracelular del receptor, que contiene 15 secuencias de repetición de 147 residuos cada una. Los exones 47 y 48 codifican el dominio transmembrana de 23 aminoácidos, y un pequeño dominio citoplásmico con solo 164 residuos.²⁵⁸ A diferencia de *IGF2*, en los seres humanos, la expresión génica es bialélica. Del mismo modo que *IGF2*, la expresión de *IGF2R* es la más alta en fases tempranas del desarrollo fetal y declina después.²⁵⁸

El receptor de IGF-2/M6P tiene un peso molecular aparente de 220.000 en condiciones no reductoras y 250.000 tras la reducción, lo que indica que es una proteína monomérica.²⁵⁹ Las 15 secuencias de repeticiones contienen cisteínas para formar enlaces disulfuro intramoleculares necesarios para el plegamiento del receptor.²⁵⁸ La repetición 11 se une a IGF-2, mientras que las repeticiones 3, 5 y 9 se unen a M6P. Debido al plegamiento del receptor, parece ser que el lugar de unión a IGF-2 está en la cara opuesta del lugar de unión a M6P.²⁶⁰

El receptor de IGF-2/M6P se une a varias proteínas con M6P, como enzimas lisosómicas, factor de crecimiento transformante β (TGF-β),²⁶¹ y factor inhibidor de la leucemia (LIF).²⁶² El receptor de IGF-2/M6P se une solo a IGF-2 con alta afinidad, IGF-1 se une a este receptor con menor afinidad y la insulina no se une en absoluto.²⁶³ El receptor participa en la dirección de las enzimas lisosómicas entre la red *trans*-Golgi y el espacio extracelular, regula las concentraciones extracelulares de IGF-2 y LIF, y está implicado en la activación del TGF-β (revisado por El-Shewy et al.).²⁶⁴ Los ratones carentes del receptor de IGF de tipo 2 tienen macrosomía y muerte fetal, lo que implica su efecto en la degradación de IGF-2.²⁶⁵

Las acciones mitógenas y metabólicas de IGF-2 están mediadas por el receptor de IGF de tipo 1, porque los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el lugar de unión de IGF-1 en el receptor de IGF de tipo 1 inhiben la capacidad de IGF-1 e IGF-2 de estimular la incorporación de timidina y la replicación celular.²⁶⁶ Los anticuerpos policlonales que bloquean la unión de IGF-2 al receptor de IGF-2/M6P no lo hacen con las acciones de IGF-2.^{267,268}



• **Figura 25.27** Representación esquemática de las vías de señalización intracelular del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). Al unirse el IGF-1, el receptor de IGF realiza autofosforilaciones en múltiples residuos de tirosina. La actividad cinasa intrínseca del receptor también fosforila el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1) en múltiples residuos de tirosina. Varias proteínas con dominios SH, como fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K), Syp, Fyn y Nck se asocian con grupos específicos que albergan fosfotirosinas dentro del IRS1. Estas proteínas de atraque reclutan otros sustratos intracelulares diversos, que a continuación activan una cascada de proteínas cinasas, incluyendo Raf-1 y una o más cinasas relacionadas, como la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), la cinasa relacionada con mitógenos y señales extracelulares (MEK) y otras. Estas proteínas cinasas, a su vez, activan otros elementos, factores de transcripción nucleares entre ellos. Las variaciones en la expresión de varios genes respondedores a IGF-1 resultan en los efectos a más largo plazo de IGF-1, incluidos crecimiento y diferenciación. Este modelo de cascadas de transducción de la señal también muestra un mecanismo potencial para la inhibición de la apoptosis. *BAD*, agonista de la muerte celular asociado a *BCL-2*; *Erk*, cinasa regulada por señales extracelulares; *GDP*, difosfato de guanosina; *GLUT4*, transportador de glucosa 4; *GTP*, trifosfato de guanosina; *JNK*, c-Jun N-terminal cinasa; *KD*, dominio cinasa catalítico de Akt; *MEK*, proteína cinasa activada por mitógenos; *P*, fosforilación; *PH*, dominio con homología a pleckstrina de Akt; *PP2A*, proteína fosfatasa 2A; *RD*, cola C-terminal reguladora de Akt; *SEK1*, proteína cinasa 1 inducible por suero y glucocorticoides. (Tomado de Le Roith D, Bondy C, Yakar S, et al. The somatomedin hypothesis. *Endocr Rev.* 2001;22:53-74.)

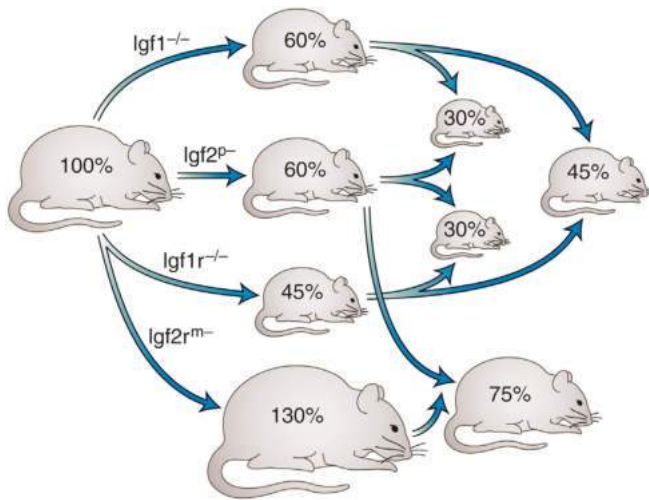
Alteración de la función objetivo de los genes de IGF y sus receptores

La función *in vivo* del eje de IGF en el crecimiento pre- y posnatal quedó firmemente establecida por una serie de estudios con mutaciones invalidantes de los genes de IGF y sus receptores.²⁶⁹ A diferencia de los ratones carentes de *Gh* o *Ghr*, que tienen un tamaño prácticamente normal al nacer, el de los ratones con deleciones de *Igf1* o *Igf2* es aproximadamente un 60% del normal.²⁶⁹ El tamaño fetal está reducido de forma proporcionada, pero en los ratones con deleción de *Igf1* se observa una mayor tasa de mortalidad neonatal que en los que tienen deleción de *Igf2*. En la etapa posnatal, los ratones con deleción de *Igf1* que sobreviven al período neonatal siguen teniendo un crecimiento insuficiente, con pesos del 30% del normal a los 2 meses de edad. Cuando se alteraban *Igf1* e *Igf2* a la vez, el peso al nacer era tan solo el 30% del normal y todos los animales morían poco después de nacer,

aparentemente por insuficiencia respiratoria secundaria a hipoplasia muscular (fig. 25.28).

Los ratones que carecen de *Igf1* y *Ghr* son solo el 17% del tamaño normal.²²⁷ Así pues, tanto IGF-1 como IGF-2 son importantes en el crecimiento fetal, pero es posible que la señalización de GHR también tenga acciones sobre el crecimiento independientes de IGF. El crecimiento posnatal de los ratones *Igf1*^{-/-} era menor que el observado en ratones con mutaciones de *Ghrh* o del receptor de *Ghrh*, indicando que para el crecimiento normal son necesarios los efectos de IGF-1 dependientes de GH y los independientes de la hormona.

La ablación específica de la producción hepática de IGF-1 mediante el sistema de recombinación Cre/LoxP confirmó que el hígado es la fuente principal de IGF-1 circulante, pero la reducción resultante del 80% en las concentraciones séricas de IGF-1 carecía de efectos sobre el crecimiento posnatal,^{228,270} lo que indica que este es relativamente independiente de la producción hepática de IGF-1. Presumiblemente,



• **Figura 25.28** Efectos de la alteración de uno o más genes del sistema del factor de crecimiento similar a la insulina (*Igf*) sobre el crecimiento fetal en ratones, expresado como porcentaje del peso corporal normal. *Igf1*^{-/-}, ratones sin genes de *Igf1*; *Igf2*^{p-/-}, ratones carentes del alelo paterno de *Igf2*; *Igf1r*^{-/-}, ratones carentes del gen de *Igf1r*; *Igf2r*^{mm-/-}, ratones carentes del alelo materno de *Igf2r*. Los ratones con dos flechas son el genotipo combinado de los animales de los que parten las flechas. (Tomado de Gicquel C, LeBouc Y. Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res*. 2006;65:28–33.)

la producción de IGF-1 a partir de condrocitos locales o de otros tejidos mantiene las fuentes endocrinas necesarias de IGF-1 para la preservación del crecimiento. En ratones carentes de *Igfals* (gen que codifica ALS) solo se observan ligeros decrementos del crecimiento posnatal.²⁷¹

Con el cruce entre ratones con delección del gen de IGF-1 derivado de hígado y ratones carentes del gen de ALS se produjo una reducción del 85-90% de IGF-1 sérico con retraso del crecimiento posnatal precoz.²⁷² Estos hallazgos indican que el crecimiento posnatal depende del IGF-1 hepático y tisular, aunque es difícil llegar a conclusiones definitivas ante la producción elevada de GH y las alteraciones del sistema de IGFBP observadas en estos estudios.

La delección de *Igf1r* resultó en pesos al nacer del 45% de lo normal, con una mortalidad neonatal del 100%.²⁷³ La delección simultánea de *Igf1* e *Igf1r* no resultaba en una reducción mayor del tamaño al nacer, en comparación con la delección de *Igf1r* exclusivamente; esto concuerda con la hipótesis de que todas las acciones de IGF-1 están mediadas por el receptor de IGF de tipo 1.

La delección de *Igf2r* en ratones causa un aumento en el peso al nacer, pero la muerte al final de la gestación o al nacer.²⁶⁵ Como este receptor normalmente degrada el IGF-2, el mayor crecimiento refleja el exceso de IGF-2 actuando a través del receptor de IGF de tipo 1, con una acumulación variable de IGF-2 en los tejidos. La delección de *Igf2r* más *Igf2* resulta en un peso al nacer del 60% del normal, similar al tamaño de los ratones con carencia de *Igf2* exclusivamente, sin efectos sobre la supervivencia neonatal.²⁷⁴ La anulación simultánea de los genes *Igf2* e *Igf1* causa una mayor reducción del tamaño al nacer hasta el 30% del normal, indicativo de que algunas de las acciones anabólicas fetales de IGF-2 están mediadas por otro mecanismo, como crecimiento placentario o interacciones con el receptor de insulina. Sin duda, la delección específica de *Igf2* en la placenta causa una placenta pequeña y retraso del crecimiento.²⁷⁵

Estos estudios permiten llegar a las siguientes conclusiones: 1) IGF-1 es importante para el crecimiento fetal y posnatal; 2) IGF-2 es un factor de crecimiento fetal principal pero apenas participa en el crecimiento posnatal; 3) el receptor de IGF de tipo 1 media las acciones anabólicas de IGF-1 e IGF-2; 4) el receptor de IGF de tipo 2 es bifuncional: sirve para dirigir las enzimas lisosómicas y promover el

recambio de IGF-2; 5) la delección de IGF-2 resulta en un crecimiento insuficiente de la placenta, y 6) IGF-1 es el mediador principal de los efectos de GH sobre el crecimiento posnatal, aunque es posible que GH y GHR tengan pequeños efectos independientes de IGF-1.

Proteínas de unión a los factores de crecimiento similares a la insulina

A diferencia de la insulina, los IGF circulan en el plasma formando complejos con una familia de proteínas de unión que prolongan la semivida sérica de los péptidos IGF, transportan los IGF hasta las células diana y modulan sus interacciones con receptores de superficie de la membrana.²⁷⁶ Además, las IGFBP tienen efectos sobre las células independientes de los IGF. La presencia y las distintas acciones de las IGFBP aportan estratos de regulación al eje GH/IGF, aumentando enormemente su complejidad (fig. 25.29). En los siguientes párrafos describiremos en primer lugar la estructura de la familia de IGFBP, seguida de su función en la fisiología de los IGF y las características de las IGFBP individuales.

Estructura de las IGFBP

Las seis IGFBP comparten homología estructural en los dominios N-terminal y C-terminal, pero tienen secciones medias altamente variables, lo que probablemente explique las propiedades más especializadas de las IGFBP individuales, como disociación celular, promoción de la unión de IGF y acciones independientes de IGF. En ambos dominios terminales conservados, N y C, hay un gran número de residuos ricos en cisteína con un orden espacial conservado, lo que implica que la estructura secundaria dependiente de enlaces disulfuro de las IGFBP también se mantiene.²⁷⁷ La reducción de las proteínas disulfuro resulta en la pérdida de unión de IGF, recalando aún más la importancia de la región rica en cisteína.

El dominio N-terminal contiene residuos que se han demostrado que son esenciales para la unión de IGF a las IGFBP 1, 3 y 4.²⁷⁸ Las secuencias exactas en el dominio C-terminal responsables de la unión podrían ser diferentes en las IGFBP. El segmento medio altamente variable de las IGFBP es donde tienen lugar las modificaciones postraduccionales, como glucosilación y fosforilación, y la proteólisis. Tanto la estructura primaria de las IGFBP como sus modificaciones postraduccionales son responsables de la dirección diferencial a los tejidos: la glucosilación afecta a las interacciones celulares, la fosforilación influye en la afinidad de unión a IGF-1 y susceptibilidad a las proteasas y la proteólisis afecta a las acciones dependientes e independientes de IGF/receptor de IGF.²⁷⁹

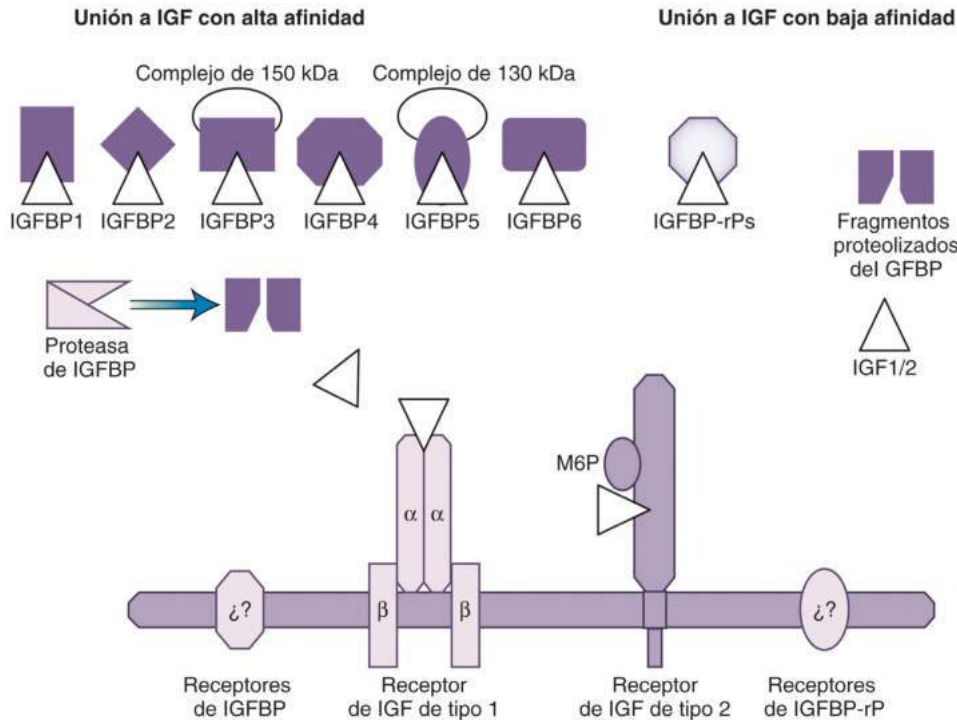
La estructura tridimensional de las IGFBP 1, 2, 4 y 5 detalla los lugares de unión a IGF en los dominios N y C-terminal. La cristalografía indica que la estructura del dominio N-terminal es crítica en la unión a IGF, mientras que el C-terminal es importante para inhibir interacciones entre IGF-1 y su receptor.^{280,281}

El análisis de las IGFBP se complica por la presencia de proteasas de IGFBP que degradan estas proteínas (fig. 25.30).²⁸² La proteólisis de las IGFBP dificulta su determinación y debe ser tenida en cuenta cuando se miden las distintas IGFBP en los líquidos biológicos. Hay múltiples proteasas de IGFBP, incluidas proteasas de serina dependientes de calcio, calicreínas, catépsina y metaloproteasas de la matriz.^{283,284} La proteólisis de IGFBP libera IGF para interactuar con receptores de la superficie celular, promoviendo así los efectos mitógenos y anabólicos de los péptidos IGF.

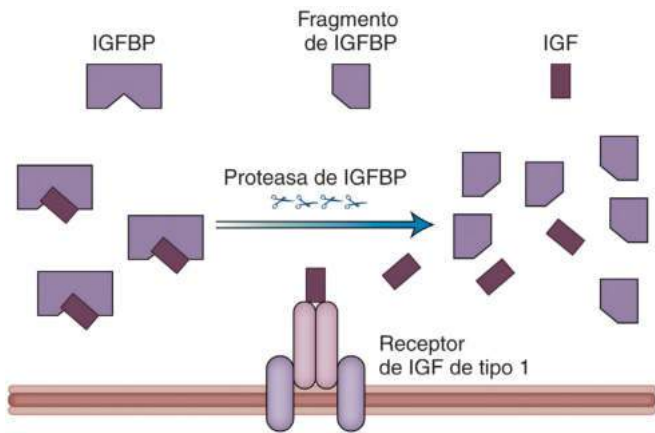
Función de las IGFBP en la fisiología de los IGF

IGFBP como proteínas transportadoras

Las IGFBP forman complejos con casi todos los IGF-1 e IGF-2 circulantes gracias a su alta afinidad por los IGF (10^{-10} - 10^{-11} mol/l).²⁸⁵ En adultos, el 75-80% de los IGF se transportan en un complejo ternario consistente en una molécula de IGF más una molécula de IGFBP3 más una molécula de la proteína ALS.²⁸⁶ Este complejo ternario es



• **Figura 25.29** Representación esquemática del sistema del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), incluidos los ligandos de IGF (receptores 1 y 2 de IGF-1), proteínas de unión (con alta y baja afinidad), proteasas de las proteínas de unión a IGF (IGFBP), receptores de IGF de tipo 1 y 2, y posibles receptores de otras IGFBP y proteínas relacionadas con IGFBP (IGFBP-rP). M6P, manosa-6-fosfato. (Tomado de Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein [IGFBP] superfamily. *Endocr Rev.* 1999;20:761-787, copyright © Endocrine Society.)



• **Figura 25.30** Representación esquemática del efecto de las proteasas de las proteínas de unión a los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFBP). En este modelo, la proteólisis de las IGFBP resulta en una reducción de su afinidad por los ligandos de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), lo que causa una unión mayor de los péptidos IGF a los receptores de IGF. (Tomado de Cohen P, Rosenfeld RG. The IGF axis. In Rosenbloom AL, ed. *Human Growth Hormone: Basic and Scientific Aspects.* Boca Raton, FL: CRC Press; 1995:43-58.)

demasiado grande para salir del compartimento vascular y prolonga así la semivida de los péptidos IGF de aproximadamente 10 min para los IGF solos a 12-15 h para los del complejo ternario.²⁸⁷ La unión de los IGF a IGFBP3 en un complejo binario prolonga la semivida de IGF a 1-2 h, ya que puede producirse la salida del compartimento vascular.²⁸⁸

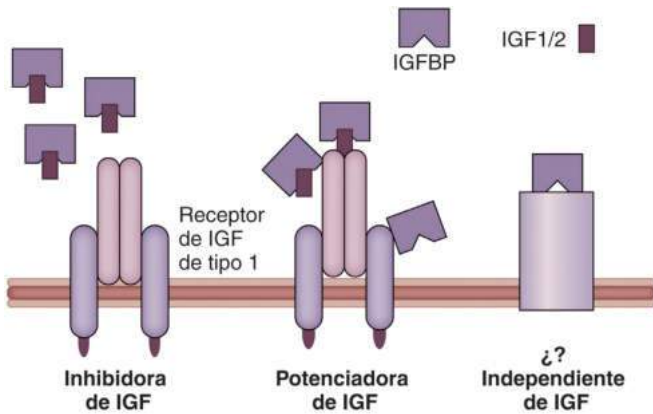
Tanto IGFBP3 como ALS son dependientes de GH, lo que constituye un mecanismo adicional de regulación por GH del eje de IGF.

La administración de GH a pacientes con déficit de GH desplaza los IGF al complejo ternario.²⁸⁹ Sin embargo, después de tratamiento solo con IGF-1 no se producen aumentos en los valores de IGFBP3, y las concentraciones de ALS pueden disminuir; así, el IGF no se desplaza al complejo ternario.²⁹⁰ En el suero de pacientes con DGH o insensibilidad a la GH hay muy poco IGF presente en el complejo ternario de 150 kDa; el IGF presente está en el complejo binario IGF-IGFBP3 o unido a otras IGFBP como las IGFBP 1, 2, 4 o 5.²⁹¹

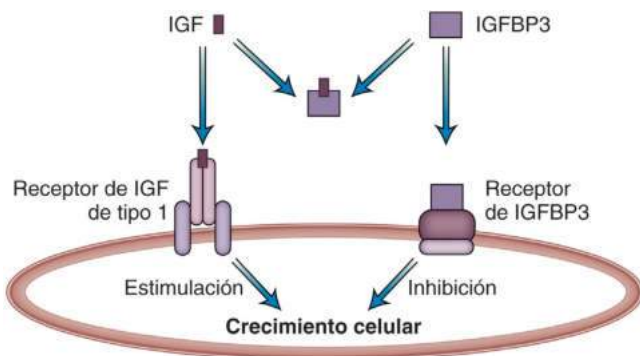
IGFBP como moduladores de la acción de los IGF

Las IGFBP también regulan las acciones biológicas modulando la disponibilidad de IGF (fig. 25.31). La afinidad de unión de los IGF por las IGFBP es mayor que la existente para los receptores de IGF, y es necesario que los IGF se separen de las IGFBP para que interactúen con los receptores de IGF.²⁸⁵ Además, la concentración de IGFBP es excesiva, comparada con la de los IGF en muchos líquidos corporales.²⁹² La disociación de los IGF de las IGFBP se logra mediante acción de masas, proteólisis o bien otros mecanismos desconocidos. La inhibición de la acción de IGF-1 por la presencia de IGFBP4 se produce *in vivo* e *in vitro*.²⁹³ Los IGFBP 1, 3 y 5 tienen efectos potenciadores en la acción de IGF, tal vez al facilitar el suministro de IGF a receptores diana, como sucede para IGFBP3.²⁹⁴

Los efectos potenciadores de IGFBP5 implican la unión de esta proteína a las proteínas de la matriz extracelular, lo que reduce la afinidad de IGFBP5 por IGF. Posiblemente, la unión de IGFBP5 a la matriz extracelular acerca el IGF a la superficie celular en un complejo de baja afinidad, del que puede liberarse lentamente para unirse a receptores de IGF próximos.²⁹⁵ Complicando el asunto, parece ser que una misma IGFBP puede potenciar o inhibir la acción de IGF *in vitro*, dependiendo de las condiciones del cultivo celular, tipo de célula, dosis de IGFBP y modificaciones postraduccionales como estado de fosforilación.²⁹⁶



• **Figura 25.31** Mecanismos teóricos de las acciones celulares de las proteínas de unión a los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFBP). IGF, factor de crecimiento similar a la insulina. Véanse los detalles en el texto.



• **Figura 25.32** Diagrama esquemático de las acciones dependientes del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) e independientes de IGF de la proteína de unión a IGF-3 (IGFBP3): las segundas están mediadas por un presunto receptor de IGFBP3 asociado a la membrana.

También se ha planteado que los complejos IGFBP-IGF son almacenados en tejidos para actuar de forma paracrina. Esto ha sido demostrado para IGFBP5 y la matriz ósea. La IGFBP5 está producida por los osteoblastos, y el complejo IGFBP5-IGF es capaz de unirse a la hidroxiapatita, participando posiblemente en el recambio óseo.²⁹⁵

Las proteasas de IGFBP, que degradan estas proteínas, participan presuntamente modificando la disponibilidad de IGF al reducir las afinidades de las IGFBP por su ligando, aumentando así la disponibilidad de IGF para los receptores de membranas celulares. La proteasa mejor caracterizada es la proteína plasmática asociada con el embarazo A2 (PAPP-A2). En ratones con inactivación de *Papp-a2* de restricción del crecimiento posnatal²⁹⁷ y la mutación de *PAPP-A2* provoca retraso del crecimiento con valores elevados de IGF-1 en los seres humanos,²⁹⁸ lo que indica la importancia de estas proteasas para la disponibilidad tisular de IGF-1.

Acciones de las IGFBP independientes de los IGF

Las IGFBP también tienen acciones independientes de IGF, como inhibición del crecimiento de ciertos tipos celulares, estimulación del crecimiento de tejidos, inducción directa de la apoptosis y modulación de los efectos de otros factores de crecimiento distintos de IGF. Se están desentrañando lentamente los mecanismos de las acciones independientes de IGF, que incluyen unión a receptores de superficie celular específicos de IGFBP, unión a otros receptores de la superficie celular, e interacción con receptores nucleares (fig. 25.32).

Se han caracterizado las acciones independientes de IGF para las IGFBP 1, 2, 3 y 5. La IGFBP1 está implicada en la motilidad y adhesión celular, mientras que la IGFBP2 posee acciones mitógenas

independientes de la unión de IGF-1. *In vitro*, la administración de IGFBP3 o su sobreexpresión inhibe la síntesis de ADN y proliferación celular en condiciones en las que el IGF-1 o el receptor de IGF de tipo 1 está neutralizado, indicando una inhibición por parte de IGFBP3 independiente de IGF.²⁸⁵ La IGFBP5 ejerce efectos independientes de IGF sobre los osteoblastos.²⁷⁹

Las IGFBP también tienen efectos independientes de IGF a través de la unión a receptores de membrana específicos de IGFBP para IGFBP3, IGFBP5 y otros receptores como el receptor de TGF- β de tipo V.²⁷⁹ No conocemos las vías de señalización anterógradas activadas por los receptores específicos de las IGFBP, y tampoco las posibles interacciones con señales del receptor de IGF.

Características de las IGFBP 1-6

La IGFBP1 fue la primera de las IGFBP en ser purificada y su ADN clonado. El gen está situado en el brazo corto del cromosoma 7, comprende cuatro exones²⁹⁹ y se expresa en gran medida en decidua, hígado y riñón. Es la IGFBP principal en el suero fetal al inicio de la gestación, alcanzando concentraciones muy altas, de 3.000 $\mu\text{g/l}$, en el segundo trimestre. Las concentraciones de IGFBP1 en el suero del recién nacido se correlacionan inversamente con el peso al nacer, lo que apunta a una función inhibidora sobre la acción del IGF fetal.

La IGFBP1 podría participar en la función reproductiva, incluidos ciclos endometriales, maduración de ovocitos y crecimiento fetal.³⁰⁰ También parece tener una función metabólica importante, ya que la expresión de su gen está aumentada en los estados catabólicos²⁵⁰ mientras que la insulina suprime la expresión de IGFBP1. Las concentraciones séricas de IGFBP1 se correlacionan con la sensibilidad a la insulina. Las cifras bajas se asocian con menor sensibilidad a la insulina. Las concentraciones en ayunas predicen el riesgo de diabetes en cohortes longitudinales.³⁰¹ Los ratones carentes de IGFBP1 tienen una homeostasis de la glucosa normal, pero los transgénicos de IGFBP1 están protegidos frente a la resistencia a la insulina cuando se los somete a una dieta rica en grasas. No conocemos las dianas celulares de IGFBP1 que median estos efectos, ya que la IGFBP1 puede ejercer efectos independientes de IGF-1.

El gen *IGFBP2* está situado en el brazo largo del cromosoma 2 y se expresa sobremanera en tejidos fetales, especialmente el SNC.³⁰² Es la segunda IGFBP más abundante del suero, por detrás de IGFBP3. A diferencia de la IGFBP1, su expresión no cambia con la ingesta de alimentos. Los ratones transgénicos de IGFBP2 tienen menor aumento de peso posnatal y concentraciones de insulina en ayunas ligeramente reducidas, con protección frente a la resistencia a la insulina asociada al envejecimiento.³⁰¹

El gen *IGFBP3* está en el cromosoma 7. La IGFBP3 está compuesta por los dominios N y C-terminal conservados y la sección intermedia variable. La sección intermedia es el lugar de la glucosilación ligada a N, que no existe en IGFBP1 ni IGFBP2, y es el lugar de la fosforilación. Este segmento es el lugar responsable de la interacción con las superficies celulares.³⁰³

La IGFBP3 es la IGFBP predominante en el suero de adultos, donde transporta cerca del 75% del IGF total, principalmente formando parte del complejo ternario de 150 kDa compuesto por IGF-1, IGFBP3 y ALS. Las IGFBP3 y 5 son las únicas que forman este complejo. Se cree que la formación de este complejo ternario limita el acceso de IGF a las células diana, al mismo tiempo que prolonga las semividas séricas del péptido IGF y su proteína de unión.³⁰⁴ Las concentraciones séricas de IGFBP3 y ALS están reducidas en pacientes con DGH o insensibilidad a GH, trastornos en los que la determinación de IGFBP3 sérica tiene un valor diagnóstico importante. La IGFBP3 está aumentada en estados de exceso de GH y acromegalia.

La acción de la IGFBP3 es dependiente de GH, ya sea directamente o a través de la regulación por parte de los IGF. El tratamiento con IGF-1 de pacientes con insensibilidad a GH no modifica gran cosa las concentraciones séricas de IGFBP3,¹⁴³ y el tratamiento con GH de pacientes deficientes en GH no aumenta las concentraciones séricas.

No está claro si estas observaciones significan que la GH tiene un efecto directo sobre la IGFBP3 o reflejan la regulación de ALS por parte de GH y la formación del complejo ternario, aunque parece probable que ambos factores contribuyan.

La IGFBP3 se asocia con proteínas de la membrana celular de una forma específica dependiente de cationes y con alta afinidad.²⁷⁹ Aún no se ha determinado si las proteínas de la membrana celular constituyen auténticos receptores de IGFBP3, aunque es posible que medien acciones de IGFBP3 independientes de IGF.

La expresión de *IGFBP3* es inducida por reguladores del ciclo celular y factores inhibidores del crecimiento como TNF- α , TNF- β , ácido retinoico, vitamina D, antiestrógenos y antiandrógenos.³⁰⁵ Al igual que muchos genes, la expresión de *IGFBP3* resulta afectada por la metilación y modificación de histonas. Una metilación anómala o modificación de histonas del gen *IGFBP3* está presente en muchos tipos distintos de cánceres humanos (revisado por Jogie-Brahim et al.).³⁰⁵

El gen *IGFBP4* se encuentra en el cromosoma 17 y contiene cuatro exones. Se expresa ampliamente en tejidos embrionarios, fibroblastos, células osteoblásticas, prostáticas, ováricas y hepáticas. La forma circulante proviene en su mayor parte del hígado. La forma circulante procede principalmente del hígado. La IGFBP4 inhibe la acción de IGF en la mayoría de los tejidos.³⁰⁶ El efecto inhibitorio de IGFBP4 se reduce tras la proteólisis por PAPP-A, ya que la proteólisis de IGFBP4 produce un aumento de IGF-1 libre. El IGF-1 o el IGF-2 circulantes activan la proteólisis de IGFBP4 al inducir un cambio conformacional que permite que el PAPP-A acceda al sitio de escisión.³⁰⁶

El gen *IGFBP5* está situado en el cromosoma 5 y contiene cuatro exones. La IGFBP5 se une a proteínas de la matriz extracelular como colágeno de tipo III y IV, laminina y fibronectina, y lo hace en respuesta a la unión de IGF-1.³⁰⁷ La afinidad de IGFBP5 se reduce en unas 7 veces cuando la proteína de unión está asociada con la matriz extracelular, lo que supone un mecanismo potencial para la liberación de IGF a los receptores de superficie de las células. La asociación de la IGFBP5 con la matriz extracelular la protege de la proteólisis.³⁰⁸ A diferencia de la proteólisis de IGFBP4, que se potencia con la adición de IGF, la degradación de IGFBP5 se ve inhibida por la unión de los péptidos IGF.³⁰⁹

El gen *IGFBP6* se localiza en el cromosoma 12 y contiene cuatro exones. Aunque la IGFBP6 se une a IGF-1 e IGF-2, su afinidad por IGF-2 es significativamente mayor.³¹⁰ La IGFBP6 se encuentra en concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo, al igual que IGFBP2, que también se une a IGF-2 con gran afinidad. Es posible que la IGFBP6 regule la actividad del ovario, quizás funcionando como antagonodotropina.³¹¹

Los ratones carentes de los IGFBP individuales muestran alteraciones modestas, o incluso inexistentes, en el crecimiento. Los ratones *knockout* de IGFBP2 presentan ligeras reducciones del tamaño de los órganos,³¹² mientras que el crecimiento en ratones sin IGFBP4 es del 85-90% del normal. En estos se observaron aumentos de las concentraciones de otras IGFBP. Los ratones *knockout* de IGFBP 3, 4 y 5 muestran longitudes del 80% de la normal con concentraciones de IGF iguales al 45% de la correspondiente al *wild type*.³¹³ Los ratones transgénicos con sobreexpresión de las IGFBP 1, 2, 3 y 4³¹⁴ muestran retraso del crecimiento en un grado variable, lo que pone de manifiesto la función de las IGFBP de secuestro de IGF-1 o inhibición de sus acciones. Los ratones que sobreexpresan IGFBP1 e IGFBP3 muestran alteraciones de la tolerancia a la glucosa y menor fertilidad, lo que respalda aún más la participación de IGF-1 o bien de estas IGFBP en el metabolismo de la glucosa y la reproducción.

Esteroides gonadales

Los andrógenos y estrógenos influyen en el crecimiento predominantemente por dos mecanismos: regulación del eje GH/IGF y maduración de las placas de crecimiento epifisarias. El incremento adolescente de las concentraciones séricas de esteroides gonadales es una parte

importante del brote de crecimiento puberal. Además, la estimulación de la fusión epifisaria por el incremento puberal de la producción de esteroides gonadales es la responsable de la finalización en última instancia del crecimiento lineal. Anteriormente expusimos los detalles de las funciones de andrógenos y estrógenos en el aumento de la secreción de GH y estímulo directo de la producción de IGF.

Los andrógenos y estrógenos aumentan la maduración esquelética y aceleran la senescencia de la placa de crecimiento. No obstante, la mayoría de estos efectos se deben a la acción de los estrógenos, mientras que los andrógenos actúan de forma indirecta a través de su conversión a estrógenos por parte de la aromatasa en tejidos extraglandulares, incluida localmente en la placa de crecimiento. La preponderancia de los estrógenos proviene de estudios con animales²² así como descripciones de personas con mutaciones. Una mutación del receptor de estrógenos en un hombre se asociaba con talla alta y epífisis abiertas;²³ se comunicaron hallazgos similares en pacientes con mutaciones del gen que codifica la enzima aromatasa.³¹⁵ Además, las variantes del receptor de estrógenos se han asociado con la talla en hombres³¹⁶ y mujeres,³¹⁷ y una mayor expresión de aromatasa resulta en una talla adulta baja en los hombres.^{318,319}

Aunque la mayoría de los efectos de los andrógenos sobre el crecimiento están mediados por las acciones que tienen lugar tras su aromatización a estrógenos, hay indicios de efectos específicos de los andrógenos. En concreto, la dihidrotestosterona, un andrógeno no aromatizable, acelera el crecimiento lineal en los niños. Este efecto androgénico no parece estar mediado por GH ni IGF-1 circulante, pero es posible que sí lo esté por un aumento de la producción local de IGF-1.³²⁰

Los esteroides gonadales, junto con GH e IGF-1, contribuyen a la consecución de la masa ósea máxima en los adultos. También aquí este efecto de las hormonas sexuales está mediado mayormente por la acción estrogénica.³²¹⁻³²³

Hormona tiroidea

La hormona tiroidea es relativamente poco importante en el crecimiento del feto, pero tiene efectos significativos sobre el crecimiento posnatal y la maduración ósea. Los pacientes con hipotiroidismo presentan menos secreción de GH espontánea y respuestas amortiguadas a las pruebas de provocación de GH. La hormona tiroidea también ejerce un efecto directo sobre condrocitos y osteoblastos: ambos expresan receptores de hormona tiroidea. Esta hormona también regula la proliferación de condrocitos y estimula la diferenciación terminal, mineralización y angiogénesis.^{324,325} En concreto, la hormona tiroidea es esencial para la diferenciación hipertrófica de los condrocitos.³²⁶ En la etapa posnatal el hipotiroidismo es causa de crecimiento insuficiente y retraso de la maduración ósea, mientras que el hipertiroidismo puede acelerar el crecimiento lineal y la maduración esquelética.

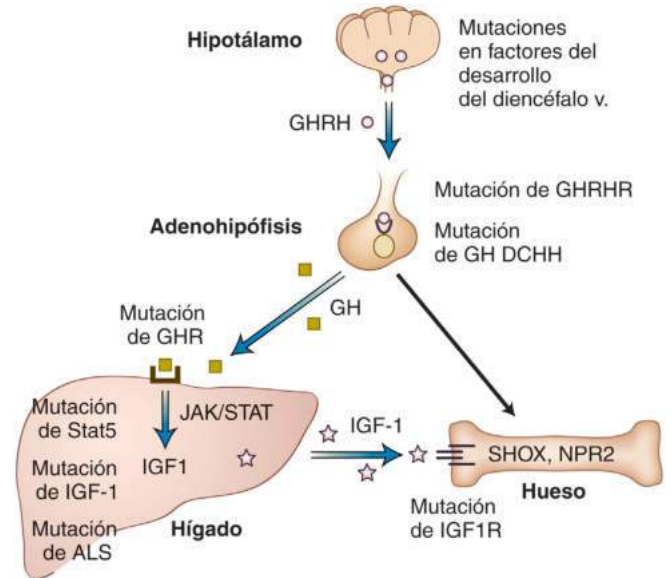
Glucocorticoides

Los glucocorticoides poseen efectos estimuladores e inhibidores sobre la secreción de GH, y su efecto absoluto depende de la pauta temporal y la concentración de estos. El déficit de glucocorticoides, como sucede en la enfermedad de Addison, provoca un descenso de la secreción de GH debido a una expresión menor de GHRH y receptores secretagogos de GH.¹⁷⁰ La exposición aguda a concentraciones suprafsiológicas de glucocorticoides reduce la secreción de GH antes de 1 hora, seguido de un aumento transitorio posterior de la secreción de GH.^{170,327} El exceso mantenido de glucocorticoides causa entonces una supresión continuada de la secreción de GH. Esta disminución de la secreción de GH se debe a un incremento en el tono de somatostatina.¹⁷⁰ Los glucocorticoides también alteran el crecimiento mediante acciones directas en la placa de crecimiento, inhibiendo la producción local de IGF-1 a través de la supresión de la expresión de GHR en los condrocitos,^{170,328} variaciones de las concentraciones de IGFBP y alteración de la señalización intracelular.³²⁹ Por último, es posible que los glucocorticoides estimulen la apoptosis de los condrocitos de la placa de crecimiento.³²⁰

TABLA 25.1 Causas de retraso del crecimiento

- I. Trastornos del eje GH/IGF-1
 - A. Déficit de GH
 1. Hipotálamo
 - a. Trastornos congénitos
 - b. Trastornos adquiridos
 2. Hipófisis
 - a. Trastornos congénitos
 - (1) Déficits combinados de hormonas hipofisarias
 - (2) Déficit de GH aislado (DGHA)
 - b. Trastornos adquiridos
 - (1) Craneofaringiomas y otros tumores
 - (2) Histiocitosis X
 - B. Insensibilidad a la GH
 1. Mutaciones en las proteínas señalizadoras de GHR y la subunidad lábil al ácido (ALS)
 - C. Anomalías de IGF-1 y de las señales del receptor de IGF-1
 - II. Trastornos del crecimiento fuera del eje GH/IGF-1
 - A. Malnutrición
 - B. Enfermedades crónicas
 - C. Trastornos endocrinos
 - D. Osteocondrodisplasias
 - E. Anomalías cromosómicas
 - F. Pequeños para su edad gestacional (PEG)
 - G. Factores maternos y placentarios
 - III. Talla baja idiopática (TBI)

GH, hormona del crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1.



• **Figura 25.33** Eje hipotalámico-hipofisario-IGF: lugares de mutaciones establecidas. ALS, subunidad lábil al ácido; DCHH, déficit combinado de hormonas hipofisarias; GH, hormona del crecimiento; GHRH, hormona liberadora de GH; GHRHR, receptor de GHRH; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1; IGF1R, receptor de IGF-1; JAK, cinasa Janus; NPR2, receptor 2 del péptido natriurético; SHOX, homeobox corta; STAT, transductor de la señal y activador de la transcripción; v., ventral. (Reproducido con autorización de Lopez-Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG. Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11:43.)

Otros efectos indirectos del exceso de glucocorticoides sobre el crecimiento resultarían de la inhibición de la absorción y reabsorción de calcio de estos compuestos, con desarrollo de hiperparatiroidismo secundario.³²⁵ En niños puberales, el exceso de glucocorticoides puede inducir un déficit de hormonas sexuales, causando la pérdida del efecto estimulador normal sobre el crecimiento de estas hormonas.³²⁵

Bases patológicas del retraso del crecimiento

La **tabla 25.1** presenta una clasificación del retraso del crecimiento. Los trastornos del crecimiento también pueden subdividirse en: 1) trastornos del eje hipotalámico-hipofisario resultantes en déficit de GH; 2) trastornos resultantes en déficit o resistencia a la acción de IGF-1; 3) trastornos del crecimiento que afectan principalmente a la placa de crecimiento o están causados por enfermedades crónicas, y 4) talla baja idiopática (TBI), que se considera aparte pero quizás tenga su base patológica en el eje GH/IGF-1 o en la placa de crecimiento. La **figura 25.33** muestra una representación esquemática de los defectos conocidos en el eje GH/IGF-1 y la **tabla 25.2** contiene los genes implicados que conocemos.

Trastornos del eje GH/IGF-1

Déficit de hormona del crecimiento

Aunque no siempre es posible establecer sin lugar a dudas si una disfunción hipotalámica o hipofisaria es la responsable del déficit hormonal, estos compartimentos se dividen para facilitar la exposición de los trastornos. La **tabla 25.3** indica posibles causas de déficit en el eje GH/IGF. Suele usarse el término *idiopático* para designar la falta de conocimiento de la base del DGH. Las anomalías del desarrollo o funcionales del hipotálamo son responsables de la mayoría de los casos «idiopáticos» de insuficiencia hipofisaria, y estudios moleculares recientes han comenzado a dilucidar las bases moleculares de estos trastornos. Cabe anticipar que la mayoría de los casos de insuficiencia hipofisaria idiopática se definirán a nivel genético en el futuro.

Hipotálamo

Trastornos congénitos

El principal neuropéptido hipotalámico responsable de la síntesis y liberación de GH es la GHRH. La somatostatina tiene una función antagonista en la liberación de GH. La síntesis de estas dos proteínas hipotalámicas está controlada por una serie de sustancias neuroquímicas, y el equilibrio entre ellas es el responsable del estricto control neuroendocrino de la biosíntesis de GH. Las mutaciones de algunos de los genes que codifican péptidos hipotalámicos explican algunos casos de DGH debidos a disfunción hipotalámica.

Como mencionamos anteriormente, los pacientes con DGH congénito diagnosticado precozmente tienen con frecuencia un tallo hipofisario anómalo, ectopia de la neurohipófisis e hipoplasia de la adenohipófisis (**fig. 25.34**). La anencefalia resulta en una hipófisis pequeña o anormalmente formada que a menudo es ectópica. A pesar de la pérdida de la regulación hipotalámica, los somatotropos se diferencian y proliferan, aunque su masa global está reducida.⁶⁷ En la vida intrauterina, las concentraciones séricas de GH e IGF-1 son un 30-50% del intervalo normal,¹⁵¹ y el contenido hipofisario en GH al nacer está en torno al 15-20% del normal,^{149,151} con concentraciones plasmáticas de GH neonatales igualmente bajas.³³⁰

En la mayoría de los pacientes, la insuficiencia hipofisaria, o DGH idiopático, se supone secundaria a anomalías de la síntesis o secreción de factores hipofisotrópicos hipotalámicos.^{331,332} En varias descripciones, el DGH idiopático se asocia con hallazgos en la resonancia magnética (RM) de neurohipófisis ectópica, disgenesia del tallo hipofisario y aplasia o hipoplasia de la adenohipófisis. Globalmente, los pacientes con las anomalías más llamativas de la región hipotalámico-hipofisaria, en gran medida aquellos con déficit combinado de hormonas hipofisarias (DCHH) tenían las adenohipófisis más pequeñas.³³³ Los pacientes con carencias más graves de GH presentan una frecuencia mayor de anomalías morfológicas significativas.³³⁴

TABLA 25.2 Defectos genéticos del eje GH/IGF resultantes en disfunción somatotropa y déficit de GH

Factor	Función del gen	Tipos celulares afectados	Fenotipo clínico	Tipo de herencia
Mutaciones en factores resultantes en déficit de hormona del crecimiento y hormonas asociadas				
Hesx1	<ul style="list-style-type: none"> Gen <i>homeobox</i> similar al emparejado Marcador precoz del primordio hipofisario y de la bolsa de Rathke Requiere Lhx3 para su mantenimiento y PROP1 para la represión 	Somatótropos, tirótropos, gonadótropos (la neurohipófisis también puede estar afectada)	<ul style="list-style-type: none"> Déficit aislado de GH o déficit de múltiples hormonas (diabetes insípida incluida) La pubertad puede retrasarse Asociado con displasia septoóptica Hallazgos anómalos en la RM: hipoplasia hipofisaria, neurohipófisis ectópica, anomalías de la línea media del prosencéfalo 	AD, AR
Lhx3 (Lim3, P-LIM)	<ul style="list-style-type: none"> Miembro de la familia de homeodominio LIM de proteínas reguladoras de genes Necesario para la supervivencia y proliferación de la bolsa de Rathke Activa el promotor de αGSU Actúa con Pit1 para activar el promotor del gen de TSHβ 	Somatótropos, lactótropos, tirótropos, gonadótropos, posiblemente corticótropos	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes pueden presentarse con columna cervical rígida causante de limitaciones en la rotación del cuello Lóbulo anterior/intermedio de la hipófisis hipoplásico 	AR
Lhx4	<ul style="list-style-type: none"> Proteína LIM muy parecida a Lhx3 Importante para la proliferación y diferenciación de los linajes celulares Podría tener una función superpuesta a la de PROP1 y POU1F1 	Somatótropos, lactótropos, tirótropos, gonadótropos, corticótropos	<ul style="list-style-type: none"> Déficits combinados de hormonas hipofisarias con déficit de GH predominante Hipoplasia grave de la adenohipófisis, neurohipófisis ectópica 	AD
SIX6	<ul style="list-style-type: none"> Miembro de la familia <i>SIX/sine oculis</i> de genes <i>homeobox</i> Expresado precozmente en el hipotálamo, más tarde en la bolsa de Rathke, retina nerviosa y quiasma óptico 	Somatótropos, gonadótropos	<ul style="list-style-type: none"> Anoftalmia bilateral Hipoplasia hipofisaria Asociado con delección en el cromosoma 14q22-23 	Desconocida
FGF8, FGFR1, PROKR2	<ul style="list-style-type: none"> Diencefalo ventral 	Somatótropos, gonadótropos	<ul style="list-style-type: none"> Displasia septoóptica 	AD
PITX2 (RIEG1)	<ul style="list-style-type: none"> Gen <i>homeobox</i> relacionado con el <i>bicoid</i> que se expresa precozmente en la bolsa de Rathke Importante para mantener la expresión de <i>Hesx1</i> y <i>PROP1</i> 	Somatótropos, lactótropos, tirótropos, expresión reducida de gonadótropos	<ul style="list-style-type: none"> Asociado con el síndrome de Rieger: Anomalías oculares de la cámara anterior Hipoplasia dental Ombiligo protuberante Retraso mental Disfunción hipofisaria 	AD
PROP1 (profeta de Pit1)	<ul style="list-style-type: none"> Factor de transcripción de homeodominio similar al emparejado necesario para la expresión de <i>PIT1</i> Coexpresado con <i>Hesx1</i> 	Somatótropos, lactótropos, tirótropos, gonadótropos, corticótropos (demorados)	<ul style="list-style-type: none"> Déficits hipofisarios combinados (descritos GH, TSH, PRL y ACTH de inicio tardío) Insuficiencia de gonadotropinas o pubertad normal con inicio posterior del déficit Varias mutaciones observadas en familias no consanguíneas 	AR
POU1F1 (PIT1)	<ul style="list-style-type: none"> Miembro de la familia de factores de transcripción POU Importante para la activación de los genes <i>GH1</i>, <i>PRL</i> y <i>THSβ</i> 	Somatótropos, lactótropos, tirótropos	<ul style="list-style-type: none"> Déficits hipofisarios combinados (descritos GH, TSH, PRL y ACTH de inicio tardío); la secreción de TSH puede ser normal inicialmente Hipoplasia hipofisaria 	AD, AR
Otx2	<ul style="list-style-type: none"> Gen de homeodominio del tipo de <i>bicoid</i> necesario para el desarrollo del prosencéfalo y el ojo Antagoniza la expresión de <i>FGF8</i> y <i>SHH</i> Podría ser importante en la activación de <i>Hesx1</i> 	Somatótropos, tirótropos, corticótropos y posiblemente gonadótropos	<ul style="list-style-type: none"> Malformaciones oculares graves, incluida anoftalmia Déficits combinados de hormonas hipofisarias con déficit de LH/FSH Hipoplasia de la adenohipófisis con neurohipófisis ectópica 	Desconocida

TABLA 25.2 Defectos genéticos del eje GH/IGF resultantes en disfunción somatotropa y déficit de GH (cont.)

Factor	Función del gen	Tipos celulares afectados	Fenotipo clínico	Tipo de herencia
SOX2	<ul style="list-style-type: none"> Miembro de la subfamilia SOXB1 como <i>SOX1</i> y <i>SOX3</i> expresado precozmente en el desarrollo 	Somatótropos, gonadótropos (y en modelos animales, tirótropos)	<ul style="list-style-type: none"> Hipogonadismo hipogonadótropo Hipoplasia de la adenohipófisis Anoftalmía/microftalmía bilateral Defectos del mesencéfalo, incluidos cuerpo caloso e hipocampo Defectos neurosensitivos Atresia esofágica y dificultades de aprendizaje 	<i>De novo</i>
SOX3	<ul style="list-style-type: none"> Miembro de SOX (caja HMG relacionada con SRY) Factor del desarrollo expresado en el infundíbulo e hipotálamo en desarrollo 	Somatótropos, otros tipos celulares de la adenohipófisis	<ul style="list-style-type: none"> Duplicaciones de Xq26-27 en hombres afectados (mujeres portadoras no afectadas) Retraso mental variable Insuficiencia hipofisaria con RM anómala Hipoplasia de la adenohipófisis Hipoplasia infundibular Neurohipófisis ectópica/no descendida Cuerpo caloso anómalo Los estudios en ratones indican que la cantidad de SOX3 es crítica para el desarrollo normal de la hipófisis 	Ligada al cromosoma X
Déficit de hormona del crecimiento aislado				
GLI2	<ul style="list-style-type: none"> Miembro de la familia de genes <i>GLI</i>; factores de transcripción que median las señales de SHH 	Somatótropos	<ul style="list-style-type: none"> Mutaciones con pérdida de función heterocigóticas en pacientes con holoprosencefalia Penetrancia variable Disfunción hipofisaria acompañada de anomalías craneofaciales variables 	Desconocida
GHRHr	<ul style="list-style-type: none"> Codifica el receptor de GHRH 	Somatótropos	<ul style="list-style-type: none"> Talla baja Hipoplasia de la adenohipófisis 	AR
GH1	<ul style="list-style-type: none"> Codifica el péptido GH Varias mutaciones conocidas que afectan a la secreción o función de la GH 	Somatótropos	<ul style="list-style-type: none"> Talla baja Cara anómala La presentación incluye GH bioinactiva 	AR, AD o ligada al cromosoma X

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *AD*, autosómica dominante; *AR*, autosómica recesiva; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *GH*, hormona del crecimiento; *GHRH*, hormona liberadora de hormona del crecimiento; α *GSU*, subunidad α de glucoproteína; *HMG*, grupo de alta movilidad; *IGF*, factor de crecimiento similar a la insulina; *LH*, hormona luteinizante; *PRL*, prolactina; *RM*, resonancia magnética; *SHH*, *Sonic hedgehog*; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides (tirotropina).

Aunque la mayor incidencia de presentación podálica y traumatismos en el nacimiento con asfixia neonatal en la insuficiencia hipofisaria idiopática congénita ha llevado a algunos autores a plantear una posible implicación etiológica para estos problemas,³³⁵ el síndrome de disgenesia del tallo hipofisario con insuficiencia hipofisaria congénita es probablemente el resultado de un desarrollo anómalo, y las dificultades perinatales son con más probabilidad la consecuencia en vez de la causa de las anomalías. Los hallazgos de una imagen similar en la RM de pacientes con displasia septoóptica,^{149,336} en asociación con el síndrome de Arnold-Chiari de tipo I y siringomielia,^{149,333} y posiblemente en la holoprosencefalia¹⁴⁹ y la presencia de micropene en la insuficiencia hipofisaria congénita^{149,337,338} respaldan la idea de que la insuficiencia hipofisaria congénita es una malformación genética o del desarrollo, y no una lesión del nacimiento. Otros indicios indirectos de estudios³³⁹ sobre la aplasia completa aislada de la adenohipófisis indican que la insuficiencia hipofisaria hipotalámica y la presentación de nalgas son las consecuencias de defectos encefálicos de la línea media congénitos, aunque las secuelas perinatales del parto con presentación podálica podrían agravar lesiones isquémicas de la unidad hipotalámico-hipofisaria.

Los hallazgos en la RM descritos para los pacientes con insuficiencia hipofisaria diagnosticados precozmente también se encuentran en

niños cuyo diagnóstico se establece más tarde. La mayoría de estos tienen insuficiencia hipotalámica como causa de la menor secreción de hormonas hipofisarias. En el grupo de más edad, al igual que en los lactantes, hay que tener en cuenta posibles anomalías estructurales, o adquiridas, del hipotálamo, tallo o hipófisis.

Holoprosencefalia. La holoprosencefalia, causada por un desarrollo anómalo de la línea media del prosencéfalo embrionario, resulta por lo general en insuficiencia hipotalámica y se ha asociado con mutaciones en proteínas del desarrollo.³⁴⁰⁻³⁴⁴ Estas mutaciones están asociadas con reducción de la señalización de SHH, un factor crítico en el desarrollo del prosencéfalo.³⁴³ Los ligandos *hedgehog* se unen al receptor transmembrana Patched (PTCH) y lo activan, lo que resulta en la liberación del correceptor, Smoothened (SMO), activando factores de transcripción GLI. SHH y FGF8 participan en la inducción de BMP2 y LHX, importantes para la proliferación en la hipófisis en desarrollo, y se ven afectados por mutaciones con pérdida de función del gen *GLI2*.^{342,343}

Los rasgos dismórficos faciales de la holoprosencefalia oscilan entre ciclopía e hipertelorismo, y se acompañan de ausencia del tabique nasal, hendiduras del paladar o labio en la línea media, y en ocasiones un solo incisivo central. El DGH puede acompañarse de carencias de

TABLA 25.3 Síndromes de déficit de GH/IGF-1**Déficit de hormona del crecimiento congénito**

Déficit de GH resultante de disfunción hipotalámica
 Holoprosencefalia y displasia septoóptica
 Déficit de GH resultante de disfunción hipofisaria
 Déficit de GH resultante de mutaciones del receptor de GHRH y GH
 Déficit de GH resultante de DCHH
 GH bioinactiva

Déficit de hormona del crecimiento adquirido

Déficit de GH resultante de tumores, traumatismos o inflamación del SNC
 Anticuerpos circulantes contra GH que inhiben la acción de GH

Déficit de IGF-1 congénito

Anomalías del GHR
 Mutaciones de STAT5
 Mutaciones de ALS
 Mutaciones de IGF-1
 Mutaciones del receptor de IGF-1

Déficit de IGF-1 adquirido

Anticuerpos circulantes contra GHR
 Enfermedades crónicas

ALS, subunidad lábil al ácido; DCHH, déficit combinado de hormonas hipofisarias; GH, hormona del crecimiento; GHR, receptor de la hormona del crecimiento; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1; SNC, sistema nervioso central.

otras hormonas hipofisarias.³⁴⁵ La incidencia de DGH está aumentada en casos de hendiduras simples de labio o paladar (o ambos),³⁴⁶ y los niños con paladar hendido y crecimiento anómalo requieren más evaluaciones.

Displasia septoóptica. En su forma completa, el síndrome infrecuente de *displasia septoóptica* (DSO) combina hipoplasia o ausencia del quiasma óptico o los nervios ópticos (o ambos), agenesia o hipoplasia del septo pelúcido o cuerpo caloso (o ambos) e insuficiencia hipotalámica.^{336,347,348} El alcance de las anomalías anatómicas o funcionales es variable pero habitualmente son paralelas.^{347,348} Puede aparecer DGH aislado o combinado con carencias de TSH, ACTH o gonadotropinas. Cerca del 50-70% de los niños con defectos anatómicos graves tiene insuficiencia hipofisaria o, como mínimo, anomalías identificables del eje GH/IGF,³⁴⁹ y hay que tener en cuenta este diagnóstico en niños con crecimiento insuficiente asociado a nistagmo pendular o rotatorio o alteraciones de la visión y papila óptica pequeña. En algunos pacientes se ha identificado un tallo hipofisario hipoplásico o discontinuo y localización ectópica de la neurohipófisis en la RM.^{149,336,347} En la patogenia de la displasia septoóptica se ha implicado a un número creciente de mutaciones en factores de transcripción del desarrollo, como HESX1, SOX1, SOX3 y OTX2. Recientemente, en las mutaciones en genes con asociación conocida a hipogonadismo hipogonadotrópico se ha determinado que el receptor de procinetina 2 (PROKR2), FGF8 y el receptor 1 del FGF (FGFR1) están relacionados con otras carencias de hormonas hipofisarias, junto con displasia septoóptica.³⁵⁰

Las distintas condiciones del medioambiente y la genética probablemente contribuyen al fenotipo variable.^{351,352} Hay una incidencia mayor en los hijos de madres jóvenes, primerizas, áreas con desempleo elevado, y niños expuestos en el útero a medicamentos, tabaco, alcohol o diabetes.³⁵³

HESX1. La primera mutación de sentido erróneo homocigótica (N53C) se ha detectado dentro del dominio *homeobox* de HESX1 en dos hermanos nacidos de padres consanguíneos con DSO.³⁵⁴⁻³⁶¹ Las mutaciones de HESX1, un gen de homeodominio similar al emparejado que se expresa precozmente en el desarrollo de la hipófisis y el

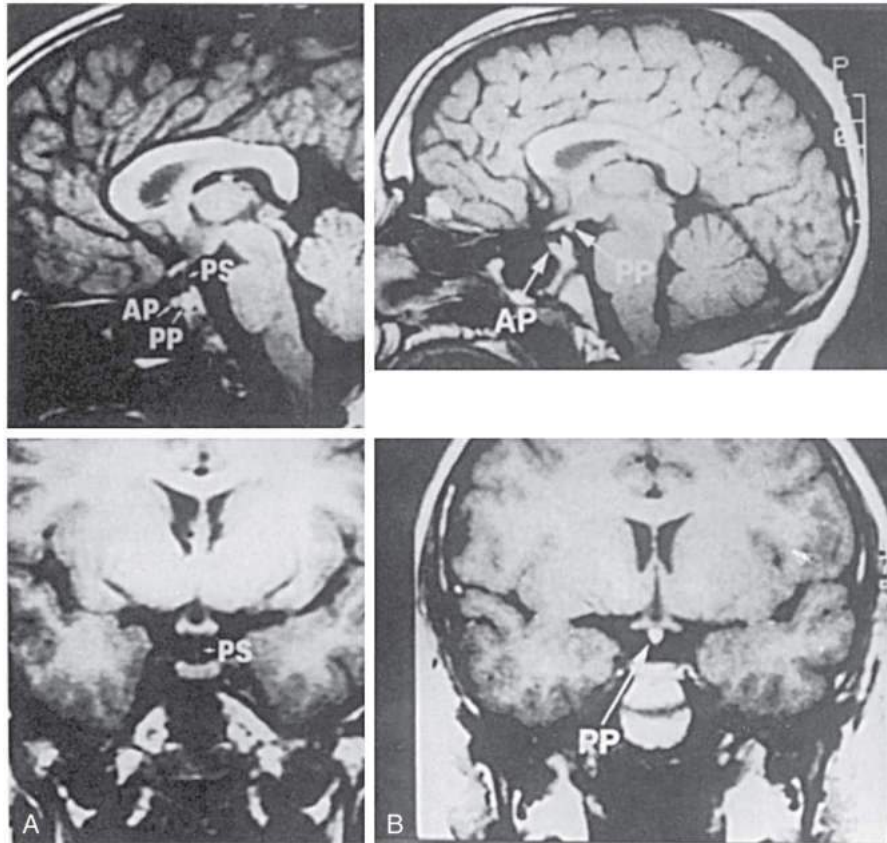
prosencefalo, se asocian con formas familiares de displasia septoóptica.^{351,354,362,363} El HESX1, también denominado RPX (*homeobox* de la bolsa de Rathke) es un miembro del grupo similar al emparejado de genes *homeobox* y resulta esencial para la formación normal del prosencefalo y la hipófisis.³⁶⁴ Es uno de los primeros marcadores específicos conocidos para el primordio hipofisario y codifica un represor del desarrollo con localización en la bolsa de Rathke.³⁵⁷ TLE1 (ortólogo en mamíferos de la proteína Groucho de *Drosophila*) y el correpresor nuclear NCOR1 se unen a HESX1 para ejercer la represión.^{365,366} Es necesaria una regulación a la baja de HESX1 para que se produzca la determinación celular mediada por PROP1.³⁶⁷ Se precisan LHX1 y LHX3, proteínas de homeodominio LIM, para la activación del promotor de HESX1.³⁶⁸

Los ratones mutantes carentes de *Hesx1* muestran anomalías en prosencefalo, ojos y otras estructuras anteriores como la hipófisis.³⁵⁴ Los embriones de ratón heterocigóticos para las mutaciones de anulación simultáneas de *Hesx1* y *Six3* tienen un fenotipo leve, lo que indica que estos factores de desarrollo controlan el paso en la proliferación de progenitores entre la represión por parte de HESX1 y la activación de PROP1.³⁶⁹ Estos defectos tienen similitudes con fenotipos humanos como displasia septoóptica y DCHH. Los pacientes con displasia septoóptica pueden presentar un gran conjunto de fenotipos asociados con insuficiencia hipofisaria congénita. Se han identificado varias mutaciones homocigóticas y heterocigóticas en HESX1 (Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] n.º 601802) en pacientes con insuficiencia hipofisaria y fenotipos variables.^{357,356,357,359,363,370}

En dos hermanos (nacidos de progenitores consanguíneos) con un fenotipo de displasia septoóptica grave que incluía hipoplasia de la adenohipófisis, lóbulo posterior ectópico, agenesia del cuerpo caloso, septo pelúcido ausente e hipoplasia del nervio óptico, se encontró una mutación homocigótica en un residuo de arginina altamente conservado del homeodominio (p.R160C) que resultaba en pérdida de unión del ADN de la proteína mutada. Otra mutación homocigótica, una sustitución treonina/isoleucina en el residuo 26 (p.I26R), fue identificada en un niño con carencia de GH y gonadotropina que después evolucionó a déficit de ACTH y TSH. No tenía anomalías prosencefálicas y los nervios ópticos eran normales, pero la RM mostraba hipoplasia de la adenohipófisis y neurohipófisis no descendida. Esta mutación se sitúa en un dominio de homología de *engrailed* (eh-1) muy conservado y necesario para la represión de la transcripción. Se encontró que la pérdida de la función represora estaba causada por una alteración de la interacción con el correpresor TLE1. Con el fin de determinar los mecanismos por los cuales estas mutaciones causan el trastorno se crearon ratones homocigóticos para esas mutaciones.³⁷⁴ Los ratones homocigóticos para la mutación p.R160C mostraban defectos de la hipófisis y el prosencefalo similares a los de los embriones carentes de *Hesx1*, indicativo de la función crítica de las interacciones de HESX1 con el ADN en la represión de la transcripción durante el desarrollo. Los ratones homocigóticos para el alelo p.I26T mostraban defectos hipofisarios y anomalías oculares indicativas de un alelo hipomorfo, apuntando a la relevancia de la interacción de TLE en el desarrollo de la hipófisis y los ojos.

Se han identificado mutaciones heterocigóticas de HESX1 en pacientes con insuficiencia hipofisaria y displasia septoóptica y habitualmente se asocian con fenotipos menos afectados. Se estudió a cerca de 850 pacientes en busca de mutaciones de HESX1, incluidos más de 300 con displasia septoóptica; 410 con disfunción hipofisaria, hipoplasia del nervio óptico o anomalías neurológicas de la línea media aisladas, y 126 con herencia familiar. La incidencia de mutaciones en la región codificante de HESX1 en esta población fue de aproximadamente 1%, lo que indica que las mutaciones de HESX1 son una causa muy infrecuente de insuficiencia hipofisaria y displasia septoóptica.³⁷⁰

La mayoría de los cribados de HESX1 realizados en grandes cohortes de DCHH no consiguieron detectar mutaciones. Las únicas mutaciones identificadas se detectaron en sujetos esporádicos con una frecuencia global estimada del 0,45%.³⁷⁵



• **Figura 25.34** Resonancia magnética de una disgenesia infundibular. **A.** Imágenes sagitales y frontales en T1 del área hipotalámico-hipofisaria en una niña de 8 años normal. Están señalados los lóbulos anterior (AP) y posterior (PP) de la hipófisis y el tallo hipofisario (PS). **B.** Imágenes sagitales y frontales en T1 del área hipotalámico-hipofisaria de un joven de 17 años con déficit de hormona del crecimiento aislado. El lóbulo anterior de la hipófisis (AP) es hipoplásico; el lóbulo posterior (PP) es ectópico, y falta el tallo hipofisario. (Tomado de Root AW, Martínez CR. Magnetic resonance imaging in patients with hypopituitarism. *Trends Endocrinol Metab.* 1992;3:283–287.)

OTX2. Las mutaciones de otros genes se han asociado con anomalías anatómicas del SNC e insuficiencia hipofisaria. *OTX2* es un gen *homeobox* que se expresa más precozmente en las células neuroectodérmicas³⁷⁶ del prosencéfalo y mesencéfalo y codifica un factor de transcripción perteneciente a la familia de *orthodenticle*. Este factor también interviene en el desarrollo ocular. Los modelos en ratones que contienen genes *Otx2* mutados muestran una organización anómala de las líneas primitivas y un fenotipo sin cabeza.³⁷⁶ *OTX2* participa en la regulación de la expresión precoz de *HESX1* y se expresa en la hipófisis para regular el *POU1F1* (*Pit1*). Dateki et al.³⁷⁷ identificaron una mutación con desplazamiento del marco de lectura de *OTX2* en un paciente con anoftalmía bilateral y DGH aislado (DGHA) parcial con mínima actividad de transactivación. Se ha descrito una mutación heterocigótica de *OTX2* en dos pacientes con insuficiencia hipofisaria no emparentados; aunque los estudios iniciales demostraron una unión normal a los lugares de unión de *HESX1*, se demostró que el gen *OTX2* mutado activaba menos el promotor de *HESX1*, lo que indica un efecto negativo dominante resultante en DCHH.³⁷⁸ Esta relación entre los factores de transcripción *OTX2* y *HESX1* subraya la complejidad del desarrollo hipofisario y apunta a que las causas genéticas podrían ser multifactoriales. Otros estudios han puesto de manifiesto dos mutaciones con desplazamiento del marco de lectura, una mutación sin sentido en dos pacientes no emparentados y una microdelección heterocigótica en un quinto paciente.³⁷⁷⁻³⁸⁵

SOX3. Se ha descrito en varias familias un síndrome ligado al cromosoma X de insuficiencia hipofisaria y retraso mental en el que

están implicadas duplicaciones de Xq26-27 que contienen *SOX3* (OMIM 313430). *SOX3* es un miembro de la familia *SOX* (caja del grupo de alta movilidad relacionada con *SRY*) de factores de transcripción expresados en células progenitoras y madre neuroepiteliales que tienen su inicio en las primeras fases de la embriogénesis implicadas en diferentes procesos de desarrollo, como gastrulación, inducción neural, especificación y diferenciación de numerosos tipos celulares. Tanto la expresión en exceso como con defecto de *SOX3* puede provocar diferentes fenotipos, comprendidos entre DGHA y DCHH con neurohipofisis ectópica, anomalías del cuerpo caloso con o sin discapacidad intelectual.³⁸⁶⁻³⁸⁸ Se han comunicado microduplicaciones y deleciones de regiones genómicas que contienen *SOX3*, así como expansión de un tracto de poliadenina (en un caso, una deleción).^{389,393,394} Los hombres afectados tienen hipoplasia infundibular y de la adenohipofisis con una neurohipofisis no descendida y anomalías del cuerpo caloso. Otras alteraciones pueden incluir anoftalmía o microftalmía, atresia esofágica y pérdida de audición neurosensitiva.^{395,398,399} El DGH también puede asociarse con carencias de ACTH, TSH o gonadotropinas. Como *Sox3* no se expresa en la bolsa de Rathke del ratón, los defectos del desarrollo de la adenohipofisis probablemente sean secundarios a la alteración del desarrollo infundibular.^{351,386-389} Las mujeres portadoras parecen clínicamente indemnes, y no se han encontrado mutaciones en pacientes con inversión del sexo, disgenesia gonadal o infertilidad.³⁸⁸⁻³⁹⁴ Se han encontrado cambios sinónimos en niños que heredan la variante con respecto a un progenitor clínicamente afectado.^{395,396} Se refirió el caso de un paciente con hipogonadismo hipogonadótropo aislado

y una adenohipófisis normal, lo que indica que SOX2 podría estar implicado en el desarrollo y el control del eje reproductor neuronal hipotalámico. De hecho, la expresión de SOX2 se ha colocalizado junto con LHX3 y HESX1.^{374,395}

SOX2. Las mutaciones heterocigóticas de *SOX2* en hombres se han asociado con anoftalmía o microftalmía e hipoplasia de la adenohipófisis. Las anomalías hormonales resultantes incluyen déficit de GH y gonadotropinas. Algunos pacientes también presentan alteraciones genitales.³⁹⁵ Puede existir una gran variedad de anomalías adicionales, como hipoplasia del cuerpo caloso, hamartoma hipotalámico, malformación del hipocampo, atresia esofágica, hipoacusia neurosensible, y dificultades para el aprendizaje.³⁹⁵⁻³⁹⁹ Además de las mutaciones heterocigóticas, han sido identificados en personas cambios no sinónimos que heredan una variante de una mutación de padres no afectados clínicamente.^{395,396} Un caso desconcertante de un paciente con hipogonadismo hipogonadotrópico aislado sin hipoplasia de la adenohipófisis indica que *SOX2* podría participar de forma independiente en el desarrollo neuronal hipotalámico. Se ha encontrado que la expresión de *SOX2* se solapa con la de *LHX3* y *HESX1* en la bolsa de Rathke.^{374,395,400}

GLI2. Se han documentado mutaciones de *GLI2* heterocigóticas con desplazamiento del marco de lectura o sin sentido en pacientes con holoprosencefalia. Por otra parte, se encontraron variantes de *GLI2* no sinónimas en pacientes con hipopituitarismo congénito con DCHH y un lóbulo hipofisario posterior ectópico sin holoprosencefalia. En varios pacientes con alteraciones hipofisarias, polidactilia y rasgos faciales anómalos, también sin holoprosencefalia, se refirieron mutaciones de truncamiento. El patrón de herencia de estas mutaciones ha sido dominante, con penetración incompleta y expresión variable.⁴⁰¹⁻⁴⁰³

PROKR2. Se ha determinado que los pacientes con displasia septoóptica con DCHH tienen mutaciones de *PROKR2*, una causa conocida de hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático aislado y anosmia. Recientemente se identificó una nueva sustitución heterocigótica (c.742C > T;p.R248W) en *PROKR2* en un paciente con panhipopituitarismo y displasia hipofisaria.^{350,404-406}

Trastornos adquiridos

Inflamación del encéfalo o del hipotálamo. Las infecciones bacterianas, virales o fúngicas pueden resultar en insuficiencia hipotalámica/hipofisaria, y el hipotálamo o la hipófisis (o ambos) también resultan afectados en ocasiones en la sarcoidosis.⁴⁰⁷

Tumores del encéfalo o del hipotálamo. Los tumores encefálicos son una causa principal de insuficiencia hipotalámica,⁴⁰⁸ especialmente los de la línea media encefálica como germinomas, meningiomas, gliomas, ependimomas y gliomas del nervio óptico.⁴⁰⁹ Aunque la talla baja y el DGH se asocian con más frecuencia con lesiones supraselares en la neurofibromatosis, también pueden existir sin estas. No está claro aún si la alteración del crecimiento precede a los hallazgos anatomopatológicos.⁴⁰⁸ Las metástasis de carcinomas extracraneales son infrecuentes en los niños, pero la insuficiencia hipotalámica puede deberse a la extensión local de un carcinoma craneofaríngeo o enfermedad de Hodgkin de la nasofaringe. El diagnóstico de laboratorio de DGH en niños con tumores encefálicos resulta difícil en ocasiones porque las concentraciones de IGF-1 e IGFBP3 son malos factores predictivos, especialmente en pacientes puberales.⁴¹⁰ Los craneofaringiomas y la histiocitosis son causas posibles de disfunción hipotalámica (v. más adelante).

Traumatismo del encéfalo o del hipotálamo. Los traumatismos craneales debidos al boxeo y distintas lesiones pueden causar DGHA o múltiples carencias adenohipofisarias. Algunas series de pacientes con DGH han indicado una mayor incidencia de traumatismos en el nacimiento, como partos en presentación podálica, uso extenso de fórceps, parto prolongado o brusco. Aunque el DGH puede ser consecuencia de un parto difícil o hipoxemia perinatal, se asocia con más frecuencia con alteraciones del desarrollo (comentadas previamente) o traumatismo craneal en etapas posteriores de la vida. En una serie de

22 adolescentes y adultos con traumatismo craneal, casi el 40% tenía cierto grado de insuficiencia hipofisaria.⁴¹¹⁻⁴¹³

Enanismo psicossocial. Una forma extrema de crecimiento insuficiente recibe el nombre de *enanismo psicossocial* o *enanismo por privación emocional*.⁴¹⁴⁻⁴¹⁷ El origen de la mayoría de los casos de crecimiento insuficiente puede identificarse en un mal entorno del domicilio y capacidades parentales inadecuadas, con mayor ganancia de peso y crecimiento al retirar al lactante del hogar disfuncional. No obstante, se ha descrito que algunos niños muestran manifestaciones conductuales raras más allá de las presentes en el lactante con crecimiento insuficiente típico, en concreto hábitos de comida y bebida extravagantes, como beber del inodoro, retracción social y lenguaje primitivo.⁴¹⁴ La hiperfagia y las anomalías de la producción de GH podrían estar asociadas.⁴¹⁵ La secreción de GH es baja en respuesta a estímulos farmacológicos pero retorna a la normalidad tras sacar al niño de su casa. Al mismo tiempo, los hábitos de alimentación y conductuales volvieron a la normalidad y se produjo un período de crecimiento compensador. Una evaluación minuciosa de la secreción de GH endógena puso de manifiesto la reversión de la insuficiencia de GH en 3 semanas, incluido el aumento de la amplitud del pulso de GH y un incremento variable de la frecuencia de los pulsos.⁴¹⁵ La reversibilidad de los defectos de secreción de GH y el posterior aumento del crecimiento en el contexto de los hallazgos clínicos descritos previamente confirman el diagnóstico de enanismo psicossocial.⁴¹⁵

Aún no se han aclarado los mecanismos neuroendocrinos implicados en el enanismo psicossocial. La secreción de GH es anómala y las concentraciones de ACTH y TSH también pueden estar bajas; algunos pacientes muestran concentraciones plasmáticas de cortisol elevadas. Incluso ante una secreción de GH reducida, el tratamiento con GH no suele ser útil hasta que no mejora la situación psicossocial. La corrección de las causas ambientales de la insuficiencia del crecimiento es obligatoria y a menudo se asocia con un crecimiento sustancial. En nuestra experiencia, aunque la disfunción psicossocial es una causa frecuente de crecimiento insuficiente en la lactancia, el conjunto de conductas extravagantes descrito en el enanismo psicossocial es excepcional.

El hecho de que la producción de GH esté alterada en adultos con varios trastornos psiquiátricos y las aberraciones del crecimiento del DGH funcional junto con el enanismo psicossocial indican que los niños con problemas emocionales podrían tener alteraciones de la secreción de GH y del crecimiento.⁴¹⁶ Sin duda, la depresión en los niños, al igual que en los adultos, es capaz de reducir la producción de GH,⁴¹⁷ y en las niñas los trastornos de ansiedad predicen una pérdida de talla discreta de adultas.⁴¹⁶

Adenohipófisis

Como mencionamos previamente, muchos de los procesos de enfermedad que alteran la regulación hipotalámica de la secreción de GH también dañan la función hipofisaria. Otro grupo de anomalías afectan específicamente al desarrollo y la función somatotropa de la hipófisis.

Trastornos congénitos. Hasta el 3-30% de los pacientes con DGH tienen un progenitor, hermano o hijo afectado.⁴¹⁸ Los errores innatos de los genes de factores de transcripción nucleares que afectan al desarrollo hipotalámico-hipofisario, receptor de GHRH o el gen de GH son causa de DGH y déficit de IGF.

Déficit combinado de hormonas hipofisarias. Durante el desarrollo hipofisario se expresa una serie de factores de transcripción en una secuencia temporal y contexto espacial específicos. El resultado de la diferenciación y proliferación celular es una adenohipófisis madura con cinco tipos celulares distintos.³⁵²

PITX2. *PITX2* (también conocido como *RIEG*) es un miembro de la familia de factores de transcripción *homeobox* similar al gen *bicoid* estrechamente relacionado con los genes *OTX* de mamífero expresados en el encéfalo rostral durante el desarrollo; es necesario en muchas fases del desarrollo hipofisario.³⁵² Los estudios han mostrado que la activa-

ción de la vía de señalización de WNT o la activación constitutiva de β -catenina pueden inducir la expresión de *PITX2*. Posteriormente, los inhibidores proteicos de STAT activada (PIAS) modulan la expresión de *PITX2*.⁴¹⁹ *PITX2* se expresa en corticótrofos, gonadótropos, somatótropos y lactótrofos, pero no en corticótrofos.⁴²⁰

PITX2 actúa activando los promotores de genes diana de hormonas hipofisarias.^{421,422} La pérdida homocigótica de este gen resulta en muerte embrionaria precoz con grave afectación del desarrollo hipofisario.^{423,426} Se cree que esto está relacionado con el control de los genes reguladores del ciclo celular por parte de *PITX2*.^{427,428} Además, la falta de *PITX2* también resulta en muerte celular excesiva durante el desarrollo hipofisario precoz, lo que apunta a su participación en la supervivencia celular.⁴²⁹ Una línea de ratones que expresaba un alelo hipomorfo de *Pitx2* aportó indicios de que el grado de hipoplasia hipofisaria y diferenciación celular es proporcional a la cuantía reducida de *Pitx*.^{426,430} En este modelo, el linaje gonadótropo era el afectado principalmente y los números de células somatótropas y tirótropas diferenciadas estaban reducidos, pero la población corticótropa no se vio afectada.⁴³⁰

En un modelo de sobreexpresión de *Pitx2*, la población gonadótropa era mayor, probablemente por la implicación de *Pitx2* en la expresión de los factores de transcripción específicos de gonadótropos GATA2, EGR1 y NR5A1 (SF1).⁴²⁹ Se han descrito mutaciones de *PITX2* en pacientes diagnosticados de síndrome de Rieger, un trastorno autosómico dominante con manifestaciones variables que incluyen anomalías de la cámara anterior del ojo, hipoplasia dental, ombligo protuberante, retraso mental y anomalías hipofisarias. Además, PHX2 se ha asociado con señalización izquierda-derecha, odontogenia, desarrollo del corazón y fibrilación auricular.⁴³¹⁻⁴³³ Se han descrito mutaciones de *PITX2*, localizadas en el homeodominio responsable de la unión al ADN, y varias de esas mutaciones muestran pérdida de la capacidad de unión al ADN.⁴³⁴ Se ha encontrado que una mutación heterocigótica que cambia la lisina de la posición 50 por ácido glutámico en el homeodominio imparte un efecto negativo dominante que da lugar a un fenotipo grave.⁴³⁵

SOX2. Las mutaciones heterocigóticas en *SOX2* (caja 2 de la región determinante del sexo Y) se han asociado con anomalías oculares (anoftalmía, microftalmía y coloboma) e insuficiencia hipofisaria caracterizada por hipoplasia de la adenohipofisis y carencias de GH y gonadotropinas. Se han identificado numerosas mutaciones sin sentido, de sentido erróneo y con desplazamiento del marco de lectura, así como deleciones cromosómicas de *SOX2*, resultantes en la expresión de proteínas *SOX2* con alteraciones de su función.³⁵²

LHX3. *LHX3* es un miembro de la familia de factores de transcripción de proteínas de homeodominio de tipo LIM que presentan dos dominios LIM en su extremo aminoterminal (N-terminal) y un homeodominio de localización central necesario para la interacción con elementos específicos del ADN en los genes diana. Durante el desarrollo se observa expresión de *LHX3* en el lóbulo anterior e intermedio de la hipófisis, médula espinal y bulbo, que persiste en la hipófisis adulta.⁴³⁶ Los modelos en ratones con alteración dirigida de *Lhx3*, ratones transgénicos *reporter* y mutantes de *LHX3*⁴³⁷ muestran depleción de tirótropos, gonadótropos y somatótropos, lo que indica que *Lhx3* es importante para la especificación y proliferación celular.⁴³⁸ Se han identificado tres isoformas de *LHX3* en humanos: *LHX3a*, *LHX3b* y *M2-LHX3*.⁴³⁹ De estas, *LHX3a* muestra la máxima capacidad de activar los promotores de genes hipofisarios. *LHX3* interacciona con componentes del inhibidor de histona-acetiltransferasa (INHAT) para modular la estructura de la cromatina.⁴⁴⁰ Los pacientes con mutaciones de *LHX3* descritas tienen carencias de GH, PRL, TSH y gonadotropinas, así como una morfología hipofisaria anómala junto con la columna cervical rígida que limita la rotación de la cabeza.⁴⁴¹⁻⁴⁴³ Otros síntomas asociados incluyen pérdida de audición y déficit de ACTH.

Las mutaciones de *LHX3* son una causa infrecuente de insuficiencia hipofisaria comunicada, y un estudio señaló que la incidencia

de mutaciones homocigóticas de *LHX3* en pacientes estudiados por DCHH era del 2,2%.⁴⁴⁴ Las mutaciones de *LHX3* mostraron una frecuencia muy baja en el cribado genético (0,3% en casos esporádicos y 11,1% en casos familiares). Los dos condados más septentrionales de Suecia muestran una prevalencia de mutaciones inesperadamente alta, con una frecuencia de portadores estimada en 1 de cada 50, en individuos en principio no emparentados, lo que se explica probablemente por un antepasado común del siglo XVII. Se han descrito y caracterizado algunas otras mutaciones distintas de *LHX3* en pacientes con DCHH que seguían una herencia autosómica recesiva.^{441,442,444-448}

LHX4. *LHX4* es otra proteína de homeodominio LIM con homología a *LHX3*, y también se expresa en el encéfalo en desarrollo, incluidas corteza, hipófisis y médula espinal.⁴⁴⁹ Contiene dos dominios LIM en su extremo N y un homeodominio de unión a ADN.

A pesar de las similitudes en la estructura de la proteína, la función de *LHX4* en el desarrollo es diferente de la de *LHX3*, como pone de manifiesto la delección dirigida de genes, individuales y combinados, en ratones. Los modelos murinos con delección dirigida de *Lhx4* forman una bolsa de Rathke definitiva que se detiene y resulta en una hipófisis hipoplásica. A diferencia de los genes carentes del gen *Lhx3*, los ratones *Lhx4*^{-/-} contienen los cinco tipos celulares diferenciados.^{450,451} La expresión de *Lhx3* está alterada en los ratones carentes de *Lhx4*, lo que indica que este último es necesario para la supervivencia de las células, expansión de la bolsa y diferenciación de los linajes celulares específicos de la hipófisis. Dado que una expresión apropiada de *Lhx4* es también crucial para el desarrollo normal de otros órganos, como los pulmones, los ratones *Lhx4*^{-/-} mueren poco después de nacer debido a insuficiencia pulmonar, mientras que los heterocigóticos parecen normales.

Varios trabajos han descrito pacientes con DCHH que presentaban hipoplasia de la hipófisis y mutaciones de *LHX4*.^{436,452,453} Se ha demostrado que estas mutaciones heterocigóticas resultan en proteínas que no son capaces de unirse al ADN y activar la expresión de genes hipofisarios.⁴⁵⁴ Otros estudios han puesto de manifiesto una relación funcional entre *POU1F1* y *LHX4* en la regulación de la expresión de *POU1F1* en tipos celulares específicos de la hipófisis.⁴⁵⁵ Además, varios estudios han indicado que *LHX4* y *PROP1* tienen funciones superpuestas en el desarrollo hipofisario.⁴⁵⁰ Por último, además de las carencias de hormonas hipofisarias, las mutaciones de *LHX4* se han visto implicadas en anomalías estructurales; se han descrito hallazgos anómalos en la RM de pacientes con una mutación de *LHX4*, incluidos adenohipofisis hipoplásica, lóbulo posterior ectópico, silla turca mal desarrollada y malformación de Chiari.⁴⁵⁶ En los nueve casos descritos en la bibliografía hasta la fecha existen grandes variabilidades interfamiliares e intrafamiliares.^{454,457-459} Recientemente se ha documentado una nueva mutación recesiva (pT126M), que está asociada a una forma letal de hipopituitarismo congénito. Sin embargo, el ensayo funcional no consiguió mostrar diferencias entre los tipos *LHX4* mutantes y naturales, lo cual dificulta relacionar la mutación con patología.⁴⁶⁰

SIX6. *SIX6* es un miembro de la familia de genes *homeobox SIX/sine oculis* que se expresa en retina, nervio óptico, hipotálamo e hipófisis.⁴⁶¹ Los estudios de expresión en ratones de la familia *TCF/LEF* de factores de transcripción durante el desarrollo hipofisario demostraron que *Six6* participa en la proliferación celular durante la formación inicial de la bolsa de Rathke.⁴⁶² También se ha puesto de manifiesto de *SIX6* interacciona con la familia *Groucho* de represores de la transcripción.^{463,464} Los ratones que carecen de *SIX6* son infértiles.⁴⁶⁵ Este gen ha sido localizado en el cromosoma 14q22-23, y los pacientes con deleciones de esta región cromosómica presentan anoftalmía bilateral y anomalías hipofisarias.^{466,467} Se demostró que los pacientes con anoftalmía/microftalmía tenían varios polimorfismos frecuentes de *Six6* y una posible mutación de sentido erróneo causal.⁴⁶¹ Una descripción de caso señaló la insuficiencia haploide de *SIX6* como la responsable del desarrollo alterado de hipófisis y ojos. A pesar de su relevancia en

el desarrollo inicial, son necesarios más estudios para determinar si en los pacientes con déficit de hormonas hipofisarias están presentes mutaciones de *SIX6*.

ISL1. ISL1 es un miembro de la familia de factores de transcripción de homeodominio LIM, que se caracterizan por dos dominios LIM ricos en cisteína/histidina repetidos en tándem y participan en interacciones entre proteínas. Se ha demostrado que ISL1 es un regulador transcripcional de LHX3.⁴⁶⁸ Su expresión está restringida a las células que expresarán en la hipófisis el gen de la subunidad α de la hormona glucoproteína (α GSU).^{469,470} La pérdida homocigótica de *Isl1* en ratones resulta en la detención del desarrollo sin formación de la bolsa.⁴⁷¹ Hasta la fecha no se han identificado mutaciones de *ISL1* en humanos.

PROP1. También se ha encontrado que resultan en DCHH las mutaciones de *PROP1*, un factor de transcripción de homeodominio similar al emparejado restringido a la adenohipofisis durante el desarrollo.⁴⁷² La mutación de este gen es la responsable de una forma de enanismo hipofisario murino conocido como ratón Ames.⁴⁷³ La hipófisis parece estar agrandada en ratones con mutaciones de *Prop1*, aunque el mecanismo no está claro.⁴⁷³⁻⁴⁷⁶ En último término, una reducción de la proliferación y la apoptosis resultan en hipoplasia hipofisaria, similar a la observada en humanos.^{402,450,474-478} El paso de represión de expresión de genes diana por parte de HESX1 a activación por *PROP1* es importante para el desarrollo de los linajes de *POU1F1* (GH, PRL y TSH) y gonadótropos.^{366,476,479} Se ha demostrado que *PROP1* y β -catenina forman un complejo que reprime la expresión de *Hesx1* y activa al mismo tiempo la de *Pou1f1*.⁴⁸⁰ *PROP1* se une a una secuencia palíndromo TAAT como dímero para poner en marcha la expresión de genes diana.^{481,482} El déficit de gonadotropinas en el enano Ames sigue sin explicación, aunque el tratamiento con tiroxina (T₄) o GH (o ambas) reponía la fertilidad en algunos ratones macho y restablecía la maduración sexual, aunque no la fertilidad, a las hembras.^{483,484}

Las mutaciones de *PROP1* en humanos resultan en carencias de GH, PRL y TSH, aunque se ha descrito la insuficiencia de todos los linajes celulares, gonadótropos y corticótropos incluidos.⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷ La caracterización de mutaciones de *PROP1* es compleja porque los fenotipos son variables y dinámicos y es posible que los déficit hormonales se desarrollen a lo largo del tiempo incluso en pacientes con trasfondos genéticos similares.^{485,488,489} Las anomalías de gonadotropinas son especialmente variables, ya que cerca del 30% de los pacientes tiene una pubertad espontánea, menarquia incluida, antes de desarrollar finalmente hipogonadismo hipogonadotrópico.^{485,490} También se ha encontrado un crecimiento aparentemente normal sin GH en un niño con déficit de *PROP1*.^{491,492} La carencia de ACTH puede aparecer en la cuarta o quinta década de la vida.⁴⁹³ Se ha descrito una variabilidad notable en el tamaño de la hipófisis, con glándulas muy grandes, posiblemente a expensas del lóbulo intermedio,⁴⁹⁴ que producen una señal hiperintensa en T1 ocasionalmente revelada en la RM.^{486,495,496} Es posible que estas glándulas involucionen, dejando una gran silla turca vacía en pacientes con insuficiencia adenohipofisaria completa, déficit de ACTH incluido.⁴⁹⁷⁻⁴⁹⁹

Se han identificado muchas anomalías de *PROP1* (cromosoma 5q35, OMIM 601538), incluidas mutaciones de sentido erróneo, con desplazamiento del marco de lectura y del procesamiento. Una repetición GA en el exón 2 (295-CGA-GAG-AGT-303) ha sido considerada un «punto caliente» de *PROP1*; cualquier combinación de una deleción GA o AG en esta región de repetición resulta en un desplazamiento del marco de lectura en la secuencia codificadora y el fin prematuro en el codón 109.^{490,500} De las lesiones homocigóticas en otros puntos del exón 2 que afectan a los codones 73, 88 y 149 resultan anomalías parecidas.^{490,500} Se detectó heterocigosidad compuesta para dos mutaciones en el 36% de los niños de cuatro familias; dos deleciones frecuentes distintas resultaban en un codón de fin en la posición 198.⁵⁰¹ Cabe anticipar que estas mutaciones resulten en la pérdida de los dominios de unión al ADN y de transactivación C-terminal de *PROP1*. Se

ha demostrado que algunas mutaciones de sentido erróneo retienen cierta actividad parcial.^{486,487,502} Dos mutaciones en el dominio de transactivación, no en el de unión al ADN (W194 X Prop1, S156 insTProp1) demostraron afectar de forma distinta a la unión al ADN y a la transactivación.⁵⁰³

Hasta la fecha, las mutaciones de *PROP1* representan la causa genética más conocida de DCHH en casos esporádicos (6,7%) y familiares (48,5%), con una frecuencia global de mutación del 11%, considerando todos los pacientes. Una evaluación de 73 personas (36 familias) diagnosticadas de DCHH por Deladoey et al. identificó a 35 pacientes con defectos del gen *PROP1*, incluidas tres mutaciones de sentido erróneo distintas, dos con desplazamiento del marco de lectura, y una del lugar de procesamiento. En 12 de las 36 familias no relacionadas los defectos se localizaron en la región nt296 a nt302, indicando un posible punto caliente para las mutaciones de *PROP1* en el DCHH.⁴⁹⁰ Aunque las mutaciones de *PROP1* parecen ser infrecuentes en casos esporádicos, su prevalencia alcanza el 29,5% en los casos familiares de DCHH, como señalan Turton et al.^{391,504} La tasa de mutaciones varía considerablemente entre las distintas áreas geográficas: mientras las cohortes europeas occidentales, estadounidenses, australianas y japonesas presentaban una prevalencia de mutaciones inferior al 1%, las rusas y de Europa Oriental mostraban una frecuencia muy superior, hasta del 64,8% en la población lituana. Dos variantes, en concreto c.301_302delAG y c.150delA, son las mutaciones más habituales presentes en *PROP1* y constituyen más del 90% de los alelos mutados en las cohortes europeas orientales. Recientemente, Dusatkova et al.⁵⁰⁵ genotiparon 21 SNP de flaqueo de una región de 9,6 Mb en torno a *PROP1* y mostraron un origen ancestral para las dos variantes que son transportadas en haplotipos que se extienden 0,2e0,3 Mb, lo que revela que las variantes *PROP1* más frecuentes no son puntos calientes de mutación como se suponía anteriormente, sino variantes fundadoras.^{375,488,501,506-511}

No parece existir una correlación sólida entre fenotipo y genotipo.⁴⁹⁰ Nyström et al. describieron mutaciones heterocigóticas compuestas del gen *PROP1* en gemelos con insuficiencia hipofisaria y déficit tardío de ACTH.⁵¹²

POU1F1. El gen *POU1F1* (cromosoma 3p11, OMIM 173110) codifica Pit1, un miembro de una gran familia de factores de transcripción denominada proteínas de dominio POU responsable de la transcripción específica de la hipófisis de los genes de GH, PRL, TSH y el receptor de GHRH.^{59,513-515} Pit1, una proteína de 290 aminoácidos, contiene dos dominios, el específico de POU y POU-homeo; ambos son necesarios para la unión al ADN y activación de los genes de GH y PRL y para la regulación de los genes de PRL, TSH- β y *POU1F1*.⁵¹⁶ Su expresión está limitada a la adenohipofisis y controla la diferenciación, proliferación y supervivencia de somatotropos, lactótropos y tirótropos.^{418,515-517} Pit1 regula sus genes diana uniéndose a elementos de respuesta y reclutando proteínas coactivadoras, como la proteína de unión (CBP) de la proteína de unión a elementos de respuesta de AMPc (CREB).⁵¹⁸ Se usaron análisis de expresión génica en micromatrices combinados con inmunoprecipitación de cromatina (CHIP) para detectar las dianas de *POU1F1*.⁵¹⁹

Los primeros modelos descritos con déficit de GH, PRL y TSH asociados a mutaciones o reordenamientos del gen *Pit1* fueron dos murinos: los ratones enanos Snell (dw/dwS) y Jackson (dw/dwJ).^{520,521} En todo el mundo se han encontrado muchas mutaciones distintas del gen *POU1F1* en familias con DGH y déficit de PRL y defectos variables en la expresión de TSH.⁵²²⁻⁵²⁵ Estas mutaciones se transmiten como rasgos autosómicos dominantes o recesivos y causan carencias variables de hormonas peptídicas con o sin hipoplasia de la adenohipofisis.⁵²²⁻⁵²⁸

La mutación más frecuente, presente en aproximadamente el 30% de los pacientes con una mutación de *POU1F1*, es una sustitución R271W que afecta al homeodominio POU; codifica una proteína

mutada que se une normalmente al ADN y actúa como inhibidor dominante de la transcripción.⁵²⁸⁻⁵³¹ Se demostró la transmisión vertical de la mutación R271W, subrayando la importancia del abordaje diagnóstico y terapéutico en la gestación.⁵³² Los datos de un paciente con la mutación R271W indican que Pit1 podría participar en la supervivencia celular.⁵³¹ Ciertamente, la mutación se usó para marcar la proliferación celular en sistemas de modelos tumorales. En un paciente diagnosticado de DGH, junto con disregulación de PRL y TSH, se reseñó una mutación de ácido glutámico por lisina en el codón 216 (K216E).⁵¹⁶ Esta Pit1 mutada se une al ADN y no parece inhibir la activación basal de los genes de GH y PRL; sin embargo, es incapaz de dar soporte a la inducción de la expresión génica de *POU1F1* por parte del ácido retinoico. Otro trabajo indicó que el reclutamiento de CBP (p300) y la dimerización de Pit1 son necesarios para la activación de los genes diana, y que la interrupción de este proceso podría explicar la patogenia del DCHH.⁵³³ Todas las mutaciones descritas afectan a la unión al ADN, dimerización o transactivación de genes diana de *POU1F1*.^{524,525,528,534-542}

Existe variabilidad fenotípica en los pacientes con genotipos aparentemente similares. No parece haber carencias de ACTH o gonadotropinas, como sí sucede a menudo en los defectos de *PROPI*,⁵⁰⁴ pero se ha descrito que la adrenaquia está demorada o no se produce en pacientes con mutación de *POU1F1*.⁵⁴³ Se han identificado anticuerpos circulantes contra Pit1 responsables de una insuficiencia hipofisaria similar a la causada por mutaciones.⁵⁴⁴ De los casos esporádicos de DCHH, se determinó que el 1,6% tenían mutaciones de *POU1F1* sin diferencias significativas entre poblaciones. En casos familiares se ha detectado una frecuencia superior de mutaciones de *POU1F1* (21,6%).³⁷⁵

ARNT2

En seis miembros de una familia consanguínea con DCHH y microcefalia se encontró una mutación con desplazamiento del marco de lectura homocigótica (c1373_1374dupTC) en el translocador nuclear del receptor de hidrocarburos arilo 2 (ARNT2).⁵⁴⁵

GRP161

Recientemente se identificó una mutación homocigótica de GRP161, que codifica el receptor acoplado a la proteína G huérfana 161, en una familia con DCHH e interrupción del tallo hipofisario.⁵⁴⁶

Déficit de hormona del crecimiento aislado. Se calcula que la incidencia de DGHA es de 1 por 3.480-10.000 nacidos vivos.^{86,547-549} En la mayoría de los niños con DGHA no es posible identificar una causa, y este grupo se considera a menudo como DGH idiopático. Sin embargo, cada vez es más obvio que en algunos casos de DGH hay defectos genéticos. Se ha estimado que las mutaciones en GH y en los genes receptores de hormona del crecimiento pueden detectarse hasta en el 34% de los casos familiares de DGHA. Los pacientes con DGH pueden desarrollar carencias de otras hormonas de la adenohipofisis.⁵⁵⁰ Se han descrito cuatro formas de DGHA (v. tabla 25.2).⁵⁵¹ El sistema de clasificación se basa en las características clínicas, patrones de herencia y secreción de GH, pero no necesariamente en la causa de la enfermedad. La revisión más reciente del DGHA es la de Alatzoglou et al.⁵⁵²

El gen que codifica GH (*GHI*) está situado en el cromosoma 17q23 en un grupo de cinco genes altamente homólogos, que incluyen dos genes de somatomotropina coriónica *CHS1* y *CHS2*, el gen de la hormona del crecimiento de expresión placentaria *GH2* y un pseudogén, *CSHP1*. *GHI* y *GH2* se diferencian en el patrón de procesamiento alternativo del ARNm: *GHI* genera proteínas de 20 y 22 kDa (con aproximadamente la misma bioactividad) mientras que *GH2* da lugar a una proteína que se diferencia de *GHI* en 13 aminoácidos.

La isoforma de 22 kDa incluye los cinco exones con la actividad biológica completa de GH. Un lugar de procesamiento en marco de lectura críptico en el exón 3 da lugar a transcritos procesados alternativos que carecen de las primeras 45 pb de exón 3 y producen un péptido de 20 kDa que carece del aa 32-46.⁹⁴ La forma de 17,5

kDa procede del salto completo del exón 3 carente del aa 32-71 que representa el 1-5% de los transcritos de *GHI* totales. Se han detectado dos isoformas que carecen de exones 3 y 4 que codifican un péptido de 11,3 kDa y exones 2 a 4 que codifican un péptido de 7,4 kDa.⁵⁵³⁻⁵⁵⁹

DGHA de tipo I. El DGHA de tipo IA procede principalmente a delecciones grandes, con raras mutaciones con desplazamiento del marco de lectura y sin sentido del gen *GHI* que previene la síntesis o la secreción de la hormona.^{552,560} El DGHA IA se hereda como un rasgo autosómico recesivo, y los sujetos afectados presentan DGH congénito profundo, que incluye hipoglucemia en la lactancia y enanismo acusado a los 6 meses de vida.⁵⁶¹ Se ha referido que aproximadamente el 10-15% de los sujetos con una talla inferior a 4,5 IDE y DGHA grave son portadores de delecciones del gen *GHI*; no obstante, entre los estudios existen criterios de selección geográficos y de pacientes. También se han encontrado mutaciones de *GHI* con desplazamiento del marco de lectura y sin sentido en sujetos con el fenotipo de DGHA IA.⁵⁶¹

Como no se produce GH ni siquiera en la vida fetal, los pacientes tienen intolerancia inmunitaria a esta hormona y desarrollan típicamente anticuerpos anti-GH cuando se les administra GH, ya sea derivada de la hipófisis o procedente del ADN recombinante. Cuando los anticuerpos impiden que los pacientes respondan a la GH, el DGHA IA puede considerarse un tipo de insensibilidad a la GH, y esos pacientes son candidatos al tratamiento con IGF-1.^{554,561-563}

La forma menos grave de DGH autosómico recesivo, llamado DGHA de tipo IB, también puede resultar de mutaciones o reordenaciones del gen *GHI* que causan la producción de una molécula de GH aberrante que conserva cierta función o al menos genera tolerancia inmunitaria. La variabilidad fenotípica es mayor que en el DGHA IA.^{551,552} Estos pacientes suelen responder al tratamiento con GH exógena sin producir anticuerpos. La frecuencia tan baja (1,7%) de mutaciones del gen *GHI* en el DGHA de tipo IB familiar apunta a la importancia de estudiar la región promotora del gen *GHI* en pacientes con DGH inexplicado.⁵⁶⁴

Las mutaciones de *GHRHR* también se clasifican como DGHA de tipo IB. Se ha identificado una mutación del gen de *Ghrhr* en su dominio de unión al ligando en el ratón *little (lit/lit)*⁵⁶⁵ y resulta en enanismo y un número reducido de somatotropos.^{515,556,566} En este modelo, la masa somatotropa fetal es normal, y la hipoplasia solo es evidente en la etapa posnatal.^{515,517,556,566} Esos datos indican que el *GHRH* no es un factor esencial para la diferenciación fetal de los somatotropos y que persisten células independientes de *GHRH*, o bien la mutación no causa una pérdida total de la función del *GHRH*.⁵⁶⁷⁻⁵⁶⁹

Wajnrajch et al. describieron los primeros casos humanos de una mutación en el gen *GHRHR* en dos primos de una familia india musulmana consanguínea con déficit de IGF e insuficiencia del crecimiento grave.⁵⁷⁰ El defecto génico, una mutación sin sentido que introducía un codón de parada en la posición 72 (E72X), resultaba en una proteína *GHRHR* notablemente más corta que carecía de las regiones transmembrana y el lugar de unión a la proteína G. Los niños afectados presentaban niveles indetectables de liberación de GH en las pruebas de provocación habituales y tras la administración de *GHRH* exógena, pero respondían al tratamiento con GH. Esta misma mutación fue identificada también en una familia tamil de Sri Lanka,⁵⁷¹ un grupo consanguíneo en Pakistán («enanismo de Sindh»),^{572,573} y en 17 pacientes de una familia musulmana y cuatro familias hindúes en India occidental.⁵⁷⁴ La familia más grande en la que se identificó una mutación de *GHRHR* fue un grupo brasileño con una mutación homocigótica en el procesamiento donante (A en vez de G en la posición +1) del exón 1.⁸⁶ Esta mutación altera el consenso GT, altamente conservado, del lugar de procesamiento donante de 50, generando un *GHRHR* truncado.^{575,576}

Una mutación de sentido erróneo de *GHRHR* en el exón 11 (R357C) fue descrita en dos familias árabes israelíes consanguíneas.⁵⁷⁷

Los pacientes de todos los grupos presentaron insuficiencia del crecimiento precoz con talla baja (de $-4,5$ a $-8,6$ DE), voz aguda y mayor acumulación de grasa abdominal.^{572,576} Como era de esperar, todos los pacientes tenían concentraciones séricas de GH indetectables o muy reducidas ante la provocación de GH, así como otras muy bajas de IGF-1, IGFBP3 y ALS.⁵⁷⁶ Los adultos manifiestan un perfil de riesgo cardiovascular desfavorable, con concentraciones elevadas de colesterol total y ligado a lipoproteínas de baja densidad, proteína C reactiva aumentada, presión arterial alta y obesidad abdominal. No obstante, un estudio muy desconcertante no encontró indicios de aterosclerosis ni isquemia de miocardio prematuras en estos pacientes con mutaciones de *GHRHR*.⁵⁷⁸ Los pacientes responden bien a la GH exógena sin formar anticuerpos. Es posible que los heterocigóticos tengan una merma mínima de la talla y pueden mostrar carencias bioquímicas moderadas del eje GH/IGF.⁵⁷² A pesar del extenso estudio, la distancia geográfica y diferencias étnicas entre estos grupos de pacientes no apuntan a ningún contacto reciente (> 200 años) entre las familias del subcontinente indio. En el momento actual, la explicación probable de las cuatro familias es un «efecto fundador» o una mutación única en cada grupo seguida de propagación dentro de un grupo de genes geográficamente aislado.⁸⁶ En un análisis de 30 familias con DGHA de tipo IB, Salvatori et al.⁵⁷⁹ encontraron nuevas mutaciones de sentido erróneo en los dominios transmembrana e intracelulares de *GHRHR* en tres familias (10%) con dos miembros afectados en cada una. Los experimentos de transfección indicaron una expresión celular normal de estos receptores mutados. Corazzini y Salvatori⁵⁸⁰ han revisado recientemente las mutaciones de *GHRH*.

Se comunicó una reciente mutación dominante con penetración incompleta debido a una sustitución con sentido erróneo (Val10Gly) en el péptido señal en tres pacientes no emparentados, que produjo un defecto en el procesamiento de receptores y translocación en la superficie celular.

La mayoría de las mutaciones de *GHRHR* referidas tienen lugar en familias consanguíneas, y, de estas, una minoría de los afectados son heterocigóticos compuestos. En un grupo de 65 niños con DGHA IB, el gen del receptor de *GHRH* (*GHRHR*) era normal en dominios que codificaban la región extracelular,⁵⁸¹ pero se encontraron mutaciones en los dominios génicos transmembrana e intracelular en el 10% de las familias con DGHA IB.^{86,556,577,579,582-587}

DGHA de tipo II. El DGHA de tipo II se hereda como rasgo autosómico dominante. La causa más frecuente parecen ser mutaciones que inactivan el lugar donante de procesamiento 5' del intrón 3 del gen *GHI*, que contiene múltiples potenciadores de procesamiento de acción en *cis* en el exón y el intrón requeridos para activar lugares de procesamiento canónicos de los intrones 2 y 3 y silenciar los lugares crípticos. El salto del exón 3 produce una isoforma GH mutante de 17,5 kDa, que, según se ha demostrado, actúa de una forma negativa dominante para suprimir la acumulación intracelular y la secreción de GH natural.^{565,588,589} En pacientes con mutaciones de sentido erróneo de los exones 4 o 5, la presentación clínica es bastante variable, con ciertos indicios de reversibilidad de la alteración del almacenamiento intracelular de GH y secreción mediante el tratamiento con GH.⁵⁹⁰ Mullis et al.⁵⁹¹ estudiaron a 57 personas de 19 familias y encontraron que los pacientes con DGHA de tipo II no solo tienen un fenotipo variable en lo que respecta al inicio, gravedad y progresión del DGH, sino que también pueden presentar carencias de ACTH o TSH de inicio más tardío e hipoplasia hipofisaria. Una evaluación extensa de las mutaciones del gen *GHI* en niños bajos con y sin DGH reveló un número sustancial de mutaciones heterocigóticas.⁵⁹¹ Estudios recientes que caracterizan el mecanismo de los defectos de secreción de GH y la expresión aumentada de la isoforma de 17,5 kDa podrían conducir a nuevas terapias moleculares.⁵⁹²

DGHA de tipo III. El DGHA de tipo III, transmitido como rasgo ligado al cromosoma X con hipogammaglobulinemia asociada (XLA),⁵⁹³ aún no ha sido relacionado con una mutación del gen *GHI*. Una gran familia australiana presentaba DGH con un conjunto variable

de carencias hormonales hipofisarias que podrían haber sido causadas por la duplicación de la región Xq25-Xq28.⁵⁹⁴

Se ha comunicado una mutación de procesamiento en el gen *Bruton* tirosina cinasa (*BTK*) en pacientes con XLA y DGHA. Las mutaciones en *BTK*, una tirosina cinasa citoplásmica expresada en linfocitos B y células mieloides, se han identificado también en varios pacientes con XLA, pero sin DGHA.

SOX3. Las mutaciones en *SOX3*, un miembro de la familia *SOX* (caja de grupo de alta movilidad relacionada con *SRY*) de factores de transcripción en Xq27.1, se han encontrado en familias con DGHA y neurohipófisis ectópica, anomalías del cuerpo calloso y discapacidad intelectual.³⁸⁸ Se han comunicado varios pacientes con déficit de GH y fenotipos complejos con duplicaciones en el cromosoma Xq proximal.^{595,596} Es posible encontrar una descripción completa de *SOX3* en el apartado dedicado a la displasia septoóptica anteriormente en este capítulo.

GH bioinactiva. La GH sérica está presente en múltiples formas moleculares, reflejo de las consecuencias del procesamiento alternativo postranscripción o postraducción del ARNm o de la proteína, respectivamente. Se ha planteado que algunas de estas formas tienen defectos en las secuencias de aminoácidos necesarias para la unión de GH a su receptor, y las distintas formas moleculares de GH podrían tener potencias variables en la estimulación del crecimiento esquelético, aunque esto no se ha demostrado aún fehacientemente. Se ha propuesto una talla baja con inmunorreactividad de GH normal y biopotencia reducida,^{597,598} pero las anomalías moleculares han sido caracterizadas en un número relativamente bajo de pacientes, y muchos casos de sospecha de GH bioinactiva no han sido demostrados.^{599,600}

En un niño con talla baja extrema ($-6,1$ DE), una GH mutada causada por una sola mutación heterocigótica con sentido erróneo (arginina por cisteína, codón 77 de *GHI*) se unía con mayor afinidad de lo normal a GHP y GHR, e inhibía la acción de la GH normal. El niño creció más (6 cm/año en vez de 3,9) durante un período de GH exógena en dosis moderadas. Se encontró que el padre tenía la misma anomalía genética pero no expresaba la hormona mutante. En un segundo paciente⁶⁰⁰ con talla marcadamente baja ($-3,6$ DE) una sustitución heterocigótica de glicina por alanina en el exón 4 de GH conducía a la sustitución de glicina por arginina. Esta mutación se localizaba en el lugar 2 de la unión molecular de GH con su receptor, y aparentemente causaba el fracaso de la rotación molecular adecuada del receptor dimerizado y consiguiente reducción de la fosforilación de tirosinas y cascada de procesos intracelulares mediada por GH. La bioactividad determinada en una línea de linfoma de linfocitos B de ratón resultó en torno al 33% de inmunorreactividad.⁶⁰¹ La GH exógena aumentó significativamente la velocidad de crecimiento (de 4,5 a 11 cm/año).

Una sustitución Ile179Met detectada en un niño bajo se caracterizaba por activación normal de *STAT5* pero con un descenso del 50% en la activación de *ERK*.²¹⁷ Este nuevo hallazgo demostró la complejidad de la interacción funcional de GH con su receptor, pero como *STAT5B* es claramente el mediador principal (si no el único) dependiente de GH de la transcripción del gen *IGF-1*, no está clara la implicación de esta mutación. En la evaluación de niños bajos se detectaron seis variantes heterocigóticas de GH con indicios de alteración de la activación de *JAK/STAT*; esto indica que se necesitan más estudios para determinar el mecanismo de interacción entre GH y su receptor.⁶⁰² Como estas variantes se producen en heterocigóticos, las correlaciones entre genotipos y fenotipos no están claras. En uno de los casos más convincentes de GH bioinactiva publicados hasta ahora, Besson et al.⁶⁰³ encontraron una mutación homocigótica con sentido erróneo (G705C) en un niño bajo ($-3,6$ DE) que resultaba en la ausencia de dos puentes disulfuro. Tanto la unión al GHR como la actividad señalizadora de *JAK2/STAT5* estaban muy reducidas.

Algunos pacientes muestran una reducción de la bioactividad (medida por análisis *in vitro* sensibles) pero no de la inmunorreactivi-

dad. La ausencia de mutaciones indica que los responsables podrían ser modificaciones postraduccionales anómalas de GH o bien otros mecanismos periféricos.^{604,605}

Trastornos adquiridos

Craneofaringiomas y otros tumores. Muchos tumores que alteran la función hipotalámica también afectan a la secreción hipofisaria de GH. Además, los *craneofaringiomas* son una causa importante de insuficiencia hipofisaria. Estos tumores nacen de los restos de la bolsa de Rathke, el divertículo del techo de la cavidad oral embrionaria que normalmente origina la adenohipófisis. El diagnóstico y tratamiento del craneofaringioma ha sido revisado recientemente. Este tumor es una malformación congénita presente al nacer que crece gradualmente en los años siguientes. El tumor nace de restos de células pavimentosas en la unión de la adenohipófisis y neurohipófisis, y forma un quiste al aumentar de tamaño; este contiene células degeneradas y puede calcificarse, pero no sufre una transformación maligna. El fluido del quiste abarca desde una consistencia de aceite de motor hasta un líquido brillante lleno de colesterol, y las calcificaciones pueden ser macro o microscópicas. Cerca del 75% de los craneofaringiomas aparecen en la región supraselar; el resto imitan adenomas hipofisarios. Se han encontrado mutaciones de la β -catenina en pacientes con craneofaringiomas adamantinomatosos.⁶⁰⁶

Los craneofaringiomas pueden causar manifestaciones a cualquier edad, desde la lactancia a la edad adulta, pero habitualmente se manifiestan hacia la mitad de la infancia. La presentación más frecuente resulta del aumento de la presión intracraneal y consiste en cefaleas, vómitos y anomalías oculomotoras. Los defectos del campo visual resultan de la compresión del quiasma óptico, y puede haber edema de papila o atrofia óptica. Se han descrito alucinaciones visuales y olfatorias, así como crisis epilépticas y demencia. La mayoría de los niños con craneofaringiomas dan muestras de crecimiento insuficiente en el momento de la presentación, y a menudo se encuentra retrospectivamente que su crecimiento ha sido reducido desde que eran lactantes.⁶⁰⁷ La GH y las gonadotropinas son las hormonas hipofisarias afectadas con más frecuencia en niños y adultos, pero también puede haber déficit de TSH y ACTH, y aparece diabetes insípida en el 25-50% de los pacientes.⁶⁰⁷ Entre el 50 y el 80% de los pacientes tiene anomalías en al menos una hormona de la adenohipófisis al diagnóstico.

La RM identifica los componentes quísticos y sólidos y es posible marcar las relaciones anatómicas para ayudar a planear un abordaje quirúrgico coherente. La intervención quirúrgica vía craneotomía o resección transesfenoidal puede resultar en la resección parcial o casi completa de la lesión. A menudo se usa la radioterapia postoperatoria, especialmente si la resección tumoral fue incompleta. En algunos pacientes, especialmente en los que pasan a ser obesos, es posible que aparezca un síndrome de crecimiento lineal normal sin GH. El síndrome metabólico, con evidencia de insensibilidad a la insulina y aumento del índice de masa corporal (IMC) es frecuente y predictivo de posible morbilidad importante a largo plazo.⁶⁰⁷⁻⁶⁰⁹ Las consecuencias del craneofaringioma en la infancia y adolescencia a más largo plazo son notables, con muchos problemas de calidad de vida que empeoran la insuficiencia hipofisaria. Los pacientes con antecedentes de obesidad hipotalámica asociada con craneofaringiomas sometidos a cirugía encefálica lograron pérdidas de peso mantenidas.

Los adenomas hipofisarios (v. capítulo 9) son infrecuentes en la infancia y adolescencia; representan menos del 5% de los pacientes sometidos a cirugía en grandes centros. Casi dos terceras partes de los tumores presentan tinción inmunohistoquímica para PRL, y un número pequeño, para GH. Los adenomas hipofisarios secretores de GH son sumamente infrecuentes en los jóvenes. Hay una experiencia variable respecto a la naturaleza invasiva de los adenomas hipofisarios, pero la opinión predominante es que son menos agresivos en niños que en adultos. En 56 pacientes de la Mayo Clinic con adenomas no

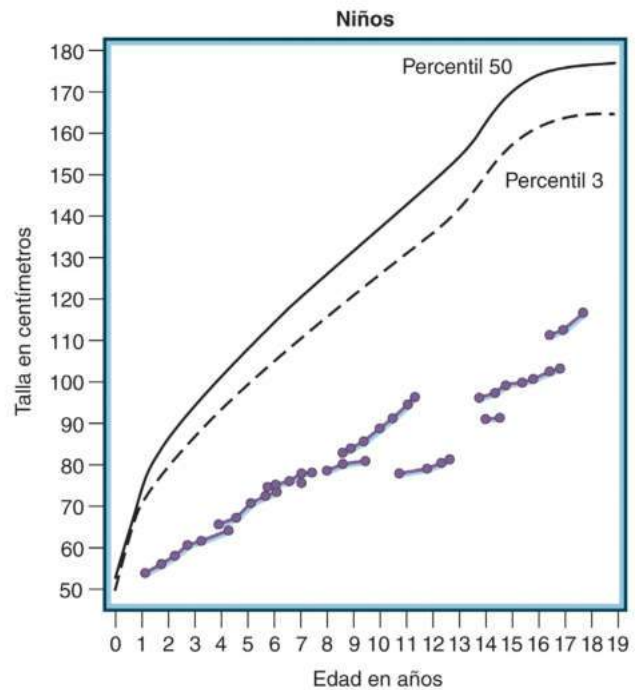
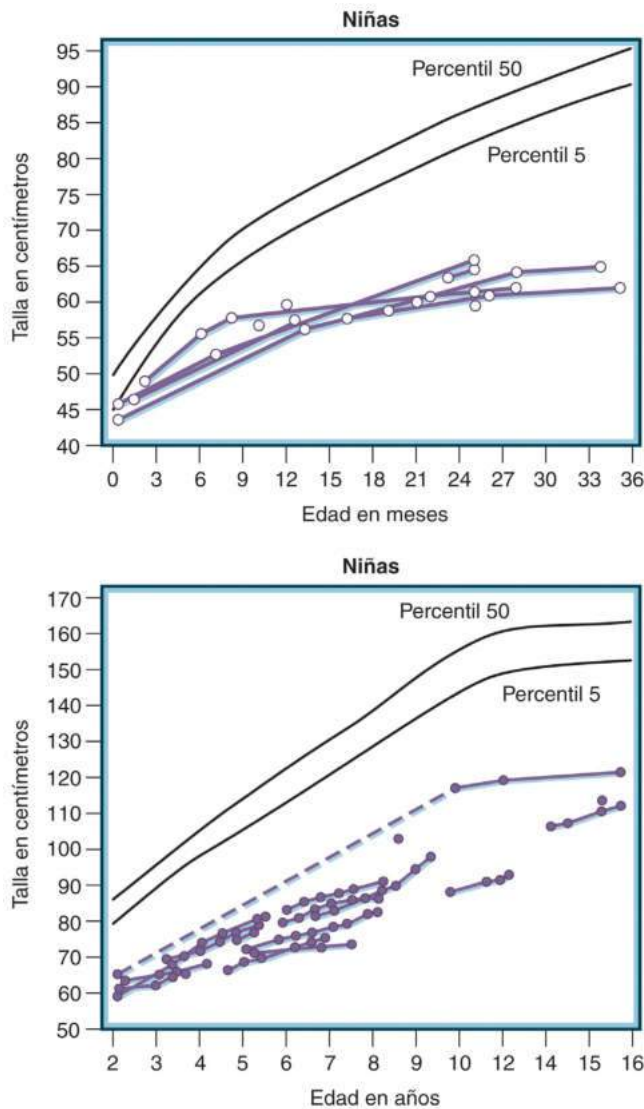
secretores de ACTH resecados por vía transesfenoidal, los macroadenomas eran aproximadamente un tercio más frecuentes que los microadenomas, y los casos en niñas eran 3,3 veces más frecuentes que los de niños. Los pacientes con macroadenoma tenían una incidencia de insuficiencia hipofisaria cercana al 50%, comparada con cero en aquellos con microadenomas; las tasas de curación a largo plazo oscilaban entre el 55 y el 65% para ambos tamaños del tumor. El adenoma hipofisario aislado familiar (AHAF) representa en torno al 2% de los adenomas hipofisarios, y se asocia con mutaciones en el gen de la proteína de interacción con el receptor de arilhidrocarburos (AIP). El gigantismo es una característica en algunos pacientes con somatotropinomas.⁶¹⁰

Histiocitosis X. La proliferación localizada o generalizada de macrófagos mononucleares (histiocitos) caracteriza la histiocitosis de células de Langerhans, un trastorno variable que aparece en pacientes de todas las edades, con una incidencia máxima a los 1-4 años de edad. Los endocrinólogos están más familiarizados con el término de *histiocitosis X*, que comprende tres trastornos relacionados: enfermedad ósea solitaria (granuloma eosinófilo), enfermedad de Hand-Schüller-Christian (enfermedad crónica con diabetes insípida, exoftalmos y múltiples lesiones craneales) e histiocitosis X diseminada (enfermedad de Letterer-Siwe, con afectación visceral generalizada). Estos síndromes se caracterizan por la infiltración y acumulación de células de Langerhans en las áreas afectadas, como cráneo, hipotálamo-tallo hipofisario, SNC y vísceras. Aunque estos trastornos, especialmente la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, se asocian clásicamente con diabetes insípida, cerca del 50-75% de los pacientes en series seleccionadas tienen un crecimiento insuficiente y DGH en el momento de la presentación. Se ha demostrado que la cuantía del espesor del tallo hipofisario se correlaciona con los resultados de riesgo a largo plazo.⁶¹¹ Por el contrario, un registro nacional francés ($n = 589$) encontró DGH en 61 personas, con disfunción endocrina global en 148. En este último grupo, un síndrome neurodegenerativo cambiante (identificado en el 10% de los pacientes con 15 años de seguimiento) parecía asociarse con afectación hipofisaria.⁶¹² Solo el 1% de los niños con histiocitosis de células de Langerhans no seleccionados residentes en Canadá durante un período de 15 años tenía DGH.⁶¹³

Insensibilidad a la hormona del crecimiento

Mutaciones en las proteínas señalizadoras de GHR y ALS. La insensibilidad a la GH, también conocida como *déficit de IGF-1 primario*, comprende distintas enfermedades genéticas caracterizadas por crecimiento insuficiente, concentraciones séricas de GH altas y de IGF-1 muy bajas.⁶¹⁴ Estos hallazgos, descritos por primera vez en hermanos en 1966 por Laron et al.,⁶¹⁵ también se conocen como *síndrome de Laron*. La mayoría de los individuos con un diagnóstico de insensibilidad a la GH clásica provienen de familias de origen mediterráneo o de Oriente Medio. Los miembros de un grupo de Ecuador bien estudiado eran de una población consanguínea de origen mediterráneo.⁶¹⁶

Las características fenotípicas de la insensibilidad a la GH clásica consisten en crecimiento insuficiente evidente al nacer⁶¹⁵ con velocidades de crecimiento posnatal por debajo de lo normal y talla de -4 a -10 DE por debajo de la media (fig. 25.35).⁶¹⁴ Los pacientes también tienen una circunferencia craneal reducida, frente protuberante, proporción anómala entre el segmento superior e inferior del cuerpo, extremidades cortas y cabello escaso (tabla 25.4). Hay retraso del desarrollo motor, indicativo de la importancia de IGF-1 en el desarrollo cerebral. Los genitales son pequeños, la pubertad está demorada, pero la fertilidad es normal. En lo que respecta al metabolismo, la característica más llamativa del déficit de IGF-1 es hipoglucemia con desarrollo posterior de obesidad, hiperinsulinemia relativa y resistencia a la insulina.⁶¹⁷ Los afectados no responden a la GH exógena, como se determina por la velocidad de crecimiento, incidencia de hipoglucemia, o concentraciones séricas de IGF-1 o IGFBP1.⁶¹⁸ La actividad de



• **Figura 25.35** Mediciones de la talla de niños ecuatorianos con déficit de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) resultante de insensibilidad a la hormona del crecimiento (GH). (Tomado de Rosenfeld RG, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J. Growth hormone [GH] resistance due to primary GH receptor deficiency. *Endocr Rev.* 1994;15:369–390.)

GHBP suele ser indetectable en el suero de estos pacientes,^{619,620} pero las concentraciones medibles se corresponden con tallas finales más altas.

Una biopsia hepática realizada a dos pacientes afectados demostró que las células microsómicas no captan GH recombinante, lo que apunta a un defecto en el GHR.⁶²¹ Se han descrito delecciones y mutaciones puntuales homocigóticas (sin sentido, de sentido erróneo y procesamiento anómalo) en el GHR de personas con insensibilidad a la GH.⁶²²⁻⁶²⁴ Las delecciones génicas descritas afectaban a los exones 3, 5 y 6.⁶²⁵ La delección de los exones 5 y 6 resulta en un desplazamiento del marco de lectura y una señal de parada de la traducción prematura con la codificación consiguiente de un receptor que carece de la mayor parte del dominio extracelular de unión a GH.

Hasta la fecha se han descrito más de 70 mutaciones distintas del gen *GHR* resultantes en insensibilidad a la GH.⁶²⁶ La mayoría está en el dominio extracelular (de unión a GH) del receptor y resultan en menor capacidad de GH de unirse al receptor; esto también da lugar a un déficit de GHBP circulante, que deriva del dominio extracelular del receptor. Una mutación descrita del dominio extracelular no afecta

a la unión de GH al receptor, pero sí previene la dimerización de este.⁶²⁷ También se han señalado mutaciones homocigóticas en el dominio transmembrana.^{628,629} Estas resultan en insensibilidad a la GH con unión normal a la hormona, pero ausencia de transducción del receptor. Como el dominio extracelular está intacto y la proteína mutada del receptor aparentemente se despegó de la superficie receptora celular, las concentraciones de GHBP son normales o altas.

También se producen mutaciones que afectan al dominio intracelular del GHR; estas mutaciones afectan directamente al dominio intracelular y conducen a insensibilidad a la GH con herencia dominante.⁶³⁰⁻⁶³⁶ En las mutaciones heterocigóticas reseñadas, el acortamiento del GHR provoca la ausencia del dominio extracelular. *In vitro*, la molécula de GHR acortada se comporta de una forma negativa dominante, presumiblemente conservando la capacidad de formar dímeros con el GHR normal y por tanto inhibiendo la fosforilación de tirosinas de STAT5 inducida por GH. Las mutaciones resultantes en delecciones C-terminales del dominio intracelular de GHR han demostrado normalidad en la unión a GH y fosforilación de JAK2, pero alteración de la fosforilación de STAT5B.^{637,638}

TABLA 25.4 Características clínicas de la insensibilidad a la hormona del crecimiento

Parámetro	Hallazgo clínico
Crecimiento y desarrollo	
Peso al nacer	Casi normal
Longitud al nacer	Puede estar ligeramente reducida
Crecimiento posnatal	Alteración grave del crecimiento
Edad ósea	Retrasada, pero puede estar acelerada respecto a la edad de la talla
Genitales	Micropene en la infancia; normal para el tamaño corporal en adultos
Pubertad	Retraso de 3 a 7 años
Función sexual y fertilidad	Normal
Cráneo y cara	
Cabello	Escaso antes de los 7 años
Frente	Prominente; protuberancia frontal
Cráneo	Circunferencia craneal normal; desproporción craneofacial debida al escaso tamaño de la cara
Cara	Pequeña
Puente nasal	Hipopláxico
Órbitas	Hundidas
Dentición	Aparición retrasada
Escleróticas	Azules
Voz	Aguda
Sistema musculoesquelético, metabólicos y otros	
Glucosa sanguínea	Hipoglucemia en lactantes y niños; síntomas en ayunas en algunos adultos
Deambulación e hitos motores	Demorados
Caderas	Displasia; necrosis avascular de la cabeza del fémur
Codos	Extensión limitada
Piel	Delgada, prematuramente envejecida
Densidad mineral ósea	Osteopenia

El hecho de que se haya descrito un efecto dominante negativo en algunas mutaciones suscita la pregunta de si la heterocigosidad para defectos del dominio extracelular resultaría también en talla baja. Se ha descrito que la heterocigosidad en defectos de *GHR* causa cierto grado de insensibilidad relativa a la GH, con una ligera mejoría del crecimiento solo ante dosis altas de GH.⁶³⁹⁻⁶⁴² Además, se ha comunicado una variante de procesamiento alternativo de *GHR* truncada que funciona como inhibidor dominante negativo del receptor de longitud completa y resulta en grandes cantidades de GHBP, regulando aún más a la baja la función del GHR.⁶⁴³

El polimorfismo más estudiado en el gen *GHR* es la delección del exón 3 (*GHRd3*), presente hasta en el 50% de las personas de raza blanca. Se ha propuesto que los GHR sin exón 3 se unen a GH con una afinidad comparable^{644,645} pero quizás transducen la señal con distinta intensidad *in vitro*.^{644,645} Tras el tratamiento con GH, los niños con DGH, ST o PEG con una o dos copias de la variante *GHRd3* crecen más deprisa que sin esta variante después de la corrección de la dosis de GH. Sin embargo, los distintos estudios reflejaron hallazgos diferentes sobre si los niños carentes de GH con la variante *GHRd3* presentaban un crecimiento más rápido.⁶⁴⁶⁻⁶⁴⁸ Las pautas variables de GH en los estudios y las diferencias en las poblaciones estudiadas podrían explicar la discrepancia de los resultados.

En algunos pacientes con el fenotipo de insensibilidad a la GH sin mutaciones del gen *GHR* puede haber mutaciones en moléculas señalizadoras anterógradas al GHR. Las mutaciones homocigóticas en el gen *Stat5B* causan insensibilidad a la GH al reducir la fosforilación de tirosinas⁶⁴⁹ con la consiguiente incapacidad de atracar con fosfotirosinas sobre receptores activados por GH o bien unirse de forma estable al ADN⁶⁵⁰ o causando una inserción en el exón 10 que provoca la finalización prematura de la proteína.⁶⁵¹ También se ha descrito una mutación en el dominio SH2 de *Stat5b*, resultante en una incapacidad de inducir la transcripción de genes.⁶⁵² Los pacientes con mutaciones de *Stat5b* tienen disfunción inmunitaria e infecciones pulmonares de repetición, porque Stat5B participa en la señalización anterógrada de múltiples citocinas. Las variantes STAT5b heterocigóticas en el dominio de unión a ADN o el dominio de tipo *coiled-coil* pueden llevar a disrupción de la señalización de GHR.⁶⁵³ La proteína mutada actúa de una forma negativa dominante, ya que puede dimerizarse con STAT5b natural, pero no tiene capacidad de unirse a ADN para inducir la transcripción. Los pacientes afectados presentan talla baja, pero la disfunción inmunitaria no es tan pronunciada como en las personas con mutaciones homocigóticas de STAT5b.

En personas con mutación en el gen *ALS* se observan concentraciones séricas notablemente reducidas de IGF-1 e IGFBP3.⁶⁵⁴ Los valores de IGF-1 e IGFBP3 son bajos, como en los pacientes con insensibilidad a la GH clásica, si bien el déficit de estatura es menos acusado, con tallas comunicadas comprendidas entre -3,6 y -0,3 IDE.⁶⁵⁵ Los pacientes varones afectados presentan retraso en la pubertad y grados variables de densidad mineral ósea. Existe, además, insensibilidad a la insulina. Las mutaciones descubiertas en el gen *IGFALS* son homocigóticas o heterocigóticas compuestas, todas en el exón 2. Dado que los valores de ALS son indetectables en los pacientes afectados, según se cree la mutación previene la expresión, la secreción o la estabilidad de la proteína en el suero.⁶⁵⁵ Aún no se ha determinado si el crecimiento relativamente normal de estos pacientes refleja la mayor importancia de IGF-1 producido localmente o la cinética alterada de IGF-1 en el suero frente a las concentraciones reducidas de proteínas de unión. También se desconoce el mecanismo que subyace a la resistencia a la insulina observada, aunque se ha postulado que se debe a exceso de GH.⁶⁵⁵

Anomalías de la señalización de IGF-1 y del receptor de IGF-1. Woods et al.⁶⁵⁶ describieron un adolescente de 15 años con delección de los exones 4 y 5 del gen *IGF1* que resultaba en una molécula de IGF-1 truncada. Mostraba retraso del crecimiento pre y posnatal grave (aproximadamente -7 IDE) que no respondía a GH, además de sordera neurosensorial, retraso mental y microcefalia. Sus concentraciones de IGFBP3 y GHBP eran normales, las de IGF-1, indetectables, y también tenía hiperinsulinismo. Con el tratamiento con IGF-1 el niño creció y mejoraron los parámetros metabólicos.⁶⁵⁷ En una familia con IDE de la talla de -4 e IGF-1 reducido pero detectable, una mutación heterocigótica del gen *IGF1* causaba el procesamiento alternativo del exón 4 y acortamiento de la proteína resultante.⁶⁵⁸ Un niño con una talla de -2,7 IDE y una concentración de IGF-1 en el intervalo normal-bajo presentó una delección heterocigótica de 260 kb del cromosoma 12, que contiene el gen *IGF1*.⁶⁵⁹

Mutación inactivadora del gen *IGF1*. Un adulto que tenía el mismo fenotipo que el adolescente con delección de *IGF1*, pero con concentraciones séricas de IGF-1 notablemente elevadas,⁶⁶⁰ tenía una mutación puntual homocigótica en el gen *IGF1*. Esta resultó en una molécula de IGF-1 con una afinidad mucho menor por el receptor de IGF-1 que apenas estimulaba la autofosforilación del receptor de IGF-1 y activación de AKT o ERK.⁶⁶¹ Los miembros heterocigóticos de la familia para esta mutación mostraban reducciones significativas del peso al nacer, talla final y circunferencia craneal, indicativos de un efecto de la heterocigosidad para esta mutación sobre la función de IGF-1.

Defectos primarios del transporte y la eliminación de IGF. En los hermanos de dos familias con valores elevados de IGF-1 e IGF-2, normales o altos de IGFBP3 y normales de ALS, junto con puntuaciones IDE de altura comprendidas entre -2,2 y 1,06, se encontró una mutación en el gen de la proteína plasmática asociada al embarazo A2 (*PPAP-A2*).²⁹⁸ Las mutaciones descritas generan proteínas truncadas que no pueden escindir IGFBP3 o IGFBP5. Dado que la escisión de PAPP-A2 de IGFBP3 libera IGF-1 del complejo ternario, los valores de IGF-1 libre en las personas afectadas fueron bajos. El suero de pacientes afectados podría no estimular el receptor de IGF-1 *in vitro*, lo que aporta evidencias adicionales de la pérdida de función inducida por la mutación. La elevación de los valores de IGF-1 indica que se amplificó la señalización de GH. Esta amplificación de la señalización de GH puede explicar el carácter leve del déficit de talla que se observa en estos pacientes en comparación con los que tienen defectos del receptor de GH. El tratamiento con rIGF1 de los niños con esta mutación produjo un aumento en la tasa de crecimiento después de 1 año.⁶⁶² Se desconoce el efecto del tratamiento con rIGF1 en la talla adulta.

Defectos primarios de la producción del receptor de IGF-1 o la capacidad de respuesta. En pacientes con RCIU e insuficiencia del crecimiento posnatal, microcefalia y retraso mental con valores séricos de IGF-1 normales o elevados, se han comunicado mutaciones en el gen del receptor de IGF-1 que conducen a una menor unión de IGF-1 a su receptor.^{663,664} Fang et al. publicaron un informe de un paciente con una mutación de sentido erróneo en *IGFIR* y talla -5,9 IDE, valores elevados de IGF-1 y una menor activación resultante de las vías de señalización anterógradas.⁶⁶⁵

En el leprechaunismo, un síndrome de crecimiento insuficiente y disfunción del receptor de insulina, hay una insensibilidad variable a IGF-1.^{666,667} La anomalía grave del receptor de insulina indica que las combinaciones de receptores heterodiméricos de insulina e IGF-1 podrían resultar en una activación fallida de la cascada de señalización de IGF-1. El gen del receptor de IGF-1 está en 15q, de modo que las personas con delecciones del brazo largo distal del cromosoma 15 o un cromosoma 15 en anillo tienen heterocigosidad del receptor de IGF-1.^{667,668} Es posible que estos pacientes tengan RCIU y crecimiento posnatal insuficiente, pero no se ha demostrado sin lugar a dudas la ausencia de respuesta biológica a IGF-1.⁶⁶⁸ Por tanto, aún falta por determinar si el crecimiento insuficiente está causado por cifras alteradas del receptor de IGF-1 o es el resultado de la pérdida de otros genes situados en 15q.

Trastornos distintos a los que afectan al eje GH/IGF

Muchos trastornos sistémicos, si tienen la gravedad suficiente, causan crecimiento insuficiente en los niños. Los que alteran primariamente las hormonas que regulan el crecimiento de forma directa (p. ej., hormona tiroidea, glucocorticoides) pueden entenderse por las acciones conocidas de esas hormonas. Incluso en aquellos trastornos cuya fisiopatología no radica primariamente en el sistema endocrino a menudo existe una anomalía hormonal subyacente que contribuye a la alteración del crecimiento. En algunos casos, el trastorno subyacente produce un déficit hormonal secundario. Los trastornos en los que no puede identificarse

una carencia hormonal podrían considerarse como demostrativos de resistencia a hormonas, porque esos niños tienen un crecimiento insuficiente en presencia de una producción normal de GH.

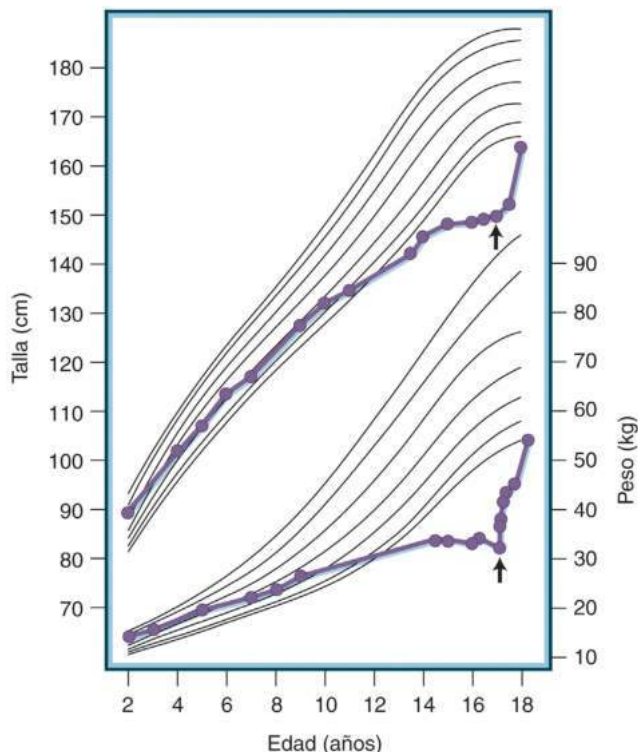
Malnutrición

Debido a la prevalencia mundial de la hiponutrición, la ingesta inadecuada de energía (calorías), proteínas o ambas es la causa más frecuente de crecimiento insuficiente. *Marasmo* significa déficit global de calorías, incluida la malnutrición proteica. Los depósitos de grasa subcutánea son mínimos y la emaciación es muy marcada. *Kwashiorkor* hace referencia específicamente a una ingesta inapropiada de proteínas, aunque también puede estar caracterizado por cierta hiponutrición calórica. Con frecuencia los dos trastornos se superponen. La reducción de crecimiento del peso suele preceder a la insuficiencia del crecimiento lineal en un período muy corto durante la etapa neonatal y en varios años con edades mayores. La detención del crecimiento debida a malnutrición calórica o proteica al comienzo de la vida a menudo tiene consecuencias de largo alcance, como menor crecimiento esquelético.⁶⁶⁹

La malnutrición aguda y la crónica afectan al sistema GH/IGF-1. El crecimiento alterado que se observa en la malnutrición suele asociarse con concentraciones séricas de GH elevadas, basales o tras la estimulación,^{670,671} aunque en algunos casos de malnutrición generalizada (*marasmo*) las concentraciones de GH son normales o bajas.⁶⁷² En ambos trastornos, las concentraciones séricas de IGF-1 están reducidas.^{671,673} El incremento de las concentraciones de GH está causado por una reducción de la retroalimentación negativa por parte de IGF-1 y un menor tono de somatostatina.⁶⁷⁴ La malnutrición también resulta en un incremento de las concentraciones de grelina,^{675,676} que podría contribuir también al aumento de la secreción de GH, aunque sigue sin estar clara la función de la grelina en la regulación de la secreción de GH.⁶⁷⁷ Con concentraciones séricas de IGF-1 reducidas a pesar de cifras normales o elevadas de GH, la malnutrición es una forma de insensibilidad a la GH.⁶⁷¹ Una causa de esta insensibilidad es el descenso de la expresión de GHR, que se refleja en menores concentraciones séricas de GHBP.^{670,678} Por otra parte, el ayuno incrementa la expresión de FGF21, que puede causar insensibilidad a la GH al inhibir STAT5.⁶⁷⁹ Esta insensibilidad a la GH podría ser una respuesta adaptativa, desviando recursos energéticos escasos del crecimiento para que sean usados en necesidades metabólicas agudas. El IGF-1 bajo minimiza la estimulación del anabolismo, mientras que las acciones directas de las concentraciones altas de GH (p. ej., lipólisis, antagonismo de la insulina) podrían aumentar la disponibilidad de sustratos energéticos.^{671,680,681} Estos mecanismos adaptativos se acompañan de cambios en las IGFBP séricas que limitan aún más la acción de IGF durante los períodos de malnutrición.^{670,682}

Una ingesta inadecuada de calorías o proteínas complica muchas enfermedades crónicas caracterizadas por crecimiento insuficiente. La anorexia es un problema frecuente en la insuficiencia renal y enfermedad inflamatoria intestinal, y también aparece en las cardiopatías cianóticas, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades del SNC y otras. Algunos de estos trastornos pueden estar además caracterizados por carencias de componentes dietéticos específicos, como cinc, hierro y vitaminas, necesarios para el crecimiento y desarrollo normales.

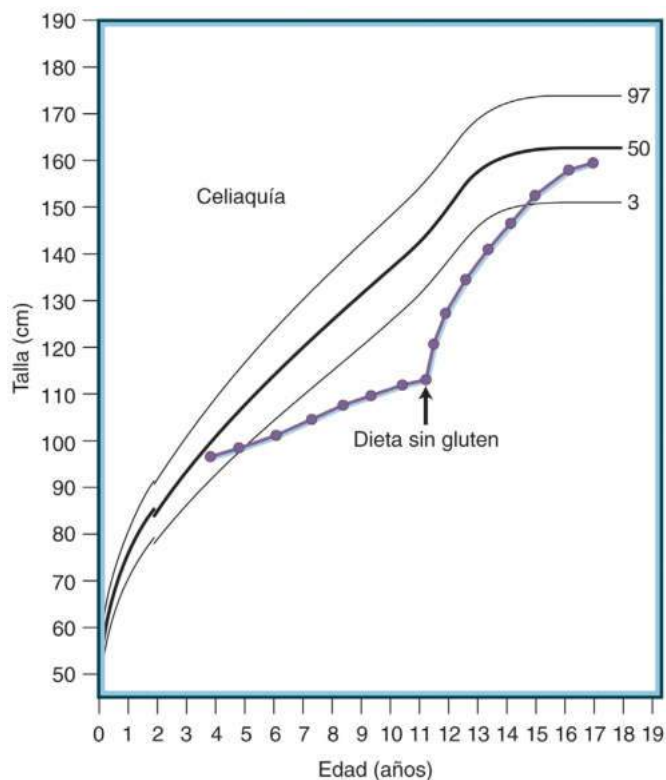
La hiponutrición también puede ser voluntaria, como sucede en las dietas y modas alimentarias caprichosas (fig. 25.36).⁶⁸² La restricción de calorías es especialmente frecuente en las adolescentes, en las que puede asociarse con la ansiedad respecto a la obesidad, y en gimnastas y bailarinas de ballet. La anorexia nerviosa y la bulimia son extremos de la privación calórica «voluntaria» que a menudo se asocian con alteraciones del crecimiento antes de la fusión epifisaria, lo que podría resultar en una talla adulta final reducida.^{683,684} Se altera la acumulación de mineral óseo en la adolescencia, y puede persistir una osteopenia importante en la etapa adulta.⁶⁸⁵ Posteriormente en



• **Figura 25.36** Curvas de peso y talla para un niño que presentó alteración del crecimiento resultante de una restricción calórica autoimpuesta debido al temor a ser obeso. Obsérvese que el cruce de percentiles en la curva del peso precedió al de la curva de la talla y que, una vez normalizada la ingesta de calorías (flecha), el aumento del peso tuvo lugar antes de la mejoría en el crecimiento lineal. Al final del período tan prolongado de restricción calórica, la edad del peso (10,2 años) era inferior a la edad de la talla (12 años). (Tomado de Pugliese MT, Lifshitz F, Grad G, et al. Fear of obesity: a cause of short stature and delayed puberty. *N Engl J Med.* 1983;309:513–518. Reproducido con autorización del *New England Journal of Medicine.*)

la adolescencia, la malnutrición es una causa posible de demora de la pubertad o la menarquia o ambas, así como varias alteraciones metabólicas. En la anorexia nerviosa los perfiles hormonales son similares a los de la malnutrición proteico-calórica,^{683,684,686} con concentraciones basales de GH altas. Sin embargo, a diferencia de las enfermedades crónicas, en las que hay un aumento de la secreción no pulsátil pero con reducción de la secreción pulsátil de GH, en la anorexia, tanto la secreción no pulsátil como la pulsátil están aumentadas.⁶⁷⁴ La secreción de GH estimulada por la hipoglucemia inducida por insulina, compuestos dopaminérgicos o la administración aguda de dexametasona, se encuentra alterada en pacientes con anorexia nerviosa, mientras que la clonidina y la arginina provocan respuestas normales de GH. Por último, se ha descrito un aumento paradójico de la liberación de GH ante la perfusión intravenosa de glucosa.⁶⁷⁴ Como sucede en la malnutrición en general, la anorexia nerviosa presenta concentraciones bajas de IGF-1 e IGFBP3, indicativas de resistencia a GH. Del mismo modo, las concentraciones de GHBP están reducidas,⁶⁷⁴ lo que denota un descenso de la expresión de GHR como factor contribuyente de la resistencia a GH. Las hormonas del eje GH/IGF-1 vuelven a valores normales con la realimentación.^{670,683,687}

Una causa infrecuente de insuficiencia del crecimiento en lactantes y niños pequeños es el síndrome diencefálico.⁶⁸⁸ Este se caracteriza por una alteración notable del aumento de peso, o incluso por su pérdida, pero con crecimiento lineal normal (al menos inicialmente). Está causado por tumores hipotalámicos. Del mismo modo que los hallazgos en otras causas de peso bajo para la longitud o talla, se han encontrado concentraciones elevadas de GH en pacientes con síndrome



• **Figura 25.37** Crecimiento compensador en una niña con enteropatía inducida por gluten (celiaquía). Tras 8 años de crecimiento insuficiente, la paciente comenzó a seguir una dieta sin gluten y presentó un crecimiento compensador notable, volviendo a los percentiles de crecimiento anteriores. (Por cortesía de J. M. Tanner.)

diencefálico. Al igual que en los pacientes con anorexia nerviosa, las cifras de GH aumentan paradójicamente en respuesta a una carga de glucosa. Sin embargo, a diferencia del aumento de secreción de GH observado en la malnutrición y anorexia nerviosa, las concentraciones de IGF-1 son normales en vez de menores.⁶⁸⁸ Por este motivo, el síndrome diencefálico no demuestra resistencia a la GH de la misma manera que esos otros trastornos.

Enfermedades crónicas o sistémicas

Malabsorción y enfermedades digestivas

Los trastornos intestinales que alteran la absorción de calorías o proteínas causan crecimiento insuficiente por muchos de los mismos motivos que la malnutrición por sí misma.^{680,689,690} El retraso del crecimiento puede anteceder a otras manifestaciones de malabsorción o enfermedad intestinal inflamatoria crónica. Deben tenerse en cuenta la celiquía (enteropatía inducida por gluten) y la enteritis regional (enfermedad de Crohn) en el diagnóstico diferencial del crecimiento insuficiente inexplicable. Las concentraciones séricas de IGF-1 pueden estar reducidas,^{680,691} reflejando la malnutrición, y resulta crítico discriminar entre estos trastornos y los relacionados con DGH. Documentar una malabsorción exige demostrar la pérdida fecal de calorías, especialmente grasa en las heces, junto con otras medidas de disfunción intestinal como las pruebas de D-xilosa o hidrógeno en aliento.

En la celiquía, un trastorno mediado por la inmunidad en el que la mucosa intestinal resulta dañada por el gluten de la dieta (fig. 25.37), la alteración del crecimiento lineal es en ocasiones la primera manifestación de la enfermedad.⁶⁸⁰ El grado de alteración del crecimiento puede ser similar en pacientes con síntomas digestivos o sin ellos.⁶⁸⁰ La incidencia de enfermedad celíaca en la infancia en EE. UU. es aproximadamente del 0,9%,⁶⁹² aunque su prevalencia se acerca al 5% en

niños evaluados por talla baja.⁶⁹³ La celiaquía también es más frecuente en individuos con ST, diabetes mellitus dependiente de insulina (tipo 1; DM1), síndrome de Down y síndrome de Williams.⁶⁹³ El inicio y la progresión de la pubertad pueden demorarse, y es posible que la menarquia sea tardía.⁶⁹⁴ La determinación de un anticuerpo inmunoglobulina A (IgA) contra la transglutaminasa tisular (tTG-IgA)⁶⁹⁵ es la prueba de detección sistemática recomendada actualmente. Esta prueba tiene una sensibilidad del 99%, con mucha más especificidad que los anticuerpos IgA anti gliadina (AGA-IgA). Sin embargo, la tTG-IgA tiene una sensibilidad significativamente menor en niños menores de 18 meses,⁶⁹⁶ en los que podría ser preferible medir también la AGA-IgA. Cuando se determinan los anticuerpos IgA es necesario medir la IgA total para excluir un déficit de IgA, especialmente porque el déficit de IgA tiene una incidencia mayor en pacientes con celiaquía.⁶⁹⁷ (En personas con déficit de IgA puede usarse la tTG-IgG.⁶⁹⁷) A pesar de todo, el diagnóstico de celiaquía requiere en última instancia la demostración del aplanamiento característico de la mucosa en una biopsia de intestino delgado.⁶⁹² La abstinencia de gluten es un tratamiento muy eficaz para la celiaquía y resulta en un rápido crecimiento compensador y reducción de los síntomas clínicos en los primeros 6-12 meses de tratamiento.^{680,694} Las concentraciones bajas de IGF-1 e IGFBP3 vuelven a los valores normales en este período.^{691,698} La mayoría de los niños que reciben el tratamiento dietético correcto logran en última instancia una talla final normal.^{699,700}

El crecimiento insuficiente en la enfermedad de Crohn, que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad,⁷⁰¹ probablemente se debe a una combinación de malnutrición por malabsorción, anorexia, pérdida de nutrientes, inflamación crónica,^{690,701} minerales oligoelementos inadecuados en la dieta y uso de glucocorticoides. Las concentraciones de IGF-1 son bajas, especialmente con el crecimiento insuficiente.^{680,690} En un modelo animal, cerca de la mitad de la reducción de las concentraciones de IGF-1 se debía a hiponutrición, y la otra mitad era atribuible a los efectos de la inflamación.⁷⁰² De una a dos terceras partes (o más) de los niños con enfermedad de Crohn tienen un crecimiento insuficiente en el momento del diagnóstico. En algunos pacientes, la alteración del crecimiento precede a los síntomas clínicos de enfermedad intestinal en unos pocos años, y un número significativo muestra un crecimiento lineal insuficiente antes de la pérdida de peso.^{680,690,701,703,704} Los complementos nutricionales adecuados y la resección quirúrgica del intestino afectado pueden mejorar el crecimiento, pero la cirugía no siempre es una opción.⁷⁰⁵⁻⁷⁰⁷ La osteopenia es frecuente.^{708,709} El aumento de la velocidad de sedimentación globular, anemia y albúmina sérica baja son pistas útiles, pero el diagnóstico de enfermedad de Crohn requiere en último término colonoscopia y biopsia, junto con pruebas de imagen digestiva. Puede producirse una alteración permanente del crecimiento lineal y déficit de la talla final en el 30% de los pacientes.⁷¹⁰ Cerca del 20% de los pacientes en la talla adulta están a más de 8 cm por debajo del objetivo de talla parental medio.⁷¹¹ Los estudios de pequeño tamaño, no controlados en su mayor parte, del tratamiento con GH en niños con enfermedad de Crohn han arrojado resultados contradictorios: algunos muestran mejoras de la velocidad de crecimiento,^{712,713} mientras que otros no lo hacen.⁷¹⁰ Algunos han presentado una mejoría de la composición corporal y del IMC.⁷¹³ Ninguna de las descripciones, no obstante, se ha extendido más allá de 2 años de tratamiento para determinar si hay beneficios a largo plazo.

Hepatopatía crónica

La hepatopatía crónica en la infancia es una causa de alteración del crecimiento lineal. Una menor ingesta de alimentos, la malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles, y las carencias de oligoelementos contribuyen al crecimiento insuficiente.⁷¹⁵⁻⁷¹⁸ Además, estos niños dan muestras de resistencia a la GH, al tener concentraciones bajas de IGF-1 e IGFBP3 y una secreción de GH aumentada.⁷¹⁹⁻⁷²² Las concentraciones de IGF-2 también son menores, y las de IGFBP1, altas.⁷¹⁹⁻⁷²¹ Aunque las concentraciones bajas de IGF-1 podrían deberse

a la alteración de la capacidad sintética del hígado, hay una menor expresión del GHR en el hígado cirrótico, al igual que en la malnutrición.⁷²³ Sin embargo, la insensibilidad a la acción de GH persiste a pesar de un aporte calórico correcto,^{718,720} lo que indica que la resistencia a la GH de la insuficiencia hepática no se debe exclusivamente a la malnutrición. El trasplante de hígado prolonga la expectativa de vida, y el crecimiento lineal mejora universalmente en los primeros años postrasplante.^{717,721,724,725} La administración de glucocorticoides exógenos presumiblemente es muy importante en el retraso mantenido del crecimiento;^{717,725} la producción de GH e IGF-1 son normales, pero la cantidad de «IGF libre» podría estar reducida, porque las concentraciones de IGFBP3 son relativamente altas.^{721,724} El crecimiento postrasplante se correlaciona inversamente con la edad y directamente con el grado de alteración del crecimiento en el momento del trasplante.^{716,717,724} El tratamiento con GH exógena mejora las tasas de crecimiento y aumenta el IDE de la mediana de la talla en 0,3-0,6 unidades tras 1 año de tratamiento,^{472,726,727} con incrementos continuados en el IDE de la talla durante 5 años con este.⁴⁷²

Enfermedad cardiovascular

La cardiopatía congénita con cianosis o insuficiencia cardíaca congestiva crónica es causa de crecimiento insuficiente.⁷²⁸⁻⁷³⁰ Aunque algunos niños con cardiopatía congénita tendrán un crecimiento insuficiente relacionado con el trastorno genético subyacente, la propia enfermedad es causa de la alteración del crecimiento. Con frecuencia, en los niños con CC el crecimiento insuficiente se debe a malnutrición, que tiene distintas causas en estos pacientes. A menudo resulta de una ingesta calórica insuficiente secundaria a dificultades de alimentación asociadas a la CC.^{728,729,731} Además, la insuficiencia cardíaca congestiva crónica se asocia con malabsorción que cursa con enteropatía con pérdida de proteínas, linfangiectasia intestinal y esteatorrea. Las mayores necesidades de trabajo cardíaco y respiratorio, y la proporción relativamente mayor del encéfalo y el tejido cardíaco metabólicamente activos y consumidores de energía respecto a la masa corporal con retraso del crecimiento (caquexia cardíaca) causan una tasa metabólica basal mayor en estos niños.^{732,733} Así pues, una ingesta de alimentos aparentemente correcta según el peso del niño suele ser inadecuada para un crecimiento normal. Por último, en niños con CC cianóticas, la hipoxemia altera el metabolismo celular y el crecimiento. Las concentraciones reducidas de IGF-1 e IGFBP3⁷³³⁻⁷³⁵ y normales de GH y GHR hepáticos en ovejas recién nacidas con hipoxemia crónica⁷³⁵ apuntan a insensibilidad a GH distal al GHR.

En el pasado, hasta el 30% de los niños con cardiopatía congénita tenían pesos y tallas por debajo del percentil 3 para la edad.⁷³⁰ En los países en desarrollo, hasta el 90% de los niños con CC siguen presentando un crecimiento insuficiente.⁷²⁹ Por el contrario, en el mundo desarrollado, el impacto de las CC sobre el crecimiento de los niños ha sido eliminado casi totalmente debido a la posibilidad de establecer un diagnóstico precoz, así como mejoras del tratamiento de soporte y corrección quirúrgica temprana de estas lesiones. El tratamiento nutricional de estos lactantes antes de la corrección quirúrgica consiste en productos hipercalóricos por la necesidad de restringir líquidos, suplementos de calcio debido al uso de diuréticos causantes de pérdida de este en la orina, y hierro para mantener una tasa de eritropoyesis aumentada. La corrección quirúrgica precoz restablece el crecimiento normal, a menudo después de una fase de crecimiento compensador con normalización del gasto energético.^{728,730,732,736}

Nefropatía

Todos los trastornos que alteran la función renal también pueden afectar al crecimiento.⁷³⁷⁻⁷⁴⁰ La uremia y la acidosis tubular renal son capaces de causar un crecimiento insuficiente antes de que las demás manifestaciones clínicas sean evidentes. El crecimiento insuficiente resulta de múltiples mecanismos, como formación inadecuada de 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-dihidroxit vitamina D₃, calcitriol) con las consecuencias de osteopenia, reducción de la ingesta calórica,

pérdida de electrolitos necesarios para el crecimiento normal, acidosis metabólica, pérdida de proteínas, resistencia a la insulina, anemia crónica, compromiso de la función cardíaca y alteración de la producción y acción de IGF y GH. En la cistinosis nefropática el hipotiroidismo adquirido contribuye al crecimiento inadecuado.⁷⁴¹ Entre el 60 y el 75% de los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados antes de la época de la GH tenía tallas adultas finales a más de 2 DE por debajo de la media.⁷⁴²

Los efectos de la insuficiencia renal sobre el eje GH/IGF-1 son complejos, y hay indicios de resistencia a GH e IGF-1. Los niños y adolescentes tienen concentraciones circulantes de GH normales o elevadas, según el grado de insuficiencia renal.^{77,738,741-745} Las concentraciones elevadas de GH resultan de un incremento de los picos secretadores de GH y un descenso de la eliminación renal de la hormona.⁷⁴⁶ Las concentraciones séricas de IGF-1 e IGF-2 suelen ser normales en pacientes con insuficiencia renal.^{737,745,747,748} Las primeras descripciones de concentraciones séricas de IGF reducidas en la uremia eran un artefacto causado por la separación incorrecta de IGF de las IGFBP antes de la determinación.⁷⁴⁹ No obstante, las concentraciones normales de IGF-1 ante el aumento de las cifras de GH denotan resistencia a GH, también indicada por el hallazgo de menor producción hepática de IGF-1.⁷⁵⁰ El mecanismo de la resistencia a GH incluye reducción de la expresión del gen de GHR en el hígado y la placa de crecimiento.^{747,751} También hay indicios de que el estado urémico causa un defecto posreceptor en la transducción de la señal de GH al disminuir la fosforilación y translocación al núcleo de las proteínas STAT activadas por GH.^{746,752} Aunque se ha puesto de manifiesto un defecto en las señales del receptor de IGF-1 en la insuficiencia renal,⁷⁵¹ el mecanismo más importante del descenso de la acción de IGF-1 en la insuficiencia renal son las variaciones en la concentración sérica de IGFBP, que disminuyen la biodisponibilidad de IGF-1. Las IGFBP 1, 2, 4 y 6 están aumentadas.^{737,738,751,753-756} Además, los fragmentos de IGFBP3 de bajo peso molecular, que tienen menor afinidad por IGF-1, se acumulan debido a la eliminación renal reducida.⁷⁵¹ En el síndrome nefrótico, una contribución adicional al crecimiento insuficiente podría provenir de las concentraciones séricas reducidas de IGF-1 e IGFBP3 resultantes de la pérdida urinaria de complejos IGF-IGFBP.⁷³⁹ Por último, los glucocorticoides que tal vez se empleen en el tratamiento de la enfermedad renal pueden empeorar el retraso del crecimiento al reducir la liberación de GH y amortiguar la acción de IGF-1 en las placas de crecimiento.^{755,757,758}

Tras un trasplante renal eficaz es posible que el crecimiento vuelva a ser completamente normal.^{759,760} De acuerdo con los datos de una gran cohorte de pacientes del North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS), los niños sometidos a trasplante antes de los 6 años de edad mostraban un crecimiento compensador durante 1-2 años después, seguido de una estabilización de su velocidad de crecimiento.⁷⁵⁹ Por el contrario, los mayores de 6 años al recibir el trasplante no muestran crecimiento compensador; su talla final está determinada por la que tienen en el momento del trasplante.⁷⁵⁹ A pesar de esto, la talla final en los niños que precisan un trasplante renal ha mejorado espectacularmente en los últimos 25 años, de modo que las tallas definitivas de los niños del registro del NAPRTCS trasplantados en los años 2002 a 2010 lograron una talla final de $-0,94$ IDE, comparada con un promedio de $-1,93$ IDE en los trasplantados entre 1987 y 1991. Esta mejora parece deberse casi por completo a la mejoría de la talla en el momento del trasplante: $-1,5$ IDE en 2009 frente a $-2,5$ IDE en 1987.⁷⁵⁹ La importancia de la talla en el momento del trasplante para determinar la talla adulta final, a pesar de los complejos problemas de salud postrasplante, confirma la utilidad de mejorar la velocidad de crecimiento y talla absoluta antes del trasplante. Otros factores que afectan al crecimiento después del trasplante son la función del aloinjerto y el uso de glucocorticoides en el régimen inmunodepresor. Los regímenes inmunodepresores con glucocorticoides en días alternos, en vez de todos los días,^{759,760} el uso de una estrategia de retirada de los glucocorticoides,^{759,761} y los regímenes sin

glucocorticoides se han asociado con mejores tasas de crecimiento postrasplante.⁷⁵⁹ Hay datos contradictorios sobre si el sirolimús altera el crecimiento en comparación con el tacrolimús.⁷⁵⁹ Los niños con retraso del crecimiento después del trasplante que reciben glucocorticoides todos los días o en días alternos tienen una secreción reducida de GH, concentraciones normales de IGF-1 e IGFBP1, y elevadas de IGFBP3. Se diferencian de los pacientes con enfermedad renal terminal en que las concentraciones de IGFBP1 no están llamativamente elevadas, quizás debido a una tolerancia a la glucosa alterada e hiperinsulinismo secundario al tratamiento crónico con glucocorticoides.⁷⁵⁵

Trastornos hematológicos

Las anemias crónicas como la drepanocitosis se caracterizan por crecimiento insuficiente.⁷⁶² Por lo general, la reducción de la talla y el peso es mayor en los años de adolescencia que anteriormente porque el inicio del brote de crecimiento adolescente está demorado y la menarquia es tardía.⁷⁶²⁻⁷⁶⁴ No obstante, el crecimiento adolescente y la talla adulta final en pacientes con drepanocitosis pueden ser normales.⁷⁶⁴ Las causas de retraso del crecimiento probablemente incluyen nutrición subóptima e hipogonadismo.⁷⁶⁵ La alteración del aporte de oxígeno a los tejidos, el mayor trabajo del sistema cardiovascular, y la demanda energética de una hematopoyesis aumentada probablemente contribuyen a la nutrición insuficiente. El tratamiento crónico con transfusiones a largo plazo como parte de la prevención de los accidentes cerebrovasculares se asocia con mayor crecimiento.⁷⁶⁶ El sistema GH/IGF-1 probablemente no tenga una función principal en el crecimiento insuficiente de la anemia drepanocítica, aunque se han descrito anomalías en el sistema de GH/IGF-1.⁷⁶³

En la talasemia, además de las consecuencias de la anemia crónica, puede haber carencias endocrinas debido a transfusiones crónicas y la hemosiderosis acompañante.⁷⁶⁷ A pesar de los improbos intentos de mantener las concentraciones de hemoglobina próximas a las normales y evitar la sobrecarga de hierro, el crecimiento insuficiente sigue siendo una característica frecuente de la talasemia, especialmente en adolescentes varones.⁷⁶⁸ Los pacientes tienden a presentar desproporción corporal, con acortamiento del tronco y longitud normal de las piernas. Es probable que la anemia, la alteración de la síntesis de IGF-1, el hipotiroidismo, la insuficiencia gonadal y el hipogonadismo hipogonadótropo contribuyan al crecimiento insuficiente en este trastorno. En algunos casos queda indicada una insensibilidad a la GH por producción habitualmente correcta de la hormona con concentraciones bajas de IGF-1.^{769,770} Varios grupos han comunicado datos sobre el tratamiento de pacientes con talasemia en los que la producción de GH parecía estar disminuida. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento con GH aumentó el crecimiento, al menos inicialmente.^{769,771} En un estudio a más largo plazo (duración media, 59 meses), empezando con pacientes jóvenes (7,2 años de edad) se mantuvo el aumento de la velocidad de crecimiento durante todo el período de tratamiento;⁷⁷² cuando este comenzaba a una edad más tardía (13,6 años), la talla final no mejoraba.⁷⁷³ Se ha detectado que un pequeño número de adultos con talasemia tienen DGH continuado, de modo que el tratamiento con GH por motivos de salud cardíaca y ósea podría ser importante en esta enfermedad.⁷⁷⁴

Cerca de la mitad de los pacientes del International Fanconi Anemia Registry tienen talla baja. Se demostró DGH mediante pruebas de provocación (22 de 48 pacientes) o valorando la secreción endógena (13 de 13) en un grupo con una talla media de $-2,23$ IDE.⁷⁷⁵ En la aplasia eritrocítica pura,⁷⁷⁶ cerca del 30% de los pacientes presentaba retraso del crecimiento. La frecuencia aumentaba con la edad (42% en personas > 16 años) y con los programas de tratamiento, como transfusiones crónicas o glucocorticoides.

Metabolopatías congénitas

Las metabolopatías congénitas suelen acompañarse de alteraciones del crecimiento que pueden ser intensas. La glucogenosis, la mucopolisacaridosis, la glucoproteinosi y la mucopolisacaridosis se caracterizan por

un crecimiento escaso. Muchas metabopatías congénitas también se asocian con displasia esquelética significativa. En un pequeño número de pacientes con acidosis orgánicas, como aciduria metilmalónica y propiónica, las concentraciones de IGF-1 son bajas y las de GH, normales, lo que indica un posible estado de insensibilidad a la GH relacionado con el estado nutricional.⁷⁷⁷ Datos preliminares indican que el tratamiento con GH exógena podría mejorar el estado metabólico de esos niños.^{777,778}

Enfermedad pulmonar

El crecimiento puede estar retrasado en niños con asma, incluidos los que no han recibido tratamiento con glucocorticoides. El menor crecimiento de niños asmáticos no parece asociarse con anomalías del eje GH/IGF-1.⁷⁷⁹ La alteración de la nutrición y las mayores necesidades energéticas, junto con el estrés crónico, especialmente con el asma nocturna y la mayor producción de glucocorticoides endógenos, causan un crecimiento lineal escaso. No obstante, a pesar de esta alteración del crecimiento, solo hay una pequeña diferencia como mucho en la talla final alcanzada por los niños con asma, y la mayor parte del crecimiento insuficiente se debe a una demora de la pubertad.⁷⁸⁰ Cabe esperar que el tratamiento sistémico con glucocorticoides, casi siempre innecesario, altere el crecimiento. El tratamiento intermitente con estos compuestos no suele asociarse con alteraciones de la talla final. El tratamiento con glucocorticoides en días alternos o en aerosol suele mejorar el retraso del crecimiento y puede asociarse con una fase compensadora acelerada.^{781,782} El Childhood Asthma Management Program, de gran tamaño, investigó el efecto de los corticosteroides inhalados (CEI) sobre el crecimiento de niños con asma. Aunque la tasa de crecimiento disminuía con la instauración de los CEI, posteriormente se normalizaba, y la talla final en niños tratados con CEI durante 4-6 años solo era 1,2 cm menor que la de los controles.⁷⁸³ No obstante, los CEI pueden suprimir el eje hipotalámico-hipofisario, y es adecuado evaluarlo en niños que tienen una supresión más marcada del crecimiento con el tratamiento con CEI.⁷⁸⁰

La displasia broncopulmonar (DBP), una secuela del síndrome de dificultad respiratoria neonatal y la prematuridad, tiene una incidencia de hasta el 35% en lactantes con peso muy bajo al nacer (< 1.500 g).⁷⁸⁴ El uso de dexametasona en el tratamiento de la DBP en neonatos causa una detención transitoria del crecimiento⁷⁸⁵ y ha generado dudas a largo plazo sobre el neurodesarrollo y el crecimiento somático.⁷⁸⁶ El crecimiento en los niños que sobreviven es escaso al inicio de la infancia,⁷⁸⁷⁻⁷⁸⁹ pero el defecto suele desaparecer antes de los 8 años de edad.⁷⁹⁰⁻⁷⁹² La hipoxemia crónica, mala nutrición, infecciones pulmonares crónicas y enfermedad reactiva de las vías respiratorias son las responsables del escaso crecimiento inicial.

En los pacientes con fibrosis quística (FQ), las infecciones pulmonares crónicas con bronquiectasias, la insuficiencia pancreática con problemas endocrinos y exocrinos, la malabsorción y la malnutrición contribuyen al menor crecimiento y la maduración sexual tardía. Más del 20% de las personas con FQ de edad inferior a 25 años tendrá una talla o peso por debajo del percentil 10.⁷⁹³ Con la detección sistemática de FQ en los recién nacidos el crecimiento insuficiente, que era una característica de presentación frecuente, es menos probable actualmente, aunque estos lactantes siguen mostrando cierta alteración del crecimiento.⁷⁹⁴ Los lactantes no identificados por la detección sistemática del recién nacido suelen presentar una notable alteración del crecimiento antes del diagnóstico seguida de crecimiento compensador tras este. La tasa de crecimiento lineal durante la infancia es normal por lo general antes de la pubertad,⁷⁹⁵ seguida de pubertad diferida, con un brote de crecimiento puberal demorado y atenuado. La talla adulta en personas con FQ es ligeramente inferior a la poblacional en aproximadamente -0,2 a -0,7 IDE.⁷⁹⁵⁻⁷⁹⁷ El eje GH/IGF-1 en pacientes con FQ muestra indicios de cierto grado de insensibilidad adquirida a la GH con IGF-1 medio reducido y concentraciones de GH aumentadas.⁷⁹⁸ El grado de retraso del crecimiento se relaciona más estrechamente con la gravedad y variabilidad de la enfermedad

pulmonar que con la disfunción pancreática.^{799,800} Aunque el grado de esteatorrea no se correlaciona bien con la alteración del crecimiento, los mejores programas de nutrición sí mejoran el cuadro clínico global.^{801,802} Las anomalías endocrinas, como insuficiencia de las células de los islotes α y β con descenso de la producción de glucagón e insulina no parecen afectar a los patrones de crecimiento prepuberal en niños con FQ. Las alteraciones del metabolismo de la vitamina D, aunque potencialmente afectan a la mineralización del esqueleto, no reducen el crecimiento.⁸⁰³

Los efectos anabólicos del tratamiento con GH tienen el potencial de mejorar la salud en pacientes con FQ. Se han publicado varios estudios a corto plazo, hasta 12 meses, de tratamiento con GH.^{793,804,805} Dichos estudios han demostrado que el tratamiento a base de GH de los pacientes con FQ aumenta la talla, el peso y la masa corporal magra. Además, algunas medidas de función pulmonar mejoran ligeramente, en especial la capacidad vital forzada, aunque esta mejora no siempre superaba la esperable según la mejora del crecimiento.⁸⁰⁵ Aunque algunos estudios han demostrado una menor tasa de ingresos en pacientes tratados con GH, no hay indicios convincentes de una reducción de los agravamientos pulmonares.^{804,805} Esos estudios, así como descripciones de tratamientos no controlados de hasta 4 años de duración, no han suscitado problemas importantes de seguridad sobre la administración de GH a pacientes con FQ. En concreto, no se ha producido un aumento de la intolerancia a la glucosa ni diabetes mellitus, si bien en algunos estudios las concentraciones de glucosa en ayunas estaban aumentadas.⁸⁰⁴⁻⁸⁰⁶ Aunque los datos actuales demuestran la posibilidad de que el tratamiento con GH beneficiará a los pacientes con FQ, aún no hay datos suficientes que indiquen que este tratamiento mejora los resultados de salud a largo plazo en estos pacientes.

Inflamación e infección crónicas

El crecimiento escaso es una manifestación característica de las enfermedades inflamatorias crónicas y las infecciones graves recidivantes. Ya hemos abordado el crecimiento alterado asociado con trastornos como enfermedad de Crohn, FQ y asma, en las que los procesos inflamatorios pueden ser significativos. Los estados de inflamación se asocian con mayores concentraciones de numerosas citocinas. La interleucina 6 (IL-6) en concreto se ha visto implicada en esta alteración del crecimiento. De Benedetti et al.,⁸⁰⁷ estudiando la artritis reumatoide infantil en humanos y en un modelo transgénico de ratones que expresaban demasiada IL-6, pusieron de manifiesto un descenso de la producción de IGF-1 mediado por IL-6. Se ha demostrado que la IL-6 activa SOCS3; esto supone una vía para que la inflamación inhiba la producción de IGF-1 porque SOCS3 es un regulador negativo de la vía de transducción de la señal de GH JAK2/STAT5.^{702,808,809} La IL-6 también podría causar una reducción de las concentraciones séricas de IGF-1 al aumentar su eliminación a través de un descenso de las concentraciones de IGFBP3.⁷⁰² Además, las citocinas afectan al sistema endocrino en muchos otros niveles,^{810,811} alterando el metabolismo de minerales y nutrientes y el crecimiento y la remodelación del hueso.⁸¹²

La exposición al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en niños y adolescentes se produce por transmisión perinatal, transfusiones de sangre, consumo de drogas y contacto sexual. El crecimiento insuficiente es una característica fundamental del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en la infancia.⁸¹³⁻⁸¹⁷ Sin embargo, los lactantes y niños infectados por VIH muestran crecimiento insuficiente incluso antes de presentar disfunción inmunitaria grave.^{818,819} El peso, la longitud y la circunferencia craneal están afectados, aunque el peso según la talla puede ser normal.^{815,817,820} Antes de la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la velocidad de crecimiento de la talla se asociaba con la supervivencia, independientemente del recuento de linfocitos T CD4⁺ o de la carga viral, y el TARGA normalizaba el crecimiento en la mayoría de los estudios.⁸²⁰ Los análisis del eje GH/IGF-1 en niños infectados por VIH han mostrado indicios de reducción de la secreción de GH, resistencia a

la GH y a IGF-1; se observan concentraciones normales y bajas de GH e IGF-1.⁸¹⁸ En niños también se produce lipodistrofia asociada con TARGA, aunque con menos frecuencia que en adultos, y se ha puesto de manifiesto una menor producción de GH en la lipodistrofia asociada al VIH,⁸¹⁸ que potencialmente contribuye al crecimiento insuficiente. Con frecuencia, los niños infectados por VIH tienen una demora de la pubertad, lo que tal vez contribuya a la alteración del crecimiento lineal. En un estudio de tratamiento a corto plazo con dosis estándar de GH, el crecimiento en peso y talla aumentó y el catabolismo de proteínas disminuyó, sin efectos adversos sobre los problemas virales.⁸²¹

Trastornos endocrinos

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo congénito grave no tratado resulta en una alteración grave del crecimiento. Con el tratamiento correcto, sin embargo, los niños con hipotiroidismo congénito alcanzan una talla adecuada para su potencial genético.⁸²²

El hipotiroidismo adquirido en la infancia también puede resultar en crecimiento insuficiente que oscila entre sutil y grave, según la severidad y duración del hipotiroidismo. El crecimiento insuficiente es en ocasiones la manifestación más prominente de esta enfermedad en los niños.⁸²³ El trastorno es más aparente en la talla que en el aumento de peso, de modo que estos tienden a presentar un peso excesivo para la talla. Rivkees et al.⁸²³ señalaron una demora media de 4,2 años entre la ralentización del crecimiento y el diagnóstico de hipotiroidismo; al diagnóstico, las niñas estaban a 4,04 DE por debajo de la talla media para su edad y los niños, a 3,15 DE. La maduración esquelética se encuentra retrasada en aquellos chicos en los que el hipotiroidismo fue tan intenso como para retrasar el crecimiento, con la edad ósea al diagnóstico correspondiente a la del inicio del hipotiroidismo.⁸²³ La proporción corporal es inmadura, con un aumento del cociente entre el segmento superior y el inferior. Aunque el hipotiroidismo crónico suele asociarse con demora de la pubertad, en los niños hipotiroideos puede aparecer pubertad precoz y menarquia prematura (v. capítulo 26).

En los niños con alteración grave del crecimiento, el tratamiento con hormona tiroidea resulta en un rápido crecimiento compensador. Este suele acompañarse de maduración esquelética marcada. En casos de hipotiroidismo grave prolongado, el progreso de la maduración esquelética con el tratamiento puede superar la aceleración del crecimiento, resultando en reducción de la talla adulta.⁸²³ El déficit de la estatura adulta se correlaciona con la duración del hipotiroidismo antes de iniciar el tratamiento. El crecimiento compensador puede resultar especialmente comprometido si el tratamiento comienza cerca de la pubertad.⁸²⁴

Como cabría esperar, el hipertiroidismo tiene efectos sobre el crecimiento contrarios a los del hipotiroidismo: resulta en un crecimiento acelerado y maduración epifisaria. Los niños con hipertiroidismo se presentan con una talla aumentada y edad ósea avanzada. En los neonatos el hipertiroidismo puede provocar craneosinostosis. Sin embargo, a pesar de la edad ósea avanzada al diagnóstico, la talla final de los niños que son tratados por hipertiroidismo sigue siendo normal respecto a su potencial genético.⁸²⁵

Diabetes mellitus

Aunque puede producirse una pérdida de peso inmediatamente antes del inicio de una DMDI, los niños con diabetes de reciente comienzo suelen ser más altos que sus compañeros, posiblemente porque las concentraciones de GH e insulina están aumentadas en la evolución preclínica de la enfermedad.⁸²⁶⁻⁸²⁸ La mayoría de los niños con DMDI, incluso aquellos con un control mínimo,⁸²⁹ crecen de manera bastante normal, especialmente en los años prepuperales, aunque la velocidad de crecimiento puede disminuir durante la pubertad.⁸³⁰ No obstante, es posible el crecimiento insuficiente en niños diabéticos con mal control glucémico crónico.^{831,832} El síndrome de Mauriac⁸³³ describe niños

con DMDI mal regulada, alteración grave del crecimiento y hepatoesplenomegalia debida a un exceso de depósito hepático de glucógeno. Este tipo de retraso del crecimiento es cada vez más infrecuente con el tratamiento moderno de la diabetes.

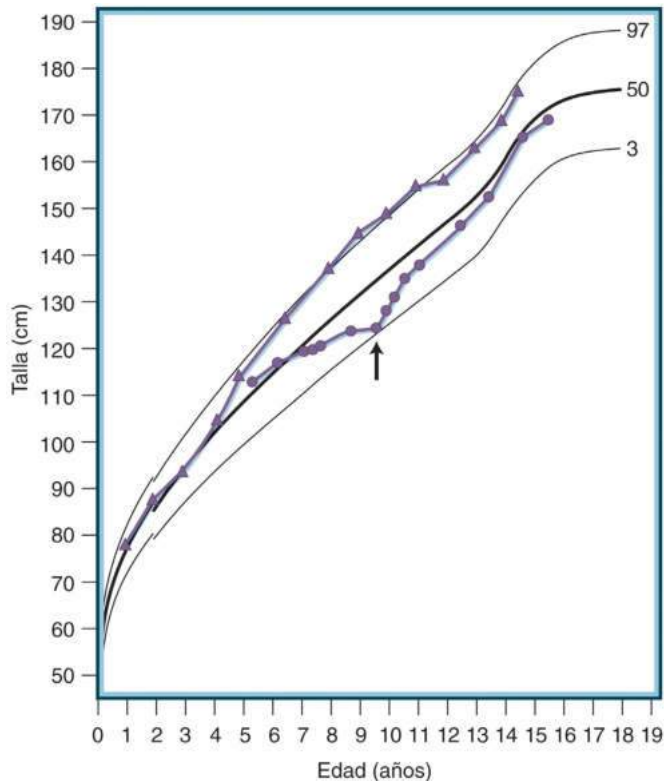
Muchos procesos fisiopatológicos, incluidos malnutrición, acidosis intermitente crónica, aumento de la producción de glucocorticoides, hipotiroidismo, alteración del equilibrio del calcio y ausencia de respuesta de los órganos finales a GH o IGF pueden contribuir al crecimiento insuficiente en la DMDI.^{826,834-836} Las concentraciones de IGF-1 e IGFBP3 están reducidas ante una producción aumentada de GH,⁸³⁷⁻⁸⁴¹ reflejando una insensibilidad adquirida a la GH. Las concentraciones de GHBP son menores,^{834,840} lo que respalda la hipótesis de alteración del número o la función de los GHR. Además, la IGFBP1 se suprime normalmente por la insulina, y la hipoinsulinemia resulta en un aumento de las concentraciones séricas de IGFBP1 que podría inhibir la acción de IGF.^{612,840,842-844} A diferencia de la situación en adolescentes y adultos, las concentraciones de IGFBP1 no están elevadas en niños prepuperales con crecimiento normal.⁸⁴⁴ Por el contrario, la mayor proteólisis de IGFBP3 podría aumentar la bioactividad del IGF-1 existente.^{513,841} La mayoría de los niños con DMDI logran una nutrición celular normal y acción del factor de crecimiento a pesar de la hipoinsulinemia intermitente y las alteraciones de los índices periféricos del sistema GH/IGF-1.

Aunque el control glucémico se correlaciona inversamente con la concentración de IGF-1,^{835,837,840,845} la correlación entre control glucémico y crecimiento es débil. Ante descripciones contradictorias sobre la influencia de la regulación glucémica en el crecimiento,^{826,827,846,847} un estudio longitudinal⁸⁴⁷ de 46 niños con diabetes desde antes de los 10 años indicó que las tallas iniciales al diagnóstico eran normales y que el IDE de la talla final estaba mínimamente reducido respecto al presente al inicio. En los niños, a pesar de una demora de unos 2,5 años en el inicio de la pubertad, el aumento de talla puberal total fue normal. Sin embargo, en las niñas con diabetes la talla puberal total estaba reducida y la edad de la menarquia, retrasada; los efectos de las alteraciones de la insulina y del IGF-1 en el ovario no han sido evaluadas en cada paciente. El control metabólico crónico no se correlacionaba con el aumento de talla puberal ni la talla final normal. No obstante, es posible que un buen control glucémico mejore el crecimiento en ciertos períodos madurativos como la pubertad.^{826,839,848}

Síndrome de Cushing: exceso de glucocorticoides

El exceso de glucocorticoides altera el crecimiento esquelético, interfiere en el metabolismo óseo normal al inhibir la actividad osteoblástica y aumenta la resorción ósea.⁸⁴⁹⁻⁸⁵¹ Estos efectos están relacionados con la duración del exceso de esteroides,⁸⁵² independientemente de si el síndrome de Cushing se debe a la hipersecreción de ACTH, un tumor suprarrenal o la administración de glucocorticoides.

Los glucocorticoides orales, incluso en dosis pequeñas, son capaces de inhibir el crecimiento; esas dosis pueden ser de tan solo 3-5 mg/m²/día de prednisona o 12-15 mg/m²/día de hidrocortisona (es decir, solo ligeramente mayores de lo que se considera una sustitución fisiológica).⁸⁵³ Los efectos «tóxicos» de los glucocorticoides sobre las epífisis pueden persistir en cierto grado tras la corrección del exceso crónico de glucocorticoides, y a menudo los pacientes no alcanzan su talla diana.^{854,855} Cuanto mayor sea la duración e intensidad del exceso de glucocorticoides menos probable es que se complete el crecimiento compensador. El tratamiento con glucocorticoides en días alternos reduce el riesgo de suspensión del crecimiento, pero no lo elimina.^{782,856,857} Los glucocorticoides inhalados administrados en el asma tienen un riesgo de supresión del crecimiento aún menor, pero incluso en dosis bajas (p. ej., 400 µg/día de beclometasona,⁸⁵⁸ 200 µg/día de fluticasona,⁸⁵⁸ o 400 µg/día de budesonida⁷⁸³) pueden causar como mínimo una ralentización temporal del crecimiento. Sin embargo, los corticoesteroides inhalados no parecen alterar significativamente la talla final.⁷⁸³



• **Figura 25.38** Curvas de crecimiento de dos niños con obesidad. El representado por círculos tenía un exceso de cortisol relacionado con su enfermedad de Cushing. Presentó un aumento rápido de peso asociado a reducción de la velocidad de crecimiento lineal a los 7 años. Fue diagnosticado y se realizó una suprarrenalectomía (flecha) a la edad de 9,5 años, con un incremento casi inmediato de la velocidad de crecimiento y un crecimiento compensador notable. El niño cuyo crecimiento está señalado por triángulos tenía obesidad exógena. A los 9,5 años su peso era aproximadamente el mismo que el del paciente con enfermedad de Cushing, pero su talla estaba en el percentil 97, lo que refleja el aumento del crecimiento lineal en personas con obesidad exógena.

El tratamiento con GH puede contrarrestar parte de los efectos inhibidores del crecimiento del exceso de glucocorticoides. El incremento inducido por GH de la tasa de crecimiento se relaciona inversamente con la dosis de glucocorticoides;⁸⁵⁹ un estudio de pequeño tamaño no encontró beneficios del tratamiento con GH para dosis de prednisona superiores a 0,35 mg/kg/día.⁸⁶⁰ La administración de GH o IGF-1 puede reducir muchos de los efectos catabólicos del exceso de glucocorticoides.^{850,861,862}

Los tumores suprarrenales que secretan grandes cantidades de glucocorticoides producen andrógenos en exceso, que pueden ocultar los efectos inhibidores del crecimiento de los glucocorticoides. Además, el síndrome de Cushing en los niños quizás no cause todos los signos y síntomas clínicos asociados con el trastorno en adultos y es posible que se manifieste por detención del crecimiento. Sin embargo, el síndrome de Cushing es un diagnóstico improbable en niños con obesidad, porque la obesidad exógena se asocia con un crecimiento esquelético normal o incluso acelerado, y la desaceleración del crecimiento suele ser evidente en el momento en que aparecen otros signos del síndrome (fig. 25.38). En una serie de 10 niños y adolescentes tratados por enfermedad de Cushing con cirugía y radioterapia craneal, el DGH postratamiento fue frecuente y la talla final media resultó de $-1,36$ IDE.⁸⁶³

Seudohipoparatiroidismo: osteodistrofia hereditaria de Albright

La osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) está causada por mutaciones en la proteína de unión a GTP estimuladora $G\alpha_s$. Existe

en dos formas, con y sin resistencia a múltiples hormonas, denominadas *seudohipoparatiroidismo de tipo 1A* (SHP-1A) y *seudoseudohipoparatiroidismo* (seudo-SHP). Este trastorno está expuesto con detalle en el capítulo 29 pero se incluye en este apartado porque la talla adulta baja es una característica frecuente.⁸⁶⁴ La OHA se caracteriza por obesidad (más marcada en el SHP-1A que en el seudo-SHP⁸⁶⁵), metacarpianos cortos, osificaciones subcutáneas, facies redondeada y alteraciones cognitivas. Los pacientes con OHA, ya tengan SHP-1A o seudo-SHP, presentan típicamente una talla adulta baja. Muchos pacientes con SHP-1A muestran DGH debido a resistencia a la GHRH.^{866,867} Curiosamente, los pacientes con SHP-1B, causado por un defecto de metilación en el gen *GNAS* que codifica la $G\alpha_s$, tienen resistencia a la PTH y TSH como los pacientes con SHP-1A, pero no tienen ni el fenotipo de la OHA ni resistencia a la GHRH.⁸⁶⁸ Aunque los pacientes con OHA dan muestras de DGH, su patrón de crecimiento indica que hay otro contribuyente al crecimiento insuficiente porque tienen una discreta alteración del crecimiento en los años iniciales y medios de la infancia, y la fusión epifisaria precoz contribuye a su escasa talla final.^{866,869} De acuerdo con esta probable causa multifactorial de la talla baja, los datos preliminares en pacientes con SHP-1A encontraron un aumento de la tasa de crecimiento al administrar GH, pero sin incrementos de la talla final, ya que los pocos niños que la alcanzaron parecían carecer del brote de crecimiento puberal.⁸⁷⁰

Raquitismo

En el pasado, la hipovitaminosis D era una causa importante de talla baja y a menudo se asociaba con otras de crecimiento insuficiente, como malnutrición, prematuridad, malabsorción, hepatopatía o insuficiencia renal crónica (v. capítulo 29). En el déficit nutricional de vitamina D aislado, son bebés alimentados con leche materna que típicamente se exponen muy poco a la luz solar y no reciben suplementos nutricionales de vitamina D. Las manifestaciones esqueléticas características del raquitismo son frente prominente, craneotabes, rosario raquítico y piernas arqueadas. Con suplementos de vitamina D, ya se deba a una suplementación prescrita o a una ampliación de la dieta, suele producirse una reducción de la pérdida de velocidad de crecimiento lineal en fase inicial. La asociación de polimorfismo del gen del receptor de vitamina D con la longitud al nacer, la tasa de crecimiento, la estatura adulta y la DMO⁸⁷¹⁻⁸⁷⁴ destaca la importancia de la vitamina D en el crecimiento normal.

Raquitismo hipofosfatémico

El raquitismo hipofosfatémico normalmente es un trastorno dominante ligado al cromosoma X causado por una menor reabsorción tubular renal de fosfato relacionada con mutaciones en el gen de la endopeptidasa reguladora del fosfato, *PHEX*, situado en el cromosoma Xp22.1. Otros síndromes hipofosfatémicos son el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, el raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria y la osteomalacia inducida por tumores (v. capítulo 29).⁸⁷⁵ En todos ellos hay concentraciones elevadas de FGF23, un compuesto fosfórico principal.⁸⁷⁶ Las características suelen ser más graves en los niños que en las niñas, y consisten en talla baja,^{776,877} arqueamiento prominente de las piernas, y en ocasiones, signos de raquitismo.⁸⁷⁸

Las anomalías metabólicas y esqueléticas no pueden contrarrestarse con vitamina D exclusivamente. El tratamiento exige la sustitución oral de fosfato, pero este tratamiento puede resultar en una mala absorción de calcio en el intestino. La adición de calcitriol al fosfato oral aumenta la absorción intestinal de fosfato y previene la hipocalcemia y el hiperparatiroidismo secundario. Ese tratamiento de combinación mejora el raquitismo pero puede no corregir el crecimiento.^{875,879,880} La instauración temprana de este tratamiento al inicio de la lactancia puede conducir a la consecución de una talla mayor en niños y adultos.⁸⁷⁷ No hay una asociación clara entre secreción de GH endógena, IGF-1 ni concentraciones de fosfato y talla

TABLA 25.5 Clasificación de las osteocondrodisplasias

- I. Defectos de los huesos tubulares (y planos) y del esqueleto axial
 - A. Grupo de la acondroplasia
 - B. Acondrogenia
 - C. Grupo espondilodisplásico (mortal en la etapa perinatal)
 - D. Grupo de la displasia metatrópica
 - E. Grupo de la displasia con costillas cortas (con o sin polidactilia)
 - F. Grupo de atelosteogenia/displasia diastrófica
 - G. Grupo de la displasia de Kniest-Stickler
 - H. Grupo de la displasia congénita espondiloepifisaria
 - I. Otras displasias espondiloepifisarias/metáfisarias
 - J. Grupo de la disostosis múltiple
 - K. Displasias espondilometáfisarias
 - L. Displasias epifisarias
 - M. Grupo de la condrodisplasia punteada (epifisis punteadas)
 - N. Displasias metafisarias
 - O. Braquirraquia (displasia con columna vertebral corta)
 - P. Displasias mesomélicas
 - Q. Displasias acromesomélicas
 - R. Displasias con afectación significativa (pero no exclusiva) de los huesos membranosos
 - S. Grupo de displasias con huesos deformados
 - T. Múltiples luxaciones con displasias
 - U. Grupo de enanismo primordial osteodisplásico
 - V. Displasias con aumento de la densidad ósea
 - W. Displasias con mineralización defectuosa
 - X. Displasias con disminución de la densidad ósea
- II. Desarrollo desorganizado de los componentes cartilaginosos y fibrosos del esqueleto
- III. Osteólisis idiopática

en este trastorno.⁸⁸¹⁻⁸⁸³ A pesar de todo, el tratamiento con GH en ocho estudios que sumaban 83 pacientes resultó en un aumento del crecimiento esquelético y mejora de la DMO.⁸⁸⁴⁻⁸⁸⁶ En 14 de esos pacientes, el tratamiento durante 4-5 años resultó en un aumento de talla de hasta 1,2 IDE. Sin embargo, una revisión Cochrane no encontró indicios concluyentes de que el tratamiento con GH mejorase el crecimiento en pacientes con raquitismo hipofosfatémico.⁸⁸⁷ Un trabajo avisaba de que el tratamiento con GH parecía exagerar un crecimiento desproporcionado del tronco.⁸⁸⁸

El tratamiento con el anticuerpo monoclonal FGF23 burosumab incrementó el fosfato sérico y mejoró las tasas de crecimiento lineal al cabo de 64 semanas.⁸⁸⁹ Este tratamiento puede sustituir a los actuales basados en suplementos de fosfato y calcitriol.

Osteocondrodisplasias

Las osteocondrodisplasias abarcan un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por anomalías intrínsecas del cartílago y hueso.⁸⁹⁰ Estos trastornos cursan con anomalías en el tamaño o forma de los huesos de las extremidades, columna vertebral o cráneo, a menudo con esas alteraciones visibles en la evaluación radiográfica. Se han identificado más de 100 osteocondrodisplasias según las características físicas y radiográficas (tabla 25.5).

El diagnóstico de la osteocondrodisplasia puede ser difícil, y la evaluación clínica y radiológica es clave. Los antecedentes familiares son cruciales, aunque muchos casos están producidos por mutaciones *de novo* y esto es lo que suele suceder en la acondroplasia autosómica dominante y la hipocondroplasia. La medición de las proporciones corporales debe incluir envergadura, talla en sedestación, segmento corporal superior e inferior, y circunferencia craneal. Hay que realizar una evaluación radiológica para determinar si la afectación es de los huesos largos, cráneo o vértebras, y si las anomalías se encuentran principalmente en las epifisis, metáfisis o diáfisis. Los siguientes párrafos están

dedicados a las osteocondrodisplasias presentes con más frecuencia en la práctica endocrinológica.

La acondroplasia es la más frecuente de las osteocondrodisplasias, con una frecuencia de 1 por cada 26.000 personas. Las anomalías características del esqueleto son megalocefalia, puente nasal bajo, lordosis lumbar, mano en tridente corta y rizomelia (porción proximal corta de piernas y brazos) con piel redundante. Los hallazgos radiográficos son cuerpos vertebrales pequeños de forma cuboidea con pedículos cortos y estrechamiento progresivo de la distancia interpedicular lumbar. El pequeño agujero magno puede provocar hidrocefalia, y es posible la compresión de la médula espinal y las raíces por cifosis, estenosis del canal vertebral o lesiones de discos.⁸⁹¹ La velocidad de crecimiento está reducida desde la lactancia, aunque es posible que la talla baja no sea evidente hasta después de los 2 años de edad. Las tallas adultas medias en hombres y mujeres son 130 y 120 cm, respectivamente. La secreción de GH es equiparable a la de personas normales.

La acondroplasia está causada por mutaciones en el dominio transmembrana del gen del receptor 3 de FGF (*FGFR3*).⁸⁹² Se transmite de forma autosómica dominante, pero el 80-90% de los casos está causado por mutaciones *de novo*. La mayoría es el resultado de mutaciones activadoras en el nucleótido 1138 del gen *FGFR3*, que crea nuevos sitios de reconocimiento para las enzimas de restricción, facilitando así el diagnóstico molecular. La tasa de mutaciones comunicada en este punto es muy alta, y el *FGFR3* ha recibido el título del gen más mutable del genoma. Como resultado de la regulación al alza de la actividad del receptor hay condrogenia y osteogenia anómalas durante la osificación endocondral que dan lugar a los hallazgos fenotípicos característicos. La homogeneidad de la mutación en la acondroplasia probablemente explica la mínima heterogeneidad del fenotipo. Los lactantes homocigóticos para la mutación tienen una afectación grave; fallecen típicamente durante esta etapa por insuficiencia respiratoria secundaria al tórax pequeño.

La hipocondroplasia también es autosómica dominante, y el 70% de los individuos afectados son heterocigóticos para mutaciones del gen *FGFR3*, frecuentemente en la posición del aminoácido 1620.⁸⁹³ No existen las características faciales de la acondroplasia, y la talla baja y la rizomelia son menos pronunciadas. Las tallas adultas suelen estar entre los 120 y los 150 cm. Es posible que el crecimiento alterado no sea evidente hasta después de los 2 años de edad, pero después la talla se desvía progresivamente de la normal. En ocasiones, la talla baja desproporcionada no es aparente hasta la etapa adulta. El arqueamiento hacia fuera de las piernas puede acompañarse de rodillas en varo. En la evaluación radiográfica, las distancias interpediculares lumbares están reducidas entre L1 y L5, y es posible que exista pelvis acampanada y escotaduras ciáticas estrechas. En ocasiones resulta difícil establecer el diagnóstico, y es complejo diferenciar las variantes leves del síndrome de la normalidad.

El gen contenedor de la *homeobox* de la talla baja (*SHOX*) está localizado en la región pseudoautosómica de Xp e Yp distal. Las mutaciones o deleciones de *SHOX* se asocian con síndromes de alteración del crecimiento y displasia esquelética, como discondrosteosis de Léri-Weill (DLW), ST y displasia mesomélica de Langer (DML).⁸⁹⁴ Los hallazgos incluyen talla baja, deformidad de Madelung, aumento del ángulo cubital, tibia arqueada, escoliosis y paladar abovedado alto. El hallazgo complementario de extremidades relativamente cortas apunta a un defecto de *SHOX*, porque la proteína *SHOX* podría afectar a la proliferación celular y apoptosis de los condrocitos en la placa de crecimiento.⁸⁹⁵ Así pues, las manifestaciones esqueléticas se han visto asociadas con áreas en las que existe expresión intrauterina de *SHOX*.⁸⁹⁵ La DLW está causada por defectos homocigóticos, mientras que el ST y DML se deben a insuficiencia haploide. Los hallazgos pronunciados de la DLW, en comparación con el ST, podrían reflejar el impacto de la exposición a los estrógenos puberales en la DLW.⁸⁹⁴

El crecimiento endocondral está regulado por múltiples factores endocrinos, paracrinos y autocrinos, y se han identificado muchos

errores innatos. En el síndrome de displasia acromesomélica el crecimiento está muy alterado, dando lugar a tallas adultas que pueden ser de más de 5 DE menores de la media. En algunas personas afectadas se ha detectado una mutación homocigótica en el receptor B del péptido natriurético (NPR-B) transmembrana homodimérico que altera la unión del ligando péptido natriurético de tipo C.⁸⁹⁶ Los heterocigóticos obligatorios son significativamente más bajos de lo normal pero con una anatomía esquelética normal.⁸⁹⁷ Por tanto, las mutaciones heterocigóticas de NPR-B demuestran que un subgrupo de niños con talla baja inexplicada podrían tener en realidad formas más leves de osteocondrodisplasias.

Anomalías cromosómicas

Las anomalías de autosomas o cromosomas sexuales son causa de retraso del crecimiento sin indicios de displasia esquelética, a menudo con anomalías somáticas y retraso del desarrollo. En muchos casos no está clara la causa exacta del crecimiento insuficiente porque los defectos genéticos no afectan a componentes conocidos del sistema GH/IGF-1. Las lesiones cromosómicas podrían afectar directamente al desarrollo y crecimiento del tejido normal o bien modular indirectamente la respuesta local a IGF o a otros factores de crecimiento en la placa de crecimiento.

Síndrome de Down

La trisomía 21, o síndrome de Down, es probablemente el trastorno cromosómico más frecuente asociado con retraso del crecimiento; afecta aproximadamente a 1 de cada 600 neonatos. De media, los recién nacidos con síndrome de Down tienen un peso al nacer 500 g menor del normal y miden 2-3 cm menos. La insuficiencia del crecimiento continúa después de nacer y se asocia típicamente con retraso de la maduración esquelética y un brote de crecimiento puberal demorado e incompleto. Las tallas adultas oscilan entre 135 y 170 cm en los hombres y 125 y 158 cm para las mujeres.¹⁴ La causa del crecimiento insuficiente en el síndrome de Down es desconocida, y las búsquedas explicaciones hormonales subyacentes al retraso del crecimiento han sido infructuosas. El retraso del crecimiento puede deberse a déficit de GH asociado con disfunción hipotalámica. Un estudio morfométrico de pacientes con síndrome de Down reveló menos neuronas en los núcleos arqueado y ventromedial, que son áreas responsables de la función neurosecretora de GHRH.⁸⁹⁸ Se estudió a 14 niños con síndrome de Down (de edades comprendidas entre 10 meses y 5 años, puntuaciones IDE entre -1,3 y -4,9), y se descubrió en ellos falta de respuesta a la prueba de provocación con levodopa y clonidina, a la vez que respondían a la hormona liberadora de GH (GHRH), lo que indica un posible déficit hipotalámico.⁸⁹⁹ En estos pacientes se han descrito niveles mínimos de secreción de GH y concentraciones séricas de IGF-1 de bajas a normales. Se ha intentado la GH exógena en algunos pacientes con síndrome de Down, y ha logrado aumentos de la velocidad de crecimiento, pero no se han estudiado los efectos a largo plazo sobre la talla adulta final. Además, no se observó mejoría en el desarrollo de la motricidad gruesa ni mental.^{900,901} La tiroiditis de Hashimoto es frecuente en personas con síndrome de Down y debe buscarse y tratarse rápidamente. Debido a la posibilidad de desarrollar leucemias, que son más frecuentes en personas con síndrome de Down, no está recomendado por lo general el uso de GH.

Síndrome de Turner

En las niñas con ST, la talla baja es la característica individual más prevalente, apareciendo con mayor frecuencia que el retraso de la pubertad, cúbito valgo o cuello alado.⁹⁰²⁻⁹⁰⁴ La talla baja tiene lugar en el 95-100% de las niñas con un cariotipo 45,X.⁹⁰⁵⁻⁹⁰⁸ Las tallas adultas medias en EE. UU. y Europa oscilan entre 142 y 146,8 cm, con diferencias genéticas y étnicas importantes en el crecimiento de las niñas en las distintas regiones. La talla parental se correlaciona bien con la estatura adulta final,^{908,909} y un estudio transcultural de 15 países puso

de manifiesto una correlación muy sólida entre talla final en el ST y en la población normal, con un déficit aproximado de 20 cm.⁹⁰⁵ En niñas con ST se han identificado varias fases definidas del crecimiento:^{910,911}

1. RCIU leve con un peso medio al nacer de 2.800 g y longitud media de 48,3 cm.
2. Crecimiento lento al inicio de la lactancia que llega a -3 IDE a los 3 años de edad.⁹¹²
3. Inicio demorado de la fase de crecimiento «infantil»^{27,28,913} y declive progresivo de la velocidad de la talla desde los 3 hasta los 14 años aproximadamente, resultando en mayor desviación de los percentiles normales de la estatura.
4. Fase de crecimiento adolescente prolongada, caracterizada por un retorno parcial hacia la talla normal, seguido de demora en la fusión epifisaria.

Estas niñas tienen muchas características de la displasia esquelética, como deformidad de Madelung, además de insuficiencia haploide del gen *SHOX*, situado en la región pseudoautosómica del brazo corto del cromosoma X.⁹¹⁴ Cuando se comparan las tallas de niñas con ST con las que tienen DLW, que cursa con delección de *SHOX*, parece ser que el defecto de *SHOX* podría explicar cerca de dos terceras partes del déficit de estatura en el ST.⁹¹⁵ Las niñas con ST tienen concentraciones normales de IGF y GH en la infancia; las descripciones de concentraciones bajas de GH o IGF, o ambos, en la adolescencia probablemente se deben a concentraciones séricas reducidas de esteroides gonadales.⁹¹⁶ Múltiples estudios han demostrado que el tratamiento con GH es capaz de acelerar el tratamiento a corto plazo y aumentar la talla adulta final.^{907,917,918} El tratamiento con GH en el ST se aborda con detalle en apartados posteriores del capítulo.

Síndrome de Noonan

Las personas con síndrome de Noonan tienen alteraciones del crecimiento posnatal, anomalías cardíacas derechas (con más frecuencia, anomalías de la válvula pulmonar), cuello alado, línea de implantación del cabello posterior baja, ptosis, cúbito valgo y orejas malformadas. Son frecuentes micropene y criptorquidia, y la pubertad puede estar demorada o ser incompleta. El retraso cognitivo de grado variable está presente en cerca del 25-50% de los pacientes. Aunque este trastorno comparte características fenotípicas con el ST, los dos son claramente distintos.^{919,920} En el síndrome de Noonan, los cromosomas sexuales son normales y la transmisión es autosómica dominante, aunque alrededor del 50% de los casos son esporádicos. El síndrome de Noonan está causado por mutaciones activadoras heterocigóticas en los genes de proteínas de la vía RAS-MAPK, como *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS* y *NRAS*, y aproximadamente la mitad de los pacientes tiene mutaciones de *PTPN11*.^{921,922} A lo largo de buena parte de la infancia el crecimiento medio en longitud y peso está por debajo del percentil 3.⁹²³⁻⁹²⁵ Las anomalías secretoras de GH no explican la talla baja, aunque la producción de GH endógena podría estar ligeramente reducida.^{925,926} La proteína producto del gen *PTPN11* es la tirosina fosfatasa de tipo 2 no receptora (SHP2). SHP2 desfosforila JAK2, lo que indica que el crecimiento insuficiente del síndrome de Noonan podría deberse a resistencia a la hormona del crecimiento causada por la acción exagerada de SHP2.⁹²⁷⁻⁹²⁹ Sin embargo, SHP2 es un regulador positivo de la vía de RAS-MAPK, y el desarrollo de síndrome de Noonan por mutaciones activadoras de otras proteínas de esta vía indica que las alteraciones en las señales RAS-MAPK son las responsables de este fenotipo. Se ha usado el tratamiento con GH en estos pacientes que tienen talla baja, como explicaremos con detalle más adelante.

Síndrome de Prader-Willi

El síndrome de Prader-Willi (SPW), un trastorno neurogénico del desarrollo, fue descrito inicialmente por Prader, Willi y Labhart en 1956. Este síndrome se caracteriza por obesidad, hipotonía, hiperfagia, retraso en el desarrollo de las habilidades motoras, baja estatura, retraso mental, disfunción hipotalámica e hipogonadismo.⁹³⁰

El SPW tiene una incidencia de 1 de cada 12.000 nacimientos, lo que lo convierte en el síndrome más común causante de obesidad. Se debe a la ausencia de expresión de genes en el cromosoma 15 de herencia paterna (q11-13). Aproximadamente en el 70-75% de los casos, el SPW se debe a delección del alelo paterno; en el 25%, cabe atribuirlo a la presencia de disomía uniparental (DUP) materna. Otras causas más raras de SPW son translocaciones, defectos moleculares o errores de impronta.^{931,932} Aunque se han identificado varios genes y productos génicos del locus de SPW, el gen o los genes específicos responsables de su patogenia no se conocen por completo.^{933,934}

En el SPW, el crecimiento insuficiente puede hacerse patente al nacer, aunque es más pronunciado en el período posnatal.⁹³⁵ La disfunción hipotalámica en el SPW se asocia con endocrinopatías que incluyen baja estatura, hiperfagia y obesidad, con alteraciones de la composición corporal, secreción deficiente de la hormona del crecimiento (GH), hipotiroidismo central e hipogonadismo.⁹³⁶⁻⁹³⁸

De forma interesante, un estudio reciente mostró que la secreción de GH en los pacientes con DUP fue significativamente menor que en el caso de delecciones.⁹³⁹ Aunque los lactantes con SPW muestran normalmente una ganancia de peso baja e hipotónica, el porcentaje de grasa corporal aumenta antes del inicio de la hiperfagia y la obesidad.⁹⁴⁰ Este síndrome se expone en profundidad en un apartado posterior del capítulo.

Otros síndromes

Otras entidades asociadas con alteraciones del crecimiento moderadas o graves son el síndrome de Bloom, el síndrome de De Lange, el leprechaunismo, el síndrome de Ellis-van Creveld, el síndrome de Aarskog, el síndrome de Rubinstein-Taybi, el enanismo MULIBREY, el síndrome de Dubowitz, la progeria, el síndrome de Cockayne y el síndrome de Johanson-Blizzard.⁹⁴¹

Lactantes pequeños para su edad gestacional

Clásicamente, los recién nacidos PEG han compuesto un grupo heterogéneo con peso o longitud al nacer por debajo del percentil 3, 5 o 10 para la edad gestacional, según el estudio.³⁶ A medida que se han observado y caracterizado las consecuencias metabólicas y sobre el crecimiento de nacer PEG, los estudios han utilizado más constantemente la definición de PEG como peso o longitud al nacer (o ambos) al menos 2 DE por debajo de la media para la edad gestacional (por lo general, en el percentil 2,3 de la población o menos que este). El término *RCIU* se ha usado de forma intercambiable con PEG para describir a estos lactantes. No obstante, se ha propuesto que como *RCIU* implica un proceso patológico subyacente conocido, ese término debería reservarse para los lactantes cuyo crecimiento prenatal anómalo haya sido confirmado mediante evaluaciones del crecimiento intrauterino y su restricción del crecimiento pueda atribuirse a una causa específica.⁹⁴² El motivo del crecimiento fetal anómalo no está claro hasta en el 40% de los casos;⁹⁴³ la [tabla 25.6](#) recoge las razones subyacentes conocidas. La evaluación precisa de un lactante PEG depende de la datación exacta de la gestación y las mediciones de peso y longitud, que pueden ser difíciles en países desarrollados y en desarrollo.⁹⁴⁴ Sin embargo, la tecnología reciente ha permitido realizar medidas ecográficas del tamaño fetal en el útero para alcanzar cada vez mayor precisión.⁹⁴⁵

La mayoría de los lactantes PEG muestran crecimiento compensador (definido por velocidad de crecimiento superior a la mediana para la edad cronológica y el sexo) antes de los 2 años de edad. El crecimiento compensador se produce en los primeros 6 meses de vida en cerca del 80% de los bebés nacidos PEG.³⁷ En torno al 10-15% de los nacidos PEG muestran un crecimiento lento y atenuado con déficit persistente de la talla en la infancia y adolescencia. El 5-10% restante presenta un patrón de crecimiento compensador más lento, alcanzando tallas de 2 DE por debajo de la media entre los 3 y 5 años de edad. Estas estimaciones varían según el estudio; en una población de lactantes PEG muy afectados que precisaron ingreso en la unidad de

TABLA 25.6 Factores asociados con recién nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG)

I. Factores fetales intrínsecos

- A. Trastornos cromosómicos
 1. Mutaciones en genes que codifican IGF-1, IGF-2, IGF1R, INS, KCNJ11, ABCC8, cromosoma 6ICR, INSR (síndrome de Donohue [leprechaunismo], síndrome de Rabson-Mendenhall), PTF1A, IPF1, BLM (síndrome de Bloom), FANCA-M (síndrome de Fanconi), ACAN
- B. Síndromes
 1. Síndrome de Russell-Silver
 2. Síndrome de Seckel
 3. Progeria
 4. Síndrome de Cockayne
 5. Síndrome de Rubinstein-Taybi

II. Anomalías de la placenta

- A. Implantación anómala de la placenta
- B. Insuficiencia vascular placentaria; infarto
- C. Malformaciones vasculares

III. Trastornos maternos

- A. Malnutrición
- B. Límites al crecimiento uterino
- C. Trastornos vasculares
 1. Hipertensión
 2. Toxemia
 3. Diabetes mellitus grave
- D. Malformaciones uterinas
- E. Consumo de drogas
 1. Tabaco
 2. Alcohol
 3. Opiáceos

cuidados intensivos neonatales, el 27% no había logrado el crecimiento compensador a los 6 años.⁹⁴⁶

Los prematuros con bajo peso al nacer apropiado para su edad gestacional siempre pasan por un crecimiento compensador los 2 primeros años de vida. La talla adulta final de todos los niños nacidos PEG es de -0,8 a -0,9 IDE, con un déficit medio de 3,6 a 4 cm al corregir según la talla familiar.⁹⁴⁷ Se ha estimado que el 10-15% de los niños PEG con talla baja representan hasta el 20% de todos los niños bajos. En EE. UU., el 2,3% de la población que cumple la definición de PEG representa una incidencia a grandes rasgos de 1 de cada 43 neonatos. Por tanto, los niños PEG tienen una posibilidad de 5 a 7 veces mayor de talla baja que los niños AEG.³⁶

El crecimiento fetal normal depende de interacciones complejas entre factores maternos, genéticos fetales y ambientales externos. Un crecimiento intrauterino anómalo puede deberse a procesos patológicos en el feto, la placenta o la madre. El crecimiento en longitud tiene lugar en las primeras etapas de la vida fetal, mientras que el aumento de peso se produce después,⁹⁴⁸ el crecimiento insuficiente en el primer trimestre se ha asociado en gran medida con bajo peso al nacer y un percentil de bajo peso al nacer.⁹⁴⁹ Como hay un efecto diferenciado sobre el peso y la longitud según el período fetal en el que se producen los procesos patológicos, el *RCIU* ha sido subclasificado en tipos simétricos y asimétricos. El tipo simétrico resulta de problemas al principio de la gestación, a menudo debidos a factores o síndromes genéticos fetales, infecciones congénitas o efectos tóxicos; el *RCIU* asimétrico se debe a daños que tienen lugar en etapas posteriores de la gestación, con frecuencia por insuficiencia fetoplacentaria. Tradicionalmente se pensaba que los lactantes con *RCIU* simétrico no presentaban crecimiento compensador, mientras que aquellos con *RCIU* asimétrico, que tienen una circunferencia craneal y longitud normales con

bajo peso al nacer, solían presentar crecimiento compensador posnatal.⁹⁴⁸ Sin embargo, los estudios han indicado que los lactantes con RCIU asimétrico tienen resultados perinatales peores que aquellos con RCIU simétrico^{950,951} y ambos tipos de restricciones del crecimiento pueden surgir en el segundo trimestre de la gestación.^{952,953} Por estos motivos, la subclasificación del RCIU, así como el propio término *RCIU*, resulta controvertida. Un estudio reciente determinó que el 16% de los niños dismórficos nacidos PEG con retraso del crecimiento posnatal presentaban variantes patológicas en el número de copias genómicas.⁹⁵⁴ En un estudio reciente, el 14% de los niños nacidos PEG con maduración esquelética avanzada tenían una mutación en el gen *ACAN*.⁹⁵⁵

Las causas endocrinas explican una pequeña fracción de los muchos contribuyentes a las anomalías del crecimiento fetal, pero los trastornos hormonales asociados con la restricción del crecimiento fetal y neonatal arrojaron luz sobre los mecanismos endocrinos de crecimiento en el feto. Aunque la GH es fundamental en el crecimiento posnatal, no lo es tanto en el fetal: los lactantes con DGH neonatal están típicamente de $-0,5$ a $-1,5$ DE por debajo de la media en longitud y su peso es excesivo para esa longitud.^{338,956} Un aporte adecuado de nutrientes es el determinante principal del crecimiento fetal, pero factores de crecimiento como la insulina, el IGF-1 y el IGF-2 también influyen. IGF-1 e IGF-2 son los principales reguladores hormonales del crecimiento fetal y pueden compensarse entre sí.^{265,273,957-960} Los efectos de promoción del crecimiento de los IGF tienen como mediador el receptor de IGF-1 o de tipo I.²⁷³ Durante la vida fetal, el sistema de IGF actúa en gran medida de forma independiente a la GH. Los modelos de ratón modificados genéticamente han mostrado que aproximadamente el 70% del tamaño corporal se debe a IGF, la mitad de los cuales están mediados por cambios inducidos en la GH en la concentración de IGF, mientras que la otra mitad se debe a efectos directos de los IGF.²²⁷ El efecto directo de la GH en el tamaño corporal es relativamente menor. Los neonatos PEG muestran patrones hormonales compatibles con insensibilidad a GH y a la acción de IGF-1 e insulina. En neonatos con RCIU, las concentraciones de GH son altas⁹⁶¹ y las de IGF-1 e IGFBP3, bajas.^{151,961-964} Se ha descrito que las concentraciones de IGFBP1 e IGFBP2 son más altas que en los lactantes AEG,²⁹¹ patrón observado en individuos con resistencia a la insulina. En la malnutrición fetal grave se encuentran patrones similares en la primera semana de vida.⁹⁶⁵ El tratamiento con GH exógena apenas tiene efectos sobre el crecimiento, la composición corporal o gasto energético^{966,967} en el período neonatal. En la mayoría de los niños PEG, la normalización de GH, IGF-1 e IGFBP3 tiene lugar antes de los 3 meses de edad, con respuestas normales a las pruebas de estimulación de GH en la infancia.⁹⁶⁸ En la medición de la secreción espontánea de GH, se han detectado frecuencias altas de pulsos con atenuación de la amplitud del pulso y valores valle elevados de GH en niños PEG.⁹⁶⁹⁻⁹⁷¹ Las concentraciones séricas de IGF-1 en niños con talla baja nacidos PEG son ligera pero significativamente menores que en los niños con crecimiento compensador.^{968,969,971}

Los defectos de la secreción o la acción de la insulina están asociados con un deterioro en el crecimiento fetal.⁹⁴⁸ Los defectos congénitos de la secreción de la insulina, como la carencia de glucocinasa⁹⁷² o la agenesia pancreática,⁹⁷³ están asociados con RCIU grave. El leprechaunismo se debe a defectos en el receptor de la insulina y se ha relacionado con una resistencia a la insulina grave y RCIU.²⁷ El caso inicial de una delección del gen *IGF1* presentaba un crecimiento intrauterino profundamente insuficiente.^{974,656} También se ha documentado la relación entre los polimorfismos del gen *IGF1* y el RCIU.⁹⁷⁴⁻⁹⁷⁶

Los niños PEG que tengan un aumento de peso llamativo durante los primeros años de vida pueden desarrollar trastornos endocrinos más adelante en la infancia, como adrenarquía prematura, resistencia a la insulina, síndrome del ovario poliquístico y un brote de crecimiento atenuado.⁹⁷⁷ Este subgrupo de niños PEG tienen un riesgo mayor de hipertensión, diabetes de comienzo en la madurez y enfer-

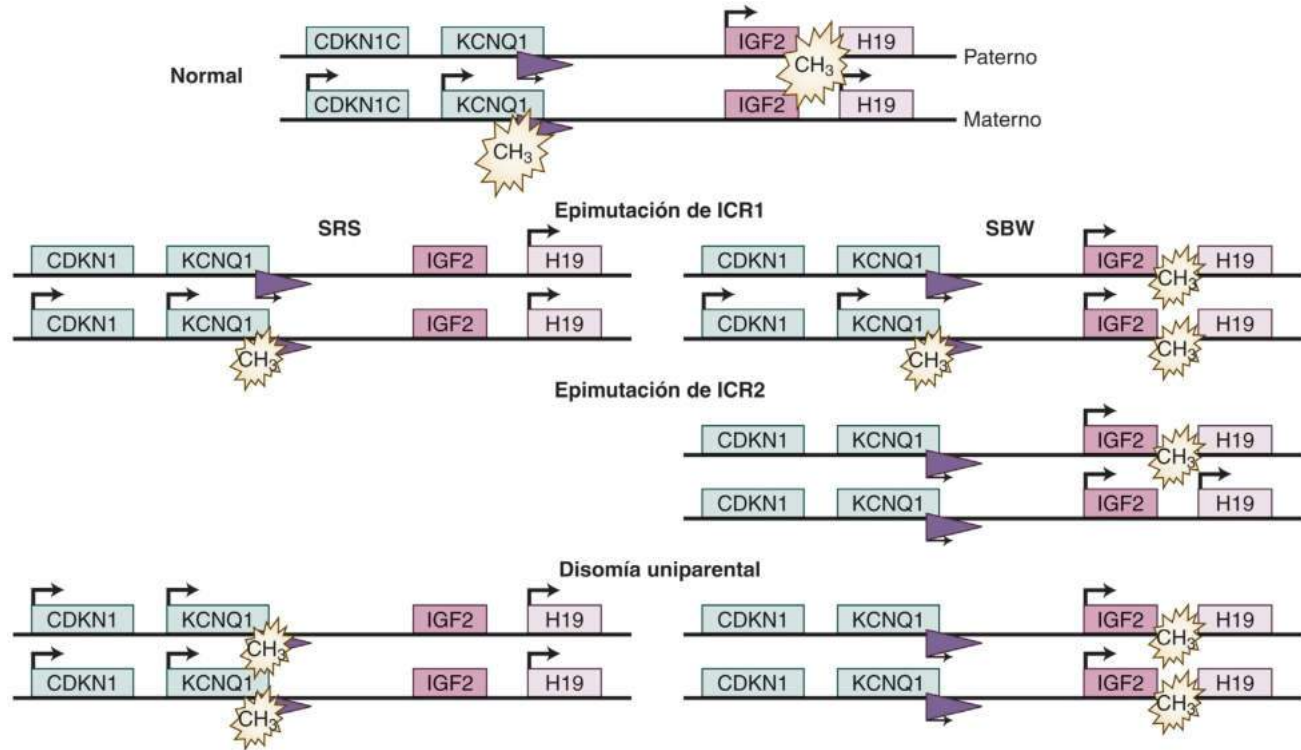
medades cardiovasculares en etapas posteriores de la vida.⁹⁷⁸⁻⁹⁸⁰ Esto concuerda con la hipótesis de Barker, que propone que las respuestas metabólicas fetales a un ambiente intrauterino nutricionalmente hostil pueden tener consecuencias extrauterinas inapropiadas.⁹⁷⁹⁻⁹⁸¹ Estos problemas no parecen producirse en bebés PEG sin crecimiento compensador, aunque se ha descrito resistencia a la insulina.⁹⁸² Aún no sabemos si la condición de PEG está relacionada causalmente con estos trastornos o es un síntoma de un trastorno metabólico innato subyacente.

El síndrome de Russell-Silver (SRS) lo describieron independientemente Russell⁹⁸³ y Silver.⁹⁸⁴ Los hallazgos son RCIU con crecimiento posnatal insuficiente, hemihipertrofia congénita y cara pequeña y triangular.⁹⁸⁵ Otras manifestaciones inespecíficas incluyen clinodactilia, cierre tardío de las fontanelas, edad ósea retrasada y pubertad precoz.⁹⁸⁶⁻⁹⁸⁸ Los adultos son bajos, con tallas finales de -4 DE por debajo de la media, aproximadamente.⁹⁸⁵ La incidencia es de 1 cada 50.000-100.000 nacidos vivos. La secreción de GH endógena en niños prepúberales con SRS es similar a la de otros niños con RCIU bajos y menor que en niños bajos AEG.^{969,989} En el 7-10% de los casos está presente una disomía uniparental materna del cromosoma 7.^{985,990} Aunque en el cromosoma 7 hay varios genes o factores con impronta implicados en el crecimiento y desarrollo, a pesar de los numerosos estudios no se han logrado detectar mutaciones patológicas en los genes candidatos. Un gen del cromosoma 7p, el *GRB10*, participa en la regulación de las señales del receptor de insulina e IGF-1 y se expresa principalmente a partir del alelo materno; la pérdida del alelo materno resulta en sobrecrecimiento fetal y placentario.^{990,991} No se han encontrado mutaciones que pudieran causar sobreexpresión de *GRB10* en pacientes con SRS.

Un pequeño número de pacientes con SRS tiene una duplicación del alelo materno de la región 11p15;⁹⁹² la duplicación del alelo paterno en esta región se asocia con SBW y sobreexpresión de IGF-2. La región 11p15 contiene dos regiones de control de la impronta (ICR), ICR1 e ICR2 (fig. 25.39). La ICR comprende los genes *IGF2* y *H19*. El gen *H19*, no codificante, se encuentra en dirección anterógrada a *IGF2* y sufre una impronta opuesta, lo que significa que solo se expresa el alelo materno y el paterno es inactivo. Los promotores de los genes *IGF2* y *H19* comparten un grupo de potenciadores que actúan sobre ambos genes. En el alelo paterno, la región promotora de *H19* está metilada y por tanto inactivada.²⁴⁴ En dirección anterógrada a la región promotora de *IGF2* y *H19* se encuentra una región paternalmente metilada que impide la unión de CTCF, permitiendo que los potenciadores actúen sobre el promotor de *IGF2* para activar la transcripción.²⁴⁵ En el cromosoma materno, esta región no está metilada, permitiendo que se una el CTCF e impida la transcripción.²⁴⁶ En esta región ICR1 se han descrito mutaciones causantes de hipometilación de la región promotora del *H19* en cerca del 40% de los pacientes con SRS.⁹⁹³ Por el contrario, la hipermetilación de la región ICR1 se ha asociado con SBW. La alteración de ICR2 ha sido descrita en el SBW (expuesto más adelante) pero no en el SRS. Se ha puesto de manifiesto una reducción de la expresión de *IGF2* en fibroblastos de pacientes con SRS *in vitro*,⁹⁹³ pero las concentraciones séricas de IGF-2 en pacientes con SRS son normales.⁹⁹⁴ Los ratones con una mutación nula de IGF-2 tienen retraso del crecimiento prenatal pero crecimiento posnatal normal; aún no se ha dilucidado cómo la expresión reducida de IGF-2 contribuye al crecimiento posnatal insuficiente en el SRS. Asimismo, con el SRS se ha relacionado un conjunto de otros defectos genéticos raros, de manera que en el 60% de estos individuos es posible identificar una alteración molecular conocida.⁹⁹⁵

Factores maternos y placentarios

Los factores maternos y la insuficiencia placentaria pueden alterar el crecimiento fetal y probablemente expliquen la mayoría de los casos de RCIU asimétrico. La nutrición materna es un contribuyente importante del crecimiento fetal y el crecimiento durante el primer



• **Figura 25.39** Representación esquemática de la región 11p15 y las mutaciones epigenéticas asociadas con los síndromes de Russell-Silver (SRS) y Beckwith-Wiedemann (SBW). Los cuadros de color rosa claro y oscuro representan genes de la región de control de impronta 1 (ICR1) y los cuadros verdes denotan genes de ICR2. Las flechas señalan la presencia de transcripción génica. Los triángulos oscuros representan transcritos antisentido capaces de reprimir la transcripción de genes ICR2. Cuando están metilados (representado por CH₃), los transcritos no pueden formarse, lo que permite la transcripción de genes ICR2 y la supresión recíproca de la transcripción de genes anterógrados (p. ej., *IGF2*). (Adaptado de Eggerman T. Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes: opposite [epi]mutations in 11p15 result in opposite clinical pictures. *Horm Res.* 2009;71:S30-S35.)

año de vida.⁹⁹⁶ Puede haber retraso del crecimiento fetal por consumo de alcohol,⁹⁹⁷ cocaína,⁹⁹⁸ marihuana⁹⁹⁸ o tabaco⁹⁹⁹ durante la gestación. Los mecanismos del retraso de crecimiento fetal inducido por drogas no están claros pero podrían consistir en vasoconstricción e insuficiencia vascular uterina, desprendimiento prematuro de placenta o rotura prematura de la bolsa. El medioambiente hormonal materno se ve afectado por los esteroides y péptidos placentarios. El IGF-1 materno influye en la función placentaria y quizás facilite el transporte de nutrientes al feto. Se ha encontrado que las concentraciones maternas de IGF-1 se correlacionan con el crecimiento fetal.^{1000,1001} En la gestación humana normal hay concentraciones elevadas de IGF-1 libre.¹⁰⁰²

La placenta tiene múltiples funciones, como transporte de nutrientes, oxígeno y desechos, y producción de hormonas. Consume oxígeno y glucosa aportados por la circulación uterina. La GH placentaria afecta a la producción materna de IGF, que a su vez influye en la función placentaria. Una mujer con DGH debido a una mutación de *PIT1* manifestó concentraciones normales de GH e IGF-1 placentarios, lo que mostró la producción independiente de GH e IGF-1 por parte de la placenta.¹⁰⁰³ El lactógeno placentario humano (hPL) es un regulador principal del metabolismo de glucosa, aminoácidos y lípidos en la madre, ayudando a la movilización de nutrientes para su transporte al feto. El daño a la placenta resultante de enfermedad vascular, infecciones o anomalías intrínsecas de los sincitiotroblastos puede alterar todas esas funciones tan importantes. En ocasiones, el examen de la placenta aporta información causal sobre el retraso del crecimiento fetal.

Un gen *homeobox* ligado al cromosoma X, *ESX1*, detectado solo en tejidos extraembrionarios y testículos humanos, es un regulador con impronta cromosómica de la morfogenia placentaria.¹⁰⁰⁴⁻¹⁰⁰⁶ Los ratones mutantes homocigóticos y heterocigóticos nacen un 20% más pequeños de lo normal y tienen grandes placentas edematosas.¹⁰⁰⁴ Los vasos son anómalos en la interfaz materno-fetal, presumiblemente causando el retraso del crecimiento.

Bases patológicas del crecimiento excesivo

Aunque por definición hay tantos niños con tallas superiores a 2 DE por encima de la media como con estaturas inferiores a 2 DE por debajo de la media, la talla alta como motivo de consulta principal es mucho menos frecuente en la práctica endocrinológica. No obstante, resulta crítico identificar aquellas situaciones en las que una talla alta o una velocidad de crecimiento acelerada aporta claves de un trastorno subyacente (tabla 25.7).

Sobrecrecimiento longitudinal del feto

La diabetes mellitus materna es la causa más frecuente de recién nacidos grandes para su edad gestacional (GEG). Los GEG se definen como longitud o peso superiores al percentil 90 para la edad gestacional. Incluso en ausencia de síntomas clínicos o antecedentes familiares, el nacimiento de un niño excesivamente grande debería seguirse de una evaluación en busca de diabetes materna o gestacional. Dos síndromes, de Sotos y SBW, también causan lactantes GEG.

TABLA 25.7 Diagnóstico diferencial del crecimiento excesivo de la talla**Crecimiento excesivo fetal**

Diabetes mellitus materna
 Gigantismo cerebral (síndrome de Sotos)
 Síndrome de Weaver
 Síndrome de Beckwith-Wiedemann
 Otros síndromes por exceso de factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2)

Crecimiento excesivo posnatal causante de talla alta en la infancia

Talla alta familiar (constitucional)
 Gigantismo cerebral
 Síndrome de Beckwith-Wiedemann
 Obesidad exógena
 Secreción excesiva de hormona del crecimiento (GH) (adenoma hipofisario con gigantismo)
 Síndrome de McCune-Albright o neoplasias endocrinas múltiples (MEN) asociadas con secreción excesiva de GH
 Pubertad precoz
 Síndrome de Marfan
 Síndrome de Klinefelter (cariotipo XXY)
 Síndrome de Weaver
 Síndrome del cromosoma X frágil
 Homocistinuria
 Cariotipo XYY
 Hipertiroidismo

Crecimiento excesivo posnatal causante de talla alta adulta

Talla alta familiar (constitucional)
 Déficit de andrógenos o estrógenos/resistencia a los estrógenos (en hombres)
 Feminización testicular
 Secreción excesiva de GH
 Síndrome de Marfan
 Síndrome de Klinefelter (cariotipo XXY)
 Cariotipo XYY

Síndrome de Sotos

Los niños con gigantismo cerebral (síndrome de Sotos) están típicamente por encima del percentil 90 de longitud y peso al nacer.¹⁰⁰⁷⁻¹⁰⁰⁹ Las características clínicas incluyen además frente prominente; dolicocefalia; macrocefalia; paladar abovedado alto; hipertelorismo con ojos inusualmente rasgados; orejas, mandíbula y mentón prominentes; manos y pies grandes con tejido subcutáneo engrosado; retraso cognitivo; y descoordinación motora. Los niños siguen creciendo rápidamente al inicio de la infancia, pero la pubertad suele ser precoz, con fusión prematura de las epífisis. Por este motivo, la mayoría de los niños con síndrome de Sotos tienen una talla final en el intervalo normal.¹⁰⁰⁹ La secreción de GH y las concentraciones séricas de IGF son normales, y no se ha identificado una causa específica del sobrecrecimiento. Cerca del 80% de los pacientes tiene una mutación con pérdida de función en el gen *NSDI* cuyo producto es un factor de transcripción básico localizado en el núcleo.¹⁰¹⁰

Síndrome de Beckwith-Wiedemann

El SBW es el más frecuente (1 de cada 13.700 nacidos vivos) de los trastornos por sobrecrecimiento, el grupo de trastornos asociado con un excesivo crecimiento somático y de órganos específicos. Se caracteriza por macrosomía fetal con onfalocela¹⁰¹¹ y otras características clínicas secundarias a la organomegalia, como macroglosia, hiperplasia medular renal e hipoglucemia neonatal debida a hiperplasia de células de los islotes.¹⁰¹² El crecimiento excesivo en la infancia provoca en último término una pubertad más temprana y fusión precoz de las epífisis, con talla adulta normal resultante.¹⁰¹³

Varios tipos de indicios han mostrado que el SBW se asocia con la pérdida de impronta de los genes del cromosoma 11p15.5, lugar del gen *IGF2* (v. fig. 25.39). En condiciones normales, el gen *IGF2* derivado del padre se expresa y el transmitido por la madre no es activo, como describimos en detalle anteriormente. El SBW se ha asociado con disomía uniparental o duplicación de la región 11p15 paterna y sobreexpresión resultante del gen *IGF2*.¹⁰¹⁴ La región ICR1 de 11p15 contiene los genes *IGF2* y *H19*; el gen no codificante *H19* está localizado en dirección anterógrada respecto a *IGF2* y sometido a la impronta opuesta. Los promotores de los genes *IGF2* y *H19* comparten un grupo de potenciadores que actúan sobre ambos genes. En el alelo paterno, la región promotora de *H19* está metilada y por tanto, inactivada.²⁴⁴ En dirección retrógrada de la región promotora de *H19* e *IGF2* está una región metilada paternalmente que impide la unión de CTCF, permitiendo que los potenciadores actúen sobre el promotor de *IGF2* para activar la transcripción.²⁴⁵ En el cromosoma materno, esta región no está metilada, permitiendo que se una el CTCF y previniendo la transcripción.²⁴⁶ La hipermetilación de la región promotora del *H19* con la pérdida resultante de la impronta y expresión bialélica de *IGF2* se ha asociado con menos del 10% de los casos de SBW.^{1015,1016} Se han detectado mutaciones puntuales en la región ICR1 entre los pacientes con SBW. Estas mutaciones modifican la unión de factores de transcripción OCT (octámeros) a la región, dando lugar a hipermetilación del promotor.¹⁰¹⁷ La hipometilación de esta región se asocia con SRS, síndrome que cursa con crecimiento insuficiente pre y posnatal (v. la descripción anterior).

ICR2, situado en dirección 5' de *ICR1*, contiene los genes para el inhibidor 1c de la cinasa dependiente de ciclina 1c (*CDKN1C*) y el miembro 1 de la familia de los canales de potasio KQT (*KCNQ1*), entre otros que son metilados en el alelo materno. Asociado con estos dos genes hay un transcripto antisentido con expresión paterna que podría suprimir la transcripción; se ha propuesto que este grupo de genes está en «competición de expresión» con el grupo *IGF2/H19*.¹⁰¹⁸ Hasta el 25% de los casos familiares de SBW se asocia con mutaciones en el gen *CDKN1C* o *KCNQ1*,¹⁰¹⁹ pero es objeto de debate si la pérdida de impronta del gen *IGF2* ocurre sin lugar a dudas en la mayoría de las mutaciones. Cuatro niños con sobrecrecimiento somático sin las características diagnósticas del SBW tenían sobreexpresión del gen *IGF2*.¹⁰²⁰ Además, las mutaciones de *GPC3*, gen glicoproteico que codifica un receptor de membrana neutralizador de IGF-2, causan el síndrome de sobrecrecimiento relacionado de Simpson-Golabi-Behmel.^{1021,1022}

Sobrecrecimiento en la talla posnatal

Como sucede en los niños con atenuación del crecimiento, cruzar los percentiles de talla entre la lactancia y el inicio de la pubertad es una indicación para proseguir la evaluación porque puede indicar trastornos graves subyacentes. Al igual que en la talla baja, los niños altos deben ser evaluados en el contexto de los patrones puberales y de crecimiento de la familia.

Talla alta

La secreción de GH y las concentraciones de IGF-1 e IGFBP3 en la talla alta familiar suelen estar en las cifras altas-normales.¹⁰²³ Tauber et al.¹⁰²⁴ dividieron a 65 niños con talla alta familiar en un subgrupo con tasas de secreción de GH elevadas y picos secretores frecuentes, y otro subgrupo con menor secreción de GH y menos picos episódicos. Las concentraciones de IGF-1 eran mayores en los que producían más GH y normales en el grupo con GH baja. Los autores plantearon que la secreción aumentada de GH y una mayor eficiencia de la producción de IGF-1 mediada por GH podrían ser causas potenciales de la talla alta familiar.

La talla alta también es una característica de ciertos síndromes. El síndrome de Marfan, un trastorno autosómico dominante del metabolismo del colágeno, se caracteriza por articulaciones hiperextensibles,

luxación del cristalino, cifoescoliosis, aneurisma disecante de la aorta y huesos largos y delgados que resultan en aracnodactilia y una talla moderadamente alta. Está causado por mutaciones en el gen de la fibrilina 1 (*FBN1*). Los monómeros de *FBN1* anómala del gen mutado modifican la agregación normal de la proteína *FBN1*, alterando la formación de microfibrillas. La homocistinuria es un trastorno autosómico recesivo que recuerda fenotípicamente al síndrome de Marfan, pero los pacientes también tienen problemas cognitivos. Además, se ha encontrado talla alta en pacientes con resistencia familiar a la ACTH debida a un receptor de ACTH defectuoso.¹⁰²⁵

Los efectos de dosis del gen *SHOX* pueden resultar en una estatura elevada.¹⁰²⁶ En mujeres con tres copias del gen *SHOX* y disgenesia gonadal, la talla adulta era de +2 a +2,9 IDE.¹⁰²⁷ En mujeres con cariotipo 47,XXX las tallas medias finales son 5-10 cm más altas que el promedio poblacional, y los hombres con el cariotipo 47,XXY (síndrome de Klinefelter) tienen cerca de 3,5 cm más de estatura que la media de la población.^{31,1028} Los hombres con cariotipo XYY también tienen una talla moderadamente alta. Además de los efectos del *SHOX*, el grado variable de producción de estrógenos en estos síndromes podría afectar también a la maduración esquelética y la talla final.²⁶

La ausencia de inicio de la pubertad y de la maduración sexual completa puede resultar en un crecimiento mantenido durante la etapa adulta con talla final alta y un hábito eunucoide característico. La descripción de talla alta con epíffisis abiertas resultantes de la mutación del receptor de estrógenos o por déficit de aromatasa^{23,24} subraya la función fundamental de los estrógenos para promover la fusión de las epíffisis y finalización del crecimiento esquelético normal.

Obesidad

La obesidad se asocia a menudo con crecimiento esquelético veloz y comienzo temprano de la pubertad.¹⁰²⁹ Un aumento de peso posnatal inicial rápido se ha asociado con talla más alta a los 8 años de edad que la predicha por la talla diana parental media.¹⁰³⁰ Otros han demostrado que el crecimiento posnatal precoz se asocia con alteraciones en la temporalidad del desarrollo, pero un aumento de peso brusco hacia la mitad de la infancia apenas tiene efectos sobre la trayectoria de la talla.¹⁰³¹ Los pacientes con obesidad tienden a presentar una producción global de GH disminuida con GHBP normal o elevada, y las concentraciones de IGF-1 parecen capaces de mantener una velocidad de crecimiento lineal adecuada o aumentada. La edad ósea suele estar ligeramente adelantada, de modo que la pubertad y la fusión epifisaria se producen temprano y la talla adulta es normal. Esta asociación entre obesidad y crecimiento rápido es tan característica que un niño con obesidad y talla baja siempre debe ser evaluado en busca de trastornos subyacentes como hipotiroidismo, DGH, síndrome de Cushing o SPW.

Tumores

El gigantismo hipofisario es un trastorno infrecuente, análogo a la acromegalia del adulto (v. capítulo 9).¹⁰³²⁻¹⁰³⁴ Los tumores secretores de GH de la hipófisis son típicamente adenomas eosinófilos o cromó-fobos. Su causa es incierta, aunque muchos resultan de mutaciones somáticas que generan proteínas G activadas constitutivamente con menor actividad GTPasa (v. capítulo 9).¹⁰³⁵ El aumento resultante del AMPc intracelular de la hipófisis conduce al incremento de la secreción de GH. Los tumores somatotropos con secreción excesiva de GH pueden aparecer en el síndrome de McCune-Albright, causado por mutaciones resultantes en la activación constitutiva de proteínas G.^{1036,1037} También se han descrito tumores secretores de GH en las neoplasias endocrinas múltiples (MEN) y asociados con neurofibromatosis y esclerosis tuberosa.¹⁰³⁸

El exceso de GH que se produzca antes de la fusión de las epíffisis resulta en crecimiento rápido y tallas adultas por encima del potencial esperable. Cuando la hipersecreción de GH se acompaña de déficit de gonadotropinas, el crecimiento lineal acelerado puede persistir durante décadas, como le sucedió al gigante de Alton, que medía 280 cm en

el momento de su fallecimiento en la veintena.¹⁰³⁹ También pueden aparecer manifestaciones típicas de la acromegalia, como tumefacción de tejidos blandos, aumento de tamaño de nariz, orejas y mandíbula con desarrollo de rasgos faciales toscos; aumentos pronunciados del tamaño de manos y pies; diaforesis; irregularidades menstruales; y galactorrea.

Evaluación y tratamiento de las anomalías del crecimiento

Evaluación clínica del retraso del crecimiento

El parámetro más importante en la evaluación de los niños con crecimiento insuficiente es una evaluación clínica minuciosa, incluida la valoración consecutiva precisa de la talla y su velocidad. La sospecha de un trastorno del crecimiento aumenta cuando la longitud y estatura de un niño está por debajo de los valores normales (percentil < 3), la velocidad de crecimiento es inferior a la normal (lo que está indicado por mediciones de longitud o talla que atraviesan los percentiles en la curva de crecimiento o por una velocidad de crecimiento anual por debajo del percentil 3 para la edad) o la estatura del niño está por debajo del intervalo esperable según las tallas de los padres. Para crecer a lo largo del percentil 3 de la talla, un niño debe mantener una velocidad de talla en el percentil 25 de la edad.¹⁰⁴⁰ Por tanto, una velocidad de crecimiento constantemente por debajo del percentil 25 en un niño bajo apunta a crecimiento anómalo. No obstante, debido al mayor error inherente a la valoración de la velocidad de crecimiento, comparado con la velocidad de la talla,¹⁰⁴¹ una sola determinación de la velocidad de la talla por encima del percentil 25 para la edad, incluso aunque esté basada en datos anuales de talla, no descarta por completo una anomalía del crecimiento en un niño bajo.¹⁰⁴¹

La GH es relativamente menos importante como factor de crecimiento prenatal, comparado con su función posnatal. No obstante, la GH no carece de influencias sobre el crecimiento prenatal de modo que, aunque muchos de estos niños tienen longitudes y pesos en el intervalo normal, el tamaño promedio de los lactantes con déficit congénito de GH está reducido, con una longitud promedio al nacer de -1,3 IDE y peso medio de -1 IDE.¹⁰⁴² La velocidad de crecimiento en el primer año está en torno a -2 DE de media, de modo que más de la mitad de estos lactantes tienen una longitud de más de 2 DE por debajo de la media con 1 año de edad.¹⁰⁴²

La **tabla 25.8** contiene un algoritmo para la evaluación del niño con crecimiento insuficiente. Aunque una tercera parte de los lactantes sanos atravesarán en dirección inferior la curva de crecimiento de percentiles de longitud (expuesto anteriormente), esto es normal solo en lactantes relativamente grandes nacidos de padres pequeños o en aquellos que están siguiendo un patrón de crecimiento de RCCD (v. más adelante). En otras situaciones, el lactante que esté cruzando en dirección inferior la curva de percentiles de la longitud debe ser estudiado del mismo modo que otros niños con velocidades de crecimiento anómalas.

Anamnesis y exploración física

Las muchas causas de crecimiento reducido asociadas a enfermedades fueron expuestas en apartados anteriores del capítulo. Un patrón de crecimiento en el que la ganancia de peso se altera antes que el aumento de longitud/talla indica alteración de la nutrición, como por una ingesta inadecuada, malabsorción o aumento de los requisitos energéticos. Hay que estudiar las causas no hormonales del crecimiento insuficiente de acuerdo con los datos obtenidos de una anamnesis y exploración física minuciosas. Además, una evaluación exhaustiva de la curva de crecimiento en el contexto de los antecedentes familiares puede indicar una variante normal del patrón de crecimiento, como cruce de los percentiles lineales de la lactancia, talla baja familiar o RCCD. En esos casos, es posible que solo sea necesaria una observación cuidadosa. Un

TABLA 25.8 Evaluación clínica y bioquímica del crecimiento insuficiente: valoración del eje GH/IGF-1**Paso 1: definición del riesgo de trastornos del eje GH/IGF-1**

Anomalías auxológicas

Talla baja grave (IDE de la talla < -3 DE)

Desaceleración grave del crecimiento

Talla < -2 DE y velocidad de la talla < -1 DE en 2 años

Talla < -1,5 DE y velocidad de la talla < -1,5 DE en 2 años

Factores de riesgo

Antecedentes de tumor encefálico, radiación craneal o de otras anomalías hipotalámico-hipofisarias orgánicas o congénitas documentadas

Hallazgo accidental de una anomalía hipotalámico-hipofisaria en la RM

Si está presente cualquiera de lo anterior, continúe con el paso 2; de no ser así, realice un seguimiento clínico y vuelva al paso 1 en 6 meses

Paso 2: evaluación de los trastornos del eje GH/IGF-1 y otras enfermedades

A. Solicite un análisis de laboratorio que incluya edad ósea, T_4 libre, TSH, cromosomas (en mujeres) y pruebas no endocrinas; si está indicado, derive de nuevo al médico de atención primaria o trate los trastornos diagnosticados

B. Solicite la concentración de IGF-1 e IGFBP3

Si IGF-1/IGFBP3 están los dos por encima de -1 DE, realice un seguimiento clínico y vuelva al paso 1 en 6 meses

Si IGF-1/IGFBP3 están los dos por debajo de -2 DE, continúe con el paso 4. Si la RM es anómala, las pruebas de provocación de GH son opcionales

En otro caso, continúe con el paso 3. Si se trata de un paciente con retraso de la adolescencia, considere un tratamiento con esteroides sexuales antes del paso 3

Paso 3: prueba de secreción de GH

Se puede eliminar este paso si está identificado un factor de riesgo claro de DGH y un déficit de IGF grave

Realice dos de las siguientes pruebas de estimulación de GH (si es apropiado, potencie con estrógenos) (v. tabla 25.11):

Clonidina

Arginina

Insulina

Glucagón

L-dopa

Propranolol

Si todas las concentraciones de GH están < 7 $\mu\text{I/L}$, continúe con el paso 4Si la GH máxima es > 15 $\mu\text{g/L}$, obtenga la GHBP; si GHBP < -2 DE, considere una prueba de generación de IGF y, de ser anómala, establezca tratamiento con IGFSi la GH máxima es > 15 $\mu\text{g/L}$ y GHBP es normal, realice un seguimiento clínico y vuelva al paso 1 en 6 mesesSi la GH máxima está entre 7 y 15 ng/ml , vuelva al paso 1 en 6 meses**Paso 4: evaluación de la hipófisis**

Realice una RM, haciendo especial hincapié en la anatomía hipotalámico-hipofisaria

Haga pruebas del EHH, si no están hechas ya (estimulación con CRH o PTI), y use suplementos de cortisol en caso necesario (debe hacerse si la RM es anómala)

Considere la evaluación molecular de GH, GHR o GHRHR y otros posibles defectos genéticos (v. fig. 25.2)

Paso 5: tratamiento dirigido a promover el crecimiento

Inicie el tratamiento con GH en las dosis apropiadas

Si sospecha IGH, considere el tratamiento con IGF si está disponible. Evalúe regularmente los parámetros del crecimiento, IGF-1 e IGFBP3, así como el cumplimiento y la seguridad (v. tabla 25.14)

Vuelva a medir la secreción de GH, de acuerdo con los protocolos de valoración de GH en adultos, al final del crecimiento

CRH, hormona liberadora de corticotropina; DE, desviación estándar; DGH, déficit de hormona del crecimiento; EHH, eje hipotalámico-hipofisario; GH, hormona del crecimiento; GHR, receptor de la hormona del crecimiento; GHRHR, receptor de la hormona liberadora de hormona del crecimiento; IDE, índice de desviación estándar; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1; IGFBP3, proteína 3 de unión a IGF; IGH, insensibilidad a la hormona del crecimiento; PTI, prueba de tolerancia a la insulina; RM, resonancia magnética; T_4 , tiroxina; TSH, hormona estimulante de la tiroides (tirotrópica).

TABLA 25.9 Hallazgos clave de la anamnesis y exploración física indicativos del diagnóstico de déficit de hormona del crecimiento^a**Hallazgos indicativos del diagnóstico de DGH****En neonatos**

Hipoglucemia

Ictericia prolongada

Hepatitis

Micropene

Parto traumático

En niños con talla baja o crecimiento insuficiente

Radiación craneal

Traumatismo craneal o infección del sistema nervioso central

Consanguineidad o un familiar afectado

Anomalías de la línea media craneofacial

Hallazgos que respaldan el estudio inmediato en busca de DGH**En niños con talla baja**

Signos indicativos de lesión intracraneal

Síntomas y signos neonatales de DGH

Hallazgos auxológicos

Talla baja grave (< -3 DE)

Talla < -2 DE y velocidad de la talla en 1 año < -1 DE

Reducción en la DE de la talla > 0,5 en 1 año en niños > 2 años de edad

Velocidad de la talla por debajo de -2 DE en 1 año

Velocidad de la talla > 1,5 DE por debajo de la velocidad mantenida media en 2 años

Signos de déficit múltiples de hormonas hipofisarias

^aCriterios de The Growth Hormone Research Society 2000.

DE, desviación estándar; DGH, déficit de hormona del crecimiento.

Tomado de Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990-3993.

tercio de todos los lactantes muestran parámetros de crecimiento que atraviesan los percentiles en dirección inferior en la curva de crecimiento, y el 3% de todos los niños tienen longitudes o tallas por debajo del percentil 3. La mayoría de estos niños no tiene ninguna enfermedad ni trastorno del crecimiento y lo demostrará mediante una velocidad de crecimiento normal en la observación continuada.

La exploración física debe buscar indicios de un trastorno específico de órganos o enfermedad sistémica subyacente. También debe evaluar claves concretas de trastornos del crecimiento, por ejemplo hallazgos indicativos de trastornos genéticos (p. ej., síndrome de Noonan, SRS o ST). Además, es necesario evaluar las proporciones corporales, porque una desproporción del esqueleto indica displasia esquelética.

Los hallazgos de la anamnesis y exploración pueden apuntar a una mayor probabilidad de DGH (tabla 25.9). Un micropene en un recién nacido siempre debería conducir a una evaluación del eje GH/IGF-1. El nistagmo, indicativo de ceguera neonatal, indica insuficiencia hipofisaria debido a su asociación con la hipoplasia del nervio óptico en el síndrome de displasia septoóptica. Los antecedentes de otros defectos de la línea media, como labio leporino y paladar hendido,¹⁰⁴³ o un solo incisivo central aumentan la posibilidad de insuficiencia hipofisaria. La hipoglucemia neonatal inexplicable, la hepatitis o una ictericia prolongada obligan a una evaluación de la función hipofisaria. Los niños de más edad con DGH presentan menos alteraciones en la ganancia de peso que de altura, resultando en un peso aumentado para la altura; el aspecto

descrito con frecuencia es «angelical». El peso aumentado para la talla con crecimiento insuficiente también es característico del hipotiroidismo. Si el aumento de peso es muy marcado hay que considerar el síndrome de Cushing. (No obstante, la aceleración del crecimiento lineal con un aumento de peso excesivo no es compatible con síndrome de Cushing.) Por último, hay que sospechar DGH en niños con enfermedades conocidas o sospechadas del SNC (p. ej., tumores, radioterapia del SNC previa, malformaciones, infecciones, traumatismos) o con carencias documentadas de TSH, ACTH, hormona antidiurética o gonadotropinas.

Pruebas de laboratorio

Si la anamnesis y la exploración física no indican un trastorno específico causante del crecimiento insuficiente y el patrón de crecimiento y antecedentes familiares no son lo suficientemente tranquilizadores en el sentido de que el crecimiento está siguiendo una variante normal, es necesario realizar pruebas de laboratorio. En muchos casos, las pruebas no identifican anomalías, y finalmente se detecta que el niño tiene una variante normal del patrón del crecimiento o pertenece a la clasificación de TBI. Las pruebas de laboratorio pueden dividirse entre las que evalúan trastornos fuera del eje GH/IGF-1 y las que valoran dicho eje.

Pruebas de detección selectiva

Como varias enfermedades causan crecimiento insuficiente antes que otros signos o síntomas o en ausencia de estos, es necesario evaluar estos trastornos en niños con un crecimiento anómalo. El hemograma busca indicios de anemia, infección crónica e inflamación. Una bioquímica sanguínea completa aporta datos de enfermedad renal silente (acidosis tubular renal incluida), hepatopatía y trastornos del calcio y fósforo. La velocidad de sedimentación globular se mide para buscar indicios de trastornos que cursen con inflamación crónica, como artritis idiopática infantil presintomática y enfermedad inflamatoria intestinal. El análisis de orina tiene como fin valorar la presencia de nefropatía e infecciones urinarias crónicas. La IgA transglutaminasa tisular (y la IgA sérica total) se mide para diagnosticar celiaquía. En niñas en las que no se encuentra otra explicación de una talla baja hay que obtener un cariotipo para descartar ST. Esto se hace así incluso en ausencia de las demás características físicas del ST, porque el crecimiento insuficiente puede ser la única característica evidente, especialmente en casos de mosaïcismo significativo.

Es necesario evaluar el hipotiroidismo en niños con crecimiento insuficiente. Debido a la relevancia de la hormona tiroidea en el desarrollo encefálico de los lactantes, hay que considerar esta posibilidad en las primeras fases de la evaluación de un lactante con crecimiento insuficiente para corregir el hipotiroidismo detectado rápidamente. Además, el hipotiroidismo resulta en concentraciones séricas de IGF-1 más bajas y reduce las concentraciones de GH en las pruebas de provocación.¹⁰⁴⁴⁻¹⁰⁴⁶ Por estos motivos, es necesario asegurarse de que la función tiroidea es normal antes de la evaluación de un posible DGH. La TSH se determina porque es el indicador más sensible de hipotiroidismo primario. No obstante, como el hipotiroidismo central también debe considerarse una causa de crecimiento insuficiente en los niños, hay que medir asimismo la concentración de tiroxina.

Edad ósea

Tras el período neonatal, la determinación de la edad ósea resulta útil en la evaluación de niños con trastornos del crecimiento. Habitualmente se usa una radiografía de la mano y muñeca izquierdas para compararla con el estándar publicado por Greulich y Pyle.¹⁰⁴⁷ Un método alternativo para valorar la edad ósea a partir de radiografías de la mano izquierda consiste en un sistema de puntuación para fases identificadas del desarrollo de cada uno de los 20 huesos individuales,¹⁰⁴⁸ técnica que ha sido adaptada para la evaluación informática.^{1049,1050} Se usa la mano

izquierda porque sería muy laborioso y caro obtener radiografías de todo el esqueleto, que supondrían mucha más exposición a la radiación. No obstante, la mano no contribuye a la talla, y una evaluación precisa del potencial de crecimiento puede requerir radiografías de piernas y columna vertebral.

Aunque el resultado de la edad ósea no identifica un diagnóstico específico en un niño con trastorno del crecimiento, puede usarse para clasificar el crecimiento en grupos de diagnósticos. Los trastornos del crecimiento causados por una enfermedad o trastorno hormonal subyacente (p. ej., nefropatía, malnutrición, exceso de glucocorticoides) se asocian con edad ósea retrasada, es decir, edad ósea menor que la cronológica del paciente. Del mismo modo, hipotiroidismo y DGH resultan en una edad ósea demorada. Si la talla baja es intrínseca del trastorno, no obstante, la edad ósea no está demorada sino que entra en el intervalo normal para la cronológica. Esto es cierto en los trastornos genéticos como ST, síndrome de Noonan y SRS, y también en la talla baja familiar. En el RCCD, la edad ósea está demorada, concordantemente con el futuro retraso de la pubertad y fusión tardía de las epífisis. Por la ausencia de pruebas de laboratorio diagnósticas precisas para el DGH, la falta de demora en la edad ósea está en contra de este diagnóstico. Por otra parte, el hecho de que los pacientes con RCCD tengan una edad ósea retrasada no ayuda a la diferenciación, a veces complicada, entre este trastorno y el DGH.

Hay que considerar varios problemas importantes de la edad ósea. La experiencia en la determinación de esta resulta esencial para minimizar la variabilidad interobservador, y los estudios clínicos referentes a la edad ósea se benefician de contar con un solo profesional que realice todas las interpretaciones. La tasa de maduración esquelética normal varía entre niños y niñas y en los distintos grupos étnicos. Los estándares de Greulich y Pyle se dividen según el sexo pero fueron desarrollados en niños blancos estadounidenses entre 1931 y 1942. Tanto estos como los estándares de Tanner y Whitehouse están basados en niños normales¹⁰⁵¹ y quizás no sean aplicables a niños con displasia esquelética, anomalías endocrinas y otras formas de retraso o aceleración del crecimiento.

Predicción de la talla adulta

El grado de maduración esquelética observado en una persona puede usarse para predecir el potencial de talla final. Esas predicciones se basan en la observación de que cuanto más retrasada esté la edad ósea (respecto a la cronológica) más tiempo habrá antes de que la fusión de las epífisis impida más crecimiento. El método más usado de predicción de la estatura, basado en el *Radiographic Atlas of Skeletal Development* de Greulich y Pyle,¹⁰⁴⁷ fue desarrollado por Bayley y Pinneau¹⁰⁵² y depende de la edad ósea, la talla y una corrección semicuantitativa acorde a la edad cronológica (tabla 25.10). El sistema de Tanner et al.¹⁰⁴⁸ usa las determinaciones de la talla, edad ósea, edad cronológica y, durante la pubertad, incrementos de la talla y edad ósea del año anterior, así como la situación respecto a la menarquia. Roche, Wainer y Thissen¹⁰⁵³ usaron la combinación de talla, edad ósea, edad cronológica, talla parental media y peso (método RWT). Se han hecho intentos de calcular predicciones de la talla final sin necesidad de determinar la edad esquelética¹⁰⁵⁴ usando múltiples análisis de regresión con datos presentes, como talla, peso, mediciones al nacer y talla parental media. Estos sistemas son intrínsecamente empíricos y no predicciones absolutas. Así pues, los intervalos de confianza al 90% para las predicciones son de aproximadamente ± 6 cm en las edades más tempranas. Cuanto más avanzada sea la edad ósea, mayor será la precisión de la talla adulta predicha, porque una edad ósea más avanzada sitúa al paciente más cerca de su estatura final.

Todos los métodos de predicción de la talla adulta se basan en datos de niños normales, y no se ha documentado ninguno que resulte preciso en niños con anomalías del crecimiento. Para esta clase de precisión sería necesario desarrollar atlas de maduración esquelética específicos de enfermedad (p. ej., en la acondroplasia o el ST). Además, las predicciones de talla serán claramente imprecisas

TABLA 25.10 Predicción de la talla adulta

Edad ósea (años-meses)	FRACCIÓN DE LA TALLA ADULTA ALCANZADA EN CADA EDAD ÓSEA ^a					
	NIÑAS			NIÑOS		
	Retrasada	Promedio	Adelantada	Retrasada	Promedio	Adelantada
6-0	0,733	0,72		0,68		
6-3	0,742	0,729		0,69		
6-6	0,751	0,738		0,7		
6-9	0,763	0,751		0,709		
7-0	0,77	0,757	0,712	0,718	0,695	0,67
7-3	0,779	0,765	0,722	0,728	0,702	0,676
7-6	0,788	0,772	0,732	0,738	0,709	0,683
7-9	0,797	0,782	0,742	0,747	0,716	0,689
8-0	0,804	0,79	0,75	0,756	0,723	0,696
8-3	0,813	0,801	0,76	0,765	0,731	0,703
8-6	0,823	0,81	0,771	0,773	0,739	0,709
8-9	0,836	0,821	0,784	0,779	0,746	0,715
9-0	0,841	0,827	0,79	0,786	0,752	0,72
9-3	0,851	0,836	0,8	0,794	0,761	0,728
9-6	0,858	0,844	0,809	0,8	0,769	0,734
9-9	0,866	0,853	0,819	0,807	0,777	0,741
10-0	0,874	0,862	0,828	0,812	0,784	0,747
10-3	0,884	0,874	0,841	0,816	0,791	0,753
10-6	0,896	0,884	0,856	0,819	0,795	0,758
10-9	0,907	0,896	0,87	0,821	0,8	0,763
11-0	0,918	0,906	0,883	0,823	0,804	0,767
11-3	0,922	0,91	0,887	0,827	0,812	0,776
11-6	0,926	0,914	0,891	0,832	0,818	0,786
11-9	0,929	0,918	0,897	0,839	0,827	0,8
12-0	0,932	0,922	0,901	0,845	0,834	0,809
12-3	0,942	0,932	0,913	0,852	0,843	0,818
12-6	0,949	0,941	0,924	0,86	0,853	0,828
12-9	0,957	0,95	0,935	0,869	0,863	0,839
13-0	0,964	0,958	0,945	0,88	0,876	0,85
13-3	0,971	0,967	0,955		0,89	0,863
13-6	0,977	0,974	0,963		0,902	0,875
13-9	0,981	0,978	0,968		0,914	0,89
14-0	0,983	0,98	0,972		0,927	0,905
14-3	0,986	0,983	0,977		0,938	0,918
14-6	0,989	0,986	0,98		0,948	0,93
14-9	0,992	0,988	0,983		0,958	0,943
15-0	0,994	0,99	0,986		0,968	0,958
15-3	0,995	0,991	0,988		0,973	0,967
15-6	0,996	0,993	0,99		0,976	0,971

TABLA 25.10 Predicción de la talla adulta (cont.)

Edad ósea (años-meses)	FRACCIÓN DE LA TALLA ADULTA ALCANZADA EN CADA EDAD ÓSEA ^a					
	NIÑAS			NIÑOS		
	Retrasada	Promedio	Adelantada	Retrasada	Promedio	Adelantada
15-9	0,997	0,994	0,992	0,98	0,976	
16-0	0,998	0,996	0,993	0,982	0,98	
16-3	0,999	0,996	0,994	0,985	0,983	
16-6	0,999	0,997	0,995	0,987	0,985	
16-9	0,9995	0,998	0,997	0,989	0,988	
17-0	1	0,999	0,998	0,991	0,99	
17-3				0,993		
17-6		0,9995	0,9995	0,994		
17-9				0,995		
18-0		1		0,996		
18-3				0,998		
18-6				1		

^aLa columna «Retrasada» se usa cuando la edad ósea está > 1 año por debajo de la edad cronológica; la columna «Adelantada» se usa cuando la edad ósea es > 1 año mayor que la edad cronológica. Tabla derivada de Post EM, Richman RA. A condensed table for predicting adult stature. *J Pediatr*. 1981;98:440-442 basada en los datos de Bayley y Pinneau.¹⁰⁵² La talla final prevista se calcula dividiendo la talla actual entre la fracción de la talla adulta conseguida determinada a partir de la tabla.

para aventurar la estatura final en caso de procesos que alteren el crecimiento y no sean correctamente tratados. Asimismo, las predicciones de talla deben usarse con cautela a la hora de valorar los resultados de la estatura durante el tratamiento. Por ejemplo, en pacientes con pubertad precoz tratados con agonistas de la GnRH, sabemos que la predicción de talla sobrestima la estatura final real.¹⁰⁵⁵ Por estos motivos, las predicciones de talla solo deben considerarse estimaciones razonables.

Pruebas del eje GH/IGF-1

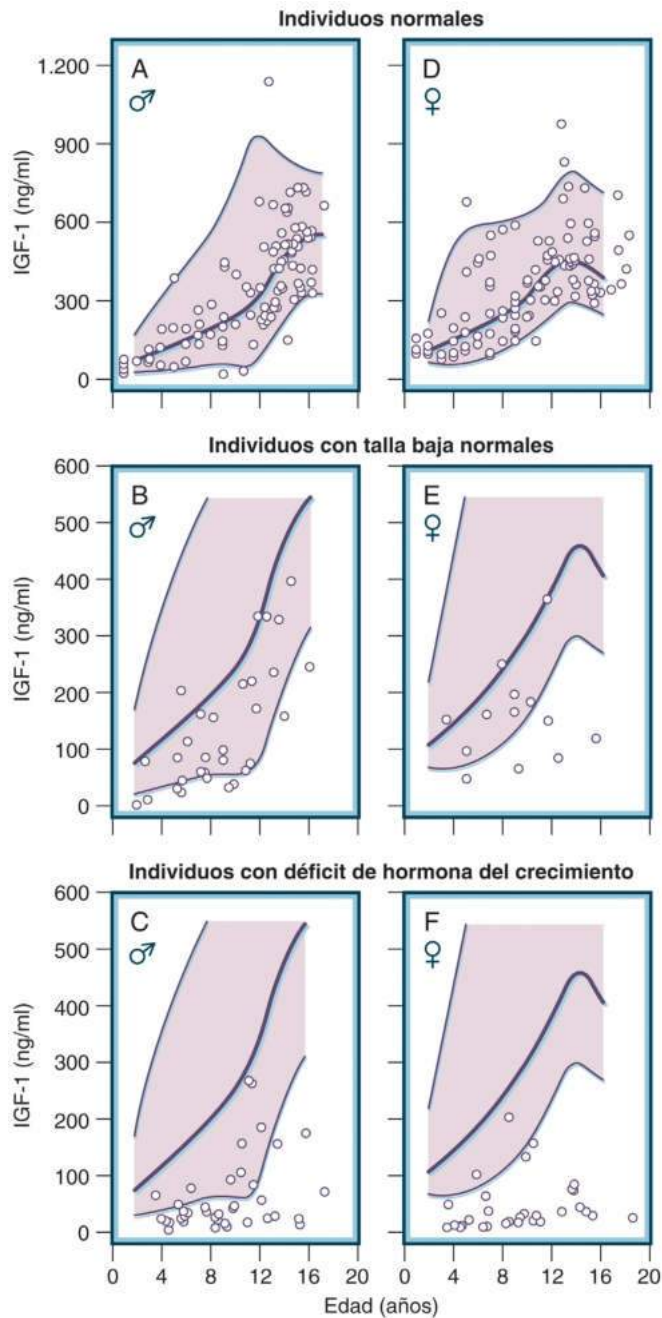
En niños con retraso del crecimiento en los que se han descartado otras causas hay que considerar la posibilidad de un DGH. No obstante, estas pruebas son poco específicas, de modo que la valoración clínica siempre debe ser una parte importante de la evaluación de anomalías del eje GH/IGF-1. Por ejemplo, un niño que crece siempre inmediatamente por debajo del percentil 3 de la talla, con una velocidad de crecimiento uniforme por encima del percentil 25 para la edad, es muy improbable que tenga un déficit de GH. Los resultados anómalos de pruebas en esta situación serán con más probabilidad falsos positivos.

Las pruebas del eje GH/IGF-1 comienzan con la evaluación «estática» de la función de GH, midiendo IGF-1. También podría ser útil determinar la IGFBP3. En algunos casos, si la presentación clínica es muy indicativa de DGH (v. tabla 25.9)¹⁰⁵⁶ y la concentración de IGF-1 (y la IGFBP3, si se ha obtenido) también apunta a una alta probabilidad de DGH, resulta apropiado proceder directamente a las pruebas dinámicas de secreción de GH. En la mayoría de los casos, no obstante, a menos que exista una anomalía identificada en las pruebas de evaluación, es apropiado seguir el crecimiento del niño durante un período de 6-12 meses para valorar con precisión su velocidad de crecimiento. Entonces, basándonos en el cuadro clínico completo, incluidas la velocidad de crecimiento y concentración de IGF-1, se toma la decisión de proceder a las pruebas dinámicas de secreción de GH o seguir controlando el crecimiento del niño.

No hay ninguna prueba que diagnostique sin lugar a dudas el DGH. Como no existe la «prueba de referencia» es imposible definir con precisión la sensibilidad o especificidad de las pruebas en el DGH. Es posible obtener cierta información sobre la especificidad comparando los resultados con los de niños normales aunque, en las pruebas más complicadas, puede ser difícil obtener esos datos en niños. La sensibilidad depende de comparar los resultados positivos de una prueba con los de otra; por ejemplo, comparar las concentraciones bajas de IGF-1 con resultados insuficientes en las pruebas de provocación de GH. La mala sensibilidad de IGF-1 como indicador de DGH se ha basado en resultados de niños con concentraciones normales de IGF-1 que presentan resultados anómalos en las pruebas de provocación de GH.¹⁰⁵⁷ Sin embargo, debido a la especificidad limitada ya conocida de estas pruebas de provocación (expuesta más adelante) no es posible determinar si los resultados discrepantes se deben a la escasa sensibilidad de la determinación de IGF-1 o la poca especificidad de la prueba de provocación de GH. También aquí resulta crítico interpretar todos los resultados en conjunto y en el contexto de los datos clínicos.

Factor de crecimiento similar a la insulina 1

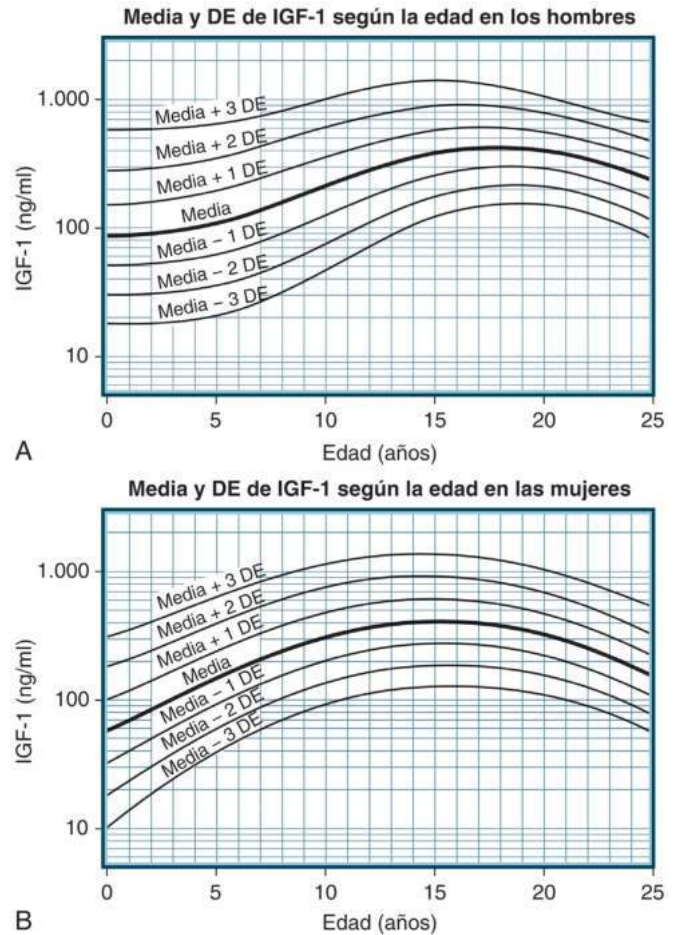
El DGH se asocia con concentraciones séricas bajas de IGF-1 (fig. 25.40). A diferencia de las concentraciones de GH, que suben y bajan con su secreción pulsátil, la concentración de IGF-1 en la sangre tiene una variación diurna mínima. La dependencia de GH de los IGF fue establecida en la descripción inicial de Salmon y Daughaday¹⁶⁴ y se aclaró aún más con el desarrollo de inmunoanálisis sensibles y específicos que distinguen entre IGF-1 e IGF-2.¹⁰⁵⁸ Las concentraciones de IGF-1 dependen más de GH que las de IGF-2, y es más probable que reflejen diferencias sutiles en los patrones secretores de GH. Sin embargo, las concentraciones séricas de IGF-1 también se ven influidas por la edad,^{240,1059,1060} grado de maduración sexual y estado nutricional. Así pues, las concentraciones de IGF-1 deben compararse con intervalos



• **Figura 25.40** Concentraciones séricas del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en individuos normales y personas con trastornos del crecimiento. Los círculos representan las concentraciones de IGF-1 en normales (A y D), normales con talla baja (B y E) y personas con déficit de hormona del crecimiento (C y F). Las líneas representan los percentiles 5, 50 y 95 para el logaritmo de las concentraciones normalizadas de IGF-1 en individuos normales. (Tomado de Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PD, et al. Insulin-like growth factors I and II in the evaluation of growth retardation. *J Pediatr.* 1986;109:428-433.)

específicos para la edad (fig. 25.41) y con cifras definidas según la fase de maduración sexual. Algunos clínicos evalúan los resultados de IGF-1 cotejándolos con el intervalo de referencia basado en la edad ósea (en vez de la cronológica). Esto podría mejorar la especificidad de esta prueba para el DGH, aunque no hay datos que constaten la validez de la estrategia.

Las concentraciones de IGF-1 en niños normales menores de 5 o 6 años son bajas. Esto conduce a una escasa sensibilidad de las concen-



• **Figura 25.41** Concentraciones séricas normales de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en hombres (A) y mujeres (B). DE, desviación estándar. (Datos por cortesía de Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX.)

traciones de IGF-1 para identificar DGH en niños pequeños. Solo el 40-50% de los niños pequeños bajos con indicios de DGH en las pruebas de provocación tienen concentraciones de IGF-1 por debajo del límite inferior del intervalo de referencia.^{1061,1062} Las concentraciones de IGF-1 aumentan con la edad, resultando en una mejor discriminación de las concentraciones de IGF-1 entre niños con déficit de GH y normales, y mayor sensibilidad de las concentraciones de IGF-1 respecto al DGH. Sin embargo, aunque algunos estudios han reseñado sensibilidades del 85-100%,^{1062,1063} en otros el promedio se ha aproximado al 70%.^{1044,1063-1066} Una vez más, sin embargo, la ausencia de una prueba de referencia significa que parte de los hallazgos falsos negativos obtenidos con la determinación de las concentraciones de IGF-1 podrían representar falsos positivos en las pruebas de provocación de GH.

Las concentraciones de IGF-1 también adolecen de falta de especificidad para diagnosticar DGH. Por lo general, las concentraciones de IGF-1 tienen más especificidad en niños más pequeños, que disminuye en los de más edad. Juul y Skakkebaek¹⁰⁶⁶ encontraron que las concentraciones de IGF-1 tenían una especificidad para DGH del 98% en niños menores de 10 años, pero solo del 67% en los mayores de 10 años. Del mismo modo, Cianfarani et al.¹⁰⁶¹ señalaron una especificidad del 100% en niños menores de 9 años que caía al 76% en niños de más edad. Así pues, la especificidad global de una determinación de IGF-1 bajo solo sería del 70%, aproximadamente.^{1044,1063,1064}

Además de las dificultades específicas para cuantificar con precisión las concentraciones de IGF-1 en el suero (v. más adelante) la depen-

dencia nutricional de las concentraciones de IGF-1 afecta significativamente a la precisión de esta prueba para evaluar el DGH. Incluso unos pocos días de ingesta calórica reducida pueden disminuir las concentraciones de IGF-1.^{1044,1067} Esto contribuye probablemente al hallazgo de que las concentraciones de IGF-1 varían hasta en un 38% de un día a otro en un paciente determinado.^{1067,1068}

Las primeras determinaciones de los IGF emplearon bioanálisis basados en la incorporación de [³⁵S]-sulfato (de ahí proviene el término «factor de sulfatación» usado como sinónimo inicial de IGF/somatomedina C); estimulación de la síntesis de ADN, ARN o proteínas; o en la captación de glucosa.^{1069,1070} El desarrollo de anticuerpos específicos permitió el desarrollo de determinaciones precisas y específicas de IGF-1 e IGF-2.^{1058,1064,1071,1072} Sin embargo, la presencia de las IGFBP resulta en una complejidad técnica importante para la cuantificación exacta de IGF-1 (e IGF-2) en el suero.^{620,1044,1069} La interferencia es un problema especial en trastornos con un cociente relativamente alto de los péptidos IGFBP/IGF y en los extremos del análisis (p. ej., DGH, acromegalia). En la uremia, las IGFBP disminuyen por artefacto las concentraciones de IGF-1 y aumentan las de IGF-2 en los análisis que no eliminan esta interferencia.⁷⁴⁹

La forma más eficaz de abordar el problema de las IGFBP es separarlas de los péptidos IGF mediante cromatografía en condiciones ácidas.¹⁰⁷³ Este método tan laborioso se ha sustituido a veces por la extracción en etanol ácido.¹⁰⁷⁴ Aunque es posible que este último método sea razonablemente eficaz para la mayoría de las muestras de suero, resulta problemático en situaciones de cocientes altos entre IGFBP/IGF, como medios condicionados de líneas celulares y suero de recién nacidos o personas con DGH o uremia. Se han desarrollado varias estrategias alternativas para abordar la interferencia de las IGFBP, como uso de marcadores que no se unen a las IGFBP¹⁰⁷⁵ y métodos de análisis de «sándwich».¹⁰⁷⁶ Los análisis automatizados de IGF-1 inmunométrico (IRMA) o inmunoquimioluminométrico (ICMA) añaden típicamente un exceso de IGF-2 al medio para desplazar las IGFBP y usan anticuerpos contra IGF-1 altamente específicos.^{1044,1069,1077} Aunque los análisis actuales de IGF-1 minimizan significativamente la interferencia de las IGFBP, es importante que cada prueba desarrolle intervalos de referencia que se correspondan con las muestras clínicas que analizarán, porque las variaciones étnicas y ciertos factores nutricionales y ambientales afectan a las concentraciones séricas de IGF-1 «normales». Sin embargo, incluso con intervalos de referencia específicos del ensayo, la variabilidad en los ensayos de IGF-1 puede producir ausencia de concordancia entre ellos cuando los valores obtenidos se sitúan casi en el límite superior o inferior del intervalo de referencia, lo cual puede llevar a clasificar erróneamente los resultados como «normales» o «anómalos».¹⁰⁷⁸

Se han desarrollado varios análisis que afirman medir el IGF-1 «libre» o «disociable libre» como método para valorar las concentraciones de péptidos IGF-1 que circulan sin unirse a las IGFBP.¹⁰⁷⁹ La precisión y relevancia fisiológica de estas determinaciones siguen siendo objeto de debate.^{240,1044,1079}

Proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina

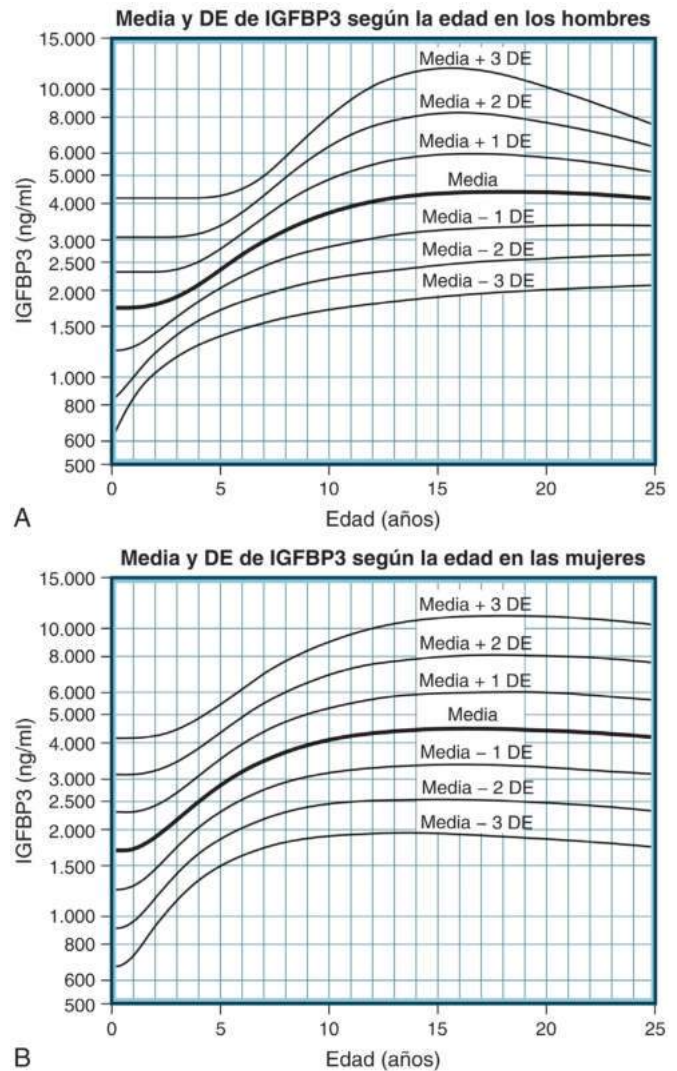
La medición de la concentración sérica de IGFBP3, el transportador sérico principal de los péptidos IGF, es una herramienta adicional potencial para evaluar la función de GH.^{754,1080,1081} Las ventajas de determinar la concentración de IGFBP3 son las siguientes:

1. Las concentraciones de IGFBP3 son dependientes de GH,
2. Las concentraciones de IGFBP3 son constantes a lo largo del día.
3. El inmunoanálisis de IGFBP3 es técnicamente sencillo y no requiere separar la proteína de unión de los péptidos IGF.
4. Las concentraciones séricas normales de IGFBP3 son altas, típicamente en el intervalo de 1 a 5 mg/l, de modo que la sensibilidad del análisis no es un problema. (La concentración molar de IGFBP3 se aproxima a la suma de la concentración molar de IGF-1 e IGF-2.)

5. Las concentraciones séricas de IGFBP3 varían con la edad en un grado menor que IGF-1 (fig. 25.42). Incluso en lactantes, las concentraciones séricas de IGFBP3 son lo suficientemente altas como para permitir la discriminación entre valores bajos y el intervalo normal.

6. Las concentraciones séricas de IGFBP3 dependen menos de la nutrición que el IGF-1 sérico, reflejando el efecto «estabilizador» de IGF-2.

Al igual que las concentraciones de IGF-1, la determinación de la sensibilidad y especificidad de las concentraciones de IGFBP3 para identificar DGH adolece de la ausencia de una prueba de referencia. Teniendo en cuenta esa limitación, Blum et al.⁷⁵⁴ encontraron inicialmente que las concentraciones bajas de IGFBP3 tenían una alta sensibilidad (97%) y especificidad (95%) para el DGH. La mayoría de los estudios siguientes confirmaron la elevada especificidad, con valores habitualmente por encima del 80-90%.^{1044,1061,1063,1065,1066} No obstante, la mayor parte de los estudios han encontrado que muchos niños diagnosticados de DGH de acuerdo con pruebas de provocación tienen realmente concentraciones normales de IGFBP, y que la sensibilidad de esta prueba es inferior al 60%. En un estudio de Cianfarani et al.¹⁰⁶¹ solo el 7% (2/28) de los niños menores de 14 años



• **Figura 25.42** Concentraciones séricas normales de la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP3) en hombres (A) y mujeres (B). (Datos por cortesía de Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX.)

con DGH tenía una concentración de IGFBP3 más de 1 DE por debajo de la media. Las concentraciones bajas de IGFBP3 podrían ser un indicador de DGH más grave. Por ejemplo, en un estudio, la sensibilidad del análisis de IGFBP3 fue del 93% si la GH máxima era inferior a 5 µg/l en las pruebas de provocación, pero cuando la GH máxima llegaba a 5-10 µg/l, la sensibilidad se reducía a tan solo un 43%.¹⁰⁸²

Factor de crecimiento similar a la insulina 2

Las concentraciones de IGF-2 son más altas que las de IGF-1. Aumentan rápidamente tras el nacimiento, pero después las concentraciones de IGF-2 son menos dependientes de la edad que las de IGF-1. No obstante, aunque el DGH se asocia con concentraciones bajas de IGF-2, el IGF-2 es mucho menos dependiente de GH que IGF-1 (fig. 25.43). En dos estudios, las concentraciones de IGF-2 estaban a más de 2 DE por debajo de la media en solo el 21 y 31% de los niños definidos como carentes de GH de acuerdo con las pruebas de provocación de GH.^{1061,1083}

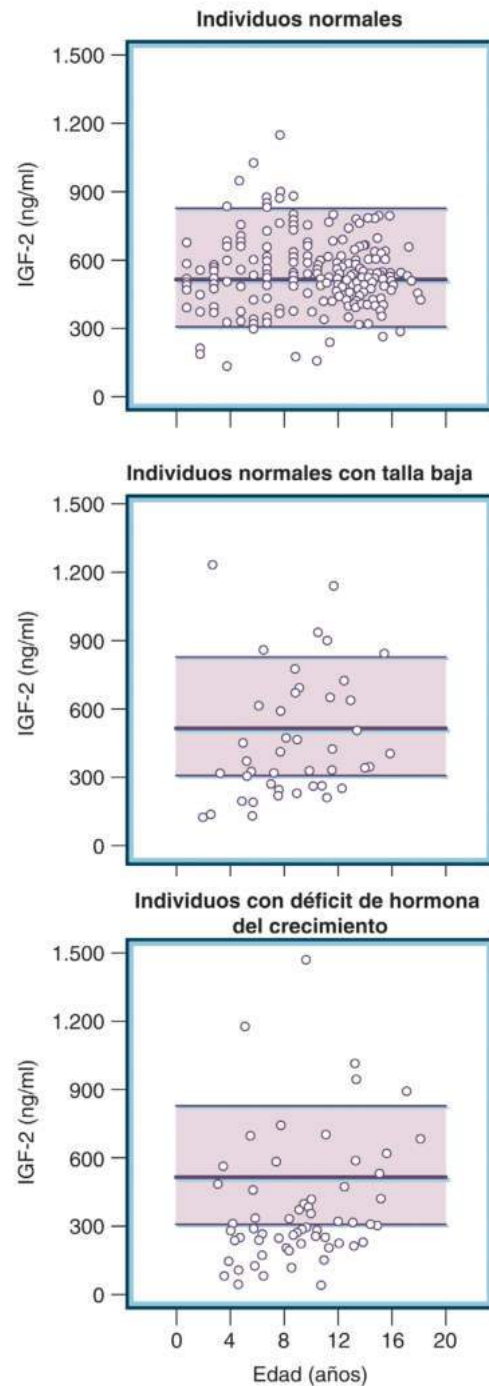
Rosenfeld et al.¹⁰⁶⁴ encontraron concentraciones bajas de IGF-2 en el 52% de los niños con déficit de GH y en el 35% de los niños bajos normales. Sin embargo, solo el 4% de los niños con déficit de GH y el 11% de los bajos normales tenían concentraciones plasmáticas normales de IGF-1 e IGF-2, mostrando una sensibilidad y especificidad similares en las pruebas combinadas de IGF-1/IGFBP3.

Hormona del crecimiento

La evaluación de la producción hipofisaria de GH es difícil porque la secreción de esta hormona es pulsátil, y los picos más constantes se producen en períodos de ritmos electroencefalográficos de ondas lentas durante los estadios 3 y 4 del sueño. La secreción espontánea de GH varía según el sexo, edad, estadio puberal y estado nutricional: todos ellos deben ser tenidos en cuenta en la evaluación de la producción de GH.

Entre los pulsos normales de secreción de GH, las concentraciones séricas son bajas (a menudo > 0,1 µg/l), por debajo de los límites de sensibilidad de la mayoría de los análisis convencionales (típicamente < 0,2 µg/l). En concordancia, la medición de concentraciones séricas de GH aleatorias es prácticamente inútil para diagnosticar DGH pero podría ser valiosa para hacerlo en cuanto a la insensibilidad y el exceso de GH. La medición de la «reserva secretora» de GH depende del uso de estímulos fisiológicos o farmacológicos, y esas pruebas de provocación han conformado la base para diagnosticar DGH durante más de 40 años.^{1084,1085}

Limitaciones del análisis. Uno de los mayores factores de confusión en la evaluación de la secreción de GH es la variabilidad de las concentraciones de GH medidas en distintos análisis. Muchos estudios han revelado hasta una variabilidad del triple en la medición de las concentraciones séricas de GH en laboratorios establecidos.^{1086,1087} Un estudio más reciente encontró un coeficiente de variación interanálisis del 24,3% entre nueve determinaciones de valores en el intervalo de 5-10 µg/l, y una diferencia máxima para una muestra determinada de 11,4 µg/l.¹⁰⁸⁸ Esta variabilidad se explica en parte por la presencia de varias formas moleculares de GH en el suero. La GH circulante consiste en monómeros de las dos isoformas de GH secretadas (con ~43% en forma de la isoforma monomérica de 22 kDa y 8% como la isoforma monomérica de 20 kDa), junto con dímeros y oligómeros con más componentes de las dos isoformas, formas acetiladas de GH, GH desamidada y fragmentos peptídicos de GH.¹⁰⁴⁴ Por tanto, buena parte de la variabilidad de los resultados se debe al uso de distintos anticuerpos monoclonales o policlonales, incluida la variabilidad en el reconocimiento de las distintas formas circulantes de GH por parte de esos anticuerpos. Además, las variaciones en la elección de referencias, técnicas de marcado y amortiguadores del análisis (matriz) también contribuyen.¹⁰⁴⁴ En consecuencia, un niño calificado de DGH por un análisis puede ser considerado normal en otro.¹⁰⁸⁸



• **Figura 25.43** Concentraciones séricas del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2) en individuos normales y pacientes con trastornos del crecimiento. (Tomado de Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PD, et al. Insulin-like growth factors I and II in the evaluation of growth retardation. *J Pediatr*. 1986;109:428-433.)

Pruebas de provocación. Como no se pueden usar las concentraciones aleatorias de GH para diagnosticar DGH, la evaluación de la secreción de GH requiere que las muestras se obtengan tras una estimulación anticipada de GH. Los estímulos fisiológicos son ayuno, sueño y ejercicio, y los farmacológicos consisten en levodopa, clonidina, glucagón, propranolol, insulina y arginina. La tabla 25.11 resume las pruebas de provocación de GH estándar. Las concentraciones de GH se miden en múltiples muestras obtenidas después del estímulo. Se

TABLA 25.11 Pruebas para provocar la secreción de hormona del crecimiento

Estímulo	Pauta	Tiempos de extracción de las muestras (min)	Observaciones
Sueño	La muestra se obtiene de una vía permanente	60-90 min tras el inicio del sueño	
Ejercicio	Subida de escaleras; ciclo de ejercicio durante 10 min	0, 10, 20	Observe de cerca al niño mientras esté en las escaleras
Levodopa	< 15 kg: 125 mg 10-30 kg: 250 mg > 30 kg: 500 mg	0, 60, 90	Náuseas; rara vez, vómitos
Clonidina	0,15 mg/m ²	0, 30, 60, 90	Cansancio, hipotensión postural
Arginina HCl (i.v.)	0,5 g/kg (máx. 30 g) 10% de arginina HCl en NaCl al 0,9% en 30 min	0, 15, 30, 45, 60	
Insulina (i.v.) ^a	0,05-0,1 unidad/kg	0, 15, 30, 60, 75, 90, 120	Hipoglucemia, requiere una supervisión rigurosa
Glucagón (i.m.)	0,03 mg/kg (máx. 1 mg)	0, 30, 60, 90, 120, 150, 180	Náuseas, vómitos ocasionales
GHRH (i.v.) ^b	1 µg/kg	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	Enrojecimiento, sabor metálico

Los pacientes deben estar eutiroideos en el momento de la prueba. Las pruebas tienen que realizarse tras el ayuno nocturno. En los niños prepuberales, el pretratamiento con hormonas sexuales aumenta la especificidad de las pruebas (v. texto).

^aLa hipoglucemia inducida por insulina es un riesgo potencial de esta técnica, que está diseñada para reducir la glucosa sanguínea en al menos un 50%. Se recomienda documentar si se ha reducido correctamente la glucosa sanguínea. En caso de sospecha de DGH suele administrarse la dosis más baja de insulina, especialmente en lactantes. Hay que tener preparada una solución de glucosa al 10% en agua (G10%) y glucagón.

^bEl punto de corte usado para las pruebas con GHRH es mayor que el correspondiente a las demás pruebas.

Maghnie M, Caviglioli F, Tinelli C, et al. GHRH plus arginine in the diagnosis of acquired GH deficiency of childhood-onset. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2740-2744; Pandian R, Nakamoto JM. Rational use of the laboratory for childhood and adult growth hormone deficiency. *Clin Lab Med.* 2004;24:141-174.

considera que la incapacidad de aumentar la GH sérica por encima de un punto de corte definido indica DGH.

Aunque las pruebas de provocación de GH han sido el fundamento del diagnóstico de DGH desde que comenzaron a usarse los análisis de GH, tienen varios inconvenientes cuando se utilizan para detectar DGH.^{1084,1089,1090} El más importante es que no hay un punto de corte claro que discrimine entre respuestas normales y deficientes y, además, estas pruebas de provocación tienen una escasa especificidad.

Determinación de la respuesta «infranormal» a las pruebas de provocación. La secreción de GH sigue una distribución continua; no hay una distribución bimodal de la secreción espontánea de GH ni de las concentraciones máximas tras las pruebas de provocación que discrimine claramente entre secreción normal y deficitaria de GH. Las primeras concentraciones de GH en las pruebas de provocación que se usaron para definir el DGH se basaron en el estudio de pacientes con hallazgos clásicos notables o destrucción orgánica de la adenohipófisis.¹⁰⁹¹ Además, y en parte debido a la oferta limitada de GH, un objetivo era identificar a los niños más afectados.

Inicialmente se usó un punto de corte de 2,5 µg/l; este se aumentó después a 5 y posteriormente a 7 µg/l. Cuando el desarrollo de GH derivada de ADN recombinante eliminó los límites de la oferta de GH, muchos endocrinólogos pediátricos consideraron una concentración máxima de GH inferior a 10 µg/l como indicativa de DGH. El punto de corte más alto se justifica en parte por la intención de identificar niños con DGH menos completo (es decir, DGH parcial). A pesar de todo, hay pocos datos que validen los puntos de corte más altos.^{1090,1092}

Otro factor que complica la determinación de un punto de corte basado en la evidencia es la variabilidad de las concentraciones de GH medidas en distintos análisis (descrita anteriormente). Muchos análisis nuevos de GH obtienen resultados que son un 33-50% más bajos que los primeros análisis no se ha producido una reevaluación sistemática del punto de corte «normal nuevo» para las concentraciones de GH,

ni tampoco muchos endocrinólogos han realizado una evaluación crítica de qué análisis puede estar usando su centro.^{1093,1094} Se ha aplicado el mismo punto de corte sin considerar el estímulo usado. Mientras la insulina y la arginina producen máximos similares de GH, la clonidina¹⁰⁹⁵ y la GHRH¹⁰⁹⁶⁻¹⁰⁹⁸ estimulan concentraciones significativamente más elevadas de GH, lo que apunta a la necesidad de un valor de corte más alto en estas pruebas.

Especificidad de las pruebas de provocación para el déficit de hormona del crecimiento. Los datos existentes indican baja especificidad de las pruebas de provocación, con un número sustancial de niños normales que tienen concentraciones máximas de GH por debajo de 7-10 µg/l.¹⁰⁸⁹ Ghigo et al.¹⁰⁹⁷ estudiaron 472 niños sanos normales, incluidos 296 con talla normal y 177 con talla baja normal. Al descartar las pruebas que usaban GHRH (que no se ha empleado por lo general en la evaluación de la función de GH en los niños) encontraron que entre el 10 y el 25% de los individuos tenían concentraciones máximas de GH inferiores a 7 µg/l, y que entre el 23 y el 49% presentaban concentraciones máximas menores de 10 µg/l. Se encontraron resultados similares en otros estudios,¹⁰⁹⁹⁻¹¹⁰² con el percentil 5 para una respuesta de GH máxima ante los estímulos más intensos en las pruebas de provocación que se sitúan por debajo de 5 µg/l en niños de crecimiento normal.¹¹⁰³ Debido a esta escasa especificidad, hay que obtener valores compatibles en dos pruebas de provocación antes de diagnosticar DGH por estas. Esta estrategia mejora significativamente la especificidad de las pruebas de provocación, aunque sigue siendo imperfecta. En el estudio de Ghigo et al.¹⁰⁹⁷ se realizaron dos pruebas en 78 niños, y el 10% tenía concentraciones máximas de GH inferiores a 10 µg/l en ambas (el 2,6% presentó concentraciones máximas de GH < 7 µg/l en las dos pruebas).

La especificidad de las pruebas de provocación de GH puede aumentarse usando un punto de corte más bajo para definir la respuesta normal. No obstante, esto es no deseable si excluye a personas con grados menos graves de DGH. Debido a la naturaleza continua

de la secreción de GH en las personas y la ausencia de una prueba de referencia para el DGH, no es posible resolver por completo el conflicto entre sensibilidad y especificidad. Sin embargo, dos trabajos han examinado múltiples características clínicas y de laboratorio de niños bajos, divididos en tres grupos según los resultados de las pruebas de estimulación de GH: grupo con resultados bajos (< 5 o $< 7 \mu\text{g/l}$), que cumplía criterios de DGH; grupo con resultados superiores a $10 \mu\text{g}$ y que por tanto se consideró que no tenía DGH; y un tercero cuyos resultados eran intermedios entre estos puntos de corte alto y bajo. En ambos estudios, el grupo con las concentraciones máximas de GH más bajas difería significativamente de los grupos de GH alta e intermedia en numerosas mediciones.^{1104,1105} Sin embargo, el grupo intermedio no era distinguible del grupo sin DGH, sino que mostraba características intermedias entre los otros dos, como cabría esperar si tuvieran un grado menos grave de DGH. Como se indicó anteriormente, $5 \mu\text{g/l}$ es el percentil 5 para los valores de GH en pruebas de provocación de niños con crecimiento normal; este mismo valor de $5 \mu\text{g/l}$ identifica a los niños que presentarán la respuesta más alta al tratamiento con GH en el primer año de crecimiento.¹¹⁰³ Por último, un estudio reciente que utilizaba clonidina como estímulo identificó el valor de corte óptimo en $3 \mu\text{g/l}$ (en un ensayo inmunoquimioluminiscente) para identificar DGH en niños y adolescentes,¹¹⁰⁶ mientras que en otro se identificaron valores de corte de $5,1$ a $6,8 \mu\text{g/l}$, dependiendo del estímulo, con sensibilidades del 88 al 93% y especificidades del 92 al 97%.¹¹⁰⁷

Potenciación por las hormonas sexuales. Las concentraciones séricas de GH aumentan durante la pubertad, y la secreción de GH resulta estimulada por el incremento de estrógenos producidos en el ovario o mediante la aromatización de testosterona.^{152,1108} Este mismo proceso resulta en concentraciones de GH máximas más altas en las pruebas de provocación de niños puberales (comparados con prepuberales)^{1100,1109} y en niños que han recibido tratamiento con estrógenos o testosterona.^{1057,1100,1109-1111} En un estudio de Marin et al.¹¹⁰⁰ el 61% de los niños prepuberales normales y el 44% de los niños normales al inicio de la pubertad (estadio II de Tanner) tenían concentraciones de GH menores de $7 \mu\text{g/l}$ en las pruebas de provocación; según estos resultados (aunque no por sus tallas) habrían cumplido criterios para un diagnóstico de DGH. Sin embargo, tras 2 días de tratamiento con estrógenos, el 95% de estos niños logró una concentración máxima de GH superior a $7 \mu\text{g/l}$. Por estos motivos, la especificidad de las pruebas de provocación de GH puede mejorarse tratando previamente («potenciando») a los pacientes pediátricos con esteroides gonadales exógenos.^{1112,1113} En una comparación controlada con placebo, la especificidad de las pruebas de provocación de GH (usando $9 \mu\text{g/l}$ como punto de corte en un análisis de GH policlonal) aumentó de 80 a 98% tras la potenciación con estrógenos.¹⁰⁵⁷ En un estudio de 50 niños con retraso de crecimiento que tenían resultados infranormales en las pruebas de provocación con GH sin potenciación (con testosterona y resultados normales con la potenciación, la talla final (sin intervención) fue mayor que la talla parental media, dato que concuerda con una función normal de GH en esos niños.¹¹¹⁴ En sus directrices más recientes, la Pediatric Endocrine Society recomienda una potenciación con hormonas sexuales en niños prepúberes de más de 11 años y en niñas en la prepubertad de más de 10 años.¹¹⁰³

Otro factor a tener en cuenta cuando se evalúan las pruebas de provocación de GH es el impacto del peso corporal sobre la secreción de GH. En adultos^{144,1115-1117} y niños,^{1118,1119} las personas obesas tienen concentraciones de GH menores, tanto espontáneas como estimuladas, que los individuos sin obesidad. Incluso dentro del intervalo normal, el IDE del IMC se asocia inversamente con la concentración máxima de GH en pruebas de provocación en niños.¹¹²⁰ Por tanto, hay que ser especialmente cauto a la hora de interpretar los resultados de las pruebas de estimulación de GH en personas obesas.

Aunque la información obtenida de las pruebas de provocación tiene sus limitaciones, siguen siendo útiles para evaluar a niños

con posible DGH. Las pruebas deben realizarse tras el ayuno nocturno y el paciente tiene que estar eutiroideo en el momento del examen. Este no puede realizarse si el paciente está tomando dosis suprafisiológicas de glucocorticoides (es decir, $> 15 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ de hidrocortisona o el equivalente de un glucocorticoide sintético), porque estos fármacos tienen el potencial de suprimir la respuesta de GH. Las pruebas son habitualmente seguras, aunque hay que tomar las preocupaciones apropiadas. Especialmente, las que conllevan administración de insulina tienen el riesgo de hipoglucemia y crisis epilépticas, y solo deben realizarse por personal médico experimentado y con la supervisión correcta del paciente. Se han descrito fallecimientos por hipoglucemia inducida por insulina y por su corrección muy intensiva con glucosa parenteral.¹¹²¹ La especificidad de las pruebas puede aumentarse pretratando al niño con estrógenos o testosterona (p. ej., 1-2 mg de estradiol micronizado¹⁰⁵⁷ o 50-100 $\mu\text{g/día}$ de etinilestradiol durante 3 días consecutivos antes de las pruebas, 100 mg de testosterona depot 3-7 días antes de la prueba) y seleccionando cuidadosamente el límite inferior de una respuesta normal.

Prueba de secreción espontánea de hormona del crecimiento. Otra estrategia diagnóstica para evaluar la secreción de GH consiste en medir la secreción espontánea de la hormona. Esto puede hacerse mediante la extracción de múltiples muestras (cada 5-30 min) a lo largo de un período de 12-24 h o bien mediante la extracción continua de sangre durante 12-24 h.^{103,1122-1124} El primer método permite evaluar y caracterizar la naturaleza pulsátil de GH, mientras que el último solo permite determinar la concentración media de GH. Ambos están sujetos a las mismas limitaciones que las pruebas de provocación de GH. Los problemas de coste y molestias son obvios y, aunque se pensó que este enfoque podría ser más reproducible que las pruebas de provocación de GH, la variabilidad sigue siendo un inconveniente.^{1095,1125,1126} La capacidad de esas pruebas de discriminar entre niños con DGH y aquellos con talla baja normal es muy limitada debido al notable solapamiento de todos los parámetros medidos en niños normales y niños con DGH. Rose et al.¹¹²⁷ señalaron que la medición de la secreción espontánea de GH solo identificaba al 57% de los con DGH definido por las pruebas de provocación. Del mismo modo, Lanes¹¹²⁸ describió que la cuarta parte de niños con crecimiento normal tienen concentraciones bajas de GH tras el descanso nocturno, y un estudio longitudinal de niños normales a lo largo de la pubertad puso de manifiesto una gran variabilidad entre los individuos, incluidas muchas tasas de producción de GH en 24 h «bajas» en niños con crecimiento completamente normal.^{152,1129} Por tanto, la medición de la secreción espontánea de GH no parece ofrecer ventajas respecto a los métodos alternativos de evaluación de la función de GH.

Resumen. A pesar de los múltiples problemas asociados con los métodos de medición de GH, sigue siendo útil determinar la capacidad secretora de GH en la evaluación diagnóstica de niños con crecimiento insuficiente. La documentación de las concentraciones de GH como reducidas, normales o aumentadas ayuda a discriminar entre DGH, crecimiento insuficiente no relacionado con GH/IGF-1 (TBI incluida) e insensibilidad a la GH. Los resultados que respaldan la presencia de DGH alertan al clínico sobre la posibilidad de otros déficits hipofisarios. La existencia de disfunción hipofisaria obliga a la evaluación clínica o radiológica en busca de indicios de defectos congénitos o adquiridos del hipotálamo o hipófisis, incluida la posibilidad de tumores intracraneales. Por último, la constatación de DGH, solo o combinado con otras carencias hipofisarias, podría conducir a la búsqueda de defectos moleculares en la producción de GH.

Proteína de unión a la hormona del crecimiento

La mutación del GHR altera las señales de GH, resultando en insensibilidad a la GH. Las mutaciones más graves causan una alteración grave del crecimiento (enanismo de Laron). La porción extracelular del

GHR se escinde del resto y circula en el suero en forma de GHBP que puede medirse en el suero. Los valores bajos, especialmente las concentraciones indetectables, podrían ser diagnósticos de insensibilidad a la GH debida a mutaciones del GHR.

Las concentraciones de GHBP no son bajas en todos los tipos de insensibilidad a la GH. Pueden ser normales, o incluso estar aumentadas con mutaciones del GHR que no alteren la porción GHBP de la proteína (es decir, mutaciones en el dominio transmembrana o el intracelular) o con defectos anterógrados al GHR.

Pruebas de generación de IGF-1 e IGFBP

Las pruebas de generación de IGF-1 e IGFBP3 están diseñadas para evaluar la presencia de insensibilidad a la GH.¹¹³⁰ Cuando se administra GH a pacientes con insensibilidad a la GH durante unos días, las concentraciones de IGF-1 e IGFBP no aumentan como sucede en individuos normales.^{1131,1132} Los criterios de respuesta indicativos de insensibilidad a la GH han incluido un aumento de IGF-1 inferior al doble de la variación intraanálisis (~10%)⁶¹⁷ o incapacidad de aumentar IGF-1 en al menos 15 µg/l.⁷⁵⁰ Dados los diferentes protocolos y valores de corte utilizados para definir adecuadamente la generación de IGF-1, las últimas guías de la Pediatric Endocrine Society recomiendan cautela al usar esta prueba diagnóstica y al combinarla con otras, como las pruebas genéticas.¹¹⁰³

Interpretación de las pruebas

Neonatos

Las concentraciones de GH en los neonatos son mucho más altas que los valores observados después de este período. Las concentraciones son máximas en la sangre del cordón y durante los primeros días de vida.¹¹³³ Cornblath et al. publicaron en 1965 que la concentración media de GH en sangre de cordón era de 66 µg/l; esta cifra bajaba en la primera semana hasta una media de 16-20 µg/l en lactantes de 7 a 55 días de edad.¹¹³³ Sin embargo, incluso con las condiciones del análisis usado, los valores de concentraciones descritas incluían valores de tan solo 1 µg/l. Los estudios posteriores confirmaron las elevadas concentraciones de GH en los neonatos; muchos documentaron cifras en sangre de cordón de 20-40 µg/l, aunque otros estudios que emplearon análisis similares encontraron concentraciones de 13 a 18 µg/l.¹¹³⁴ Otros estudios también confirmaron que las concentraciones de GH descienden en la primera semana de vida, de modo que con 1-2 meses de edad se observan valores basales bajos.^{1134,1135} Por lo general, se ha encontrado que las concentraciones de GH en prematuros son incluso más altas que en lactantes a término.¹¹³³

El período neonatal es uno de los momentos en los que puede ser útil la medición aleatoria de las concentraciones de GH. No obstante, es posible encontrar cifras bajas en neonatos sanos.¹¹³⁵ Por este motivo, aunque un valor elevado descarta DGH, una sola cifra baja no es diagnóstica de DGH, excepto, tal vez, durante los primeros días de vida en lactantes con alta probabilidad de DGH.¹¹⁰³ Una determinación de IGFBP3 resulta útil para el diagnóstico de DGH neonatal y debería medirse en lactantes con sospecha de DGH; las concentraciones de IGF-1 casi nunca son útiles.¹¹³⁶

Déficit de hormona del crecimiento

Hay que utilizar la evaluación clínica y de laboratorio cuando se plantee el diagnóstico de DGH en un niño valorado por talla baja o crecimiento insuficiente.¹⁰⁵⁶ Como expusimos anteriormente, no hay ninguna prueba definitiva para el diagnóstico de DGH. Además, las pruebas diagnósticas de DGH tienen poca especificidad y solo deberían realizarse en niños con una presentación clínica compatible con DGH. Los niños bajos que tengan velocidades normales de la talla normales bien documentadas no suelen requerir una evaluación de la función de GH. Así pues, la evaluación comienza identificando a los niños que podrían tener DGH de acuerdo con los factores de riesgo o parámetros del crecimiento (v. tablas 25.8 y 25.9).

En niños con antecedentes y patrón de crecimiento indicativos de riesgo de DGH en los que se han descartado otras causas de crecimiento insuficiente (hipotiroidismo incluido), el estudio de DGH comienza con la determinación de la concentración de IGF-1 y sigue por las pruebas de provocación de GH en pacientes seleccionados (v. tabla 25.8). En algunos casos, especialmente en niños más pequeños, puede ser útil también medir la concentración de IGFBP3. Si se sospecha DGHA, son necesarias dos pruebas de provocación de GH (realizadas consecutivamente o en días distintos). Un paciente recibe el diagnóstico de DGH clásico si la concentración de IGF-1 (o IGFBP3) está por debajo del intervalo normal (es decir, > 2 DE por debajo de la media según la edad y estado puberal) y las concentraciones máximas de GH en dos pruebas de provocación son menores que los puntos de corte que respaldan el diagnóstico de DGH. El diagnóstico queda establecido con más firmeza si se administran al niño estrógenos o testosterona antes de las pruebas de provocación de GH. En algunos pacientes, la prueba de provocación de valores de GH no es necesaria para establecer el diagnóstico. Ello incluye a niños con crecimiento insuficiente y carencia de hormonas hipofisarias distintas de la hormona del crecimiento en el caso de riesgo conocido de hipopituitarismo, como alteraciones anatómicas de la hipófisis (p. ej., neurohipófisis ectópica e hipoplasia hipofisaria con anomalías del tallo), tumores o radiación.¹¹⁰³ De forma análoga, puede obtenerse un diagnóstico de DGH debido a hipopituitarismo congénito si los valores de GH aleatorios están por debajo de 5 ng/dl en la primera semana de vida en un lactante con hipoglucemia y otro déficit de hormonas hipofisarias, o bien hallazgos clásicos en los estudios de imagen (neurohipófisis ectópica e hipoplasia hipofisaria con anomalías del tallo).¹¹⁰³ En aquellos sometidos a radiación craneal o que hayan tenido malformaciones de la unidad hipotálamo-hipófisis, el DGH puede cambiar con los años, y su diagnóstico requiere en ocasiones pruebas seriadas.

Algunos pacientes con auxología indicativa de DGH pueden tener concentraciones de IGF-1 o IGFBP3 por debajo de lo normal en pruebas repetidas pero respuestas de GH en las pruebas de provocación por encima del punto de corte. Estos niños no tienen DGH clásico, sino quizás una anomalía del eje GH/IGF-1. El niño con antecedentes de radiación craneal, velocidad de crecimiento reducida y concentraciones séricas menores de IGF-1 e IGFBP3 puede tener DGH (o insensibilidad a la GH) incluso con pruebas de provocación normales.¹¹³⁷ Otros niños tal vez tengan un DGH que no recibe el respaldo de los resultados de las pruebas de provocación no fisiológicas (quizás un grado más leve de DGH que aquellos con resultados positivos en las pruebas de provocación) o tal vez tengan insensibilidad a la GH (descrita más adelante). También en estos casos hay que plantear y descartar los trastornos sistémicos que afectan a la síntesis o acción de IGF-1.

Una situación clínica difícil de resolver es la del niño bajo con una velocidad de crecimiento persistentemente infranormal cuyas concentraciones de IGF-1 e IGFBP3 son normales. Se puede descartar razonablemente el DGH si la concentración de IGF-1 es superior a 1 DE por debajo de la media normal. Sin embargo, como hasta el 30% de los niños con DGH identificado por las pruebas de estimulación de GH han tenido concentraciones de IGF-1 que no eran bajas,^{1044,1063-1066} es adecuado considerar las pruebas de provocación de GH en aquellos con crecimiento insuficiente persistente que hayan mostrado una concentración de IGF-1 entre -1 y -2 DE para la edad y estado puberal; los resultados anómalos en dos pruebas apuntan al diagnóstico de DGH. En esta situación en concreto sería apropiado tratar previamente al niño con testosterona o estrógenos para maximizar la especificidad de las pruebas de provocación.

Hay que realizar una RM craneal prestando especial atención a la región hipotalámico-hipofisaria en todos los niños diagnosticados de DGH. Además, la comprobación de una secreción hipofisaria anómala de GH obliga a evaluar otras posibles carencias de hormonas hipofisarias. Según la situación clínica, también se puede plantear

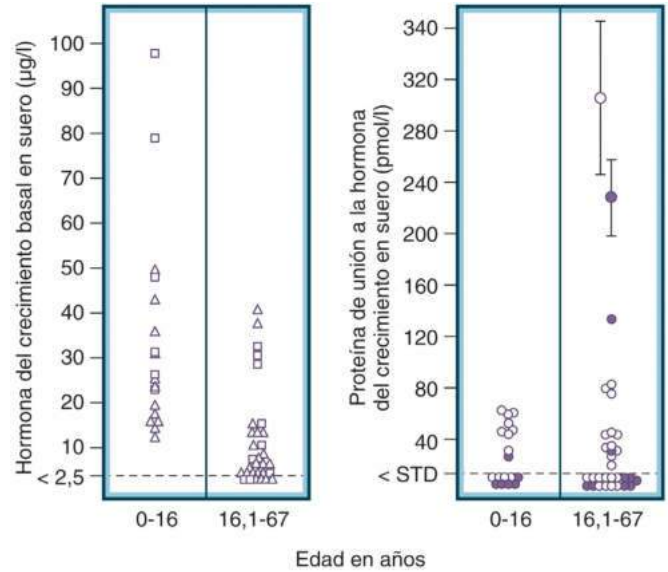
la evaluación molecular de GH, GHR, GHRHR y otros posibles defectos genéticos.

Insensibilidad a la hormona del crecimiento

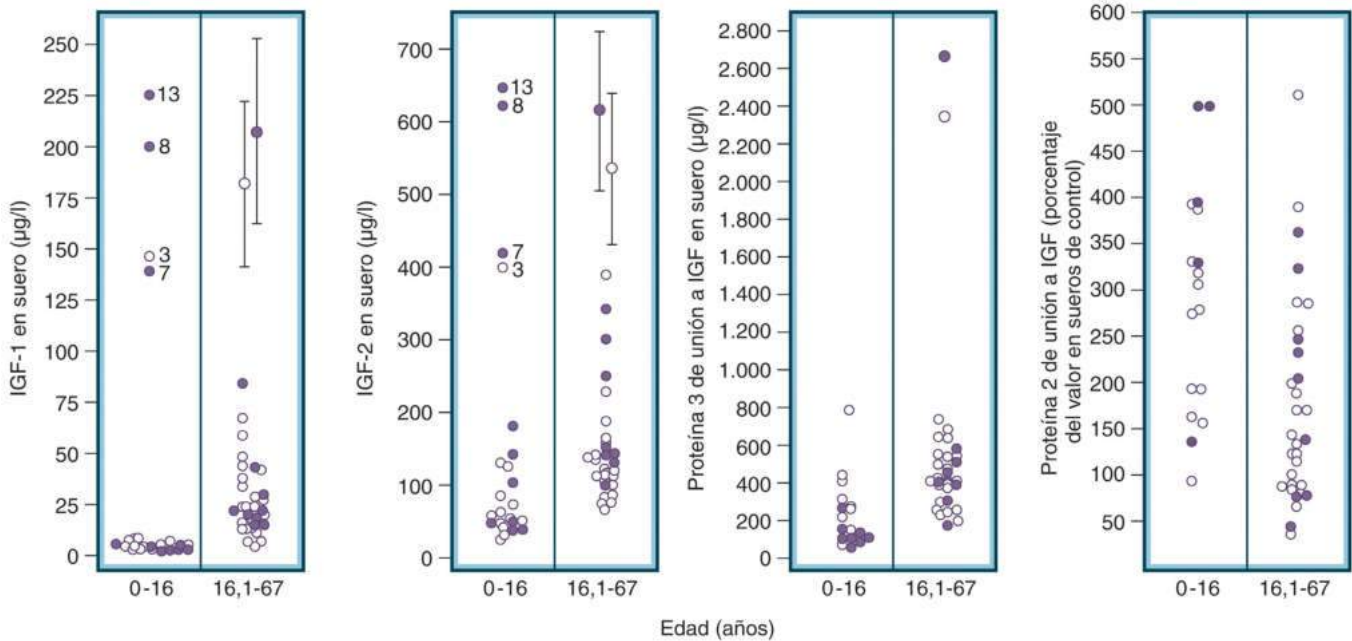
La insensibilidad a la GH se caracteriza por concentraciones séricas de IGF-1 bajas en presencia de una producción normal (o aumentada) de GH (figs. 25.44 y 25.45). Como mencionamos anteriormente, la insensibilidad a la GH puede estar causada por defectos del GHR (síndrome de Laron), la cascada de señalización de GH, IGFBP, IGF-1 o receptor de IGF-1. La insensibilidad a la GH debe considerarse en un paciente con crecimiento insuficiente que tiene una concentración baja de IGF-1 pero evidencia de secreción de GH aumentada de acuerdo con las concentraciones basales o estimuladas de GH (p. ej., concentraciones basales de GH > 5 µg/l o estimuladas > 15 µg/l). Este patrón también se observa en la malnutrición, una forma de insensibilidad fisiológica a la GH. Si se sospecha de insensibilidad a la GH puede medirse GHBP y ALS: unas cifras bajas respaldan el diagnóstico de insensibilidad a la GH debida a mutaciones en los genes del GHR o ALS, respectivamente. El crecimiento atenuado con valores altos de IGF-1 e IGFBP3 puede indicar una disrupción en la biodisponibilidad de IGF-1, como se observa en personas con mutación en el gen *PAPP-A2*.²⁹⁸

Las guías de la Pediatric Endocrine Society proponen basar el diagnóstico del síndrome de déficit de IGF-1 primario/insensibilidad a la GH en una combinación de factores, que incluyen pruebas de IGF-1 y GHBP séricos, exclusión de déficit de IGF-1 secundario debido a malnutrición, enfermedad hepática, déficit de GH y posiblemente prueba de generación de IGF-1.¹¹⁰³ La prueba de generación de IGF-1 tiene limitaciones y debe interpretarse con cautela, ya que estas pruebas adolecen de limitación en los datos normativos o en la estandarización. Dado el marco creciente de genes con intervención conocida en la cascada de crecimiento de GH/IGF-1, las pruebas genéticas pueden desempeñar una función vital en el diagnóstico

en el futuro próximo. Sin embargo, en la actualidad existen pocos laboratorios clínicos que ofrezcan el análisis de mutaciones de los genes implicados en la cascada de crecimiento de GH/IGF-1.



• **Figura 25.44** Las determinaciones de GH se realizaron por radioinmunoanálisis (cuadrados) y análisis inmunoradiométrico (triángulos). En las concentraciones de GHBP, los círculos transparentes representan a las mujeres, y los círculos rellenos, a los hombres. Se muestra la desviación estándar de la media (±DE) para las concentraciones de GHBP en controles adultos ecuatorianos. STD, estándar del análisis. (Tomado de Rosenfeld RG, Rosenbloom AL, Guevara-Acquire J. Growth hormone [GH] resistance due to primary GH receptor deficiency. *Endocr Rev.* 1994;15:369-390.)



• **Figura 25.45** Concentraciones séricas de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) y proteínas de unión a IGF en pacientes de Ecuador con déficit del receptor de la hormona del crecimiento. Los círculos transparentes representan mujeres y los círculos rellenos, hombres. Los valores de control de adultos ecuatorianos se muestran en forma de media ±DE para hombres y mujeres, excepto en el caso de IGFBP3, en el que los círculos grandes representan sueros agrupados de controles hombres (círculo relleno) y mujeres (círculo transparente). Los números adyacentes a los círculos denotan niños ecuatorianos normales de 3, 7, 8 y 13 años de edad. (Tomado de Rosenfeld RG, Rosenbloom AL, Guevara-Acquire J. Growth hormone [GH] resistance due to primary GH receptor deficiency. *Endocr Rev.* 1994;15:369-390.)

Otras consideraciones sobre la insensibilidad a la GH son:

1. La presencia de RCIU (además de atenuación grave del crecimiento posnatal) y retraso del desarrollo indica delecciones del gen *IGF1*, *IGF-1* bioinactivo o anomalías del receptor de IGF de tipo I.
2. Una GHBP baja apunta a un defecto en el dominio extracelular del GHR, pero en ocasiones se observa una GHBP normal (o aumentada) en algunos pacientes con defectos del GHR o de la cascada de señalización de GH.
3. Un valor elevado de IGF-1 (en un niño con crecimiento atenuado) puede hacer pensar en un defecto en el receptor de IGF de tipo I o defectos en PAPP-A2.
4. Las concentraciones de IGFBP3 y ALS pueden estar aumentadas en pacientes con defectos moleculares de IGF-1.
5. Hay que sospechar defectos de STAT5B en un niño con indicios de insensibilidad a la GH que dé muestras de carencias inmunitarias; también se ha descrito un aumento de la concentración de PRL en presencia de mutaciones de STAT5B.¹¹³⁸

Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo

El término *retraso constitucional del crecimiento y desarrollo* describe a niños que tienen una variante normal de la temporalidad madurativa caracterizada por talla baja con velocidades de crecimiento relativamente normales durante la infancia, pubertad retrasada con un brote de crecimiento puberal tardío y atenuado, y consecución de una talla adulta normal que está además en el intervalo de su talla diana según las estaturas de los progenitores (tabla 25.12).^{39,1139} En la infancia, esos pacientes tienen tallas menores de lo esperado según las de sus padres. El RCCD se acumula en familias.¹¹⁴⁰ Puede sospecharse este diagnóstico en un niño con talla baja si uno o los dos progenitores tienen antecedentes de pubertad tardía. La edad ósea suele estar retrasada, de modo que la talla final predicha está en el intervalo normal y entra dentro del intervalo diana del niño, aunque la correlación entra talla predicha y final es imperfecta y debe contemplarse con cautela.^{44,1141,1142} La talla final predicha, especialmente cuando la edad esquelética está extremadamente retrasada, es mayor que la que se alcanza realmente, pero resulta difícil anticiparla con fiabilidad.^{44,1142,1143} Aunque los hallazgos descritos pueden llevar a un diagnóstico de presunción de RCCD, el diagnóstico solo puede establecerse de forma retrospectiva una vez que el niño alcance la pubertad tardíamente y complete su crecimiento en el intervalo normal y con una talla acorde a la de sus padres.

Debido a la estimulación de estrógenos asociada a la secreción de GH que tiene lugar durante la pubertad, cabe esperar que los niños con RCCD tengan una secreción reducida de GH y concentraciones de IGF-1 menores, comparados con sus iguales puberales equiparados por edad. No obstante, las concentraciones de IGF-1 deberían ser normales

para el estadio puberal, y las concentraciones de GH en pruebas de provocación tienen que serlo también tras la administración previa de esteroides gonadales.^{1112,1143-1145} La secreción de GH en el descanso nocturno suele ser normal en estos grupos cuando se equiparan cuidadosamente los grupos de control.¹¹⁴⁶

Suele ser difícil distinguir entre RCCD y DGH. Ambos grupos de pacientes tienen IDE de la talla por debajo de su intervalo de IDE de la talla diana, y los dos presentan retraso en la edad ósea. A medida que el niño con RCCD llega a la edad de la pubertad habitual es posible que su velocidad de crecimiento sea demasiado baja para descartar DGH con esa premisa. (La velocidad de crecimiento normalmente disminuye a lo largo de la infancia hasta que aumenta en el momento del brote de crecimiento puberal; un niño con RCCD y brote de crecimiento puberal demorado puede tener 2 o más años adicionales de velocidad de crecimiento decreciente, que resultarían en velocidades de crecimiento < 4 cm/año). Si hay antecedentes familiares claros de RCCD es altamente probable que el niño también tenga RCCD, y es posible que solo sea necesario un seguimiento exhaustivo continuado. El aumento de la velocidad de crecimiento tras el tratamiento con un ciclo corto de hormonas sexuales puede tomarse como indicio en contra de la presencia de DGH.¹¹⁴⁷ En algunos casos, no obstante, es necesario un estudio de laboratorio para descartar DGH. En esos niños, las concentraciones de IGF-1 e IGFBP3 que sean bajas para el estadio puberal o la edad esquelética y una respuesta escasa de GH a las pruebas de provocación tras la potenciación con esteroides gonadales suscitarían la sospecha de DGH y obligarían al estudio apropiado de las enfermedades subyacentes (p. ej., tumor intracraneal).

Talla baja genética (familiar)

El control del crecimiento en la infancia y la talla final alcanzada son poligénicos. La talla familiar afecta al crecimiento del individuo, y la evaluación de un patrón de crecimiento específico debe situarse en el contexto del crecimiento y la talla familiar. Como planteamos al principio del capítulo, pueden hacerse cálculos para determinar si el patrón de crecimiento de un niño es apropiado de acuerdo con las tallas de sus padres. Como normal general, un niño que crezca con una velocidad no acorde a la de sus hermanos o padres obliga a profundizar en la evaluación.

La *talla baja genética* (TBG), también llamada talla baja familiar, es un patrón de crecimiento normal que describe el crecimiento de individuos sanos situados en el extremo más bajo de la distribución de la estatura (es decir, por debajo del percentil 3). Su talla es correcta para su potencial genético de acuerdo con las tallas de los progenitores; es decir, su IDE de la talla está en el intervalo diana de IDE de la talla. Especialmente cuando la talla parental media es significativamente mayor o menor que la media, es importante incluir el ajuste de regresión a la media en el cálculo de este intervalo diana de talla.

Aunque la distinción quizás no sea total, los niños con TBG se diferencian por lo general de aquellos con RCCD: los niños con TBG tendrán una talla final por debajo del percentil 3, mientras que aquellos con RCCD alcanzarán una estatura definitiva en el intervalo normal. La talla parental media de niños con TBG es menor que la de los niños con RCCD; a menudo, la talla de ambos progenitores está por debajo del percentil 10. El crecimiento en niños con TBG está en el percentil 3 o por debajo de este, pero la velocidad suele ser normal. El inicio y la progresión de la pubertad son normales, de modo que la edad esquelética concuerda con la cronológica. Las tallas finales de estas personas se encuentran en el intervalo diana de estaturas para esa familia.⁴³ Por definición, el sistema GH/IGF-1 es normal (como todos los demás sistemas).

Muchas enfermedades caracterizadas por retraso del crecimiento se transmiten genéticamente, incluida la insensibilidad a la GH debida a mutaciones del gen *GHR*; delecciones del gen *GH*; mutaciones de los genes *PROPI*, *POU1F1* o *SHOX*; pseudohipoparatiroidismo; y

TABLA 25.12 Criterios para el diagnóstico de presunción de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo

1. Sin antecedentes de enfermedad sistémica
2. Nutrición normal
3. Exploración física normal, proporciones corporales incluidas
4. Concentraciones normales de hormona del crecimiento y tiroidea
5. Hemograma, velocidad de sedimentación, electrolitos y nitrógeno ureico sanguíneo normales
6. Talla \leq percentil 3 con una tasa de crecimiento anual $>$ percentil 5 para la edad
7. Pubertad demorada: en los niños no se alcanza el estadio G2 de Tanner a los 13,8 años o P2 a los 15,6 años; en las niñas no se alcanza el estadio B2 de Tanner a los 13,3 años
8. Retraso de la edad ósea
9. Talla adulta predicha normal: hombres $>$ 163 cm; mujeres $>$ 150 cm

algunas formas de hipotiroidismo. Las enfermedades no endocrinas hereditarias caracterizadas por talla baja comprenden las osteocondrodismplasias y síndromes dismórficos asociados con RCIU (ambos descritos anteriormente), metabolopatías congénitas, nefropatías y talasemia. La calificación de hereditaria de la talla baja de un paciente, por sí misma, no exime al clínico de la responsabilidad de determinar la causa subyacente al crecimiento insuficiente. Además, la estatura escasa de un progenitor podría ser el resultado de una diferencia genética no caracterizada que haya transmitido al niño y le esté causando la talla baja. Como la talla sigue una distribución normal en la población, puede ser arbitrario que esas diferencias genéticas se caractericen como mutaciones o variantes alélicas. No obstante, cuanto más se alejen de la media las tallas de padres e hijos, más razonable será considerar esas alteraciones genéticas como anómalas.

Talla baja idiopática

La TBI se define como «situación en que la talla del individuo está a más de 2 DE por debajo de la talla media correspondiente para una edad, sexo y grupo poblacional determinado, en la que no existe un trastorno identificable».¹¹³⁸ Esta definición incluye niños con RCCD, aquellos con TBG y niños bajos que no tendrán demora de la pubertad y cuya altura no es acorde a la de los progenitores. Por tanto, esta definición abarca tanto a niños normales y sanos (TBG y RCCD) como a aquellos en los que se presume un trastorno no identificado que está alterando su crecimiento. No siempre resulta sencillo diferenciar estas posibilidades: el RCCD puede diagnosticarse definitivamente solo cuando se completa el crecimiento, y la TBG no excluye trastornos hereditarios del crecimiento.

Los niños con TBI pueden tener trastornos no diagnosticados fuera del eje GH/IGF-1 (p. ej., una condrodistrofia no caracterizada) o bien otros más sutiles del eje hipotalámico-hipofisario-IGF que los identificados por las pruebas diagnósticas actuales.^{640,1148} Debido a la ausencia de pruebas de referencia para el diagnóstico de DGH, la diferencia entre DGH parcial aislado y TBI es algo arbitraria y depende sobremanera de los resultados en las pruebas de provocación no fisiológicas. La actividad de los distintos haplotipos del promotor de GH se diferencia hasta en 6 veces.^{602,1149} Algunos niños con TBI pueden tener una disfunción neurosecretora de GH que no es posible detectar con las pruebas diagnósticas actuales.^{1122,1123} Del mismo modo, aunque la grave insensibilidad a la GH del síndrome de Laron puede identificarse con pruebas de laboratorio, es posible que la insensibilidad parcial a la GH sea una causa no reconocida de TBI.^{11,50}

Se han encontrado mutaciones heterocigóticas del GHR en un número significativo de niños con TBI.^{639,642,1140} En los heterocigóticos, la proteína del alelo mutado podría alterar la dimerización normal y rotación necesarias para la activación normal de GHR, dando lugar a una menor acción de GH y alteración del crecimiento.²¹⁵ Además, es posible que la expresión de GHBP esté reducida en pacientes con TBI, el 20% de los cuales tiene concentraciones séricas de GHBP por debajo del intervalo normal.¹¹⁵⁰⁻¹¹⁵² Otras posibles causas de insensibilidad parcial a la GH en la TBI son mutaciones heterocigóticas en otros componentes del sistema de crecimiento, preponderancia relativamente mayor de los bloqueantes de la cascada de señalización de GH (p. ej., aumento de la actividad fosfatasa intracelular, producción de factores señal como SOC2 y CIS), alteraciones mediadas por genes en los patrones de producción de GH o IGF, y otras posibilidades aún no descubiertas.¹¹⁵³

Tratamiento del crecimiento insuficiente

Cuando el crecimiento insuficiente es el resultado de una enfermedad subyacente crónica, como insuficiencia renal, FQ o malabsorción, el tratamiento debe dirigirse primero a la enfermedad subyacente. Aunque puede producirse una aceleración del crecimiento en esos niños con el tratamiento con GH o IGF-1, la compensación completa exige

corregir el problema médico primario. Si el tratamiento del trastorno subyacente supone glucocorticoides, la alteración del crecimiento puede ser grave y es improbable que se corrija hasta que los esteroides se reduzcan o suspendan.

La corrección del crecimiento insuficiente asociado al hipotiroidismo crónico exige la sustitución tiroidea adecuada. Como comentamos anteriormente, el tratamiento tiroideo causa un crecimiento compensador espectacular pero también acelera notablemente la maduración esquelética, limitando potencialmente la talla adulta.

Tratamiento del retraso constitucional

El RCCD es una variante normal del crecimiento con maduración puberal retrasada y talla adulta normal. La mayoría de los casos se controlan con una evaluación minuciosa destinada a descartar otras causas de crecimiento anómalo o pubertad retrasada combinada con explicaciones y asesoramiento adecuados. Los antecedentes familiares de RCCD son con frecuencia tranquilizadores. La edad esquelética y la tabla de Bayley-Pinneau resultan útiles habitualmente para explicar el potencial de crecimiento normal al paciente y sus padres. La talla final predicha suele ser mayor que la alcanzada, especialmente si la edad esquelética está muy retrasada, pero esto es difícil de anticipar con fiabilidad.^{44,1141,1154}

En ocasiones, el estigma de la talla baja y maduración retrasada son psicológicamente incapacitantes para los pacientes preadolescentes o adolescentes. Algunos adolescentes con pubertad retrasada tienen mala autoimagen y relaciones sociales limitadas.¹¹⁵⁵ En esos pacientes y en otros en los que se prevé retraso de la pubertad de acuerdo con el cuadro clínico global, podría plantearse un tratamiento cauteloso y breve con andrógenos.

Andrógenos (oxandrolona y testosterona)

El tratamiento con andrógenos se ocupa de dos aspectos del RCCD en niños: talla baja, especialmente en aquellos de 10 a 14 años, y retraso de la pubertad tras los 14 años. En el grupo de menor edad, en el que el RCCD es la presunta causa de la talla baja, se ha usado extensamente el andrógeno sintético oral oxandrolona para acelerar el crecimiento, de modo que la talla llegue (o se acerque) al intervalo normal antes de lo que sucedería sin tratamiento.¹¹⁵⁶ En varios estudios controlados,^{1139,1157-1161} el tratamiento con oxandrolona durante un período de 3 meses a 4 años aumentó la velocidad de crecimiento lineal en 3-5 cm/año sin efectos adversos y sin reducir la talla final real¹¹⁶¹⁻¹¹⁶³ ni la predicha.^{1158,1162,1164} (Este tratamiento no aumenta la talla final de esos niños.) Los efectos promotores del crecimiento de la oxandrolona parecen relacionarse con sus efectos androgénicos y anabólicos en vez de con la potenciación del eje GH/IGF-1.^{1165,1166} La ausencia de un efecto medible sobre el eje GH/IGF-1 probablemente refleje el hecho de que la oxandrolona no puede aromatizarse en estrógenos. El tratamiento recomendado actual es de 0,05 a 0,1 mg/kg/día por vía oral.

La oxandrolona es un andrógeno relativamente débil, y su uso estimula únicamente una masculinización puberal mínima. En niños de más edad a los que el retraso de la maduración puberal les resulta altamente estresante y ansiógeno, se ha administrado con éxito enantato de testosterona por vía intramuscular.^{1156,1157,1167} Los criterios de tratamiento en esos adolescentes son: 1) edad mínima de 14 años; 2) talla por debajo del percentil 3; 3) estadio prepuberal o G2 de Tanner precoz con concentraciones séricas de testosterona a primera hora de la mañana inferiores a 3,5 nmol/l (< 1 ng/ml), y 4) mala autoimagen que no responde a tranquilizarlos sin más. El tratamiento consiste en enantato de testosterona intramuscular, 50-100 mg cada 3-4 semanas, hasta completar 4-6 inyecciones.^{1155,1165,1167,1168} Los pacientes muestran típicamente los caracteres sexuales secundarios iniciales en la cuarta inyección y crecen un promedio de 10 cm el año siguiente. La testosterona mejora la velocidad de crecimiento mediante acciones directas, aumenta la producción de GH, y podría tener un efecto directo sobre la secreción de IGF-1.^{970,1108,1165,1169-1171} Los regímenes

breves con testosterona no causan una maduración esquelética globalmente rápida, ni comprometen la talla adulta ni suprimen la maduración puberal.¹¹⁷² Es importante recalcar al paciente que él es normal, que el tratamiento será breve y está diseñado para lograr cierto desarrollo puberal antes de lo que sucedería sin el tratamiento, y que este no aumentará su talla adulta final. En esas situaciones, la combinación del tratamiento breve con andrógenos, tranquilizarlos y asesorarlos ayuda a los niños con RCCD a afrontar una adolescencia difícil.

La disponibilidad de varios preparados nuevos de testosterona, aprobados para adultos con hipogonadismo, da a los adolescentes la oportunidad de elegir entre distintos tratamientos sustitutivos con andrógenos. El gel de testosterona es indoloro y fácil de aplicar, y se ha popularizado desde su introducción.¹¹⁷³ No obstante, hay dudas sobre la contaminación ambiental, incluso descripciones de pubertad precoz en niños debida al uso de testosterona tópica por un adulto del hogar.¹¹⁷⁴⁻¹¹⁷⁶ Si se prescribe testosterona tópica, hay que entregar instrucciones minuciosas para evitar la exposición involuntaria de otros. Los parches de testosterona también evitan la necesidad de inyecciones, pero suelen tolerarse mal debido a reacciones locales de la piel. Los preparados de testosterona más recientes incluyen una solución aplicada en las axilas y el gel nasal. Otro inconveniente de estas formulaciones tópicas de testosterona y de los parches transdérmicos es la necesidad de aplicación diaria. No se ha establecido la pauta de estos preparados alternativos en niños y adolescentes, y debemos ser cautelosos para no emplear dosis demasiado altas, con el riesgo de comprometer la talla final.

Hay que reevaluar a los pacientes para asegurarse de que llegan a una pubertad «auténtica». Un año después del tratamiento con testosterona, los niños deberían mostrar un aumento de tamaño de los testículos y concentraciones séricas de testosterona en el intervalo puberal. Si no es así, hay que considerar el diagnóstico de insuficiencia hipotalámico-hipofisaria o hipogonadismo hipogonadótropo. Aunque el diagnóstico de retraso constitucional del crecimiento sigue siendo el más probable en esos pacientes, algunos muestran finalmente carencias de gonadotropinas, especialmente si siguen sin llegar a la pubertad en años posteriores de la adolescencia.

Las derivaciones por RCCD son más frecuentes en niños que en niñas. Cuando el RCCD es un problema en estas puede administrarse un tratamiento breve con estrógenos, pero la aceleración de la maduración esquelética es un riesgo mayor en dosis que aumentan la velocidad de crecimiento y la maduración sexual.

Hormona del crecimiento

La talla final de un niño con RCCD estará en el intervalo normal y será apropiada para su potencial genético. No es necesario ningún tratamiento para que esos niños alcancen una talla normal. A pesar de todo, como mencionamos anteriormente, no es posible confirmar el diagnóstico de RCCD hasta que se produce una pubertad tardía y se alcanza la talla normal. Por este motivo a veces resulta difícil diferenciar entre estos niños y aquellos con TBI o DGH. En esos casos puede haber incertidumbre sobre si la talla final estará en el intervalo normal, y se plantearía un tratamiento para intentar aumentar la estatura definitiva. Si las pruebas de laboratorio respaldan el diagnóstico de DGH, el tratamiento con GH sería adecuado. En caso de que no haya muestras de DGH, la consideración sobre el tratamiento con GH sería la misma que la concerniente al uso de GH para tratar la TBI (expuesta más adelante).

La indicación de la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento con GH incluye en su definición de TBI el criterio de que el niño tenga «una velocidad de crecimiento que es improbable que permita la consecución de una talla adulta normal». Un niño con RCCD, que se espera que alcance una talla adulta normal, no entraría en esta definición. A pesar de todo, en parte debido a la incertidumbre del diagnóstico y la incapacidad de predecir exactamente la talla final, la base de datos sobre resultados de niños tratados con GH

por TBI incluye datos sobre el tratamiento de niños con RCCD. Es posible que los estudios de tratamiento con GH en la TBI incluyan niños con un retraso significativo de la edad ósea,^{1177,1178} y que al menos algunos de ellos tengan RCCD. Por este motivo, los datos de resultados para el tratamiento con GH de la TBI (v. más adelante) pueden tomarse como indicadores del resultado esperado del tratamiento con GH en el RCCD. Además, como el aumento de talla final estimado con el tratamiento a base de GH en la TBI es proporcional al retraso de la edad ósea al inicio del tratamiento,¹¹⁷⁹ el incremento de talla con el tratamiento con GH del RCCD puede ser mayor que en la TBI. No obstante, un estudio retrospectivo que describió específicamente el resultado del tratamiento con GH en el RCCD no encontró diferencias en la talla adulta entre los tratados con GH y aquellos que recibieron testosterona o no tuvieron ningún tratamiento.¹¹⁸⁰

Inhibidor de la aromatas

A la vista de la importante implicación de los estrógenos en el proceso maduración esquelética, podrían usarse inhibidores de la aromatas junto con andrógenos para impedir la aceleración de la edad ósea y potenciar aún más la talla adulta final.^{1181,1182} La única descripción del uso combinado de un inhibidor de la aromatas (letrozol) y la testosterona no respondió claramente a la pregunta de si la adición de un inhibidor de la aromatas aumenta la talla final en niños con RCCD. Aunque la talla casi final en los niños tratados con letrozol más testosterona fue mayor que la de aquellos que solo recibieron testosterona, los tratados con la combinación tenían 1 año más en el momento de estas mediciones de la talla y sus estaturas previas al tratamiento y parentales medias eran más altas.¹¹⁸² Además, los niños tratados exclusivamente con testosterona lograron una talla casi final dentro del intervalo normal (concordante con el diagnóstico de RCCD). Dada la ausencia de datos de seguridad a largo plazo sobre el uso de inhibidores de la aromatas en niños puberales, no hay información suficiente que indique que los inhibidores de la aromatas son útiles en el RCCD.

Tratamiento del déficit de hormona del crecimiento

Nomenclatura y cálculo de la potencia

La nomenclatura de los distintos preparados biosintéticos de GH refleja el origen y la composición química del producto. *Somatotropina* hace referencia a la GH de la misma secuencia de aminoácidos que la GH humana natural. La somatotropina de hipófisis humanas se abrevia *GH* o *pit-GH*; la de origen recombinante se denomina *GH recombinante* o *rGH*. *Somatrema* denota el derivado con metionina de la GH recombinante y se abrevia *met-rGH*. Aunque este último es un preparado más antigénico, esa propensión no resulta clínicamente relevante: a pesar de la presencia de anticuerpos anti-GH, las respuestas del crecimiento a la met-rGH fueron similares a las de pacientes tratados con rGH.^{1183,1184} Este derivado de GH ya no está disponible. En este apartado nos referimos a los preparados biosintéticos como GH.

La biopotencia de los preparados de GH biosintética comercializados, expresada en unidades internacionales por miligramo del segundo reactivo de referencia de GH recombinante para la somatotropina 98/574 de la OMS es de 3 UI/mg.¹¹⁸⁵ Fue necesario estandarizar los primeros preparados de GH por bioanálisis debido a las técnicas de producción variables (p. ej., extracción, purificación en columna). Los bioanálisis más frecuentes han sido el análisis de aumento de peso en ratas hipofisectomizadas, análisis de anchura de la tibia y el más sensible, proliferación en linfoma de rata Nb2.¹¹⁸⁶⁻¹¹⁸⁸ Con la disponibilidad de los productos de GH recombinante purificados y esencialmente equivalentes, la necesidad de bioanálisis se ha convertido en un requisito de la FDA para confirmar la actividad biológica en vez de para valorar posibles diferencias entre los preparados. Probablemente, los bioanálisis serán sustituidos por análisis de unión *in vitro* con GHR o GHBP obtenidos por técnicas moleculares.

Perspectiva histórica

Como los pacientes con DGH tienen una talla muy baja (casi 5 IDE de promedio)^{1189,1190} resulta comprensible la urgencia clínica de usar el tratamiento con GH en cuanto se dispuso de él.¹¹⁹² La acción de la GH es muy específica de la especie, y los humanos no responden a GH derivada de animales (excepto tal vez a la de otros primates).¹¹⁹¹ Durante muchos años la única fuente práctica de GH de primates para el tratamiento del DGH fueron las hipófisis de cadáveres humanos, y más de 27.000 niños con DGH fueron tratados en todo el mundo con pit-GH.¹¹⁹² Los suministros limitados de pit-GH, las dosis tan bajas usadas y los regímenes de tratamiento interrumpidos resultaron en incrementos del crecimiento incompletos; por lo general, el tratamiento se suspendía en adolescentes varones que alcanzaban una talla de 165 cm y en mujeres que llegaban a 152 cm. A pesar de todo, este tratamiento sí aumentó el crecimiento lineal y en muchos pacientes alargó la estatura adulta final. La relación entre dosis y respuesta, y edad con la respuesta de GH se averiguaron en este período.¹¹⁹³

La distribución de pit-GH fue suspendida en EE. UU. y la mayor parte de Europa en 1985 por dudas sobre su relación causal con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), una encefalopatía espongiiforme infrecuente y mortal cuya transmisión yatrógena por tejidos humanos ya había sido descrita. En Norteamérica y Europa este trastorno tiene una incidencia de aproximadamente 1 caso por millón en la población general, y es absolutamente excepcional antes de los 50 años de edad. Hasta la fecha, más de 200 adultos jóvenes que habían recibido productos hipofisarios de cadáveres humanos han sido diagnosticados de ECJ, con la triste certeza de que todos los pacientes afectados fallecerán por la enfermedad.¹¹⁹⁴⁻¹¹⁹⁶ El inicio de la ECJ se ha producido de 5 a 42 años después del tratamiento, con una incubación media de 17 años.¹¹⁹⁶ No se han identificado casos de ECJ en estadounidenses que comenzaron el tratamiento después de que los nuevos métodos de purificación de la hormona comenzaran a usarse en EE. UU. en 1977.

Cuando se descubrieron los riesgos de la GH derivada de hipófisis, la GH biosintética estaba siendo evaluada respecto a su seguridad y eficacia.^{1183,1197,1198} La GH recombinante original imitaba la pit-GH en cuanto a sus acciones anabólicas y metabólicas, y se estudió escrupulosamente en busca de monoisómeros, productos bacterianos antigénicos y toxinas de cualquier tipo. La GH ha sustituido universalmente a la pit-GH como tratamiento aceptado para niños con DGH.

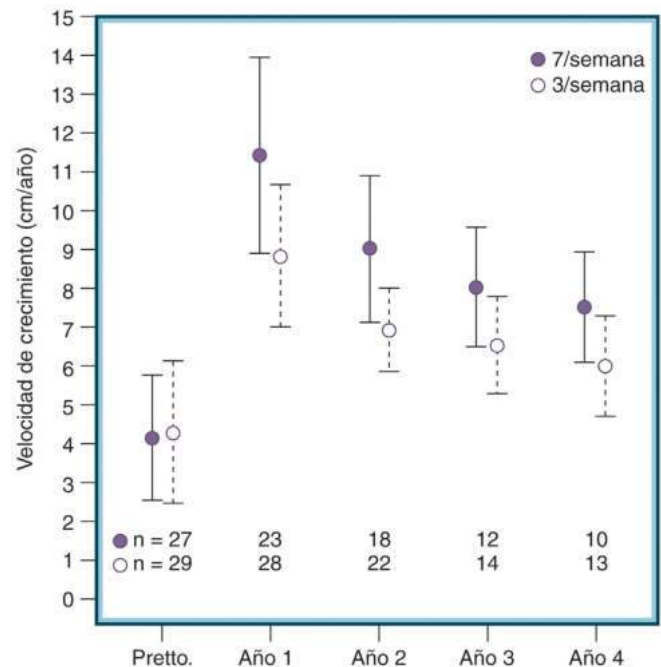
Regímenes terapéuticos

La dosis de inicio recomendada de GH en niños con DGH es 0,16-0,24 mg/kg de peso corporal y semana, administrada en 7 dosis, una cada día.^{1103,1199} Otras alternativas son pautas de 6 días/semana y 3 días/semana, con la misma dosis semanal, pero no resultan tan eficaces. Por lo general, la respuesta del crecimiento a la GH es una función logarítmica de la dosis administrada, de modo que las dosis crecientes aumentan aún más la velocidad de crecimiento,^{1192,1193,1200} pero la dosis diaria puede ser el parámetro del tratamiento más importante.¹²⁰¹ La administración subcutánea y la intramuscular tienen una actividad promotora del crecimiento equivalente;¹²⁰² hoy en día solo se usa la primera. Actualmente, todos los preparados de GH comercializados logran resultados de crecimiento comparables.

Las respuestas del crecimiento a la GH exógena varían según la frecuencia de administración, dosis, edad (aumento absoluto mayor en niños de menos edad, aunque no necesariamente un mayor IDE de la velocidad de crecimiento), peso, tipo y cantidad de GHR (valorado según las concentraciones séricas de GHBP) y, quizás, la estacionalidad.^{646,1203-1206} A pesar de todo, el régimen general de GH diaria en las dosis recomendadas acelera típicamente el crecimiento en un niño carente de GH desde una velocidad pretratamiento de 3-4 cm/año a 10-12 cm/año el primer año de tratamiento y 7-9 cm/año el segundo y tercero. Se produce un descenso progresivo de la eficacia de la GH,

mal conocido. La relevancia de la pauta de dosis queda ilustrada (figs. 25.46 y 25.47) por datos de una evaluación minuciosa de respuestas del crecimiento en niños prepuberales con déficit de GH que nunca habían recibido esta hormona asignados aleatoriamente a un grupo de GH 3 veces por semana o diaria con la misma dosis semanal total (0,3 mg/kg/semana).¹²⁰¹ El aumento de talla total medio durante este período fue 9,7 cm mayor en los pacientes tratados diariamente (38,4 frente a 28,7 cm, $p < 0,0002$), con incrementos similares en la maduración esquelética y sin aceleración del inicio de la pubertad. El IDE medio de la talla al final de los 4 años fue de +0,2 o en el punto medio de lo normal para la edad. Los estudios con diversas pautas de GH según el sexo, respuesta del crecimiento y concentraciones de factor de crecimiento han apuntado a la necesidad de una mayor sofisticación e individualización de los regímenes de tratamiento actuales.^{1207,1208}

Ciertos modelos matemáticos muy sofisticados^{1200,1209} han examinado muchos parámetros auxológicos y de laboratorio que influyen en la respuesta al tratamiento con GH. Como la edad al inicio del tratamiento se correlaciona inversamente con las respuestas de crecimiento, y puesto que los niños de menor tamaño y peso requieren menos GH (con un notable beneficio económico), es importante evaluar los datos de crecimiento en niños tratados precozmente. En estudios a corto plazo de 134 pacientes¹²¹⁰⁻¹²¹² tratados antes de los 3 años de edad se produjo un notable crecimiento compensador inicial, con una ganancia de talla media de unos 3 IDE a los 4 años de tratamiento, permitiendo que la mayoría de los niños alcanzara su intervalo de talla normal a la mitad de la infancia. La talla media en un estudio¹²¹⁰ llegó a -0,4 IDE tras 8 años de tratamiento. La talla casi adulta en 13 pacientes tratados antes de los 5 años¹²¹³ no difería



• **Figura 25.46** Velocidad de crecimiento anual (media \pm desviación estándar) de pacientes prepuberales con déficit de hormona del crecimiento (GH) antes y durante 4 años de tratamiento con GH, comparando los resultados de inyecciones diarias (7/semana) con tres veces por semana (3/semana). La velocidad de crecimiento anual media en el grupo 7/semana fue significativamente mayor que la del grupo 3/semana todos los años, aunque la significación se redujo del primer año al cuarto. (Tomado de MacGillivray MH, Baptista J, Johanson A. Outcome of a four-year randomized study of daily versus three times weekly somatropin treatment in prepuberatal naive growth hormone deficient children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1806-1809. Reproducido con autorización de M. H. MacGillivray.)

significativamente de la talla diana parental media ($-0,9$ frente a $-0,7$ IDE). En un grupo de 25 niños tratados antes de los 12 meses de edad,¹²¹⁴ la talla adulta también era equiparable a la diana a pesar de la dosis baja y administración menos frecuente. En un análisis de datos poscomercialización para el desarrollo de un modelo de predicción del crecimiento se encontró un aumento mayor de talla por cantidad de GH en los niños muy pequeños, pero la sensibilidad a la GH aparentemente reducida al inicio de la etapa de lactante complica la interpretación de estos datos.¹²¹⁵

Resultados de talla adulta

El tratamiento de los niños con crecimiento deficiente con pit-GH aumentó significativamente sus tallas finales, aunque la mayoría tuvo una estatura final por debajo de -2 DE.¹²¹⁶ Esto se debió probablemente a las dosis más bajas usadas, así como interrupciones del tratamiento y menor duración, comparado con el tratamiento actual.

Los pacientes tratados con GH biosintética^{1092,1213,1216-1225} tienen mejores IDE de la talla adulta final, con promedios en más de 1.400 pacientes que se acercan a $-1,3$ DE. Los apuntes de las dos bases de datos de mayor tamaño,^{1217,1219,1224-1226} representativas de las experiencias norteamericana y europea referidas por los endocrinólogos pediátricos, se muestran en la tabla 25.13.

A pesar del uso del tratamiento con GH, los estudios a largo plazo siguen mostrando que la mayoría de los pacientes no logra alcanzar sus tallas diana genéticas. La evaluación de las tallas adultas en 121 pacientes con DGH infantil tratados en unos estudios de investiga-

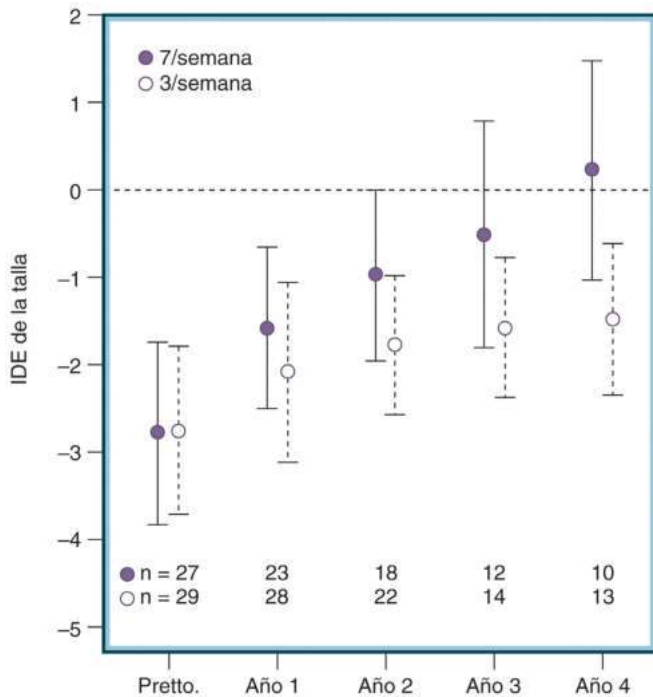
ción de GH indicaron una talla adulta media en hombres y mujeres de $-0,7$ IDE, con 106 pacientes a 2 IDE de los estadounidenses adultos normales.¹²²² No obstante, incluso en esos pacientes tan controlados seguía produciéndose una diferencia de $-0,4$ a $-0,6$ IDE respecto a la talla diana parental media. La consecución de la diana genética es posible a pesar de todo: un subgrupo sueco (en la base de datos del Kabi International Growth Study [KIGS]) de pacientes tratados constantemente alcanzó una mediana de IDE de la talla final de $-0,32$ que era equivalente a la talla diana parental media.¹²²⁶ Un estudio más reciente del subgrupo sueco encontró realmente un IDE de la talla final superior a la talla diana parental media en $+0,2$ (v. tabla 25.13).¹²¹⁷

Los factores que se ha encontrado que se correlacionan con una talla adulta mayor en niños con déficit de GH tratados con esta hormona son estatura basal, edad menor al inicio del tratamiento, mayor duración de este (especialmente durante los años prepúberales) y mayor velocidad de crecimiento el primer año del tratamiento (figs. 25.48 y 25.49).¹²²⁵ La mayor velocidad de la talla y el consiguiente resultado superior de la talla adulta, aunque con un solapamiento considerable, fueron demostrados en niños con DGH portadores de uno o ambos alelos *GHRd3* (es decir, con delección del exón 3),^{646,1227,1228} aunque no se observaron diferencias en los resultados mediante tratamiento con GH para TBI con base en el polimorfismo del alelo *GHRd3*.¹²²⁹ Los datos del National Cooperative Growth Study (NCGS) y del KIGS mostraron que la talla ganada durante la pubertad en pacientes con DGH era comparable a la de niños sanos con retraso de la edad ósea.^{1224,1230} Como cabría esperar por esta observación, la talla final se correlaciona con la talla al inicio de la pubertad en pacientes con DGH.^{1205,1221,1231-1233} Por tanto, hay que intentar al máximo mejorar el crecimiento antes de la pubertad, ya que las demoras en el diagnóstico e instauración del tratamiento probablemente contribuyan a las tallas adultas reducidas que siguen describiendo muchos estudios.

El tratamiento con GH de los niños que desarrollan DGH como consecuencia de la radiación craneal representa un caso especial en la evaluación de los resultados de talla final. En estos niños, que han recibido radioterapia por tumores malignos, el tratamiento con GH no se inicia hasta que no hay indicios de tumor activo; esto da lugar a un retraso entre el diagnóstico de DGH y el comienzo del tratamiento. La talla final se correlaciona negativamente con la duración de esa demora.¹²³⁴ Además, los que han recibido radiación vertebral además de la craneal tienen una talla final menor debido a la alteración del crecimiento vertebral tras la radioterapia.^{1234,1235}

En un intento de aumentar la talla final en pacientes con DGH se ha estudiado el uso de GH en dosis altas durante la pubertad, basándose en la teoría de que la secreción de GH aumenta normalmente al doble o cuádruple durante el brote de crecimiento puberal, con espectaculares incrementos concomitantes de las concentraciones séricas de IGF-1, y dicho brote normalmente representa cerca del 17% de la talla masculina adulta y el 12% de la femenina. Los estudios anteriores de Stanhope et al.^{1236,1237} indicaron que apenas se observaban diferencias en el aumento de talla cuando los pacientes adolescentes se trataban con 30 o 15 UI/m²/semana de GH ($\sim 0,04$ frente a $0,02$ mg/kg/día). Mauras et al.¹²³⁸ evaluaron dosis de GH puberales más altas ($0,1$ y $0,043$ mg/kg/día) y encontraron que la dosis mayor resultaba en un incremento de $4,6$ cm de la talla casi final. El IDE medio de la talla logrado en el grupo que recibió $0,043$ mg/kg/día de GH (al igual que el del trabajo anterior)¹²²² fue $-0,7 \pm 0,9$, pero en el que recibió $0,1$ mg/kg/día resultó de $0 \pm 1,2$. La dosis mayor de GH no produjo una aceleración más rápida de la maduración esquelética.

Otra estrategia seguida para intentar aumentar la talla final en pacientes tratados con GH ha sido ajustar la dosis de GH para alcanzar una concentración diana de IGF-1 en vez de emplear una dosis fija basada en el peso.^{1239,1240} Un estudio de Cohen et al. encontró que tener como objetivo una concentración alta de IGF-1 (alcanzando un IDE de IGF-1 medio de aproximadamente $+1,5$) resultaba en



• **Figura 25.47** Índice de desviación estándar (IDE) de la talla en pacientes prepuberales con déficit de hormona del crecimiento (GH) antes y durante 4 años de tratamiento con GH, comparando los resultados (media \pm desviación estándar) de inyecciones diarias (7/semana) con tres veces por semana (3/semana). El IDE medio en el grupo de 7/semana fue significativamente mayor durante todo el período de tratamiento. Los pacientes de menor edad obtuvieron el máximo incremento en el IDE de la talla, y el efecto de la edad era más marcado en el grupo de 7/semana. (Tomado de MacGillivray MH, Baptista J, Johanson A. Outcome of a four-year randomized study of daily versus three times weekly somatropin treatment in prepubertal naive growth hormone deficient children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1806-1809. Reproducido con autorización de M. H. MacGillivray.)

TABLA 25.13 Talla adulta en niños con déficit de hormona del crecimiento tratados con hormona del crecimiento biosintética

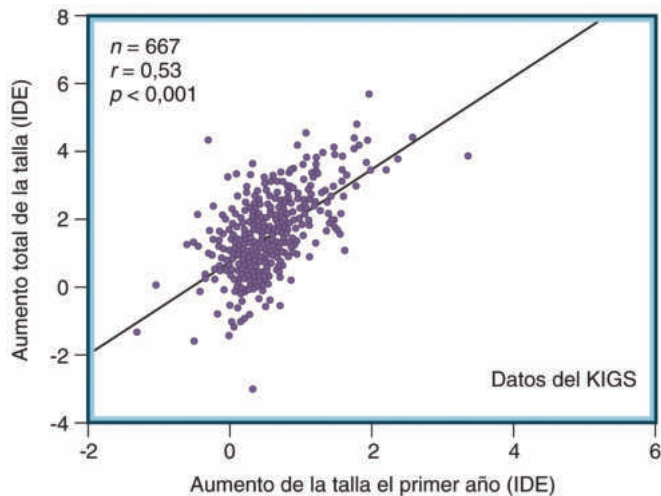
Estudio	Sexo	N	Dosis de GH (mg/kg/semana)	Duración (años)	Edad (años)	IDE de la talla	Variación en el IDE de la talla	Talla respecto a la TDPM
KIGS ^a								
	H	351	0,22	7,5	18,2	-0,8	+1,6	-0,2
	M	200	0,2	6,9	16,6	-1	+1,6	-0,5
KIGS (Suecia) ^b								
	H	294	0,23	8,4	18,5	-0,9	+1,8	+0,2
	M	107	0,23	8,5	17,4	-0,7	+2,1	+0,2
NCGS ^c								
	H	2.095	0,28	5,2	18,2	-1,1	+1,4	-0,7
	M	1.116	0,29	5	16,7	-1,3	+1,6	-0,9

^aDatos tomados de Reiter EO, Price DA, Wilton P, et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2047-2054.

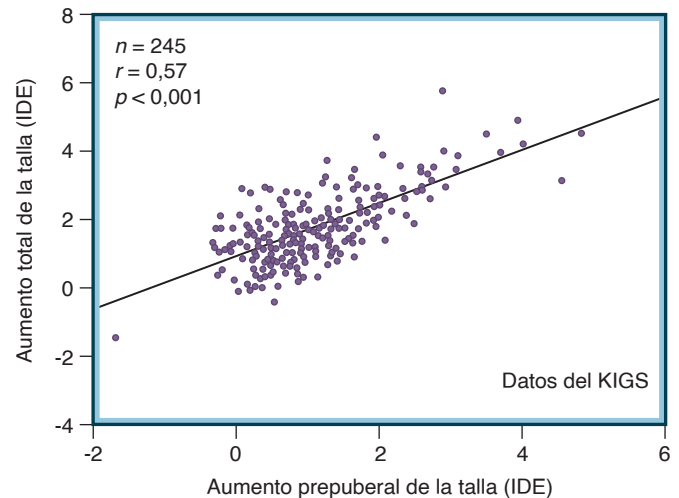
^bDatos tomados de Westphal O, Lindberg A, Swedish KIGS National Board. Final height in Swedish children with idiopathic growth hormone deficiency enrolled in KIGS treated optimally with growth hormone. *Acta Paediatr.* 2008;97:1698-1706.

^cDatos tomados de August GP, Julius JR, Blethen SL. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics.* 1998;102(2 Pt 3):512-516; datos del NCGS actualizados por Dana K, Baptista J, Blethen SL (comunicación personal, 2001).

GH, hormona del crecimiento; H, hombre; IDE, índice de desviación estándar; KIGS, Pharmacia Kabi International Growth Study; M, mujer; NCGS, Genentech National Cooperative Growth Study; TDPM, talla diana parental media.



• **Figura 25.48** Relación entre el cambio en el índice de desviación estándar (IDE) de la talla durante el primer año y el cambio total en el IDE de la talla entre el comienzo del tratamiento con hormona del crecimiento (GH) y la talla casi final en niños con déficit de GH aislado idiopático. KIGS, Kabi International Growth Study. (Modificado con autorización de Reiter EO, Price DA, Wilton P, et al. Effect of growth hormone [GH] treatment on the final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2047-2054.)



• **Figura 25.49** Relación entre variación prepuberal en el índice de desviación estándar (IDE) de la talla y la variación total en el IDE de la talla entre el comienzo del tratamiento con hormona del crecimiento (GH) y la talla casi final en niños con déficit de GH aislado idiopático. KIGS, Kabi International Growth Study. (Modificado con autorización de Reiter EO, Price DA, Wilton P, et al. Effect of growth hormone [GH] treatment on the final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2047-2054.)

un incremento en la velocidad de crecimiento, respecto a los dos grupos de comparación, que tuvieron un IDE de IGF-1 medio de aproximadamente +1.¹²³⁹ Fue necesaria una dosis de GH cerca de 3 veces mayor para alcanzar esta cifra de IGF-1 (0,11 mg/kg/día frente a 0,041 y 0,033 mg/kg/día en los grupos de comparación).¹²³⁹ En el estudio descrito por Marchisotti et al.,¹²⁴⁰ la diferencia en las concentraciones de IGF-1 entre los grupos (+0,8 frente a -0,3 IDE)

fue incluso mayor que en el de Cohen et al.,¹²³⁹ pero el informe de Marchisotti no encontró diferencias en la velocidad de crecimiento entre los dos grupos. La diferencia en la dosis de GH era mucho menor, sin embargo (0,038 comparado con 0,30 mg/kg/día). Por tanto, como cabría esperar, una dosis mayor de GH resulta en una velocidad de crecimiento más alta, pero aún no sabemos si aspirar a una cifra específica de IGF-1 resulta en una talla final aumentada;

ignoramos también si estas dosis más altas tienen efectos adversos no observados con las dosis más habituales usadas actualmente. Un hallazgo curioso fue el amplio intervalo de dosis necesario para alcanzar una cifra determinada de IGF-1: el grupo que tenía como diana un IGF-1 alto precisó dosis de GH que iban desde menos de 0,025 mg/kg/día a más de 0,25 mg/kg/día, mientras que el grupo con objetivo de IGF-1 bajo necesitó dosis que oscilaron entre menos de 0,025 y 0,15 mg/kg/día.¹²³⁹

El impacto de los tratamientos dirigidos a alterar las concentraciones de hormonas sexuales (p. ej., agonistas de la GnRH, inhibidores de la aromatasas) con el fin de mejorar la talla final en el DGH y otros trastornos se expone más adelante.

Beneficios del tratamiento con GH aparte de la mejora del crecimiento

La GH tiene efectos que trascienden su repercusión en el crecimiento en la infancia. En el apartado dedicado al tratamiento con GH en la edad adulta se exponen muchos beneficios no relacionados con el crecimiento. En algunas fuentes se han propuesto para el tratamiento con GH beneficios para la salud no relacionados con el crecimiento también en la infancia. Un pequeño estudio concluyó que el tratamiento del DGH en la infancia mejoraba el deterioro en la función y la estructura cardíaca identificado en estos sujetos, así como la composición corporal, del mismo modo que se observa en el tratamiento de DGH en adultos.¹²⁴¹

Déficit combinado de hormonas hipofisarias

Si el DGH es parte de un síndrome de déficit hipofisario combinado, es necesario abordar todas las carencias endocrinas, por motivos médicos generales y para garantizar el efecto máximo del tratamiento con GH. El déficit de TSH queda a menudo «desenmascarado» durante la fase inicial del tratamiento, y la función tiroidea debe valorarse antes del inicio del tratamiento, durante los 3 primeros meses del tratamiento con GH,¹²⁴² y como mínimo una vez al año después. El eje hipofisario-suprarrenal puede evaluarse durante la prueba de estimulación con insulina en el estudio del DGH o por separado si se identifica DGH con el uso de una prueba de provocación diferente. Si la secreción de ACTH está alterada, es posible administrar a los pacientes la dosis de mantenimiento segura más baja de glucocorticoides, ciertamente no más de 10 mg/m² de hidrocortisona, y menos si es posible. Dosis mayores alteran la respuesta del crecimiento a la GH, pero deben administrarse durante momentos de estrés fisiológico. Es crítico vigilar la evolución a largo plazo del déficit de glucocorticoides, especialmente en aquellos con mutaciones de *PROPI* (comentadas anteriormente). No obstante, Lange et al. estudiaron a 24 adultos con antecedentes de DGH infantil aislado idiopático e identificaron insuficiencia suprarrenal en 10 de ellos, la mitad de los cuales no dieron muestras de DGH mantenido;¹²⁴³ esto indica la necesidad de plantear un control de la secreción de ACTH incluso en pacientes con presunto DGHA.

La carencia de gonadotropinas puede ser evidente en el lactante con micropene. Se trata con tres o cuatro inyecciones mensuales de 25 mg de enantato de testosterona en los primeros meses de vida.¹²⁴⁴ El tratamiento en la pubertad resulta más complicado, ya que los beneficios físicos y psicológicos de promover la maduración sexual deben contrapesarse con los efectos de la fusión epifisaria. Cuando el tratamiento con GH se inicia en la infancia y el crecimiento es normal antes de la adolescencia, resulta apropiado promover el desarrollo puberal con sustitución con esteroides gonadales.

Control del tratamiento con hormona del crecimiento

Los pacientes tratados con GH deben ser vistos cada 3-6 meses para controlar su respuesta al tratamiento (tabla 25.14). En los primeros 6 meses debe observarse un aumento de la velocidad de crecimiento lineal. El IDE de la talla tiene que aumentar al menos 0,25 IDE en el primer año.¹¹⁹⁹ Se han desarrollado modelos de tratamiento que

TABLA 25.14 Control del tratamiento con hormona del crecimiento

Seguimiento riguroso con un endocrinólogo pediátrico cada 3-6 meses
Determinación de la respuesta de crecimiento (variación en el IDE de la talla)
Evaluación del cumplimiento
Búsqueda de posibles efectos adversos
Mediciones periódicas de IGF-1 e IGFBP3 séricos
Evaluación anual de la función tiroidea
Consideración de ajustes de dosis según las cifras de IGF, respuesta del crecimiento y comparación con modelos de predicción del crecimiento
Reevaluación periódica de la función suprarrenal y tiroidea

IDE, índice de desviación estándar; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; IGFBP, proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina.

predicen la tasa de crecimiento esperable en respuesta a la administración de GH.^{1200,1209,1245-1247} Un modelo¹²⁰⁰ que explica el 61% de la variabilidad de la respuesta de crecimiento en el primer año de tratamiento contiene relaciones inversas con la respuesta máxima de GH durante las pruebas de provocación, edad e IDE de la talla menos IDE de la talla parental media, y correlación positiva con el IDE del peso corporal, dosis de GH e IDE del peso al nacer.^{1248,1249} El factor predictivo individual más importante del crecimiento en los años 2 a 4 es la velocidad de la talla el primer año. Estos modelos pueden usarse para cuantificar si un paciente determinado está respondiendo bien al tratamiento con GH. Si la respuesta de crecimiento inicial de un paciente es inferior a la predicha, el clínico debe considerar si el diagnóstico de DGH era correcto, están presentes otros trastornos del crecimiento (p. ej., hipotiroidismo) o falta cumplimiento terapéutico.¹²⁴⁶

Es correcto determinar las concentraciones de IGF-1 tras el inicio del tratamiento con GH y quizás anualmente después.^{1199,1250} La ausencia de aumento de las concentraciones de IGF-1 hasta llegar al intervalo normal con el tratamiento, junto con una respuesta inadecuada de crecimiento, indica incumplimiento terapéutico o presencia de insensibilidad a la GH. Debido a la asociación entre concentraciones de IGF-1 elevadas y ciertos cánceres (v. más adelante), hay que plantear una reducción de la dosis de GH en pacientes con concentraciones séricas de IGF-1 sustancialmente mayores de las normales tras los 2 primeros años de tratamiento.¹¹⁹⁹ Futuros estudios tendrán que dilucidar si las concentraciones de IGF-1 deben usarse para guiar la pauta de GH (v. exposición anterior).

El DCHH puede evolucionar a lo largo de varios años, de modo que los niños diagnosticados inicialmente de DGHA desarrollan a veces DCHH. Hay que valorar las concentraciones de tiroxina tras iniciar el tratamiento con GH, y anualmente después, para identificar el desarrollo de hipotiroidismo central durante el tratamiento. Debe realizarse una reevaluación periódica en busca de déficit de ACTH. No es necesario vigilar rutinariamente las concentraciones de insulina y glucosa en ayunas, pero si se sospecha una alteración del control de la glucosa, hay que determinar las concentraciones de esta en ayunas y la glucohemoglobina (HbA_{1c}).

La respuesta del crecimiento a la GH se atenúa típicamente tras unos años, pero debería seguir siendo igual o mayor que la velocidad normal de la talla para la edad durante todo el tratamiento. El uso de modelos estadísticos de tratamiento del crecimiento puede ser útil a la hora de juzgar la eficacia terapéutica.¹²⁵¹⁻¹²⁵³ Una respuesta subóptima a la GH tiene varias causas: 1) mal cumplimiento; 2) preparación incorrecta de la GH para su administración o técnicas de inyección incorrectas; 3) hipotiroidismo subclínico; 4) enfermedad sistémica concomitante; 5) tratamiento con glucocorticoides excesivo;

6) radiación previa de la columna vertebral; 7) fusión de las epífisis; 8) anticuerpos anti-GH, o 9) diagnóstico incorrecto de DGH como explicación del retraso del crecimiento (especialmente en un paciente con DGHA idiopático y hallazgos normales en la RM). Aunque el 10-20% de los receptores de GH recombinante desarrolla anticuerpos anti-GH, el crecimiento insuficiente casi nunca está causado por esos anticuerpos, excepto en el caso de las personas que tienen DGH como resultado de delección del gen de GH.¹²⁵⁴⁻¹²⁵⁶

Tratamiento durante la transición a la etapa adulta y en la etapa adulta

Una dificultad creciente en el tratamiento de los pacientes con DGH han sido los aspectos relativos a su tratamiento una vez finalizado el proceso de crecimiento.¹²⁵⁷ Este período, desde el medio o final de los años de adolescente hasta la mitad de la veintena, es una fase fisiológica normal en la que se alcanza el máximo del hueso y la masa muscular, y la independencia y características de autosuficiencia de la etapa adulta. También es el momento en que la asistencia de los pacientes pediátricos pasa a endocrinólogos que se encargan de los adultos.

Las consecuencias clínicas del DGH en adultos y los beneficios potenciales del tratamiento con GH en esos pacientes ya han sido descritos.^{1258,1259} Los signos y síntomas de DGH en adultos son menor masa corporal magra y musculatura, aumento de la grasa corporal, DMO reducida, rendimiento disminuido en el ejercicio y colesterol plasmático alto. Los adultos con DGH tienen un riesgo significativamente mayor de fallecer por causas cardiovasculares, hallazgo potencialmente ligado a una mayor acumulación de grasa visceral y otros factores de riesgo cardiovascular.¹²⁶⁰ Se ha encontrado que los adultos con DGH tienen «alteraciones del bienestar psicológico y la calidad de vida».¹²⁶¹ Varios estudios controlados con placebo han demostrado que el tratamiento con GH para el DGH adulto resulta en variaciones notables de la composición corporal, distribución de la grasa, densidad ósea y sensación de bienestar.¹²⁵⁹

Debido a las alteraciones metabólicas asociadas con el DGH no tratado, es fundamental documentar la persistencia del DGH y la continuación del tratamiento con GH al final de la adolescencia en los pacientes que muestren DGH persistente. De casi 500 pacientes con DGHA, 207 (44%) presentaron concentraciones normales de GH en las pruebas de provocación nuevas.^{1262,1263} Por el contrario, aproximadamente el 96% de los pacientes con DCHH, con o sin anomalías estructurales del área hipotalámico-hipofisaria, tenía DGH mantenido.^{1262,1263} Las guías de la PES sobre tratamiento con GH recomiendan que a las personas con más de dos déficits de hormonas hipofisarias se les diagnostique déficit de GH persistente.¹¹⁰³ En las que presenten dos déficits de hormonas hipofisarias o menos, DGH idiopático, DGH idiopático con una hipófisis pequeña o una neurohipófisis ectópica aislada o que han recibido radiación, se requerirá una evaluación diagnóstica de DGH persistente.

Muchos pacientes no desean continuar con el régimen de GH diaria, pero los datos apoyan el planteamiento de tratamiento continuado. Tras 1-2 años sin recibir GH, las concentraciones de IGF-1 e IGFBP3 se reducen sustancialmente por debajo de las concentraciones basales.^{1258,1264,1265} La reanudación de la GH normaliza esas cifras, aunque queda indicada sobremediana una diferencia de sexo en las necesidades de GH: las mujeres precisan dosis mayores.^{1258,1264,1265} Puede producirse una pérdida de energía y fuerza, y algunos datos sobre calidad de vida apuntan a problemas psicológicos específicos de la edad en pacientes con DGH grave no tratado durante la transición a la etapa adulta.¹²⁶⁶ Faltan datos de calidad de vida en estudios de diseño meticuloso en pacientes con DGH infantil tratado con GH.¹²⁶⁷ En pacientes no tratados, la grasa corporal total y la abdominal aumentan significativamente y se pierde masa corporal magra, comparado con controles, pacientes equiparables tratados con GH y otros que han vuelto a recibir el tratamiento.^{1159,1268,1269}

Como la acumulación de masa ósea no se completa hasta la tercera década, el final de la adolescencia es un momento importante para la suficiencia de GH con el fin de prevenir osteopenia posterior.^{708,1257} Ha habido numerosos estudios de tratamiento con GH llevados a cabo en el grupo de edad de transición para valorar el impacto sobre la mineralización ósea.^{1265,1268,1270,1271} Las diferencias en la edad al inicio del retratamiento, duración del tratamiento, dosis de GH y distribución por sexos han llevado a variaciones en los resultados. Por lo general, no obstante, los datos respaldan el concepto de que la reinstauración del tratamiento durante 2 años en el período de transición previene el deterioro de la densidad mineral ósea que experimentan los adultos jóvenes con DGH persistente.

Estos estudios respaldan la continuación del tratamiento con GH al final de la adolescencia, si bien en dosis menores que las infantiles, para prevenir el desarrollo de procesos cardiovasculares, menor mineralización ósea y deterioro de la calidad de vida. No está claro si la diversidad de los datos sobre tratamiento y respuestas está relacionada con la eficacia del proceso terapéutico de la GH en la infancia, pero el período de tiempo sin GH y el grado de DGH persistente parecen factores predictivos probables del estado clínico en el momento de reiniciar el tratamiento con GH.

Una vez que el adolescente con DGH ha completado el crecimiento esquelético, se evalúa la persistencia del DGH.¹¹⁰³ La terminación del crecimiento esquelético se define como una tasa de crecimiento inferior a 2-2,5 cm al año y una edad ósea de 14 años en las mujeres o de 17 en los hombres. En este momento deben interrumpirse las dosis de GH infantiles, y, si se necesita evaluación de DGH persistente, se detendrá el tratamiento con GH durante 1 a 3 meses, período tras el cual se procederá a una reevaluación exhaustiva. La [figura 25.50](#) contiene un algoritmo recomendado para esta evaluación.¹²⁷²

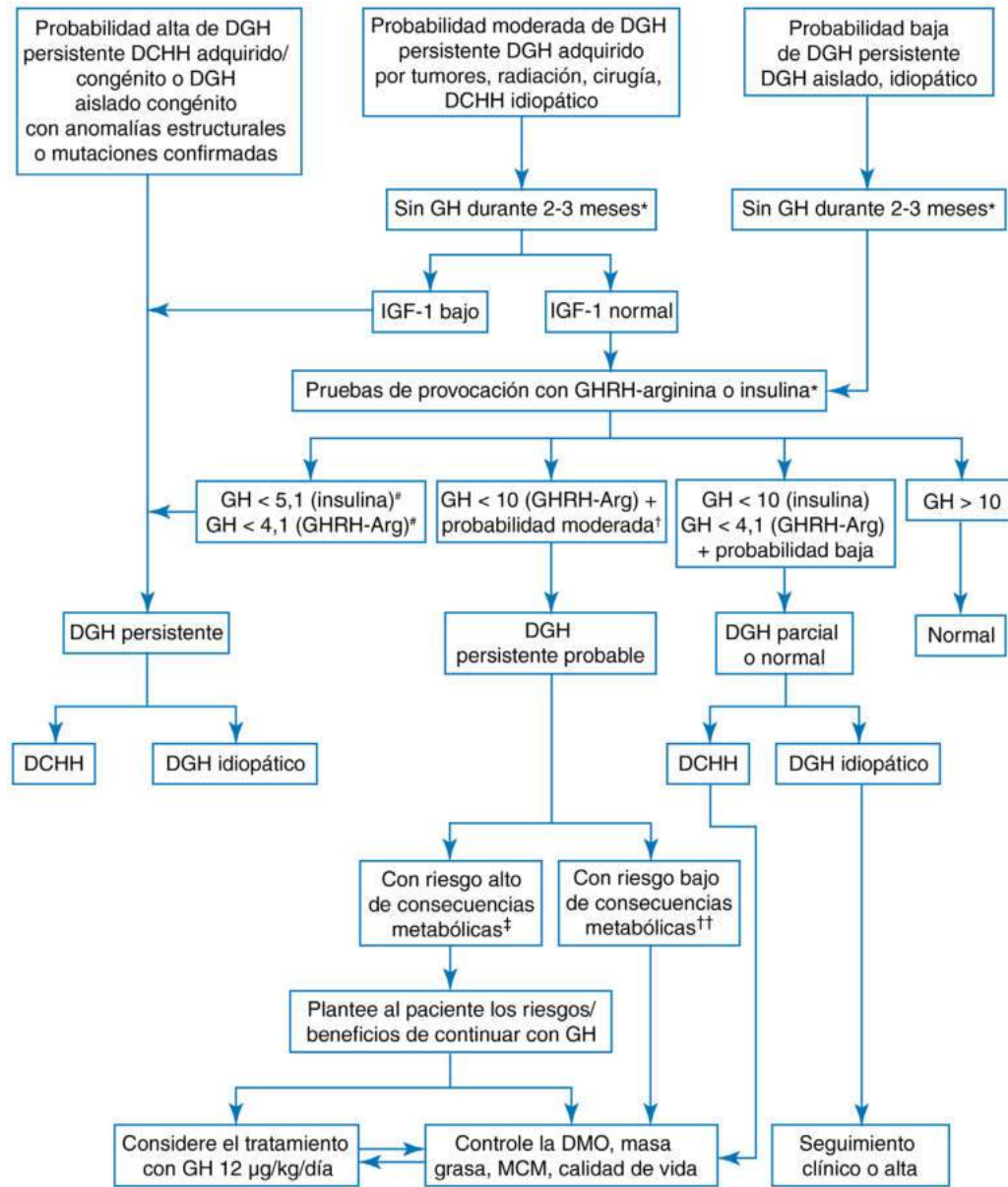
Al igual que en el DGH infantil, las pruebas de laboratorio no son precisas para diagnosticar el DGH mantenido. Algunos pacientes tienen resultados que ni indican ni descartan DGH mantenido sino que son intermedios, apuntando a DGH probable o parcial. Si se considera que está presente o es probable el DGH mantenido, hay que determinar la composición corporal, DMO y concentraciones de lípidos en ayunas. Entonces, la decisión de reiniciar el tratamiento con GH se toma basándose en la argumentación con el paciente y su familia sobre los riesgos y beneficios a la luz de los resultados de los análisis de laboratorio y el riesgo de consecuencias metabólicas (v. [fig. 25.50](#)).¹²⁷² Además, hay que ser precavido a la hora de considerar si se continúa el tratamiento con GH cuando hay un riesgo conocido de diabetes mellitus o neoplasias malignas. Este es también el momento de realizar una reevaluación clínica exhaustiva y determinar la necesidad de sustitución de otras hormonas. La transición a la sustitución adulta con GH debe disponerse en colaboración estrecha entre endocrinólogos infantiles y los que tratan pacientes adultos, y tiene que llevarse a cabo contando con el paciente y la familia.

Tratamiento con hormona del crecimiento de otras formas de talla baja

Síndrome de Prader-Willi

El crecimiento insuficiente debido a SPW es una indicación aprobada para el tratamiento con hGH en EE. UU., y las alteraciones en la composición corporal suponen una indicación adicional en Europa. Además de promover el crecimiento, el tratamiento con hGH mejora la composición corporal y la fuerza física, y aumenta el gasto energético.¹²⁷³⁻¹²⁷⁶

Las directrices de tratamiento clínico del SPW se publicaron tras un encuentro internacional multidisciplinario de expertos en 2013.¹²⁷⁷ En niños con SPW casi siempre hay talla baja debida a la insuficiencia de GH. En una gran cohorte de 1.135 niños con SPW que iniciaban el tratamiento con GH, la mediana del IDE de la talla era -2,2 (rango, -4,1 a -0,3) con una mediana de la edad de 6,4 años (rango,



• **Figura 25.50** Algoritmo para la evaluación de pacientes diagnosticados con DGH durante la infancia al término del crecimiento. DCHH, déficits combinados de hormonas hipofisarias; DGH, déficit de hormona del crecimiento; DMO, densidad mineral ósea; GH, hormona del crecimiento; MCM, masa corporal magra. (Tomado de Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1621–1634; Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone [GH] deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990–3993. *Basado en consensos y directrices de práctica clínica. #Valores umbral que alcanzan una sensibilidad del 95% y especificidad de 91-92% para el diagnóstico de DGH en adultos; tomados de Biller BMK, Samuels MH, Zagar A, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2067–2079. †Basado en datos que indican que los pacientes con DCHH inducido por radiación pueden tener disfunción hipotalámica causante de DGH; tomado de Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, et al. The usefulness of the combined growth hormone [GH]-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:95–102. ‡El grupo de alto riesgo de complicaciones metabólicas incluye pacientes con DMO anómala, alta masa grasa, MCM baja. ††El grupo de bajo riesgo de complicaciones metabólicas está compuesto por los pacientes con DMO, masa grasa y MCM normales.)

1,3-12,9 años).¹²⁷⁸ Se han publicado los estándares de crecimiento para lactantes con SPW.¹²⁷⁹

Las concentraciones séricas de IGF-1 están reducidas en la mayoría de los niños con SPW.^{938,1280-1282} Los estudios han mostrado que la secreción espontánea de GH está disminuida, y que el 70% de los niños con SPW tienen máximos de GH inferiores a 10 µg/l en las pruebas de estimulación farmacológica.¹²⁷³ La mayoría de los expertos están de acuerdo en que no son necesarias las pruebas previas de GH antes de iniciar el tratamiento. Numerosos ensayos clínicos han documentado la eficacia del tratamiento con GH para potenciar el crecimiento y mejorar la composición corporal, el gasto energético, y la fuerza y la agilidad,¹²⁸³⁻¹²⁸⁷ así como aumentar el crecimiento y favorecer la adquisición de capacidades motoras en los lactantes y los niños pequeños con SPW.^{1288,1289}

En estudios aleatorizados y controlados hubo aumentos significativos de la talla y velocidad de crecimiento, y una reducción significativa del porcentaje de grasa corporal, así como mayor porcentaje de masa libre de grasa, más fuerza muscular y agilidad, y aumento de la oxidación de grasas durante el primer año de tratamiento con GH.^{1281,1290} Después del segundo año se estabilizan estos parámetros. La masa corporal magra aumentó significativamente en los 2 primeros años en niños con SPW tratados con GH, comparado con no seguir ningún tratamiento.^{1220,1284} El tratamiento con GH durante 2 años más resultó en efectos beneficiosos continuados sobre la composición corporal. Cuando la dosis de GH se redujo a 0,3 mg/m²/día, estas mejoras no se mantenían.¹²⁸⁴ Los efectos beneficiosos seguían estando presentes tras 8 años de tratamiento con GH.¹²⁸⁷

La DMO mejora en niños con SPW tratados con GH. En dos cohortes alemanas, las tallas adultas espontáneas medias descritas en un estudio eran de 162 cm en los niños y 150 cm en las niñas,¹²⁹¹ y el segundo reseñaba 159 y 149 cm, respectivamente.¹²⁹² En la base de datos del KIGS, 33 pacientes (21 niños y 12 niñas) alcanzaron la talla adulta, y dos tercios estaban por encima de -2 IDE; la mediana de la talla adulta fue -1 IDE tras una duración media de 8,4 años.¹²⁹³ Otro estudio con 21 adultos (13 hombres, 8 mujeres) reveló una talla adulta media de 0,3 IDE tras un tratamiento con GH de 7,9 años de duración (media).¹²⁹³ En esta cohorte, la fuerza y agilidad evidentes durante los 2 primeros años se mantuvieron en la etapa adulta. Los pacientes también refirieron mayor calidad de vida y menos depresión.¹²⁹⁴ En 55 niños controlados durante 4 años de tratamiento continuo con GH (1 mg/m²/día), la composición corporal mejoró significativamente, la talla media se normalizó, aumentó la circunferencia craneal y el IMC presentó una reducción significativa. El tratamiento con GH no tuvo efectos adversos sobre la maduración ósea, presión arterial, homeostasis de la glucosa ni lípidos séricos.¹²⁹⁵ En adultos tratados con GH en la infancia y adolescencia se puso de manifiesto una mejor composición corporal y estado metabólico.¹²⁹⁶

Antes de iniciar el tratamiento con GH está indicado descartar hipotiroidismo por la asociación con hipotiroidismo primario y central.^{1297,1298} También se recomienda una evaluación continuada. El tratamiento con GH de inicio incluso a los 2 años de edad es lo aconsejable, pero comenzar el tratamiento entre los 6 y 12 meses podría conllevar beneficios adicionales. Varios estudios han encontrado mejoras en el desarrollo motor, el tono muscular, la circunferencia craneal y, posiblemente, en las funciones cognitivas y de conducta.^{1288,1299-1301}

Una revisión reciente documentó los beneficios del tratamiento con GH, incluidos aumento de la talla femenina, mejor composición corporal y mayor tolerancia al ejercicio.¹³⁰² Las funciones cognitivas mejoraron en niños tratados con GH.¹³⁰³

Desde octubre de 2002 se han publicado varios fallecimientos inesperados en lactantes y niños con SPW.¹³⁰⁴⁻¹³⁰⁶ Entre 1985 y 2006, la NCGS vigiló la seguridad y eficacia de la GH humana recombinante en 54.996 niños. Se comunicaron dos muertes en pacientes con SPW.¹³⁰⁷ Aunque está bien descrito el fallecimiento por presuntas hipoventila-

ciones o apneas debidas a la obesidad en el SPW sin tratamiento con GH, el que esas muertes se produjeran durante la administración con GH suscita la pregunta de si la hormona agrava este trastorno.^{1308,1309} La hipertrofia amigdalina y la retención de líquidos asociadas con el tratamiento con GH son posibles factores de riesgo. La mayoría de los fallecimientos, con o sin GH, estaban relacionados con la obesidad o con complicaciones de una infección respiratoria relativamente leve, apnea del sueño, hipertrofia de adenoides o amigdalina (o ambas), hipoventilación y aspiración. El síndrome de obesidad-hipoventilación es el factor etiológico más probable, indicativo de que hay que valorar la función respiratoria y pulmonar con polisomnografía antes y durante el tratamiento con GH.^{1308,1310}

En una revisión con 64 niños (42 niños y 22 niñas, 28 en tratamiento con GH) el máximo riesgo de muerte se producía en los 9 primeros meses del tratamiento con GH.¹³⁰⁶ Por este motivo, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas (p. ej., 0,25-0,3 mg/m²/día o 0,009-0,012 mg/kg/día) y aumentarlo en las primeras semanas y meses hasta alcanzar la dosis sustitutiva habitual de aproximadamente 1 mg/m²/día o 0,24 mg/kg/semana. Hay que vigilar una posible apnea del sueño y las concentraciones de IGF-1. Es necesario reducir la dosis de GH si las concentraciones de IGF-1 son altas, especialmente si se asocian con edemas, empeoramiento o aparición de ronquidos, cefalea o características clínicas acromegálicas. Un estudio observacional longitudinal evaluó a 75 niños con SPW y mostró un incremento del índice de apnea-hipoxia (IAH) tras el tratamiento con GH.¹³¹¹

Los efectos del tratamiento con GH sobre los trastornos de la respiración en el SPW han sido evaluados en cinco estudios prospectivos.^{1285,1312-1314} La respuesta al dióxido de carbono, la respiración en reposo y la presión de oclusión en la vía aérea mejoraron durante 6-9 meses de tratamiento con GH,¹³¹⁴ y la fuerza muscular inspiratoria y espiratoria también lo hicieron durante 12 meses de tratamiento con GH, comparado con controles.¹³¹² En un estudio cruzado a doble ciego, controlado con placebo, se encontró que el IAH disminuía en 12 niños con SPW, comparado con los controles, tras 6 meses de tratamiento con GH, aunque la diferencia no era estadísticamente significativa.¹²⁸⁵ Otro estudio encontró una reducción del IAH en la mayoría de los adultos y niños estudiados tras 6 semanas de tratamiento con GH.¹³¹⁵ Un subgrupo de niños presentó un IAH mayor con más procesos obstructivos, pero la mayoría de estos pacientes tenía infección respiratoria alta e hipertrofia amigdalina/adenoides, y dos de ellos presentaban concentraciones altas de IGF-1. En otro estudio de 35 niños prepuberales con SPW, el IAH no se modificó significativamente en 6 meses de tratamiento con GH.¹³¹⁶ Sin embargo, cuatro de esos niños tuvieron un aumento del número de episodios de apnea obstructiva durante un proceso respiratorio alto; estos episodios no aparecían tras la recuperación. Por tanto, se recomienda evaluar los problemas de sueño y respiración asociados a la obesidad antes de comenzar el tratamiento y vigilarlos cuidadosamente. Hay que realizar polisomnografías y evaluaciones otorrinolaringológicas en caso necesario. Una revisión longitudinal de datos polisomnográficos indica que los niños menores de 2 años son los más vulnerables al trastorno de la respiración asociado al sueño (TRAS) tras la instauración del tratamiento con GH.¹³¹⁷

Un estudio reciente¹³¹⁸ demostró que el 60% de los pacientes con SPW tenía insuficiencia suprarrenal central. Esto podría explicar la alta tasa de muerte súbita, especialmente durante el estrés asociado a infecciones. Los autores concluyeron que los pacientes con SPW deberían recibir hidrocortisona en períodos de estrés fisiológico hasta que pueda descartarse una insuficiencia suprarrenal.^{1318,1319}

Entre el 30 y el 70% de los niños con SPW tiene escoliosis.¹³²⁰⁻¹³²⁵ El control del peso es una parte esencial de su prevención y tratamiento. Por este motivo, antes de iniciar el tratamiento con GH, se recomienda obtener radiografías de la columna y una valoración traumatológica en caso necesario. Las descripciones de empeoramiento de la escoliosis durante el tratamiento con GH reflejan la evolución natural de este

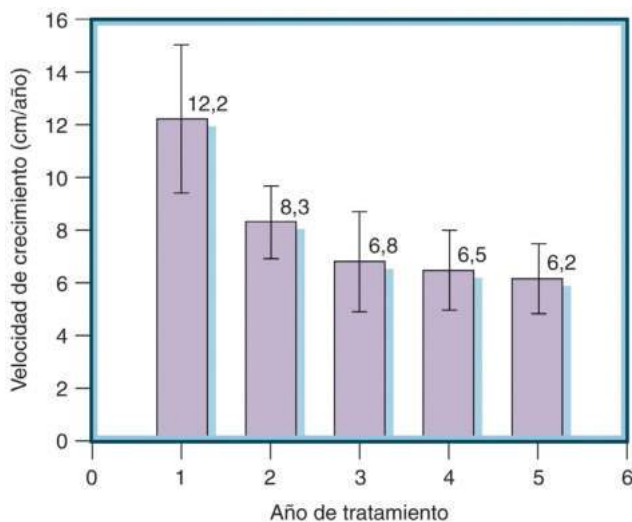
trastorno, más que un efecto secundario del tratamiento en la mayoría de los casos, y no está indicado suspender la GH.

A la vista de los hallazgos en la infancia de escasa masa corporal magra y alto contenido en grasa, osteopenia y cierto grado de intolerancia a la glucosa mejorados por la GH, hay que plantear y estudiar el tratamiento a largo plazo durante la etapa adulta.¹³²⁶⁻¹³²⁸ Una vez completado el crecimiento, la consecución de una masa ósea máxima normal, la mejora continuada de la masa y la fuerza musculares, la reducción de la grasa corporal, la prevención de la morbilidad cardiovascular y una mejoría del bienestar y la calidad de vida son beneficios potenciales del tratamiento continuado con GH.¹³²⁹ En pacientes con SPW se ha descrito DGH en adultos y concentraciones bajas de IGF-1.^{1282,1330} El tratamiento breve con GH en adultos con SPW que nunca habían recibido la hormona mejoró ligeramente la composición corporal, las funciones cognitivas, el rendimiento motor y el estatus social.¹³³⁰ Se necesitan más estudios a largo plazo sobre adolescentes con SPW que pasan a los tratamientos de adultos.

Nefropatía crónica

La nefropatía crónica (NC) se considera una indicación para iniciar el tratamiento con GH. La talla baja es más grave en niños con trastornos renales congénitos que en aquellos con nefropatías adquiridas.^{738,1331,1332} Incluso con un trasplante renal, la talla final está por debajo del límite inferior de la normalidad en cerca del 50% de los niños.¹³³³ El tratamiento con GH es capaz de aumentar la velocidad y el IDE de la talla^{748,1334,1335} y mejora significativamente la estatura final¹³³⁶⁻¹³³⁸ en pacientes con NC (figs. 25.51 y 25.52). El tratamiento debe instaurarse si la talla baja persiste más de 6 meses y en personas con una marcada desaceleración de la velocidad de crecimiento, y tiene que mantenerse hasta realizarse el trasplante.¹³³⁹ Se han recogido los patrones de crecimiento típicos para el año posterior al inicio de la GH. Una velocidad de crecimiento inferior a -1 IDE para la edad (en un niño sin diálisis ni trasplante) es inadecuada y denota la presencia de factores de confusión que precisan ser estudiados.¹³⁴⁰

La GH acelera el crecimiento en niños con NC, al menos a lo largo de 5 años de tratamiento.¹³⁴¹⁻¹³⁴⁴ Fine et al.¹³³⁴ usaron una dosis de GH de 0,05 mg/kg/día y reseñaron una tasa de crecimiento

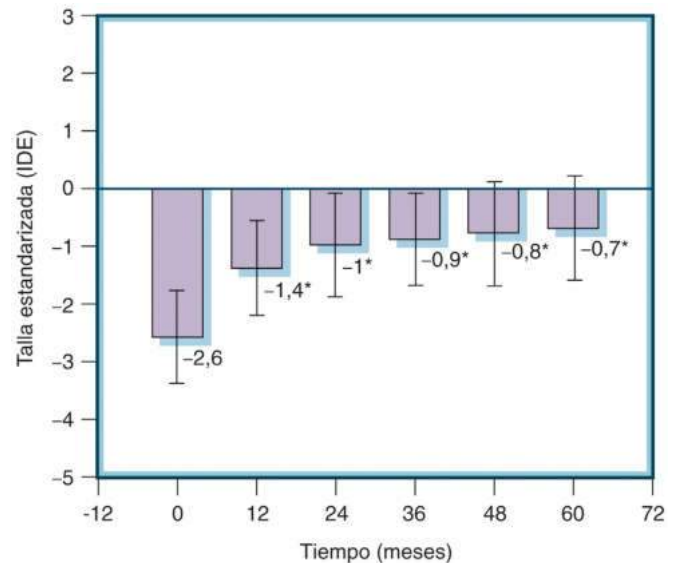


• **Figura 25.51** Velocidad de crecimiento anual (media \pm desviación estándar) en 20 pacientes prepuberales con retraso del crecimiento e insuficiencia renal crónica tratados con hormona del crecimiento. (Tomado de Fine RN, Kohaut E, Brown D, et al. Long-term treatment of growth retarded children with chronic renal insufficiency with recombinant human growth hormone. *Kidney Int.* 1996;49:781-785. Reproducido con autorización de R. N. Fine.)

media el primer año de 10,7 cm en el grupo con GH y 6,5 cm en el de placebo; en el segundo año, los pacientes tratados con GH lograron un crecimiento medio de 7,8 cm/año mientras que el grupo con placebo alcanzó 5,5 cm/año, resultando en una mejora del IDE de la talla de $-2,9$ a $-1,5$. Los 20 pacientes tratados durante 5 años lograron un IDE de la talla normal ($-0,7$), con un incremento medio de la estatura de 40 cm.¹³⁴⁴ Los pacientes de menor edad ($< 2,5$ años) presentaron el crecimiento más espectacular por el tratamiento con GH (14,1 cm/año). Las dosis recomendadas en niños con NC son mayores que las de pacientes con DGH (es decir, aproximadamente 0,35 mg/kg/semana) porque los patrones de crecimiento en estos pacientes dependen de la dosis. No se han observado efectos nocivos sobre la función renal ni progresión de la osteodistrofia.¹³⁴⁵ Este régimen terapéutico no afecta negativamente a la función del riñón trasplantado ni hay un crecimiento «descompensador» significativo tras el trasplante.¹³⁴⁶ La talla final en 38 niños alemanes tratados con GH durante un promedio de 5,3 años fue de $-1,6 \pm 1,2$ IDE, un aumento de 1,4 IDE respecto al basal previo al tratamiento. La talla final de un grupo control no tratado fue de $-2,1 \pm 1,2$, o de 0,6 IDE por debajo de la basal.¹³³⁷

Hace menos tiempo se han descrito las tallas adultas de 178 pacientes franceses tratados con GH. La talla media adulta fue de 162,2 cm en los hombres y 152,9 cm en las mujeres, y el 46% estaba a más de -2 IDE para la estatura. El IDE de la talla adulta se correlacionaba con el IDE de la talla y la velocidad de crecimiento espontáneo antes del tratamiento y con el efecto de este. Estas tallas adultas eran significativamente mejores que las de cohortes históricas de pacientes no tratados con GH.¹³⁴⁷

En 2009, una revisión de datos longitudinales de 7.189 pacientes participantes en el registro de insuficiencia renal crónica de los North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies reveló que 827 pacientes (11,5%) habían sido tratados con GH. Un total de 787 niños con NC sin GH previa que recibieron GH humana recombinante durante 1-4 años (mediana, 1,5 años) fueron emparejados con



• **Figura 25.52** Índice de desviación estándar (IDE) de la talla en 20 pacientes prepuberales con retraso del crecimiento e insuficiencia renal crónica (media \pm desviación estándar). Obsérvese que la talla basal está fuera del intervalo normal (en $-2,6$ IDE), llega a este en el año posterior al inicio del tratamiento y no se diferencia de la media al quinto año de tratamiento con hormona del crecimiento. (Tomado de Fine RN, Kohaut E, Brown D, et al. Long-term treatment of growth retarded children with chronic renal insufficiency with recombinant human growth hormone. *Kidney Int.* 1996;49:781-785. Reproducido con autorización de R. N. Fine.)

787 pacientes control y seguidos durante 4 años. El grupo tratado con GH logró un IDE de velocidad de la talla significativamente mayor que el grupo de control a los 2,5 años. En 220 parejas evaluadas a los 2 años, el IDE de la talla en el grupo tratado con GH fue 0,56 IDE más alto que el del grupo de control ($p < 0,05$). El tratamiento con GH no afectó significativamente al IMC ni a la filtración glomerular (FG) estimada.¹³⁴⁸

La magnitud de la respuesta al tratamiento con GH depende de la dosis de la hormona. Una dosis de 0,35 mg/kg/semana parece óptima para pacientes bajos con NC; la mitad de esta dosis fue menos eficaz, y el doble no mejoró significativamente la respuesta en estudios a doble ciego.¹³⁴² También se ha demostrado que el tratamiento con GH a largo plazo es seguro y eficaz en niños extremadamente bajos (-4 IDE) con cistinosis nefropática, y debe plantearse cuando la nutrición y el tratamiento con cisteamina no evitan la alteración del crecimiento.¹³³² Como los niños suelen ser bajos en el momento del trasplante renal, tienen hallazgos hormonales de insensibilidad relativa a la GH y reciben tratamiento crónico con prednisona, en ocasiones se administra GH en el período postrasplante. Los datos correspondientes a 1 y 2 años de tratamiento de esos niños y adolescentes¹³⁴⁹ indicaron un gran incremento de la velocidad de crecimiento el primer año y menores beneficios el segundo. Al igual que en el tratamiento con GH de la NC, el régimen farmacológico supera la insensibilidad relativa a la GH. Los pacientes individuales muestran una gran variabilidad en la respuesta, y los factores predictivos son edad, FG, necesidad de diálisis, talla diana y tasa de crecimiento pretratamiento.¹³⁵⁰

A partir del KIGS se desarrolló un modelo matemático para predecir la respuesta individual a la GH en niños prepúberales con NC.¹¹ El 37% de la variación en la respuesta del crecimiento el primer año quedaba explicada por este modelo, con la mayor respuesta el primer año en niños de menos edad que no tenían reducción de peso ni trastornos renales hereditarios y presentaban una función renal residual alta. Hubo un pequeño efecto de dosis de la GH durante el primer año de tratamiento.¹¹ Esos modelos, que emplean variables clínicas, podrían permitir tomar decisiones individualizadas sobre el tratamiento con GH en los niños con NC.

Aún deben realizarse evaluaciones considerables para demostrar si se ha producido un mayor crecimiento a lo largo de un plazo más prolongado, que la función renal no se deteriora durante el tratamiento, y que el riesgo de rechazo no aumenta. El tratamiento con GH no parece causar un declive acelerado de la función del aloinjerto.¹³⁵¹⁻¹³⁵³ ni cambios en los hallazgos histopatológicos.¹³⁵⁴ El uso de regímenes inmunodepresores sin esteroides podría obviar la necesidad del tratamiento con GH después del trasplante.

Un estudio a corto plazo de pacientes en diálisis crónica bien nutridos mostró que la administración conjunta de dosis moderadas de GH con IGF-1 humano recombinante (rhIGF-1) tenía un efecto complementario sobre el metabolismo proteico.¹³⁵⁵ Esta estrategia es teóricamente razonable; no obstante, desconocemos el perfil de seguridad de esta intervención.

Artritis idiopática infantil

La artritis idiopática infantil (AII) a menudo se complica con crecimiento deficiente. El descenso del crecimiento lineal suele correlacionarse con la gravedad de la enfermedad, aunque es posible que no haya crecimiento compensador durante las remisiones. La talla final es inferior a -2 IDE en el 11% de los pacientes con AII poliarticular y en el 40% de aquellos con AII sistémica.¹³⁵⁶ Las concentraciones séricas de GH son normales o bajas, habitualmente con concentraciones plasmáticas bajas de IGF-1.¹³⁵⁷ Se cree que la patogenia de la talla baja es una insensibilidad a la GH asociada con el proceso inflamatorio y el tratamiento con glucocorticoides.¹³⁵⁸ Se han realizado varios estudios para determinar si el tratamiento sustitutivo de GH es eficaz en pacientes con AII.¹³⁵⁹⁻¹³⁶¹ En estudios de sustitución de GH que usaron dosis entre 0,1 y 0,46 mg/kg/semana aumentaron las concentraciones séricas

de IGF-1 y la velocidad de crecimiento lineal. No obstante, todos los estudios mostraron una variabilidad interindividual significativa.¹³⁶² El tratamiento con GH durante un máximo de 3 años destacó por la reducción de la pérdida de velocidad de crecimiento asociada a la fase activa de la AII.¹³⁶³

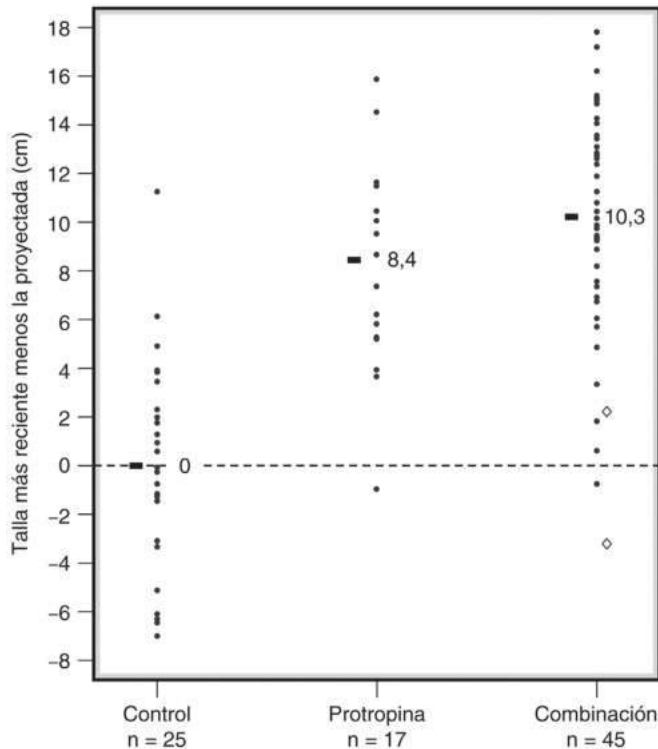
En un estudio aleatorizado y controlado de tratamiento con GH (0,33 mg/kg/semana durante 4 años) en 31 niños con AII se encontró un incremento de la talla de 1 IDE, comparado con un descenso de 0,7 IDE en el grupo de control no tratado.¹³⁶¹ Los pacientes que recibieron GH lograron una talla final significativamente mayor que los controles (-1,6 ± 0,25 IDE comparado con -3,4 ± 2 IDE; $p < 0,001$).¹³⁶⁴ Como cabe esperar, la gravedad de la inflamación afectaba significativamente a la eficacia del tratamiento con GH.^{1361,1364} En un estudio aleatorizado de niños con AII y talla normal con tratamiento con GH en dosis altas (0,46 mg/kg/semana) iniciado en los 12-15 meses posteriores a la instauración del tratamiento con glucocorticoides, el seguimiento a 3 años mostró que las tallas de los niños tratados con GH seguían siendo normales (-1,1 IDE en el momento basal y -0,3 IDE tras 3 años) mientras que el crecimiento lineal de los pacientes control descendió de -1 IDE a -2,1 IDE.¹³⁵⁹ En los estudios aleatorizados y controlados publicados hasta la fecha se siguió a los pacientes durante 7 años como máximo, y no se encontraron diferencias sustanciales en variables de actividad de la enfermedad, incluido el empeoramiento de deformidades óseas preexistentes, entre pacientes control y los tratados con GH.^{1358,1360,1361,1363}

En un estudio longitudinal de pacientes tratados durante más de 5 años de media, la GH aumentaba y normalizaba la talla final y mejoraba la masa ósea y muscular.¹³⁶⁵ Como la inflamación crónica, el tratamiento con glucocorticoides y la GH se asocian con menor sensibilidad a la insulina: los niños con AII están en riesgo de sufrir alteraciones en la homeostasis de la glucosa.^{328,1362,1366} Por este motivo se recomienda controlar la tolerancia a la glucosa con determinaciones de glucosa sanguínea, insulina en ayunas y HbA_{1c} en intervalos de 6-12 meses. Es posible que esté indicado un control más intenso con pruebas de tolerancia a la glucosa oral en el momento basal y después una vez al año durante el tratamiento.

Síndrome de Turner

Las pacientes con ST tienen una talla final de 143 cm de media en EE. UU.,^{11,907} unos 20 cm menos que la talla final media de las mujeres normales.⁹⁰⁵ Los objetivos de los tratamientos promotores del crecimiento son lograr una talla normal para la edad lo antes posible, avanzar por la pubertad a una edad normal y conseguir una talla adulta normal. A menudo, el mayor obstáculo para que las niñas con ST alcancen una altura normal es el retraso en el diagnóstico del síndrome. En un estudio realizado en pacientes con un promedio de 2,9 DE por debajo de la media en talla y que estaban en un percentil inferior al 5 de altura para un promedio de 5,3 años, se comunicó un retraso en el diagnóstico de 7 años.¹³⁶⁷ Es preciso valorar frecuentemente el crecimiento después de obtener el diagnóstico, así como representarlo con tablas de crecimiento específicas de ST con el fin de supervisar los problemas asociados y la eficacia del tratamiento.^{11,912,1368}

Antes de poder contar con GH recombinante surgieron datos discordantes sobre su eficacia en esta enfermedad, pero la capacidad de la GH de acelerar el crecimiento ha quedado demostrada actualmente en múltiples trabajos. Las respuestas del crecimiento no se ven afectadas por el cariotipo. En 1983 se puso en marcha un estudio norteamericano aleatorizado y controlado de tratamiento con GH (en dosis de 0,375 mg/kg/semana) con o sin oxandrolona añadida, con una edad media al inicio del tratamiento de 9 años, aproximadamente.¹³⁶⁹ El análisis de las 62 niñas incluidas en el estudio en la talla casi final mostró una estatura media de 152,1 cm en el grupo tratado con GH y oxandrolona (aumento de 10,3 cm respecto a las predicciones de talla derivadas de Lyon et al.),¹¹ mientras que las niñas que solo recibieron GH alcanzaron 150,4 cm de media



• **Figura 25.53** Tallas adultas de pacientes con síndrome de Turner tratadas con hormona del crecimiento (GH) o con una combinación de GH y oxandrolona y de controles históricos, respecto a la talla adulta proyectada de cada persona (indicada por la línea discontinua en el cero). Se indican los incrementos medios en la talla adulta relativa. Los rombos en el grupo de la combinación indican dos personas con mal cumplimiento que finalizaron precozmente el tratamiento. (Tomado de Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr.* 1998;132:319–324.)

(aumento de 8,4 cm) (fig. 25.53).⁹⁰⁷ En otro brazo del estudio, la adición de un estrógeno al régimen con GH antes de los 15 años de edad reducía el aumento final de la talla de 8,4 a 5,1 cm.¹³⁷⁰ En una reevaluación de los datos norteamericanos en el NCGS, se demostró que el inicio precoz del tratamiento con GH permitía la administración de estrógenos a una edad fisiológica sin merma de la estatura adulta.^{1371,1372}

Otros estudios^{917,1373} que usaron dosis más altas de GH mostraron aumentos incluso mayores en los resultados de talla adulta. En un estudio multicéntrico, Sas et al. usaron una dosis máxima de GH de aproximadamente 0,63 mg/kg/semana durante 4,8 años de tratamiento con GH sin estrógenos, comenzando a una edad media de 8,1 años, y resultó en un aumento de 16 cm respecto a la proyección modificada de Lyon et al.^{11,917} En el mismo estudio, el grupo que recibió una dosis de GH similar a la de los estudios estadounidenses logró un aumento de talla de 12,5 cm a los 16 años con 4,8 años de tratamiento con GH sin estrógenos de comienzo a los 7,9 años. En estas niñas, la inducción de la pubertad a una edad normal (no retrasada) se asociaba con estos resultados excelentes.¹³⁷⁴ Carel et al.,¹³⁷³ usando 0,7 mg/kg/semana en un grupo que recibió 5,1 años de tratamiento con GH sin estrógenos de comienzo a los 10,2 años, obtuvo 10,6 cm respecto a las proyecciones de Lyon et al.¹¹ El grupo que recibió una dosis convencional (0,3 mg/kg/semana) solo ganó 5,2 cm con 3 años de tratamiento con GH sin estrógenos de comienzo a los 11 años. Como las niñas con ST tienen habitualmente un patrón secretor de GH normal, hay que realizar pruebas de provocación de GH solo en aquellas cuyo crecimiento sea claramente anómalo respecto al esperable en pacientes con ST,

así determinado por la situación de las longitudes y estaturas en las curvas de crecimiento específicas de ST.^{11,910,914,1375}

Aunque estaba bien establecido que el tratamiento con GH era eficaz para aumentar la talla adulta final, la magnitud del aumento de la talla variaba en los primeros estudios, dependiendo de su diseño y parámetros del tratamiento. En 2005, en el primer estudio aleatorizado y controlado que siguió a las personas con ST tratadas con GH hasta su estatura final, el Canadian Growth Hormone Advisory Committee corroboró los incrementos de la talla adulta descritos en estudios con controles históricos.^{907,1374,1376,1377} En el estudio canadiense, las niñas con ST (7-13 años de edad) asignadas aleatoriamente a recibir GH (0,3 mg/kg/semana; dosis semanal máxima, 15 mg) lograron una talla adulta final 7,2 cm mayor que la observada en el grupo de control tras 5,7 años de promedio. Los factores predictivos de la talla adulta más alta son estatura relativamente alta al inicio del tratamiento, tallas parentales altas, menor edad al inicio del tratamiento, duración prolongada del tratamiento y dosis elevada de GH.^{917,1372,1378,1379}

Aunque no se ha establecido la edad óptima para iniciar el tratamiento con GH, los datos preliminares del Toddler Turner Study, en el que 88 niñas de 9 meses a 4 años de edad fueron aleatorizadas a recibir tratamiento con GH o ninguno, mostró que la GH es eficaz comenzando incluso a los 9 meses, con un perfil de seguridad similar al de niñas de mayor edad con ST.¹³⁸⁰ El tratamiento con GH debe plantearse en cuanto sea evidente el crecimiento insuficiente. En EE. UU., el tratamiento GH se inicia típicamente con la dosis aprobada por la FDA de 0,375 mg/kg/semana. La dosis puede modificarse según la respuesta de crecimiento de la paciente y las concentraciones de IGF-1. Los modelos de predicción del crecimiento quizás sean útiles para determinar los efectos potenciales de las variaciones de la dosis.¹³⁷⁸

Los estudios han demostrado que las dosis mayores producen un aumento de peso relativamente pequeño en la talla final, aunque no hay incrementos aparentes en los acontecimientos adversos a corto plazo.¹³⁸¹ En un estudio del Dutch Working Group, el aumento medio de la talla final con 4 UI/m²/día (0,045 mg/kg/día), 6 y 8 UI/m²/día fue de media 11,9 ± 3,6, 15,7 ± 3,5 y 16,9 ± 5,2 cm, respectivamente.¹³⁷⁴ Sin embargo, cuando se usaban las dosis más altas de GH, las concentraciones de IGF-1 estaban con frecuencia por encima del intervalo normal, lo que teóricamente podría producir efectos adversos a largo plazo.¹³⁸²

En niñas mayores de 9 años que nunca han recibido GH y en aquellas con talla extremadamente baja puede plantearse usar dosis más altas de GH y añadir un esteroide anabólico no aromatizable, como la oxandrolona.⁹⁰⁷ La dosis máxima propuesta de oxandrolona es de 0,05 mg/kg/día, porque otras mayores se han asociado con virilización y maduración esquelética acelerada. Hay que vigilar las enzimas hepáticas. El tratamiento se puede mantener hasta lograr una talla satisfactoria (edad ósea > 14 años) o hasta que la velocidad de crecimiento anual descienda a menos de 2 cm/año. Debe controlarse a las niñas cada 3-6 meses.¹³⁸³

Las notables variaciones en los incrementos del crecimiento inducidos por GH en esos estudios se relacionaban presumiblemente con la dosis de GH, duración de los años de tratamiento con GH sin estrógenos y edad al inicio de la administración de GH y estrógenos, así como las tallas adultas parentales y de la población. Además, se ha descrito que el polimorfismo *GHRd3* se asocia con mayor respuesta a la GH en niñas con ST.¹³⁸⁴ La administración transdérmica o depot de estrógenos, a diferencia de la vía oral, quizás también contribuya positivamente a los resultados de crecimiento.^{1385,1386} En estos estudios de tratamiento con dosis más altas era evidente, aunque reversible, un hiperinsulinismo con resistencia a la insulina.^{1373,1387} Otros datos indican que la secreción de insulina alterada podría ser en último término el problema importante en pacientes con ST,^{1388,1389} aunque el tratamiento a largo plazo con GH ha sido bien tolerado.

Ninguno de esos estudios estaba controlado con placebo hasta la talla adulta, y algunos han arrojado resultados muchos peores de

talla,⁹¹⁸ de modo que había algo de incertidumbre hasta el estudio canadiense aleatorizado, controlado y multicéntrico, en el que el aumento medio de talla adscrito al tratamiento con GH fue de 7,3 cm 1 año después del fin del protocolo de tratamiento. Los estrógenos se instauraban a los 13 años de edad.¹³⁷⁶ Otro estudio de Italia con controles equiparados temporalmente mostró un aumento de 8,1 cm.¹³⁷⁷ Esos estudios corroboraron y respaldaron la información acumulada de datos históricos sobre el crecimiento natural en el ST yuxtapuesto a los resultados del tratamiento con GH existentes. Esos datos, en conjunto, respaldan convincentemente el concepto de que la GH acelera la velocidad de crecimiento y aumenta la talla adulta.

Las recomendaciones incluyen buscar intensamente el diagnóstico a cualquier edad en todas las niñas con talla baja no explicada y comenzar el tratamiento a esa edad tan temprana (es decir, al diagnóstico o al principio de la infancia). Hay que tener en cuenta que la velocidad de crecimiento en niñas con ST no tratado puede ralentizarse a edades tan tempranas como de 1 a 3 años.^{911,913} Debe iniciarse el tratamiento con la dosis de GH aprobada por la FDA de 0,375 mg/kg/semana y vigilar el cumplimiento con mediciones auxológicas y de IGF-1; es necesario garantizar que el estado tiroideo es siempre normal. En chicas con sobrepeso, el empleo del peso corporal para calcular la dosis puede llevar a suministrar GH en exceso. Se comparó la talla adulta en dos ensayos neerlandeses que utilizaron dosis basadas en el área de la superficie corporal (ASC) y en cinco ensayos suecos que usaron dosis basadas en el peso corporal (PC),¹³⁹⁰ y se concluyó que la estatura adulta era mayor en las chicas tratadas con dosis basada en la ASC que en los casos en que la dosis se calculaba de acuerdo con el PC. Una dosis de 0,375 mg de GH/kg por semana es equivalente aproximadamente a 1,38 mg de GH/m² al día.

Al régimen en chicas con diagnóstico tardío puede añadirse oxandrolona. Recientemente se ha revelado que el inicio del tratamiento con estrógenos a los 12 años, en vez de a los 14 o más, mejora la talla adulta.^{1374,1386}

Un estudio aleatorizado controlado por placebo de 2011 (doble placebo, estrógenos en solitario, GH en solitario o GH y estrógenos) en el que se llevó un seguimiento de chicas de 5 a 12,5 años hasta la talla adulta reveló que dosis muy bajas de etinilestradiol suministradas antes de los 12 años, junto con tratamiento con hormona del crecimiento, tenían una máxima incidencia en el aumento de la estatura adulta.

La GH aumenta la densidad mineral ósea reducida en el ST, pero se necesitan estrógenos para normalizar la densidad volumétrica (es decir, no simplemente el tamaño).¹³⁹¹ La ausencia de efectos adversos de la GH sobre el diámetro de la aorta es tranquilizadora, dada la predisposición de esas pacientes a sufrir aneurismas disecantes.⁵⁴³ El uso de modelos de predicción estadísticos para el crecimiento a largo plazo en el ST podría permitir una valoración más cuantitativa de la eficacia terapéutica individual.¹³⁷⁸

A pesar de los indicios a favor de tratamiento intensivo con GH de las niñas con ST para lograr tallas adultas adecuadas y valoraciones relativamente altas de calidad de vida en la edad adulta,^{1392,1393} los asuntos relacionados con la salud siguen poniendo en riesgo los resultados. Carel et al.¹³⁹⁴ revisaron los resultados de salud de 568 mujeres francesas adultas (en la mitad de la veintena) con ST tratado con GH, que tenían una estatura media de 150,9 cm (unos 9 cm más que la predicción) y encontraron que ni la talla ni su aumento se asociaba con los índices de calidad de vida, sino que eran más relevantes los aspectos relacionados con problemas cardiológicos y otológicos y el retraso del inicio de la pubertad después de los 15 años. Por el contrario, una evaluación de seguimiento a largo plazo de 49 mujeres de Países Bajos que habían alcanzado una talla adulta media de 160,7 cm (aumento > 15 cm) indicó que las puntuaciones elevadas en calidad de vida se relacionaban con el aumento de la talla y una estrogenización correcta.¹³⁹⁵

El NCGS publicó recientemente datos sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con GH en 5.220 niñas con ST tratadas en los últimos

20 años. Se recogió un total de 442 acontecimientos adversos en esas pacientes, incluidos 117 considerados graves. Hubo siete fallecimientos, cinco debidos a disección o rotura de la aorta. Las incidencias de hipertensión intracraneal, epifisiólisis de la cabeza del fémur, escoliosis y pancreatitis eran mayores, comparadas con las de otros pacientes en el registro que no tenían ST. Aparecieron 10 neoplasias malignas nuevas, seis en pacientes con factores de riesgo conocidos. El número de casos que desarrolló DMDI también parecía aumentado. Se cree que probablemente estos acontecimientos adversos no estén relacionados con el tratamiento con GH. La incidencia de disección o rotura aórtica refleja el riesgo basal mayor del ST.¹³⁹⁶

Dos estudios de ecocardiografía reflejaron que la morfología y función del ventrículo izquierdo eran normales en niñas con ST tratadas con GH^{1397,1398} y dos de RM no encontraron efectos negativos del tratamiento con GH sobre el diámetro de la aorta.^{552,1383,1399,1400} Como el tratamiento con GH puede alterar las proporciones craneofaciales, todas las niñas con ST que lo mantienen deben someterse a un seguimiento ortodental periódico.¹⁴⁰¹ Esos estudios no eran controlados, pero sus hallazgos destacan el conjunto tan amplio de problemas de salud en mujeres con ST y afirman la necesidad de un seguimiento multidisciplinario.

Recomendaciones:

1. Diagnóstico precoz e inicio del tratamiento.
2. Tratamiento con GH ofrecido a todas las chicas con ST con una talla adulta predicha por debajo de lo normal.
3. No se requiere prueba de provocación de estado de secreción de GH, ya que la secreción de GH no se ve alterada.
4. El tratamiento con GH en dosis más altas de las utilizadas en pacientes con déficit de GH y la dosis de GH debe valorarse para incrementar la velocidad del crecimiento. La FDA ha aprobado dosis de GH hasta de 67 µg/kg al día, aunque esta dosis es superior a la que suele prescribirse.
5. Se iniciará el tratamiento con GH a una edad temprana, una vez que se observe la disminución en los percentiles de talla en una curva de crecimiento normal (la media de edad actual se sitúa en torno a 9 años), ya que un tiempo más largo de tratamiento aumentará la talla adulta.
6. El tratamiento debe mantenerse hasta que se alcance una estatura adulta apropiada o hasta que la tasa de crecimiento descienda por debajo de 2-2,5 cm al año.
7. El tratamiento temprano con dosis ultrabajas de estrógenos puede mejorar el crecimiento. El estradiol puberal debe iniciarse aproximadamente a los 12 años. En niñas de menos de 8 años puede considerarse oxandrolona en una dosis de 0,03 mg/kg por semana, aproximadamente.

Pequeños para su edad gestacional

Los estudios que emplearon GH en niños bajos nacidos PEG se han visto obstaculizados por la heterogeneidad de este grupo de pacientes, cuyo crecimiento insuficiente puede reflejar factores maternos, trastornos cromosómicos, síndromes dismórficos (p. ej., SRS, síndrome de Dubowitz), toxinas y factores idiopáticos.¹⁴⁰² Una declaración de consenso en 2001 recomendó que PEG se defina como peso o longitud al nacer al menos 2 DE por debajo de la media.¹⁴⁰³ Casi el 90% de los recién nacidos PEG tienen un crecimiento compensador en los 2 primeros años de vida, y los que no lo presenten serán entonces candidatos al tratamiento con GH.^{37,38,947,989,1402,1404,1405} De acuerdo con estas proporciones, y como la prevalencia de «PEG bajos» es de 2-3 por cada 1.000 niños, 1 de cada 300-500 será candidato al tratamiento con GH, tal y como se aprobó en EE. UU. en 2001 y en Europa en 2003. Parece ser que la GH media el crecimiento compensador posnatal.¹⁴⁰⁶ Los niños nacidos PEG crecen aparentemente con una velocidad normal-baja durante la infancia,¹⁴⁰⁷ pero la pubertad tiende a producirse a una edad ligeramente menor y a progresar rápidamente, resultando en un menor aumento de talla puberal y una estatura adulta en torno a 1 DE (~7 cm) por debajo

de la media^{39,987,989,1408,1411} y unos 4 cm por debajo de la talla diana parental media.⁹⁴⁷

La alteración del crecimiento posnatal observada en niños nacidos PEG probablemente se deba a muchos factores, como hipoplasia celular generalizada,¹⁴¹² patrones de secreción diurna de GH alterados,^{237,969,971,1407,1413} y, potencialmente, anomalías del eje GH/IGF resultantes de la sensibilidad a la GH, como queda determinado por la presencia o ausencia del exón 3 del GHR.¹⁴¹⁴⁻¹⁴¹⁶ Se han descrito delecciones y mutaciones del gen *IGF1* en pacientes con RCIU grave, microcefalia, sordera y crecimiento posnatal insuficiente.^{660,974,1417} En los pacientes PEG también se han descrito polimorfismos del gen *IGF1* o mutaciones de sentido erróneo resultantes en concentraciones séricas bajas de IGF-1.^{975,976,989,1416,1418,1419} Niveles reducidos de expresión de IGF-2, asociados con hipometilación del dominio telomérico del cromosoma 11p15 fueron encontrados en una cohorte de pacientes PEG que tenían SRS.⁹⁹³ En dos pacientes con RCIU y crecimiento posnatal escaso (uno de ellos con IGF-1 elevado) se encontraron mutaciones en el gen del receptor de IGF de tipo I (una de un heterocigótico compuesto, otra, sin sentido).⁶⁶³

Las bajas concentraciones de IGF-1 e IGFBP3 en muchos lactantes con RCIU, aparentemente relacionadas con malnutrición fetal, no parecen predecir el grado de alteración del crecimiento posterior,⁹⁶⁸ aunque las concentraciones bajas mantenidas se asocian con escaso crecimiento compensador.¹⁴²⁰ Los niños bajos nacidos PEG componen una porción sustancial de los pacientes con retraso del crecimiento atendidos en consultas de endocrinología pediátrica.^{947,989,1421} Como es posible que estos niños tengan tallas en el intervalo observado en el síndrome de déficit de IGF es correcto realizar intentos terapéuticos, siempre y cuando la resistencia a la insulina detectada en estos niños pequeños y delgados⁹⁸² no llegue a convertirse en un problema clínico. El tratamiento con GH ha logrado respuestas alentadoras del crecimiento.

La aprobación por parte de la FDA del tratamiento a largo plazo con GH del crecimiento insuficiente en niños nacidos PEG que no manifiestan crecimiento compensador a los 2 años se basó en datos obtenidos de cuatro estudios clínicos aleatorizados, controlados y abiertos que sumaron 209 pacientes de 2 a 8 años de edad. La velocidad de la talla fue determinada tras 1 año sin tratamiento, y después los pacientes fueron aleatorizados a recibir GH (34 o 69 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ [0,24 o 0,48 mg/kg/semana]) o ningún tratamiento durante 2 años; transcurrido este tiempo se cruzaban los grupos. Los niños que recibieron la dosis más alta de GH lograron un aumento de aproximadamente 0,5 IDE en la talla tras 2 años, comparado con los asignados a la dosis más baja, aunque ambos grupos tratados tuvieron incrementos significativos en la velocidad de la talla, comparados con los no tratados (información para prescripción de la somatropina Genotropin a base de ADN recombinante para inyección). En Europa, los criterios de tratamiento son distintos de los de EE. UU.: IDE de la talla por debajo de -2,5, IDE de la velocidad de la talla por debajo de 0 el año anterior y edad superior a 4 años.

Los datos que documentan la eficacia en lo que respecta a la talla adulta siguen siendo limitados a pesar del requisito por parte de las autoridades europeas de estos indicios antes de la aprobación. Se realizó un metaanálisis de los datos de talla final en 56 niños nacidos PEG a petición de las autoridades europeas y demostró un incremento medio de la estatura de 1,9 IDE para los individuos tratados con GH con dosis de 34 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, comparado con 2,2 IDE para 69 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Un metaanálisis de tres estudios aleatorizados de 28 pacientes reflejó que cabe anticipar que el tratamiento con GH durante 7-10 años, iniciado en dosis de 34-69 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, aumente la talla adulta en 1-1,4 IDE, aproximadamente.¹⁴²² Un estudio de mayor tamaño, controlado y aleatorizado de 91 adolescentes franceses tratados con GH y 33 no tratados (media de la edad, 12 años) señaló una diferencia intergrupo menor, de 0,6 IDE en la talla adulta tras 2,7 años de tratamiento.¹⁴²³

Los múltiples estudios que documentan la eficacia del tratamiento con GH en miles de niños PEG son demasiado numerosos para reflejarlos detalladamente en este apartado y han sido revisados en otros trabajos.^{1422,1424,1425} Aunque los resultados varían, cabe esperar que el tratamiento con GH resulte en un incremento de 1 cm en la ganancia de talla cada año. Los factores capaces de incrementar el aumento de la talla son mayor déficit de esta respecto a la parental media, dosis más alta de GH, inicio del tratamiento a una edad más temprana, mayor duración de este y presencia propuesta del alelo *GHRd3*.^{1384,1403,1424,1426} Se constató que la adición de un análogo de GnRH mejora la talla adulta en un grupo seleccionado de niños nacidos PEG.¹⁴²⁷ En un modelo predictivo derivado de los datos para PEG del KIGS, Ranke et al.¹⁴²⁶ encontraron que edad y dosis de GH eran factores predictivos sólidos de crecimiento inicial, pero que el crecimiento alcanzado el primer año era un factor predictivo potente de crecimiento posterior. Aunque de estos estudios parece desprenderse que pueden necesitarse dosis relativamente altas para la respuesta de crecimiento (la dosis aprobada por la FDA es de 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al día), resulta razonable una dosis inicial de GH de 35-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al día, dado que la respuesta en pacientes individuales es muy variable. Si la tasa de crecimiento es insuficiente, puede incrementarse la dosis.

En pacientes que reciben GH como marcador de seguridad se ha recomendado una medida rutinaria del IGF-1 en el suero; esta recomendación se sustenta en la idea de que los valores elevados de IGF-1 pueden elevar el riesgo de efectos secundarios y posibles neoplasias en el futuro.^{1199,1428,1429} Sin embargo, no se han documentado evidencias de un vínculo semejante, y en algunos niños PEG se observa resistencia al IGF-1, que requiere valores séricos más elevados de IGF-1 para optimizar el crecimiento.¹⁴³⁰ Por otra parte, el empleo de valores de IGF-1 para informar sobre la dosis de GH ha demostrado ser menos eficaz que la dosis estándar.¹⁴³¹ Probablemente, se debe al amplio intervalo de valores «normales» de IGF-1 en niños y a que las concentraciones séricas de IGF-1 son indicadores relativamente deficientes de la sensibilidad al IGF-1.

Los niños nacidos PEG, especialmente aquellos que tienen un aumento de peso posnatal rápido, presentan una captación de glucosa mediada por insulina reducida, y es más probable que sufran resistencia a esta.^{982,1432-1437} Sin embargo, no hay datos incontestables que documenten un mayor riesgo de DMNDI.¹⁴³⁶ Hay varios casos en los estudios de registro de GH de niños con hiperglucemia leve y transitoria (información para prescripción de la somatropina Genotropin a base de ADN recombinante para inyección). También se ha descrito resistencia a la insulina durante el tratamiento con GH en niños nacidos PEG^{1381,1438,1439} y típicamente se resuelve tras suspender la GH.¹⁴⁴⁰ En una gran base de datos de niños tratados con GH no se encontraron diferencias en la regulación de la glucosa en 1.900 niños nacidos PEG, comparado con otros con TBI.¹⁴⁴¹ Con 6.000 paciente-años de exposición, no se han descrito casos de diabetes mellitus durante el tratamiento con GH.¹⁴⁴¹⁻¹⁴⁴⁴

La información de producto europea para el tratamiento con GH de los niños nacidos PEG reza así: «el tratamiento de estos pacientes debe seguir la práctica clínica aceptada e incluir la vigilancia de seguridad de la insulina y glucosa sanguínea en ayunas antes del tratamiento y anualmente durante este».¹⁴²⁵ Dado que el tratamiento con GH de niños PEG reduce la sensibilidad a la insulina, pero provoca intolerancia a la glucosa solo en casos muy excepcionales, y como la resistencia a la insulina recupera la normalidad tras interrumpir dicho tratamiento con GH, en la actualidad no se indica una vigilancia sistemática de los parámetros metabólicos.^{1445,1446} Además de resistencia a la insulina exclusivamente, los niños nacidos PEG tienen un riesgo mayor de síndrome metabólico.^{1443,1447-1449} La bibliografía actual no aporta información sobre si el tratamiento con GH en la infancia aumenta el riesgo de enfermedad metabólica en adultos. Se necesitan estudios de seguimiento a largo plazo para determinar el riesgo metabólico asociado al tratamiento con GH.

Osteocondrodisplasias

Se ha estudiado el tratamiento con GH en varias displasias esqueléticas. El estudio de mayor tamaño publicado de acondroplasia contaba con 40 niños; en el primer año de tratamiento, la velocidad de la talla aumentó de 3,8 a 6,6 cm/año, y en el segundo se redujo a aproximadamente 5 cm/año.¹⁴⁵⁰ Fue evidente una ligera mejora en el cociente entre longitud de las extremidades inferiores y talla. Aunque la GH se toleró bien, un paciente presentó luxación atloaxoidea durante el tratamiento con GH. En otro estudio, se logró una velocidad de crecimiento normal durante 6 años en 35 personas, con un incremento significativo en el IDE de la talla durante al menos 4 años;^{1450,1451} en este, el crecimiento vertebral fue desproporcionadamente mayor que el de las extremidades.

Bridges y Brook¹⁴⁵² describieron los efectos del tratamiento con GH en 27 pacientes con hipocondroplasia; la respuesta era máxima el primer año de tratamiento, pero se observaron beneficios sustanciales a lo largo de 4 años de tratamiento en niños puberales.

La experiencia con el tratamiento con GH es limitada en otros trastornos esqueléticos, como discondrosteosis, exostosis hereditarias múltiples, osteogenia imperfecta y síndrome de Ellis-van Creveld.

Insuficiencia haploide de SHOX y síndrome de Léri-Weill. Los pacientes con mutaciones o deleciones del gen *SHOX* tienen talla baja en grado variable con o sin displasia esquelética mesomélica. Sin tratamiento, los pacientes bajos con déficit de *SHOX* siguen siendo bajos de adultos. El gen *SHOX* está situado en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) en el extremo distal de los cromosomas X e Y en Xp22.3 e Yp11.3.¹⁴⁵³ Como los genes de PAR1 no están sometidos a la inactivación del cromosoma X, los individuos normales expresan dos copias del gen *SHOX*. Este gen codifica un factor de transcripción de homeodominio que se expresa al inicio de la vida fetal en la placa de crecimiento y participa en la regulación de la diferenciación y proliferación de los condrocitos.^{598,1454} La insuficiencia haploide (o deficiencia) de *SHOX* es la causa primaria de la talla baja en pacientes con DLW (v. exposición anterior).^{941,1455} También se encuentran mutaciones y deleciones de *SHOX* en pacientes con estatura baja sin indicios clínicos de discondrosteosis.¹⁴⁵⁶

Las manifestaciones clínicas del déficit de *SHOX* incluyen arqueamiento de antebrazos y piernas, cúbito valgo, deformidad de Madelung o luxación parcial del cúbito en muñeca y codo, cuarto y quinto metacarpianos cortos, y paladar alto abovedado junto con los signos radiológicos característicos.^{894,941,1455} En un estudio aleatorizado de 2 años de 52 niños prepúberales con un defecto en el gen *SHOX*, la velocidad de la talla el primer año en el grupo tratado con GH fue significativamente mayor que la del grupo de control sin tratamiento (media \pm error estándar de la media [EE]; $8,7 \pm 0,3$ comparado con $5,2 \pm 0,2$ cm/año; $p < 0,001$) y resultó similar a la velocidad de la talla el primer año de mujeres con ST tratadas con GH ($8,9 \pm 0,4$ cm/año; $p < 0,592$). Los individuos tratados con GH con déficit de *SHOX* también lograron una velocidad de la talla significativamente mayor el segundo año ($7,3 \pm 0,2$ frente a $5,4 \pm 0,2$ cm/año; $p < 0,001$); IDE de la talla el segundo año ($-2,1 \pm 0,2$ comparado con $-3 \pm 0,2$; $p < 0,001$), y aumento de talla el segundo año ($16,4 \pm 0,4$ frente a $10,5 \pm 0,4$ cm; $p < 0,001$), en comparación con los no tratados.¹⁴⁵⁷ Los datos de 28 personas con déficit de *SHOX* que recibieron GH durante 4,5 años de media hasta la talla adulta indican que la talla final ajustada fue de $-2,1$ IDE, similar a la de las niñas con ST incluidas en el estudio. El aumento de IDE de talla calculado fue de 1,3, también parecido al de las niñas con ST.¹⁴⁵⁸

Síndrome de Turner y displasia mesomélica de Langer. La mutación homocigótica del gen *SHOX* resulta en el tipo de Langer de enanismo mesomélico (es decir, EML). Se encontró que una niña con EML y ST tenía una anomalía en el gen *SHOX* resultante de una deleción de un alelo anterógrado en su cromosoma X normal. Aunque hay numerosos estudios que documentan mejorías con el tratamiento a base de GH en pacientes con ST^{907,1373,1396} y en aquellos con delecio-

nes heterocigóticas del gen *SHOX*,¹⁴⁵⁵ solo se ha encontrado un caso de respuesta del crecimiento al tratamiento con GH en la situación excepcional de EML con ST. Se observaron velocidades del crecimiento de 3,46, 3,87, 2,3 y 0,7 cm/año en el primer, segundo, tercer y cuarto año de tratamiento con GH, respectivamente, y no hubo deterioro clínico de las deformidades esqueléticas en esta paciente. Como no se logró mejorar el crecimiento con la GH, los autores concluyeron que el tratamiento con GH no era útil en pacientes con talla baja grave causada por la combinación de ST y EML resultante del déficit homocigótico de *SHOX*.¹⁴⁵⁹

Síndrome de Noonan

Desde 1994, cuando se localizó un gen del síndrome de Noonan en el cromosoma 12 (12q24.1) y fue identificada y caracterizada una mutación en el no receptor de tipo 11 de la proteína tirosina fosfatasa (*PTPN11*); en casos familiares, se han identificado al menos otras tres mutaciones génicas.^{922,923,1460-1463} Aunque contribuyen a la gran heterogeneidad del SN, estas mutaciones no han localizado por completo la causa de la talla baja. No obstante, varias correlaciones entre genotipo y fenotipo son relevantes para el tratamiento de los pacientes. Los pacientes con mutaciones de *PTPN11* a menudo tienen concentraciones normales o elevadas de GH y séricas bajas de IGF-1.⁹²⁸ El modelo de ratón con *PTPN11* modificado genéticamente tenía un incremento estimulado por GH en la activación de ERK, y el crecimiento resultaba estimulado por la inhibición de ERK1/2.¹⁴⁶⁴ Varios estudios han descrito efectos de la GH sobre la talla casi adulta en pacientes con síndrome de Noonan,¹⁴⁶⁵⁻¹⁴⁶⁹ pero todos ellos contaron con un número pequeño de pacientes de edades variadas en la inclusión, distintas duraciones del tratamiento, dosis de GH y respuestas. El estudio de mayor tamaño sobre la respuesta a GH en niños con síndrome de Noonan provino del NCGS, un estudio observacional poscomercialización del tratamiento con GH humana recombinante en niños con distintos trastornos. Un total de 370 pacientes con síndrome de Noonan (edad media en la inclusión, 11,6 años) recibió GH (dosis media, 0,33 mg/kg/semana) durante 5,6 años de promedio. En los 65 pacientes con datos suficientes para extraer la talla casi adulta, el aumento medio respecto a la proyección de estatura fue de $10,9 \pm 4,9$ cm en los niños y de $9,2 \pm 4$ cm en las niñas. La duración del tratamiento prepúberal con GH humana recombinante y el IDE de la talla en la pubertad resultaron contribuyentes importantes a la talla casi adulta. No se observaron acontecimientos adversos nuevos. Los autores plantearon que sería posible una mayor optimización del crecimiento con un inicio más temprano del tratamiento.¹⁴⁷⁰ Este aumento de la talla fue similar a la variación observada en pacientes con ST pero significativamente menor que el de pacientes con DGH idiopático en el mismo estudio.

La mayor parte de la experiencia con el tratamiento con GH de la talla baja en el síndrome de Noonan se ha limitado a estudios no controlados de pequeño tamaño en el que pocos pacientes alcanzaban la estatura final.^{920,1471,1472} El diagnóstico clínico de síndrome dismórfico convierte potencialmente en heterogéneos a los grupos de tratamiento, aunque la identificación de un gen *PTPN11* mutado¹⁴⁷³ ayuda en la caracterización. Globalmente, los resultados del tratamiento durante 3-4 años son similares a los logrados en pacientes con ST; las velocidades de crecimiento medias mejoran en 2-4 cm/año (respecto a velocidades basales de ~ 4 cm/año) durante los 4 primeros años de tratamiento, y los pacientes mejoran desde aproximadamente $-3,5$ a $-1,7$ IDE de la talla sin una aceleración excesiva de la edad ósea.^{919,920,929,1472} Los niños con mutaciones de *PTPN11* identificables responden peor a la GH en lo que respecta al tratamiento y la producción de IGF, lo que apunta a alteraciones de la eficiencia de las vías de señalización de GH dependientes de la fosforilación.⁹²⁷⁻⁹²⁹ Aunque la experiencia anecdótica inicial indicaba la progresión de la miocardiopatía hipertrofica, esto no se confirmó en estudios de más tamaño cuidadosamente vigilados.^{920,1474,1475} No obstante, se ha planteado que los niños con

síndrome de Noonan que reciban GH deben ser controlados en busca de miocardiopatía hipertrófica y anomalías hematológicas.⁹²¹ Aunque la neoplasia es una preocupación teórica, no se dispone de estudios que asocien el tratamiento con GH con proliferación maligna. Un informe reciente del crecimiento de tumores cerebrales después de varios años de tratamiento con GH¹⁴⁷⁶ recomienda cautela en el uso terapéutico de la GH.

Talla baja idiopática (errores sutiles en el eje del crecimiento)

Aunque los niños con TBI, por definición, carecen de una causa identificable del retraso del crecimiento, el término engloba sin lugar a dudas un grupo heterogéneo que puede incluir niños con retraso del crecimiento constitucional, talla baja genética, o defectos sutiles del eje GH/IGF. Aunque a menudo se les agrupa en una sola categoría, los niños con TBI han demostrado tener una gran variedad de respuestas a la provocación de GH, desde normal a elevada, y un amplio intervalo de concentraciones séricas de IGF de normales a deficitarias. Es posible que este grupo también incluya niños con síndromes no identificados o enfermedades crónicas o trastornos endocrinos no detectados. Los niños con TBI tal vez sufran circunstancias conductuales estresantes, pero los estudios indican que la relación entre problemas psicosociales y talla baja es variable.¹⁴⁷⁷⁻¹⁴⁷⁹ A pesar de todo, se han usado intervenciones hormonales destinadas a fomentar el crecimiento, con el fin de reducir esas dificultades.

Aunque las etiologías específicas suelen ser desconocidas, el tratamiento con GH se ha usado mucho. Han surgido cuestiones importantes sobre el impacto económico, ético y psicosocial del tratamiento con GH en niños bajos «normales».^{1474,1480,1481} Dado el coste de la GH, las implicaciones económicas del tratamiento de esos niños son considerables. Hay que recordar que el 5% de la población siempre estará por debajo del percentil 5, les tratemos con GH o no, y que centrarse en la talla baja podría perjudicar a un niño psicológica y socialmente, sano, por lo demás. No se han presentado datos convincentes que demuestren que el tratamiento con GH de los niños bajos mejora sin lugar a dudas la función psicológica, social o educativa.¹⁴⁸¹⁻¹⁴⁸³ Una posible excepción es la mejora de la función intelectual en niños PEG tratados con GH.¹⁴⁸⁴ Además, la talla adulta final en el subgrupo de niños con RCCD (probablemente una inclusión frecuente, aunque no se trata de TBI tal y como está definida en la aprobación de la FDA) podría ser apropiada sin tratamiento.⁴¹⁻⁴³

Por último, los riesgos conocidos y desconocidos del tratamiento con GH en niños aparentemente normales por lo demás, incluso aunque sean mínimos, son un problema legítimo.¹⁴⁸⁵ La ausencia de comunicaciones de las concentraciones de IGF-1, IGFBP3 y GHBP en muchas investigaciones e interpretaciones diferentes de los estudios de secreción de GH endógena (p. ej., varianza del análisis, tamaño del grupo de control), así como la heterogeneidad de los grupos de pacientes, confunde la valoración de los datos de respuesta. No obstante, está claro que muchos de los niños que no cumplen criterios convencionales del diagnóstico de DGH y que se agrupan bajo el paraguas de TBI tienen un grado de retraso de crecimiento de la misma cuantía que los niños con DGH auténtico y podrían considerarse candidatos adecuados al tratamiento promotor del crecimiento.

Los miembros de la reunión de 2007 de la Growth Hormone Research Society, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, y la European Society for Pediatric Endocrinology publicaron un trabajo detallando su consenso sobre la evaluación y el tratamiento, basados en la evidencia, de la TBI en los niños. Acordaron que el objetivo principal del tratamiento debería ser la consecución de una talla adulta normal. También que debería desaconsejarse la expectativa de pacientes y familias de que una talla mayor se asocia con cambios positivos en la calidad de vida.¹⁴⁸⁰ Los médicos deben informar a las familias sobre las opciones terapéuticas existentes y dar expectativas realistas del aumento de talla con el tratamiento, incluyendo la posibilidad de resultados variables, y hay que abordar las opciones de asesoramiento psicológico. Además, pacientes y familias deben conocer que el tratamiento puede

suspenderse si la respuesta de crecimiento es mala o si el niño deja de consentirlo. El médico es el responsable del seguimiento continuado de la eficacia y la seguridad, y debería ser flexible en cuanto a las opciones de tratamiento.

Los estudios que llevaron en última instancia a la aprobación del tratamiento con GH en EE. UU. incluían el estudio a largo plazo, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en los National Institutes of Health de Leschek et al.¹¹⁷⁸ y el estudio de dosificación aleatorizado del European Idiopathic Short Stature Study Group.¹⁴⁸⁶ En el primero de ellos, que usó un régimen subóptimo de 0,22 mg/kg/semana administrado en 3 dosis semanales en individuos con una talla inicial media de casi -3 IDE, los niños tratados obtuvieron un aumento de talla final de 3,7 cm respecto al grupo de control.¹¹⁷⁸ En el segundo estudio aleatorizado, las dosis de GH de 0,24 y 0,37 mg/kg/semana, administradas en un régimen de 6 dosis semanales en niños con una talla media inicial de -3 a -3,4 IDE, la mejoría en el grupo de dosis mayor superó a la del grupo con menos dosis en 3,6 cm, y los individuos lograron una talla final de -1,12 IDE.¹⁴⁸⁶ combinar los datos de los dos estudios se obtuvo un aumento acumulado de 7,3 cm en el grupo tratado con 0,37 mg/kg/semana, comparado con el de placebo.

En un metaanálisis que estudió un grupo total de 1.089 niños había cuatro estudios controlados que presentaban datos de talla adulta con beneficios del tratamiento de 0,54 a 0,84 IDE, correspondientes a un efecto medio sobre el crecimiento de 5 a 6 cm.¹⁴⁸⁷

Se ha suscitado la duda de si el tratamiento con GH podría acelerar el inicio y progresión de la pubertad en niños con TBI, resultando en la incapacidad de mejorar la IDE de la talla para la edad ósea y contrarrestando las respuestas positivas observadas durante los primeros años del tratamiento con GH. En el estudio europeo de TBI,¹⁴⁸⁸ no hubo indicios de aceleración de la pubertad ni la maduración esquelética en el grupo que recibió la dosis más alta, a diferencia de los datos recogidos por Kamp et al.¹⁴⁸⁹ con una dosis de GH un 30% mayor. Este efecto hipotético de adelantar la maduración no ha sido confirmado en otros estudios.¹⁴⁹⁰⁻¹⁴⁹³ En conjunto, estos datos muestran que el tratamiento con GH de niños prepuberales con TBI aumenta la velocidad de crecimiento y la talla final.

Los criterios auxológicos para el tratamiento con GH en EE. UU. se basan en la aprobación por parte de la FDA del tratamiento con GH para niños con talla menor de -2,25 IDE (percentil 1,2). Algunos creen que habría que tratar a los niños si su estatura está por debajo de -2 IDE y a más de 2 IDE por debajo de su talla diana parental media o si su talla predicha será menor de -2 IDE (o ambos). Aunque no hay consenso sobre la edad de inicio del tratamiento, la mayoría de los estudios del tratamiento con GH en niños con TBI han contado con niños de 5 años al inicio de la pubertad. No hay criterios bioquímicos aceptados para iniciar el tratamiento con GH en la TBI. La edad ósea se usa para predecir la talla adulta, aunque en un estudio longitudinal de casos con TBI, el retraso de la edad ósea afectaba a la precisión de la predicción. En niños con un retraso de la edad ósea de unos 2 años, la talla adulta promedio era casi igual que la predicha; en niños sin retraso de la edad ósea, la estatura adulta resultó mayor que la predicha inicialmente; y si la edad ósea estaba retrasada en más de 2 años, la talla adulta se encontraba significativamente por debajo de la predicha.¹⁴⁹⁴ Los beneficios psicológicos del tratamiento con GH en niños con TBI no están demostrados,¹⁴⁹⁵ pero hay que tener en cuenta las intervenciones médicas y psicológicas para el que parece estar sufriendo por su escasa talla.

Los estudios clínicos del tratamiento de la TBI con GH en la bibliografía a menudo no contienen grupos de control a largo plazo; así pues, los resultados muestran respuestas variables del crecimiento.^{1485,1496} La mayoría de los niños bajos tratados con GH presentan una aceleración del crecimiento que habitualmente se mantiene los primeros años del tratamiento, con atenuación de la respuesta a lo largo del tiempo. Por lo general, una velocidad de crecimiento pretratamiento más lenta y un cociente mayor entre peso y altura

(factores indicativos de DGH y, en menor grado, retraso de la edad ósea) se asocian con mejores respuestas del crecimiento iniciales. En la base de datos del KIGS, 3.000 niños se clasificaron como TBI, y 153 habían alcanzado la talla final.¹⁴⁹¹ El tratamiento con GH (0,2-0,25 mg/kg/semana) resultó en la consecución de la talla diana en pacientes con talla baja familiar, aunque siguieron siendo bajos de adultos (-1,7 IDE en los hombres y -2,2 IDE en las mujeres), con un aumento medio durante el tratamiento de 0,6-0,9 IDE. En niños que no tenían talla baja familiar, la talla final media fue mayor para los chicos (-1,4 IDE) aunque no para las chicas (-2,3 IDE), con aumentos medios de 1,3 y 0,9 IDE, respectivamente. Estas tallas conseguidas eran bastante diferentes de las tallas diana parentales medias, que se aproximaban a 0 IDE. Hintz et al.¹¹⁷⁷ valoraron la talla adulta en 80 niños norteamericanos con TBI que fueron tratados durante 10 años como máximo con una dosis de GH de 0,3 mg/kg/semana. Al final del estudio, el IDE medio de la talla era de -1,4 IDE con un aumento de 1,3 IDE, resultados bastante similares a los de la base de datos del KIGS. Aunque el estudio de Hintz no estaba controlado con placebo, los datos se compararon con las tallas finales predichas y reales en dos grupos de niños bajos no tratados seguidos durante períodos similares. Comparado con los niños no tratados, los del sexo masculino tratados lograron una media de 9,2 cm, y las niñas, 5,7 cm de estatura más que sus tallas predichas.

Otros estudios más han documentado el aumento de la talla final con la GH en niños con TBI, aunque las respuestas han sido muy variables y dependientes de la dosis. El incremento medio en la talla adulta de niños con TBI es de 3,5 a 7,5 cm (con una duración promedio del tratamiento de 4 a 7 años) cuando se comparó con controles históricos,^{1177,1497} con las tallas adultas predichas de los pacientes antes del tratamiento, o con grupos control sin tratamiento o con placebo.^{1178,1487} Múltiples factores afectan a la respuesta de crecimiento a la GH, y la mejor respuesta se observa en niños más pequeños o con más peso, los que reciben dosis más altas de GH y aquellos que son más bajos respecto a su talla diana. El resultado de la talla adulta se ve influido negativamente por la edad al inicio del tratamiento y positivamente por la talla parental media, estatura inicial, edad ósea retrasada y magnitud de la respuesta a la GH el primer año.^{1494,1498} Un estudio de 2 años indicó que un aumento de IGF-1 se correlaciona con el incremento en la talla.¹¹⁷⁸ Recientemente se ha publicado una revisión de la bibliografía sobre la TBI, concluyendo que el tratamiento con GH aumenta la estatura en algunos niños; sin embargo, el cociente de costes y beneficios y la seguridad a largo plazo son posibles problemas.¹⁴⁹⁹

Los estudios que usan agonistas de la GnRH en monoterapia han mostrado tan solo un efecto pequeño y variable sobre la talla adulta final, de modo que este tratamiento no está recomendado. Además, se ha demostrado que los agonistas de la GnRH tienen efectos adversos a corto plazo sobre la DMO.¹⁵⁰⁰ No obstante, el tratamiento combinado de un agonista de la GnRH y GH es potencialmente útil para aumentar la talla final, pero solo con tratamientos que duren al menos 3 años.^{1501,1502} Sin embargo, en un estudio aleatorizado, los niños tratados con una combinación de agonista de la GnRH y GH y los controles no presentaron diferencias en la talla adulta.¹⁵⁰² Un reciente metaanálisis de ocho estudios seleccionados mostró una diferencia significativa en la talla adulta y predijo la estatura adulta mediante comparación de los grupos GnRH y GnRH/GH, aunque no halló ninguna diferencia significativa en los IDE de las tallas final e inicial entre los grupos. Los resultados indican que al añadir GH al tratamiento con GnRH puede aumentarse la talla adulta en las chicas con pubertad precoz. El trabajo estuvo limitado por el reducido número de estudios y por su interés en la pubertad temprana en las niñas, y además no se estratificó para valorar las asociaciones entre la edad del paciente y la talla adulta predicha en el inicio del tratamiento y la estatura adulta.¹⁵⁰³

El control del tratamiento con GH debe incluir talla, peso, desarrollo puberal y efectos adversos (escoliosis, hipertrofia amigdalina, edema

de papila y epifisiólisis de la cabeza del fémur) 2-3 veces al año. Después de 1 año de tratamiento hay que calcular el IDE de la velocidad de la talla y la variación en el IDE de la talla. Es posible obtener la edad ósea para reevaluar la predicción de talla y si se están planteando intervenciones para retrasar la pubertad. Las concentraciones de IGF-1 podrían ser útiles como guía del ajuste de dosis de GH. Como no se han descrito concentraciones sanguíneas de glucosa elevadas en pacientes con TBI tratados con GH, no se recomienda el control universal del metabolismo de la glucosa.

La dosis aprobada por la FDA para la GH en la TBI es de 0,3-0,37 mg/kg/semana.¹⁵⁰⁴ La dosis puede aumentarse si la respuesta de crecimiento es inadecuada y se ha garantizado el cumplimiento. No obstante, no hay datos sobre la seguridad a largo plazo de dosis de GH superiores a 0,5 mg/kg/semana en niños con TBI. Las concentraciones de IGF-1 podrían ser útiles para valorar el cumplimiento y la sensibilidad a la GH. Las concentraciones de IGF-1 altas (> 2,5 IDE) obligan a plantear una reducción de la dosis de GH. Los ajustes de dosis acordes con IGF en niños con TBI aumentaban el crecimiento a corto plazo si se elegían objetivos de IGF más altos, pero no se han hecho estudios a largo plazo relativos a la eficacia, seguridad y rentabilidad.¹⁴⁸⁹ Si la tasa de crecimiento sigue siendo inadecuada hay que suspender la GH y considerar tratamientos alternativos. La duración del tratamiento resulta controvertida, planteándose la suspensión cuando se alcance la talla casi adulta (velocidad de la talla < 2 cm/año o edad ósea > 16 años en los niños o > 14 años en las niñas) si la talla está dentro del intervalo adulto normal (por encima de -2 IDE). En la suspensión del tratamiento influyen la satisfacción del paciente y de la familia con la talla resultante, un análisis de rentabilidad mantenido o el deseo del niño de interrumpirlo por otros motivos (p. ej., descontento con las inyecciones diarias).

Los posibles efectos secundarios en niños con TBI que reciben GH son similares a los descritos previamente en niños tratados con GH por otras indicaciones, sin que se hayan documentado acontecimientos adversos a largo plazo.^{1505,1506} Se recomienda la vigilancia postratamiento poniendo el acento en la prevalencia de cáncer y los efectos secundarios metabólicos.

El coste promedio del tratamiento con GH en niños con TBI es de 10.000 a 20.000 dólares por centímetro extra.¹⁴⁹⁷ Los beneficios no están tan claros,¹⁴⁹⁷ porque ignoramos si un aumento de la talla mejora la calidad de vida. Por tanto, las recomendaciones sobre tratamientos que aumenten la talla adulta deben contraponerse con el elevado coste de este fármaco.

Causas variadas de crecimiento insuficiente

Además de los trastornos clínicos descritos previamente, la GH se ha usado en el tratamiento de la talla baja asociada a otros trastornos que cursan con crecimiento insuficiente posnatal. Por lo general, esos estudios no han sido controlados ni han incluido el número de individuos necesario para evaluar la eficacia. Las grandes bases de datos internacionales deberían continuar el examen de esos tratamientos.

Síndrome de Down. Los prometedores resultados de los estudios con GH en el ST llevaron a estudios en niños con síndrome de Down. En varios estudios preliminares, la GH aceleraba el crecimiento en esos pacientes, aunque surgieron cuestiones éticas sobre la idoneidad de ese tratamiento.^{901,1507-1509} En la experiencia no controlada del NCGS, 23 niños mostraron un aumento de talla de 1,3 IDE en los 4 primeros años de tratamiento con GH.¹⁴⁷¹ No existen datos convincentes de que la hormona mejore la función neurológica o intelectual en esos pacientes. Es posible que el tratamiento con GH aumente los riesgos ya mayores de diabetes mellitus y leucemia en los niños con síndrome de Down.¹⁵¹⁰ Una revisión del tratamiento con GH administrado a 15 niños con síndrome de Down reveló un incremento de la talla media sin efectos sobre el desarrollo mental. No recomiendan el tratamiento con GH y abogan por futuros estudios controlados.⁹⁰⁰

Envejecimiento normal y otros estados catabólicos. Una consideración detallada sobre el uso potencial de GH en el envejecimiento normal queda fuera del alcance de este capítulo. Las bases de este tratamiento se asientan en el concepto de *somatopausia*, término que destaca el descenso progresivo de la secreción de GH tras los 30 años de edad, como reflejan las concentraciones decrecientes de IGF-1. El envejecimiento puede considerarse un estado catabólico, con el potencial de que el tratamiento con GH revierta o retrase la pérdida de masa muscular y fuerza y la reducción de la densidad ósea que se producen con la edad. No hay indicios de que los suplementos de GH en el envejecimiento mejoren la fuerza muscular ni la calidad de vida.¹⁵¹¹

El crecimiento insuficiente, a menudo con una talla adulta final afectada, es un hallazgo clínico característico en el síndrome de Cushing endógeno o exógeno. Los glucocorticoides en exceso causan un estado catabólico caracterizado por proteólisis aumentada, reducción de la síntesis de proteínas, menos actividad osteoblástica y más osteolítica, y resistencia a la insulina.¹²⁵⁴ El tratamiento con GH amortigua parte de estas acciones catabólicas pero aumenta la resistencia a la insulina.¹²⁵⁵ Mauras y Beaufrere⁸⁶² mostraron que el tratamiento con IGF-1 induce del mismo modo una respuesta anabólica, a pesar del exceso de glucocorticoides, pero no causa resistencia a la insulina. El tratamiento con GH tras un trasplante¹³⁵¹⁻¹³⁵³ y en otros niños tratados con glucocorticoides⁸⁵¹ logra cierto incremento de la altura pero no produce una respuesta tan buena como la conseguida en personas que no los toman. La GH sí mejora la formación de hueso y aumenta la actividad osteoblástica en esos niños.¹⁵¹² El notable aumento de las concentraciones de IGF-1 durante el tratamiento con GH podría ser suficiente para superar la insensibilidad local a la acción de IGF.^{300,756,757,1513}

También se está investigando el tratamiento con GH en estados catabólicos como quemaduras, caquexia tumoral, cirugía abdominal mayor, sida, sepsis, acidosis metabólica y situaciones que requieren alimentación parenteral total. La GH no debe usarse en pacientes con enfermedades críticas, porque un estudio controlado y aleatorizado demostró mayores tasas de morbimortalidad con el tratamiento de GH en esos pacientes.¹⁵¹⁴ Las indicaciones aprobadas por la FDA para el uso de GH con fines distintos a la estimulación del crecimiento son: 1) DGH en adultos; 2) emaciación o caquexia asociada al sida, y 3) síndrome del intestino corto que requiera nutrición parenteral total.

Efectos adversos de la hormona del crecimiento

La GH humana obtenida de hipófisis logró un registro de seguridad envidiable durante un cuarto de siglo pero demostró ser un agente de transmisión de la ECJ, encefalopatía espongiiforme mortal.¹¹⁹⁴⁻¹¹⁹⁶ Aunque la pit-GH se retiró en EE. UU. en 1985, y más tarde en el resto del mundo, se han identificado más de 200 pacientes con ECJ debida a GH.¹¹⁹⁴⁻¹¹⁹⁶ Si bien la GH derivada de ADN recombinante no conlleva este riesgo, la experiencia con pit-GH sirve de sobrio recordatorio de la toxicidad potencial inherente a los productos usados para la sustitución fisiológica.

La extensa experiencia con GH recombinante durante casi 30 años ha sido alentadora.^{1092,1307,1430,1515-1517} Han surgido dudas sobre ciertas complicaciones, que claramente requieren un seguimiento y evaluación continuados. Esta evaluación se ha visto facilitada por las extensas bases de datos establecidas por los fabricantes de GH, como las del NCGS¹³⁰⁷ y el KIGS.^{1442,1518} Una limitación importante de estos registros, no obstante, es que aunque han aportado información muy útil sobre los riesgos de enfermedad durante el uso de GH, no fueron diseñados para proporcionar datos sobre efectos adversos tras la suspensión de la hormona.

Desarrollo de leucemia y otras neoplasias malignas

Una comunicación en 1998 de 5 casos de leucemia aparecidos en niños japoneses tratados con GH suscitó preocupación por si el tratamiento

con GH podría aumentar el riesgo de leucemia.¹⁵¹⁹ Una dificultad para valorar la influencia del tratamiento con GH en este trastorno es que muchos niños con déficit de GH tienen entidades que les predisponen al desarrollo de leucemias, como neoplasias malignas previas, antecedentes de radiación, o síndromes concomitantes que se asocian ellos mismos con leucemias (p. ej., síndromes de Bloom y Down, anemia de Fanconi). Tras las dudas iniciales sobre la influencia del tratamiento con GH en el desarrollo de leucemia, los datos a largo plazo han mostrado que el tratamiento con GH no aumenta la incidencia de leucemia en niños que no tuvieran ya un riesgo mayor de sufrirla,^{1307,1520-1522} ni eleva el riesgo de padecerla como segunda neoplasia en supervivientes de cánceres,¹⁵²³ y no incrementa la tasa de recaídas de la leucemia.^{1442,1520,1524} Aunque no es posible determinar si el tratamiento con GH aumenta la incidencia de leucemia en niños con mayor riesgo por motivos distintos de neoplasias previas, la incidencia de leucemia en estos pacientes en riesgo no parece salirse de la tasa esperada.¹⁵²¹ No obstante, hay que ser cauteloso a la hora de prescribir un tratamiento con GH a niños con antecedentes de leucemia o linfoma u otros trastornos que conlleven un riesgo aumentado de leucemia.

Respecto a las neoplasias distintas de la leucemia, los datos de más de 88.000 pacientes tratados con GH con más de 275.000 paciente-años en riesgo no reveló un riesgo mayor de neoplasias extracraniales distintas de leucemias.^{1307,1452,1516} No obstante, se encontró un riesgo mayor de enfermedad linfoproliferativa postrasplante (cociente de posibilidades 1,88; intervalo de confianza [IC] del 95% 1-3,55, $p = 0,05$) en niños tratados con GH antes del trasplante por crecimiento insuficiente asociado a su enfermedad renal terminal.¹⁵²⁵ Y se detectó un incremento estadísticamente no significativo en neoplasias malignas en niñas con ST tratadas con GH (cociente de incidencia estandarizado comparado con la población general equiparada según la edad de 2,1; IC del 95%, 0,76-4,49).¹³⁹⁶

Recidiva de tumores del sistema nervioso central

Como muchos de los que reciben GH tienen DGH adquirido debido a tumores del SNC o a su tratamiento, la posibilidad de recidiva tumoral con el tratamiento es obviamente importante. Las estimaciones de las tasas de recidiva de tumores del SNC en niños y adolescentes no tratados con GH son difíciles de obtener, teniendo en cuenta el inmenso grupo de programas terapéuticos usados en las cuatro últimas décadas. De un total de 1.083 pacientes recogidos de 11 trabajos que no fueron tratados con GH, 209 (19,3%) tuvieron recidivas.^{1251,1524,1526-1534} Esos datos de un grupo heterogéneo, que incluía pacientes con craneofaringiomas, gliomas, ependimomas, meduloblastomas y tumores de células germinales, proporcionan una referencia para valorar las tasas de recidiva en los jóvenes tratados con GH. Las comunicaciones de nueve centros, que sumaban 390 pacientes, indicaron recidivas en 64 de ellos (16,4%) en el momento de la publicación,^{1524,1526,1534-1539} cifra que no es muy diferente de la observada en un número mucho mayor de pacientes no tratados. En un estudio comparativo especialmente bien hecho de tres centros de neurooncología pediátrica que sumaban 1.071 pacientes con tumores encefálicos, 180 fueron tratados con GH durante una media de 6,4 años, y 31 de ellos fueron seguidos durante más de 10 años; el riesgo relativo de recidiva o muerte fue similar con y sin GH.¹⁵³⁸ En un estudio de 361 supervivientes de cáncer (incluidos 172 pacientes con tumor encefálico), las recidivas de enfermedad de todos los cánceres en niños tratados con GH no se diferenciaban de las recidivas en los niños que no habían recibido GH.¹⁵²³ Un estudio en un solo centro de 110 pacientes con tumor encefálico radiado previamente no encontró diferencias en las recidivas entre los pacientes tratados con GH y controles equiparables tras unos 15 años de seguimiento.¹⁵⁴⁰ Por último, un extenso análisis de 4.410 pacientes con antecedentes de tumor encefálico o craneofaringioma antes del tratamiento con GH en las bases de datos del NCGS y del KIGS^{1442,1516,1541} mostró del mismo modo la ausencia de un número mayor de recidivas tumorales. En la

serie del NCGS, las tasas de recidiva de las neoplasias más frecuentes del SNC, craneofaringioma (6,4%), tumores neuroectodérmicos primarios (meduloblastoma y ependimoma, 7,2%) y glioma de escasa malignidad (18,1%) eran más bajas o similares a las descritas en niños no tratados con GH.^{1252,1524,1542}

Desarrollo de neoplasias posteriores

Los niños que han sobrevivido a un cáncer tienen un riesgo mayor de desarrollar una segunda neoplasia por una predisposición genética subyacente o debido a las consecuencias del tratamiento de la neoplasia maligna primaria, incluidos radioterapia y compuestos alquilantes. Debido a los efectos mitógenos y antiapoptóticos de GH e IGF-1, preocupa el asunto de si el tratamiento con GH podría aumentar la tasa de neoplasias posteriores. Esto ha sido controlado por las grandes bases de datos de tratamiento con GH del NCGS y el KIGS, así como el grupo Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). El CCSS siguió a 361 supervivientes de cáncer tratados con GH y la descripción inicial encontró un riesgo global aumentado de 3,21 (IC del 95%, 1,88-5,46) para las segundas neoplasias.¹⁵²³ Aunque la mayoría de estas segundas neoplasias fueron meningiomas, hubo tres niños que desarrollaron sarcoma osteógeno de 122 supervivientes de leucemia/linfoma que habían sido tratados con GH. Un estudio de 60 pacientes adultos tratados con GH encontró un riesgo igualmente aumentado de segundas neoplasias.¹⁵⁴³ Y en 2.500 supervivientes de cáncer tratados con GH de la base de datos del NCGS también había una incidencia mayor de segundas neoplasias malignas, predominantemente tumores del SNC (glioblastoma/glioma, astrocitoma, meningioma) y sarcoma osteógeno.¹³⁰⁷ Sin embargo, el seguimiento más reciente del CCSS encontró que la tasa de meningiomas en esos niños no tratados con GH había aumentado con el tiempo hasta igualarse a la de los supervivientes tratados con GH. Por tanto, los datos del CCSS detectaron que la tasa de neoplasias posteriores del SNC no estaba incrementada por el tratamiento con GH,¹⁵⁴⁴ con una tasa ajustada de 1 para todas las neoplasias secundarias del SNC, 0,8 para los meningiomas y 1,9 (IC del 95%, 0,7-4,8; $p = 0,21$) en el caso de los gliomas. La igualación de la tasa de meningiomas con un seguimiento más prolongado suscitó la posibilidad de que el tratamiento con GH tal vez acelere la manifestación de esos tumores, más que aumentar la tasa absoluta. Otra posible explicación, no obstante, es que los pacientes tratados con GH fueran sometidos a una vigilancia más intensa debido a su tratamiento con GH y por tanto se identificaron en una fase más precoz.

Seudotumor cerebral

Se ha descrito la aparición de pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal idiopática) en pacientes tratados con GH.^{1307,1442,1516,1545} El trastorno puede desarrollarse en los meses siguientes al inicio del tratamiento o hasta 5 años después; parece ser más frecuente en pacientes con insuficiencia renal que en aquellos con DGH.^{1307,1516} El mecanismo de este efecto no está claro pero podría reflejar cambios en la dinámica de los líquidos dentro del SNC. También se ha descrito pseudotumor tras la sustitución de hormona tiroidea en pacientes con hipotiroidismo. En todo caso, los clínicos deben estar atentos ante quejas de cefalea, náuseas, mareo, ataxia o alteraciones visuales. No es frecuente una retención de líquidos importante con edemas o hipertensión.¹⁵⁴⁶ Debido a la posible asociación de pseudoedema de papila con el DGH, que quizás represente una variante de hipoplasia del nervio óptico,¹⁵⁴⁷ hay que realizar una evaluación oftalmológica minuciosa en pacientes con sospecha de pseudotumor cerebral asociado al tratamiento con GH para evitar el exceso de diagnósticos y los tratamientos invasivos.

Epifisiólisis de la cabeza del fémur

La epifisiólisis de la cabeza del fémur se asocia con hipotiroidismo y DGH. Ha sido difícil determinar si el tratamiento con GH tiene algo que ver con este trastorno, en parte debido a que la incidencia de

epifisiólisis de la cabeza femoral varía con la edad, sexo, raza y situación geográfica. La incidencia descrita está entre 2 y 142 casos por 100.000 habitantes; los datos de los estudios KIGS y NCGS se encuentran en este intervalo.^{1307,1442,1516} En concordancia, aunque no es posible atribuir la epifisiólisis de la cabeza del fémur al tratamiento con GH por sí mismo, hay que evaluar con cuidado las quejas de dolor en la cadera y rodilla o cojera. La aparición de ese dolor en niños tratados con GH con una tasa de crecimiento extraordinariamente alta debería hacernos pensar en este diagnóstico.

Escoliosis

En niños tratados con GH se ha descrito la progresión de escoliosis previas y el comienzo de este trastorno.¹³⁰⁷ Las cifras son extremadamente bajas, con solo 238 casos descritos de 54.996 pacientes de la base de datos del NCGS. Hay cuestiones específicas referentes a los efectos de la GH sobre la escoliosis en pacientes con ST y SPW, en los que está aumentada la tasa basal de escoliosis. Aunque la tasa de escoliosis en pacientes con ST tratadas con GH era mayor que en otras que recibieron GH, seguía siendo infrecuente, al describirse tan solo en el 0,69% de ellas.¹³⁹⁶ Por sí mismo, el SPW tiene una tasa de escoliosis de 30-80%, y el tratamiento con GH no parece aumentarla ni tampoco la gravedad de la escoliosis en los pacientes con SPW.^{1325,1548}

Diabetes mellitus

La asociación entre tratamiento con GH y resistencia a la insulina está bien documentada.¹⁵⁴⁹ Además, los candidatos al tratamiento con GH incluyen algunos con un riesgo mayor conocido de diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), como pacientes con ST, SPW o los nacidos con RCIU. La base de datos del NCGS estimó la incidencia de DM2 en pacientes tratados con GH en aproximadamente 14 casos por 100.000 paciente-años,^{1307,1442} y los datos del KIGS y del Genetic and Neuroendocrinology of Short Stature International Study (GeNeSIS; otra gran base de datos de vigilancia poscomercialización patrocinada por una empresa farmacéutica) encontraron que la incidencia de DM2 en niños tratados con GH era de unos 30 casos por 100.000 paciente-años.^{1550,1551} La incidencia encontrada en los estudios KIGS y GeNeSIS fue 6-6,5 veces mayor que la esperada.^{1550,1551} Muchos de esos niños sí tenían factores de riesgo de DM2, aunque no todos eran obesos.^{44,45,1516} En algunos de los que desarrollaron DM2, pero no en todos ellos, la diabetes se resolvió al suspender el tratamiento con GH,^{1520,1550,1551} lo que probablemente subraya el riesgo subyacente de diabetes en esos individuos y respalda una implicación causal del tratamiento con GH en el desarrollo de la diabetes. Por tanto, la reducción de la sensibilidad a la insulina inducida por GH es un problema que exige ser valorado estrechamente, especialmente en pacientes de alto riesgo como aquellos con SPW, ST o antecedentes de RCIU. Sin embargo, de forma tranquilizadora, la prevalencia de diabetes en adultos jóvenes tratados con GH en la infancia no se incrementó en un estudio basado en una población grande.¹⁵⁵²

Otros efectos secundarios^{1307,1442,1516}

Otros posibles efectos secundarios del tratamiento con GH son ginecomastia prepuberal,¹⁵⁵³ pancreatitis,¹⁵⁵⁴ crecimiento de nevos^{1555,1556} (aunque típicamente sin datos de degeneración maligna),¹⁵²⁰ cambios de conducta, empeoramiento de la neurofibromatosis, hipertrofia de amígdalas y adenoides, y apnea del sueño. El tratamiento con GH incrementa la conversión de cortisol en cortisona, lo que puede desencadenar la necesidad de una terapia de sustitución con glucocorticoides en personas con insuficiencia suprarrenal central subclínica.¹⁴³⁰ Además, el tratamiento con GH eleva la conversión de tiroxina en triyodotironina, que aumentaría los requisitos de dosis de levotiroxina en personas tratadas por hipotiroidismo central o desmascararía un hipotiroidismo central previo no diagnosticado.¹⁴³⁰ Una descripción¹⁵⁵⁷ de volumen testicular reducido y concentraciones de gonadotropinas elevadas en cuatro hombres adultos jóvenes tratados previamente con GH por TBI no fue confirmada por un estudio doble

ciego controlado con placebo,¹⁵⁵⁸ ni en las bases de datos internacionales.¹⁵⁵⁹ Esta lista de efectos secundarios no está completa. Lo mejor es que el clínico recuerde que la GH y los péptidos factores de crecimiento que regula son potentes mitógenos con diversas acciones metabólicas y anabólicas. Todos los pacientes que reciban GH, incluso como tratamiento sustitutivo, deben ser seguidos minuciosamente respecto a posibles efectos secundarios.

En su mayor parte, los efectos secundarios de la GH son mínimos e infrecuentes. Cuando se producen, una anamnesis y exploración física exhaustivas son adecuadas para identificar su presencia. El tratamiento de estos efectos secundarios puede consistir en una reducción temporal de la dosis o suspensión transitoria de la GH.¹⁰⁵⁶ En ausencia de otros factores de riesgo, no hay indicios de que el de leucemia, de una recidiva de tumores encefálicos o epifisiólisis de la cabeza del fémur esté aumentado en receptores del tratamiento con GH a largo plazo. Todos los pacientes en tratamiento con GH que tengan un segundo trastorno médico principal (p. ej., supervivientes de tumores) deben tener un seguimiento junto con el especialista apropiado, como el oncólogo o el neurocirujano. Aunque se ha demostrado que la GH aumenta la tasa de mortalidad de pacientes con enfermedades críticas en unidades de cuidados intensivos,¹⁵¹⁴ no hay indicios de que el tratamiento sustitutivo con GH tenga que ser suspendido durante las enfermedades intercurrentes en niños con DGH.

Estudios *in vitro* recientes han señalado que la hormona del crecimiento podría desempeñar un papel en la progresión de ciertos tipos de cáncer a través de la inducción de una transición epitelial-mesenchimatoso.¹⁵⁶⁰ Este efecto elevaría en potencia el riesgo de metástasis cancerosas; por tanto, se recomienda encarecidamente que se evite tratar con GH a pacientes con neoplasias malignas activas.

Aunque el impacto del tratamiento con GH en la mortalidad a largo plazo es complejo (v. exposición más adelante), se carece de evidencias que señalen que el tratamiento con GH en la infancia eleve el riesgo de mortalidad aguda.¹⁵⁶¹

Riesgo de cáncer a largo plazo

Varios estudios epidemiológicos han apuntado a una relación entre concentraciones séricas altas de IGF-1 y una incidencia mayor de neoplasias malignas.¹⁵⁶²⁻¹⁵⁶⁴ Esos estudios han detectado una asociación de las concentraciones mayores de IGF-1 con cáncer de mama, próstata y colon.¹⁵⁶⁴⁻¹⁵⁶⁶ Por el contrario, las concentraciones más altas de IGFBP3 se han relacionado con un riesgo menor de cáncer de próstata y mama, aunque otros estudios no encontraron asociaciones entre concentraciones de IGFBP3 y cáncer.¹⁵⁶⁴ o detectaron una asociación positiva.^{1564,1566} Como la GH aumenta la producción de IGF-1 e IGFBP3, los estudios que encontraron la asociación mayor entre cáncer y concentraciones altas de IGF-1 y bajas de IGFBP3 no indican una relación simple entre GH y riesgo de cáncer.

Los estudios epidemiológicos que valoran el riesgo de neoplasias malignas en pacientes con acromegalia arrojaron resultados discrepantes: algunos¹⁵⁶⁶⁻¹⁵⁶⁹ identificaron asociaciones significativas entre acromegalia y riesgo de cáncer de colon, pero otros, no.^{1570,1571} El pequeño tamaño y naturaleza retrospectiva y no controlada de estos estudios y las múltiples fuentes de sesgos posibles dificultan la interpretación de estos trabajos. El estudio de mayor tamaño hasta la fecha, que revisó más de 1.000 pacientes, no indicó una incidencia global mayor de cáncer en la acromegalia.¹⁵⁷² Aunque el riesgo de cáncer de colon tampoco era más alto en ese estudio, la tasa de mortalidad sí resultó mayor, lo que indica un efecto de GH o IGF sobre los tumores establecidos.¹⁵⁷³ Un análisis prospectivo de cáncer de colon y pólipos cólicos en acromegálicos no observó una asociación entre estas dos enfermedades usando series de autopsias o prospectivas de detección sistemática mediante colonoscopia para la población de control.¹⁵⁷⁴ La acromegalia se asociaba con un notable aumento en la incidencia de hiperplasia benigna en varios órganos, pólipos del colon incluidos.¹⁵⁷⁵ Esos hallazgos indican que el eje GH/IGF-1 podría conducir a la enfermedad proliferativa benigna sintomática, que tal vez se asocie con

síntomas, como hemorragia rectal, que darían lugar a un posible sesgo de detección (o constatación).

Los niños que reciben GH no parecen tener un riesgo mayor de tumores *de novo* o recidivantes.^{1092,1307,1442,1516,1576} Una cohorte de 1.848 pacientes tratados con GH en el Reino Unido fue evaluada después de 40 años y se encontró que tenía tasas mayores de cáncer colorrectal y de enfermedad de Hodgkin, pero los fallecimientos asociados a tumores eran tan pocos que la muerte de un solo paciente alteraría notablemente los cocientes de riesgos.^{1577,1578} No se encontró una incidencia mayor de cáncer en receptores de GH entre los adultos tratados por DGH.^{1579,1580} Un gran estudio europeo no encontró un aumento en el riesgo de cáncer en adultos tratados con hormona del crecimiento durante su infancia y que no tenían un riesgo aparente de cáncer subyacente.¹⁵⁷⁶ Sin embargo, este estudio halló un aumento de la incidencia de cáncer de huesos y de vejiga, junto con la posible evidencia de un aumento en el riesgo de linfoma de Hodgkin en estos adultos. Por otra parte, aunque no se encontró en todos los estudios,¹⁵⁸¹ se han recopilado algunos datos que apuntan a un aumento del riesgo de mortalidad por cáncer después del tratamiento en la infancia con GH.^{1576,1581,1582} En uno de estos estudios se halló un incremento de la tasa de mortalidad por tumores óseos,¹⁵⁸¹ mientras que en un gran estudio europeo se concluyó que existía un mayor riesgo de mortalidad por cáncer asociado a la dosis diaria de GH en pacientes tratados con GH después de un cáncer previo.¹⁵⁷⁶ Estos informes se refieren a estudios imperfectos y no controlados. Los datos globales no indican una clara asociación entre el tratamiento con GH y el desarrollo en el futuro de neoplasias en ausencia de otros factores de riesgo, aunque persiste cierta incertidumbre sobre el riesgo de cánceres específicos y tal vez sobre el riesgo de mortalidad por cáncer.

El uso de IGF-1 e IGFBP3 en el seguimiento de los receptores de GH, adultos y niños, ha sido recomendado y promovido por entidades internacionales como la Growth Hormone Research Society¹⁰⁵⁵ y el comité sobre fármacos y tratamientos de la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society y la European Society of Pediatric Endocrinology.^{1577,1578} Hasta que la cuestión del riesgo de cáncer en el tratamiento con GH se resuelva por completo, la estrategia prudente parece ser el seguimiento regular de IGF-1 e IGFBP3 y modificación de la dosis de GH para garantizar que el perfil de riesgo teórico inducido por el tratamiento con GH es favorable. Esto puede hacerse evitando la improbable situación de un paciente tratado con GH con concentraciones de IGF-1 en el extremo superior del intervalo normal y de IGFBP3 en el extremo inferior de lo normal.

Mortalidad a largo plazo con el tratamiento con GH

El efecto del déficit de GH y el tratamiento con GH sobre la mortalidad global es complejo. Los individuos con déficit congénito de GH no tratado debido a mutaciones de *PROPI* tienen una mayor esperanza de vida.¹⁵⁶⁴ Por el contrario, las personas con déficit de GH debido a delección del gen *GHI* presentan una esperanza de vida reducida, con tasas de mortalidad cardiovascular y por enfermedades infecciosas más altas,¹⁵⁶⁴ mientras que aquellos con déficit de GH por mutaciones de *GHRH* no muestran cambios en la tasa de mortalidad comparados con la población local.^{1564,1583} Las tasas de mortalidad basales de las poblaciones étnicas con delección del gen y mutación de *GHRH* fueron bastantes diferentes, lo que podría explicar parte de la discordancia en la mortalidad. Se ha encontrado que los pacientes con enanismo de Laron no tratado tienen una reducción notable de la tasa de mortalidad por cáncer.¹⁵⁶⁴ No contamos con datos de mortalidad de estos pacientes tratados con GH. El riesgo de mortalidad está aumentado en adultos con déficit de GH no tratado (debido a una mayor tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares), pero también en adultos con exceso de GH (a expensas de un aumento de los fallecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorios).¹⁵⁶⁴ En 2012, los investigadores comunicaron la tasa de mortalidad por todas las causas de niños franceses tratados con GH por déficit de GH aislado. El tratamiento con

GH en esta cohorte comenzó entre 1985 y 1996, con una media de edad de 28 años en el seguimiento. Encontraron un incremento en la mortalidad por todas las causas comparado con la población general francesa, con un cociente de mortalidad estandarizado de 1,33 (IC del 95%, 1,08-1,64).¹⁵⁸¹ Las enfermedades que contribuyeron a esta tasa de mortalidad más alta fueron del sistema circulatorio y hemorragia subaracnoidea o intracerebral. En respuesta a esta publicación, los investigadores evaluaron la tasa de mortalidad por todas las causas de niños tratados con GH en Suecia, Bélgica y Países Bajos.¹⁵⁸² Estos pacientes empezaron el tratamiento entre 1985 y 1997, y tenían una media de edad de 27-29 años en el seguimiento. En esta cohorte ningún paciente había fallecido por cáncer ni enfermedad cardiovascular. Otro informe también refirió ausencia de aumento en la mortalidad en 3.847 adultos en Suecia tratados con GH en la infancia por DGHA, TBI o PEG.¹⁵⁸⁴ Por este motivo, los datos no aportan una respuesta inequívoca a los efectos a largo plazo del tratamiento con GH sobre la longevidad, incluso si el impacto sería diferente según la indicación para el tratamiento con GH.

Tratamiento con IGF-1

En 2005, la FDA aprobó el uso de rhIGF-1 para «el tratamiento a largo plazo del crecimiento insuficiente en niños con déficit primario grave de IGF-1 y en otros con deleciones del gen de GH que hayan desarrollado anticuerpos neutralizadores de la GH. El déficit primario grave de IGF-1 se define como índice de DE de la talla inferior a -3 y un índice de DE de IGF-1 basal inferior a -3 y GH normal o elevada. El déficit primario grave de IGF-1 incluye pacientes con mutaciones en el GHR, vía de señalización posterior al receptor de GHR, y defectos del gen de IGF-1» (Increlex [rhIGF-1], información de producto). Los estudios clínicos destinados a examinar la seguridad y eficacia del tratamiento con rhIGF-1 han sido realizados mayormente en individuos con mutaciones demostradas en *GHR*; menos del 10% de los incluidos había tenido insensibilidad a la GH debido a anticuerpos contra GH. Debido a la rareza de las mutaciones de *GHR*, los estudios clínicos han sido pequeños.

Están publicados varios estudios relacionados con el crecimiento de tratamiento a corto plazo con IGF-1 subcutáneo en dosis variables. A pesar de las ligeras diferencias en la pauta de IGF-1 y los criterios de inclusión, los efectos a corto plazo del IGF-1 sobre el crecimiento en la insensibilidad a la GH fueron constantes: el crecimiento aumentaba de tasas previas al tratamiento de 3-5 cm/año a 8-11 cm/año de media. En 5 niños con déficit de GHR, la dosis diaria única de 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 3-10 meses resultó en una aceleración del crecimiento hasta tasas de 8,8-13,6 cm/año.¹⁵⁸⁵ Wilton¹²⁵³ describió datos de colaboración sobre el tratamiento de 30 pacientes, de 3 a 23 años de edad, con insensibilidad a la GH debido a déficit de GHR o DGHA de tipo IA con anticuerpos anti-GH; la dosis de IGF-1 oscilaba entre 40 y 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 2 veces al día. Con la excepción de los dos individuos de más edad, las tasas de crecimiento aumentaron en los pacientes de Wilton en 2 cm/año como mínimo. Se encontró un incremento superior a 4 cm/año en la velocidad de crecimiento de 11 niños prepuberales tratados con 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 2 veces al día.¹⁵⁸⁵ Este estudio también demostró una relación inversa significativa entre respuesta del crecimiento al IGF-1 exógeno y gravedad del fenotipo de insensibilidad a GH.

Los estudios a más largo plazo del tratamiento con IGF-1 de la insensibilidad a la GH demostraron un efecto progresivamente menor del IGF-1 sobre la velocidad de crecimiento.¹⁵⁸⁶ Los datos de 17 pacientes en un estudio europeo colaborativo que fueron tratados durante 4 años como mínimo mostraron un incremento medio en el IDE de la talla de $-6,5$ a $-4,9$, y dos adolescentes alcanzaron el percentil 3. Los niños que recibieron rhIGF-1 durante 2 años o menos tuvieron una velocidad de crecimiento mayor que aquellos tratados con rhIGF-1 durante períodos más largos. En el estudio de tratamiento más prolongado de 58 niños con mutaciones del receptor de GH, anticuerpos contra GH o evidencia bioquímica de insensibilidad a la

GH sin mutaciones documentadas,¹⁵⁸⁷ los resultados fueron similares a los del estudio europeo, con un brote inicial de crecimiento (de 3,1 a 8 cm/año) seguido de ralentización a valores un poco por encima de los basales (4,8 cm/año) en el cuarto año de tratamiento. El IDE de la talla mejoró de $-6,5$ a $-5,2$ tras 5-6 años de tratamiento. Los datos de 21 de esos pacientes en la talla adulta o aproximándose a esta con una duración promedio del tratamiento de 10 años oscilaban entre -8 y $-6,2$ IDE, menores para aquellos con anticuerpos contra GH como causa responsable de su resistencia a la GH.¹⁵⁸⁸

Estos datos limitados indican que el rhIGF-1 es eficaz para aumentar el crecimiento en estatura, pero la respuesta no es tan fuerte ni tan mantenida como la del crecimiento a la GH en niños con DGH. La respuesta subóptima al rhIGF-1 comparada con la GH humana recombinante se ha atribuido a: 1) incapacidad del rhIGF-1 de aumentar las concentraciones de IGFBP3 y ALS que conduce a un menor aporte de IGF-1 a los tejidos diana; 2) ausencia de proliferación inducida por GH de precondrocitos en la placa de crecimiento; 3) falta de IGF-1 local inducido por GH en la placa de crecimiento, y 4) dificultades para usar dosis más altas de IGF-1 por el riesgo de hipoglucemia.

El tratamiento con IGF-1 administrado a individuos con deleción del gen *IGFI*⁶⁵⁶ y defectos de señalización post-GHR con patrones de crecimiento fue semejante al de los niños con insensibilidad a la GH debido a déficit de GHR. Los resultados del primer año en un estudio abierto de 124 niños con IGF-1 sérico bajo e IDE de la talla por debajo de -2 sin evidencia bioquímica de insensibilidad a la GH indican que la velocidad de crecimiento aumentó en el año de tratamiento (de 5 a 7 cm/año).¹²⁵⁶

El efecto adverso más frecuente del rhIGF-1 es la hipoglucemia. En algunos estudios, se produjo casi en la mitad de los pacientes con insensibilidad a la GH tratados con rhIGF-1,¹⁵⁸⁷ habitualmente antes de cumplirse el primer mes de tratamiento. Aún más importante: las personas con defectos del GHR, la proporción más alta de incluidos en estos estudios de tratamiento tienen hipoglucemia basal. En un estudio de 6 meses controlado con placebo, el 67% de los niños que recibieron placebo sufrió hipoglucemia, comparado con el 85% de los asignados al rhIGF-1, diferencia que no alcanzó la significación estadística.¹⁵⁸⁹ En un estudio de 23 pacientes con insensibilidad a la GH se detectó hipoglucemia antes del inicio del tratamiento; a los 3 meses, el 2,6% de las cifras de glucosa en los que recibieron placebo eran inferiores a 50 mg/dl, comparado con el 5,5% de los valores de glucosa en los tratados con rhIGF-1.¹⁵⁸⁷ La hipoglucemia no era evitable con una ingesta alimenticia adecuada. En niños con IGF-1 bajo pero sin insensibilidad a la GH, el 20% de los que recibieron la dosis más alta de IGF-1 presentó síntomas atribuidos a la hipoglucemia; solo se documentó hipoglucemia en un individuo.¹²⁵⁶

Los pacientes con insensibilidad a la GH tratados con rhIGF-1 también han presentado hipertrofia del tejido linfóide que abarca crecimiento excesivo de amígdalas/adenoides con ronquidos y apnea del sueño asociados, y aumento de tamaño de timo y bazo.¹⁵⁸⁷ La hipertrofia se produjo en el 22% de los pacientes, y el 10% precisó amigdalectomía/adenoidectomía. En pacientes de edad puberal se observó la aparición de rasgos faciales toscos.¹⁵⁸⁷ Los estudios han descrito un aumento del IMC con el tratamiento y un incremento del doble o triple de la grasa corporal, valorada con la absorciometría por rayos X de energía doble (DXA).¹⁵⁹⁰ El estudio hasta la talla adulta no detectó este incremento significativo de la grasa corporal.¹⁵⁸⁸ La hipertensión intracranial con edema de papila asociado se ha observado hasta en el 5% de los pacientes tratados. En el estudio de Midyett et al., 2 de 100 pacientes tratados con IGF-1 tenían hipertensión intracranial documentada.¹²⁵⁶ En la mitad de los pacientes tratados, durante el primer año se desarrollan anticuerpos anti-IGF-1, pero no tienen efecto en la respuesta.¹⁵⁸⁷ Como sucedía con el tratamiento con GH humana recombinante, un aumento del riesgo de cáncer con el rhIGF-1 es una cuestión desconocida pero legítima, considerando la implicación de IGF-1 en las neoplasias y el mayor riesgo de cáncer asociado al hipersomatotropismo.¹⁵⁹¹

La aprobación por parte de la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos del rhIGF-1 ha encendido el debate sobre la expansión del diagnóstico de déficit grave de IGF-1 y consiguiente aumento del uso de rhIGF-1 más allá de aquellos pacientes con anticuerpos neutralizadores de GH o mutaciones documentadas en *GHR*, vías de señalización de GHR o el gen de IGF-1. Algunos autores proponen que las personas con TBI, IGF sérico bajo o mala respuesta a un ciclo de GH podrían tener alteraciones sutiles no identificadas en la señalización de GHR y beneficiarse del tratamiento con rhIGF-1.¹⁵⁹² Otros verbalizan sus reservas respecto a expandir el diagnóstico de déficit de IGF-1 y el uso de rhIGF-1, postulando que la respuesta de los niños con TBI al rhIGF-1 podría ser mínima si se tiene en cuenta la menor respuesta del crecimiento a largo plazo en niños con defectos de GHR tratados con IGF-1, en comparación con la de niños otros con déficit de GH tratados con la hormona. Otro problema teórico es la retroalimentación negativa de rhIGF-1 sobre la secreción de GH, que conduce a una reducción de los efectos de GH sobre el crecimiento independientes de IGF-1.¹⁵⁹³

Otros tratamientos promotores del crecimiento

Agonistas de la GnRH

Aumento de la talla adulta de niños con talla baja idiopática. El efecto del tratamiento con agonistas de la GnRH sobre la talla adulta ha sido estudiado en niñas con TBI y pubertad normal (8-10 años de edad); hubo un aumento medio de 0 a 4,2 cm, comparado con la talla predicha.^{1485,1594-1605} En niños con una pubertad rápidamente progresiva, el tratamiento con agonistas de la GnRH aumentó la talla adulta, comparado con la predicha,^{1606,1607} con incrementos medios de 4,4 a 10 cm en los que recibieron el tratamiento combinado, a diferencia de 0,5-6,1 cm en los controles no tratados.^{1487,1608}

En esos estudios no es posible separar sin lugar a dudas los efectos de la GH de los correspondientes al agonista de la GnRH. En dos estudios aleatorizados de niñas adoptadas con pubertad normal, el tratamiento con un agonista de la GnRH más GH se comparó con el agonista de la GnRH exclusivamente, y la combinación logró un aumento de la talla de 3 cm.^{1609,1610}

Los inconvenientes del uso de agonistas de la GnRH en niños con TBI son ausencia de aceleración del crecimiento puberal, demora de la pubertad con posibles problemas psicosociales, y menor DMO. Faltan estudios de seguimiento a largo plazo. Un panel de expertos concluyó que el tratamiento con agonistas de la GnRH exclusivamente en niños con TBI y pubertad normal en el tiempo resulta mínimamente eficaz para aumentar la talla adulta, tal vez comprometa la DMO y no puede plantearse para uso habitual.¹⁶¹¹ El tratamiento combinado con GH y un agonista de la GnRH provoca un aumento de talla significativo, pero podría tener efectos adversos. No se puede indicar el uso universal de agonistas de la GnRH en niños con TBI tratados con GH (nivel de evidencia, C-III).

Aumento de la talla adulta de niños nacidos PEG. Los niños bajos nacidos PEG suelen llegar a la pubertad con una edad normal, aunque algunos tienen una progresión rápida de la pubertad y podrían tratarse con GH.¹⁴⁴⁵ Los datos sobre el efecto adicional del tratamiento con agonistas de la GnRH son limitados. No es posible indicar el uso habitual de la combinación de un agonista de la GnRH y GH en niños nacidos PEG.

Aumento de la talla adulta de niños con déficit de hormona del crecimiento. Algunos niños con DGH son bajos al inicio de la pubertad y tienen riesgo de una estatura escasa de adultos. Los estudios retrospectivos que evaluaron la adición de agonistas de la GnRH al tratamiento con GH contaron con un número limitado de participantes y arrojaron resultados controvertidos.^{1612,1613} Tres estudios prospectivos que reseñaron las tallas adultas o casi adultas mostraron un aumento de talla de -1 IDE.¹⁶¹⁴⁻¹⁶¹⁶ No es posible indicar el uso habitual del tratamiento combinado con un agonista de la GnRH y GH en niños con déficit de GH y talla adulta predicha baja al inicio de la pubertad (nivel de evidencia, C-III).

Inhibidores de la aromatasa

Los hombres con déficit de estrógenos secundario a defectos en el gen de la aromatasa o resistencia a los estrógenos debida a receptores de estrógenos inactivos crecen en la tercera década, lo que pone de manifiesto la participación de los estrógenos en la fusión de las placas de crecimiento.^{23,315} La enzima aromatasa cataliza la aromatización de testosterona y androstenodiona en estradiol y estrona, respectivamente. Se han realizado varios estudios para explorar la eficacia de los fármacos inhibidores de la aromatasa en la demora de la fusión de las placas de crecimiento y aumento de la talla en trastornos asociados con talla baja en niños. Hasta la fecha, los estudios han sido de escaso tamaño, y muchos empleaban tratamientos complementarios, como GH, agonistas de la GnRH o testosterona, de modo que el efecto individual del inhibidor de la aromatasa no ha quedado claro. Además, hasta ahora la mayoría de los estudios han sido a corto plazo y han medido cambios en la talla adulta predicha, mientras que solo uno de ellos investigó el efecto sobre la talla adulta final.

Los inhibidores de la aromatasa se intentaron primero en trastornos por exceso de esteroides sexuales y la pubertad precoz, con efectos únicamente ligeros o nulos sobre la talla adulta predicha. El tratamiento con testolactona, un inhibidor de la aromatasa de primera generación, de niños con pubertad precoz familiar limitada a los varones resultó en una mejoría de la talla adulta predicha solo tras 5-6 años de tratamiento.¹⁶¹⁷ El aumento de la talla adulta predicha tras 6 años de tratamiento fue notable, no obstante, de 12,9 cm, comparado con controles no tratados. Por el contrario, los inhibidores de la aromatasa de primera y segunda generación no han alterado significativamente la talla adulta en pacientes con el síndrome de McCune-Albright.¹⁶¹⁸⁻¹⁶²⁰ No tenemos datos de la talla final.

Los inhibidores de la aromatasa también se han usado en niños con RCCD. Los estudios existentes contaron con un número pequeño de participantes, y los niños con RCCD que recibieron letrozol, un inhibidor de la aromatasa de segunda generación, junto con testosterona durante 12 meses, presentaron un aumento de la talla adulta predicha de 5,1 cm, comparado con controles tratados solo con testosterona.¹¹⁸¹ Mientras se les hacía seguimiento hasta la estatura adulta, los niños que recibieron letrozol junto con testosterona lograron una talla adulta final 5,7 cm mayor que la de aquellos tratados únicamente con testosterona.¹¹⁸² En niños con déficit de GH tratados con GH, la adición de anastrozol durante 3 años aumentaba la talla adulta predicha en 6,7 cm, comparada con un incremento de 1 cm en los tratados exclusivamente con GH.¹⁴⁹⁸ Los resultados de estos pequeños estudios preliminares indican que los inhibidores de la aromatasa podrían aumentar la talla adulta, pero se necesitan informes de mayor tamaño y duración que determinen las condiciones y tiempo del tratamiento óptimas para aumentar significativamente la talla adulta. Además, será necesario un seguimiento más prolongado para demostrar la seguridad de esos tratamientos en niños puberales y peripuberales.

Ante la observación de la DMO reducida en hombres con defectos en la síntesis o acción de los estrógenos se investigaron los efectos del tratamiento a corto plazo con inhibidores de la aromatasa sobre la DMO en estudios de tratamiento. Ninguno de los estudios encontró diferencias en la DMO, valorada con DXA, en pacientes que recibieron un inhibidor de la aromatasa o placebo durante 3 años como máximo.^{1498,1621} Sin embargo, sí se detectaron anomalías vertebrales leves en niños que recibieron el inhibidor de la aromatasa, comparado con placebo;¹⁶²² desconocemos si las deformidades se deben a efectos del tratamiento y si se resuelven con una duración mayor del tratamiento con letrozol. A la luz de estos efectos, los inhibidores de la aromatasa deben usarse con cautela. Está claro que es necesario un seguimiento longitudinal con vistas a caracterizar mejor la seguridad y eficacia de los inhibidores de la aromatasa para promover el crecimiento.

Oxandrolona

La oxandrolona, un esteroide anabólico, se ha usado para aumentar la velocidad de crecimiento en varios trastornos. Como no puede aroma-

tizarse a estrógenos, no debería acelerar la maduración esquelética. Por lo general, los estudios que evalúan el efecto de la oxandrolona sobre el crecimiento han encontrado que aumenta la velocidad de crecimiento pero no se asocia con un incremento de la talla final.

Estudios clínicos de eficacia. Numerosos estudios han investigado el tratamiento con oxandrolona en niños con RCCD. Han encontrado que la oxandrolona aumenta la velocidad de crecimiento en estos niños.^{1139,1158} La respuesta típica es un incremento en la velocidad de crecimiento desde aproximadamente 4-4,5 cm/año hasta 8-9 cm/año. Aunque el tratamiento no reduce la talla final, como podría ocurrir en el caso de maduración sexual acelerada por exposición a un exceso de hormonas sexuales, tampoco incrementa la estatura definitiva.¹¹⁵⁸ Por tanto, puede usarse oxandrolona para acelerar el crecimiento de los niños con RCCD y permitirles aumentar la talla antes de lo que sucedería naturalmente, pero no incrementa su talla adulta final. No ha habido estudios que comparen la eficacia del tratamiento con oxandrolona con la de la testosterona en niños con RCCD.

La oxandrolona ha sido estudiada en niñas con ST, como tratamiento único y combinado con GH. Al igual que en los niños con RCCD, la oxandrolona aumenta la tasa de crecimiento en niñas con ST.^{1623,1624} Aunque algunos estudios no encontraron efectos sobre la talla final con oxandrolona exclusivamente,¹⁶²⁵ otros sí detectaron un aumento medio en la talla final de hasta 5,2 cm con el tratamiento con este fármaco.¹⁶²⁴ Se revisaron los resultados de tres estudios controlados que evaluaban los efectos del tratamiento combinado con GH frente a GH en monoterapia.¹⁶²⁶ Los estudios tenían distintas medias de edad al inicio del tratamiento y usaron dosis diferentes de GH y oxandrolona.¹⁶²⁷⁻¹⁶²⁹ Por lo general, los estudios reseñaron un efecto positivo de la oxandrolona cuando se añadía al tratamiento estándar con GH, con un efecto sobre la talla adulta de 2,3 a 4,6 cm.

Efectos secundarios. No se han comunicado efectos secundarios significativos en niños tratados con oxandrolona por RCCD. Aunque este fármaco tiene significativamente menos efectos androgénicos que la testosterona, se ha descrito virilización leve en niñas tratadas con oxandrolona, clitoromegalia incluida. Esto es menos relevante con las dosis más bajas.¹⁶²⁶ También hay descripciones de un retraso en el desarrollo mamario que mejora con dosis mayores de estrógenos. Además, se ha comunicado disfunción hepática con el tratamiento con oxandrolona, manifestada por alteraciones del colesterol HDL, y por este motivo se indica el seguimiento de los lípidos.¹⁶²⁶

Diagnóstico y tratamiento del crecimiento excesivo y la talla alta

Diagnóstico

La distribución normal de la talla predice que el 2,5% de la población será más alta que 2 DE por encima de la media. La causa más frecuente de talla alta es familiar, y la evaluación diagnóstica se centra en diferenciar la talla alta o constitucional de las causas patológicas excepcionales. Al igual que en la talla baja, los niños con estatura elevada deben ser

evaluados respecto a los patrones de crecimiento familiar y las tallas diana parentales. Cuando hay antecedentes de talla alta y la tasa de crecimiento y los hallazgos de la exploración física son normales, con frecuencia solo es necesario apoyar y tranquilizar al paciente sin hacerle más pruebas. Una evaluación minuciosa del estado puberal y la edad ósea facilita la predicción de la talla adulta y el abordaje del tema con el paciente y su familia. Si la anamnesis apunta a un trastorno subyacente o la velocidad de crecimiento está acelerada, hay que realizar más pruebas para investigar el eje GH/IGF-1, trastornos cromosómicos, pubertad y otras causas infrecuentes.

En el exceso de GH, las concentraciones séricas de IGF-1 están elevadas, aunque las concentraciones altas de IGF-1 pueden ser una manifestación normal de la pubertad. Las concentraciones séricas basales de GH son normales o altas, pero la GH sérica no se suprime con la administración de glucosa (1,75 g/kg de peso corporal hasta un máximo de 100 g). Aunque en ocasiones son evidentes anomalías de la silla turca en placas laterales del cráneo, la demostración de un aumento de la secreción de GH/IGF debería llevar a una evaluación radiográfica del hipotálamo y la hipófisis mediante RM o tomografía computarizada.

Tratamiento

El tratamiento definitivo de los tumores secretores de GH exige la extirpación quirúrgica, por vía transesfenoidal o bien con un abordaje quirúrgico más agresivo si son grandes. Como se describe en el capítulo 9, los análogos de somatostatina, agonistas dopaminérgicos y antagonistas del receptor de GH son componentes importantes de los programas de tratamiento para el exceso de GH.

En el pasado, la mayoría de los pacientes tratados por talla alta familiar eran mujeres. El número de pacientes tratados en EE. UU. ha descendido notablemente en las cuatro últimas décadas a medida que la talla alta en las mujeres ha pasado a ser social y psicológicamente más aceptable. Los regímenes terapéuticos eran por lo general con estrógenos antes del inicio de la pubertad para inducir la maduración precoz de las epífisis¹⁶³⁰ y se consideraban en niñas con tallas predichas superiores a 183 cm. Los regímenes de tratamiento variaban considerablemente, y no hay estudios aleatorizados que pusieran a prueba la eficacia de los métodos. El tratamiento de las niñas con talla alta está rodeado de controversia, especialmente a la luz de los estudios a largo plazo que suscitaron la posibilidad de efectos sobre la fertilidad.¹⁶³¹ Una quinta parte de los endocrinólogos pediátricos describieron el uso de estrógenos para el tratamiento de la estatura elevada en 1999,¹⁶³² porcentaje que probablemente esté disminuyendo. En los hombres, se han usado andrógenos para acelerar la maduración esquelética mediante su aromatización en estrógenos, pero la virilización es rápida.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible online en ExpertConsult.com.

26

Fisiología y trastornos de la pubertad

DENNIS M. STYNE

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Pubertad y evolución, [1023](#)

Orígenes fetales de la enfermedad adulta, [1024](#)

Determinantes de la edad de la pubertad y menarquia, [1025](#)

Caracteres sexuales secundarios y cambios físicos de la pubertad, [1032](#)

Sistema nervioso central: anatomía, función, psicología y ritmo electroencefalográfico en la pubertad, [1047](#)

Cambios hormonales y metabólicos en la pubertad, [1051](#)

Sistema nervioso central y pubertad, [1059](#)

Andrógenos suprarrenales y adrenarquia, [1079](#)

Trastornos de la pubertad, [1082](#)

PUNTOS CLAVE

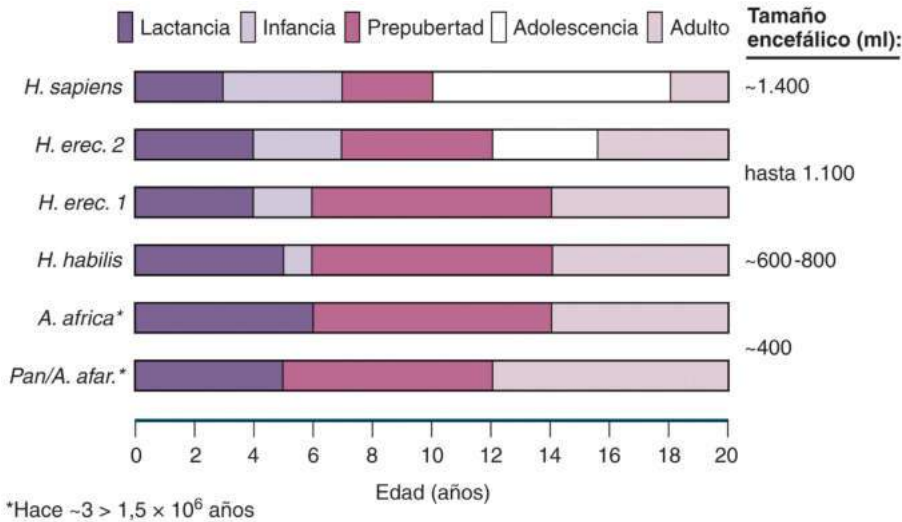
- La pubertad no es un acontecimiento único sino una fase en la línea continua del desarrollo de la función gonadal y la ontogenia del sistema hipotalámico-hipofisario-gonadal desde el feto hasta la maduración sexual completa y fertilidad.
- Durante la pubertad aparecen los caracteres sexuales secundarios y se produce el brote de crecimiento puberal, resultante en el llamativo dimorfismo sexual de los individuos maduros; se alcanza la fertilidad y tienen lugar efectos psicológicos intensos.
- La gonadarquia, o despertar de la secreción de esteroides sexuales gonadales, y adrenarquia, o despertar de la secreción suprarrenal de andrógenos, son procesos distintos que deben evaluarse individualmente, ya que la relación cronológica habitual entre ambos puede variar considerablemente según las personas.
- La edad de inicio de la telarquia, o desarrollo de los senos, ha disminuido en las últimas décadas de acuerdo con datos internacionales; la epidemia de obesidad podría ser uno de los factores responsables de esta tendencia secular hacia un desarrollo femenino más temprano, aunque se sospechan otros factores.
- El descubrimiento de nuevos genes implicados en la regulación del control hipotalámico del desarrollo puberal amplía enormemente nuestro conocimiento de las causas de la pubertad precoz y retrasada, pero los complejos mecanismos que ponen en marcha el desarrollo puberal normal a una edad determinada siguen siendo desconocidos en su mayor parte.
- La evaluación de la pubertad en niños y adolescentes debe contar con el uso de análisis altamente específicos y sensibles con valores de referencia pediátricos; los esteroides sexuales tienen que medirse con métodos de cromatografía líquida de alto rendimiento y espectroscopia de masas en tándem (HPLC-MS/MS) a menos que se abogue por extracciones laboriosas e inmunoanálisis manuales.
- El notable éxito en el tratamiento de las neoplasias infantiles ha conducido a efectos secundarios sobre el desarrollo puberal, adelantando o retrasando la edad de inicio de la pubertad y con frecuencia alterando la fertilidad posterior.

La pubertad no es un acontecimiento único *de novo*, sino una fase en la línea continua del desarrollo de la función gonadal y la ontogenia del sistema hipotalámico-hipofisario-gonadal desde el feto a la plena maduración sexual y fertilidad. Durante la pubertad aparecen los caracteres sexuales secundarios y tiene lugar el brote de crecimiento puberal, lo que da lugar al llamativo dimorfismo sexual de los individuos maduros; se alcanza la fertilidad.¹ Estos cambios proceden de la estimulación de las gónadas por las gonadotropinas hipofisarias y por un aumento posterior en la producción de esteroides gonadales. El término *pubertad* se utiliza de forma característica para aludir a los cambios físicos y endocrinos propios de este período, mientras que *adolescente* suele referirse a los profundos cambios fisiológicos que tienen lugar durante este tiempo.

Pubertad y evolución

Los seres humanos hemos evolucionado hasta ser los de mayor éxito de reproducción de los mamíferos, y muchos antropólogos han atribuido este

éxito al patrón prolongado de crecimiento y desarrollo de las personas y a la demora hasta alcanzar la madurez sexual plena.² El esquema humano de crecimiento supone una fase de infancia y otra puberal que incluye un brote de crecimiento puberal ([fig. 26.1](#)). Ni siquiera nuestros parientes biológicos más próximos, los chimpancés, que maduran el doble de rápido que los humanos, muestran inequívocamente estas dos fases, incluido el exclusivo brote de crecimiento puberal humano.³ El aprendizaje y la práctica de conductas adultas relacionadas con el sexo y la crianza de los hijos, y especialmente la provisión de alimentos a los hijos (no solo de lactantes), exclusivos de los humanos, se considera una parte esencial del éxito de nuestra especie: «la construcción de un cuerpo mejor y más sano y el desarrollo de una mayor resiliencia biológica, conductual y cultural antes de la madurez sexual que conduce a una mejor salud adulta, forma física y longevidad».² La fabricación de herramientas precedió al desarrollo evolutivo de la adolescencia, lo que indica que la evolución y utilidad de la niñez y adolescencia humanas y este patrón exclusivo de crecimiento y desarrollo han sido importantes en el éxito reproductivo de los humanos.



• **Figura 26.1** Evolución del patrón humano de crecimiento posnatal y desarrollo durante los primeros 20 años de vida. Los ejemplos incluyen: *A. afar.* *Australopithecus afarensis*, un «chimpancé bípedo»; *A. africa*, *Australopithecus africanus*; *H. habilis*, *Homo habilis*, el fabricante de herramientas; *H. erectus 1*, primer *Homo erectus*; *H. erectus 2*, *Homo erectus* tardío; *H. sapiens*, *Homo sapiens*. Los primeros especímenes australopithecos homínidos de Sudáfrica se remontan a aproximadamente hace 3-1,5 millones de años. *A. afarensis*, aunque se trata de un homínido (familia de todas las especies humanas), conservaba muchas características anatómicas de las especies no homínidas, como tamaño encefálico adulto de unos 400 ml, comparado con *H. habilis* (650-800 ml), el primer *H. erectus* (850-900 ml), *H. erectus tardío* (hasta 1.100 ml) y *H. sapiens* moderno (en torno a 1.400 ml). La lactancia es el período en que la leche materna es la única fuente de nutrición o la más importante, y en sociedades preindustrializadas termina alrededor de los 36 meses. La infancia es el período tras el destete, cuando el niño depende de otros para conseguir alimentos y protección; este período finaliza cuando el crecimiento en peso del encéfalo está casi completo, en torno a los 7 años de edad. La prepubertad se define como la etapa en la que los individuos ya no dependen de sus padres para sobrevivir. El estadio adolescente, que comienza con el inicio de la pubertad, termina cuando se alcanza la talla adulta (Moggi-Cecchi; Conroy y Kuykendall). El patrón de *A. afarensis* no es diferente del patrón del chimpancé (*Pan troglodytes*). Obsérvense la aparición por primera vez del estadio de infancia en *H. habilis* (que surgió hace aproximadamente dos millones de años) y la primera aparición del adolescente en *H. erectus 2* (hace unos 500.000 años); *H. sapiens* surgió hace 120.000-150.000 años, aproximadamente. (Modificado de Bogin B. Growth and development: recent evolutionary and biocultural research. In: Boaz NT, Wolfe LD, eds. *Biological Anthropology: The State of the Science*. Bend, OR: International Institute for Human Evolutionary Research; 1995:49-70. Datos adicionales tomados de Moggi-Cecchi J. Questions of growth. *Nature*. 2001;414:595-597; Conroy GC, Kuykendall K. Paleopediatrics: or when did human infants really become human? *Am J Phys Anthropol*. 1995;98:121-131.)

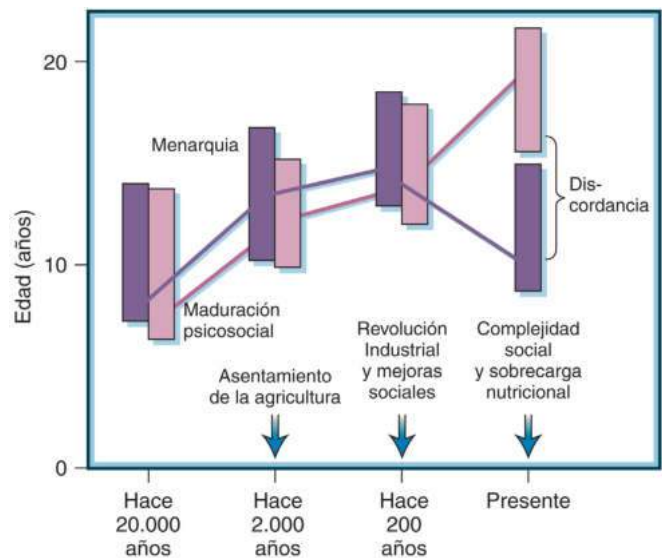
En el mundo desarrollado, la madurez reproductiva tiene lugar años antes de la maduración psicosocial, lo que causa una discordancia entre las fases biológicas y las expectativas y roles psicosociales (fig. 26.2).⁴ En otras épocas, como en los períodos neolítico, griego o romano, no se producía esa discordancia, porque la menarquia aparecía a una edad próxima a los años de madurez reproductiva.

Con el aumento de la población, la llegada de la agricultura y el crecimiento de ciudades y posteriormente núcleos urbanos, la menarquia sucedía más tarde, y la complejidad de la vida llevaba a una demora en la consecución de rol adulto en la sociedad. En la Gran Bretaña romana, hace 2.000 años, el crecimiento adolescente como indicación de la pubertad se producía a edades similares a las actuales, pero la pubertad evolucionaba a un ritmo más lento, para llegar finalmente, al parecer, a alcanzar más tarde la madurez reproductora.⁵

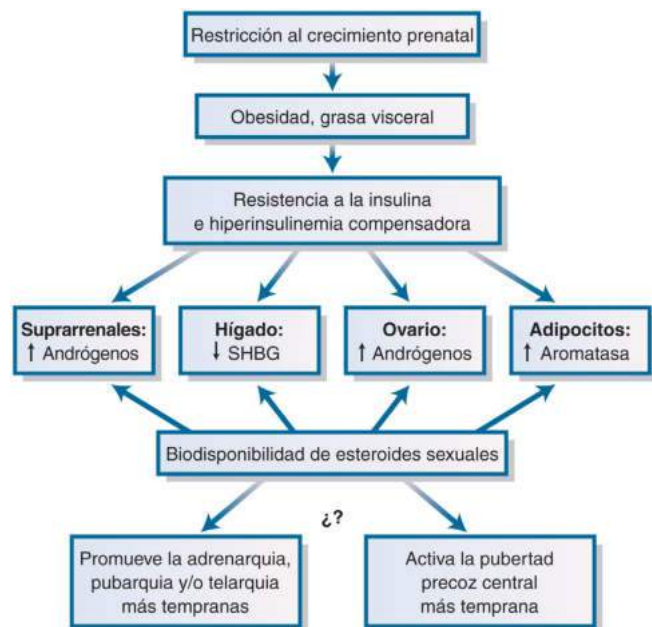
En los tiempos modernos la edad de la menarquia ha disminuido, pero la edad socialmente adulta aún es más tardía, causando una discrepancia que probablemente nunca ha sucedido en la historia humana. El estudio de la evolución humana aumenta nuestro conocimiento de muchos problemas médicos modernos, además de la pubertad, por lo que la disciplina de biología evolutiva se recomienda actualmente como curso premédico obligatorio por parte de la American Association of Medical Colleges.^{6,7}

Orígenes fetales de la enfermedad adulta

Las anomalías del crecimiento fetal y neonatal tienen efectos muy duraderos. Como se observa en los estudios longitudinales, un peso



• **Figura 26.2** Relación entre el intervalo probable de edades de la menarquia (*morado*) y consecución de la madurez psicosocial (*rosa*) desde hace 20.000 años al momento actual. La discordancia en el tiempo entre estos dos procesos es un fenómeno nuevo. (Tomado de Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development, and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17:7-12.)



• **Figura 26.3** Vías endocrinas propuestas que relacionan la obesidad infantil y la resistencia a la insulina con el inicio de la pubertad y la maduración precoces. La obesidad infantil y la predisposición a la adiposidad visceral tras la restricción al crecimiento intrauterino llevan a la resistencia a la insulina y a la hiperinsulinemia periférica. La insulina actúa sobre distintos órganos, como las glándulas suprarrenales, el hígado, los ovarios, y los adipocitos, incrementando la biodisponibilidad de esteroides sexuales. Las concentraciones elevadas de esteroides sexuales circulantes y tisulares en los niños prepuberales obesos solo pueden tener efectos locales ligeros o activar la pubertad hipotalámico-hipofisaria precoz y la maduración reproductiva temprana. SHBG, globulina de unión a las hormonas sexuales. (Tomado de Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20:237–242.)

bajo al nacer seguido de una rápida ganancia de peso en la lactancia (es decir, crecimiento compensador) conduce a una talla alta en la infancia y desarrollo puberal temprano. Una mala nutrición prenatal y un tamaño pequeño para su edad gestacional (PEG) tienden a adelantar la edad de la pubertad en las niñas y la edad de la adrenarquia;^{8–10} un efecto secundario de la nutrición posnatal aumentada, que a menudo da lugar a sobrepeso o a obesidad, también reduce la edad de la pubertad. La **figura 26.3** describe la relación entre exceso de tejido adiposo y pubertad precoz. Un estudio prospectivo demostró que un cociente de peso al nacer esperado más bajo (cociente entre el peso al nacer observado con la mediana del peso al nacer apropiado según la edad materna, peso, talla, paridad, sexo del recién nacido y edad gestacional) y un índice de masa corporal (IMC) más alto a los 8 años conducía a una edad menor de la menarquia.¹¹ Las niñas más largas y con menor peso al nacer que tienen posteriormente IMC mayores a los 8 años tienden a presentar antes la menarquia.¹² Un aumento de peso rápido en el período del segundo al noveno mes, pero no después, se correlacionaba con un IMC más alto a los 10 años y menarquia más temprana en un estudio longitudinal.¹³ Por otra parte, un mayor peso al nacer está relacionado con una edad más tardía de la menarquia, a juzgar por los datos obtenidos de varios países.¹⁴ Los lactantes grandes para su edad gestacional (GEG) suelen tener a una edad más temprana el inicio del brote de crecimiento adolescente.¹⁵ Muchos estudios internacionales encuentran una relación entre bajo peso al nacer o crecimiento compensador y enfermedades crónicas en la etapa adulta; este fenómeno, la hipótesis de Barker, se encuentra en una amplia variedad de poblaciones.¹⁶

El peso al nacer y la tasa de crecimiento posnatal, no la prematuridad exclusivamente, se relacionan inversamente con el riesgo de

mortalidad cardiovascular y la prevalencia de síndrome de resistencia a la insulina (síndrome metabólico o síndrome X), compuesto por hipertensión, tolerancia a la glucosa alterada y concentraciones de triglicéridos elevadas, entre una lista creciente de hallazgos. Este trastorno se atribuye a la programación metabólica fetal y neonatal, por la que los ajustes precoces destinados a facilitar la supervivencia en circunstancias intrauterinas difíciles allanaron el camino a trastornos posteriores. La resistencia a la insulina, que quizá sea la base de la mayoría de esas complicaciones o tal vez constituya solo una característica del síndrome, podría impedir el uso de nutrientes en los músculos, dejándolos disponibles para el encéfalo. Es posible que este mecanismo minimice el daño al sistema nervioso central (SNC) del feto durante períodos de malnutrición.

Determinantes de la edad de la pubertad y menarquia

Aunque los registros históricos muestran que la pubertad tiene lugar a una edad más temprana hoy en día, la mayor parte de los indicios provienen de descripciones de la edad de la menarquia (**tabla 26.1**).^{17,18} La edad de la menarquia se retrasa unos años tras el primer signo de desarrollo en las niñas, y los estudios modernos presentan coeficientes de correlación de tan solo 0,37 años entre edad de la menarquia y edad de inicio de la pubertad, lo que apunta a factores exclusivos y similares que ejercen efectos en estas edades.¹⁹ Los cambios en el estado socioeconómico y de salud de las regiones donde se recogieron los datos en distintas décadas añaden complejidad a la interpretación de los datos nacionales modernos.

La edad de la menarquia se determina de varias maneras. La edad recordada de la menarquia se considera precisa en el año siguiente (en el 90% de los casos) hasta 30 años después de haberse producido.²⁰ Los registros contemporáneos se realizan con el método probit pidiendo una respuesta de «sí» o «no» a la pregunta: «¿Tienes la menstruación?». No obstante, los resultados están sujetos a presiones de la cultura y el grupo socioeconómico en cuestión.²¹

La exploración física con palpación de las gónadas o mamas por parte de observadores formados es el método más preciso para evaluar el desarrollo puberal. La detección del inicio de un desarrollo mamario de estadio 2 en una niña con sobrepeso mediante la exploración física puede resultar difícil incluso para un observador formado (aunque el estadio 3 suele ser obvio). La observación visual del estadio de desarrollo en persona (no en fotografías) está un escalón por debajo de la exploración física y palpación; son posibles los errores en la evaluación de tejido mamario en niñas obesas o la fase del agrandamiento testicular en niños. La observación visual por parte de múltiples observadores fue el método usado en la Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (y en la National Health Examination Survey [NHAES], realizada más de 20 años antes), y la observación visual está sujeta a la variación interobservador. En un estudio de la Pediatric Research in the Office Setting (PROS), una red promovida por la American Academy of Pediatrics, pediatras, profesionales de enfermería o asistentes médicos especialmente formados en 225 consultas utilizaron la palpación en el 30% de la población del estudio y la inspección visual en todos los miembros de una muestra apropiada de 17.070 niñas de todo EE. UU.²²

La disponibilidad de solo un número limitado de personal formado para la exploración o el rechazo de los individuos de exploraciones incómodas en ocasiones lleva a usar medidas sustitutivas. Las fotografías o dibujos del desarrollo puberal permiten que sea la propia persona o los progenitores quienes señalen el progreso puberal, pero las correlaciones oscilan enormemente, de 0,48 a 0,91, comparadas con la observación visual o exploraciones por parte de médicos.²³ Las respuestas de la autoevaluación pueden estar influidas por el deseo de la persona de adecuarse a su percepción del desarrollo normal y quizás sean menos precisas en ciertos grupos étnicos que en otros, de forma

TABLA 26.1 Comparación de las edades de la menarquia en varios estudios

Estudio	Año	Plan	Evaluación	n	EDAD EN LA MENARQUIA (AÑOS)				Observaciones
					Global	B	A	M	
Britain	1969	Long.	Probit	192 (B)		13,5			
NHES III	1963-1970	Transv.	Recuerdo	3272		Nacidas 1940-1960: 12,8	12,52		
						Nacidas 1890-1910: 13,5			
NHANES III	1988-1994	Transv.	Sí/No Probit	330 (B) 419 (A) 419 (M)		12,7	12,3	12,5	Edad men. afroamericanas < blancas
NHANES III	1988-1994	Transv.	Sí/No	2.510	12,43				Edad men. afroamericanas < blancas
			Probit	710 (B) 917 (A) 883 (M)		12,6	12,06	12,3	
PROS	1992-1993	Transv.	Statu quo Probit	17.077 (B) 1.638 (A)		12,9	12,16		Edad men. afroamericanas < blancas
NHLB Growth	1987-1997	Long.	Recuerdo	1.092 (B) 1.164 (A)		12,7	12,1		Edad men. afroamericanas < blancas IMC inversamente proporcional a edad men.
Bogalusa	1973-1974	Transv.		5.552		12,7	12,9		
	1992-1994	Transv.				12,5	12,1		
	1973-1994	Long.		2.508		12,6	12,3		Edad men. afroamericanas < blancas IMC inversamente proporcional a edad men.
NHES	1963-1970	Statu quo	Sí/No Statu quo	3.272	12,75	12,8	12,48		
	1988-1994	Statu quo	Mediana Sí/No	1.414	12,54	12,6	12,14		Edad men. NHANES III < NHES Diferencia creciente en edad men. blancas-afroamericanas IMC inversamente proporcional a edad men.

A, afroamericanas; B, blancas; IMC, índice de masa corporal; long., longitudinal; M, estadounidenses mexicanas; men., menarquia; NHANES, National Health and Nutrition Examination Surveys; NHES, National Health Examination Survey; NHLB Growth, National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study; PROS, Pediatric Research in Office Settings; transv., transversal.

Tomado de Styne DM. Puberty, obesity and ethnicity. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15:472-478.

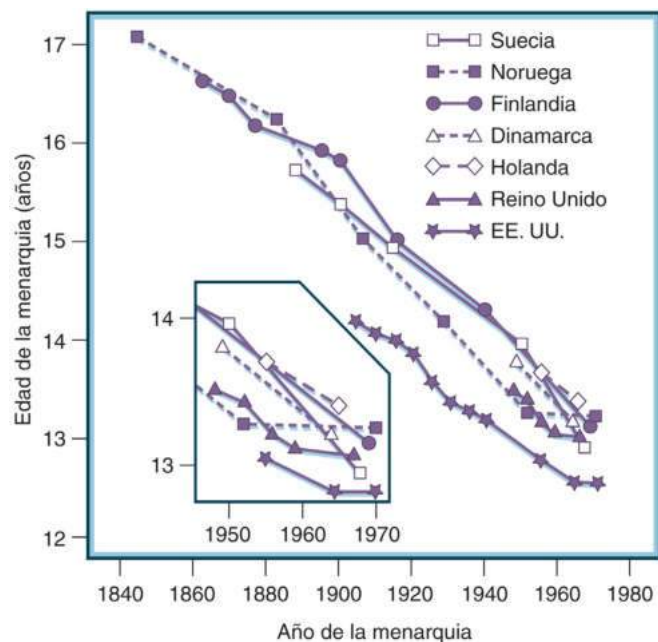
similar a la edad de menarquia referida. Es posible que las niñas obesas sobrestimen su estadio de desarrollo mamario y los niños hagan lo mismo con el vello púbico. Las personas con dificultades de aprendizaje, enfermedades crónicas (p. ej., fibrosis quística, enfermedad de Crohn) o trastornos psicológicos (p. ej., anorexia nerviosa) pueden ser menos precisas a la hora de determinar el estadio puberal.²⁴ La descripción por la propia persona está relacionada con los valores de testosterona en niños y niñas y se considera lo suficientemente exacta si no es necesaria la precisión.²⁵ A pesar de todas sus dificultades, la exploración física sigue siendo el mejor método para evaluar con exactitud el desarrollo puberal, si bien la declaración propia o de los

padres probablemente sirve para determinar la prepubertad a partir de la pubertad.^{26,27}

Tendencia secular en la pubertad y la menarquia

La revisión de los escritos clásicos nos aporta una cierta visión sobre los cambios producidos en la edad de la pubertad y la menarquia con el paso del tiempo, aunque muchos de los datos se obtienen de inferencias.^{28,29}

Se estima que durante el Paleolítico y el Neolítico la menarquia se producía entre los 7 y los 13 años, igual o anterior a la media



• **Figura 26.4** Los cambios en la edad de la menarquia entre 1840 y 1978 ilustran el adelanto de la edad de la menarquia en Europa Occidental y EE. UU. desde 1840 y la ralentización de esta tendencia desde 1965 aproximadamente. (Modificado de Tanner M, Eveleth PB. Variability between populations in growth and development at puberty. In: Berenberg SR, ed. *Puberty, Biologic and Psychosocial Components*. Leiden, The Netherlands: H.E. Stenfort Kroese; 1975:256–273.)

actual. Se ha postulado que una menarquia más temprana favorece la reproducción ante la perspectiva de una muerte temprana. Los textos conservados de la historia griega, romana e india señalan una edad de la menarquia de 12 a 14 años, con una edad similar para la eyaculación en los chicos. Las crónicas de la Europa medieval apuntan a una menarquia a los 12-15 años. Hasta el siglo xx, la edad de la menarquia parece haber aumentado hasta los 14-16 años.

Países desarrollados

La media de edad de la menarquia en los países europeos industrializados ha disminuido en 2-3 meses por década durante los últimos 150 años; en EE. UU. la reducción ha sido de aproximadamente 2-3 meses por década en el último siglo^{17,30} (fig. 26.4). No obstante, esta tendencia secular se ralentizó en países desarrollados, como EE. UU., Australia y Europa Occidental, entre aproximadamente 1940 y 1970, presumiblemente debido a la mejora del estatus socioeconómico, mejor salud y las ventajas de la urbanización. El intervalo de edades de menarquia es relativamente pequeño en el pudiente mundo desarrollado, en el que las clases socioeconómicas más bajas no tienen una mayor carga de enfermedad o malnutrición. Las enfermedades crónicas elevaban previamente la edad de la menarquia, y el retraso de esta sigue estando asociado con trastornos graves (p. ej., celiaquía, asma) sin el tratamiento adecuado. La desviación estándar de la media de edad de la menarquia también ha disminuido, lo que apunta a un número menor de niñas con maduración muy tardía, como las que podrían encontrarse en poblaciones muy desfavorecidas.³¹ Entresacar los distintos factores implicados en posibles tendencias seculares más sutiles precisará más estudios a largo plazo y nuevos enfoques metodológicos en áreas donde la nutrición y la salud son óptimas o casi óptimas.³² Hay que destacar que se ha descrito una tendencia secular inversa en ciertas áreas de Europa, con una edad más tardía de la menarquia. Esta se ha atribuido a un resurgimiento del estrés físico y psicológico, como el observado en otras épocas (p. ej., Segunda Guerra Mundial).³²

Hay datos transversales y longitudinales de finales del siglo xx que demuestran la reaparición de una tendencia secular en EE. UU., con influencias étnicas incluidas.^{33,34} La mediana de edad de la menarquia en EE. UU. era de 12,8 años, según el National Health Education Study del National Center for Health Statistics de EE.UU. de 1973, y los datos de la NHANES III (1988-1994) indican que la mediana de la edad en ese momento era de 12,43 años, 0,37 años menos que en 1973.³⁵ Durante un período de 20 años en el Bogalusa Heart Study, la mediana de la edad de menarquia disminuyó en aproximadamente 9,5 meses en niñas afroamericanas, comparada con 2 meses en niñas blancas,³⁶ lo que conduce a una diferencia de 4 meses. Entre los 5 y 9 años de edad, las niñas afroamericanas del estudio de Bogalusa tenían una talla más alta y más peso, factores predictivos de menarquia antes de los 11 años. Las niñas afroamericanas presentan un desarrollo sexual secundario adelantado comparado con las estadounidenses blancas de la misma edad en los tres primeros estadios de la pubertad, y su edad ósea está también adelantada; esto podría relacionarse con la mayor prevalencia de obesidad en niñas afroamericanas y una influencia genética específica de etnia.³⁷⁻³⁹

La obesidad se define como IMC (calculado con el peso en kilogramos dividido por la altura –en metros– al cuadrado) igual o por encima del percentil 95 para la edad; el sobrepeso queda definido por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) como IMC igual o mayor del percentil 85 para la edad. Muchos estudios han descrito el efecto de la epidemia de obesidad y sobrepeso infantil sobre la edad de la menarquia.^{40,41} La mayoría de los estudios transversales y longitudinales encontraron una relación inversa entre la edad de la menarquia u otros estadios de la pubertad y el IMC o los demás reflejos de la adiposidad.^{42,43} Si la población en la década de los setenta hubiera tenido el mismo intervalo de valores de IMC que se detectó en la década de los noventa, la edad proyectada de la menarquia habría sido la misma en la década de los setenta que 20 años después.⁴⁴ Las niñas tenían una prevalencia mayor de obesidad o sobrepeso entre los 8 y 10 años de edad si estaban en la pubertad o tenían un desarrollo mamario avanzado.⁴⁵ Un estudio de la edad al inicio de la pubertad en niños estadounidenses de varios grupos étnicos indicó que la edad de inicio se adelantaba entre 6 meses y 2 años según el indicador y grupo étnico.⁴⁶ Excepto una demora en el desarrollo puberal con IMC inferiores a 15%, en esos niños no había efectos del sobrepeso o la obesidad como los encontrados en niñas de otros estudios.

Los estudios longitudinales son escasos en EE. UU. pero muy importantes para evaluar las tendencias seculares. El estudio longitudinal Growth and Health Study del National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) siguió a 1.266 niñas blancas y 1.313 afroamericanas desde los 9 o 10 años de edad durante 10 o más años. Una descripción reciente de una muestra de 1.239 niñas del estudio observó que el 10,4% de las blancas, el 23,4% de las afroamericanas no hispanas y el 14,9% de las hispanas habían alcanzado el estadio mamario 2 a los 7 años; el 18,3%, el 42,9% y el 30,9% respectivamente lo alcanzan el estado 2 mamario a los 8 años, a edades menores si se comparan con los datos de hace 10-30 años. En una muestra de 1.155 niñas, la media de edad de la menarquia de las blancas era de 12,7 años, y de las afroamericanas, de 12,1 años; se encontró una relación directa entre peso e IMC y edad de la menarquia.³⁸ De estas niñas, el 51,6% empezó la pubertad con solo una manifestación. Las que presentaban primero desarrollo de las mamas (es decir, patrón de telarquia) en vez de la aparición de vello púbico (patrón de adrenarquia) tenían antes la menarquia (12,6 frente a 13,1 años); esto se asociaba con IMC y peso corporal mayores, que no se cumplía en las niñas que manifestaban el patrón de adrenarquia.⁴⁷ Estos hallazgos respaldan el análisis de la NHANES III, en el que las niñas con desarrollo mamario más precoz tenían valores más altos de IMC en el momento de la menarquia que aquellas en las que primero se produjo la adrenarquia.⁴⁸

Las niñas afroamericanas del National Longitudinal Study of Adolescent Health (Add Health) tenían una probabilidad 1,55 veces

mayor que las blancas de presentar la menarquia antes de los 11 años⁴⁹ y las estadounidenses mexicanas, 1,76 veces. Las asiáticas tenían 1,65 veces más probabilidad que las blancas de desarrollarse después de los 14 años. Las que presentaron una menarquia precoz tenían el doble de probabilidades de sufrir sobrepeso; las niñas afroamericanas tenían un riesgo 2,57 veces mayor de sobrepeso si habían presentado la menarquia antes de cumplir 11 años. En las afroamericanas con menarquia precoz, el 57,5% tenía un IMC superior al percentil 85, y 32,2%, por encima del percentil 95. Un estudio longitudinal de 180 niñas indicó un desarrollo puberal más precoz es estos casos: entre los 5 y los 9 años con mayor porcentaje de grasa a los 5 años; las que tenían un porcentaje más alto de grasa corporal, percentil de IMC más alto o mayor circunferencia de la cintura a los 7 años; aquellas con incrementos mayores en el porcentaje de grasa corporal de los 5 a los 9 años; y las niñas con incrementos mayores en la circunferencia de la cintura de los 7 a los 9 años.⁵⁰

En los últimos 40 años la edad de la menarquia de las participantes blancas del Fels Longitudinal Study ha permanecido estable aunque el IMC haya aumentado, sin relaciones entre ambos. Las personas con menarquia precoz tenían una tendencia a aumentar su IMC después de esta,⁵¹ lo que sugiere que un mayor peso parece ser la consecuencia en vez del determinante de la edad de la menarquia, y que las variaciones seculares en el IMC y la media de edad de la ella podrían ser fenómenos independientes. Había un aumento del IMC, circunferencia de la cintura y de la cadera, y concentraciones séricas de hormona luteinizante (LH), androstenodiona, testosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) en los años inmediatamente posteriores a la menarquia en un estudio longitudinal de menor duración.⁵²

Los datos internacionales hablan a favor de los efectos del IMC sobre la pubertad, pero el inicio más precoz del crecimiento puberal y una talla alta en la infancia no conducen a mayor talla adulta.⁵³ Las niñas estudiadas longitudinalmente en Dinamarca mostraron un desarrollo mamario más precoz (edad media estimada: 9,86 años comparada con 10,88 años) y menarquia anterior (13,42 frente a 13,13 años) en 2006 que en 1991, que no podía explicarse por el IMC ni tampoco por una diferencia en las cifras de gonadotropinas, lo que indica que estaban operando otros factores.⁵⁴

Países en desarrollo

La interacción de condiciones socioeconómicas, nutrición, gasto de energía, estados de salud y pubertad resulta especialmente importante en las partes del mundo en las que la nutrición es subóptima; allí donde se encuentran las mejoras más rápidas, como Oaxaca, Groenlandia, o Corea del Sur, la edad de la menarquia desciende con más velocidad. Donde el estándar de vida no cambia, la edad de la menarquia es más estable. En Sudamérica y África algunos niños rurales se desarrollan mejor y tienen una pubertad más temprana y talla mayor que los niños urbanos, lo que pone de manifiesto una tendencia a las condiciones nutricionales y de salud adversas en los centros urbanos superpoblados. Las niñas malnutridas llegan más tarde a la menarquia en todo el mundo.⁵⁵

Globalmente, estas descripciones indican que las poblaciones presentes en las condiciones más difíciles cuyo estatus socioeconómico mejora demuestran un descenso mayor en la edad de la menarquia. Una vez alcanzado un estado nutricional o de salud mínimos, los efectos del estatus socioeconómico sobre la edad de la menarquia se minimizan o eliminan, pero un mayor IMC puede reducir aún más la edad de la menarquia. Sin embargo, existen otros factores, aparentemente ambientales, que, según se postula, influyen en la edad de la telarquia, aunque tal vez no tengan demasiado efecto en la edad de la menarquia.

Factores que afectan a la edad de la pubertad y menarquia

La composición de la dieta y el número de calorías que incluye podrían relacionarse con la menarquia.⁵⁶ Los estudios prospectivos y longitudi-

nales del Harvard Longitudinal Studies of Child Health and Development encontraron que las niñas tenían antes la menarquia si eran más altas y consumían más proteínas de origen animal y menos proteínas de origen vegetal incluso a los 3-5 años de edad, y que presentaban una velocidad de crecimiento máximo más precoz si su ingesta dietética de grasa era mayor a los 1-2 años e incluían más proteínas animales a los 6-8 años. La velocidad de la talla máxima (VTM) aumentaba, controlando según el tamaño corporal, si se consumían más calorías y proteínas animales 2 años antes del crecimiento máximo. La correlación entre mayor ingesta de proteínas animales y menor edad de la menarquia se confirmó en Alemania y Gran Bretaña.^{57,58} En una comparación de 46 países seguía cumpliéndose la relación positiva entre ingesta elevada de fibra y edad de la menarquia;⁵⁹ un estudio longitudinal puso de manifiesto un inicio más tardío de la pubertad y VTM en niñas con ingestas más altas de isoflavonas, lo que apunta a un riesgo menor de cáncer de mama con una dieta prepuberal rica en fibra.⁶⁰ Por otra parte, la dieta vegetariana durante toda la vida no afecta a la edad de la menarquia,⁶¹ y una dieta baja en grasas en niñas prepuberales sanas de 8-10 años con aumento del colesterol ligado a las proteínas de baja densidad (LDL) no producía diferencias en la edad de la menarquia ni progreso de la pubertad.⁶² El consumo de fitoestrógenos (flavonol, no así el lignano) retrasa el desarrollo mamario, especialmente en niñas con cifras más bajas de IMC.^{63,64}

Otra influencia de la edad de la menarquia es el entorno materno. La macrosomía debida a obesidad o diabetes materna se asocia con un IMC más alto en la infancia, lo que en sí mismo está relacionado con una pubertad y menarquia más precoces. Un aumento de peso mayor o menor en la gestación reduce del mismo modo la edad de la menarquia, según los datos del Nurses' Health Study II.⁶⁵ Las madres que fuman muchos cigarrillos, no así marihuana, conducen a pubertad más precoz en los hijos varones, no en las mujeres.⁶⁶ El consumo de té materno, no el de café, se asoció a una edad de menarquia y pubertad más tardía en sus hijas. Las hijas de madres que se mantuvieron más activas físicamente durante la gestación tuvieron un retraso modesto de la menarquia.⁶⁷

Estrés y pubertad

Las teorías de la historia de la vida que intentan explicar las influencias sobre la edad de la pubertad se ocupan de la energía, supresión del estrés, aceleración psicosocial, inversión paterna y desarrollo infantil: todos ellos podrían tener distintos efectos sobre la temporalidad y progresión del desarrollo puberal.⁶⁸ Este enfoque reconoce el hecho de que la evolución optimiza la asignación de recursos limitados para maximizar el estado de forma y permitir el éxito reproductivo.⁶⁹

Se ha descrito que el estrés aumenta y disminuye la edad de la menarquia. La ausencia de padre o una educación parental menor aumenta la probabilidad de menarquia temprana; no obstante, hay indicios de que la exposición a la psicopatología paterna que precede la ausencia del padre podría ser causal en esas situaciones.⁷⁰ La guerra aumenta la edad de cambio de la voz en los niños (p. ej., en el coro de Bach durante la Guerra de Sucesión de Austria en 1727-1749) y la edad de la menarquia aumentó en la II Guerra Mundial y en las hostilidades más recientes de la antigua Yugoslavia.⁷¹ El maltrato sexual se asocia con un inicio más precoz de la pubertad y una menarquia temprana, comparados con los de una población de control en un estudio nacional estadounidense de gran tamaño, aunque también es difícil eliminar el efecto de la disfunción familiar en esta situación.⁷² El maltrato infantil de varios tipos se asocia con retraso de la pubertad y menarquia en un gran estudio británico, y el maltrato sexual en esta cohorte se seguía tanto de menarquia precoz como de tardía.⁷³

Efectos genéticos sobre la pubertad y la menarquia

Sigue habiendo una diferencia en la edad en que se alcanzan los estadios de la pubertad en distintos países, incluso con estabilidad de los factores socioeconómicos; por ejemplo, los niños japoneses presentan

cambios en el tamaño testicular cerca de 1 año antes que los suizos.⁷⁴ Cuando los factores socioeconómicos y ambientales conducen a una nutrición, salud global y buen cuidado de los lactantes, el 60-80% de la determinación de la edad de inicio de la pubertad en niños normales parece deberse a causas genéticas.³¹

La importancia de los factores genéticos en el inicio de la pubertad queda ilustrada por la edad similar de la menarquia en miembros de una población étnica y en parejas padre-hijo y hermanos o gemelos.^{75,76} La correlación entre los patrones de madres e hijas debería ser teóricamente igual a la edad de la menarquía entre hermanas si solo operaran factores genéticos, pero como las correlaciones entre hermanas son más altas que las de madre-hija, las influencias ambientales deben constituir un efecto adicional más allá de los factores genéticos; se podría invocar la tendencia secular y los factores nutricionales.

La concordancia de edades de los estadios del desarrollo puberal y la menarquía es mayor entre gemelos monocigóticos que en dicigóticos, lo que respalda la influencia de los factores genéticos. Las gemelas monocigóticas criadas juntas tienen edades de la menarquía más parecidas que las separadas, y las dicigóticas criadas juntas son menos parecidas que ambos grupos de dicigóticas, lo que apunta a influencias ambientales sobre factores genéticos. Algunos estudios de gemelos indican que los factores genéticos aditivos explican el 96% de la varianza en la edad de la pubertad en las niñas y el 88% en la de los niños (aunque otras fuentes de EE. UU., Australia, Gran Bretaña, Finlandia y Noruega han encontrado que los efectos genéticos representan entre el 50 y 80% de la varianza), y el resto depende de influencias ambientales compartidas y no compartidas.^{77,78}

Un gran estudio con 180 gemelos, 132 monocigóticos y 48 dicigóticos, reveló un alto grado de heredabilidad de los valores de DHEAS y desarrollo adolescente, con una mayor estimación en gemelos monocigóticos.⁷⁹

Las técnicas de estudio de asociación del genoma completo (GWAS) abordan la complejísima cuestión del control genético de la pubertad y el crecimiento. Los alelos próximos a 6q21 (6%) en rs7759938 (*LIN28B*) se correlacionaban con pubertad más precoz y talla infantil prepuberal más baja, así como con la edad de la menarquía.^{80,81} Un metaanálisis de datos de GWAS de 17.510 mujeres mostró la señal más sólida relacionada con la edad de la menarquía $\times 10^{-9}$, donde los genes más próximos incluyen *TMEM38B*, *FKTN*, *FSD1L*, *TAL2* y *ZNF462*, y la siguiente señal más sólida próxima al gen *LIN28B* (rs7759938; $p = 7 \times 10^{-9}$), que también influye en la talla adulta y el riesgo de cáncer.⁸² Los estudios de miles de europeos ligaron un locus retrógrado al gen similar a la miocardina 2 (*MKL2*) ($p = 8,9 \times 10^{-9}$) con pubertad más temprana con crecimiento puberal reducido ($p = 4,6 \times 10^{-5}$) y talla adulta baja ($p = 7,5 \times 10^{-6}$) en hombres y mujeres.⁸³ Las variantes próximas a *MAPK3*, *PXMP3* y *VGLL3* relacionaban la talla prepuberal más alta con menarquía más precoz, y una variante próxima a *ADCY3-POMC* se asociaba con IMC mayor, crecimiento pubertad reducido y pubertad más temprana.⁸³

La hormona liberadora de gonadotropina de tipo I (GnRH-I) y sus receptores (GnRHR) solo se relacionan ligeramente con la edad de la menarquía.⁸⁴ *LEP1875* y los polimorfismos XbaI y PvuII del gen (*ESR1*) del receptor de estrógenos α ($ER\alpha$) y la edad materna al nacer (< 30 o > 30 años) se asociaban con la edad de la menarquía.^{85,86} Los alelos *CYP17* de alta actividad implicados en la formación de estrógenos, y los alelos *CYP1A2* y *CYP1B1* de alta actividad, cuyos productos metabolizan el estradiol, no se asocian con el estadio puberal,⁸⁷ mientras que las niñas *CYP3A4*1B/1B* de alta actividad tenían alelos de una edad más precoz de inicio de la pubertad normal. La variante rs10235235 de *CYP3* se asociaba con una reducción en el riesgo de cáncer de mama en mujeres que habían tenido la menarquía a los 15 años o después, pero no en aquellas cuya menarquía tuvo lugar antes de los 11 años.⁸⁸ Las niñas con repeticiones TAAAA más largas (> 8) en el gen de la globulina de unión a las hormonas sexuales (*SHBG*) tienen la menarquía a una edad más tardía que las que tienen menos repeticiones.⁸⁹ Un

GWAS mostró que las variantes genéticas comunes contribuyen a una pubertad temprana, no tardía, en las niñas, y, que en los chicos tienden a retrasar la pubertad y no a adelantarla. Se ha propuesto que esta realidad puede explicar por qué es más probable que la pubertad precoz en las chicas sea más idiopática que orgánica, mientras que en los chicos existe una probabilidad mayor de que sea constitucional.⁹⁰ Este estudio determinó también que la pubertad precoz, con independencia del IMC, se asociaba con mayores riesgos de cánceres de mama, ovario y endometrio en las mujeres.

Cáncer y edad de la pubertad

Se han publicado datos divergentes sobre la pubertad y el cáncer de próstata. El estudio anterior mostró un mayor riesgo de este cáncer en los hombres con pubertad precoz, lo cual se confirmó en un estudio de 2.927 casos de cáncer de próstata, que concluyó que un inicio tardío de la pubertad comporta un riesgo menor de esta neoplasia, sobre todo en sus tipos agresivos, y en otro estudio de 757 hombres.⁹¹ En cambio, se obtuvieron resultados en conflicto en un estudio de 1.088 casos de cáncer de próstata, que mostraron un aumento del riesgo del 6% por cada año de retraso en la pubertad, con un cociente de posibilidades (OR) de 1,35 si la pubertad empezaba después de los 15 años.⁹²

Existen también efectos genéticos sobre la edad de inicio del crecimiento testicular en los niños. En estudios con niños daneses y chilenos se observó un inicio más tardío de la pubertad cuando presentaban una alteración genética en la producción de hormona estimulante del folículo (FSH) β (*FSH β c.-211G > T*), que se acentuaba además con una variación genética en la sensibilidad al receptor de la FSH (*FSHR c.-29G > A*).⁹³ Se midió una varianza del 1,5 al 1,7% explicada por las modificaciones genéticas, en contraste con el efecto del IMC, que explicaba una varianza del 7,2% en los niños chilenos y del 17,2% en los daneses.

Otros factores

Se ha observado estacionalidad de la menarquía en una cohorte estadounidense de 3.000 estudiantes universitarias, las nacidas después de 1970 tenían una edad más temprana de la menarquía y un máximo de frecuencia más pronunciado en julio. Se ha propuesto que los factores contribuyentes de la estacionalidad de la menarquía son estrés y fotoperíodo.⁹⁴ En Perú, la pubertad comienza más tarde, y el desarrollo puberal dura más en altitudes elevadas que en las bajas, incluso con estados nutricionales similares. Hay un descenso de norte a sur en la edad de la menarquía en Europa²⁵ que puede resultar de factores ambientales o influencias genéticas.³¹

Trastornos concomitantes de la pubertad temprana

Muchos estudios internacionales muestran que una edad más temprana de la menarquía se asocia con más riesgo de desarrollar cáncer de mama en un factor de 1,05 (intervalo de confianza [IC] del 95% 1,044-1,057; $p < 0,0001$) por cada año menos de la menarquía.⁹⁵ El riesgo de cáncer de mama premenopáusico disminuye un 9% por cada año de retraso en la menarquía, y el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico se reduce en un 4%.⁹⁶ Esta tendencia en la cual un período más prolongado de función reproductora eleva el riesgo de cáncer de mama se debe más a una menarquía precoz que a una menopausia tardía y se ha encontrado también en otros estudios. En gemelas monocigóticas discordantes para la enfermedad, la que tenía cáncer recordaba que la pubertad sucedió antes, y en gemelas concordantes, la que tuvo la menarquía más precoz fue diagnosticada antes de cáncer de mama.⁹⁷ Las mujeres con cáncer de mama eran más altas y delgadas en la infancia y presentaron una mayor velocidad de la talla en las edades de 4 a 7 y de 11 a 15 años; un IMC más alto aumentaba este riesgo. Estas variables eran especialmente significativas en mujeres con menarquía temprana (edad $< 12,5$ años).⁹⁸ Notablemente, otro estudio de 117.415 mujeres encontró

que valores más altos de peso al nacer, talla a los 8 años, crecimiento máximo en una edad precoz, mayor estatura a los 14 años de edad e IMC bajo a los 14 años eran factores de riesgo independientes para el cáncer de mama, pero no tenía efecto sobre la edad de la menarquia.⁹⁹ Sin embargo, el aumento del peso corporal a los 8 años parecía reducir el riesgo de cáncer de mama, según otro estudio de 90 mujeres, en el 50% de los casos.¹⁰⁰

Hay indicios indirectos que relacionan la menarquia más precoz con mayor probabilidad de carcinoma hepatocelular. Por otra parte, una edad de menarquia más tardía (> 14 años) se asocia con un riesgo más alto de glioma o linfoma no hodgkiniano.^{101,102}

Los datos científicos del Fels Longitudinal Study de mujeres blancas pusieron de manifiesto que las niñas con edad de la menarquia autorreferida inferior a 11,9 años (clasificada como menarquia temprana; 23% de la muestra) tenían factores de riesgo cardiovascular adversos como presión arterial elevada e intolerancia a la glucosa no relacionados con la composición corporal.¹⁰³ Según un estudio con 461 mujeres del Bogalusa Heart Study, en las que tenían una edad de la menarquia por debajo de los 11 años se observó un aumento del grosor de la íntima media de la arteria carótida en comparación con las mujeres que tuvieron la menarquia después de los 11 años.¹⁰⁴

Tendencias del desarrollo puberal en EE. UU.

Límites del desarrollo puberal normal

La NHES de EE. UU. incorporó personas de 12 años de edad; aunque resulta útil para definir los límites superiores del desarrollo puberal normal, la encuesta no informa sobre los límites inferiores de la edad de inicio de la pubertad.^{37,105} Un estudio longitudinal (tablas 26.2 y 26.3) que incorporó niños y niñas blancos de 9,5 años resultó muy útil en la determinación de la media de edad a la que se alcanzan los estadios de la pubertad;¹⁰⁶ no obstante, comenzaba demasiado tarde para incluir niños normales que llegaban a la pubertad con menos edad. Dos estudios utilizaron los datos de la NHANES III. Uno encontró que el inicio del estadio 2 del desarrollo mamario en afroamericanas, estadounidenses mexicanas y blancas se producía a los 9,5, 9,8 y 10,3 años, respectivamente, y el estadio 2 del vello púbico, a los 9,5, 10,3 y 10,5 años, usando una muestra de 1.623 niñas.¹⁰⁷ El otro estudio señaló que las edades de inicio del estadio 2 del desarrollo mamario eran 9,5 años para las afroamericanas, 9,8 en el caso de las estadounidenses mexicanas, y 10,4 años para las estadounidenses blancas, mientras que el estadio 2 del vello púbico se iniciaba a los 10,4 años en las estadounidenses blancas, 9,4 en las afroamericanas y 10,6 para las estadounidenses mexicanas en una muestra de 2.145 niñas.¹⁰⁸

Como el estudio de la PROS comenzó a los 3 años de edad pero terminaba a los 12, excluyó a una proporción de niñas normales que empezaban la pubertad más tarde, aunque el método estadístico prohibit es capaz de estimar acontecimientos incluso cuando solo una porción de la población ha alcanzado ese acontecimiento.²² Este estudio fue criticado porque los individuos de la muestra de conveniencia no fueron equiparados según los múltiples factores considerados en un estudio nacional como la NHANES. La desviación estándar del estudio longitudinal descrito anteriormente era baja, 1 año o menos en la mayoría de los casos, mientras que el estudio transversal de la PROS tenía una desviación estándar mayor, de unos 2 años aproximadamente. Cualquier estudio sobre la pubertad demostrará un límite en la extensión del extremo superior de la edad de comienzo de la curva de la pubertad porque las personas con retraso constitucional de la pubertad (RCP) más grave casi nunca la inician espontáneamente después de los 18 años de edad. Es posible que exista una desviación de la edad normal al inicio de la pubertad hacia una diseminación más precoz de las edades.

Un estudio de la edad de los estadios puberales en niños de la NHANES reveló que en aquellos con cifras normales de IMC los signos

puberales aparecían antes de los 8 años de edad en menos del 5% de la población femenina blanca no hispana, aunque la telarquia tenía lugar antes de los 8 años en el 12-19% de las niñas afroamericanas no hispanas y estadounidenses mexicanas con IMC normal; el percentil 5 de la menarquia era 0,8 años menor para las afroamericanas no hispanas que en las blancas no hispanas.⁴³ Aunque la aparición de vello púbico se producía hasta en el 3% de las niñas de 8 años con valores de IMC normales en todas las etnias, sucedía significativamente antes en los grupos de minorías. Las niñas con los valores más altos de IMC tenían una prevalencia significativamente mayor de telarquia entre los 8 y 9,6 años, y pubarquia desde los 8 a 10,2 años, comparados con los de niñas con IMC normal. La menarquia era significativamente más probable que tuviera lugar en niñas de menor edad con cifras elevadas de IMC. En niños con IMC normal, el vello púbico aparecía en menos del 2% antes de los 10 años. Los autores del estudio concluyeron que el desarrollo puberal en niñas con valores normales de IMC antes de los 8 años de edad es prematuro. Estos datos respaldan otros análisis de la NHANES III, en los que las niñas con más peso tendían a presentar la telarquia antes que la pubarquia, y los niños con más peso tenían la pubarquia antes que la gonadarquia.⁴⁸

El estudio más reciente y grande multirracial y étnico de la edad al inicio de la pubertad en una muestra de conveniencia de 4.131 niños estadounidenses de 6 a 16 años de edad encontró que las edades medias para el inicio del desarrollo genital 2 de Tanner en niños blancos no hispanos era de 10,4 años, en afroamericanos, de 9,14 y en hispanos, de 10,04 años; y para el vello púbico en estadio 2 las edades fueron 11,45, 10,25 y 11,43 años, respectivamente. Las medias de edad en la consecución de un volumen testicular superior a 3 ml resultaron de 9,95 para los niños blancos, de 9,71 en los afroamericanos y de 9,63 para los hispanos; y superior a 4 ml, 11,46, 11,75 y 11,29, respectivamente.⁴⁶

El peso influye en el inicio de la pubertad de los chicos, pero no de forma lineal. Los que padecen sobrepeso tienen la pubertad antes que los de peso normal, y, en los niños obesos, la pubertad comienza más tarde.¹⁰⁹

Investigadores españoles demostraron que cuanto antes comenzaban la pubertad las niñas normales, mayor era la duración de la pubertad antes de la menarquia. En uno de esos estudios, las niñas que iniciaron la pubertad con 9, 10, 11, 12 y 13 años de edad tuvieron la menarquia 2,77, 2,27, 1,78, 1,44 y 0,65 años después, respectivamente, lo que pone de manifiesto una tendencia normalizadora que mantiene la edad de la menarquia relativamente estable en el grupo en su conjunto.¹¹⁰ Estos datos podrían indicar que el inicio más precoz de los primeros estadios de la pubertad quizás no ejerza efectos importantes sobre la edad de la menarquia. Esto contrasta con el apunte de una reducción en el tiempo necesario para pasar por la pubertad, desde el inicio hasta el final, en niños holandeses y suecos de ambos sexos.³¹

En conjunto, los datos muestran que las niñas afroamericanas se desarrollan antes que las blancas, independientemente de cuestiones socioeconómicas. Hay indicios de que los valores de IMC elevados en la infancia se asocian con maduración puberal más precoz, lo que podría explicar parte de las diferencias crecientes en la edad entre estos grupos étnicos. Es posible que los interruptores ambientales también participen. Aunque hay indicios de que la menarquia sucede antes, no es posible respaldar con estos datos una tendencia secular hacia la pubertad más temprana en niñas en ausencia de IMC aumentados debido a las distintas edades estudiadas y la ausencia de estudios comparables en las décadas anteriores.^{34,111}

EE. UU. carece de un estudio longitudinal, exhaustivo y de gran tamaño que comience a una edad suficientemente temprana como para incluir las personas más jóvenes con pubertad normal y dure lo necesario para hacer lo mismo con las más mayores, y que esté basado en la exploración física directa en vez de en la observación. Ese estudio debe estar equilibrado en cuanto a los grupos étnicos; los planificadores

TABLA 26.2 Estadística descriptiva de las edades de los estadios de madurez sexual en las mujeres

ESTADIOS DE LA MAMA				
Estadio	INICIO DEL ESTADIO		EDAD MEDIA DEL ESTADIO	
	Media	DE	Media	DE
Estadio 2				
Roche et al. (Ohio)	11,2	0,7	11,3	1,1
Hermans-Giddens et al. (EE. UU.)				
Afroamericanas	8,9	1,9		
Blancas	10	1,8		
Estadio 3				
Roche et al. (Ohio)	12	1	12,5	1,5
Hermans-Giddens et al. (EE. UU.)				
Afroamericanas	10,2	1,4		
Blancas	11,3	1,4		
Estadio 4				
Roche et al. (Ohio)	12,4	0,9		
VELLO PÚBLICO (TANNER)				
Estadio 2 de Tanner				
Roche et al. (Ohio)	11	0,5		
Hermans-Giddens et al. (EE. UU.)				
Afroamericanas	8,8	2		
Blancas	10,5	1,7		
Estadio 3 de Tanner				
Roche et al. (Ohio)	11,8	1		
Hermans-Giddens et al. (EE. UU.)				
Afroamericanas	10,4	1,6		
Blancas	11,5	1,2		
Estadio 4 de Tanner				
Roche et al. (Ohio)	12,4	0,8		
MENARQUIA				
Hermans-Giddens et al. (EE. UU.)				
Afroamericanas	12,2	1,2		
Blancas	12,9	1,2		
Porcentaje con menstruación	A los 11 años		A los 12 años	
Afroamericanas	27,9% ^a		62,1%	
Blancas	13,4% ^a		35,2%	
Aparición del vello axilar (estadio 2)				
Afroamericanas	10,1 ± 2			
Blancas	11,8 ± 1,9			

^aLas niñas afroamericanas inician la pubertad aproximadamente 1-1,5 años antes que las niñas blancas y comienzan a menstruar 8,5 meses antes.

Datos tomados de Roche AF, Weillens R, Attie KM, et al. The timing of sexual maturation in a group of US white youths. *J Pediatr Endocrinol.* 1995;8:11-18; Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics.* 1997;99:505-512.

TABLA 26.3 Estadística descriptiva de las edades de los estadios de madurez sexual en hombres blancos (Ohio)

Estadio	EDAD AL INICIO DEL ESTADIO (AÑOS)		EDAD DEL ESTADIO (AÑOS)	
	Media	DE	Media	DE
Estadio genital				
2	11,2	0,7	11,3	1
3	12,1	0,8	12,6	1
4	13,5	0,7	14,5	1,1
5	14,3	1,1	—	—
Estadios del vello púbico				
2	11,2	0,8	11,3	0,9
3	12,1	1	12,4	1
4	13,4	0,9	13,7	0,9
5	14,3	0,8	14,8	1
6	15,3	0,8	—	—

Tomado de Roche AF, Wellens R, Attie KM, et al. The timing of sexual maturation in a group of US white youths. *J Pediatr Endocrinol.* 1995;8:11–18.

tendrán que usar el incremento previsto de ciertas poblaciones étnicas en EE. UU. para evitar la desafortunada posición en la que nos encontramos actualmente cuando echamos la vista atrás e intentamos extraer conclusiones sobre tendencias seculares sin datos suficientes de varios grupos étnicos.³⁴

Con todos los datos longitudinales y parte de los transversales podemos considerar que la media de edad de inicio de la pubertad en los niños es de 11 años, pues los límites normales están entre 9 y 14 años.¹⁰⁶ Es posible que algunos niños normales, afroamericanos especialmente, comiencen la pubertad o adrenaquia entre los 8 y 9 años de edad. La influencia del IMC debe tenerse en cuenta. De forma característica, los chicos obesos entran antes en la pubertad, sobre todo cuando existe una mutación de *MCR4*, si bien la obesidad se asocia también con retraso en la pubertad.

Las directrices sobre la variación normal en el desarrollo puberal de las niñas de EE. UU. son controvertidas. En el estudio transversal de muestras de conveniencia, el 3% de las niñas blancas tenían un desarrollo mamario en estadio 2 en su sexto año y el 5% en el séptimo, mientras que el 6,4% de las afroamericanas mostraba desarrollo mamario de estadio 2 en el sexto año y 15,4% en el séptimo. Las niñas afroamericanas se adelantan aproximadamente 1 año en el inicio del desarrollo puberal, aunque su promedio de edad de la menarquia en el estudio transversal solo se diferenciaba en 8,5 meses (12,2 años para las afroamericanas y 12,9 en las blancas). Podemos combinar esos hallazgos y fijar el intervalo normal de edad en la pubertad de niñas blancas en 7-13 años, y de afroamericanas, en 6-13 años. Sin embargo, algunas niñas del extremo más bajo podrían tener una mutación con pérdida de función de *MKRN3*, posiblemente con un patrón familiar; las pruebas solo están disponibles en laboratorios de investigación en el momento actual, pero es posible que podamos contar con ellas para el diagnóstico clínico en el futuro.

Estas directrices ayudan a la decisión de qué niños con un inicio precoz de la pubertad son candidatos a realizar pruebas diagnósticas caras y plantear el tratamiento a largo plazo, porque muchos de los que parecían tener una precocidad sexual leve en los años anteriores quizá

se consideren actualmente con variantes de la normalidad. Tenemos que destacar que los antecedentes familiares, la rapidez del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, la tasa de crecimiento y la presencia o ausencia de enfermedades del SNC o de otros tipos tienen que plantearse en la decisión de evaluar a un niño. Recomendamos estas ideas en ediciones previas de este manual, y los comités ejecutivos de fármacos y terapéutica de la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society han respaldado esa revisión del límite inferior de la edad normal al inicio de la pubertad hasta los 7 años para las niñas blancas y hasta los 6 en las afroamericanas, sin cambios en las directrices actuales para evaluar niños, que están dirigidas a aquellos con signos de pubertad presentes antes de los 9 años.¹¹²

Varios estudios indican la posibilidad de pasar por alto trastornos endocrinos graves si se siguen las nuevas directrices.^{113–115} Con todos esos estudios, puede deducirse que si el médico explorador busca signos y síntomas de la enfermedad en vez de depender exclusivamente del criterio de edad, se pasará por alto menos del 10% de los casos de pubertad precoz auténtica; de esos, algunos (probablemente muchos) serán tan leves que no precisarán intervención y podrían representar variantes de la normalidad. Un estudio multinacional europeo señaló que las indicaciones válidas de resonancia magnética (RM) del SNC en el diagnóstico de pubertad precoz son inicio de la pubertad en niñas menores de 6 años, de acuerdo con nuestras recomendaciones; una cifra de estradiol superior al percentil 45 (en el laboratorio que realiza las pruebas diagnósticas) para niñas con pubertad precoz central (PPC), dio un nuevo criterio.¹¹⁶

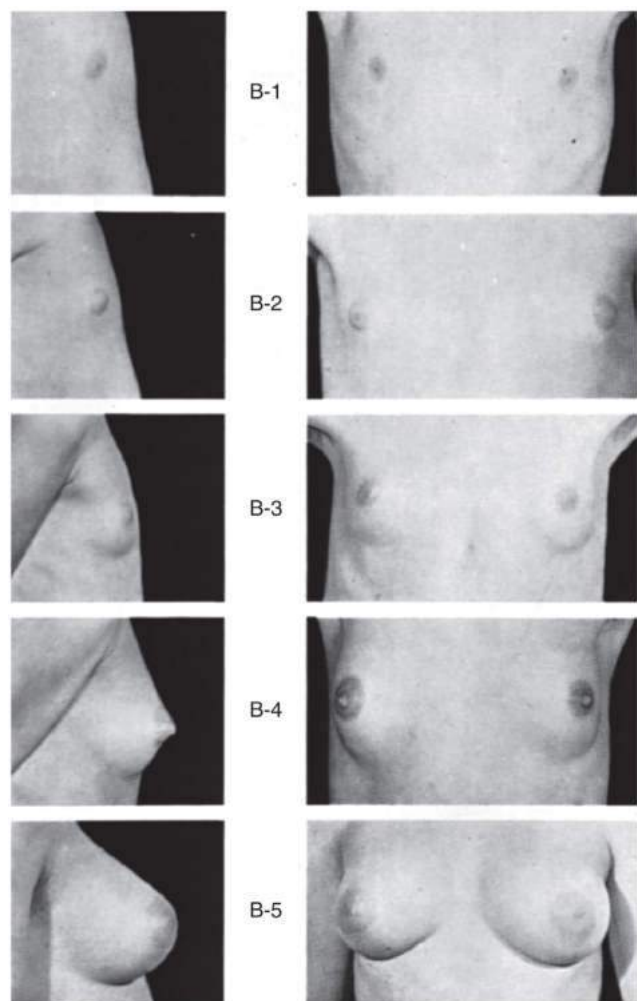
Como se ha observado, en el desarrollo puberal existen variaciones que no muestran elevaciones en la pubertad de los valores de LH. Por ejemplo, un desarrollo temprano de las mamas con el avance de la edad ósea y un mayor crecimiento sin elevación de la LH puede describirse como «variante de telarquia»¹¹⁷ o «pubertad con variante normal temprana».¹¹⁸ Estas clasificaciones no se explican claramente en la bibliografía. En las niñas obesas puede darse una producción local de estrógenos que origine telarquia sin elevación de la LH, pero algunos estudios, especialmente los realizados en Dinamarca, muestran telarquia sin elevación de la LH en niñas sin valores de IMC altos.

Caracteres sexuales secundarios y cambios físicos de la pubertad

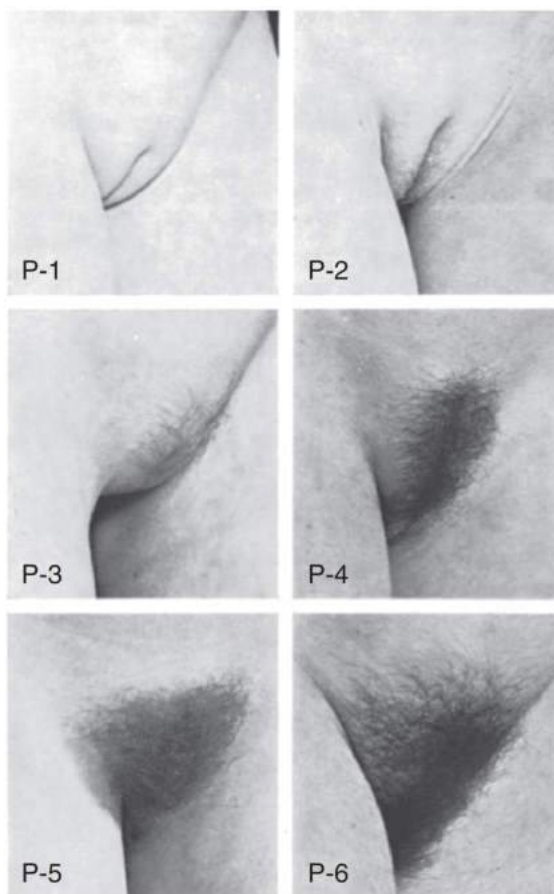
Desarrollo femenino

En las mujeres tienen lugar dos fenómenos distintos. El desarrollo de las mamas y sus glándulas apocrinas modificadas está principalmente bajo el control de los estrógenos secretados por los ovarios (fig. 26.5); el crecimiento del vello púbico y axilar (fig. 26.6) depende de la influencia de los andrógenos secretados por la corteza suprarrenal y el ovario. El cáncer de mama se desarrolla en roedores expuestos a toxinas ambientales (p. ej., interruptores endocrinos) que alteran el desarrollo mamario normal, y se postula que esta misma relación tiene lugar en niñas expuestas a sustancias químicas interruptoras endocrinas, especialmente si el desarrollo tiene lugar precozmente.¹¹⁹ Hay aromatasa en el tejido adiposo, y los estrógenos producidos en este en exceso podrían estimular el desarrollo mamario a una edad más precoz en niñas obesas. Las niñas obesas peripuberales también presentan valores elevados de andrógenos, especialmente justo antes del inicio de la pubertad y en los primeros estadios y también hay una secreción reducida de LH en comparación con las niñas no obesas.^{120,121}

Los cinco estadios del desarrollo mamario descritos por Tanner son el mecanismo de estadificación más usado (v. fig. 26.5). El desarrollo inicial de las mamas puede ser unilateral durante algunos meses, lo que causa una preocupación infundada a niñas y progenitores. Por esta variante normal se llevan a cabo biopsias quirúrgicas innecesarias,



• **Figura 26.5** Estadios del desarrollo mamario según Marshall y Tanner (1969). Estadio 1: preadolescente; solo hay elevación del pezón. Estadio 2: fase del botón mamario; elevación de mama y pezón como un pequeño montículo, con aumento del diámetro areolar. Estadio 3: más aumento de tamaño de mama y areola, sin separación de sus contornos. Estadio 4: proyección de la areola y pezón hasta formar un montículo secundario por encima del nivel de la mama. Estadio 5: estadio maduro; proyección solo del pezón, resultante de la recesión de la areola al contorno general de la mama. (Fotografías de Van Wieringen JD, Wafelbakker F, Verbrugge HP, et al. *Growth Diagrams 1965 Netherlands: Second National Survey on 0-24 Year Olds*. Netherlands Institute for Preventative Medicine TNO. Groningen, The Netherlands: Wolters-Noordhoff; 1971. Datos adicionales tomados de Marshall WA, Tanner JM. *Variations in pattern of pubertal changes in girls*. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.)



• **Figura 26.6** Estadios del desarrollo del vello púbico femenino según Marshall y Tanner (1969). Estadio 1: preadolescente; el vello existente sobre el pubis no está más desarrollado que el presente encima de la pared anterior del abdomen; no hay vello púbico. Estadio 2: crecimiento escaso de pelos largos, ligeramente pigmentados, de tipo pelusilla, lisos o solo ligeramente rizados, que aparecen fundamentalmente a lo largo de los labios. Es difícil apreciar este estadio en las fotografías. Estadio 3: el vello es considerablemente más oscuro, áspero y rizado. Se extiende de forma rala sobre la unión de la región púbica. Estadio 4: el vello es del tipo adulto, pero el área que cubre sigue siendo considerablemente menor que en la mayoría de las personas adultas. No alcanza la cara interna de los muslos. Estadio 5: el vello es adulto en cantidad y tipo, y se distribuye en forma de triángulo invertido con el clásico patrón femenino. Se extiende a la cara interna de los muslos pero no llega a la línea alba ni a otras zonas por encima de la base del triángulo invertido. (Fotografías de Van Wieringen JD, Wafelbakker F, Verbrugge HP, et al. *Growth Diagrams 1965 Netherlands: Second National Survey on 0-24 Year Olds*. Netherlands Institute for Preventative Medicine TNO. Groningen, The Netherlands: Wolters-Noordhoff; 1971. Datos adicionales tomados de Marshall WA, Tanner JM. *Variations in pattern of pubertal changes in girls*. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.)

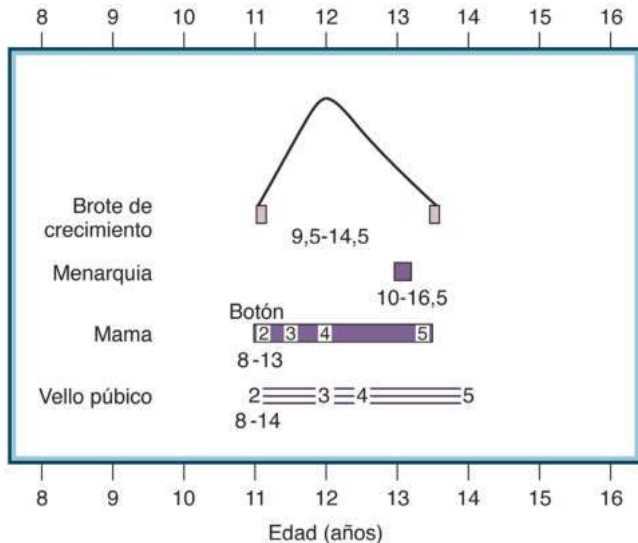
cuando una ecografía podría disipar las dudas sobre un posible cáncer de mama. Si surge la sospecha de cáncer de mama en la pubertad (acontecimiento excepcional) proponemos la evaluación ecográfica por la densidad del tejido en esta etapa. Una agenesia hereditaria o espontánea de la mama no permite el aumento de tamaño glandular ni de la grasa, independientemente del grado de estimulación estrogénica. La hipertrofia mamaria virginal, un incremento extremo y rápido del tamaño de la mama al inicio de la pubertad, es infrecuente pero se atribuye en parte a una mayor sensibilidad a la acción de los estrógenos o al aumento de la síntesis local de estrógenos y factores de crecimiento.

Los cambios en el diámetro de la papila del pezón son secuenciales y están ligados a los estadios del desarrollo puberal.¹²² El diámetro de la papila del pezón (3-4 mm) no aumenta mucho durante los estadios

1-3 del vello púbico o mama, pero sí se incrementa después del estadio 3 mamario, constituyendo así un método objetivo para diferenciar el estadio 4¹²³ del estadio 5 (diámetro final, ~9 mm).

El estadio del desarrollo mamario suele avanzar a la par que el vello púbico en niñas normales, pero como estos dos procesos están controlados por distintos órganos endocrinos, pueden producirse discordancias. Por este motivo, los estadios del desarrollo mamario y del vello púbico deben clasificarse por separado para lograr la máxima precisión (fig. 26.7; v. tabla 26.2).

La mucosa vaginal pasa de la imagen prepuberal rojiza y brillante a ser más apagada y engrosada cuando las células del revestimiento se cornifican, y la secreción transparente o blanquecina aumenta en



• **Figura 26.7** Secuencia de acontecimientos en la pubertad femenina. Se representa un promedio en relación con la escala de edad; el intervalo de edades en el que tienen lugar algunos de los cambios está indicado por los números situados debajo. Las edades provienen de niñas británicas de hace 40 años, de modo que la secuencia de los cambios, más que las edades, es el factor importante. (Tomado de Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.)

los meses previos a la menarquia como consecuencia de la acción de los estrógenos. Las niñas pueden notar una secreción de color claro en la ropa interior en esta fase. El pH vaginal disminuye cuando se acerca la menarquia debido al aumento de ácido láctico producido por lactobacilos de la flora vaginal. La longitud de la vagina aumenta desde unos 8 cm al inicio de la pubertad a 11 cm en la menarquia. Se produce el engrosamiento, protrusión y aparición de rugosidades en los labios mayores y menores. En el área del monte de Venus se deposita grasa y los labios mayores adquieren un aspecto arrugado. En ocasiones, los labios menores aumentan tanto de tamaño en uno o los dos lados que surge la sospecha de un tumor; el aumento de tamaño asimétrico de un labio mayor durante la infancia es un trastorno prepuberal o de la pubertad inicial.¹²⁴ El clítoris se agranda ligeramente y la apertura uretral se hace más prominente. Existen atlas fotográficos de los genitales prepuberales femeninos normales que incluyen referencias de la variación del aspecto del himen; esta información es muy útil en la evaluación de una víctima de presunto maltrato infantil.

Desarrollo del ovario

La cohorte máxima de células germinales en el ovario fetal tiene lugar a las 16-20 semanas de gestación. Los folículos primordiales comienzan a aparecer a las 20 semanas de vida fetal, y los folículos primarios continúan rápidamente; constituyen la reserva vital de folículos de esa persona, que disminuye con el desarrollo y los años.¹²⁵ No se han detectado receptores de la hormona estimulante del folículo en ovarios de fetos humanos de mitad de trimestre; no es necesaria la FSH de la hipófisis fetal para la proliferación de los oogonios, diferenciación de ovocitos ni formación de los folículos primordiales.¹²⁶ Durante la vida fetal y la infancia se produce un crecimiento folicular hasta el estadio antral grande, pero antes de la menarquia todos los folículos en desarrollo están condenados a la atresia (fig. 26.8). Casi nunca hay folículos preovulatorios grandes antes de la pubertad.

La imagen ecográfica del ovario prepuberal cambia con la secreción pulsátil de gonadotropinas, y se observa un aspecto multiquistico con más de 6 folículos de al menos 4 mm de diámetro; esta imagen es distinta de la encontrada en el síndrome del ovario

poliquístico (SOPQ). En la prepubertad el volumen ovárico es de 0,2-1,6 ml en la ecografía, y una vez iniciada la pubertad, el volumen aumenta a 2,8-15 ml. Las mujeres altas tienen más volumen ovárico que las de talla media.

El útero crece hasta los 16 años de edad bajo la influencia del estradiol, la progesterona, la hormona del crecimiento (GH),¹²⁷ y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1; factor de crecimiento similar a la insulina 1). Los estudios ecográficos (fig. 26.9) muestran que el cuerpo del útero aumenta durante la progresión puberal desde una forma tubular inicial hasta una estructura bulbosa; la longitud del útero pasa de 2-3 cm a 5-8 cm; y el volumen se incrementa desde 0,4-1,6 hasta 3-15 ml.¹²⁸ Se encuentra un tamaño uterino reducido en pacientes con síndrome de Turner, exposición infantil a la radioterapia y anomalías en la expresión de los genes *HOX* y *WNT*; el consumo de cigarrillos de la madre es capaz de reducir el tamaño uterino en la adolescencia. Un menor tamaño del útero se asocia con mayor riesgo de aborto espontáneo y fracaso de la implantación.

Se ha planteado que las mediciones ecográficas uterinas ayudarían al clínico a diferenciar la telarquia prematura de la pubertad precoz. La adición de estudios de Doppler color podría mejorar la precisión del diagnóstico de pubertad precoz y distinguir este trastorno de la telarquia prematura. Un estudio Doppler mostró que la impedancia más reducida de la arteria uterina se encontraba en niñas con PPC establecida.¹²⁹

La endometriosis se considera un proceso dependiente de estrógenos, aunque se ha descrito en niñas sin menarquia. Se indicó que esta causa de dolor abdominal crónico es más frecuente de lo considerado anteriormente. Una explicación propuesta de la endometriosis de inicio precoz es que el trastorno resulta de restos müllerianos.¹³⁰

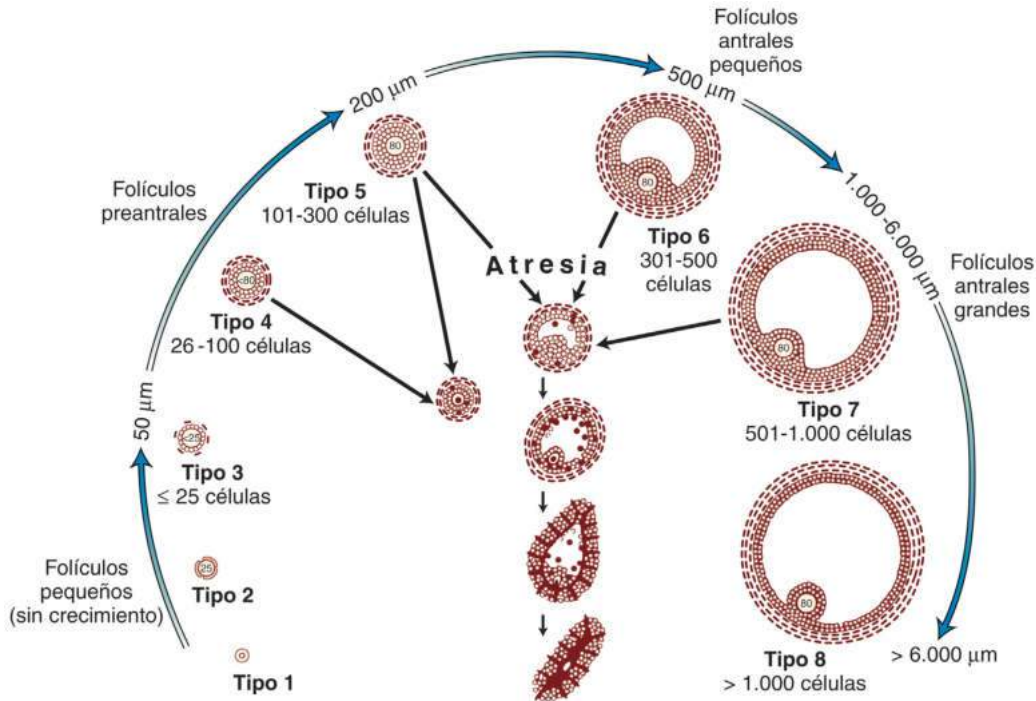
Menarquia y embarazos en adolescentes

La menarquia suele producirse en los 6 meses anteriores o posteriores a la fusión epifisaria de la segunda y primera falanges distales y la aparición del hueso sesamoideo; esto se corresponde con el estadio 4 de Tanner en la mayoría de los casos. El percentil 95 de la menarquia es 14,5 años, aunque muchos manuales definen la amenorrea primaria como ausencia de menstruación a los 16 años. El replanteamiento de la edad de inicio de la pubertad femenina puede dar lugar a una reconsideración de la definición de amenorrea primaria. Los ciclos anovulatorios son frecuentes en los primeros años después de la menarquia. La prevalencia descrita de anovulación es del 55% en los 2 años siguientes a la menarquia, cifra que desciende al 20% al quinto año; otros han observado un número menor de ciclos ovulatorios poco después de la menarquia y 5 años más tarde. Con la elevada prevalencia de SOPQ, no está claro con qué frecuencia el retraso de la regularidad es un signo precoz de SOPQ o una variante normal.

Desarrollo masculino

El crecimiento y la maduración del pene suele correlacionarse estrechamente con el desarrollo del vello púbico, porque ambas características están bajo el control de los andrógenos. Sin embargo, los estadios del desarrollo del vello púbico y genitales deberían determinarse independientemente, porque las discordancias en los estadios aportan claves sobre posibles estados de enfermedad de la glándula suprarrenal o los testículos (figs. 26.10 y 26.11; v. tabla 26.3).

El crecimiento de los testículos suele ser el primer signo de la pubertad en los hombres, y comienza unos 6 meses después del promedio de la edad cronológica en que se inicia el desarrollo mamario en las niñas (v. fig. 26.4). El aumento de tamaño puberal de los testículos queda indicado cuando la medición longitudinal de un testículo es superior a 2,5 cm (excluyendo el epidídimo) o el volumen supera los 3 ml. El índice de volumen testicular ($[\text{longitud} \times \text{anchura del testículo derecho}] + [\text{longitud} \times \text{anchura del testículo izquierdo}] / 2$) y el



• **Figura 26.8** Representación esquemática del crecimiento de los folículos ováricos durante la lactancia e infancia. Los de tipo 1 (folículo primordial) y tipo 2 (folículo primario) están compuestos por un pequeño ovocito y por un anillo de células de la granulosa aplanadas. En el estadio de diploteno (anidamiento) de la profase, los folículos primarios son la forma predominante de ovocito y constituyen la reserva de células a partir de la cual se produce el crecimiento folicular. Los folículos de tipos 3 a 5 (preantrales) son los que han pasado a la fase de crecimiento; el ovocito está aumentando de tamaño y queda rodeado por la zona pelúcida, y las células de la granulosa aumentan en número y se diferencian. El crecimiento del ovocito se completa al final del estadio preantral; el aumento del tamaño folicular se debe al crecimiento folicular y la acumulación de líquido. Los de tipos 6 a 8 representan folículos antrales (folículos de Graaf) y contienen un ovocito de crecimiento pleno, un gran número de células de granulosa, una cavidad rellena de líquido y una teca bien desarrollada externa a la membrana basal. No hay folículos preovulatorios grandes (10.000-15.000 µm). A lo largo de toda la infancia se produce el crecimiento y la atresia de los folículos. Todos los folículos que pasan a la fase de crecimiento se hacen atrésicos, y esto puede suceder en cualquier estadio de su desarrollo, pero tiene lugar principalmente en los folículos antrales grandes. (Tomado de Peters H, Byskov AG, Grinstead J. Follicular growth in fetal and prepubertal ovaries of humans and other primates. *Clin Endocrinol Metab.* 1978;7:469-485.)

volumen testicular (orquidómetro), medido comparando los testículos con elipsoides de volumen conocido, se correlacionan con los estadios de la pubertad.^{131,132} Un estudio longitudinal respaldó la utilidad de añadir un estadio 2a cuando el volumen testicular es de 3 ml; en el 82% de los niños que habían alcanzado esta fase de 3 ml continuó la progresión puberal en los 6 meses siguientes¹³³ (tabla 26.4). Los cambios más significativos en la testosterona sérica y testosterona libre calculada tienen lugar en las transiciones de volumen testicular entre 1 y 2, 2 y 3, 6 y 8, y 10 y 15 ml, lo que indica la nomenclatura de los estadios pre1 (testículos 1 ml), pre2 (2 ml), precoz (3-6 ml), intermedio (8-12 ml), tardío-1 (15-25 ml, no ha alcanzado la talla final) y tardío-2 (15-25 ml, sí ha alcanzado la talla final).¹³⁴ El testículo derecho es normalmente más grande que el izquierdo, y el izquierdo se sitúa más bajo en el escroto que el derecho.

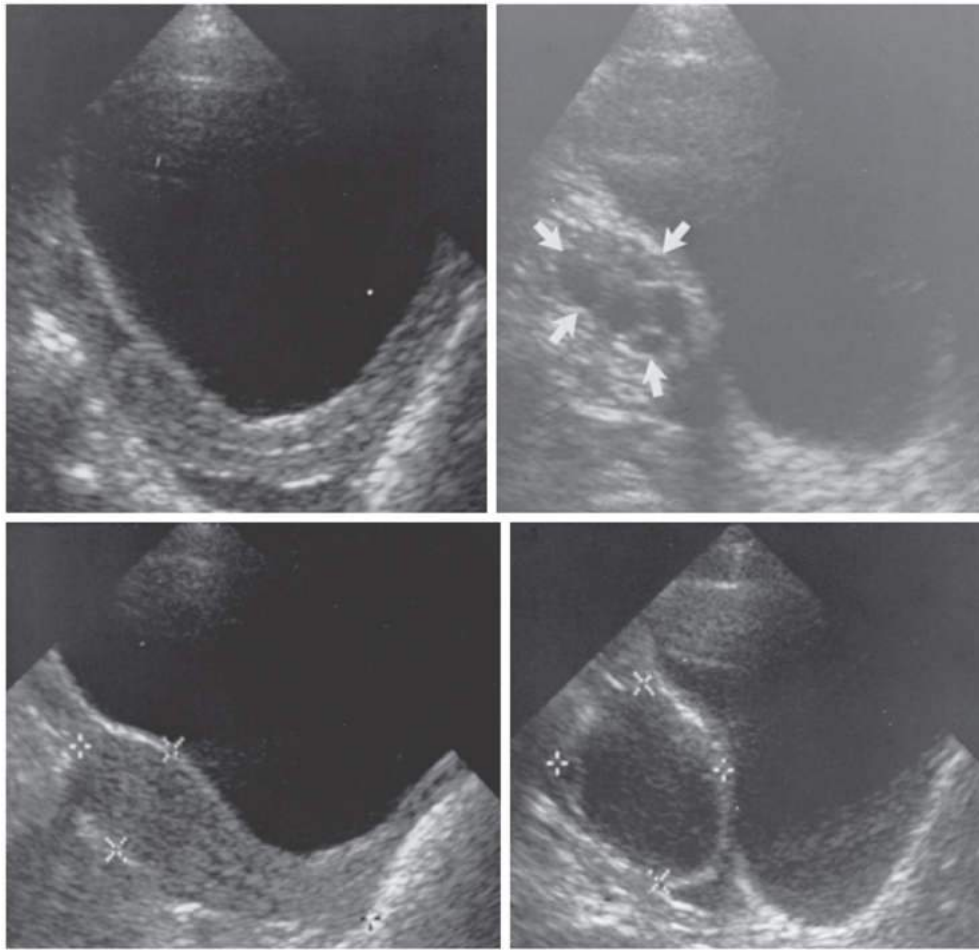
Hay que medir el pene estirado y en estado flácido, porque hay una gran variación entre los individuos en la longitud del pene no estirado. La longitud del tejido eréctil (excluido el prepucio) aumenta desde un promedio de 6,2 cm en el estado prepuberal hasta 12,4 ± 2,7 cm en el adulto blanco. Se han identificado diferencias étnicas; la cifra media en los hombres afroamericanos es de 14,6 cm, y en asiáticos llega a 10,6 cm.¹³⁵

Al igual que en las niñas, el diámetro areolar aumenta en los niños durante la pubertad, con una separación nítida entre los sexos que tiene lugar en el estadio 4, cuando el diámetro de la areola femenina aumenta

mucho más que en los hombres. En la ginecomastia, el diámetro areolar aumenta hasta cifras superiores a las normales.

Desarrollo de los testículos en la pubertad

Los testículos están activos en el período prepuberal, aunque en un nivel más bajo que durante el desarrollo puberal.¹³⁶ A lo largo de la pubertad los testículos aumentan de tamaño, principalmente por el crecimiento de los túbulos seminíferos asociado al inicio de la actividad espermatógena y la mitosis de las células de Sertoli, y aumenta la producción de testosterona (fig. 26.12 y tabla 26.5). Las células de Sertoli son el tipo celular principal en los cordones seminíferos en la prepubertad y al inicio de esta, pero en los adultos predominan las células germinales. Durante la progresión a lo largo de la pubertad, las células de Sertoli dejan de tener mitosis, se diferencian en células de Sertoli de tipo adulto y forman uniones oclusivas con el desarrollo de la barrera hematotesticular. Aunque hay células de Leydig al inicio de la gestación y durante el período neonatal de secreción de testosterona, en la infancia el tejido intersticial está compuesto principalmente por células de tipo mesenquimatoso indiferenciadas. Con el desarrollo puberal y las concentraciones séricas crecientes de LH aparecen las células de Leydig de tipo adulto (tabla 26.6). Se ha planteado que las tres fases de maduración de las células de Leydig se corresponden con etapas de mayor producción de testosterona: de la semana 14 a la 18 de vida fetal, de 2 a 3 meses después del nacimiento, y de la pubertad



• **Figura 26.9** Ecografía pélvica de alta resolución. *Superior izquierda*, útero prepuberal. *Superior derecha*, ovario prepuberal con cuatro quistes foliculares pequeños (flechas). *Inferior izquierda*, útero puberal después de la menarquia. *Inferior derecha*, quiste ovárico en una niña con pubertad precoz auténtica.

a la etapa adulta.¹³⁷ Las vesículas seminales aumentan de tamaño a lo largo de la infancia hasta contener 3,5-4,5 ml, o el 70% del líquido seminal. El flujo sanguíneo medio de los testículos se incrementa y alcanza las cifras adultas (medido por ecografía Doppler), con un volumen testicular superior a 4 ml.

El tamaño testicular suele medirse en su diámetro más largo, excluido el epidídimo, o se determina el volumen por comparación del testículo con un orquidómetro de Prader. Sobre la base de la exploración física y la ecografía de 769 chicos neerlandeses sanos, se dispone de nuevas curvas de volumen testicular con la edad.¹³⁸

Espermatogénia

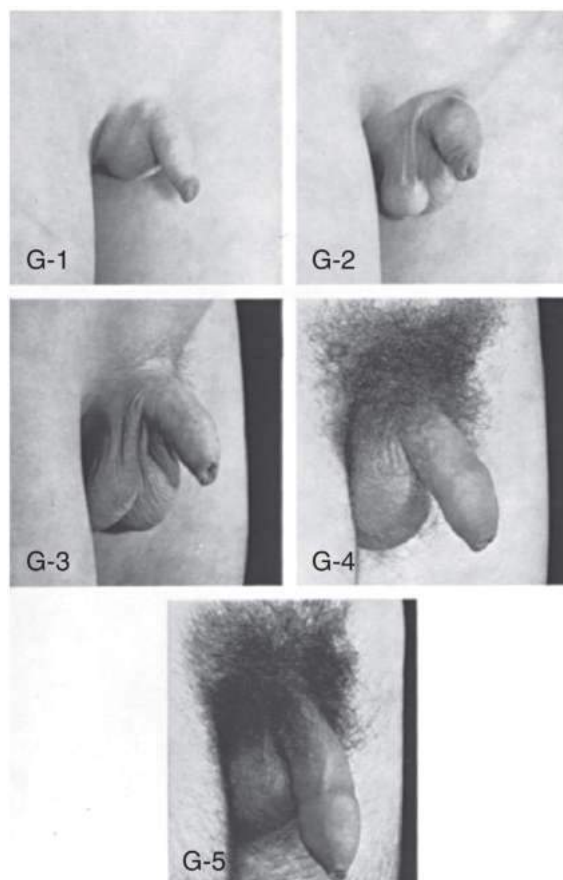
El primer indicio histológico de espermatogénia aparece entre los 11 y 15 años de edad (fig. 26.13; v. figs. 26.6 y 26.9). Es posible que la espermatúria sea el primer signo de desarrollo puberal, pero la presencia de esperma en la orina es intermitente y por tanto no constituye un indicador fiable en todos los casos. La espermatúria es más prevalente al principio de la pubertad que al final de esta, lo que indica que podría haber un flujo continuo de esperma a través de la uretra al inicio de la pubertad pero que es necesaria la eyaculación para que el esperma aparezca en la orina en etapas posteriores. La espermatúria en la primera muestra de orina matutina se produce a una media de edad de 13,3 años, y con un estadio de vello púbico medio de 2 a 3 en un estudio (o 16 años en otro estudio), pero puede detectarse en niños normales con volúmenes testiculares bilaterales de tan solo 3 ml sin signos de pubertad.¹³⁹ La normospermia (concentración

de los espermatozoides, aspecto morfológico y motilidad normales) solo aparece con una edad ósea de 17 años. La primera eyaculación consciente se produce a una media de 13,5 años de edad cronológica en varones normales y con una edad ósea media de 13,5 en aquellos con pubertad demorada.¹⁴⁰ La edad de la primera eyaculación, o espermarquia, se redujo en China entre 1995 y 2010, y un valor más alto de IMC condujo a un adelantamiento de la espermarquia en el tiempo; este patrón imita en cierto grado la tendencia secular de la menarquia en las niñas.^{141,142}

El potencial de fertilidad se consigue antes de alcanzar tanto el fenotipo adulto como las concentraciones plasmáticas de testosterona del adulto, y antes de que tenga lugar la VTM.

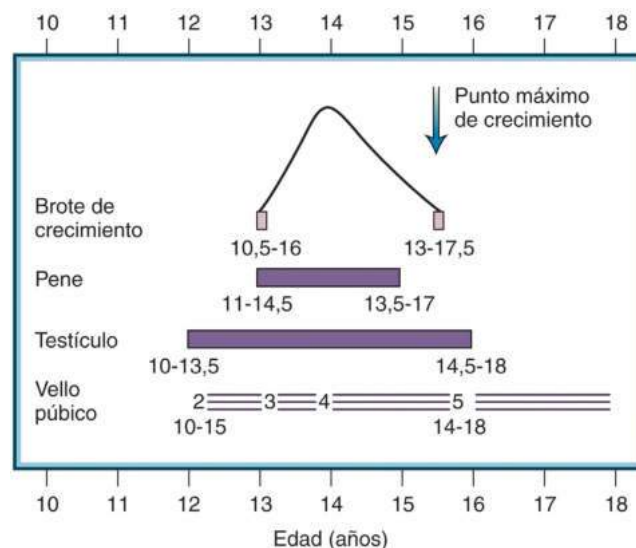
Otros cambios físicos y bioquímicos de la pubertad

La diferencia de sexos en la voz se desarrolla durante la pubertad. En el período peripuberal la longitud de las cuerdas vocales en niños y niñas es de unos 12-15 mm, de los cuales la porción membranosa mide 7-8 mm.¹⁴³ En los hombres adultos, las cuerdas vocales alcanzan una longitud de 18-23 mm (porción membranosa, 12-16 mm) mientras que en las mujeres las cuerdas solo se alargan ligeramente (13-18 mm). Durante la pubertad la laringe masculina, el cartílago cricotiroides y los músculos laringeos aumentan de tamaño y dan lugar a la aparición de la nuez. Los cambios más notables en las frecuencias de habla y canto se producen entre los estadios genitales de Tanner 3 y 4; el comienzo



• **Figura 26.10** Estadios del desarrollo genital y vello púbico masculino según Marshall y Tanner (1969). Desarrollo genital: estadio 1: preadolescente. Los testículos, el escroto y el pene tienen aproximadamente el mismo tamaño y proporción que al principio de la infancia. Estadio 2: el escroto y los testículos han aumentado de tamaño; la piel del escroto muestra un cambio de textura y cierto enrojecimiento. Estadio 3: se ha producido crecimiento del pene, al inicio principalmente en longitud, pero con cierto aumento de la anchura; los testículos y el escroto siguen creciendo. Estadio 4: el pene continúa aumentando en longitud y anchura, junto con el desarrollo del glande. Los testículos y el escroto crecen aún más. La piel del escroto se oscurece de nuevo. Estadio 5: los genitales son adultos en tamaño y forma. No hay más aumento de tamaño una vez alcanzado el estadio 5. Desarrollo del vello púbico: estadio 1: preadolescente; el vello de la región púbica no está más desarrollado que el presente sobre la pared abdominal; no hay vello púbico. Estadio 2: crecimiento escaso de pelos largos, ligeramente pigmentados, de tipo pelusilla, lisos o ligeramente rizados, que aparecen fundamentalmente en la base del pene. Estadio 3: el vello es considerablemente más oscuro, áspero y rizado, y se extiende de forma rala sobre la unión de los pubis. Estadio 4: el vello es del tipo adulto, pero el área que cubre sigue siendo considerablemente menor que en la mayoría de las personas adultas. No alcanza la cara medial de los muslos. Estadio 5: el vello es adulto en cantidad y tipo, y se distribuye en forma de triángulo invertido. Se extiende a la cara medial de los muslos pero no llega a la línea alba ni a otras zonas por encima de la base del triángulo invertido. En la mayoría de los hombres el vello púbico se extenderá aún más. (Fotografías de Van Wieringen JD, Wafelbakker F, Verbrugge HP, et al. *Growth Diagrams 1965 Netherlands: Second National Survey on 0-24 Year Olds*. Netherlands Institute for Preventative Medicine TNO. Groningen, The Netherlands: Wolters-Noordhoff; 1971. Datos adicionales tomados de Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.)

del cambio tiene lugar aproximadamente a los 13 años y la voz adulta llega en torno a los 15 años. Un valor más alto del IMC se asocia con un cambio de voz más temprano. Este cambio se ha propuesto como un método no invasivo de vigilar el desarrollo puberal en los niños.¹⁴⁴



• **Figura 26.11** Diagrama de la secuencia de acontecimientos en la pubertad masculina. Se representa un promedio en relación con la escala de edad; el intervalo de edades en el que tienen lugar algunos de los cambios está indicado por los números situados debajo. Las edades provienen de niños británicos de hace 40 años, de modo que la secuencia de los cambios, más que las edades, es el factor importante. (Tomado de Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.)

El vello facial en los varones comienza a ser aparente en los extremos del labio superior y parte alta de las mejillas; después se extiende a la línea media del labio inferior y por último a los laterales y el borde inferior del mentón. El primer estadio del desarrollo del vello facial suele tener lugar durante el estadio 3 del vello púbico (promedio de edad de 14,9 años en EE. UU.), y el último estadio se produce después del estadio 5 del vello púbico y genital.

El vello axilar aparece a los 14 años aproximadamente en los niños. El 93% de las niñas afroamericanas tiene vello axilar a los 12 años, a diferencia del 68% de las blancas.²² Las glándulas sudoríparas axilares comienzan a funcionar cuando surge el vello. La aparición del vello perianal precede ligeramente a la del vello axilar en los chicos.

Aparecen comedones, acné y seborrea del cuero cabelludo como resultado de la mayor secreción de esteroides sexuales gonadales y suprarrenales.¹⁴⁵ El acné de inicio precoz se correlaciona con el desarrollo de acné grave en etapas posteriores de la pubertad. El acné vulgar, el trastorno cutáneo más prevalente de la adolescencia, aparece con una media de edad de $12,2 \pm$ desviación estándar (DE) de 1,4 años (rango 9-15 años) en los niños y progresa con el avance de la pubertad. No obstante, el acné vulgar puede ser el primer signo notable de pubertad en una niña, antes del desarrollo de vello púbico y mamas.¹⁴⁵ El análisis del Nurses' Health Study II indica que la ingesta de leche entera y desnatada está relacionada con el desarrollo del acné, una asociación que presuntamente refleja el contenido hormonal de este alimento.¹⁴⁶ Al final de la prepubertad muchos niños tienen comedones, y el 100% de los varones los presenta en el estadio genital 5.

La morfología facial cambia con el desarrollo puberal y da lugar al aspecto maduro. La mandíbula y la nariz aumentan más de tamaño en los varones, pero estas y los maxilares, cejas, senos frontales y fosas media y posterior aumentan en ambos sexos, principalmente durante el brote de crecimiento puberal. Los niños con precocidad isosexual (ISP) tienen el aspecto facial de niños mayores, y los individuos con pubertad demorada, caras de niños más pequeños. Hay más variación en distintas medidas de la cara que del cráneo, y la mandíbula muestra el mayor incremento.¹⁴⁷

El tamaño de la glándula tiroidea evaluado por ecografía aumenta normalmente en torno al 40-50% con el crecimiento de la talla, peso,

TABLA 26.4 Correlación del volumen testicular (VT) con el estadio de desarrollo puberal

Parámetro	ESTADIO PUBERAL				
	1	2	3	4	5
Índice de VT^a					
Burr et al. y August et al.	1,8	4,5	8,2	10,5	—
Volumen (cm³)					
Zachmann et al. ^b	2,5	3,4	9,1	11,8	14
Waalder et al. ^c	1,8	4,2	10	11	15
Waalder et al. ^d	1,8	5	9,5	12,5	17

^aÍndice de VT calculado como sigue: $[(\text{longitud} \times \text{anchura del testículo derecho}) + (\text{longitud} \times \text{anchura del testículo izquierdo})] \div 2$.

^bVolumen estimado mediante la comparación con elipsoide de volumen conocido (orquidómetro) que sea igual o más pequeña que los testículos.

^cVolumen por comparación con el orquidómetro.

^dMedición con calibrador y cálculo del volumen medio de ambos testículos como sigue: $0,52 \times \text{eje longitudinal} \times \text{eje transversal}$.

Datos tomados de August GP, Grumbach, MM, Kaplan SL. Hormonal changes in puberty: correlation of plasma testosterone, LH, FSH, testicular size, and bone age with male pubertal development. *J Clin Endocrinol.* 1972;34:319–326. Sin resumen disponible; Burr IM, Sizonenko PC, Kaplan SL, et al. Hormonal changes in puberty: correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty, testicular size, and bone age in normal boys. *Pediatr Res.* 1970;4:25–35. Sin resumen disponible; Waalder PE, Thorsen T, Stoa KF, et al. Studies in normal male puberty. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1974;249:1–36; Zachmann M, Prader A, Kind HP, et al. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies. *Helv Paediatr Acta.* 1974;29:61–72.

superficie y masa libre de grasa durante la pubertad, pero no con el IMC.¹⁴⁸ Esto puede llevar a un examinador a concluir erróneamente que hay un trastorno tiroideo debido al cambio fisiológico. El crecimiento de tejido linfóide alcanza un máximo cerca de los 12 años y después disminuye con la progresión de la pubertad.

Otros muchos parámetros fisiológicos y bioquímicos cambian con el inicio de la pubertad y deben ser interpretados respecto al estadio de desarrollo puberal. Todos los laboratorios deberían usar referencias asociadas a la edad, pero a menudo no lo hacen, y el clínico encargado tiene que consultar un manual de pediatría o *The Harriet Lane Handbook*. Por ejemplo, las concentraciones de hemoglobina aumentan en la pubertad en los varones; el efecto parece estar mediado por andrógenos, porque el tratamiento de los niños con RCP con testosterona y letrozol (para bloquear la aromatización a estrógenos) resultó en un aumento de las concentraciones de hemoglobina, incluso sin que se elevara el IGF-1.¹⁴⁹

Crecimiento adolescente

Brote de crecimiento puberal

El brote de crecimiento puberal puede dividirse con fines comparativos en tres estadios: período de velocidad de crecimiento mínima previa al brote en la peripubertad inmediatamente antes del brote (velocidad de despegue); período de crecimiento con máxima rapidez, o VTM; y estadio de menor velocidad y finalización del crecimiento con la fusión epifisaria. El crecimiento posnatal máximo tiene lugar en la lactancia; el crecimiento disminuye hasta el punto mínimo conocido como *velocidad prebrote mínima*, el período más lento de crecimiento en la infancia, inmediatamente antes del brote de crecimiento puberal.

Durante la pubertad, niños y niñas experimentan una velocidad de crecimiento mayor que el presente en cualquier etapa posnatal desde la lactancia (pero que palidece en comparación con el creci-

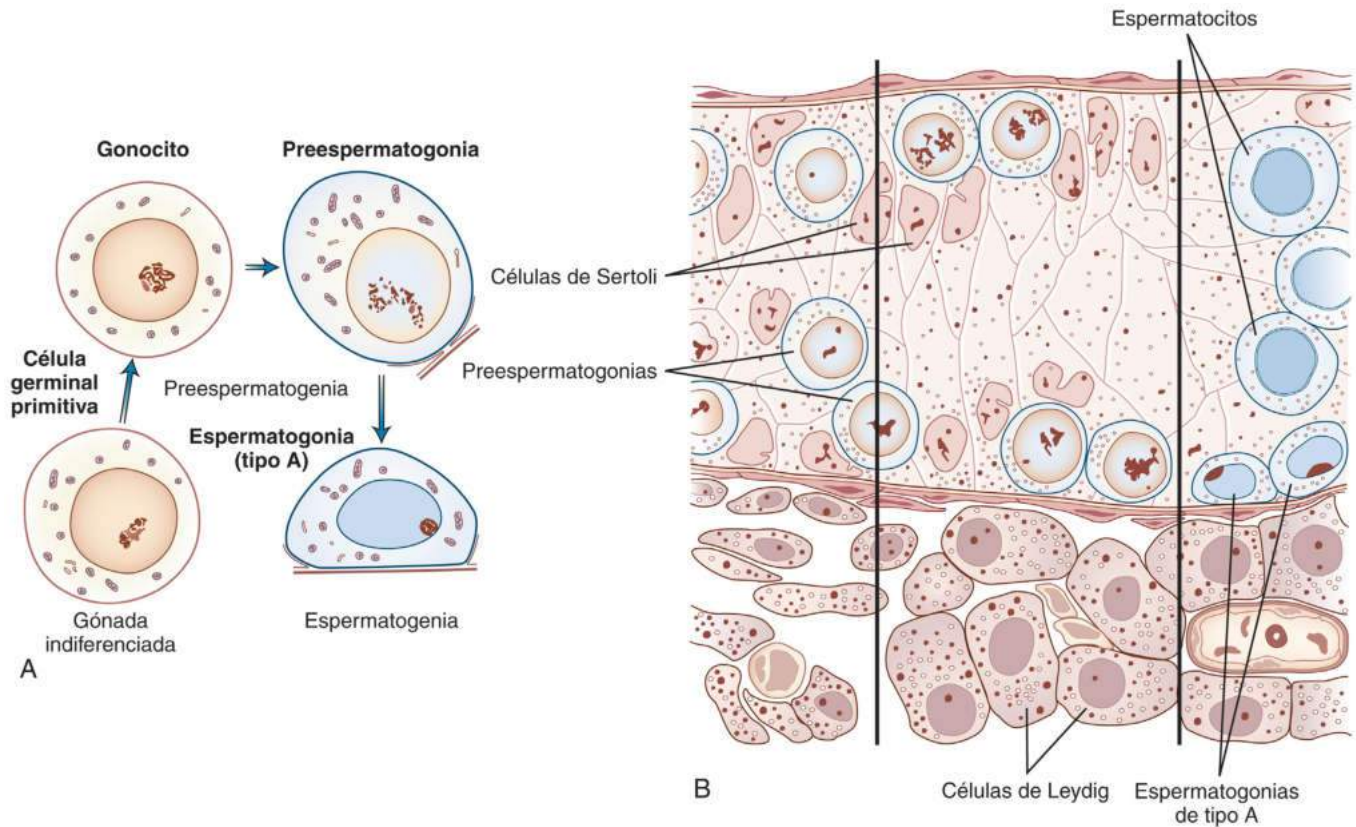
miento fetal, cuando una célula fecundada crece hasta pesar 3,5 kg en 9 meses). Los niños llegan a la VTM cerca de 2 años más tarde que las niñas y son más altos en el despegue (fig. 26.14); la VTM se produce durante el estadio 3 o 4 de la pubertad en la mayoría de los niños (v. fig. 26.11) y se completa en el estadio 5 en más del 95% de los casos. Los niños alcanzan una VTM de 9,5 cm/año con 13,5 años de media, y los que maduran antes tienen una VTM mayor que los que maduran más tarde.¹⁵⁰ El brote de crecimiento puberal en las niñas (la VTM en ellas es ~8,3 cm/año con una edad cronológica media de 11,5 años) se produce entre los estadios 2 y 3 (v. fig. 26.7). Los niños crecen una media de 28 cm, y las niñas, 25 cm, entre el despegue y el fin del crecimiento en un estudio del Reino Unido.¹⁵¹ Aunque los 8-11 cm extra de talla ganados durante el brote de crecimiento puberal masculino han sido considerados los responsables principales de la diferencia en la talla adulta entre los sexos,¹⁵⁰ los estudios de morfología ósea en gemelos indican que la diferencia en la talla adulta resulta más del inicio posterior del crecimiento puberal en los niños que de una diferencia en la velocidad de crecimiento entre los sexos. La diferencia en las anchuras de los huesos entre niños y niñas queda establecida en gran parte antes de la pubertad.¹⁵²

Un modelo matemático que intenta definir los distintos estadios de la curva de crecimiento puberal basándose en datos longitudinales separa las fases de crecimiento de lactancia, infancia y pubertad, y permite la evaluación del crecimiento a pesar de la variación en la edad al inicio de la pubertad. Un componente infantil lentamente decelerado es la base, con otro puberal sigmoideo añadido durante el desarrollo sexual secundario (v. fig. 26.14C). El modelo de lactancia-infancia-pubertad (LIP) detectaba el inicio del brote de crecimiento puberal, predecía la magnitud real de este y la altura adulta usando únicamente la edad al inicio de la pubertad y una medición de la talla.¹⁵³ Tanner y Davies construyeron curvas de crecimiento para los niños estadounidenses usando datos del National Center for Health Statistics; los datos calculados a partir de las curvas de crecimiento teórico pueden ajustarse según el momento de la VTM.¹⁵⁴

Las observaciones meticulosas diarias de las niñas durante la pubertad a lo largo de 120-150 días muestran períodos de estasis en todas ellas (de tres a siete eventos que duran entre 7 y 22 días consecutivos); cambios bruscos en cada una (de uno a cuatro episodios, con la suma de estos calculada como porcentaje del crecimiento total durante el período de estudio, oscilando de 15,3 a 42,9%); y crecimiento continuo el resto del tiempo, sin detectar ritmos ni ciclos.¹⁵⁵ Los clínicos observan una velocidad de crecimiento integrada durante la pubertad, en vez de estos patrones complejos variados que tienen lugar durante períodos de observación más cortos.

En una gran base de datos sueca, un crecimiento lineal más rápido durante la lactancia e infancia se asociaba con VTM más precoz en la adolescencia pero menos aumento de talla entre los 8 y 18 años, aunque mayores tallas e IMC al nacer se asociaban con VTM más tardío en la adolescencia y más aumento de talla entre las edades de 8 y 18 años.¹⁵⁶

Como las niñas alcanzan la VTM unos 1,3 años antes de la menarquia, el potencial de crecimiento es limitado después de la menarquia; la mayoría de las niñas solo aumentan unos 2,5 cm tras la menarquia, aunque la cifra varía entre 1 y 7 cm. Las edades de la menarquia, despegue y VTM no son buenos factores predictivos de la talla adulta porque la duración del crecimiento puberal es el determinante más importante. Un inicio más tardío de la pubertad y el incremento consiguiente de la talla en el despegue del brote de crecimiento puberal pueden verse contrarrestados por una reducción de la talla real conseguida durante la VTM y resultar en ausencia de variación neta de la talla adulta. Sin embargo, un inicio precoz de la pubertad es capaz de reducir la talla adulta final, un retraso prolongado de la pubertad aumenta la estatura, y una edad mayor en la menarquia conduce a mayor talla adulta en las mujeres. La edad en la VTM y la edad al inicio de la pubertad se



• **Figura 26.12 A.** El diagrama muestra los estadios del desarrollo de las células germinales testiculares de acuerdo con los hallazgos de la microscopía electrónica en conejos. Obsérvense las diferencias entre la preespermatozoona y la espermatozoona. **B.** El diagrama muestra la maduración de las distintas células testiculares en el conejo desde su aspecto prepuberal (izquierda) hasta el inicio de la espermatogénesis (derecha). Las células intersticiales cambian de forma, tamaño y disposición en el proceso de diferenciación de las células de Leydig. (Tomado de Gondos B. Testicular development. In: Johnson AD, Gomes WR, eds. *The Testis*, vol 4. New York, NY: Academic Press; 1977:1–37.)

TABLA 26.5 Valores medios de distintos parámetros corporales y concentraciones séricas de hormonas según el estadio puberal en varones (Ohio)^a

Variable	EP1	EP2a	EP2b	EP3	EP4	EP5
Edad (años)	11,44 (NS)	12,18	12,79	13,74	14,63	15,19
Talla (cm)	144,2	149,8	154,6	162,3	169,9	173,3
Peso (kg)	38,18	41,65	47,27	54,67	61,11	66,88
Índice de masa corporal (kg/m ²)	18,1	18,4	19,5	20,6	21,0	22,2
Testosterona (mmol/l [ng/dl])						
Afroamericanos	0,8 (23)	3 (86)	4,9 (141)	11,5 (331)	13,4 (338)	15,5 (449)
Blancos	0,6 (16)	2,9 (83)	4,6 (132)	9,7 (281)	13,3 (383)	14,6 (422)
Testosterona libre (pmol/l [ng/dl])	11 (0,33)	60 (1,74)	114 (3,28)	294 (8,49)	413 (11,9)	504 (14,5)
DHEAS (μmol/l [μg/dl])	2,71 (99,7)	3,31 (121,8)	4,04 (148,7)	4,75 (175)	5,08 (187)	5,89 (217)
SHBG (nmol/l)	34,6 (NS)	33,3 (NS)	28,4	21,5	14,4	10,7

^aLos participantes fueron 515 niños de Ohio, 237 afroamericanos y 278 blancos, de 10 a 15 años de edad al ingreso, que fueron controlados cada 6 meses durante 3 años. Todos los valores resultaron significativos mediante un análisis *post hoc* de Duncan con $p < 0,01$ excepto los marcados NS. Los estadios puberales se definieron como sigue: EP1, ausencia de vello púbico, volumen testicular < 3 ml; EP2a, ausencia de vello púbico, volumen testicular ≥ 3 ml; EP2b, estadio 2 de Tanner del vello púbico; EP3 a EP5, estadios de Tanner del vello púbico de 3 a 5.

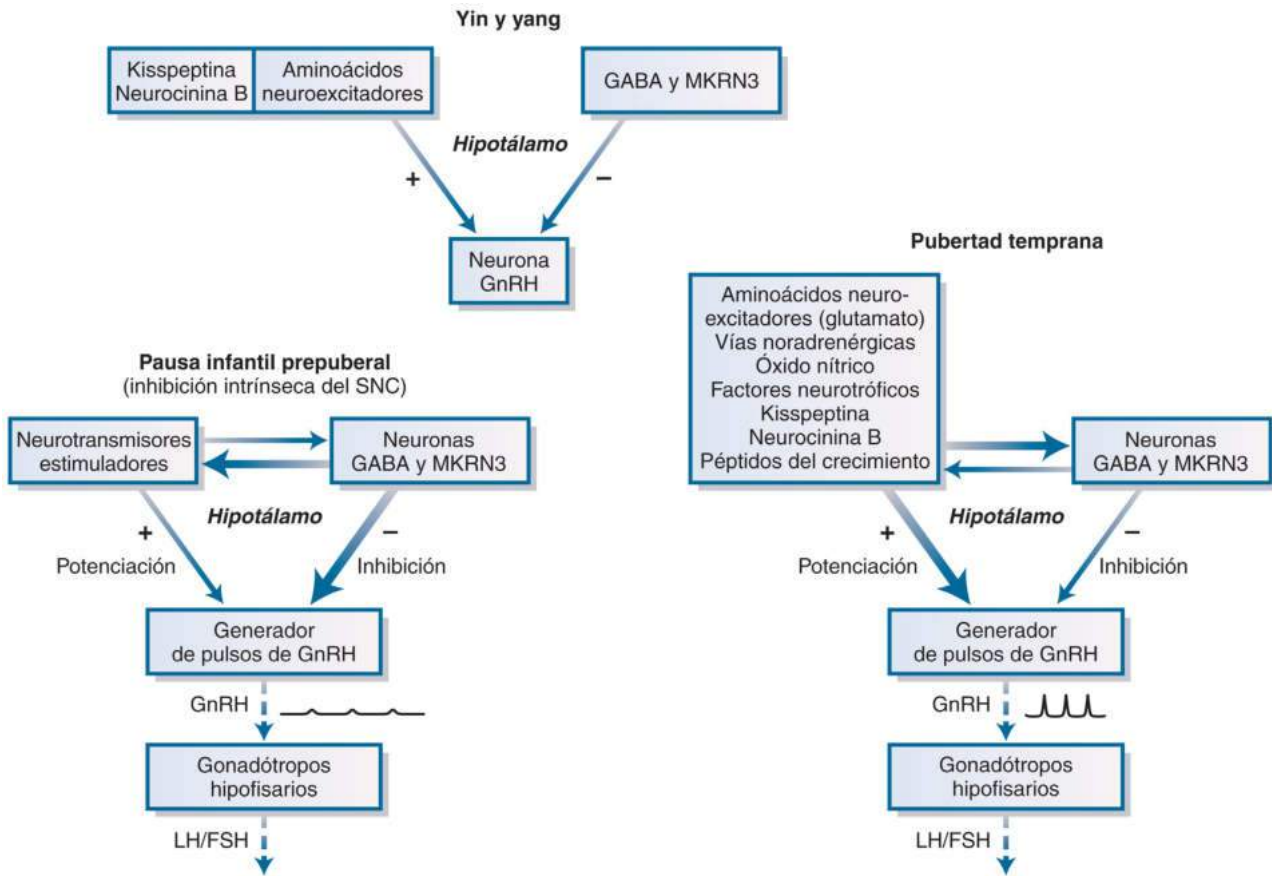
DHEAS, sulfato de deshidroepiandrosterona; NS, no significativo; SHBG, globulina de unión a la testosterona.

Modificado de Biro FM, Lucky AW, Huster GA, et al. Pubertal staging in boys. *J Pediatr*. 1995;127:40–46.

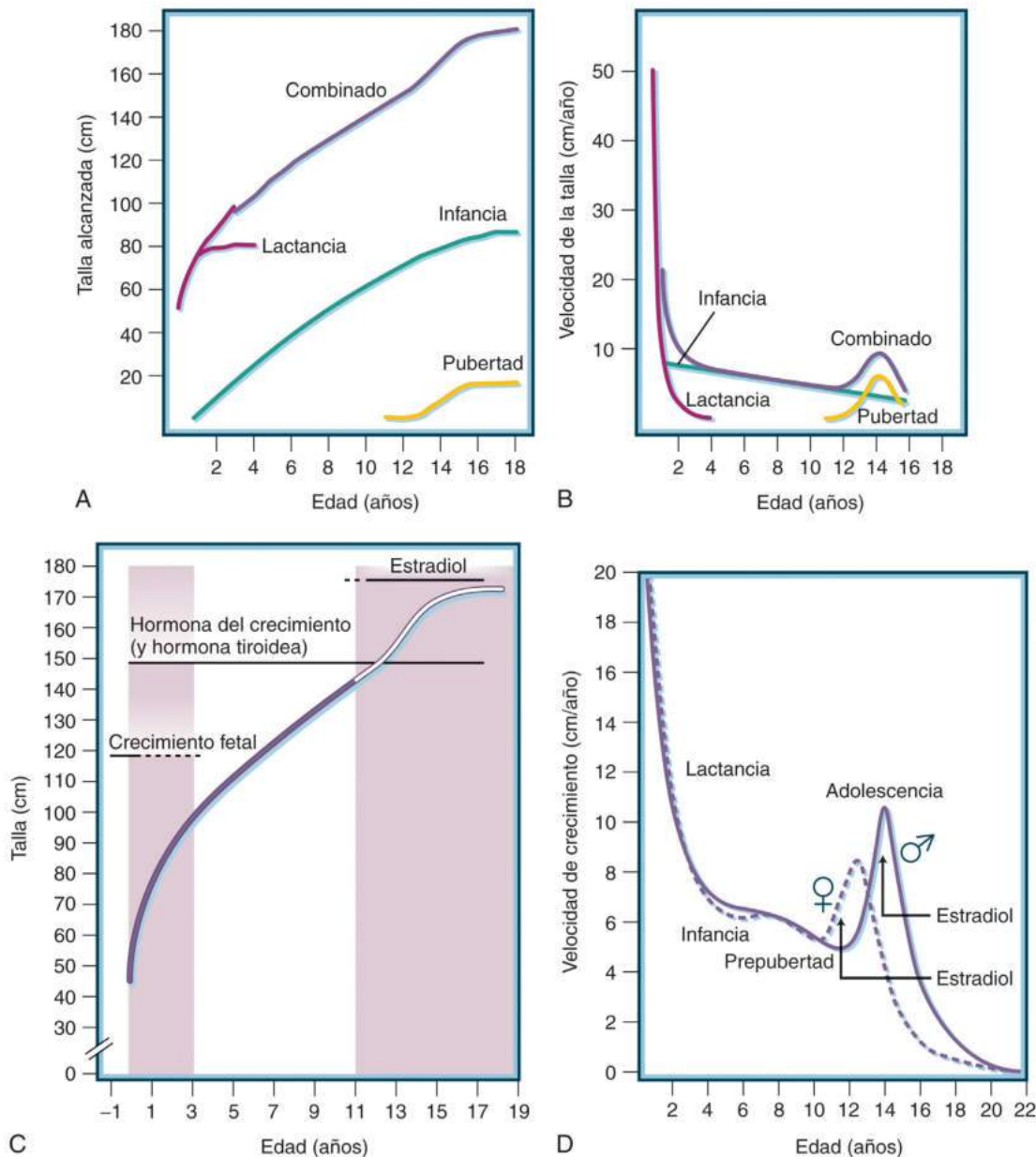
TABLA 26.6 Actividad celular en el testículo humano en distintos estadios del desarrollo

Estadio	Células germinales	Células de Sertoli	Células de Leydig
Prepuberal	Presencia de células preespermatógenas	Células predominantes en los cordones seminíferos	Presencia de células diseminadas, parcialmente diferenciadas
Puberal	Inicio de la espermatogonia	Mayor complejidad, formación de uniones oclusivas	Aparecen células totalmente diferenciadas
Adulto	Espermatogonia activa, células predominantes	Células individuales asociadas a grupos de células germinales	Presencia de grupos de células totalmente diferenciadas

Tomado de Gondos B, Kogan S. Testicular development during puberty. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1990:387–398. © 1990, the Williams & Wilkins Co., Baltimore.



• **Figura 26.13** El yin y el yang de la neuroendocrinología de la pausa infantil prepuberal y su inhibición central intrínseca del generador de pulsos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y la reversión de esta inhibición y terminación de la pausa infantil, que da lugar al inicio de la pubertad. La red neuronal GABAérgica y su transmisor ácido γ -aminobutírico (GABA) constituyen el transmisor inhibitor más ubicuo en el hipotálamo y encéfalo. Durante la pausa infantil prepuberal, este sistema neurotransmisor parece ser el mecanismo neural principal en la inhibición del generador de pulsos de GnRH. La supresión de la inhibición del GABA durante este período provoca inmediatamente la reactivación del generador de pulsos de GnRH suprimido en el mono Rhesus. Con la llegada de la pubertad, la inhibición del generador de pulsos de GnRH que ejerce el GABA se desvanece, y su reactivación se produce gradualmente. Esta reactivación probablemente sea potenciada por neurotransmisores estimuladores (p. ej., kisspeptina, aminoácidos excitadores), algunos de los cuales dependen de los esteroides gonadales aumentados para su activación, y por factores neurotróficos y péptidos del crecimiento. Un componente crítico del renacimiento de la red neuronal de GnRH es el aumento, independiente de los esteroides sexuales, de la expresión de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de KISS1 en las neuronas kisspeptinérgicas del hipotálamo basal medial y la secreción de kisspeptinas, ligandos afines del receptor de kisspeptina (KISS1R, anteriormente llamado GPR54) en la superficie de la neurona de GnRH (Shahab et al.). Como consecuencia, aumenta la amplitud y en menor grado la frecuencia de los pulsos de GnRH, lo que conduce a una mayor secreción pulsátil de las hormonas estimulantes del folículo (FSH) y luteinizante (LH) y a la activación de ovarios y testículos. Como se ha demostrado experimentalmente en monos, el generador de pulsos de GnRH es capaz de funcionar en ausencia de factores estimuladores hipotalámicos. Desconocemos la naturaleza y el factor o factores responsables de esta transición de inhibición central y la presunta dominancia del GABA en la liberación de la inhibición y reactivación del generador de pulsos de GnRH. (Datos adicionales de Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, et al. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:2129–2134.)



• **Figura 26.14** Modelo de lactancia-infancia-pubertad (LIP) de Karlberg para la talla media alcanzada **(A)** y velocidad de la talla **(B)** en niños. Están representados el valor medio de cada componente (lactancia, infancia y pubertad) y sus sumas (crecimiento combinado **(A)** y velocidad combinada **(B)**). La curva de crecimiento de un individuo representa el efecto aditivo de las tres fases biológicas del proceso de crecimiento (LIP). Karlberg ofrece funciones matemáticas para todos los componentes de su modelo. **Lactancia**: este componente empieza antes del nacimiento y decae a los 3-4 años de edad. Se describe con la función exponencial $y = a + b[1 - \exp(-ct)]$. El aumento total medio de la talla para los niños suecos es de 79 cm (44% de la talla final) y en las niñas, de 76,8 cm (46,2%). **Infancia**: esta fase comienza al final del primer año de vida y continúa hasta la talla madura. Una función polinómica de segundo grado describe este componente: $y = a + bt + ct^2$. El aumento total medio de talla para los niños es de 85,2 cm (47,4%) y en las niñas, de 78,4 cm (47,3%). **Pubertad**: el modelo del brote de crecimiento puberal es una función logarítmica: $y = a/[1 + \exp(-b(t - t_v))]$. El aumento total medio de talla en los niños es de 15,4 cm (8,6%) y en las niñas, de 10,9 cm (6,5%); y designa la talla conseguida en el momento t en los años después del nacimiento; a , b y c son constantes; t_v es la edad de la velocidad máxima de la talla. **C**. Una tabla de crecimiento masculino esquemática muestra las características del patrón LIP superpuesto e ilustra los mecanismos endocrinos predominantes que controlan cada fase del crecimiento. La primera *área sombreada* destaca la velocidad decreciente del crecimiento en la lactancia a medida que el individuo completa la fase de crecimiento rápido de la vida fetal. El *área blanca* es la fase de infancia, que continúa y magnifica la velocidad reducida del crecimiento en una meseta de crecimiento bastante constante durante la niñez. Estas dos fases dependen en gran medida de los efectos de la hormona del crecimiento (GH) y tiroidea, sin efectos o muy pequeños de los esteroides gonadales. En el siguiente período del brote de crecimiento puberal, los esteroides gonadales ejercen sus efectos directos e indirectos. Los esteroides gonadales realizan efectos directos sobre el hueso estimulando la génesis de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y otros factores de crecimiento localmente, y ejercen efectos indirectos al estimular una mayor secreción de GH, que tiene sus propios efectos sobre el hueso y estimula la producción de IGF-1. En las mujeres, el principal esteroide gonadal implicado en el brote de crecimiento puberal es el estradiol, mientras que en los hombres, la testosterona y el estradiol (producido fundamentalmente mediante aromatización de testosterona) son los esteroides gonadales principales. **D**. Brote de crecimiento adolescente en niños y niñas (curvas de velocidad de crecimiento). Obsérvese el inicio más tardío del brote de crecimiento puberal en los niños y la diferencia de 2 años aproximadamente en la velocidad máxima de la talla y la mayor magnitud de la velocidad máxima de la talla, en comparación con el de las niñas. Está indicada la cronología de los efectos del estradiol. La fusión progresiva de las epífisis pone fin al brote de crecimiento y lleva a la talla final o adulta. **(A y B)**, modificado a partir de Karlberg J. On the construction of the infancy-childhood-puberty growth standard. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;356:26-37; **C y D**, tomado de Grumbach MM. Estrogen, bone, growth, and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:S1439-S1455.)

correlacionan bien con la velocidad de avance a través de los estadios del desarrollo puberal en los niños normales. La exploración física de un niño puede revelar si es probable que le quede mucho por crecer si está al inicio de la pubertad, mientras que aquellos que se encuentren en las últimas fases de la pubertad tendrán por delante un crecimiento limitado.

La talla y el cociente entre el segmento superior e inferior (S/I), definido como altura desde la parte superior de la rama púbica a la parte superior de la cabeza dividido por la distancia desde la parte superior de la rama púbica al talón del pie, cambian notablemente durante los períodos peripuberal y puberal inicial por el alargamiento de las extremidades.¹⁵⁷ Al nacer, el cociente S/I es aproximadamente 1,7; con 1 año, 1,4; y a los 10 años baja a 1 en los individuos sanos normales. Las piernas comienzan a crecer antes que el tronco, aunque tardíamente en la pubertad; durante el brote de crecimiento, el aumento de tamaño de las piernas es similar al del torso superior.¹⁵⁸

El cociente del segmento S/I medio de los adultos blancos es de 0,92 mientras que el de los afroamericanos es de 0,85. No hay diferencias en este parámetro entre los sexos. Por lo general, los pacientes con hipogonadismo tienen una demora en la fusión de las epífisis y carecen de brote de crecimiento puberal; por este motivo, sus extremidades crecen durante un período prolongado, lo que provoca un cociente de segmento S/I reducido y mayor alcance de la talla, trastorno conocido como *proporciones eunucoideas*. Estas se encuentran en personas con defectos en la síntesis de estrógenos y carencias del receptor de estrógenos, pero hay proporciones normales en pacientes con síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos, lo que pone de manifiesto la relevancia del estrógeno para mitigar o establecer estas proporciones.¹⁵⁹⁻¹⁶¹ Las partes distales de las extremidades, manos y pies, crecen antes que las proximales; un incremento rápido en el número de pie es un heraldo del brote de crecimiento puberal. Los niños con síndrome de Klinefelter tienen piernas largas sin brazos largos, una característica física que ayuda al diagnóstico antes del inicio de la pubertad. Los hombros se ensanchan en los varones y las caderas aumentan de tamaño más en las mujeres. El anillo pélvico femenino se ensancha fundamentalmente a expensas del crecimiento del acetábulo. El tamaño de la cabeza se aproxima al adulto a los 10 años, y el encéfalo alcanza el 95% del tamaño adulto al inicio de la pubertad.

Edad ósea

La maduración esquelética se evalúa comparando radiografías de la mano, rodilla o codo con estándares de maduración en una población normal.^{162,163} Los centros de osificación aparecen al inicio de la vida, los huesos maduran en forma y tamaño y desarrollan superficies articulares; en última instancia, las epífisis o placas de crecimiento se fusionan con sus diáfisis en el proceso de fusión epifisaria. La edad ósea, un índice de madurez fisiológica, no tiene una relación bien definida en niños normales con el inicio de la pubertad porque parece ser más variable que la edad cronológica.¹⁶⁴ Además, el evaluador de la edad ósea debe tener experiencia con el método o puede producirse una interpretación errónea; es probable que los hospitales/clínicas radiológicas más pequeñas carezcan de esa experiencia. No obstante, la edad ósea sigue usándose para predecir la edad de la menarquia y en los niños, el inicio de la pubertad normal, prematura y retrasada en un sentido general.

Las diferencias entre la edad ósea y la cronológica deben superar 2 DE para ser relevantes biológicamente. Las desviaciones estándar pueden oscilar desde unos pocos meses en la lactancia hasta 1 año al final de la adolescencia; una variación de 2 años de la edad ósea respecto a la cronológica entra dentro de los límites normales en los años de la adolescencia. Tal como se estima habitualmente, la edad ósea es imprecisa y se trata de una medida cualitativa más que cuantitativa.¹⁶⁵ El desarrollo de técnicas para leer radiografías acopladas a un análisis informático está aprobado actualmente en Europa y quizás mejore la precisión de la evaluación.¹⁶⁶

Se ha descrito que los niños afroamericanos tienen una edad ósea ligeramente más adelantada que los blancos de la misma edad cronológica,¹⁶⁷ pero indicios recientes indican que los niños hispanos y asiáticos tienen edades óseas más adelantadas que afroamericanos o blancos de la misma edad cronológica.¹⁶⁸

Edad ósea, talla y edad cronológica pueden emplearse para predecir la talla adulta con las tablas de Bayley-Pinneau¹⁶⁹ o por el uso de las técnicas de Roche-Wainer-Thissen,¹⁷⁰ Khamis-Roche¹⁷¹ (solo para blancos sanos) o Tanner-Whitehouse, TW2¹⁵⁸ y TW3.¹⁷² La maduración esquelética está más adelantada en las niñas que en los niños de la misma edad cronológica porque las edades óseas del inicio de la pubertad de 11 años en las niñas y 13 en los niños son estadios equivalentes de maduración ósea con el método de mano-muñeca. Se han descrito variaciones considerables en la predicción de la talla entre los métodos, de modo que hay que tener en cuenta la forma subjetiva de predicción.¹⁷³

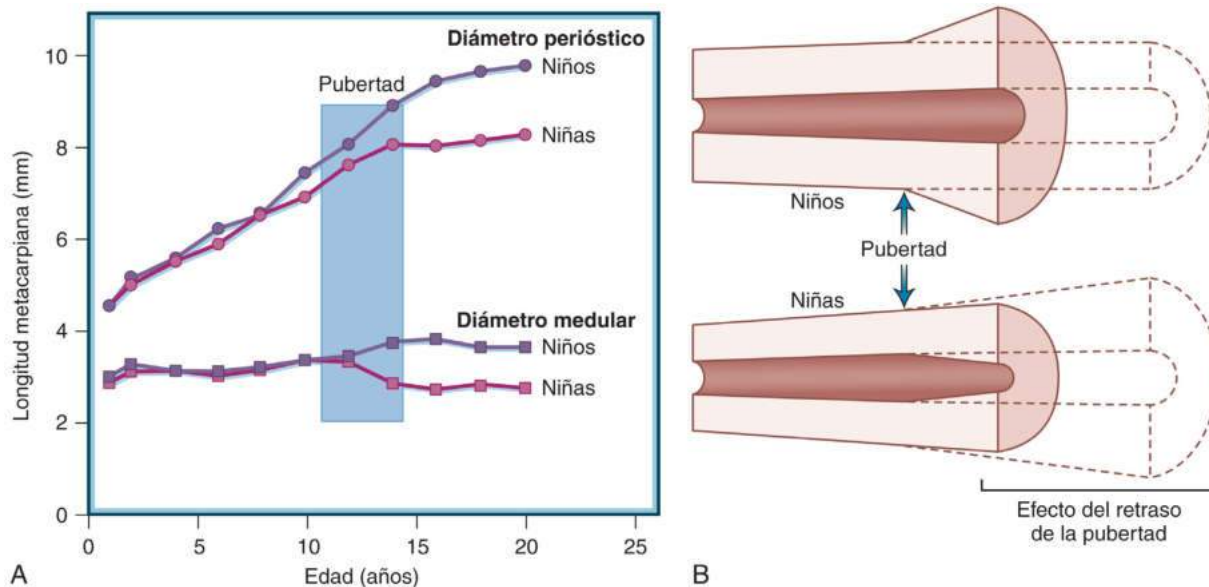
Densidad esquelética

Las opiniones prevalecientes sitúan los determinantes de la densidad ósea adulta en gran medida en tendencias genéticas y la adquisición apropiada de mineral óseo en la infancia durante el crecimiento. Osteoporosis y osteopenia son trastornos importantes del adulto que presuntamente tienen antecedentes en la juventud; cada vez suscita más interés la salud ósea de niños y adolescentes, incluidos los efectos de la edad en la menarquia, nutrición, ejercicio y genética sobre el desarrollo esquelético normal.^{174,175} Hay una relación de la densidad ósea entre las generaciones si se eliminan los efectos de la edad y pubertad: el 60-80% de la varianza en la masa ósea máxima se atribuye a factores genéticos.¹⁷⁶ Los estudios clínicos y modelos animales llevan a la conclusión de que los patrones del crecimiento óseo del pasado remoto son menos importantes que las situaciones recientes y de que el crecimiento óseo en la infancia no ejerce efectos potentes sobre la densidad ósea adulta.¹⁷⁷ Así pues, incluso con malas dietas en la infancia y adolescencia puede ser posible una mejora de la densidad ósea en etapas posteriores de la vida.

La densidad mineral ósea (DMO) de área representa una imagen bidimensional y es una función del tamaño del hueso; esta es la medida disponible con más frecuencia en la clínica con los dispositivos comerciales de absorciometría por rayos X de energía doble (DXA). Los huesos más pequeños atenúan el haz de radiación menos que los más grandes; hay que tener en cuenta este factor en la interpretación cuando se mide la densidad ósea con los dispositivos DXA comerciales. La DMO de todo el organismo, columna lumbar y cuello del fémur medida por DXA aumenta con una tasa anual media de 0,047 g/cm² en los niños y 0,039 g/cm² en las niñas (fig. 26.15A). Los estudios longitudinales de DXA de todo el cuerpo indican que los niños acumulan 407 g/año y las niñas, 322 g/año de mineral (es decir, 359 los niños y 284 mg/día las niñas); el 26% del calcio adulto es depositado durante los años adolescentes de adquisición máxima de calcio, 14 años (media) de los varones y 12,5 años para las mujeres.¹⁷⁸ La DMO llega a su máximo en las mujeres a la edad de 16 años y en los hombres, en torno a los 17, con la diferencia en el momento relacionada con la disparidad en la VTM; después, la tasa disminuye y se estabiliza en la tercera década de la vida.¹⁷⁹

La tomografía computarizada (TC) cuantitativa es en el momento actual una técnica de investigación, pero aporta información importante sobre los aspectos materiales del hueso.¹⁸⁰ Aunque la TC cuantitativa demuestra un incremento en la densidad del hueso cortical de la columna lumbar con la edad, hasta las últimas fases de la pubertad se produce un incremento menor en la densidad del hueso esponjoso con la edad.

El aumento de la DMO se correlaciona bien con talla, peso (un determinante principal de la densidad ósea en mujeres adolescentes y pospuberales), edad, desarrollo puberal e IMC, pero tienen menos relación con las concentraciones séricas de IGF-1. Según un estudio



• **Figura 26.15 A.** El diámetro perióstico de los metacarpos no es diferente antes de la pubertad entre niños y niñas. Durante la pubertad, el diámetro perióstico aumenta en los niños y deja de crecer en las niñas, mientras que el diámetro medular permanece bastante constante en los niños a lo largo de todo el crecimiento pero disminuye en las niñas. **B.** En los niños, una pubertad demorada podría reducir la aposición perióstica, dejando un hueso más pequeño de corteza más delgada pero con un diámetro medular normal (*superior*). En las niñas, el retraso de la pubertad resultaría en una menor aposición endocortical, con el resultado de un hueso normal o más grande (si continúa la aposición perióstica en ausencia del efecto inhibitor de los estrógenos), con una corteza más delgada y diámetro medular mayor (*inferior*). (Tomado de Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*. 2002;359:1841–1850.)

longitudinal con 227 niñas, el aumento en la densidad ósea se asoció con un inicio más temprano de la pubertad.¹⁸¹

Algunos consideran que el concepto de edad en la consecución de la densidad ósea máxima es demasiado simplista y prefieren plantear la fortaleza del hueso y su geometría.¹⁸²

La densidad ósea volumétrica (densidad mineral ósea aparente [DMOA]) representa la cantidad de hueso dentro de la envoltura perióstica y tiene más relevancia fisiológica, porque no depende del tamaño del hueso que está cambiando durante el crecimiento, especialmente el crecimiento puberal (v. fig. 26.15A). La densidad ósea volumétrica se desarrolla en un patrón específico de región; los trastornos de la infancia y adolescencia que afectan a la adquisición de mineral óseo tienen distintos efectos según la duración del período que el hueso afectado ha tenido para lograr su contenido mineral óseo (CMO) máximo; puede haber déficit en las dimensiones de las extremidades (prepubertad), de la columna vertebral (inicio de la pubertad) o densidad ósea volumétrica por la interferencia en la adquisición de mineral (final de la pubertad).¹⁸³

El cálculo de la DMOA se realiza como sigue:

$$\text{DMOA} = \text{CMO} \div \text{área de la región a considerar}$$

Los patrones de la densidad ósea de área o volumétrica varían durante el desarrollo.¹⁸⁴

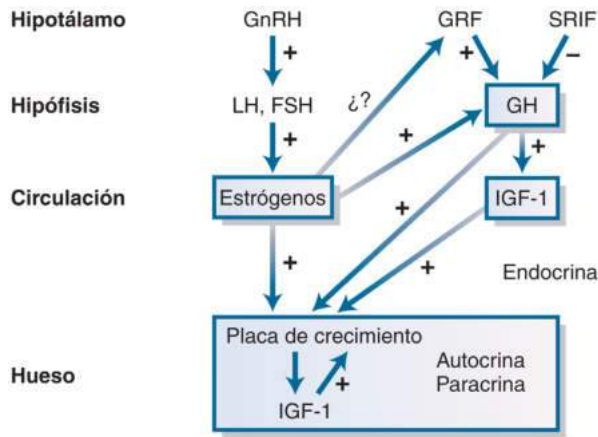
Los fabricantes de dispositivos de DXA no siempre aportan referencias para niños y adolescentes. A menudo se deriva a los niños a una evaluación por osteoporosis porque sus resultados de DXA se comparan con los valores de adultos jóvenes, aunque no están cerca de alcanzar la densidad ósea máxima característica de los adultos jóvenes. El hueso llega al tamaño adulto y se produce la VTM antes de lograr el CMO máximo;¹⁸⁵ estos factores podrían resultar en un período de mayor fragilidad y susceptibilidad a los traumatismos característicos de la adolescencia. La masa corporal magra (MCM) está relacionada con la densidad esquelética (más potente en niños que en niñas) y la masa grasa y densidad esquelética (más potente en niñas que en niños).¹⁸⁶

Existen referencias para interpretar el CMO en términos de la MCM, que parece relacionarse mejor con el crecimiento normal del hueso que con la edad cronológica; la tensión muscular es un factor importante en el desarrollo del hueso.¹⁸⁷ Varios centros describen los datos normativos de DXA pediátricos.^{179,187,188}

Existen referencias ecográficas cuantitativas para niños y adolescentes.¹⁸⁹ Como no suponen exposición a la radiación, es posible que logren un uso más extendido en la infancia.

Seeman presentó lo que él considera que son dos falacias en la interpretación de la densitometría.¹⁸⁴ La primera es el concepto de que la DMO volumétrica aumenta durante el crecimiento. No es así. El crecimiento construye un esqueleto más grande, no más denso. La segunda es la idea de que la DMO volumétrica máxima es mayor en hombres que en mujeres. Esto es falso. El tamaño óseo es mayor y resulta subestimado en pacientes con huesos más grandes que los controles. Las concepciones erróneas se producen porque el resultado de la densidad ósea de área es el CMO por unidad proyectada de área ósea de hueso en el plano frontal, o un CMO de área (g/cm^2). Con demasiada frecuencia, el elemento «de área» se elimina, y el «contenido» se sustituye por densidad, de modo que el CMO por unidad de área proyectada se llama DMO, aunque la densidad ósea volumétrica sea la medida deseada. Aunque el CMO puede ser normalmente mayor en niños que en niñas y aumenta con el desarrollo, la densidad mineral volumétrica de los huesos largos es idéntica en ambos sexos. A diferencia de los huesos largos, la densidad ósea volumétrica aumenta en la columna vertebral en ambos sexos.^{179,183,184}

El aumento del CMO durante los años prepuberales y puberales refleja el incremento en el tamaño de los huesos largos. Las piernas crecen más rápido que el tronco en las niñas prepuberales, pero durante la pubertad hay más crecimiento del tronco. Los niños desarrollan un tamaño mayor de los huesos debido a que tienen más aposición perióstica (mayor fuerza ósea) y reabsorción del endostio que las niñas; en ellas se añade hueso en la superficie endocortical, lo que podría servir como reservorio de calcio para futuras lactancias y gestaciones.¹⁹⁰



• **Figura 26.16** Interacciones de las principales hormonas promotoras del crecimiento durante la pubertad. El signo más (+) indica acción estimuladora; el signo menos (-) señala acción inhibitoria. El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) circulante proviene fundamentalmente del hígado, pero también contribuyen otros tejidos (es decir, acción endocrina). La hormona del crecimiento (GH) y los esteroides gonadales tienen un efecto estimulador directo sobre la generación de IGF-1 (acción paracrina) localmente en las células de hueso y cartilago. Para simplificar se han omitido los bucles de retroalimentación de IGF-1 y los esteroides gonadales sobre la unidad hipotalámica hipofisaria. *FSH*, hormona estimulante del folículo; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *GRF*, factor liberador de crecimiento; *LH*, hormona luteinizante; *SRIF*, factor inhibidor de la liberación de somatotropina.

El peso al nacer, su aumento de peso durante la lactancia y el aumento de peso de los 9 a los 12 años influyen en la masa ósea alcanzada a los 21 años.¹⁹¹ La DMO al comienzo de la pubertad predecía la masa ósea máxima en la madurez sexual y parecía hacerlo también con la probabilidad de osteoporosis de adulto en los estudios longitudinales, lo que apunta a un método de identificación de aquellos que más precisarán una intervención¹⁹² (fig. 26.16). El concepto de mecanostato postula que los cambios del desarrollo en la fortaleza ósea resultan de las cargas crecientes impuestas por las fuerzas musculares mayores, que estimulan la adquisición de mineral óseo. En un estudio longitudinal se produjo un aumento de la MCM antes del CMO máximo, y la masa grasa ejercía después más influencia.¹⁹³ Una mayor actividad física suele ser beneficiosa para la salud ósea, pero es más probable que el exceso de gimnasia rítmica, de correr y de entrenamiento como animadoras conduzca progresivamente a fracturas por estrés;¹⁹⁴ un ejercicio excesivo puede provocar la tríada de la deportista (*descrita más adelante*). La fortaleza de la cabeza femoral aumenta notablemente durante la pubertad; el cuello del fémur aumenta de densidad más con deportes de carga de impacto como correr (comparado con deportes de carga activa como la natación); solo 3-12 min de ejercicio diario aumentan la densidad del fémur en niños al principio de la pubertad,¹⁹⁵ y durante esta tienen lugar incrementos mayores.

Las niñas prepuberales que hacen gimnasia rítmica tienen mayor densidad ósea en las extremidades que más usan, y eso sucede de una forma dosis-respuesta.¹⁹⁶ Un estudio longitudinal de gimnastas y sus madres encontró que estos efectos no resultan principalmente de influencias genéticas. Las deportistas adolescentes tienen más densidad ósea, aunque los efectos solo duran tanto como la actividad.

La mayoría de los estudios ha documentado que la ingesta de calcio durante la pubertad afecta a la densidad ósea en etapas posteriores de la vida;¹⁷⁶ el efecto de una mayor ingesta de calcio quizá solo se mantenga mientras se administra este. Se estima que las niñas puberales ingieren mucho menos de la cantidad recomendada, e

incluso es posible que esta sea demasiado baja para una mineralización óptima. Se ha comprobado que dos vasos de leche o equivalente aportan una ingesta de calcio adecuada para los niños de 8 a 16 años.¹⁹⁷ Los niños que se abstienen de lácteos y no toman suplementos de calcio tienen una prevalencia más alta de fracturas en el período prepuberal, incluso con traumatismos poco importantes.¹⁹⁸ Las niñas al inicio de la pubertad no pueden aumentar la absorción digestiva de calcio en la cuantía necesaria para compensar una mala dieta, como las personas de más edad hacen. Los niños afroamericanos retienen más calcio que los blancos, y su estructura ósea es más gruesa; la diferencia en la densidad de las vértebras entre los grupos étnicos parece desarrollarse al final de la pubertad. Los estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo entre 1985 y 2005 que incorporaron niños normales durante al menos 3 meses pusieron de manifiesto un pequeño efecto de los suplementos de calcio en la extremidad superior, pero no se consideró que el incremento de la DMO influyera en la probabilidad de fracturas en etapas posteriores de la vida.¹⁹⁹ No obstante, la ausencia de efecto solo se aplica a niños normales, y es posible que los estudios de personas con trastornos de la pubertad que afectan al desarrollo óseo revelen otros hallazgos. Notablemente, la ingesta de calcio se relaciona directamente con la tasa de adelanto de la edad ósea hasta cierto punto.²⁰⁰ Una mayor ingesta de sodio a expensas de la ingesta de calcio afecta adversamente a la formación del hueso. Una ingesta de cinc correcta es otro factor relacionado con la DMO en la pubertad.

La vitamina D es un problema, porque el 32% de las niñas con ingesta de calcio escasa también tenía déficit de vitamina D y concentraciones séricas elevadas de hormona paratiroidea (PTH) y proteína 5b asociada al receptor de hormona tiroidea (TRAP-5b), así como una DMO volumétrica cortical significativamente menor del radio distal y la diáfisis tibial; otro 46% tenía concentraciones normales-bajas de vitamina D.²⁰¹ El déficit de calcio y vitamina D puede provocar hiperparatiroidismo secundario en la adolescencia.

Las niñas con genotipo heterocigótico del ER α (Pp) y niveles altos de actividad física tenían una masa ósea significativamente mayor, DMO más alta y corteza más gruesa en las zonas óseas sometidas a carga (comparado con el radio distal, que no es un hueso que soporte peso) que sus homólogas²⁰² con escasa actividad física. Estos resultados indican que una actividad física elevada beneficia a aquellas con genotipos de ER heterocigóticos, y el genotipo Pp menos favorable podría verse compensado con un aumento de la cantidad de actividad física durante el tiempo de ocio al inicio de la pubertad.

Los estudios de deportistas hombres son menos frecuentes que los de mujeres, pero los adolescentes deportistas de 16 a 19 años aún pueden ganar más masa ósea en la columna y el fémur que los controles no deportistas.²⁰³ Las anomalías de la pubertad alteran la adquisición de hueso en ambos sexos y son principalmente las consecuencias del déficit de estrógenos debido a una menor secreción o aromatización periférica de los andrógenos (fig. 26.15B). Un aumento de 1,9 años en la media de edad de la menarquía de las mujeres jóvenes se asociaba con menores puntuaciones T de la DMO de área en el radio; menor número, espesor y espaciado de las trabéculas; y espesor cortical sin una reducción en el área transversal, hallazgo compatible con menor formación endocortical y una posible explicación de por qué la menarquía tardía es un factor de riesgo de osteoporosis del antebrazo.²⁰⁴ Los metabolitos urinarios de hormonas suprarrenales están relacionados con la consecución de una mayor fortaleza ósea en la diáfisis proximal del radio; la concentración urinaria de androstenediol en torno a los 8 años de edad es un factor predictivo precoz de fortaleza del hueso diafisario al final de la pubertad (alrededor de los 16 años).²⁰⁵ La conversión periférica de deshidroepiandrosterona (DHEA) suprarrenal en androstenediol por la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 β HSD) podría asociarse con formación de hueso radial durante el crecimiento.

La administración de testosterona a niños prepuberales normales aumenta la retención de calcio y el crecimiento óseo, y también incrementa la densidad ósea en adolescentes con RCP, síndrome de Klinefelter con déficit de testosterona o hipogonadismo hipogonadotrópico masculino. La densidad ósea está aumentada en mujeres con exceso de andrógenos, mientras que aquellas con anorexia nerviosa, amenorrea hipotalámica o insuficiencia ovárica tienen una menor.

Las concentraciones séricas de fosfato inorgánico, fosfatasa alcalina, osteocalcina sérica (concentración de Gla-proteína), telopéptidos N-terminal (NTX) entrecruzados con colágeno de tipo I,²⁰⁶ y propéptido C-terminal del procolágeno de tipo I (PICP); el telopéptido C-terminal entrecruzado del colágeno de tipo I (ICTP), propéptido N-terminal del procolágeno de tipo III (P3NP) y la isoforma 5b de la fosfatasa ácida resistente al tartrato, y la excreción urinaria de piridinolina, desoxipiridinolina y galactosilhidroxilisina reflejan la mayor actividad osteoblástica y velocidad de crecimiento durante la infancia y el crecimiento puberal en ambos sexos, con valores que alcanzan el máximo a la mitad de la pubertad y disminuyen después.²⁰⁷

Composición corporal

Al igual que los cambios endocrinos causan modificaciones notables en el desarrollo sexual secundario y el crecimiento, la composición corporal resulta espectacularmente alterada. La GH y los esteroides gonadales son los actores principales en este proceso.²⁰⁸ La MCM, masa esquelética y grasa corporal son iguales en niños y niñas prepuberales pero en la madurez, los hombres tienen 1,5 veces la MCM y casi 1,5 veces la masa esquelética de las mujeres, mientras que estas tienen el doble de grasa corporal (25%) que los hombres (13%), lo que produce un aspecto ginecoide (de mujer) o androide (de hombre).²⁰⁹ La MCM aumenta a los 6 años de edad en las niñas y a los 9,5 años en los niños. Estos últimos adquieren masa libre de grasa más rápido y durante un período más prolongado que las niñas durante la pubertad; ellas llegan a la estabilidad en torno a los 15-16 años, y ellos, 2-3 años después.¹⁵⁰ La masa grasa aumenta en las niñas con una tasa media de 1,14 kg/año, pero no cambia en los niños durante los años de la pubertad, lo que da lugar al mayor contenido en grasa de las mujeres con la edad.¹⁵⁰

La distribución generalizada de grasa en los hombres (grasa central, forma de manzana, androide), diferente de la femenina (predominio de la grasa en la parte inferior del cuerpo, forma de pera, ginecoide) se desarrolla mayormente durante la pubertad a medida que los chicos se hacen más androides de lo que eran en la prepubertad, aunque las niñas comienzan y permanecen ginecoides. Hay diferencias étnicas en el patrón de cambio; los asiáticos muestran las variaciones más significativas.²¹⁰

En la pubertad, tras el brote de crecimiento puberal, se produce otro de fuerza. La masa muscular es el 54% del peso corporal en los niños adolescentes y el 42% en las chicas, con la diferencia debida en parte a la presencia de más células musculares y de mayor tamaño en los hombres. Apenas hay diferencias entre los sexos antes de los 8 años, pero a los 14 los chicos por lo general han desarrollado más masa magra en las piernas y más potencia que las chicas.²¹¹

Obesidad, pubertad y síndrome metabólico

Entre las NHANES II y III, un período de aproximadamente 20 años, aumentó más del triple la prevalencia de niños y adolescentes en el percentil 95 de peso o por encima (marcado como sobrepeso por los CDC), hasta una prevalencia de 17,1%, y un incremento del 50% en los que se encontraban en el percentil 85 o por encima (considerados en riesgo de obesidad).²¹²

El peso no es un reflejo exacto de la grasa corporal. El IMC se propone actualmente para describir la forma del cuerpo en términos ajustados a la edad y se emplea como un reflejo mejor, aunque

imperfecto, de la grasa corporal en niños y adolescentes.⁴⁰ El IMC cambia con la edad, y no hay números específicos que indiquen IMC normales o anómalos en todos los estadios del desarrollo, como sí lo hay para adultos. Para interpretar los valores del IMC existen tablas de referencia *online* según edad y sexo entre los percentiles 3 y 97.²¹³ Existen diferencias raciales en la correlación entre el IMC y la cantidad de grasa corporal, lo que reduce su precisión.

Una mayor grasa visceral (es decir, tejido adiposo intraabdominal [TAIA]) en adolescentes obesos se asocia con hipertrigliceridemia, menos colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) pequeñas, densas y cargadas de colesterol. La grasa subcutánea se asocia con grandes partículas VLDL cargadas de lípidos, que son retiradas directamente de la circulación y conllevan menos riesgo. El tejido adiposo subcutáneo que conduce a las formas corporales visiblemente diferentes solo es un reflejo imperfecto de esta distribución interna de los adipocitos, porque un TAIA aumentado puede causar alteraciones metabólicas sin incrementar la grasa corporal total. Los estudios respaldan la implicación del aumento de grasa visceral intraabdominal en los niños como causa de resistencia a la insulina y dislipidemia, con pequeños adipocitos que demuestran una capacidad de almacenamiento limitada, causante de un mayor depósito ectópico de grasa en miocitos y hepatocitos.^{214,215} Las proporciones entre cadera y cintura quizás no reflejen el TAIA en niños y adolescentes, porque la grasa abdominal subcutánea podría ser escasa a pesar del aumento de grasa visceral.²¹⁴ Aunque la circunferencia de la cintura en los niños suscita interés como reflejo del TAIA y existen referencias, se cuestiona si este parámetro añade a la determinación del TAIA algo más que el IMC exclusivamente.²¹⁶

Se usa la DXA para determinar el porcentaje de grasa corporal, agua y mineral óseo con gran precisión, pero es incapaz de diferenciar entre vísceras y tejido adiposo subcutáneo. Se empleó la TC hasta la validación de la RM para determinar la distribución intraabdominal y subcutánea de la grasa sin usar radiación. Una grasa corporal excesiva durante la infancia y adolescencia tiene efectos médicos significativos en etapas anteriores y posteriores de la vida. Obesidad, intolerancia a la glucosa e hipertensión en la infancia se asocian sólidamente con mayores tasas de muerte prematura en nativos americanos, no así la hipercolesterolemia infantil.²¹⁷

Lípidos séricos en la pubertad normal y en la obesidad y el síndrome metabólico

En la pubertad normal, la testosterona aumenta las concentraciones séricas de LDL-colesterol y reduce las de HDL-colesterol, lo que explica el cociente adverso de LDL/HDL en hombres, comparado con el de las mujeres.²¹⁸ Los andrógenos exógenos incrementan la actividad de lipasa hepática postheparina (y los estrógenos la reducen), y así queda patente por la reducción de HDL tras el tratamiento con andrógenos o tras un incremento de la secreción endógena de andrógenos. Las referencias de las concentraciones lipídicas en la infancia son distintas de los valores adultos.²¹⁹

La epidemia de obesidad ha conducido al advenimiento del síndrome metabólico en los jóvenes. El diagnóstico de síndrome metabólico varía según los estudios: se necesita una definición universalmente aceptada.²²⁰ Las concentraciones de colesterol elevadas en niños y adolescentes siguen con los valores adultos en los estudios longitudinales. Aunque la hipercolesterolemia familiar provoca placas en la íntima carotídea en la pubertad, las autopsias aleatorias muestran indicios macro o microscópicos de arterioesclerosis en jóvenes normales sin hipercolesterolemia familiar, y la tendencia aumenta con la obesidad. De los 15 a 19 años, el 2% de las autopsias en varones tenía lesiones ateroscleróticas de las arterias coronarias avanzadas (grado 4 o 5 de la American Heart Association) asociadas con aumento del colesterol sérico, hipertensión y obesidad.²²¹

Insulina y resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es la marca distintiva de la obesidad y se cree que constituye la causa o un factor asociado en el síndrome metabólico asociado con cardiopatías.²²² Las técnicas de la pinza euglucémica son la prueba de referencia para medir la resistencia a la insulina. Las concentraciones de insulina en ayunas apenas aportan información sobre la resistencia de una persona a esta; las ecuaciones del tipo de la evaluación del modelo homeostático (HOMA) que se basan en las concentraciones de insulina en ayunas ofrecen poco más; sin embargo, los valores de insulina en ayunas se usan en estudios epidemiológicos y ofrecen información más útil.²²³ La concentración de insulina en ayunas se multiplica por 2-3 con la VTM; la secreción de insulina tras una sobrecarga de glucosa se incrementa respecto a los valores prepuberales y la eliminación de glucosa mediada por insulina en los tejidos periféricos disminuye en la pinza euglucémica hiperinsulinémica o en el modelo mínimo de prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (PTGI) con muestras frecuentes, presentando una mayor resistencia a la insulina durante la pubertad normal. La sensibilidad a la insulina se relaciona inversamente con el estadio puberal y el IMC.

La respuesta de la insulina a una prueba de tolerancia a la glucosa oral es mayor en afroamericanos que en blancos en todos los estadios del desarrollo puberal; esta diferencia étnica en la resistencia a la insulina se ha propuesto como causa de la mayor incidencia de diabetes de tipo 2 entre adultos afroamericanos, comparada con la de adultos blancos, y parece ofrecer una explicación similar de la disparidad étnica en los jóvenes: los adolescentes blancos tienen mayor sensibilidad a la insulina que los jóvenes afroamericanos o hispanos.^{224,225} La resistencia a la insulina se produce tempranamente en la evolución del síndrome de Turner y la talasemia mayor, pero incluso en el síndrome de Turner, en el que existe un incremento subyacente de resistencia a la insulina, parece haber un riesgo bajo o nulo de aparición de estos trastornos ante el tratamiento con GH.

Con la mayor prevalencia de diabetes de tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente [DMNID]) se están evaluando los criterios de detección sistemática propuestos. Actualmente, los niños con un IMC superior al percentil 85 deberían ser sometidos a detección sistemática si: 1) tienen antecedentes familiares de diabetes de tipo 2; 2) presentan signos de resistencia a la insulina (p. ej., acantosis *nigricans*, hiperandrogenismo ovárico funcional, hipertensión, dislipidemia), o 3) pertenecen a uno de varios grupos étnicos concretos (p. ej., afroamericanos, estadounidenses nativos, hispanos o asiáticos). Si la concentración de glucosa plasmática en ayunas es superior a 126 mg/dl en una ocasión, si un valor posprandial a las 2 h está por encima de 200 mg/dl, o si hay síntomas como pérdida de peso, poliuria o polidipsia y una concentración de glucosa plasmática casual superior a 200 mg/dl, el diagnóstico de diabetes es probable, y resulta apropiado determinar su tipo (1 o 2).

Los pacientes con diabetes de tipo 1 (diabetes mellitus insulino dependiente [DMID]) suelen precisar un aumento de la dosis de insulina para el control de la glucemia en la pubertad. La causa de la resistencia a la insulina se ha atribuido en parte a una mayor oxidación de grasas en la pubertad, que se correlaciona con concentraciones séricas crecientes de IGF-1 y es posible que estén ligadas con el aumento de la secreción de GH. Sin embargo, no hay indicios de que el tratamiento con GH exclusivamente aumente la probabilidad de desarrollar diabetes de tipo 2 o alteración de la tolerancia a la glucosa. La ganancia de peso aumenta en niños con DMID durante la pubertad, lo que conduce a una incidencia de obesidad en niños con diabetes de tipo 1 mayor de la que cabría esperar según los patrones familiares. Algunos adolescentes con DMID, predominantemente niñas, reducen la insulina para perder peso, con consecuencias temibles. La retinopatía debida a DMID aparece típicamente en la adolescencia o más tarde, pero la duración y el control de la diabetes en los

años prepuberales son factores contribuyentes. La American Diabetes Association recomienda la detección sistemática de microalbuminuria, un indicador del desarrollo de nefropatía diabética durante la pubertad.

Una persona normal se adapta a los cambios en el aumento fisiológico de la resistencia a la insulina puberal, pero un individuo con riesgo genético de diabetes de tipo 2 y el defecto acompañante en la función de las células β pancreáticas²²⁶ quizás no se adapte a la resistencia a la insulina y, con la resistencia adicional característica de la obesidad, podría desarrollar diabetes de tipo 2 clínica durante los años de la pubertad o antes. La diabetes de tipo 2 en niños o adolescentes no debe confundirse con las distintas formas de diabetes monogénica (llamadas anteriormente diabetes del joven de inicio en la madurez [MODY]), que se heredan como rasgos autosómicos dominantes.²²⁷

Aunque el SOPQ es frecuente, varios síndromes infrecuentes de resistencia grave a la insulina combinan hiperglucemia y virilización.²²⁸ Las características del síndrome de Kahn de tipo A son fenotipo femenino adolescente musculado y delgado con acantosis *nigricans*, hirsutismo, oligomenorrea o amenorrea e hipertecosis ovárica e hiperplasia del estroma asociada con anomalías del gen del receptor de insulina. El síndrome de hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, acantosis *nigricans* (HAIR-AN) y SOPQ son menos graves que en el Kahn de tipo A y suele manifestarse en adolescentes mujeres. Las personas con el síndrome de Rabson-Mendenhall tienen resistencia a la insulina grave (que posiblemente provoca cetoacidosis diabética), cara dismórfica, acantosis *nigricans*, uñas engrosadas, hirsutismo, displasia dental, distensión abdominal y aumento de tamaño del pene o clítoris. El síndrome de Rabson-Mendenhall, similar al de Donahue (leprechaunismo), que comparte algunas de estas características, está causado por defectos homocigóticos o heterocigóticos compuestos en el gen del receptor de insulina. El síndrome de Kahn de tipo B se debe a anticuerpos inhibidores o estimuladores contra el receptor de insulina, y en ocasiones se produce con acantosis *nigricans* e hiperandrogenismo ovárico. Este síndrome puede aparecer con el síndrome de ataxia-telangiectasia o en adolescentes sin otros problemas. Las personas con el síndrome de Berardinelli-Seip combinan lipodistrofia y resistencia grave a la insulina con ausencia completa o parcial de grasa subcutánea y mayor crecimiento y maduración esquelética, hipertrofia muscular, acantosis *nigricans*, hipertricotosis, organomegalia e hipertrofia leve de los genitales externos.

La mayoría de estos síndromes de DMNID pueden tratarse con hipoglucemiantes orales inicialmente; el avance del trastorno requiere en ocasiones usar insulina. Se ha descrito que varias niñas con estos síndromes de resistencia a la insulina tienen concentraciones séricas bajas de gonadotropinas en la pubertad sin respuesta a GnRH pero con ovarios agrandados, lo que apunta a que la insulina estimula directamente el crecimiento del ovario. El estado hipoleptinémico encontrado en varios grados de lipodistrofia no parece afectar a la progresión de la pubertad, pero la administración de leptina ha conducido a la reanudación de los períodos menstruales en algunas mujeres y el ajuste de la producción de testosterona hacia valores normales en los hombres.²²⁹

Presión arterial

La presión arterial se relaciona con la edad, sexo y talla del niño usando las referencias adecuadas.²³⁰ Aumenta con la maduración puberal, relacionada con la talla mayor y sincronizada con el brote de crecimiento puberal, lo que apunta a cierta relación en el control de los dos procesos.²³¹ La hipertensión está siendo más frecuente en la pubertad como trastorno concomitante de la obesidad. Una mayor presión arterial en la pubertad depende del IMC y la talla, factores que están interrelacionados. La presión arterial en la infancia y adolescencia es predictiva de la adulta (continuación). Aumenta en niños afroamerica-

nos con IMC más bajos que en blancos, empeorando el problema en la población afroamericana. En la precocidad sexual, la presión arterial se eleva por encima de las cifras prepuberales hasta valores proporcionales al IMC y tamaño corporal.

Sistema nervioso central: anatomía, función, psicología y ritmo electroencefalográfico en la pubertad

La anatomía y función del encéfalo cambian sustancialmente al final de la infancia y en la adolescencia (fig. 26.17). La pubertad es el momento de la aparición de la capacidad de resolver problemas complejos de forma madura. Un aumento en la tasa metabólica cortical en la etapa de lactante se sigue de una reducción al final de la infancia hasta los valores adultos; esta disminución termina al final de la segunda década. La corteza de asociación prefrontal, área cerebral dedicada a la planificación y control regulador de la conducta emocional, sigue desarrollándose hasta los 20-25 años.²³² El estrés en varias fases del desarrollo, incluso al inicio de la infancia, puede causar manifestaciones psicológicas en la pubertad.

La conducta o la psicopatología que se hace evidente en este momento tiene su base en esos cambios y exposiciones que se remontan al inicio de la vida y el período prenatal, todos ellos interactuando sobre un trasfondo genético. Los cambios anatómicos revelados por estudios de RM funcional de la corteza prefrontal, área implicada en la regulación emocional y planificación, se producen durante un período de maduración física y probablemente se relacionan con muchos de los cambios de conducta característicos de la pubertad. El volumen de sustancia blanca aumenta linealmente entre los 4 y 22 años de edad debido a un incremento de la mielinización durante el desarrollo.²³³ Una reducción en la densidad sináptica y neuronal cortical, análoga a la muerte celular programada, tiene lugar entre los 2 y 16 años de edad; esta poda de sinapsis parece estar relacionada con mejor memoria. A este cambio en la sustancia gris le sigue una curva en forma de U invertida de incremento desde los 6 años. Los estudios longitudinales con cartografía dinámica del desarrollo cortical humano demuestran que las cortezas de asociación de orden superior (p. ej., las dedicadas a funciones ejecutivas, atención y coordinación motora) maduran más tarde que las cortezas somatosensitivas, motoras y visuales de orden inferior; las áreas filogenéticamente más antiguas maduran antes que las más nuevas.^{234,235} El exceso intrauterino de andrógenos provoca un aumento de tamaño de la amígdala. Las niñas alcanzan una masa de sustancia gris más grande 2 años antes que los niños en la pubertad, poniendo de manifiesto ciertos aspectos de los efectos de los esteroides sexuales sobre el crecimiento y remodelación del encéfalo en las personas. El volumen de sustancia gris, al menos en las niñas, parece estar relacionado con un incremento puberal de la concentración de estradiol.²³⁶ Las concentraciones de LH más altas se relacionan con áreas de mayor densidad de sustancia blanca, como cíngulo, circunvolución temporal media y ángulo del cuerpo calloso; hay una capa genética en esta relación. La plasticidad del encéfalo disminuye en la pubertad. Algunos ejemplos son la incapacidad de aprender un idioma extranjero sin acento después de la pubertad y la recuperación de los niños de los efectos de lesiones del SNC que en adolescentes mayores o adultos podrían provocar afasia. La pérdida de plasticidad quizás sea desadaptativa para nuestro mundo rápidamente cambiante y mayor expectativa de vida, comparado con épocas prehistóricas.²³⁷ La plasticidad permitía el aprendizaje del desarrollo antes de la pubertad, pero la ausencia de plasticidad y una respuesta estándar a las condiciones de adultos permitió el éxito en ese ambiente estático del pasado.

Manía, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo y esquizofrenia son más frecuentes después de la pubertad. Se ha propuesto que están

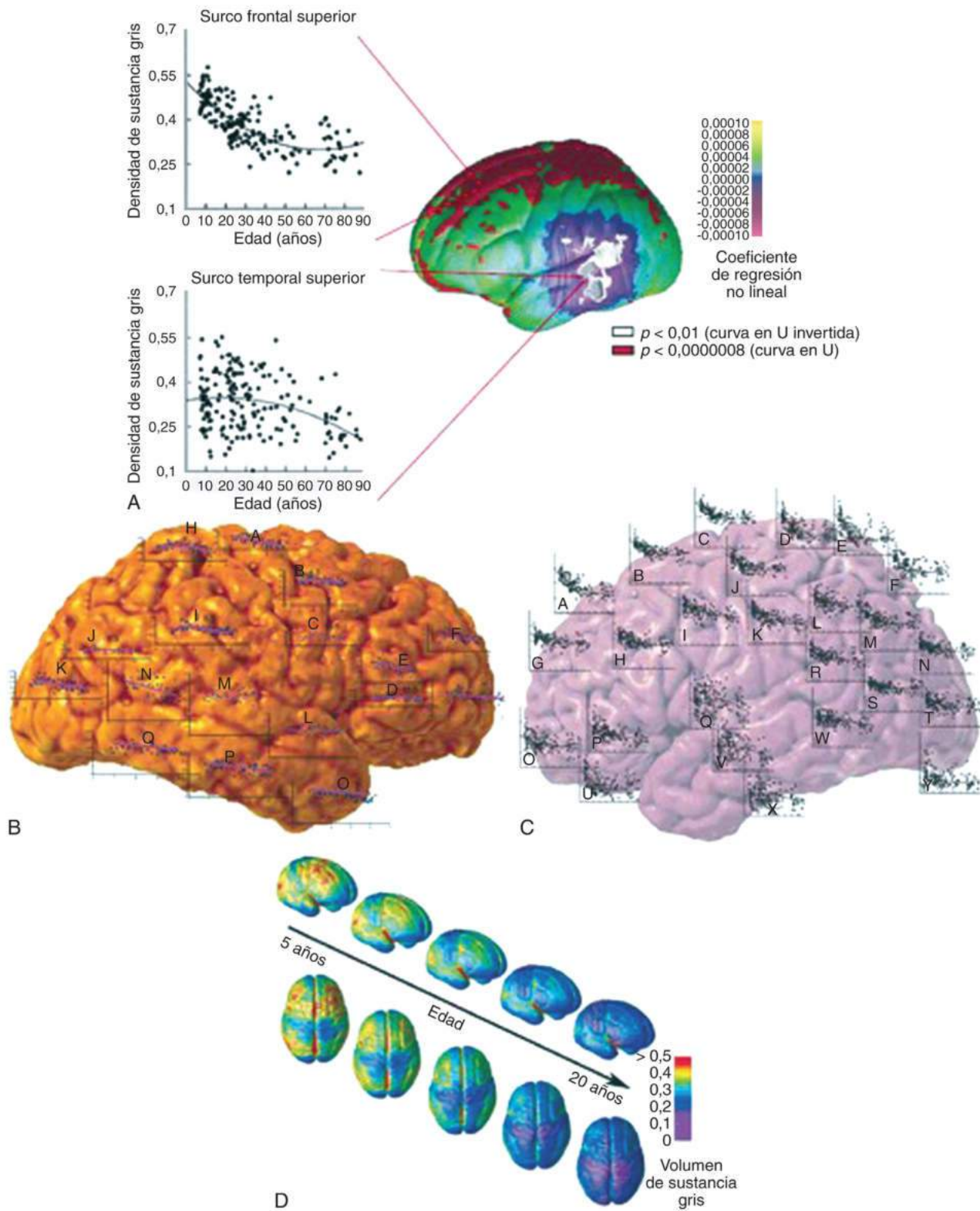
relacionados con alteraciones de los cambios normales en la arquitectura y función del encéfalo que tienen lugar durante la pubertad.

Patrones de sueño en la pubertad

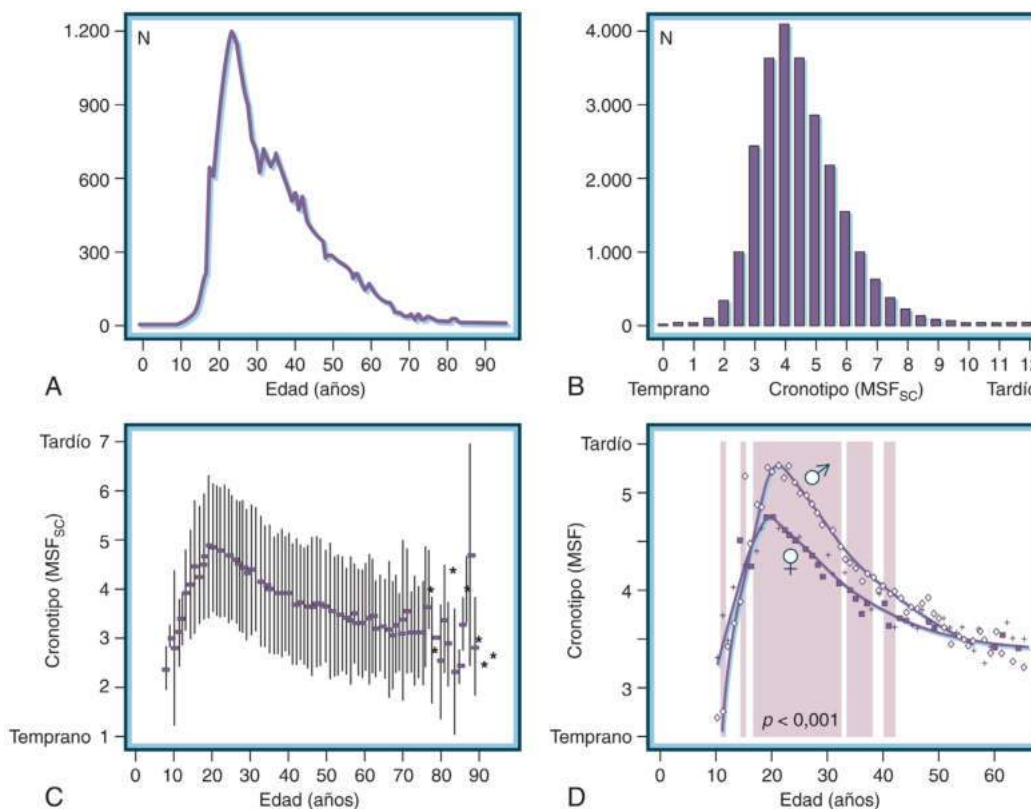
El aumento del sueño es característico del período de crecimiento y desarrollo en las distintas especies. Como el sueño es un momento de vulnerabilidad, las amenazas conducentes al estrés son enemigas del sueño normal; se cree que es necesario un sentimiento de seguridad para permitir que el sueño se realice normalmente mientras el adolescente se prepara para la independencia y mayor autocuidado en un mundo posiblemente hostil. La complejidad creciente de la función encefálica durante la pubertad queda reflejada en incrementos en la amplitud y frecuencia de ondas δ (ondas electroencefalográficas de 0-3 Hz) detectadas durante el sueño profundo, que parece estar más relacionado con la edad que con el desarrollo puberal o el crecimiento.²³⁸ La función del sueño profundo (es decir, sueño de ondas lentas o no de movimientos oculares rápidos), según se cree, es reparadora para el aprendizaje y otras actividades del estado de vigilia; la porción más reparadora es el sueño de ondas δ de gran amplitud. Durante la adolescencia, el tiempo pasado en sueño profundo (estadio 4) disminuye en un 40-50%, y con el desarrollo puberal se produce un aumento del estadio 2 del sueño (19,7%). El descenso del sueño de ondas lentas durante la adolescencia podría reflejar cambios del desarrollo en el encéfalo.

Cuando a una persona se le da «rienda suelta», el período de sueño se integra (sincroniza) aproximadamente con el ciclo de luz-oscuridad de 24 h de la Tierra. Como los seres humanos apenas tenían nada que hacer al caer la noche, la evolución favoreció el acostarse temprano pero, con este horario, se producen cambios del desarrollo. Los lactantes de 1 año duermen de promedio 11 h al día pero a los 18 años la media es de 8 h, si las circunstancias lo permiten. Las personas de más edad se levantan más temprano y se consideran más matutinos que los adolescentes o adultos jóvenes; como los niños también lo son, hay una curva en forma de U invertida de los tiempos preferidos para levantarse a lo largo del desarrollo.²³⁹ Este cambio de la alerta matutina a la vespertina durante la pubertad parece estar relacionado con factores biológicos, a diferencia de los sociales; anteriormente se creía que estos eran más importantes.

Sin la presión del trabajo o el colegio, los adolescentes se acuestan más tarde y se despiertan horas después de lo que les obligaría un horario escolar normal, horarios muy distintos a los que seguían con menos edad. Los adolescentes cuyas clases empiezan temprano se despiertan antes que aquellos con inicios más tardíos, pero no cambian el momento en que se van a dormir, lo que lleva a una gran variación en la cantidad de sueño logrado. Los datos del estudio Add Health mostraron una menor duración del sueño autorreferida durante el desarrollo puberal comunicado por la persona; las niñas referían más problemas de sueño (p. ej., insomnio, sueño insuficiente, levantarse cansado) a medida que avanzaba la pubertad, relación que no se observó en los niños.²⁴⁰ Hay un aumento de la somnolencia diurna durante la adolescencia, especialmente hacia la mitad de la pubertad hasta los estadios 3-4, incluso cuando el tiempo de sueño total se mantiene constante en estudios longitudinales de múltiples años.²⁴¹ Con la privación voluntaria de sueño (p. ej., por el hábito de hacer los deberes de noche) la somnolencia puede alcanzar los niveles observados en la narcolepsia y apnea del sueño. Los adolescentes se adaptan mucho peor a los cambios en los patrones de sueño que otros grupos de edad; esto se pone de manifiesto en la diferencia en las horas de vigilia entre la semana escolar y el fin de semana. Los adolescentes son capaces de pasar a un horario más tardío con más facilidad que a otro más temprano. Cuando la hora de acostarse elegida por decisión propia es tardía durante el verano pero tiene que cambiarse para poder asistir al colegio, el ajuste resulta especialmente prolongado y difícil.



• **Figura 26.17** Variación de la cartografía del encéfalo con el tiempo. Es posible identificar los cambios encefálicos en el desarrollo encajando modelos estadísticos dependientes del tiempo con datos recogidos de individuos transversalmente (es decir, de un grupo de personas en un momento concreto), longitudinalmente (siguiendo a los individuos a lo largo del tiempo), o de las dos formas. A continuación, las medidas como el espesor cortical se representan en la corteza con un código de colores. La trayectoria de la pérdida de sustancia gris a lo largo de la vida se basa en una cohorte de 176 personas de 7 a 78 años de edad.¹³ **A.** Representa una región donde la densidad de sustancia gris disminuye rápidamente durante la adolescencia (p. ej., surco frontal superior, en la que a la disminución de sustancia gris sigue una ecuación de segundo grado representada por una curva en forma de U invertida), o sigue una evolución descendente más regular a lo largo de la vida (p. ej., surco temporal superior, en el que a la disminución de sustancia gris sigue una ecuación de segundo grado representada por una curva en forma de U). **B** y **C.** Los gráficos superpuestos al encéfalo muestran cómo la densidad de sustancia gris disminuye en regiones concretas con la edad; las regiones están marcadas por distintas letras. La maduración encefálica y los cambios en la densidad de la sustancia gris están localizados según el año de edad en **D** con los cambios proporcionales en la sustancia gris denotados por el código de colores (**C** y **D**). (Tomado de Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, et al. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci.* 2003;6:309–315; Toga AW, Thompson PM, Sowell ER. Mapping brain maturation. *Trends Neurosci.* 2006;29:146–159.)



• **Figura 26.18** Evaluación del cronotipo (tiempo de despertarse en ausencia de claves externas) usando la base de datos de MCTQ ($N \approx 26.000$). **A.** Distribución de la edad en la base de datos. **B.** Distribución de los cronotipos. **C.** Los cambios dependientes de la edad en el cronotipo promedio (\pm DE [desviación estándar]) son muy sistemáticos (excepto en los grupos de edad de 19, 21, 22 y 23, todos los demás promedios \pm DE dependientes de la edad son significativamente diferentes de los correspondientes del grupo de edad de 20; prueba t , $p < 0,001$). **D.** Los cambios dependientes de la edad del cronotipo son distintos para hombres y mujeres (círculos rellenos y línea negra: mujeres; círculos transparentes y línea gris: hombres). Las áreas grises indican diferencias significativas entre hombres y mujeres (prueba t , $p < 0,001$). (Tomado de Roenneberg T, Kuehnele T, Pramstaller PP, et al. A marker for the end of adolescence. *Curr Biol.* 2004;14:R1038–R1039.)

Tras un estudio de 27.000 individuos, se propuso que el punto de inflexión de la alerta vespertina durante la adolescencia (tras un patrón de tipo matutino en la infancia) a la matutina en la edad adulta se podría usar como marcador del final de la adolescencia, un signo de que se ha completado la remodelación del desarrollo de las vías encefálicas.²⁴² La edad de este punto de inflexión es aproximadamente 20,9 años en los hombres y 19,5 en las mujeres, que muestran un cambio más precoz en este y otros aspectos de la pubertad que los hombres (fig. 26.18).

Características de la adolescencia

La mayor parte de este capítulo se ocupa de los cambios bioquímicos y físicos del período que denominamos pubertad, pero existen también cambios psicosociales de gran alcance en este período, habitualmente llamado adolescencia. Aunque la consecución de un rol adulto en la sociedad tiene lugar unos pocos años después de alcanzar la madurez reproductiva en las sociedades no occidentales, cuanto más tecnológicamente avanzada está la sociedad, mayor es el tiempo dedicado al desarrollo psicosocial adolescente. El período tan prolongado de la adolescencia en la sociedad actual, que abarca de los 11 a los 20 años en EE. UU., surgió recientemente en la historia humana: comenzó hace menos de 100 años en la sociedad occidental.

Como señala Remschmidt, los cambios psicológicos y psicosociales más importantes de la adolescencia son la aparición del pensamiento

abstracto, una capacidad creciente de absorber las perspectivas o puntos de vista de los otros, mayor capacidad de introspección, desarrollo de la identidad personal y sexual, establecimiento de un sistema de valores, mayor autonomía de la familia e independencia personal, mayor importancia a las relaciones entre iguales que en ocasiones adquieren una cualidad subcultural, y aparición de habilidades y estrategias de afrontamiento para superar problemas y crisis.²⁴³

La adolescencia puede dividirse en tres períodos (inicial, intermedia y final) según la edad cronológica. No obstante, es posible que estos períodos se alcancen con distintas edades madurativas, porque la velocidad de maduración fisiológica es distinta según las personas en estos grupos de edad.²⁴⁴

La adolescencia inicial (11-15 años) abarca la mayoría de los cambios físicos de la pubertad y en la sociedad estadounidense supone el gran cambio social desde el entorno protegido en una sola aula del colegio hasta la experiencia de múltiples aulas y profesores del instituto. La persona desarrolla una capacidad en maduración, aún no madura, de pensamiento abstracto y procesos de toma de decisiones que contrasta con el razonamiento concreto de la infancia.

La adolescencia intermedia (15-17 años) es el período del instituto, más tranquilo que los años precedentes. La experiencia académica no es un cambio tan profundo, y muchos de los cambios biológicos y físicos más destacados de la pubertad ya se han producido. Hay aceptación de cierto aumento de la autonomía (p. ej., se permiten licencia y permiso de conducción en EE. UU.) pero el individuo sigue viviendo en casa. La

persona se aleja emocionalmente de la familia y está menos influenciada por su grupo que en la adolescencia inicial; las amistades son cada vez más importantes.

La adolescencia final comienza en el último año de instituto y esta es la etapa de aceptación de los roles adultos en el trabajo, la familia y comunidad. Si la persona acude a la universidad, esta fase se prolonga.

Conducta y pubertad normal

Hace casi 100 años, G. Stanley Hall, sin usar lo que hoy consideraríamos técnicas de investigación contemporáneas, caracterizó al niño en maduración como alguien que pasa por *Sturm und Drang* (tormenta y estrés), que normalmente es contenido por las influencias culturales.²⁴⁵ Contrariamente a esta perspectiva, los estudios empíricos más recientes describen el desarrollo adolescente como una fase continua y adaptativa de crecimiento emocional más caracterizada por estabilidad que por desorden, y por relaciones armoniosas entre las generaciones en vez de conflicto. Aunque los cambios de humor son normalmente más rápidos (de horas a días) y más claramente marcados en adolescentes que en adultos, hay que diferenciar estos vaivenes de las alteraciones prolongadas del estado de ánimo y la conducta asociadas a psicopatología grave.

El tumulto, o la auténtica conducta tumultuosa en la adolescencia no es una fase normal, sino que puede reflejar psicopatología necesitada de diagnóstico y tratamiento. A menudo se considera erróneamente como problema temporal de reacciones de adaptación de la adolescencia. Cuando los trastornos pasan de la adolescencia a la fase adulta son más graves. Un estudio longitudinal de 4 años con alumnos de primer curso de instituto en EE. UU. mostró que el 25% presentaba un crecimiento continuado, caracterizado por funcionamiento tranquilo y bien ajustado a pesar de las situaciones estresantes; el 34% pasaba por un crecimiento escalonado: demostraban una buena adaptación en general con períodos breves de dificultad y malestar tras ciertas situaciones estresantes. El 21% se consideró en tumulto, caracterizado por vaivenes del estado de ánimo, ansiedad y depresión; estos adolescentes provenían principalmente de hogares con conflictos, enfermedades mentales en la familia y problemas socioeconómicos.²⁴⁶ Muchos con tumulto adolescente no se «habían librado de él al crecer» cuando se les estudió 5 años después, y finalmente recibieron diagnósticos de trastorno depresivos unipolares y bipolares. Podemos concluir que el 80-90% de los adolescentes se desarrolla bien psicológicamente durante la pubertad y son personas felices, pero el 10-20% tiene dificultades importantes.

Estado de ánimo y autoimagen en la pubertad

Las niñas al inicio de la pubertad a menudo muestran una autoimagen negativa con una imagen corporal positiva; con el desarrollo continuado de las mamas se observan relaciones positivas entre iguales y mejora del ajuste superior. El estado de ánimo en la adolescencia no está relacionado estrechamente con el estadio de la pubertad, sino que se aprecia una tendencia curvilínea significativa en el estado de ánimo depresivo (aumento seguido de descenso), control de impulsos (reducción seguida de aumento) y según la concentración de estradiol sérico. Estos datos indican que los cambios hormonales podrían ser más importantes que los físicos como determinantes de ciertos patrones afectivos y conductuales durante la adolescencia.

Conducta en las variaciones de la edad normal al inicio de la pubertad

Dentro de los límites normales del desarrollo puberal, las niñas que maduran precozmente y los niños que lo hacen tardíamente son los que tienen la mayor prevalencia de reacciones adaptativas en la pubertad y posteriormente. Los niños y las niñas que maduran antes tienen más riesgo de maltrato.²⁴⁷

Los niños que se desarrollan precozmente se perciben como más maduros, inteligentes y atractivos, y reciben más roles de liderazgo; los

de desarrollo tardío son más inseguros, más susceptibles a niveles más bajos de autoestima e imagen corporal y más vulnerables a la presión de los compañeros, especialmente en grupos de clase trabajadora y minorías. La mayoría de estas dificultades de la maduración tardía se centran en la menor talla de la persona, en vez de en la falta de desarrollo social. La maduración social se demora incluso después del tratamiento con andrógenos en pacientes con RCP grave. El retraso en la maduración social puede poner a los niños en riesgo de perder oportunidades educativas.

Por el contrario, las niñas que maduran antes tienden a pasar por más dificultades, especialmente en el instituto, donde pueden atraer la atención de chicos mayores más maduros, y tienen una prevalencia mayor de síntomas y trastornos de internalización. Con más frecuencia son objeto de acoso escolar que las chicas que alcanzan la madurez dentro de la media, aunque también más a menudo son las perpetradoras de dicho acoso.²⁴⁸

La pubertad temprana puede llevar a una imagen corporal negativa en las niñas, comparadas con los niños, en quienes el efecto es positivo. La maduración precoz quizás incremente una tendencia a la conducta violenta, fomentada por vivir en barrios desfavorecidos. La maduración puberal temprana en las niñas podría estar relacionada con un pequeño incremento en el cociente de inteligencia (CI) respecto a las que maduran más tarde. Estas últimas a menudo están más cómodas, mantienen más tiempo el apoyo familiar y demandan atención médica con menos frecuencia que los niños de maduración tardía. Las niñas que maduran pronto y las que lo hacen tarde tienden a adoptar conductas de riesgo para salud con estrategias para perder peso, aumentar la musculatura, presentan trastornos de la alimentación, uso de suplementos alimenticios y esteroides, y dependencia del ejercicio, predisposiciones que no se detectan en niños de los mismos estadios del desarrollo.

Conductas de riesgo

Los adolescentes que funcionan en los niveles más bajos de la complejidad cognitiva o pensamiento concreto y tienen un inicio precoz de la pubertad presentan un aumento de las conductas de riesgo. La edad de inicio de consumo de cigarrillos y alcohol es proporcional a la de inicio de la pubertad en las niñas: las que maduran antes beben y fuman antes, y es posible que los niños sigan el mismo patrón.

Sexualidad en la pubertad

Las presiones sociales son más heterogéneas en los mensajes que se envían a las niñas, animando a la sexualidad y al mismo tiempo restringiéndola en una forma más dispar que la que encuentran los niños. El inicio actual más temprano de la pubertad, comparado con los siglos anteriores, ha tenido efectos de calado sobre las normas sociales de la conducta sexual.⁴ Por ejemplo, el comienzo temprano de la pubertad se ha asociado con un inicio más precoz de las relaciones sexuales.²⁴⁹

El porcentaje de adolescentes que ha realizado actividades sexuales asciende desde menos del 2% a los 12 años, a 16% a los 15, 33% a los 16, 48% a los 17, 61% a los 18 y 71% a los 19 años de edad en ambos sexos. Los adolescentes esperan más tiempo antes de participar en el sexo de lo que lo hacían en el pasado reciente. Factores como el inicio de la pubertad, un autoconcepto débil, haber probado el tabaco o la bebida y no tener sobrepeso se asociaban significativamente con actividad sexual temprana en las mujeres. En los hombres, mayor edad, mala relación con los padres, ingresos domésticos escasos y haber probado el tabaco eran factores asociados significativamente con la actividad sexual. La Add Health reveló que los adolescentes en los dos extremos de la curva de inteligencia tenían menos probabilidades de haber realizado actividades sexuales.

La fertilidad se alcanza mucho antes del fenotipo adulto en niños y niñas. El número de embarazos en adolescentes en EE. UU. de 15 a 19 años disminuyó casi un 50% desde 1991 y un 22% desde 2009; en 2011 se cifró en 31,3 por cada 1.000 mujeres.²⁵⁰ No obstante, en estos datos existe una diferenciación según el origen étnico, ya que

estos índices se situaron en 49,6 por cada 1.000 en adolescentes hispanas, en 47,3 para negras no hispanas, en 36,1 para adolescentes de etnia indoamericana u originarias de Alaska, en 21,7 para blancas no hispanas y en 10,2 para originarias de las islas del Pacífico. El descenso se atribuye a los mensajes de prevención contra el embarazo, y se ha constatado un aumento del uso de medios anticonceptivos.

La sexualidad parece estar correlacionada con la producción de testosterona en los varones en algunos estudios pero en otros aparentemente se ve modificada por los efectos sociales de la maduración puberal. Es posible que la actividad religiosa reduzca la probabilidad de actividad sexual.

Un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado de niños y niñas con retraso de la pubertad que evaluaba los efectos de la administración de estrógenos conjugados orales a las niñas y enantato de testosterona a los niños con tres dosis diferentes diseñadas para simular las concentraciones del inicio, mitad y final de la pubertad reveló efectos discretos o nulos sobre el comportamiento sexual. Los niños tenían más emisiones nocturnas y conductas de toqueteo con las dosis intermedias y altas sin otros efectos. Las niñas presentaron un incremento significativo de los besuqueos relacionado con la administración del estrógeno solo en la dosis correspondiente al final de la pubertad, sin otros efectos.

Cambios hormonales y metabólicos en la pubertad

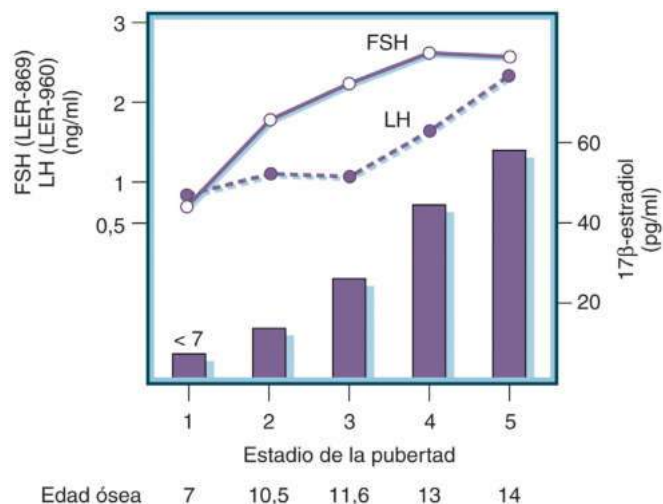
La mayor amplitud y el cambio de los patrones de secreción de GnRH en la pubertad ponen en marcha y regulan los incrementos secuenciales en la secreción de gonadotropinas hipofisarias y esteroides gonadales que culminan en la fertilidad.

Gonadotropinas

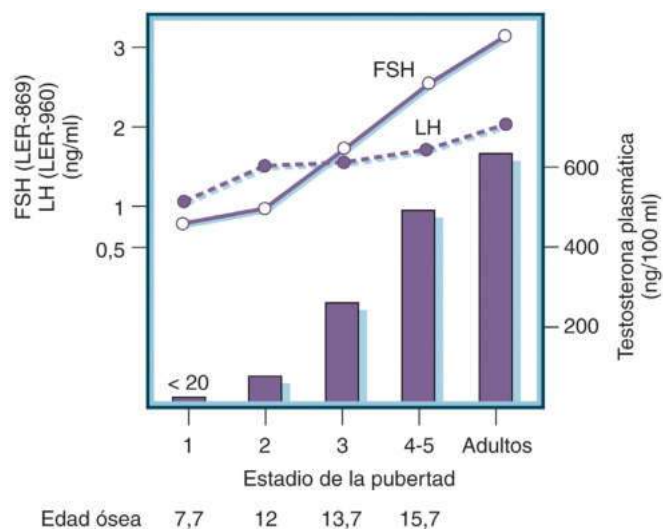
Debido a la secreción pulsátil de GnRH, la secreción de gonadotropinas también es episódica. Los análisis inmunométricos supersensibles más modernos permiten una medición precisa en pequeñas muestras pediátricas. Los resultados son más bajos que los descritos previamente por los análisis más antiguos.

Durante los primeros 2 años después del parto, las concentraciones plasmáticas de LH y FSH se elevan intermitentemente a valores adultos (la «minipubertad de la lactancia») y, en ocasiones, por encima de estos, aunque después se mantienen bajas hasta la pubertad. En niñas danesas sanas de menos de 3 años, la LH aumenta hasta 9,2 UI/l después de una prueba de GnRH, con valores más bajos después de los 3 años.²⁵¹ Los análisis de LH y FSH ultrasensibles y los de tercera generación confirman los indicios previos de la secreción pulsátil de las gonadotropinas en la prepubertad e indican que las concentraciones inmunorreactivas basales de LH son mucho menores de las descritas anteriormente.^{252,253} La concentración sérica de FSH es mayor que la de LH en niños y niñas prepuberales.²⁵⁴ Se produce un aumento más llamativo en la amplitud sérica de LH al menos 1 año antes del inicio de la pubertad (es decir, el período peripuberal inmediatamente anterior a la aparición de los signos de maduración sexual) que se estabiliza pronto, mientras que la FSH se eleva de forma más constante a lo largo de la pubertad en los varones en vez de antes de esta, con mayor amplitud del pulso. En niños y niñas prepuberales de 5 años de edad se produce una amplitud aumentada de la secreción de LH y FSH por la noche; la amplitud y frecuencia de esos máximos aumenta, y la secreción diurna se incrementa con el avance del desarrollo puberal.

En las niñas, las concentraciones de FSH aumentan en los primeros estadios de la pubertad, y las de LH tienden a elevarse en las últimas fases; desde el inicio al final de la pubertad, la concentración de LH es más de 100 veces mayor (figs. 26.19 y 26.20). Se observaron patrones desordenados de secreción de LH, no de FSH, inmediatamente antes del inicio de la pubertad; a esto sigue en primer lugar un mayor orden al



• **Figura 26.19** Concentraciones plasmáticas medias de estradiol, hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH) en niñas prepuberales y puberales según el estadio de maduración puberal (1, prepuberal; 5, adolescentes con menstruación) y la edad ósea media para cada estadio. Los valores diarios únicos de gonadotropinas apenas son útiles porque la liberación de gonadotropinas es pulsátil y por la mayor amplitud de los pulsos de LH durante el sueño o a lo largo de toda la pubertad. Los valores de esteroides sexuales, sin embargo, son útiles para determinar el estadio del desarrollo puberal. Para convertir las cifras de FSH (LER-869) en unidades internacionales por litro se multiplica por 8,4. Para convertir las cifras de LH (LER-960) en unidades internacionales por litro, se multiplica por 3,8. Para convertir las cifras de estradiol en picogramos por litro, se multiplica por 3,671. (Tomado de Grumbach MM. Onset of puberty. In: Berenberg SR, ed. *Puberty, Biologic and Social Components*. Leiden, The Netherlands: H.E. Stenfert Kroese; 1975:1–21. Reproducido con autorización de Kluwer Academic Publishers.)



• **Figura 26.20** Concentraciones plasmáticas medias de testosterona (tras extracción con solvente y cromatografía) y gonadotropinas en niños normales según el estadio de maduración (1, prepuberal) y la edad ósea media para cada estadio (v. fig. 26.19). Para convertir las cifras de testosterona en nanogramos por litro se multiplica por 0,03467. (Tomado de Grumbach MM. Onset of puberty. In: Berenberg SR, ed. *Puberty, Biologic and Social Components*. Leiden, The Netherlands: H.E. Stenfert Kroese; 1975:1–21. Reproducido con autorización de Kluwer Academic Publishers.)

inicio de la pubertad y después, de nuevo más desorden en etapas posteriores a esta. Esto apunta a que un sistema de retroalimentación más integrado opera al inicio de la pubertad y posteriormente la estabilidad es menor.²⁵⁵

La GnRH exógena en dosis relativamente ineficaces para estimular la secreción de gonadotropinas o esteroides gonadales antes de la pubertad se convierten en eficaces con el inicio de esta; a medida que avanza el desarrollo, se produce una amplificación en el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal.²⁵⁶ Aunque la prueba de GnRH o agonistas de la GnRH suele precisar la extracción de múltiples muestras tras la administración de GnRH, actualmente basta con una sola determinación a los 60 o 24 min para los nuevos análisis más sensibles.²⁵⁷⁻²⁶⁰ Se ha descrito que los valores basales de LH y FSH séricas medidos en los modernos análisis supersensibles predicen el inicio del desarrollo puberal tan bien como las pruebas de GnRH; una LH sérica mayor de 4 mUI/ml medida por análisis inmunoquimioluminométrico es consistente con el inicio de la pubertad. Además, el uso de estos análisis ultrasensibles para determinar las concentraciones de LH y FSH en orina revela un patrón de un aumento del quintuple en la FSH urinaria en niños y niñas, mientras que la LH urinaria se multiplica por 50 en los niños y por 100 en las niñas durante la pubertad.²⁶¹

Además de los cambios cuantitativos bien definidos que tienen lugar en el patrón de FSH y LH en la glándula hipofisaria, suero y orina durante el desarrollo también tienen lugar otros cambios cualitativos. El patrón de glucosilación de las subunidades α y β de las gonadotropinas está afectado por la maduración, secreción de GnRH y los efectos de los esteroides gonadales sobre los gonadotropos hipofisarios. Una variación en la glucosilación que afecte al tamaño y carga de la hormona es la causa principal de la heterogeneidad de FSH y LH y del gran número de isoformas que cambian según la carga, más ácida o más básica.²⁶² Este polimorfismo tiene un efecto importante sobre la semivida y actividad biológicas, y constituye un mecanismo adicional de regular la actividad biológica de las gonadotropinas. Algunos investigadores, aunque no todos, han señalado discrepancias entre la bioactividad sérica e inmunoreactividad de LH durante el desarrollo puberal. Sin embargo, un cambio en las isoformas de FSH liberadas durante la pubertad podría favorecer la secreción de más FSH bioactiva, que quizás fomente el desarrollo reproductivo.²⁶²

Esteroides gonadales

Solo recientemente se ha apreciado que muchas de las acciones sobre el crecimiento esquelético lineal, la maduración esquelética y la formación de masa ósea consideradas como secundarias a la testosterona en los hombres son atribuibles fundamentalmente a su aromatización periférica a estrógenos (tabla 26.7).

Testosterona

Las células de Leydig de los testículos producen testosterona y, en menores cantidades, androstenodiona, $\alpha 5$ -androstenodiol, dihidrotestosterona y estradiol, aunque una pequeña cantidad de testosterona deriva de la conversión extraglandular de la androstenodiona secretada por los testículos y la suprarrenal. En las mujeres, la conversión extraglandular de la androstenodiona ovárica y suprarrenal es la responsable de prácticamente toda la testosterona circulante.

Los métodos anteriores de determinación de concentraciones bajas de esteroides sexuales han demostrado ser imprecisos.^{263,264} Esta insensibilidad se debe principalmente a la presencia de sustancias que interfieren y la insensibilidad relativa de los anticuerpos usados en los análisis. Actualmente, los laboratorios nacionales de mayor tamaño están empezando a usar HPLC-MS/MS, que permite medir con precisión las cifras extremadamente bajas de las muestras pediátricas.²⁶⁵ Estas técnicas más nuevas podrían conducir a la revisión de algunos de los resultados (aquí descritos) obtenidos por los métodos más antiguos.

TABLA 26.7 Claves clínicas precoces del efecto de los estrógenos sobre el crecimiento y la maduración esquelética en los hombres

Síndrome de insensibilidad (resistencia) completa a los andrógenos (Zachmann M, Prader A, Sobel EH, et al. Pubertal growth in patients with androgen insensitivity: indirect evidence for the importance of estrogen in pubertal growth of girls. *J Pediatr*. 1986;108:694-697)

La administración breve de estradiol aumentaba la tasa de crecimiento del cúbito en niños prepuberales (Caruso-Nicoletti M, Cassorla FG, Skerda MC, et al. Short term, low dose estradiol accelerates ulnar growth in boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61:896-898)

Un inhibidor de la aromataza reducía el crecimiento rápido y la maduración esquelética en la testotoxicosis, mientras que el antiandrógeno no tenía efectos sobre la maduración esquelética (Laue L, Jones J, Barnes K, et al. Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and deslorelin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:151-155)

El síndrome de exceso de aromataza en niños se asocia con una tasa mayor de crecimiento y maduración esquelética y con concentraciones plasmáticas elevadas de estrógenos, pero con cifras prepuberales de testosterona (Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1349-1357)

Tumores secretores de estrógenos: neoplasias suprarrenales y testiculares (especialmente síndrome de Peutz-Jeghers) (Bulun SE, Rosenthal IM, Brodie AM, et al. Use of tissue-specific promoters in the regulation of aromatase cytochrome P450 gene expression in human testicular and ovarian sex cord tumors, as well as in normal fetal and adult gonads. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1616-1621)

Tomado de Grumbach MM. Estrogen, bone, growth, and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:S1439-S1455.

La medición de testosterona y estradiol mediante HPLC-MS/MS en laboratorios con referencias pediátricas es el método preferido para determinar los esteroides gonadales con el fin de estudiar los trastornos de la pubertad.

Los niños y las niñas prepuberales tienen concentraciones plasmáticas de testosterona inferiores a 0,3 nmol/l excepto durante los 3-5 primeros meses de los lactantes varones, cuando se encuentran cifras puberales. Las elevaciones nocturnas de las concentraciones séricas de testosterona son detectables en los niños a los 5 años de edad, antes del inicio de los signos físicos de la pubertad, y aumentan durante la pubertad inicial tras la aparición de la secreción de LH sincronizada con el sueño y la mayor sensibilidad hipofisaria a la GnRH. El retraso de 60 min entre el máximo de LH y el aumento de testosterona se debe presumiblemente a la síntesis y secreción del esteroide. Durante el día, se detectan aumentos en las concentraciones de testosterona una vez que el volumen testicular es superior a 4 ml, con un incremento constante a lo largo de toda la pubertad. El ascenso más acusado de la concentración de testosterona tiene lugar entre los estadios puberales 2 y 3 en los varones (v. fig. 26.20 y tabla 26.5). El cociente entre testosterona y epitestosterona en la orina, que se usa para evaluar el dopaje en deportistas, puede estar elevado normalmente en la pubertad.

Las determinaciones de testosterona libre se realizan mediante diálisis o cálculos con los valores de testosterona y los lugares de unión a proteínas disponibles; la baja precisión del análisis de testosterona puede hacer que las mediciones de testosterona libre sean inexactas.²⁶⁵ A pesar de todo, si la concentración de testosterona total de la que se extrae la testosterona libre se ha medido en un análisis muy específico,

las determinaciones de testosterona libre o biodisponible resultan útiles en la evaluación del SOPQ y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) no clásica en las niñas.

Un bioanálisis recombinante de células de mamífero sensible para la bioactividad de andrógenos se correlaciona con la concentración sérica de testosterona inmunorreactiva y pone de manifiesto un aumento con el desarrollo puberal junto con la progresión del vello púbico y desarrollo del pene en pacientes con RCP.²⁶⁶ A diferencia de este bioanálisis específico, un novedoso sistema de bioanálisis, altamente sensible y mediado por el receptor de andrógenos (AR) transcripcional demostró valores circulantes de andrógenos bioactivos más elevados en mujeres menopáusicas y quizás se dirija a los niños en el futuro.²⁶⁷

Las cifras de esteroides sexuales medidos en la saliva son mucho menores que las del suero, pero los traumatismos (incluso cepillarse los dientes) que provoquen sangre en la muestra afectan a los resultados, y es crítica la precisión del análisis básico (v. exposición anterior).²⁶⁵ La cifra de esteroide en la saliva no es una representación directa del esteroide libre en el suero, como se afirma a menudo. Algunos trabajos señalan que la testosterona en la saliva se correlaciona bien con las concentraciones séricas en individuos sanos y pacientes con enfermedad crónica (p. ej., fibrosis quística). Se ha descrito que la progesterona salival aumenta con la progresión de la pubertad. La DHEA de la saliva es más alta una vez iniciada la pubertad que antes de esta. Las mediciones de esteroides en la saliva, si son precisas, mejoran la capacidad de los investigadores de abordar la relación entre desarrollo y conducta de forma no invasiva, pero quizás sea necesario el uso de LC-MS/MS en muestras de saliva para lograr esa precisión.

Estrógenos

En las mujeres, el estradiol lo secretan principalmente los ovarios (90%); una pequeña fracción del estradiol circulante proviene de la conversión extraglandular de testosterona y androstenodiona. En los hombres, cerca del 75% del estradiol deriva de la aromatización extraglandular de testosterona y (indirectamente) androstenodiona, y el 25% resulta de la secreción testicular.

En el feto y el recién nacido a término, los estrógenos son altos debido a la conversión de esteroides C19 suprarrenales fetales y maternos en estrógenos por parte de la placenta, pero descienden enormemente los primeros días de vida. Las concentraciones plasmáticas de estradiol son tan bajas en la prepubertad que resulta difícil su detección con los inmunoanálisis habituales, pero se observa un aumento a lo largo de la pubertad y un ritmo diurno con radioinmunoanálisis sensibles (tabla 26.8; v. fig. 26.19). Las concentraciones de estrona aumentan tempranamente y se estabilizan hacia la mitad de la pubertad. Un bioanálisis muy sensible demostró que las concentraciones de estradiol eran más altas en las niñas que en los niños antes de la pubertad, con un aumento a lo largo de esta hasta el brote de crecimiento puberal, y un descenso posterior. Hoy en día se prefiere medir los estrógenos mediante espectroscopia de masas en tándem y cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Hay una correlación significativa entre velocidad de crecimiento máxima y aumento de la concentración de estradiol; el aumento es más temprano en las niñas que en los niños, pero las concentraciones de estradiol bioactivo son equivalentes durante la velocidad de crecimiento máxima.^{160,268} Las concentraciones de estrógenos más altas en las niñas podrían ser un factor importante en los niveles más avanzados de maduración esquelética de estas, comparadas con las de los niños, y quizás participen en su inicio más temprano de la maduración sexual. Un bioanálisis con células humanas que mide la bioactividad estrogénica total (en vez de solo estradiol) en los niños tiene un límite de detección extremadamente sensible de menos de 1 pg/ml.²⁶⁹

El máximo diario de estradiol en las niñas al inicio de la pubertad se produce unas 6-9 h después del máximo de LH sérica detectado durante la noche, aparentemente relacionado con el tiempo necesario para la síntesis. En todos los estadios de la pubertad, los niños tienen concentraciones más altas de estrona que de estradiol, y las concen-

traciones de ambos estrógenos son más bajas que las medidas en las niñas en fases comparables.

Productos proteicos de las gónadas

Inhibina, activina y follistatina

La inhibina, una glucoproteína heterodimérica producida por las células de Sertoli del testículo y células de la granulosa del ovario (así como la placenta y otros tejidos) ejerce una acción de retroalimentación negativa sobre la secreción de FSH hipofisaria. La inhibina está compuesta por una subunidad α y una de dos subunidades β , β_A o β_B que forman la inhibina A o inhibina B, respectivamente, dímeros con una función aparentemente idéntica. La inhibina es un miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) que incluye la hormona antimülleriana (AMH) y los dímeros de dos subunidades de inhibina, activina A y activina B, que estimulan la liberación de FSH por parte de las células hipofisarias.²⁷⁰ La síntesis y secreción de la inhibina gonadal son inducidas por FSH. La inhibina participa en la regulación por retroalimentación de la secreción de FSH durante la pubertad en hombres y mujeres.

Al igual que la inhibina, la follistatina inhibe, mientras que la activina estimula la expresión de la subunidad β de FSH y por tanto afecta a la biosíntesis y secreción de FSH. Es posible que la inhibina también sea un inhibidor de la liberación de LH en la fase folicular.²⁷¹ Estas hormonas son sintetizadas en distintos tejidos además de las gónadas y tienen varias actividades aparte de las ejercidas sobre el aparato reproductor.

En la circulación, las gónadas y otros tejidos hay dos proteínas de unión diferentes para inhibina y activina: α_2 -macroglobulina, una proteína de unión de alta capacidad y baja afinidad; y follistatina, una cadena peptídica única glucosilada que funciona como proteína de unión de alta afinidad y regulador de la bioactividad de la activina (p. ej., en la hipófisis, lugar de síntesis de activina y follistatina).

Durante la gestación, la placenta secreta inhibina A, y las membranas fetales secretan inhibina A y B, pero al menos durante las primeras 20 semanas de ella, solo se detecta inhibina A en el suero materno. En el suero del cordón umbilical de recién nacidas a término no se detectaron dímeros de inhibina, mientras que el de recién nacidos varones contenía inhibina B, la única inhibina encontrada en hombres adultos.²⁷² En el testículo fetal humano había subunidades α y β_B (pero no β_A) en las células de Sertoli y Leydig a las 16 semanas de gestación; a las 24 semanas la inmunexpresión de ambas subunidades era mayor en las células de Sertoli. En el período posnatal la expresión de ambas subunidades disminuía a los 4 meses de edad. No se detectaron subunidades de inhibina en el ovario fetal, ni había follistatina inmunorreactiva en las gónadas fetales ni neonatales.²⁷³

En los estudios transversales de gran tamaño que utilizaron inmunoanálisis de inhibina B y A altamente específicos que se correlacionan con la bioactividad de la inhibina y distinguen la inhibina B de la A, la concentración media de inhibina B sérica en varones aumentaba entre la prepubertad (estadio en el que es mayor que los valores indetectables de hombres castrados)²⁷⁴ y el primer estadio de la pubertad; cuando se incorporaba la gran correlación con la edad cronológica, seguía manteniéndose la correlación con las cifras de LH y testosterona. A partir del estadio genital 2 de la pubertad, las concentraciones de inhibina B eran relativamente constantes, a pesar de un aumento de la concentración media de FSH sérica entre los estadios 2 y 3; después de este, el valor de FSH permanecía básicamente sin cambios. El aumento de la inhibina B se ve reproducido por un descenso de AMH al inicio de la pubertad, que aparentemente refleja la maduración de las células de Sertoli.²⁷⁵ En el estadio genital 3 se encontró una correlación parcial negativa entre inhibina B y FSH, que persistía a medida que avanzaba la pubertad, y en el estadio genital 4 había una correlación negativa clara entre inhibina y FSH sérica. La inhibina B dimérica aumenta dos veces durante el desarrollo, reflejando los dos

TABLA 26.8 Valores de los esteroides gonadales plasmáticos en los niños

Esteroides y análisis	Edad	VALORES NORMALES		Volumen de la muestra (mínimo pediátrico)
		Masculinos	Femeninos	
Testosterona, por LC-MS/MS (ng/dl)	Lactante a término	75-400	20-64	0,18 ml de suero (Quest) 0,5 ml de suero (Esoterix) 0,15 ml de suero (ARUP)
	1-7 meses	Las concentraciones descienden rápidamente en la primera semana a 20-50, después suben a 60-400 entre los 20 y 60 días; a continuación, disminuyen al intervalo prepuberal a los 7 meses	Las concentraciones disminuyen en el primer mes a < 10 y se mantienen en esas cifras hasta la pubertad	
	7-12 meses	< 16	< 11	
	Estadio I de Tanner	< 16	< 16	
	Estadio II de Tanner	< 167	< 40	
	Estadio III de Tanner	7-762 ^a	< 60	
	Estadio IV de Tanner	25-912	< 62	
	Estadio V de Tanner	110-975	< 68 ^a	
Androstenodiona, por RIA tras su extracción (ng/dl)	Lactante a término	20-290; las concentraciones bajan a 10-80 después de 1 semana	20-290 ng/dl; las concentraciones se reducen a 10-80 tras 1 semana	0,25 ml de suero (Esoterix) 0,5 ml de suero (Quest)
	1-11 meses	6-68	6-68	
	Prepuberal	8-50	8-50	
	Tanner I	8-50	8-50	
	Tanner II	31-65	42-100	
	Tanner III	50-100	80-190	
	Tanner IV	48-140	77-225	
	Tanner V	65-210	80-240	
DHT, por cromatografía de extracción, RIA (ng/dl)	1-6 meses	12-85	< 5	0,5 ml de suero (Esoterix) 1,1 ml de suero (Quest)
	Prepuberal	< 5	< 5	
	Tanner II-III	3-33	5-19	
	Tanner IV-V	22-75	3-30	
Estradiol, por LC-MS/MS (ng/dl)	Recién nacido	Las concentraciones están muy elevadas, pero se reducen en la primera semana a < 1,5	Las concentraciones están muy elevadas y bajan en la primera semana a < 1,5	1,2 ml de suero (Esoterix)
	1-11 meses	Las concentraciones aumentan a 1-3,2 entre 1 y 2 meses; después disminuyen hasta < 1,5 a los 6 meses	Las concentraciones aumentan a 0,5-5 entre 1 y 2 meses; después se reducen a < 1,5 durante el primer año	
	Prepuberal	< 1,5	< 1,5	
	Tanner I	0,5-1,1	0,5-2	
	Tanner II	0,5-1,6	1-2,4	
	Tanner III	0,5-2,5	0,7-6	
	Tanner IV	1-3,6	2,1-8,5	
	Tanner V	1-3,6	3,4-17	

TABLA 26.8 Valores de los esteroides gonadales plasmáticos en los niños

Esteroides y análisis	Edad	VALORES NORMALES		Volumen de la muestra (mínimo pediátrico)
		Masculinos	Femeninos	
Estradiol, por cromatografía de extracción, RIA (ng/dl)	Estadio I de Tanner	0,3-1,5	0,5-1	0,6 ml (Quest)
	Estadio II de Tanner	0,3-1	0,5-11,5	
	Estadio III de Tanner	0,5-1,5	0,5-18	
	Estadio IV de Tanner	0,3-4	2,5-34,5	
	Estadio V de Tanner	1,5-4,5	2,5-41	
Estradiol, inmunoanálisis quimioluminiscente (ng/dl)	0-8	0,7-0,8	0,7-1,4	0,2 ml de suero (ARUP)
	9-10	0,7-1,1	0,7-3,2	
	11-12	0,7-2,2	0,7-3,8	
	13-14	0,7-2,4	1-9,1	
	15-16	1,1-3,3	1,7-18,1	
	17-40	1,8-6,7	2,3-17	
Estrona, por LC-MS/MS (ng/dl)		Concentraciones muy elevadas al nacer, bajan en la primera semana a < 1,5	Concentraciones muy elevadas al nacer, bajan en la primera semana a < 1,5	1,2 ml de suero (Esoterix)
	Prepuberal	< 1,5	< 1,5	
	Tanner I	0,5-1,7	0,4-2,9	
	Tanner II	1-2,5	1-3,3	
	Tanner III	1,5-2,5	1,5-4,3	
	Tanner IV	1,5-4,5	1,6-7,7	
	Tanner V	2-4,5	2,9-10,5	

^aComo esta tabla combina valores de distintos laboratorios, los intervalos son más amplios al unirlos de lo que se encontraría en las referencias de cada uno por separado. Consulte con el laboratorio utilizado a la hora de interpretar los resultados para tomar decisiones clínicas.

DHT, dihidrotestosterona; LC-MS/MS, cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem; RIA, radioinmunoanálisis.

Tomado de Albrecht L, Styne D. Laboratory testing of gonadal steroids in children. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;5:S599-S607.

períodos de proliferación de las células de Sertoli en la lactancia y al principio de la pubertad, mientras que hacia la mitad de la pubertad y posteriormente se observa una relación inversa entre inhibina y FSH, indicativa del desarrollo de la inhibición por retroalimentación negativa. En los primeros estadios de la pubertad las concentraciones de inhibina B están estrechamente relacionadas con las de LH y testosterona, pero en el estadio 3, cuando la inhibina B alcanza su máximo, esta relación se pierde y las cifras de inhibina B se relacionan más con las concentraciones de FSH.²⁷⁶

Las concentraciones séricas de inhibina A y B aumentan tempranamente en la pubertad en las niñas, aunque hay incrementos individuales en el período prepuberal relacionados directamente con las concentraciones de FSH, demostrativos de desarrollo folicular esporádico en lactantes y niñas debido a la estimulación de FSH. La inhibina B predomina en la fase folicular, como la inhibina A en la fase lútea. Las inhibinas A y B alcanzan su máximo a la mitad de la pubertad, y la inhibina B disminuye posteriormente. En los primeros estadios de la pubertad, las cifras de inhibina B están relacionadas con las concentraciones de estradiol y FSH, pero estas relaciones disminuyen con el progreso de la pubertad.²⁷⁷ Aunque no hay cambios significativos en la activina durante la pubertad femenina, la folistatina disminuye desde un máximo a mitad de la pubertad a valores posteriores que descienden por debajo de las cifras prepuberales.

Las cifras séricas de las proteínas reguladoras de FSH siguen patrones circadianos, con valores más altos de LH y FSH por la noche, inmediatamente después de un mínimo de inhibina B. Se encontró que las concentraciones de folistatina alcanzaban su valor máximo al principio de la mañana, y las de activina A disminuían coincidiendo con el incremento nocturno de la FSH en niñas puberales.²⁷⁸ La variación diurna de inhibina B en los niños en período peripuberal o puberal inicial demuestra un descenso de la inhibina durante la noche como el de la LH y, posteriormente, el aumento de testosterona, demostrativo del efecto de retroalimentación negativa de la testosterona sobre la secreción de inhibina B.²⁷⁹ El tratamiento con FSH recombinante, que aumenta la secreción de testosterona, suprime la inhibina B, poniendo de manifiesto la capacidad de la testosterona de afectar negativamente a la secreción de inhibina B.²⁸⁰ La administración de un agonista de la GnRH llevaba a un incremento en la concentración de FSH a los 30 min, así como un aumento de la concentración de inhibina B en niñas mayores de 5 años a las 8 h y en niños a las 20 h.²⁸¹ La concentración basal de inhibina B era mayor en niños que en niñas; las concentraciones basales de activina A eran más altas en las niñas, y la activina no variaba con la administración de GnRH. La administración de testosterona a niños en el estadio 2 de Tanner provocaba el descenso de FSH y LH, aumento de la activina y reducción de las concentraciones de inhibina B, pero no cambiaba la folistatina. El estradiol adminis-

trado a niñas en el estadio 1 o 2 de Tanner conducía a un descenso de LH y FSH y aumento de las concentraciones de activina A, sin cambios en la inhibina B ni en la folistatina, mientras que la administración de estradiol a niñas con síndrome de Turner causaba un descenso de las concentraciones séricas de FSH, aunque las cifras efectivamente no detectables de activina e inhibina no cambiaban.²⁸²

Una concentración baja de inhibina B en hombres y niños puberales es un indicador de alteración de la función de los túbulos seminíferos.²⁸³ Los niños al inicio de la pubertad con defectos testiculares tienen concentraciones de FSH más altas y cifras bajas de inhibina. La inhibina B es la forma más relacionada con la función testicular, y está ausente en hombres orquiectomizados. La inhibina B se relaciona con la función de las células de Sertoli antes de la pubertad, pero en esta se produce un cambio del desarrollo de modo que, en etapas posteriores de la vida, la concentración de inhibina B se relaciona con la espermatogénia. Los niños prepuberales con síndrome de células de Sertoli exclusivamente tenían concentraciones normales de inhibina B y chicos y hombres pospuberales afectados por este síndrome y detención de la espermatogénia en las fases iniciales presentaban concentraciones indetectables o bajas, pero aquellos con detención de la espermatogénia en las fases finales o azoospermia obstructiva tenían concentraciones normales o prácticamente normales de inhibina B sérica.²⁷⁴ En la prepubertad, las células de Sertoli expresan las subunidades α y β_B de la inhibina pero durante la pubertad y posteriormente las células de Sertoli totalmente diferenciadas solo expresan la subunidad α ; la β aparece en las células germinales. La inhibina B en adultos parece ser un producto de las células germinales y de Sertoli. En los niños prepuberales, las concentraciones plasmáticas basales de inhibina B tienen una correlación alta con la respuesta creciente de testosterona a la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) y constituyen una valoración útil de la presencia de testículos y su función.²⁸⁴

Hormona antimülleriana

La AMH (también llamada sustancia inhibidora mülleriana [MIS] o factor inhibidor mülleriano [MIF]) es una glucoproteína homodimérica de 14 kDa relacionada estructuralmente con la subunidad de inhibina y TGF- β que producen las células de Sertoli del testículo fetal tras 7 semanas y el testículo prepuberal y causa la regresión de los conductos de Müller en los varones durante el desarrollo fetal temprano y en etapas posteriores de la gestación, por las células de la granulosa del ovario fetal. La producción de AMH es estimulada primero por SOX9, SF1, GATA4 y WT1 antes del aumento de la FSH, pero después la estimulación proviene de la FSH.²⁸⁵ Las concentraciones de AMH medidas por inmunoanálisis aumentan desde el nacimiento hasta valores relativamente altos el primer año de vida en los niños, disminuyen a los 10 años, y se reducen aún más durante la pubertad.²⁸⁶ Las recién nacidas tienen concentraciones séricas bajas o indetectables de AMH, que se elevan tan solo ligeramente a continuación; las concentraciones

séricas de AMH son prácticamente indetectables en la mayoría de las niñas inmediatamente antes de la pubertad. Las concentraciones séricas de AMH y de estradiol tras la estimulación con análogos de GnRH aumentan en las lactantes con alto y bajo peso al nacer, lo que indica un desarrollo folicular alterado.²⁸⁷ Las concentraciones de FSH post-estimulación aumentadas y las bajas cifras de adiponectina solo se observan en las lactantes con alto peso al nacer, lo que señala que la alteración de la función ovárica tiene lugar por un mecanismo diferente al encontrado en las lactantes con bajo peso al nacer.

Las concentraciones séricas de AMH e inhibina B se relacionan inversamente con las concentraciones de andrógenos en niños puberales,²⁷⁵ y los valores en niños con PPC son acordes al estadio puberal, más que a la edad cronológica.²⁸⁶ En la resistencia a andrógenos se observan concentraciones séricas elevadas de AMH. El tratamiento con FSH y hCG recombinantes en el hipogonadismo hipogonadotrópico aumenta la testosterona y reduce las concentraciones elevadas de AMH sérica (debidas a las células de Sertoli inmaduras) e inhibina B, lo que también demuestra esta relación.²⁸⁰ La AMH es ligeramente mayor en niños con retraso de la pubertad que en controles puberales de edad equiparable, y más baja en aquellos con disgenesia testicular asociada a alteraciones de la virilización que en niños normales. Los niños con criptorquidia aislada tienen cifras normales de AMH, y la inhibina B y AMH están ausentes en la anorquia, lo que permite el diagnóstico diferencial en el primer mes de vida.²⁸⁸ Los testículos disgenésicos secretan tan solo concentraciones bajas de AMH sérica; la respuesta de testosterona a la hCG indica la presencia de tejido testicular.²⁸⁹

La AMH está elevada en niñas con SOPQ y en aquellas con oligomenorrea sin AMH clásica. Este hallazgo indica que las adolescentes con oligomenorrea podrían tener un número mayor de folículos antrales, similar a lo observado en niñas con SOPQ.²⁹⁰ La AMH es un marcador útil de tumores gonadales porque sus cifras están aumentadas en hombres con tumores de células del tipo de las de Sertoli primitivas y niñas y mujeres con tumores de células de la granulosa.

Andrógenos suprarrenales

Un incremento progresivo en las concentraciones plasmáticas de Δ^5 -esteroides, DHEA y DHEAS en niños y niñas comienza antes de los 8 años (edad esquelética de 6-8) y continúa hasta el inicio de la edad adulta (tabla 26.9). El aumento en la secreción de andrógenos suprarrenales y sus precursores se conoce como *adrenarquia*, y la aparición de vello púbico secundaria a la adrenarquia es la *pubarquia*. Las concentraciones plasmáticas de DHEA tienen un ritmo diario similar al del cortisol, pero las de DHEAS muestran menos variación y son un marcador bioquímico útil de la adrenarquia.

La DHEA es el precursor predominante de andrógenos más potente en las mujeres, pero el DHEAS no puede convertirse en otros, se produce a partir de DHEA gracias a la acción de la enzima sulfotrans-

TABLA 26.9 Concentraciones séricas medias (mmol/l [ng/ml]) de DHEAS durante la infancia

	6-8 años	8-10 años	10-12 años	12-14 años	14-16 años	16-20 años
Según la edad cronológica						
Niños	0,5 (188)	1,6 (586)	3,4 (1.260)	3,6 (1.330)	7,2 (2.640)	7,2 (2.640)
Niñas	0,8 (306)	3,2 (1.170)	3,1 (1.130)	4,6 (1.690)	6,9 (2.540)	6,3 (2.320)
Según la edad ósea						
Niños	0,98 (360)	1,6 (574)	3,4 (1.250)	5,8 (2.150)	10,9 (4.030)	
Niñas	0,73 (276)	3,1 (1.130)	4,33 (1.560)	7,1 (2.610)	3,9 (1.450)	

DHEAS, sulfato de deshidroepiandrosterona.

Modificado de Reiter EO, Fuldauer VG, Root AW. Secretion of the adrenal androgen, dehydroepiandrosterone sulfate, during normal infancy, childhood, and adolescence, in sick infants, and in children with endocrinologic abnormalities. *J Pediatr*. 1977;90:766-770.

ferasa SULT2A1, principalmente en las glándulas suprarrenales y el hígado. Esta enzima necesita un donante de sulfato, fosfoadenosina fosfosulfato (PAPS). En los seres humanos, la PAPS la sintetizan las dos isoformas de la PAPS sintasa, PAPSS1 y PAPSS2.²⁹¹

Globulina de unión a la testosterona

Entre el 97 y 99% de la testosterona y el estradiol circulantes se unen reversiblemente a la globulina de unión a la testosterona (SHBG) (o globulina de unión a los esteroides sexuales [SHBG]); las concentraciones prepuberales de SHBG son aproximadamente iguales en niños y niñas, pero se produce un descenso de la SHBG con la mayor edad prepuberal y el aumento concomitante de las concentraciones plasmáticas de esteroides gonadales.²⁹² En la pubertad hay una pequeña reducción de las concentraciones de SHBG en las niñas; como consecuencia de la testosterona, la reducción es mayor en los niños, aunque el descenso observado en niños normales se ve atenuado por el tratamiento con tamoxifeno, incluso con el desarrollo puberal creciente. El aumento de las concentraciones de andrógenos suprarrenales en la adrenarquia podría explicar el descenso inicial de las concentraciones de SHBG, que permite que haya más hormona libre circulante para una concentración determinada de testosterona. Aunque la concentración plasmática de testosterona es 20 veces mayor en los hombres que en las mujeres, la de testosterona libre es 40 veces más alta. Los niños con hipogonadismo hipogonadotrópico y los pacientes con síndrome de resistencia a los andrógenos muestran la misma reducción característica de las concentraciones de SHBG en la pubertad, pero sus cifras se encuentran entre las de hombres adultos normales y las de mujeres.

Prolactina

Las concentraciones de prolactina aumentan en las niñas durante la pubertad. Las concentraciones plasmáticas medias prepuberales (\pm error estándar) son inferiores a 40 $\mu\text{g/l}$ en niños y 3-12 $\mu\text{g/l}$ en las niñas. Las niñas al final de la pubertad y las mujeres adultas tienen concentraciones de prolactina más altas (3-20 y 3-20 $\mu\text{g/l}$, respectivamente), mientras que la media en hombres adultos llega a 2-18 $\mu\text{g/l}$.²⁹³ Esta diferencia sexual es probablemente una consecuencia de las mayores concentraciones de estradiol durante la pubertad en las niñas y en las mujeres.

Proteína similar a la insulina de tipo 3

Durante la pubertad, las concentraciones séricas de proteína similar a la insulina de tipo 3 (INSL3), una proteína producida por las células de Leydig, aumentan en niños normales bajo la estimulación de LH, y en aquellos en los que se induce una mayor secreción con letrozol.^{294,295} Los valores no aumentan en el síndrome de Klinefelter, en el que el incremento inicial se estabiliza hacia la mitad de la pubertad.²⁹⁵ Se dice que la INSL3 es igual de sensible que la testosterona como indicador del funcionamiento de las células de Leydig.²⁹⁶

Antígeno prostático específico

El antígeno prostático específico (PSA) es detectable en sangre de cordón masculina y femenina, y en el suero de lactantes, pero sus concentraciones disminuyen hasta ser indetectables durante la infancia. Las concentraciones de PSA llegan al intervalo medible con el inicio de la pubertad en los niños y se correlacionan con la progresión del estadio puberal, tamaño de los testículos, concentraciones séricas de LH y testosterona y, presumiblemente, el tamaño de la próstata.^{297,298} Los valores de PSA están aumentados hasta las cifras puberales en niños con PPC idiopática, y disminuyen con el tratamiento con agonistas de la GnRH.

Control hormonal del brote de crecimiento puberal

El crecimiento posnatal sigue un patrón específico: la tasa de crecimiento extremadamente alta inmediatamente después del nacimiento se sigue de una reducción que continúa hasta los 3 años de edad; a continuación hay una fase de desaceleración más lenta hasta la pubertad. El brote de crecimiento puberal posterior, el segundo período de crecimiento posnatal más grande, se sigue de la maduración de la columna vertebral y los huesos largos hasta alcanzar la talla adulta.¹⁵¹ En la placa de crecimiento influyen muchos factores.²⁹⁹ El brote de crecimiento adolescente en niñas y niños normales depende de las concentraciones de estradiol y GH, entre otros factores.

El control hormonal del brote de crecimiento puberal es complejo (v. figs. 26.15 y 26.16). La GH está implicada en el mayor crecimiento de la pubertad a través de la estimulación de la producción de IGF-1. Los esteroides gonadales tienen dos efectos sobre el crecimiento puberal: 1) inducción de un incremento en la secreción de GH, con un aumento consiguiente de la producción de IGF-1, estimulando así de forma indirecta el crecimiento puberal, y 2) un efecto directo sobre el cartilago y hueso gracias a la estimulación de la producción local de IGF-1 y otros factores locales.^{160,300}

Esteroides gonadales^{159,160}

En el esqueleto humano en desarrollo, los esteroides gonadales tienen efectos promotores del crecimiento y madurativos sobre condrocitos, osteoblastos y otros componentes del hueso.^{159,160} Esta acción, que en última instancia conduce a la fusión de las epífisis y el fin del crecimiento longitudinal en hombres y mujeres, está mediada principalmente por estrógenos secretados directamente (en las niñas) o provenientes de la conversión de testosterona y androstenodiona en estrógenos en los tejidos periféricos por parte de la aromatasa (v. tabla 26.8). La detección de resistencia a los estrógenos resultante de una mutación nula en el gen que codifica el receptor de estrógenos y de alteraciones en el gen *CYP19A1*, causante de déficit grave de citocromo P450 aromatasa, ha subrayado la función cardinal del estradiol (no de la testosterona) en niños y niñas en el brote de crecimiento puberal, la finalización de la maduración epifisaria y las proporciones esqueléticas normales y la mineralización. Las personas con una mutación en el gen de $\text{ER}\alpha$ (*ESR1*) o en *CYP19A1* codificador de la aromatasa siguen creciendo, carecen del brote de crecimiento puberal y presentan epífisis abiertas y osteopenia.³⁰¹⁻³⁰³ El tratamiento con estrógenos de los hombres con déficit de aromatasa causa el cierre de las epífisis, finalización del crecimiento y un aumento llamativo de la masa ósea.³⁰⁴⁻³⁰⁶ Los pacientes con exceso de aromatasa, que produce demasiados estrógenos, tienen una maduración esquelética adelantada y crecimiento rápido, aunque finalmente su talla adulta es baja.³⁰⁷

Aunque el estradiol secretado por el ovario se considera desde hace tiempo el esteroide sexual principal responsable del brote de crecimiento puberal, la maduración esquelética y la formación de mineral óseo en las mujeres, hasta el descubrimiento de los infrecuentes defectos genéticos humanos en la síntesis o acción de los estrógenos, la creencia popular dictaba que la testosterona mediaba estos cambios madurativos de la pubertad en los varones. Actualmente sabemos que los estrógenos (y no los andrógenos) son las hormonas sexuales críticas en hombres y mujeres en el brote de crecimiento puberal, maduración esquelética, adquisición de la masa ósea máxima y mantenimiento de la masa ósea en adultos. Los estrógenos estimulan la condrogenia en la placa de crecimiento epifisaria, aumentando el crecimiento lineal puberal.²⁷⁰ En la pubertad, promueven la maduración esquelética y el cierre progresivo y gradual de la placa de crecimiento.¹⁵⁹ El uso de un análisis supersensible para el estradiol plasmático en niños prepuberales y puberales reveló una correlación positiva elevada entre concentraciones de estradiol y velocidad del crecimiento máxima (no así con la concentración sérica de GH), que alcanzaba el máximo unos 3 años después del inicio de

la pubertad,²⁶⁸ implicando aún más a los estrógenos en el brote de crecimiento puberal y la maduración esquelética de niños y niñas.

Hay receptores de estrógenos, ER α y ER β , en los condrocitos de la placa de crecimiento.²⁹⁹ Los exámenes histológicos del hueso y cartílago de roedores tratados con corticoesteroides o estrógenos y las evaluaciones clínicas de niños con pubertad precoz respaldan la teoría de que la senescencia de la placa de crecimiento se produce por la exposición a los estrógenos en la pubertad precoz, causando un menor crecimiento en el tratamiento con agonistas de la GnRH.³⁰⁸

La alta tasa de recambio óseo al principio de la pubertad, seguida de un descenso de la aposición perióstica y reabsorción endóstica en el hueso cortical, y menor remodelación ósea en el hueso cortical y esponjoso mediada por la apoptosis de los condrocitos en la placa de crecimiento y osteoclastos en el hueso cortical y esponjoso está mediada en parte por los estrógenos. Esto conduce a una reducción en los marcadores de recambio óseo en la menarquia, que reflejan el cierre de las placas de crecimiento epifisarias.³⁰⁹

Las niñas con síndrome de Turner sin exposición a estrógenos mantienen elevados los marcadores de recambio óseo. Las niñas prepuberales con síndrome de Turner tienden a perder hueso, pero eso termina cuando comienza el tratamiento con estrógenos.³¹⁰ Durante la pubertad y hasta la tercera década los estrógenos tienen un efecto anabólico sobre los osteoblastos y apoptótico sobre los osteoclastos, aumentando la adquisición de mineral óseo en el esqueleto axial y de las extremidades. La teoría evolutiva señala que los efectos positivos de los estrógenos sobre la densidad ósea, sumados a la carga mecánica, permiten a las mujeres transportar un peso mayor para la gestación y lactancia; este proceso es innecesario tras la reproducción, y la osteoporosis aumenta de frecuencia en la menopausia.³¹¹

Es posible que la testosterona también tenga una acción directa sobre el hueso en los hombres, porque se encuentran receptores androgénicos en placas de crecimiento de la tibia humana en osteoblastos y condrocitos, osteocitos, células mononucleares y endoteliales de los vasos sanguíneos en la médula ósea.³¹² Los andrógenos que no pueden ser aromatizados a estrógenos siguen siendo capaces de aumentar la tasa de crecimiento, presumiblemente por interacción con estos receptores. El mayor incremento en el depósito de hueso perióstico, el engrosamiento resultante del hueso cortical y por tanto la mayor fortaleza ósea y las dimensiones mayores de los huesos en los hombres probablemente resulten de los efectos directos de la testosterona. Los andrógenos protegerían a los hombres de la osteoporosis al mantener la masa de hueso esponjoso y por la expansión del hueso cortical.

En individuos con la forma completa de resistencia a los andrógenos tiene lugar un brote de crecimiento puberal conducente a una talla adulta próxima a la de hombres genotípicos, lo que demuestra la función crítica de los estrógenos, en vez de los andrógenos, en el brote de crecimiento adolescente de los niños. En la columna vertebral, no así en la cadera, se produce un ligero descenso de las puntuaciones Z de la DMO de acuerdo con los valores de referencia femeninos específicos de la edad, pero las reducciones son mayores si se usan las referencias masculinas. Las mujeres afectadas tienen una prevalencia mayor de fracturas, incluso con reposición de estrógenos. Esto indica que la ausencia de un efecto directo de la testosterona sobre el esqueleto, especialmente la columna vertebral, participa en los defectos de mineralización ósea observados en mujeres con insensibilidad completa a los andrógenos³¹³ (v. tabla 26.8).

Hormona del crecimiento y factores de crecimiento

La secreción de GH pasa a ser aproximadamente el doble durante la pubertad en niños y niñas en condiciones basales o con la estimulación, pero disminuye tras el desarrollo puberal. Notablemente, los valores máximos con hexarelina, un péptido liberador de GH (o secretagogo de GH) de 6 aminoácidos, estimula la secreción de GH en la misma cuantía en la prepubertad y la pubertad. La mayor elevación de esta en las niñas comienza a una edad más temprana y un estadio puberal menor que en los niños es debido al inicio anterior de la pubertad

en ellas. La secreción de GH aumenta coincidiendo con el inicio del desarrollo mamario (estadio 2 de Tanner) y es máxima en los estadios 3 y 4 de desarrollo mamario de Tanner; en los niños, la GH se eleva más tarde y alcanza el máximo con el estadio 4 de desarrollo genital. La secreción de GH y las concentraciones de IGF-1 disminuyen después de la etapa final de la pubertad en ambos sexos. Los adolescentes de talla normal tienen una relación inversa entre peso y concentraciones de GH. Un aumento de los pulsos de GH y de la cuantía de GH secretada en cada pulso (pero no de la frecuencia, tasa de eliminación metabólica o intervalo entre picos de secreción y semivida de GH) en condiciones basales son los responsables principales de las mayores concentraciones de GH.³¹⁴

El aumento de estradiol en la pubertad, que en los niños resulta de la secreción testicular y síntesis extraglandular a partir de testosterona y androstenediona, y en las niñas por la secreción ovárica, es el mediador principal del incremento en la amplitud de los pulsos y cantidad de GH secretada en estos. La administración de andrógenos exógenos en el retraso de la pubertad aumenta la secreción de GH. La aplicación transdérmica de testosterona aumenta la secreción espontánea de GH nocturna independientemente de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), porque la perfusión de un antagonista de la GnRH no afecta a este fenómeno.³¹⁵ El efecto de la testosterona está mediado principalmente por su conversión a estradiol, ya que el tratamiento de niños al final de la pubertad con tamoxifeno, bloqueante del receptor de estrógenos, causa máximos secretores de GH más pequeños y menos episodios secretores de GH. Los estrógenos exógenos aumentan la GH máxima lograda con hipoglucemia inducida por insulina, ejercicio y arginina, un efecto potenciador que se usa en la práctica clínica, porque el estrógeno administrado antes de una prueba de provocación en individuos prepuberales aumenta la respuesta de GH. Los andrógenos que no pueden aromatizarse a estrógenos (p. ej., oxandrolona, dihidrotestosterona) tienen menos efectos sobre la secreción de GH; no obstante, el bloqueo de andrógenos con flutamida aumenta la secreción de GH. La dihidrotestosterona, que no se aromatiza a estrógenos, no aumenta la secreción de GH ni la concentración plasmática de IGF-1, y podría reducir la secreción integrada de GH, pero sigue estimulando una mayor tasa de crecimiento, lo que apunta a un posible efecto directo de los andrógenos sobre el crecimiento puberal independiente de GH y del estradiol.³⁰⁰ En la precocidad sexual también se produce una mayor secreción de GH. La secreción de GH disminuye con el descenso de las concentraciones de esteroides gonadales tras el tratamiento de la PPC con agonistas de la GnRH potentes.³¹⁶

El déficit o la resistencia a GH causan un brote de crecimiento puberal atenuado, indicativo de la relevancia de GH e IGF-1 en este proceso. El hipogonadismo primario o secundario grave conduce a un brote de crecimiento mínimo o ausente, lo que demuestra la importancia capital de los esteroides gonadales en el crecimiento puberal. Los pacientes con insuficiencia hipofisaria y carencia de GH y gonadotropinas no tienen brote de crecimiento puberal cuando solo se repone GH; también hay que administrar esteroides gonadales, confirmando la interacción de GH con los esteroides gonadales en el brote de crecimiento puberal. En la pubertad normal, ni la magnitud del incremento en la secreción de GH ni la concentración plasmática de IGF-1 se correlacionan con la VTM del brote de crecimiento puberal. Aunque es necesario un nivel umbral de secreción de GH, el alcance del brote de crecimiento se correlaciona con la secreción de esteroides sexuales gonadales. Los individuos con PPC y déficit de GH (habitualmente debido a radiación craneal por un tumor encefálico) tienen un brote de crecimiento puberal clínicamente indistinguible del de la PPC con secreción normal de GH.³⁰⁰ Después del tratamiento con un agonista de la GnRH para la precocidad sexual, la velocidad de crecimiento en pacientes con déficit de GH y PPC disminuye y se suprime el avance de la pubertad, lo que ilustra el efecto directo de los esteroides gonadales, principalmente estradiol, sobre el brote de crecimiento puberal.

La excreción urinaria de GH refleja las concentraciones séricas y los cambios que suceden con el desarrollo puberal. Se alcanza un

máximo en el estadio puberal 3-4. La concentración es más alta en niños que en niñas.

Proteína de unión a la hormona del crecimiento

La proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) tiene la misma secuencia de aminoácidos que el componente extracelular del receptor de GH (GHR), y sus concentraciones séricas se relacionan directamente con el número de GHR. En niños normales, la concentración plasmática de GHBP se relaciona inversamente con la secreción de GH de 24 h. La concentración sérica de GHBP aumenta al principio de la infancia y también a lo largo de la pubertad en algunos estudios transversales, aunque no en todos. Como la GHBP plasmática no cambia apreciablemente con el inicio de la pubertad, en el momento del brote de crecimiento puberal hay un incremento relativo de la GH no unida (libre) en relación con la GH unida a GHBP. La GHBP está relacionada con la adiposidad, y quizás sea este factor el responsable de las mayores concentraciones de GHBP en niñas que en los niños, del aumento de GHBP en niñas con pubertad precoz y de la influencia negativa de la testosterona sobre las concentraciones de GHBP.³¹⁷

Factor de crecimiento similar a la insulina 1

Las concentraciones de IGF-1 aumentan durante la pubertad hasta alcanzar valores superiores a los de la prepubertad y etapa adulta; siguen elevados después del momento de la VTM, con un máximo 1-2 años después del brote de crecimiento puberal (más tarde en los niños que en las niñas) y después baja a las concentraciones adultas normales.^{316,318} El patrón de las concentraciones séricas dependientes de GH de proteína de unión 3 a IGF (IGFBP3) en el desarrollo puberal es similar al del IGF-1 sérico.³¹⁹ Sin embargo, las concentraciones séricas de IGFBP3 se correlacionan con el IMC, aunque el IGF-1 no lo hace. La medición de IGF-1 libre muestra el mismo patrón de cambio con el desarrollo que el IGF-1 total, un aumento lento en el IGF-1 libre sérico en la prepubertad seguido de un aumento más acusado durante la pubertad. En las últimas fases de esta se asocia un descenso del IGF-1 libre con la edad.^{319,320} El incremento en el cociente sérico entre IGF-1 e IGFBP3 en el momento del brote de crecimiento puberal parece resultar de una mayor producción, porque la proteólisis de IGFBP3 no varía en la pubertad en los niños normales. La concentración de testosterona en los niños y de estradiol en las niñas se correlaciona con el aumento en la concentración de IGF-1, pero los esteroides gonadales no son la causa directa del incremento de las concentraciones de IGF-1 circulantes, sino que la secreción de GH alcanza aproximadamente el doble en la pubertad debido al efecto de los estrógenos que causan una mayor liberación de GH.

Las concentraciones plasmáticas de IGF-1 están elevadas para la edad cronológica en la precocidad sexual y bajas en el retraso de la pubertad. Los estrógenos median el incremento puberal en la concentración de IGF-1 a través de una mayor secreción de GH, con el efecto adicional de la generación local inducida por esteroides gonadales de IGF-1 en cartilago y hueso. El tratamiento con un agonista de la GnRH a un varón de 16 años con una mutación homocigótica en el grupo similar a WSXWS del GHR humano causante de síndrome de Laron provocó un descenso aún mayor de las concentraciones séricas ya bajas de IGF-1 e IGFBP3, que no se revertía con dihidrotestosterona, lo que indica un efecto directo del estradiol sobre la producción de IGF-1.^{299,321} Los niños con PPC tratados con un agonista de la GnRH mostraban una supresión de las concentraciones séricas de GH elevadas sin tratamiento y una reducción de las plasmáticas de IGF-1, aunque no hasta valores prepuberales, lo que respalda la idea de que la GH es el factor principal (pero no el único) que eleva las concentraciones de IGF-1 circulante en la pubertad.³¹⁶

Un factor de confusión son las posibles participaciones relativas del IGF-1 circulante generado en el hígado (función endocrina) y del producido localmente (función paracrina/autocrina) en el crecimiento lineal. Por ejemplo, los ratones con delección total del gen hepático de IGF-1 tienen unas concentraciones de IGF-1 circulante notablemente reducidas, con un crecimiento corporal y óseo posnatal normal.³²²

La GH estimula la producción local de IGF-1 en condrocitos de la zona de reposo, localizada en el extremo epifisario de la placa de crecimiento en el área conocida como zona de reserva o de células madre, a través de GHR en los condrocitos. Esta producción de IGF-1 estimula mediante efectos autocrinos y paracrinos la expansión clonal de condrocitos proliferantes derivados de los condrocitos en reposo o células germinales. El IGF-1 y la GH son capaces de reducir el tiempo de ciclo de las células madre, el de las proliferantes y la duración de la fase hipertrófica, período que conduce a la apoptosis, dejando que las células sirvan de andamiaje para la mineralización y producción de hueso nuevo.

Otras hormonas

Hay receptores de glucocorticoides en las placas de crecimiento humano, en su mayoría en los condrocitos hipertróficos. Sin embargo, los niños con insuficiencia suprarrenal crónica que reciben el tratamiento sustitutivo correcto tienen un brote de crecimiento puberal normal a pesar de que su secreción suprarrenal de andrógenos es deficiente, lo que indica que estos andrógenos suprarrenales tienen un impacto mínimo sobre el crecimiento normal en la pubertad.²⁹⁰

Las personas con hipotiroidismo carecen de brote de crecimiento puberal aunque el trastorno se acompañe de precocidad sexual.³²³ La hormona tiroidea tiene una función permisiva en el brote de crecimiento puberal pero este es un requisito del crecimiento normal. El hipotiroidismo reduce la secreción de GH y afecta indirectamente al crecimiento. Sin embargo, la hormona tiroidea también interacciona con los receptores de hormona tiroidea $\alpha 1$ y β , cuyas proteínas se encuentran en los condrocitos proliferantes iniciales de la placa de crecimiento humana, y el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) se detecta en otros estadios del desarrollo de condrocitos y osteoblastos. Las hormonas tiroideas también interaccionan con los efectos locales de IGF-1 y GH en la placa de crecimiento.²⁹⁹ Un estudio de cohorte longitudinal con 323 niños mostró que los valores más elevados de T_4 libre prepuberal (FT_4) y T_4 total (TT_4) están relacionados con una pubarquia temprana.³²⁴

Sistema nervioso central y pubertad

Dos procesos independientes pero asociados (controlados por mecanismos distintos pero estrechamente ligados temporalmente) están implicados en la mayor secreción de esteroides sexuales que tiene lugar en los períodos peripuberal y puberal. En el primer proceso, la adrenaquia, el incremento en la secreción suprarrenal de andrógenos^{301,325} precede en 2 años aproximadamente el segundo proceso, la gonadarquia, que es una consecuencia de la reactivación puberal del aparato hipotálamo-gonadotropinas hipofisarias-gónadas.^{290,325,326}

El inicio de la pubertad es una consecuencia de cambios madurativos, incluido el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, brote de crecimiento adolescente, consecución de la fertilidad y cambios psicosociales: todos ellos surgen de la desinhibición o repotenciación del generador de pulsos de GnRH hipotalámico y la secreción de gonadotropinas, causantes de un aumento de la secreción de esteroides gonadales^{256,327} (tabla 26.10). Los procesos que caracterizan el desarrollo de la función gonadal pueden considerarse una línea continua que va desde la diferenciación sexual y la ontogenia del sistema hipotálamo-gonadotropinas hipofisarias-gónadas durante la vida fetal y comienzo de la etapa de lactante,^{126,254,326,327} seguido de una pausa infantil (en la que el sistema está suprimido en un nivel de actividad bajo,³²⁶ descrito más adelante), hasta la consecución de la maduración sexual plena y fertilidad durante la pubertad, que culmina en la capacidad de procrear (fig. 26.21). Con esta concepción, la pubertad no representa el inicio ni la primera aparición de la secreción pulsátil de GnRH o de gonadotropinas hipofisarias, sino la reactivación o desinhibición de las neuronas neurosecretoras de GnRH en el hipotálamo basal medial y la secreción oscilatoria endógena de GnRH, aparentemente automantenida tras el período

TABLA 26.10 Hipótesis del control del inicio de la pubertad humana

1. **Dogma central:** el SNC ejerce el único freno principal sobre el inicio de la pubertad. El control neuroendocrino de la pubertad está mediado por las neuronas neurosecretoras hipotalámicas secretoras de GnRH en el hipotálamo medial basal, que actúan como un generador de pulsos endógeno (oscilador).
2. El desarrollo de la función reproductora es un proceso continuo que abarca desde la diferenciación sexual y ontogenia del sistema hipotalámico-hipofisario-gonadal del feto hasta la consecución de la madurez sexual plena y fertilidad.
3. En niños prepuberales, el generador de pulsos de GnRH, operativo en fetos y lactantes, funciona con un nivel de actividad bajo (pausa infantil) debido a mecanismos inhibidores dependientes e independientes de esteroides.
4. La pubertad representa la *reactivación* (desinhibición) del generador de pulsos de GnRH suprimido del SNC, característica del final de la lactancia y de la infancia, que conduce a una mayor amplitud y frecuencia de las descargas pulsátiles de GnRH, a una mayor estimulación de los gonadotropos hipofisarios y, por último, a la maduración gonadal. Hormonalmente, la pubertad se inicia por el renacimiento de la secreción pulsátil aumentada de GnRH y gonadotropinas, principalmente por la noche.

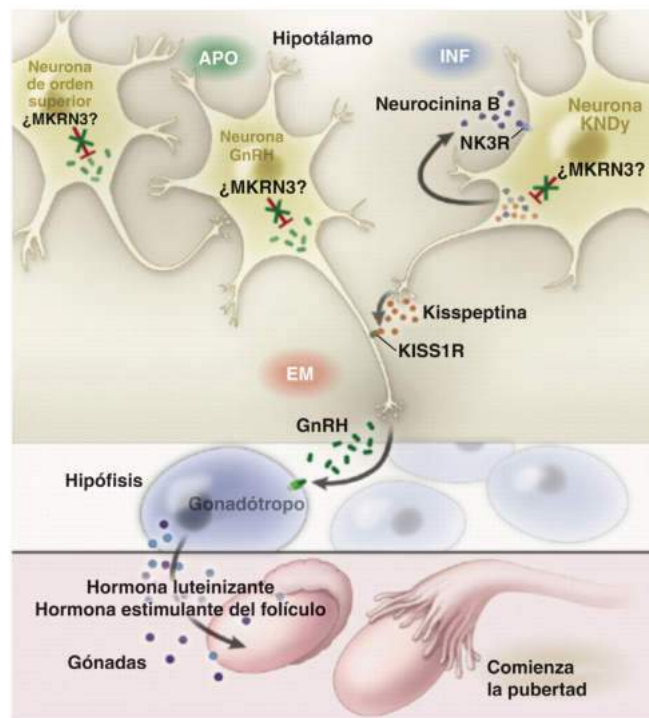
GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; SNC, sistema nervioso central.

Tomado de Grumbach MM, Kaplan SL. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1990:1-68. © 1990, the Williams & Wilkins Co., Baltimore.

de escasa actividad durante la infancia. Un aumento en la liberación pulsátil de GnRH anuncia el inicio de la pubertad en primates y otros mamíferos.^{126,327,328} El SNC, y no el generador de pulsos de GnRH hipotalámico, la hipófisis, gónadas ni los tejidos diana de los esteroides gonadales, refrena la activación del sistema hipotalámico-hipofisario-gonadal durante los años prepuberales.

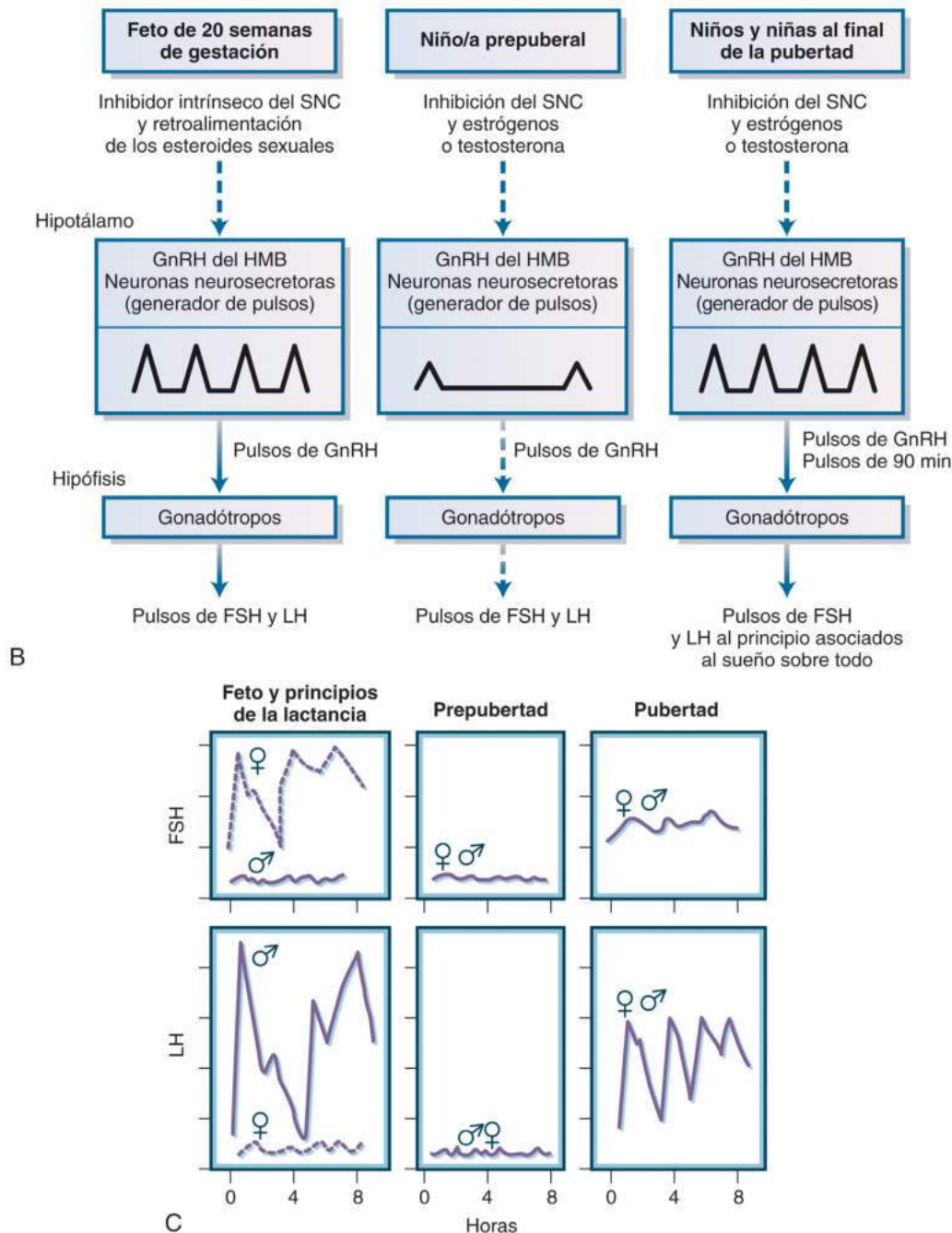
Ciertas lesiones del SNC que afectan al hipotálamo y las estructuras próximas son capaces de adelantar o retrasar el inicio de la pubertad humana.^{256,326} La PPC, incluso con ovulación cíclica en las niñas y espermatogénesis en los niños, puede resultar de distintos trastornos del SNC. Varios sistemas reguladores controlan la pubertad (fig. 26.22):

1. En los primates, el componente neuronal que controla la secreción de gonadotropinas se encuentra en el hipotálamo basal medial, incluida la región arqueada. Hay unas 1.500-2.000 neuronas transductoras neurosecretoras de GnRH, no agrupadas en un núcleo específico, aunque interconectadas funcionalmente. Estas neuronas GnRH conforman el generador de pulsos de GnRH, que impulsa y controla los componentes gonadales hipofisarios, estimula la liberación de LH y FSH, y traduce las señales nerviosas en una señal química osciladora periódica, la GnRH, de una forma coordinada. Estos pulsos parecen estar generados por una despolarización propagada, la producción de potenciales de acción en células individuales, y la entrada de calcio resultante a través de los canales de calcio de tipo L.³²⁹
2. En respuesta a la señal rítmica de GnRH, los gonadotropos hipofisarios, que contienen los receptores de LH/hCG con siete dominios transmembrana acoplados a G_s (LH-CGR),³³⁰ liberan LH y FSH de forma pulsátil. Cada pulso de LH y FSH está inducido por un pulso de GnRH.



A

• **Figura 26.21** Tiempos de la pubertad. Un acontecimiento fundamental en el inicio de la pubertad en los mamíferos es la reanudación de la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) por neuronas del hipotálamo. Las influencias conocidas del momento del inicio de la pubertad en mamíferos son el fotoperíodo, las concentraciones de leptina y una expresión mayor de neurocinina. **A.** Kisspeptina y sus receptores (NK3R y KISS1R, respectivamente). Abreu et al.⁴²⁷ implican a MKRN3, proteína que se cree que media la ubiquitinación, en el inicio de la pubertad. A diferencia de la kisspeptina y la neurocinina B, que estimulan el comienzo de la pubertad, la MKRN3 parece inhibirla. Abreu et al.⁴²⁷ muestran que las mutaciones de MKRN3 con predicción de pérdida de función de la proteína causan pubertad precoz central. APO, área preóptica; EM, eminencia media; INF, núcleo infundibular; KNDy, kisspeptina-neurocinina B-dinorfina.

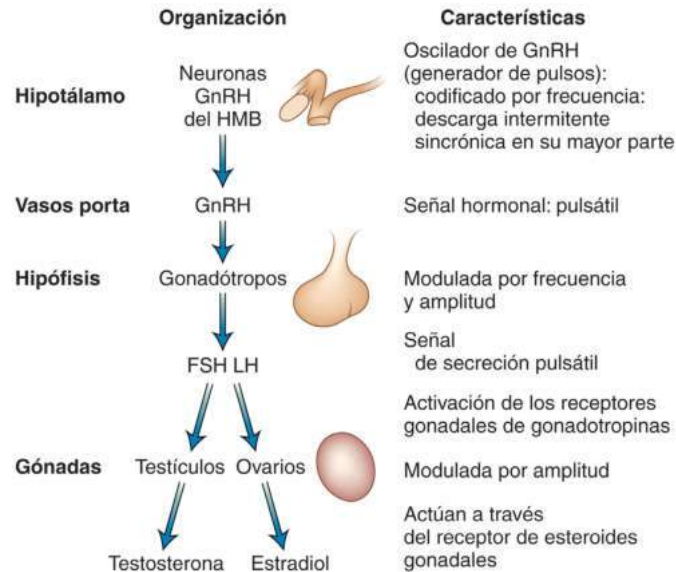


• **Figura 26.21 (Cont.) B.** Ontogenia propuesta del mecanismo doble para la inhibición de la pubertad. Las flechas discontinuas indican inhibición. Obsérvese la acción de ambos componentes durante la pausa infantil (prepubertad) (v. las participaciones relativas de estos dos mecanismos durante el desarrollo en la figura 26.45). HMB, hipotálamo medial basal. **C.** Cambio en el patrón de secreción pulsátil de hormona estimulante del foliculo (FSH) y hormona luteinizante (LH) en el feto y al principio de la etapa de lactante, prepubertad y pubertad (datos de Waldhauser et al.). Obsérvese la secreción pulsátil en el feto y lactante y la llamativa diferencia en la amplitud de los pulsos de FSH y LH entre lactantes varones y mujeres. Tras la etapa de lactante, la amplitud y frecuencia de los pulsos de gonadotropinas disminuyen enormemente durante casi una década (pausa infantil) hasta el inicio de la pubertad. (A, tomado de Hughes IA. Releasing the brake on puberty. *N Engl J Med.* 2013;368:2513–2515; B y C, modificado de Grumbach MM, Kaplan SL. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the Onset of Puberty.* Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1990:1–68. Datos adicionales tomados de Waldhauser F, Weissenbacher G, Frisch H, et al. Pulsatile secretion of gonadotropins in early infancy. *Eur J Pediatr.* 1981;137:71–74.)

3. Las gónadas, que están moduladas principalmente por la amplitud del pulso de gonadotropinas, transmiten la señal episódica de gonadotropinas en la secreción pulsátil de esteroides gonadales.³³¹

Este mecanismo de control es común a todas las especies de mamíferos. En los dos últimos niveles, hipófisis y gónada, las células diana contienen receptores para las hormonas peptídicas que median la respuesta celular a la señal.^{330,331} En las especies y entre los sexos

han evolucionado mecanismos adaptativos y estrategias diversas que influyen en la biología y momento de la pubertad. El fotoperíodo y la reproducción estacional, los relojes biológicos y las feromonas son partes integrales del proceso puberal en algunas especies, no así en los humanos. Los trabajos más clarificadores sobre la neuroendocrinología de la pubertad humana han surgido de estudios en humanos y primates no humanos.^{328,332}



• **Figura 26.22** Organización y características del sistema hipotálamo-hipofisario-gónadas. El hipotálamo medial basal (HMB) contiene las neuronas transductoras secretoras de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Estas neuronas traducen señales neuronales en una señal química oscilatoria periódica, la GnRH. Este complejo del HMB funciona como generador de pulsos de GnRH (oscilador) que está codificado por frecuencia y libera GnRH de sus terminales axónicas en la eminencia media en forma de descarga intermitente y mayormente sincrónica al plexo capilar primario de la circulación porta hipotalámico-hipofisaria. En el generador de pulsos de GnRH influyen aminas biógenas neurotransmisoras, neuromoduladores peptídicos, aminoácidos neuroexcitadores y vías nerviosas. Durante la fase folicular en hombres y mujeres se produce un pulso de GnRH (estimado indirectamente mediante el control de pulsos de la hormona luteinizante [LH] en la sangre periférica) cada 90-120 min durante el día. Los cambios en la frecuencia y probablemente en la amplitud de los episodios secretores de GnRH modulan el patrón de LH y de la hormona estimulante del folículo (FSH). El lugar principal de acción de la testosterona y la progesterona es el generador de pulsos de GnRH, porque estos dos esteroides reducen la frecuencia de pulsos de LH, pero también se ha descrito un lugar de acción hipofisario. Los estrógenos tienen efectos inhibidores y estimuladores directos principales sobre los gonadotropos hipofisarios potenciadas por GnRH; la acción de retroalimentación negativa o inhibidora se asocia con un descenso de la frecuencia y amplitud de la secreción hipofisaria de LH. Hay indicios que respaldan la acción de retroalimentación negativa y positiva de los estrógenos sobre el generador de pulsos de GnRH. La inhibina tiene un efecto inhibitor directo sobre la hipófisis y la secreción de FSH. La secreción de esteroides gonadales por las gónadas está controlada principalmente por la amplitud de la señal de gonadotropinas. (Modificado de Grumbach MM, Kaplan SL. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1990:1-68.)

Patrón de la secreción de gonadotropinas

Secreción tónica

La secreción tónica, o basal, está regulada por un mecanismo de retroalimentación negativa o inhibidora en el que las variaciones en la concentración de esteroides gonadales circulantes e inhibina resultan en cambios recíprocos en la secreción de gonadotropinas hipofisarias. Este es el patrón de secreción masculino y uno de los mecanismos de control en las mujeres. Los estudios clínicos revelan que la testosterona y el estradiol en los hombres tienen efectos independientes sobre la secreción de LH. La inhibición de la LH por parte de la testosterona requiere la aromatización para sus efectos hipofisarios, pero no en los hipotalámicos, y la retroalimentación

negativa sobre LH inducida por el estradiol tiene lugar a nivel del hipotálamo.³³³

En la mujer, la secreción cíclica supone un mecanismo de retroalimentación positivo o estimulador por el que un incremento de los estrógenos circulantes, de una cuantía crítica y con la duración suficiente, pone en marcha la liberación sincrónica de LH y FSH (es decir, el pico preovulatorio de LH) que es característica de las adultas normales antes de la menopausia.

Secreción pulsátil

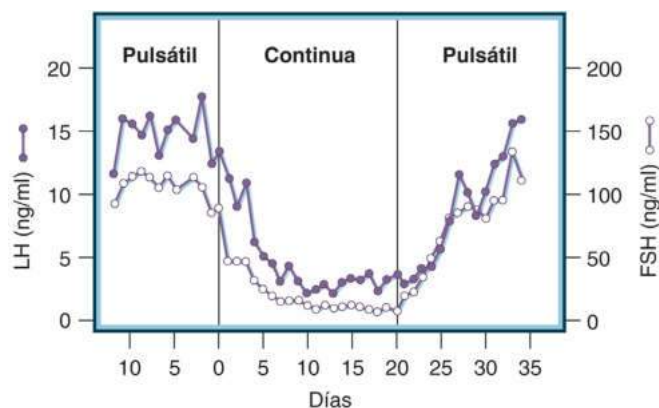
Generador de pulsos de GnRH

GnRH. La generación del pulso de GnRH es una propiedad intrínseca de la red neuronal neurosecretora de GnRH; otros factores modulan la ritmicidad propia fundamental de las neuronas GnRH, incluidos los efectos anterógrados de los canales de cationes controlados por monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) sobre la regulación de la pulsatilidad por AMPc.³³⁴ La línea neuronal secretora de GnRH inmortal y las neuronas GnRH-I cultivadas de mono muestran una liberación pulsátil espontánea de GnRH con una frecuencia similar a la observada *in vivo*. Con la técnica de parche y pinza, las neuronas GnRH primarias muestran patrones desordenados de liberación que son sensibles al aumento del potasio extracelular; la activación puede ser estimulada por la exposición a estrógenos de un modo tal que parece funcionar a través del receptor de estrógenos.³³⁵

La secreción de FSH y LH siempre es pulsátil o episódica, independientemente del estadio de desarrollo, debido a la pulsatilidad del generador de pulsos de GnRH. La secreción pulsátil de FSH inmunoreactiva en adultos normales es menos prominente que la de LH; esto se atribuye en parte a la mayor semivida de FSH, comparada con la de LH; a diferencias en los factores que modulan la acción de GnRH sobre la liberación de FSH y LH por parte de los gonadotropos (especialmente esteroides gonadales, inhibina y posiblemente activina y folistatina); y a otras intrínsecas en el patrón secretor de las dos gonadotropinas. Por ejemplo, una variación en la frecuencia de pulsos de GnRH es capaz de modificar la proporción entre FSH y LH liberadas; las concentraciones de estradiol en la fase folicular media y las plasmáticas de testosterona de hombres adultos tienen un efecto inhibitor mayor sobre la respuesta de FSH a las inyecciones pulsátiles de GnRH, comparado con la de LH.

La administración intermitente o pulsátil (p. ej., GnRH, 1 µg/min durante 6 min/h) induce la liberación pulsátil de LH y FSH en monos adultos en los que las lesiones hipotalámicas han destruido la región del núcleo arqueado y eliminado la secreción endógena de GnRH.³³⁶ La perfusión continua de GnRH inhibe la secreción de gonadotropinas por la desensibilización de los receptores de GnRH de los gonadotropos. La administración pulsátil de GnRH restablecía la secreción de gonadotropinas en animales en los que esta estaba suprimida por la perfusión continua de GnRH (fig. 26.23). La señal de GnRH a los gonadotropos hipofisarios del adulto está codificada por frecuencia.

Las neuronas secretoras de GnRH del generador de pulsos de GnRH hipotalámico que aparecen en la placa olfatoria muestran un ritmo propio espontáneo y funcionan intrínsecamente como oscilador neuronal para la integración de la liberación repetitiva de GnRH. El ritmo propio de las neuronas secretoras de GnRH implica el AMPc y los canales de cationes controlados por nucleótidos cíclicos asociados con aumentos oscilatorios en los iones calcio (Ca²⁺) intracelulares, marca distintiva de neurosecreción y comunicación por uniones comunicantes.³³⁷ Además, la línea neuronal de GnRH inmortal contiene óxido nítrico (NO) sintasa neuronal, y el NO generado por las neuronas GnRH podría servir de mensajero inter o intracelular.³³⁸ La GnRH, actuando como factor autocrino, quizás participe también en el mecanismo de sincronización. La GnRH se sintetiza en estas neuronas y se libera episódicamente desde las terminales axónicas de la eminencia media



• **Figura 26.23** Paradigma de Knobil. Efecto de la administración pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) comparado con la perfusión continua de GnRH a hembras adultas de mono Rhesus adultas ooforectomizadas en las que se ha abolido la secreción de gonadotropinas mediante lesiones que destruyeron el generador de pulsos de GnRH del hipotálamo medial basal. Obsérvanse las altas concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH) en las monas a las que se administraba un pulso de GnRH cada hora, la supresión de la secreción de gonadotropinas con la perfusión continua de GnRH, aunque la dosis total de GnRH fuera la misma, y el restablecimiento de la secreción de FSH y LH una vez reiniciada la administración pulsátil de GnRH. (Tomado de Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, et al. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin releasing hormone. *Science*. 1978;202:631–633.)

al plexo primario de la circulación porta hipotalámico-hipofisaria; a continuación es transportada por los vasos porta a la adenohipófisis, para producir la secreción pulsátil de LH y FSH. Curiosamente, las neuronas GnRH presentan características de axones y dendritas a la vez, y se conocen como *dendrones*.³³⁹ Los receptores ionótrofos de ácido γ -aminobutírico (GABA) y glutamato de los dendrones pueden ser estimulados y despolarizan las células para producir potenciales de acción.

Hormona inhibidora de gonadotropinas. La hormona inhibidora de gonadotropinas (GnIH), péptido descrito por primera vez en la codorniz aunque actualmente están descritos homólogos de GnIH en la mayoría de los animales, es un miembro de la familia RFamida que tiene un grupo RFamida (Arg-Phe-NH₂) en el extremo C-terminal.³⁴⁰ La familia se denomina *péptidos relacionados con RFamida* (RFRP); la kisspeptina es uno de los neurotransmisores pertenecientes a esta familia. El homólogo humano se conoce como *RFRP3* y está codificado por el gen *NPVF*. El receptor en mamíferos del RFP3 es GPR147, un receptor acoplado a la proteína G con siete dominios transmembrana.³⁴¹ El RFP3 y su receptor se encuentran en el hipotálamo dorso-medial humano con axones que terminan en las neuronas GnRH y la eminencia media, lo que apunta a acciones sobre el hipotálamo y la hipófisis en los seres humanos. Sorprendentemente, la primera evaluación del hipogonadismo hipogonadótropo aislado (HHA) y PPC en una cohorte de pacientes bien caracterizada detectó una mutación de tres nucleótidos en el marco de lectura del gen *NPVF* (p.I71K72), asociada con un riesgo reducido de PPC.³⁴² Necesitamos más estudios para determinar si el RFP3 podría tener algo que decir en el tratamiento de los trastornos de la pubertad.

Kisspeptinas y KISS1R. Las kisspeptinas y sus receptores (KISS1R o GPR54) en el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal del SNC desempeñan un papel importante en la reproducción (figs. 26.24 y 26.25; v. fig. 26.21).^{343,344} *KISS1* es un gen supresor de metástasis humano localizado en 19p13.3, y su ARNm se encuentra en la placenta, los testículos, el páncreas, el hígado, el intestino delgado y el encéfalo, principalmente en el hipotálamo y el núcleo basal.^{345,346} El ARNm de *KISS1* está presente en primates solo en el núcleo arqueado medial,

pero en ratones se encuentra en los núcleos arqueado, periventricular y periventricular anteroventral (PVAV), regiones importantes para la función reproductora.^{347,348} Aunque las neuronas Kiss no afectan a la migración de neuronas de GnRH desde la placoda olfativa, bajo la influencia de esteroides, se conectan con las neuronas de GnRH una vez que llegan al hipotálamo. El producto del gen *KISS1* es un péptido de 145 aminoácidos, pero el producto escindido y secretado es una proteína de 54 aminoácidos conocida como *metastina* o *kisspeptina*, que se une a un receptor endógeno.

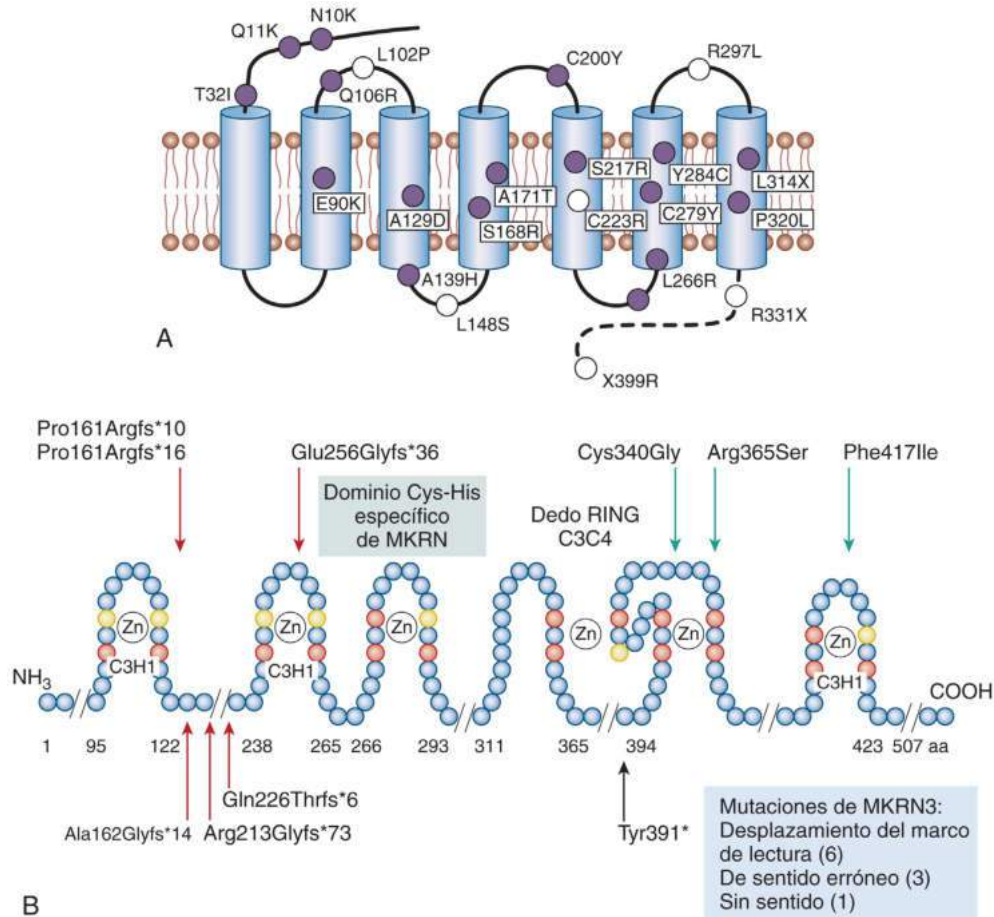
El receptor de KISS1, KISS1R (previamente denominado GPR54), es un receptor acoplado a la proteína G presente en el encéfalo, fundamentalmente en hipotálamo y núcleos basales, y la placenta, de donde se aisló y secuenció inicialmente. KISS1R se coexpresa en las neuronas GnRH de rata, en las secciones medial y lateral del núcleo arqueado y la cara ventral del hipotálamo ventromedial en ratones y primates.^{347,349} Aunque la expresión del ARNm de la kisspeptina se eleva espectacularmente en el núcleo PVAV, y el número de receptores que responde a la kisspeptina aumenta con el desarrollo.³⁵⁰ La activación de las neuronas GnRH por parte de la kisspeptina en la pubertad en el ratón refleja un proceso doble que implica un aumento en la kisspeptina proveniente del PVAV y un cambio postranscripción en la señalización de KISS1R dentro de la neurona GnRH. Los aumentos de kisspeptina conducen a una mayor liberación de GnRH por medio de una interneurona, en vez de actuar directamente sobre las neuronas secretoras de GnRH.³⁵¹ Se libera de una forma pulsátil como GnRH.

Los ratones transfectados con genes mutados de KISS1R mostraban hipogonadismo hipogonadótropo, aunque el contenido de GnRH de sus hipotálamos era normal y respondía a la administración de GnRH o gonadotropinas, lo que indica una función normal de los receptores de GnRH en los gonadótropos y los receptores gonadales de LH y FSH a pesar de la mutación.³⁵² El ratón indemne también libera bolos notables de LH tras la administración de kisspeptina, efecto abolido en el ratón *KISS1R^{-/-}*, que carece del receptor.³⁴⁹

Los ratones prepuberales infraalimentados tienen menos KISS1 hipotalámico, pero la administración de kisspeptina conduce a un aumento del ARNm de KISS1R, que a su vez provoca una secreción mayor de LH *in vivo* y de GnRH *in vitro*.³⁵³ La administración crónica de kisspeptina a estos ratones infranutridos restablece la apertura vaginal y aumenta las respuestas de gonadotropinas y estrógenos.

La administración de kisspeptina en el área preóptica rostral (APOR), área preóptica medial (APOM), núcleos paraventriculares (NPV) y núcleos arqueados del hipotálamo de ratas macho adultas aumentaba la LH y testosterona plasmáticas sustancialmente;³⁵⁴ la administración intracerebral de kisspeptina estimulaba la liberación de FSH, aunque con una dosis mucho mayor que la necesaria para estimular la liberación de LH.^{355,356} Como la liberación de FSH se abole con el bloqueo de GnRH, la GnRH modula las acciones centrales de la kisspeptina en los roedores. En ratas, el ARNm de kisspeptina y su receptor aumentan en la pubertad; las inyecciones intracerebrales de kisspeptina en ratas hembra prepuberales causaban grandes máximos de LH y adelantaban la apertura vaginal, como signo de desarrollo puberal y ovulación prematura.^{357,358} La ovulación provocada por la kisspeptina periférica en ratas hembra prepuberales se invalida con el bloqueo de GnRH.³⁵⁹

Se encuentra expresión del ARNm de KISS1 y KISS1R en los dos tercios posteriores del núcleo arqueado del mono.³⁶⁰ Los axones que contienen kisspeptina solo establecen contactos infrecuentes con neuronas GnRH en el hipotálamo basal medial, mientras que en la eminencia media se encontraron axones con kisspeptina y GnRH en asociación íntima y extensa y se observaron contactos de GnRH sobre dendritas y pericarion de kisspeptina. Las vías de comunicación no sinápticas en la eminencia media podrían constituir un posible mecanismo de regulación por parte de la kisspeptina de la liberación de GnRH, y ser la base anatómica del control recí-



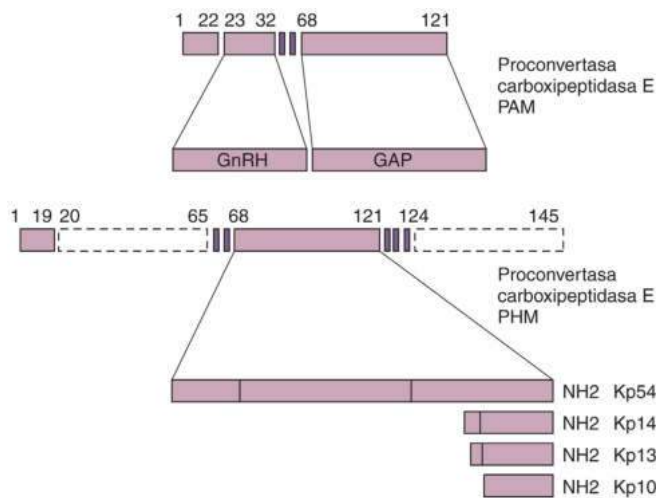
• **Figura 26.24** **A.** Mutaciones inactivadoras del receptor de hormona liberadora de gonadotropina (GnRHR; círculos rellenos) y del receptor de kisspeptina (KISS1R, anteriormente GPR54) (círculos transparentes) identificadas en pacientes con hipogonadismo hipogonadótropo aislado. La línea discontinua indica el dominio intracelular de KISS1R. El modelo del receptor acoplado a proteína G con siete dominios transmembrana se usa para ilustrar ambos receptores. **B.** Representación esquemática de las mutaciones detectadas en el gen *MKRN3* causantes de pubertad precoz. Las posiciones de los aminoácidos en la proteína están indicadas por números y las mutaciones con desplazamiento del marco de lectura quedan señaladas por flechas rojas; una flecha negra marca una mutación sin sentido y las tres mutaciones de sentido erróneo están indicadas por flechas verdes. (**A.**, tomado de Roux N. GnRH receptor and GPR54 inactivation in isolated gonadotropic deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:515–528; **B.**, tomado de Macedo DB, Brito VN, Latronico AC. New causes of central precocious puberty: the role of the genetic factors. *Neuroendocrinology.* 2014;100:1–8.)

proco de la actividad de neuronas kisspeptinérgicas por GnRH.³⁶¹ Aunque KISS1 aumenta con la pubertad en monos macho y hembra indemnes, las concentraciones de ARNm de KISS1R aumentan en hembras indemnes pero no en monos macho sin gónadas. La administración de KISS1 por catéteres intracerebrales a crías hembra de mono Rhesus estimuladas con GnRH estimula la liberación de GnRH, pero esta liberación queda abolida con la perfusión de un antagonista de la GnRH. Estos hallazgos han llevado a la propuesta de que la señalización de KISS1 a través de KISS1R del hipotálamo de primates podría activarse al final de la pausa infantil y contribuir a la reaparición puberal de la liberación pulsátil de GnRH en la pubertad.³⁴⁷ La administración de kisspeptina a corto plazo aumenta la secreción de gonadotropinas en hombres y primates no humanos (fig. 26.26A). Al igual que la perfusión continua de GnRH suprime la liberación de GnRH, la perfusión continua de kisspeptina reduce la respuesta de los gonadotropos en el mono macho sin gónadas a los bolos de kisspeptina. Sin embargo, la liberación de FSH y LH tras un bolo de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA) o GnRH se mantenía, lo que demuestra que la desensibilización de KISS1R era selectiva para la administración de kisspeptina³⁶² (fig. 26.26B). Esto contrasta con

el hallazgo de que la perfusión continua de kisspeptina en hombres y una mujer con mutaciones de *TAC3* e hipogonadismo hipogonadótropo hizo que tuvieran una liberación pulsátil renovada de gonadotropinas: el hombre presentó una mayor secreción de inhibina B.³⁶³ El tratamiento con kisspeptina de distintos trastornos de la pubertad y reproducción parece prometedor pero aún no está claro el patrón de administración óptimo.

La administración de testosterona a monos macho jóvenes castrados provocó un descenso del ARNm de kisspeptina en el hipotálamo mediobasal, aunque no en el área preóptica. No hubo cambios en la expresión de KISS1R. Esto indica que la inhibición por retroalimentación de la secreción de gonadotropinas que ejerce la testosterona está mediada por kisspeptina retrógradamente a la red de GnRH.³⁶⁴

El ARNm de KISS1R se expresa en la hipófisis y hay indicios de que la kisspeptina actúa directamente sobre los gonadotropos induciendo la secreción de LH.³⁵⁵ En las ovejas, la kisspeptina se localiza conjuntamente en una alta proporción de las células con receptor de GnRH en el área preóptica, así como en varias fibras neuronales de la zona neurosecretora externa de la eminencia media. Esto suscita la



• **Figura 26.25** Maduración postraduccion de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (arriba) y kisspeptinas (Kp). Los dobles de residuos básicos y glicina están indicados por *barras verticales sombreadas*. Se señalan las enzimas implicadas en la maduración normal. GAP, péptido asociado a GnRH; PAM, monooxigenasa α -amidante de peptidilglicina; PHM, monooxigenasa α -hidroxilante de peptidilglicina. (Tomado de Roux N. GnRH receptor and GPR54 inactivation in isolated gonadotropic deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:515–528.)

posibilidad de que kisspeptina y GnRH sean secretadas a la vez en el sistema porta hipofisario para influir en la hipófisis.³⁶⁵ También hay células que solo se marcan con KISS1R en el área preóptica, y su número aumenta con la ovariectomía.

Además de las neuronas que secretan específicamente kisspeptina, otras neuronas del núcleo infundibular en los humanos que coexpresan kisspeptina y neurocinina B además de B-dinorfina (un inhibidor opiode) se denominan neuronas *kisspeptina-neurocinina* (KNDy).³⁶⁶ Estas neuronas tienen receptores para neurocinina B y axones de B-dinorfina y se conectan con su propia neurona KNDy y otras KNDy, además de neuronas GnRH. Parece ser que la función estimuladora de neurocinina B y la acción inhibitoria de la dinorfina coordinan autosinápticamente la liberación pulsátil de kisspeptina, que a su vez estimula la liberación pulsátil de GnRH.³⁶⁶ No hay receptores de esteroides en las neuronas GnRH, pero sí existen en las neuronas KNDy y de kisspeptina, que parecen modular la inhibición por retroalimentación y los efectos de retroalimentación positiva de los estrógenos sobre la secreción de gonadotropinas.

Las mutaciones espontáneas en el eje KISS1/KISS1R en seres humanos son infrecuentes pero resultan muy instructivas para dilucidar las acciones de KISS1 en el desarrollo puberal; se produce hipogonadismo hipogonadotrópico y PPC con distintas mutaciones de la kisspeptina (v. más adelante). Las concentraciones plasmáticas de kisspeptina son más altas en niños que en adultos, y los estudios preliminares indican que se produce un aumento en la pubertad en ambos sexos.³⁶⁷ Estos casos, mejorados con estudios de varias especies animales, demuestran que la kisspeptina es una influencia aferente que estimula la secreción de GnRH actuando a través de KISS1R.

Con la relevancia demostrada de KISS/KISSR en la reproducción humana, es importante mencionar que en ratones operan vías alternativas. Así pues, la anulación de las señales de KISS mediante la eliminación de los genes *KISS* (se conservó el 5%) y *KISSR* (se conservó el 90%) no acababa con la pubertad ni la fertilidad en ratones hembra en desarrollo, aunque la ablación aguda del eje en ratones adultos sí eliminaba la fertilidad.³⁶⁸ Otros estudios demostraron que la conservación del 5% del eje KISS/KISSR en ratones macho permitía la fertilidad pero, por el contrario, causaba un descenso de esta en ratones hembra.³⁶⁸ La discrepancia en los resultados de estos últimos podría deberse a variaciones en las técnicas usadas en los estudios, pero

aún no se ha resuelto. A pesar de todo, parece claro que hay muchas más neuronas KISS o KISSR de las necesarias para la fertilidad, y se ha propuesto que su abundancia garantiza que pueda tener lugar la función vital de la reproducción.

Ontogenia

En todos los vertebrados estudiados, las neuronas GnRH surgen en el embrión del epitelio de la placoda olfatoria y migran en dirección rostrocaudal con un curso spatiotemporal ordenado a lo largo del complejo nervio terminal-vomeronasal al prosencéfalo.³⁶⁹ El complejo terminal-vomeronasal también se origina en la placoda olfatoria y forma una conexión entre el tabique nasal y el prosencéfalo. Esto contrasta con el patrón de las neuronas secretoras de factor liberador de hormona del crecimiento (GRF), factor liberador de tirotrópina (TRF) o factor liberador de corticotropina (CRF), que se originan en zonas ventriculares del prosencéfalo embrionario.³⁷⁰

El modelo de proteína fluorescente verde de GnRH pone de manifiesto un aumento de las espinas dendríticas y somáticas en ratones adultos, comparado con los infantiles, lo que indica un aumento de las aferencias excitadoras directas de las neuronas GnRH y mayor estimulación glutamatérgica de las neuronas GnRH durante la pubertad.³⁷¹ Las neuronas GnRH embrionarias de la placoda olfatoria y el hipotálamo coexpresan ARNm de GnRH y el receptor de GnRH de tipo 1. Estas neuronas demuestran una actividad pulsátil eléctrica espontánea, que puede ser estimulada por agonistas de la GnRH y abolida mediante antagonistas de la GnRH en el mismo patrón que los pulsos de GnRH, todas ellas de una forma dependiente del calcio (es decir, las respuestas de calcio intracelular son estimuladas por el agonista e inhibidas por el antagonista).³⁵³

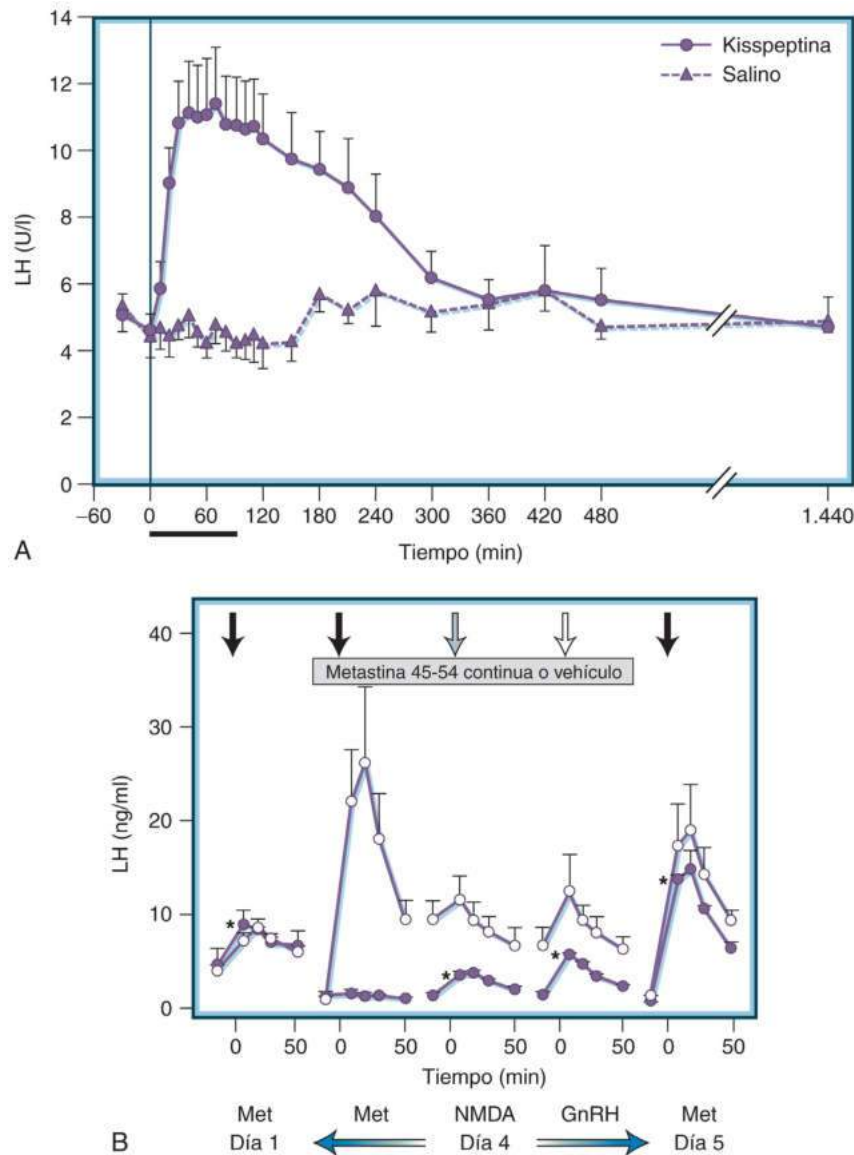
Feto humano

Se ha observado inmunoreactividad de GnRH en el epitelio de la cara medial de la placoda olfatoria del feto humano normal a los 42 días de la gestación, no así a los 28–32 días³⁶⁹ (tabla 26.11). No se encontraron neuronas secretoras de GnRH en el encéfalo, hipotálamo incluido, en un feto humano varón de 19 semanas de edad gestacional con síndrome de Kallmann;³⁷² los bulbos olfatorios estaban ausentes. Sin embargo, en la nariz existían agrupaciones densas de células GnRH y fibras, incluido en el tabique nasal y la placa cribiforme, y dentro de las capas durales de las meninges bajo el prosencéfalo. En los seres humanos y otros mamíferos normales, las neuronas neurosecretoras de GnRH migran desde la placoda olfatoria, donde emergen fuera del sistema nervioso central desde la cresta neural y los progenitores ectodérmicos hasta el hipotálamo.³⁷³ Cuando llegan al hipotálamo, se desprenden de los axones olfatorios que las guiaron hasta allí, y algunas terminan en la eminencia media, donde pueden liberar sus productos en el sistema porta hipotalámico-hipofisario.

En la migración de las neuronas de la hormona liberadora de gonadotropina neuronas intervienen numerosos genes. Entre ellos se incluyen el factor de crecimiento fibroblástico 8 (FGF8), la proteína helicasa con cromodominio de unión a ADN 7 (CHD7) y la región de caja Y 10 de determinación del sexo (SOX10). Otros genes que influyen en la migración son la proteína Kallmann (hoy llamada anosmina 1 con gen *ANOS1*), así como la procinetina 2 y el receptor de procinetina 2 (PROK2 y PROKR2), el dominio de repetición WD 11 (WDR11), la semaforina 3A (SEMA3A), el dedo de cinc de la familia FEZ 1 (FEZF1), *NELF*,³⁷⁴ *DAX1* (o *NROB1*), *LEP*, *LEPR*, *KISS1*, *KISS1R*, *TAC3*, *TACR3* y *GNRH1*.

El número de neuronas GnRH y las concentraciones de ARNm de GnRH en primates no humanos y ratones no parece variar durante el desarrollo puberal. La capacidad de la neurona GnRH de responder a estímulos eléctricos o neuroquímicos (p. ej., glutamatérgicos, kisspeptinérgicos) no cambia con el desarrollo puberal.³⁷⁵

La hipófisis se desarrolla a partir de células originarias de la bolsa de Rathke y finalmente contiene cinco tipos celulares diferentes. En el



• **Figura 26.26 A.** Efectos de la kisspeptina 54 (4 pmol/kg/min) o perfusión de salino en hombres voluntarios ($n = 6$) sobre las concentraciones plasmáticas medias de LH. Todos los voluntarios recibieron kisspeptina 54 y perfusiones de salino, y actuaron como sus propios controles. **B.** Efecto de bolos secuenciales individuales de metastina 45-54 humana (Met-kisspeptina 10) (flecha negra), *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (flecha gris) y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (flecha blanca) sobre las concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante (LH) (media \pm error estándar de la media [EEM]) durante las últimas 3 h de la perfusión intravenosa de 98 h (cuadro sombreado) de metastina 45-54 humana en dosis de 100 μ g/h (círculos rellenos) o vehículo, en comparación con la respuesta de LH al mismo bolo de metastina 45-54 humana 1 h antes (día 1) y 21 h después (día 5) del fin de la perfusión de metastina 45-54 humana continua o vehículo. La media de la perfusión de metastina 45-54 humana (asterisco) resultó significativamente diferente ($p < 0,05$) de la media preinyección; $n = 3$. (A, tomado de Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6609–6615; B, tomado de Seminara SB, Dipietro MJ, Ramaswamy S, et al. Continuous human metastatin 45-54 infusion desensitizes G protein-coupled receptor 54-induced gonadotropin-releasing hormone release monitored indirectly in the juvenile male rhesus monkey (*Macaca mulatta*): a finding with therapeutic implications. *Endocrinology.* 2006;147:2122–2126.)

desarrollo de la hipófisis influyen múltiples genes, entre ellos *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *POU1F1*, *PROX1*, *SIX6*, *OTX2*, *PITX1*, *PITX1*, *PITX2*, *GLI2*, *GLI1* y *SOX3*.³⁷⁶

Las células de gonadotropina se ven afectadas por *TBX19* (o *TPIT*), *GATA2* y *SFI* (o *NR5A1*). La hormona luteinizante puede detectarse en la hipófisis fetal humana desde la semana gestacional 12; la hormona estimulante del folículo se detecta en la semana 14.²⁵⁴

Se ha detectado GnRH en extractos de encéfalos embrionarios humanos a las 4,5 semanas y en el hipotálamo fetal a las 6 semanas (v. tabla 26.11); los gonadotropos hipofisarios fetales responden a GnRH. El sistema porta hipotalámico-hipofisario es funcional a las 11,5 semanas de gestación, y a las 16 semanas hay fibras axónicas que contienen GnRH en la eminencia media que terminan en contacto con capilares del sistema porta.^{126,254,326,327} Los datos existentes son compatibles con

TABLA 26.11 Desarrollo inicial de la hipófisis y el hipotálamo en el feto humano

Edad gestacional (semanas)	Hipotálamo	Hipófisis	Circulación porta
3	Aparece el prosencéfalo		
4		Bolsa de Rathke en contacto con el estomodeo	
5	Se diferencia el diencéfalo	Bolsa de Rathke separada del estomodeo y en contacto con el infundíbulo; la hipófisis en cultivo secreta corticotropina, prolactina, GH, FSH	
6	Núcleo preóptico premamilar; se detecta GnRH	Primordio del lóbulo intermedio; los cordones celulares penetran en el mesénquima alrededor de la bolsa de Rathke	
7	Núcleo arqueado, supraóptico	Se forma la placa esfenoidal	
8	Se diferencia la eminencia media: se detecta TRH	Aparecen basófilos	Capilares en el mesénquima
9	Núcleo paraventricular; núcleo dorsal medial	Se forma la porción tuberal: se detecta β -endorfina ^a	
10	Se detectan serotonina y noradrenalina ^a	Aparecen acidófilos	
11	Núcleo mamilar; presencia del plexo porta primario (hipotalámico); se detectan neuronas opioidérgicas y β -endorfina ^a	Presencia del plexo porta secundario (hipofisario); catecolaminas detectadas con IF	Sistema porta hipotalámico-hipofisario funcional
12	Presencia de dopamina		
13	Se detecta hormona liberadora de corticotropina ^a	Se detecta hormona estimulante de los α -melanocitos	
14	Hipotálamo completamente diferenciado	Forma adulta de la hipófisis desarrollada	

^aSe detecta hormona en esta edad gestacional pero podría estar presente antes.

FSH, hormona estimulante del folículo; GH, hormona del crecimiento; IF, inmunofluorescencia; TRH, hormona liberadora de tirotrópina.

Modificado de Gluckman P, Grumbach MM, Kaplan SL. The human fetal hypothalamus and pituitary gland. In: Tulchinsky D, Ryan KJ, eds. *Maternal-Fetal Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1980:196–232.

el desarrollo de un generador de pulsos de GnRH hipotalámico fetal humano al final del primer trimestre como mínimo.^{127,327}

El primordio adrenogonadal da origen a los testículos, que pueden detectarse a las 7 semanas de gestación. Las células de Sertoli bajo la influencia de FSH después de las primeras semanas de gestación proliferan y producen hormona antimülleriana, así como inhibina B, que aparece a mitad de la gestación. Las células de Leydig se diferencian 1 semana después que las de Sertoli e, inicialmente, secretan testosterona bajo la influencia de la gonadotropina coriónica durante el primer tercio de la gestación. En el segundo tercio de la gestación, la LH es la principal fuerza impulsora que fuerza a las células de Leydig a producir testosterona. Tanto la gonadotropina coriónica humana como la LH utilizan el receptor de LH-CG, que, cuando se estimula, promueve la proliferación de células de Leydig, la secreción de testosterona y la secreción de INSL3.

La gónada fetal humana se ve afectada por las gonadotropinas placentarias y la FSH y LH hipofisarias fetales.³²⁷ La gonadotropina placentaria hCG podría ser importante en la secreción de testosterona por parte de las células de Leydig de los testículos fetales durante la masculinización de los conductos de Wolff y los genitales externos a las 8-13 semanas de gestación. Sin embargo, no está claro si hay receptores funcionales de hCG/LH y FSH en el testículo fetal a las 12 semanas y si el testículo fetal inicial responde a la hCG. Las células de Leydig fetales son una población exclusiva de células de Leydig limitadas al feto y al lactante, que entran en regresión; posteriormente tiene lugar la diferenciación a células de Leydig de tipo adulto en el período peripuberal.³⁷⁷ Las concentraciones fetales de testosterona y hCG, no las de LH, estaban reducidas en fetos

estudiados tras abortos programados del segundo trimestre entre las 11 y 19 semanas de gestación, sin cambios significativos en la capacidad de respuesta testicular. La proporción de transcritos de LH-CGR no funcionales en testículos fetales era 2,3 veces más baja que en adultos, de modo que el ligando disponible podría ejercer un efecto mayor. La hCG fetal estaba reducida, y el tabaquismo materno disminuía el cociente entre isoformas de LH-CGR inactivas y activas. Las concentraciones fetales de testosterona en el segundo trimestre parecen disminuir por la reducción de la hCG materna, porque la capacidad de respuesta de las células de Leydig a la LH/hCG permanece constante. Incluso con la disminución de la hCG fetal causada por el tabaquismo materno, como la proporción de isoformas de LH-CGR inactivas (respecto a las activas) está reducida, la testosterona se mantiene normal debido a la estimulación de gonadotropinas fetales.

Comparadas con las adultas, las células de Leydig fetales forman acúmulos densamente agrupados unidos por uniones comunicantes y carecen de cristales de Reinke; son resistentes a la desensibilización inducida por hCG/LH (la hCG/LH producen una regulación al alza de los LH-CGR); y contienen poca actividad aromataza y escasos receptores de estradiol.

A diferencia del testículo fetal, los receptores de FSH en el ovario fetal aparecen tarde en el segundo trimestre, mucho después del fin de la diferenciación fenotípica masculina, demostrando una diferencia de sexos en la fase de la gestación en la que las gonadotropinas hipofisarias fetales tienen un efecto importante sobre el desarrollo de las gónadas fetales. En fetos anencefálicos (que carecen de GHRH hipotalámica, resultante en déficit de gonadotropinas hipofisarias),

los testículos parecen hipoplásicos al principio del tercer trimestre; sin embargo, en este trastorno los ovarios son normales hasta al menos las 32 semanas de gestación.^{126,327} La expresión de ARNm de receptor de andrógenos es menor, y la de ARNm de AMH es mayor en células de Sertoli del testículo fetal que en los testículos adultos. Esto podría explicar la incapacidad de la testosterona testicular de dar soporte a la espermatogénesis y suprimir la AMH en esa fase; los pacientes con síndrome de insensibilidad a los andrógenos también tienen un aumento de la testosterona y AMH circulantes, y presentan una estimulación gonadotropínica combinada que es compatible con la incapacidad de la testosterona de reprimir a la AMH en ausencia de señales del AR.³⁷⁸ El AR se expresaba en las células peritubulares y de Leydig.

La hipófisis fetal humana contiene FSH y LH a las 10 semanas, la secreción comienza a las 11-12, y el contenido de gonadotropinas aumenta hasta aproximadamente las 25-29 semanas de gestación.^{126,254,327} Las concentraciones séricas fetales de LH y FSH aumentan hasta alcanzar su máximo hacia la mitad de la gestación y después disminuyen a valores bajos en la sangre de la vena umbilical a término. Las concentraciones séricas de FSH y LH y de FSH bioactiva a las 17-24 semanas de gestación son notablemente mayores en fetos femeninos que en masculinos, y en ambos disminuyen espectacularmente entre las semanas 25 y 40 de gestación. Las concentraciones medias de FSH y LH están elevadas al comienzo del tercer trimestre y disminuyen con el aumento de la edad gestacional hasta ser indetectables en fetos a término. Los valores medios de FSH son más altos en los fetos femeninos entre las semanas 26 y 36, mientras que los de LH son mayores en los masculinos. En el feto ovino, LH y FSH se secretan de forma pulsátil en respuesta a la secreción episódica de GnRH hipotalámica fetal; las gonadotropinas hipofisarias fetales humanas probablemente se liberen del mismo modo. El contenido medio en FSH y LH de las hipófisis fetales es mayor en los fetos femeninos que en los masculinos a la mitad de la gestación. Esta diferencia se ha atribuido a las mayores concentraciones de testosterona plasmática entre las semanas 11 y 24 en el feto varón (la única diferencia importante en los esteroides gonadales entre fetos masculinos y femeninos) y a la inhibina del testículo fetal.^{126,327} La reducción de las concentraciones séricas de FSH y LH al final de la gestación y cerca del término se atribuye a la maduración del mecanismo de retroalimentación negativa, el desarrollo de receptores de esteroides gonadales en la unidad hipotalámico-hipofisaria,²⁵⁴ y al efecto de la inhibina.^{126,327}

Los estudios *in vitro* indican que la hipófisis fetal humana responde a la GnRH incluso a las 10 semanas de gestación; la liberación de LH estimulada por GnRH es mayor en las células de la hipófisis fetal del segundo trimestre cultivadas de fetos femeninos que en las cultivadas de varones, y resulta aumentada por el estradiol en ambos sexos.³⁵⁴ Los estudios *in vitro* en la mitad y última parte de la gestación ponen de manifiesto la acción estimulante de la GnRH exógena sobre la liberación fetal de FSH y LH a las 16 semanas, con una llamativa diferencia sexual en la respuesta de FSH y un descenso de la capacidad de respuesta a GnRH en etapas tardías de la gestación. Los lactantes anencefálicos y algunos con insuficiencia hipofisaria hipotalámica neonatal tienen una respuesta de gonadotropinas ausente o reducida a la GnRH,^{126,254,327} a diferencia del energético incremento en el lactante normal.

Un patrón de mayor síntesis y secreción de FSH y LH que provoca concentraciones séricas máximas en niveles equivalentes a los de la castro, probablemente como resultado de una actividad relativamente autónoma y descontrolada del generador de pulsos de GnRH del hipotálamo fetal y la estimulación posterior de los gonadotropos fetales por la GnRH se sigue de un descenso tras la mitad de la gestación que persiste al llegar a término, probablemente debido a la maduración del mecanismo de retroalimentación negativa y mayor sensibilidad

del generador de pulsos de GnRH a los efectos inhibidores de las altas concentraciones de esteroides sexuales (estrógenos y progesterona de la placenta y, en los varones, testosterona de los testículos fetales) de la circulación fetal; en el feto masculino también contribuye el descenso de la FSH secundario a la inhibina testicular al final de la gestación. El mayor control del SNC de la secreción de gonadotropinas parece necesitar la maduración de los receptores de esteroides gonadales (intracelulares, en la superficie celular o ambos) en el hipotálamo fetal y los gonadotropos hipofisarios.²⁵⁴

Feto ovino

En los fetos de ovejas, el hipotálamo secreta GnRH de forma pulsátil.³²⁶ En los 80-90 días de la gestación, la secreción de LH y FSH fetales es pulsátil, mediada por el generador de pulsos de GnRH hipotalámico.³²⁶ En los fetos ovinos y humanos se produce una diferencia sexual en la secreción de gonadotropinas, y la orquiectomía (no así la ovariectomía) del feto ovino causa una mayor secreción pulsátil de LH y, en menor grado, de FSH.³⁷⁹ Las neuronas opioidérgicas tienen un efecto supresor tónico sobre la liberación pulsátil de GnRH en el feto ovino;³⁸⁰ el análogo de aminoácidos excitadores NMDA provoca un pulso de LH mediado por GnRH.³⁸¹ Los aminoácidos excitadores glutamato y aspartato pueden estimular el generador de pulsos de GnRH directa o indirectamente. Hay glutamato en abundancia en el hipotálamo y se libera de las neuronas glutamatérgicas por exocitosis en un proceso dependiente de trifosfato de adenosina y calcio. La FSH estimula la síntesis de inhibina por el testículo y ovario de fetos ovinos; la administración de un extracto rico en inhibina impide la secreción fetal de FSH pero no la de LH, prueba de la capacidad funcional del sistema de retroalimentación de la inhibina gonadal fetal sobre la FSH.³⁸² Estas observaciones hablan a favor de la misión central de este proceso en la regulación del SNC en la unidad GnRH hipotalámico-gonadotropinas hipofisarias.

Neonato y lactante humano^{291,326}

En ambos sexos, la concentración plasmática de FSH y LH es baja en la sangre de cordón debido al efecto inhibitorio de las altas concentraciones de estrógenos placentarios, pero unos pocos minutos después de nacer la concentración de LH aumenta abruptamente en sangre periférica (en torno a 10 veces más) en el neonato varón, pero no en la recién nacida; esto se sigue de un aumento de la concentración sérica de testosterona en las 3 primeras horas que persiste 12 h o más.^{326,383} Tras el descenso de las concentraciones circulantes de esteroides de origen placentario (especialmente estrógenos) en los primeros días de vida posnatal, las concentraciones séricas de FSH y LH aumentan y muestran un patrón pulsátil con grandes variaciones los primeros meses de vida. La amplitud del pulso de FSH es mucho mayor en las lactantes y se asocia con una respuesta de FSH mayor a la GnRH a lo largo de toda la infancia; los pulsos de LH son de mayor magnitud en los varones. Esta llamativa diferencia sexual también está presente en lactantes de ambos sexos y monos Rhesus lactantes sin gónadas.^{326,384,385} Esta diferencia sexual podría estar relacionada en parte con el efecto de la testosterona en el feto varón sobre el desarrollo y la función del aparato hipotalámico-hipofisario.^{126,327}

Las elevadas concentraciones de gonadotropinas se asocian con proliferación de las células de Sertoli y gonocitos (y su transformación en espermatogonias) y con una segunda oleada transitoria de diferenciación de células de Leydig de tipo fetal y mayores concentraciones séricas de testosterona en los lactantes varones durante los primeros meses de vida posnatal y mayores concentraciones de estradiol intermitentemente en el primer año de vida y parte del segundo en las niñas.³⁷⁷ La concentración media de FSH es mayor en los primeros años de vida en las niñas que en los niños. Aproximadamente a los 6 meses de edad en los niños y a los 2-3 años en las niñas, la concen-

tración plasmática de gonadotropinas desciende a las cifras bajas presentes hasta el inicio de la pubertad (antes en niños que en niñas) en la pausa infantil.

El pico neonatal hasta la mitad de la lactancia de la secreción pulsátil de gonadotropinas, hormonas sexuales e inhibina (pico posnatal o minipubertad de la lactancia) es atribuible a un aumento en la amplitud del pulso de GnRH y se asocia en los lactantes varones con lo siguiente:³²⁷

1. Aumento del volumen testicular (por medición directa) debido a una mayor longitud de los túbulos seminíferos (la longitud se multiplica por 6 en el primer año).
2. Expansión rápida de la población de células de Sertoli (que componen el 85-95% de la masa celular de los túbulos seminíferos).
3. Alta concentración de inhibina B circulante (baja en el hipogonadismo hipogonadotrópico).
4. Cifra de células de Sertoli, proliferación posnatal incluida, como determinante de la función espermatogéna.

El incremento de la testosterona circulante en el lactante varón normal puede causar comedones faciales o incluso lesiones acneiformes. El aumento de gonadotropinas lleva en ocasiones a un incremento transitorio del tamaño testicular, pero es posible que haya cambios más sutiles. Un estudio detallado de 18.570 lactantes en Finlandia (el 51% eran niños) reveló un crecimiento más rápido en niños y niñas durante la minipubertad, donde el aumento en la velocidad de crecimiento en los niños, en comparación con las niñas, era similar al observado durante el crecimiento puberal.³⁸⁶

La minipubertad de la lactancia ofrece un momento excelente para evaluar a los niños con características que se han descrito como señales distintivas de hipogonadismo hipogonadotrópico congénito.³⁸⁷ Dejar pasar la oportunidad de medir la testosterona en un ensayo pediátrico sensible a esta edad puede retrasar el diagnóstico de hipogonadismo hasta bien pasado el período de la pubertad. En este período, en los niños con síndrome de insensibilidad a los andrógenos completa, está ausente un aumento de la LH y la testosterona.

El pico posnatal no parece ser esencial para el desarrollo psicosexual típico masculino. El encéfalo de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico congénito, síndrome de Kallmann incluido, se masculiniza por el tratamiento con testosterona en la pubertad a pesar de la ausencia del pico de gonadotropinas y testosterona en la etapa de lactante.

El funcionamiento transitorio posnatal hasta la mitad de la lactancia del generador de pulsos de GnRH en el lactante varón podría estar relacionado con la función espermatogéna y fertilidad futuras.^{388,389} Las células de Sertoli y las células germinales proliferan unos 100 días antes del nacimiento (indicativo de actividad mitótica y la transformación de los gonocitos en espermatogonias oscuras adultas [Ad], las células madre de la espermatogéna), con una reducción posterior, principalmente por apoptosis, después de los 6 meses de edad aproximadamente, coincidente con la desaparición de las gonadotropinas y la testosterona.

Control nervioso

La maduración del SNC es el resultado o la consecuencia de la totalidad de los factores ambientales y genéticos que retrasan o aceleran el inicio de la pubertad. Hay una hipótesis provocadora, aunque no probada, de que una señal metabólica relacionada con la composición corporal es un factor importante en la maduración o activación del generador de pulsos de GnRH hipotalámico, y no el resultado de los cambios de composición corporales y hormonales tempranos en la pubertad humana. En todo caso, los datos clínicos y experimentales respaldan la noción de que los factores que influyen en la evolución temporal de la pubertad son expresados finalmente a través de la regulación que hace el SNC del inicio de la pubertad.^{256,326} En humanos, la glándula pineal y la melatonina no parecen tener un efecto importante sobre este sistema de control.^{326,390}

Tiempo y comienzo de la pubertad

Control nervioso genético

Como el inicio del desarrollo puberal se controla en múltiples niveles, un enfoque de biología de sistemas resulta prometedor para caracterizar los complejos componentes de esta red nerviosa y neuroendocrina. Parece ser que la pubertad normal y algunos tipos de la anómala están bajo un control poligénico. Aunque la mayor liberación pulsátil de GnRH es la considerada con más frecuencia, este cambio está causado por un equilibrio en los factores inhibidores y excitadores mediante cambios coordinados en la comunicación transináptica y glial-neuronal, aumento de los factores estimuladores (los más prominentes, glutamato y kisspeptina) y reducción del tono inhibitorio, mayormente a través de neuronas GABAérgicas (es decir, las que secretan ácido γ -aminobutírico), opioidérgicas y de expresión de MKRN3, todos ellos controlados por la expresión génica. Las células gliales influyen en la secreción de GnRH a través de señales intercelulares dependientes de factores de crecimiento y coordinadas por numerosos genes no relacionados. Se postula un segundo nivel de genes que controlaría la interacción entre células. El tercer nivel más alto de control tiene lugar mediante la regulación de la transcripción de los genes subordinados por parte de otros de mayor nivel que mantienen la función e integración de la red.

La activación de la liberación de GnRH en la pubertad implica muchos fenotipos celulares diferentes y moléculas señalizadoras entre células, que están controlados por un sistema regulador altamente coordinado e interactivo en el que participan centenares de productos génicos; se propone un enfoque de biología de sistemas para explicar cómo estas redes se organizan jerárquicamente.³⁹¹ Esta teoría plantea que existen reguladores de la transcripción que dirigen la expresión de genes subordinados anterógrados para permitir la estabilidad y coordinar las redes celulares implicadas en el control del inicio de la pubertad. Se han propuesto mecanismos epigenéticos sensibles a informaciones externas como la nutrición o interruptores endocrinos que integrarían la respuesta de esas redes de genes.³⁹² Las sustancias químicas de disrupción endocrina analizadas en otra parte del capítulo parecen ejercer su efecto a través de mecanismos epigenéticos.

Aunque hace mucho que se conoce la acción de múltiples genes (herencia cuantitativa o poligénica) sobre el momento de inicio de la pubertad (p. ej., en la talla), apenas sabemos nada de los locus genéticos implicados en este complejo rasgo cuantitativo ni el efecto de las interacciones génicas sobre este paradigma de rasgos complejos.³⁹³ Se calcula que los factores genéticos explican el 50-80% de la variación en el inicio de la pubertad normal. Estos rasgos tan complejos han sido estudiados mediante análisis de ligamiento (en los que se ha mostrado que los locus de rasgos cuantitativos se relacionan con la edad de la menarquia) y con estudios de asociación a gran escala basados en el haplotipo. Los análisis de familias extensas han puesto de manifiesto los riesgos relativos de retraso de la pubertad ante los antecedentes familiares de RCP, comparados con aquellos que carecen de esos antecedentes; por ejemplo, en familiares de primer grado, el riesgo de una demora de 2 DE en el inicio de la pubertad es 4,8. Hay influencias genéticas claras en el momento de inicio de la pubertad en trastornos monogénicos, como mutaciones de *KAL1*, *KISS*, *KISS1R* (*GPR54*), *MKRN3* y otras influencias, capaces de prevenir o adelantar el desarrollo puberal (v. comentario sobre los efectos genómicos al principio de la pubertad, anteriormente, y comentario sobre las condiciones genómicas específicas, más adelante).

Nutrición y control metabólico

Los efectos genéticos sobre el momento de inicio de la pubertad y su evolución están influenciados por factores ambientales (p. ej., factores socioeconómicos, nutrición, salud general, geografía) que operan a través del SNC. Se ha postulado hace tiempo que ciertas alteraciones del metabolismo corporal relacionadas con el metabolismo de la ener-

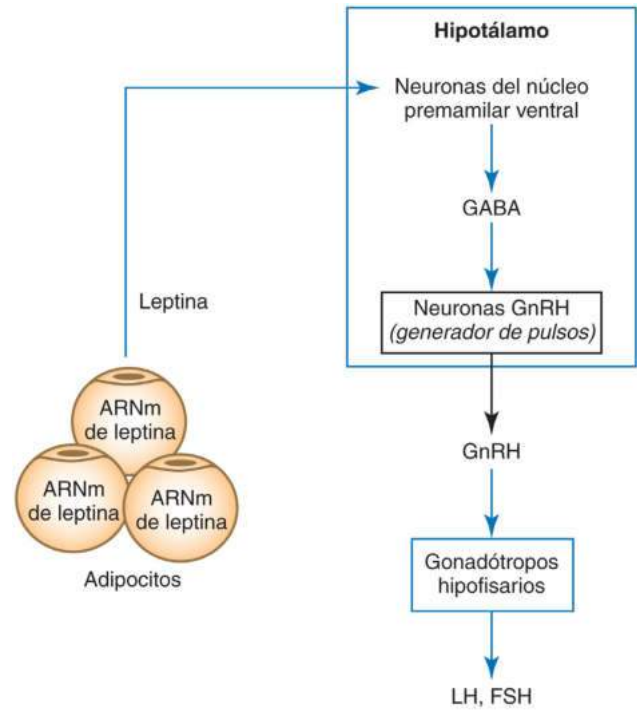
gía podrían afectar a los frenos del SNC sobre el inicio y progresión de la pubertad, por la edad más temprana de la menarquia en niñas con obesidad moderada, retraso de esta en estados de malnutrición y enfermedad crónica y ante un entrenamiento deportivo o en *ballet* riguroso y temprano, y los cambios en la secreción de gonadotropinas y amenorrea en mujeres con anorexia nerviosa, pérdida de peso voluntaria y acondicionamiento físico agotador.

En la década de los setenta se propuso un peso medio invariable (48 kg) para el inicio del brote puberal en peso, la velocidad máxima de su aumento y menarquia en niñas sanas independientemente de la edad cronológica, pero el concepto generó controversia y críticas, en parte porque las estimaciones empíricas y las ecuaciones usadas para determinar la masa grasa fueron cuestionadas y también por la ausencia de mediciones directas que respaldaran la teoría.³⁹⁴ Un estudio longitudinal de 5 años más reciente, con 469 niñas, reveló que había un porcentaje similar de grasa corporal asociado al inicio de la pubertad, aunque se producía la diseminación de las edades cronológicas en el inicio.³⁹⁵ La composición corporal en los 2 años previos a la pubertad tenía un ligero impacto sobre la edad del crecimiento puberal, pero una masa grasa mayor provocaba un avance más rápido por los estadios de la pubertad.³⁹⁶

Las relaciones entre masa de tejido adiposo, metabolismo de las grasas y balance energético con la reproducción se aclararon con el descubrimiento de los genes que codifican la leptina, un factor de saciedad de los adipocitos,^{397,398} y su receptor.³⁹⁹ La posible participación de la leptina en el control del inicio de la pubertad ha suscitado un interés considerable, desde la propuesta de que se trataba de un factor esencial, si no clave, para desencadenar la pubertad, hasta que su misión era más secundaria. La leptina es un factor de la saciedad aferente bien establecido en los humanos; actúa sobre el hipotálamo, incluidos los núcleos que controlan el apetito, suprimiendo este. La leptina refleja la grasa corporal y por tanto los depósitos de grasa, y es importante en el control del peso corporal y la regulación del metabolismo.

Los ratones *ob/ob* (que carecen de leptina) y *db/db* (que no tienen receptores de leptina) son obesos y muestran hipogonadismo hipogonadotrópico; constituyen indicios de la relevancia de la leptina en la reproducción. La administración de leptina recombinante a ratones *ob/ob* con hipogonadismo y a ratas con retraso de la pubertad asociada a restricción alimentaria revierte parcialmente el hipogonadismo en estas. Sin embargo, la administración de leptina a ratas prepuberales normales no adelantaba el inicio de la pubertad. Era necesaria una cantidad umbral de leptina para que la pubertad se iniciara y avanzara, pero la leptina por sí misma (como sucede si se administra a roedores normales) resultaba insuficiente para promover la pubertad; solo era uno de varios factores permisivos.⁴⁰⁰

El lugar de acción de la leptina para su efecto sobre el aparato GnRH hipotalámica-gonadotropinas hipofisarias se diluyó con experimentos en ratones.⁴⁰¹ Aunque se han descrito receptores de leptina (LepR) en células GnRH de ratón inmortal (GT1), los receptores de leptina no se expresan en neuronas GnRH *in vivo*.⁴⁰² Los ratones con una delección selectiva de la forma larga (señalizadora) del receptor de leptina tuvieron una pubertad y fertilidad normales. Las neuronas Kiss1 expresan el receptor de leptina (isoforma Ob-Rb); se indicó que el efecto de la leptina sobre el inicio de la pubertad y la fertilidad estaba mediado por el complejo Kiss1/Kiss1n. Los ratones con delección selectiva del receptor de leptina en las neuronas Kiss1 tuvieron una pubertad y fertilidad normales, lo que apunta sobremanera a que la acción de la leptina sobre el sistema GnRH hipotalámica-gonadotropinas hipofisarias no está mediada a través de las neuronas Kiss1.^{403,404} El receptor de leptina se expresa en gran cantidad en las neuronas premilares ventrales, que expresan el neurotransmisor excitador glutamato, que a su vez estimula las neuronas GnRH o bien terminales GnRH en la eminencia media en ambos lugares. Estas observaciones disocian la acción de la leptina sobre la función reproductiva y la nutrición (fig. 26.27).



• **Figura 26.27** El receptor de leptina se expresa en las neuronas del núcleo premamilar ventral (PMV). La leptina secretada por los adipocitos causa la liberación del neurotransmisor excitador glutamato del PMV, que conduce a la activación de las neuronas con hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La leptina funciona como factor permisivo, no disparador, en el inicio de la pubertad humana. En roedores la leptina adelanta el inicio de la pubertad y es clave en la puesta en marcha de la pubertad y la infertilidad. La vía hipotalámica que regula el gasto de energía e ingesta de alimentos por la leptina es independiente del efecto de la leptina sobre la reproducción. *ARNm*, ácido ribonucleico mensajero; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *LH*, hormona luteinizante.

Las concentraciones de leptina en el mono Rhesus macho eran similares durante el paso de la prepubertad a la pubertad. En monos Rhesus peripuberales de 3 a 5 años sometidos a 2 días de ayuno la administración de leptina impedía el descenso de las gonadotropinas plasmáticas observado en los animales no tratados. La perfusión continua de leptina en el ventrículo lateral de monos macho sin gónadas no lograba provocar un aumento de la secreción de GnRH ni de gonadotropinas.³³²

¿Es la leptina el disparador somático y periférico para el inicio de la pubertad en el SNC? ¿O tiene una misión permisiva, señalando al hipotálamo y al generador de pulsos de GnRH que se ha alcanzado un depósito de energía crítico? Un estudio longitudinal de las concentraciones séricas de leptina en niños y niñas prepuberales y puberales mostró que la leptina aumentaba gradualmente durante los años prepuberales, con valores similares en los dos sexos.⁴⁰⁵ Durante la pubertad, la leptina seguía aumentando en las niñas, mientras que en los niños sus concentraciones medias alcanzaban un máximo en el estadio 2 de Tanner y descendían a los valores prepuberales en el estadio genital 5.⁴⁰⁶ Esta disminución se atribuye al efecto de la testosterona sobre la secreción de leptina.⁴⁰⁷ La masa de tejido adiposo, el porcentaje de grasa corporal y la edad se correlacionaban con las concentraciones de leptina, entre otras variables,^{405,408} pero no había correlación entre el estradiol sérico de 24 h y las concentraciones de leptina en niñas prepuberales y al inicio de la pubertad obesas y sin obesidad. Las concentraciones séricas de leptina aumentaban con la administración de GnRH pulsátil durante 36 h a niños con retraso

de la pubertad pero no lo hacían tras una sola dosis de busarelina, un agonista de la GnRH, lo que indica que, más que decir que la pubertad se desencadena por la leptina, es el incremento puberal en la capacidad pulsátil de GnRH lo que aumenta la leptina.⁴⁰⁹

La leptina circula en una forma libre y otra unida de alto peso molecular. La actividad de unión a leptina en el suero es máxima durante la infancia y desciende a niveles relativamente bajos en la pubertad. Se ha propuesto que la leptina libre es más relevante para el desarrollo reproductivo que la leptina total medida en la circulación; el receptor de leptina soluble parece ser más abundante en hombres que en mujeres y está relacionado inversamente con la concentración de leptina en etapas posteriores del desarrollo femenino.⁴¹⁰ Un estudio de 132 pares de gemelas monocigóticas y 48 dicigóticas demostró un aumento de la leptina a lo largo de la pubertad y un descenso del receptor de leptina soluble entre los estadios 1 y 2, que conducía a un incremento del índice de leptina libre entre los estadios 1 y 2; había mayor heredabilidad para el receptor soluble que para la leptina,⁴¹¹ y también para los valores de IGF-1 libre. No existen relaciones conocidas entre polimorfismo del gen de leptina y de su receptor y RCP; no obstante, la presencia de un alelo corto de leptina se asociaba con mayor peso, mientras que aquellas que estaban delgadas tenían un retraso significativo de la edad ósea, y las de mayor frecuencia de retraso puberal parental tenían menos probabilidades de poseer este alelo corto de leptina.⁴¹²

Al igual que el ratón ob/ob, los seres humanos con una mutación homocigótica en el gen de la leptina⁴¹³ o de su receptor⁴¹⁴ tienen obesidad mórbida y un retraso llamativo en la pubertad debido a hipogonadismo hipogonadótropo. En una familia extensa afectada por una mutación de codón de fin en el gen que codifica la leptina, un hombre de 23 años no alcanzó la pubertad por hipogonadismo hipogonadótropo; dos mujeres afectadas eran prepuberales y tenían amenorrea, una hasta los 29 años de edad, cuando comenzó a tener períodos escasos e irregulares, y la otra hasta los 36, edad a la que empezó a menstruar todos los meses. Una niña de 9 años con una edad ósea de 13 que tenía déficit congénito de leptina perdió peso y presentó un patrón puberal inicial de liberación de LH en respuesta a la administración de GnRH tras el tratamiento con leptina recombinante.⁴¹⁵ Una familiar de 4 años afectada de esta niña de 9 años se benefició de la mejora metabólica secundaria a la administración de leptina, pero no tuvo un desarrollo puberal precoz, lo que indica la naturaleza permisiva de la leptina en la pubertad.

Los niños con RCP tienen concentraciones medias de leptina menores de las esperadas, y pueden iniciar la pubertad sin un aumento de la leptina circulante. Dos mujeres con diabetes lipotrófica congénita (síndrome de Berardinelli-Seip), que se asocia con ausencia de tejido adiposo subcutáneo y visceral, no presentaron un retraso de la menarquía a pesar de su hipoleptinemia grave; una de ellas tuvo tres hijos no afectados.⁴¹⁶ La carencia grave de leptina causa hipogonadismo hipogonadótropo, lo que indica que una cuantía crítica de leptina y su señal son necesarias para lograr la pubertad, pero no es preciso un aumento de esta para desencadenarla. En resumen, la leptina es un factor permisivo (mediador tónico) y no un desencadenante (mediador fásico) en el inicio de la pubertad humana (tabla 26.12).

En un estudio longitudinal de niños que provocaba un aumento de las concentraciones salivales matutinas de testosterona, estos tenían una proporción relativamente constante entre tasa metabólica basal (TMB) y MCM, pero con incremento en el cociente entre TMB y gasto energético diario total. Está en juego un proceso sutil dependiente de la energía, posiblemente relacionado con un incremento de la TMB encefálica como fenómeno secundario en la iniciación de la pubertad o indicativo de que un aumento central de la TMB es una señal para el inicio de la pubertad.

La grelina es el ligando natural del receptor secretagogo de GH, pero también sirve como señal orexigénica que aumenta tras la privación de

TABLA 26.12 Leptina y pubertad: factor permisivo, en vez de desencadenante para el inicio de la pubertad

Indicios a favor del desencadenante

El déficit congénito o la resistencia congénita a la leptina relacionados con mutaciones se asocian con retraso de la pubertad y déficit de gonadotropinas, muestra de que la ausencia virtual de leptina o de la señal de leptina conduce a un hipogonadismo hipogonadótropo grave. En el déficit congénito de leptina, la administración de leptina causó una reducción del peso y un patrón puberal temprano de liberación de hormona luteinizante en una niña prepuberale afectada.

Indicios a favor del factor permisivo

No se produce un aumento súbito de la leptina circulante al inicio de la pubertad.

En niñas prepuberales y al inicio de la pubertad el aumento de la leptina sérica no se correlacionaba con el incremento del estradiol sérico. En el retraso constitucional del crecimiento y la adolescencia no es esencial un aumento de las concentraciones prepuberales de leptina para que se inicie la pubertad.

En la diabetes lipotrófica congénita, a pesar de la ausencia de tejido adiposo subcutáneo y visceral, y en consecuencia, hipoleptinemia grave, la pubertad se produce a la edad habitual y si se ha descrito fertilidad. Hay datos experimentales a favor de esta hipótesis en roedores, ovejas y primates no humanos.

Tomado de Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res.* 2002;57:S2-S14.

alimentos; por lo general, la grelina se correlaciona negativamente con el IMC. La administración de grelina retrasa el desarrollo puberal en las ratas debido a efectos gonadales y centrales, lo que indica un nexo entre malnutrición y descenso en el desarrollo o función reproductiva.⁴¹⁷

La adiponectina es una adipocitocina producida en las células grasas con efectos antidiabéticos, antiaterogénicos y antiinflamatorios. La adiponectina disminuye ante el exceso de masa grasa en la obesidad y se suprime por las concentraciones crecientes de testosterona y DHEAS. La concentración de adiponectina cae durante el desarrollo puberal en los hombres pero permanece bastante estable en las mujeres con estadios de Tanner progresivamente mayores.⁴¹⁸

La resistina es una adipocitocina perteneciente a la familia molecular del tipo de la resistina de moléculas ricas en cisteína (RELM). Sus valores aumentan con el desarrollo puberal en los niños, y esto parece ser así también en las niñas, aunque los indicios son menos convincentes. Como las concentraciones séricas de resistina estaban elevadas en modelos de ratón de obesidad, se consideró que era un nexo potencial entre resistencia a la insulina y obesidad, pero las concentraciones séricas de resistina parecen relacionarse más con el desarrollo puberal que con la resistencia a la insulina.⁴¹⁹

Mecanismos de control

En las distintas especies han evolucionado varias estrategias y mecanismos adaptativos para controlar la pubertad.^{332,385} En los roedores, los factores y claves exerceptivos, como luz, olfato y feromonas, tienen una influencia importante por medio del SNC sobre la secreción de gonadotropinas. En especies de reproducción estacional como las ovejas, resulta crítica la duración del ciclo luz-oscuridad, y el patrón de secreción de gonadotropinas es distinto. Por el contrario, los primates macho y hembra muestran un pico de LH provocado por estrógenos.

En humanos y otros primates, tras el desarrollo inicial y función en el feto se produce el pico de secreción aumentada de LH y FSH en la etapa de lactante; esto se sigue de una década de supresión

TABLA 26.13 Componentes potenciales del mecanismo inhibitor intrínseco del sistema nervioso central («pausa infantil»)**I. Inhibidor**

- A. Vías de neurotransmisores-neuromoduladores centrales inhibidores
1. Ácido γ -aminobutírico (principal factor inhibidor)
 2. Péptidos opioides endógenos

II. Estimulador

- A. Vías de neurotransmisores-neuromoduladores centrales estimuladores
1. Aminoácidos excitadores
 2. Agonistas movilizadores de calcio
 3. Noradrenérgicas
 4. Dopaminérgicas
 5. Neuropeptido Y
 6. Óxido nítrico
 7. Prostaglandinas (PGE₂)
- B. Otros péptidos encefálicos
1. Péptidos neurotróficos y del crecimiento
 2. Activina A
 3. Endotelinas 1, 2 y 3

de actividad (no de ausencia) del generador de pulsos de GnRH hipotalámico, y la quiescencia resultante del eje gonadotropinas hipofisarias-gónadas, conocido como período prepuberal o pausa infantil (tabla 26.13).^{126,326,332,385} A continuación tiene lugar una desinhibición y reactivación gradual, principalmente por la noche al final de la infancia,^{326,332,385,420} y por último, la mayor amplitud de los pulsos de GnRH, reflejada en el patrón progresivamente mayor y cambiante de los pulsos de LH circulante que tiene lugar con la cercanía de la pubertad y durante esta. Se han propuesto dos mecanismos interactuantes para explicar la pausa infantil^{326,420} (fig. 26.28).

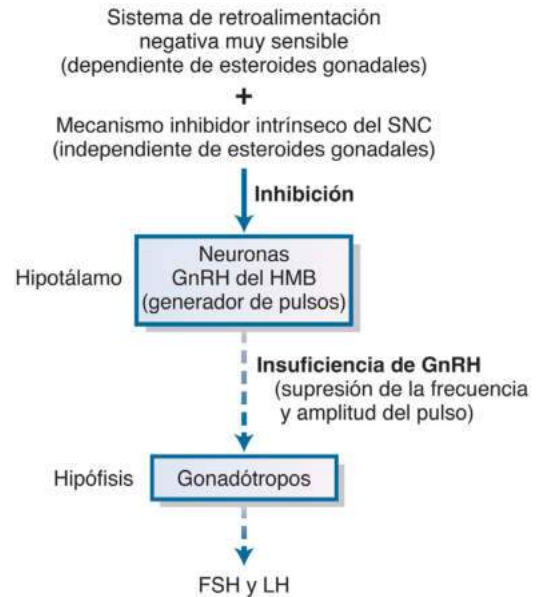
Mecanismo de retroalimentación negativa dependiente de esteroides gonadales

Hay tres líneas de indicios a favor de un mecanismo de retroalimentación negativa operativo en niños^{256,326} prepuberales:^{258,327}

1. La hipófisis del niño prepuberal secreta pequeñas cantidades de FSH y LH, con un nivel de actividad bajo del complejo hipotalámico-hipofisario-gonadal.
2. En lactantes sin gónadas y niños prepuberales (p. ej., en el síndrome de Turner), la secreción de FSH y, en menor medida, la de LH, están aumentadas, lo que indica que incluso las concentraciones bajas de hormonas secretadas por la gónada prepuberal normal inhiben la secreción de gonadotropinas mediante un mecanismo de retroalimentación negativa tónico, sensible y funcional^{256,326,420} (fig. 26.29).
3. La secreción de gonadotropinas de escasa cuantía de la infancia se anula con la administración de pequeñas cantidades de esteroides gonadales, lo que muestra que la unidad hipotálamo-gonadotropinas hipofisarias es altamente sensible (aproximadamente 6-15 veces más sensible que en los adultos) al efecto de retroalimentación de los esteroides gonadales.^{258,327}

Mecanismo inhibitor del sistema nervioso central (intrínseco) independiente de esteroides gonadales

El patrón difásico de la secreción de FSH y LH basal e inducida por GnRH desde la lactancia a la edad adulta es similar en individuos normales y pacientes sin gónadas, pero en estos últimos las concentraciones de gonadotropinas son más altas, excepto durante el mínimo de mitad de la infancia.^{392,393,420} Las elevadas concentraciones plasmáticas de FSH y LH en niños sin gónadas entre

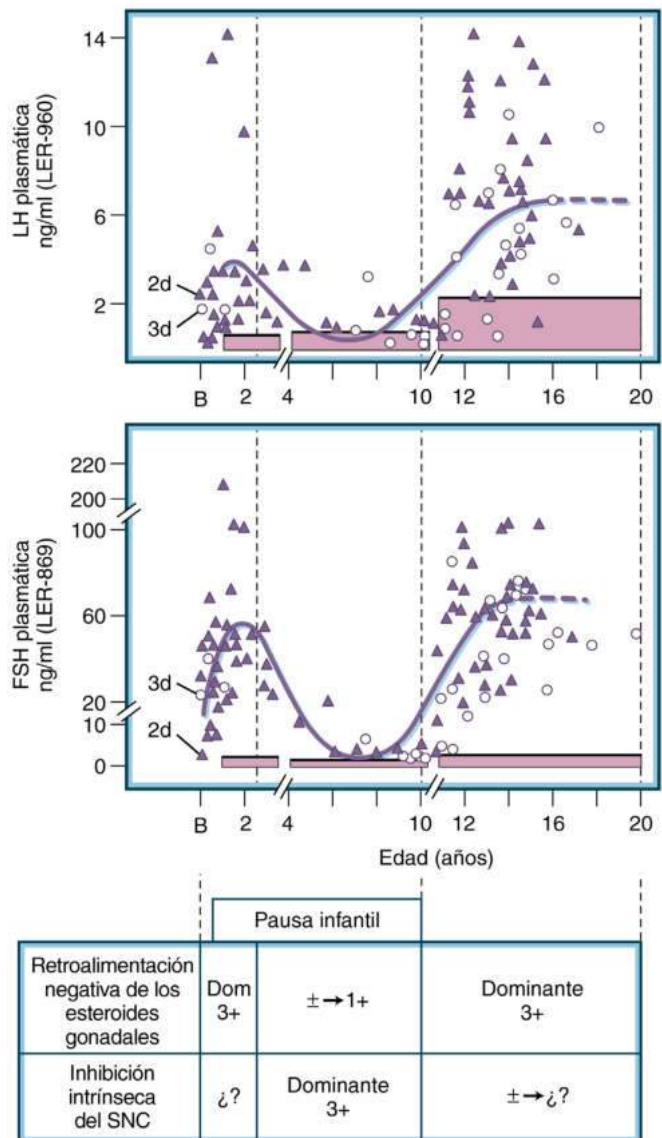


• **Figura 26.28** El mecanismo doble propuesto para el freno de la pubertad supone procesos dependientes e independientes de los esteroides gonadales (es decir, el mecanismo inhibitor intrínseco del sistema nervioso central [SNC]). *FSH*, hormona estimulante del folículo; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *HMB*, hipotálamo medial basal; *LH*, hormona luteinizante. (Modificado de Grumbach MM, Kaplan SL. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1990:1-68.)

la etapa de lactante y en torno a los 4 años de edad y la mayor reserva de gonadotropinas reflejan la ausencia de inhibición de los esteroides gonadales (v. fig. 26.29) de la unidad hipotalámico-hipofisaria por las bajas concentraciones plasmáticas de esteroides gonadales.^{326,327} No obstante, el llamativo descenso de la secreción de gonadotropinas entre los 4 y 11 años de edad indica la presencia de un mecanismo inhibitor del SNC que refrena al generador de pulsos de GnRH hipotalámico, independientemente de la secreción de esteroides gonadales. La disminución resultante en la secreción de gonadotropinas de niños sin gónadas no resulta de la retroalimentación por esteroides gonadales (porque no hay gónadas funcionales) ni de una mayor secreción de esteroides suprarrenales (porque las concentraciones son bajas y la supresión por glucocorticoides de la suprarrenal no aumenta la concentración de gonadotropinas circulantes).^{326,327,329} Un mecanismo inhibitor del SNC independiente de esteroides que suprime el generador de pulsos de GnRH hipotalámico parece ser el factor dominante en el refreno de la pubertad entre^{326,421} los 4 y 11 años de edad,^{327,394} una pérdida gradual de este mecanismo inhibitor intrínseco del SNC conduce a la desinhibición o reactivación del generador de pulsos de GnRH en la pubertad.

Interacción del mecanismo de retroalimentación negativa y el mecanismo inhibitor intrínseco del sistema nervioso central

El mecanismo de retroalimentación negativa y el mecanismo inhibitor intrínseco del SNC aparentemente interactúan para refrenar la pubertad (v. fig. 26.29). Durante los 2-3 primeros años de vida, los mecanismos de retroalimentación negativa de los esteroides gonadales parecen ser los dominantes, pero desde aproximadamente los 3 años, el mecanismo inhibitor intrínseco del SNC se convierte en el dominante y así permanece durante el resto de la pausa infantil, como pone de manifiesto el descenso de las concentraciones de FSH y LH entre los 3 y 10 años a pesar de la ausencia de gónadas funcionales. El mecanismo de retroalimentación negativa permanece operativo



• **Figura 26.29** Interacción del mecanismo de retroalimentación negativa y el presunto mecanismo inhibitor intrínseco del sistema nervioso central (SNC) para refrenar la pubertad, extrapolado a partir del patrón de cambio en las concentraciones de hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH) en lactantes sin gónadas, niños y adolescentes. Los triángulos denotan pacientes con cariotipo 45,X. Los círculos indican pacientes con síndrome de Turner y mosaicismo del cromosoma X o anomalías estructurales del cromosoma X, o ambos. Obsérvense los valores de los recién nacidos de 2 y 3 días. La línea continua representa una línea de regresión del mejor ajuste. El área coloreada señala los valores plasmáticos medios de mujeres normales. Para convertir las cifras de FSH en unidades internacionales por litro se multiplica por 8,4. Durante los 3 primeros años de vida aproximadamente el sensible mecanismo de retroalimentación negativa de los esteroides gonadales es el dominante para contener la secreción de gonadotropinas, como ejemplifican las elevadas concentraciones de gonadotropinas en este grupo de edad en ausencia de gónadas (y de retroalimentación por esteroides gonadales). Es improbable que el mecanismo inhibitor intrínseco del SNC sea fundamental en este grupo de edad, teniendo en cuenta el aumento de las gonadotropinas hasta un nivel correspondiente a la castración en ausencia de gónadas funcionales. De los 4 a los 6 años de edad domina el presunto mecanismo inhibitor intrínseco del SNC, como indica el descenso de las concentraciones de FSH y LH en ausencia de gónadas. Incluso en este grupo de edad, la respuesta aumentada de gonadotropinas provocada por la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y las concentraciones de gonadotropinas basales medias ligeramente más altas en las personas sin gónadas respaldan la participación, si bien secundaria, de la retroalimentación negativa de los esteroides gonadales en la supresión de la secreción de gonadotropinas durante este período de la pausa infantil. Los investigadores plantearon que el mecanismo inhibitor intrínseco del SNC suprime el generador de pulsos de GnRH funcional. Después de los 10 años de edad, aproximadamente, la inhibición del SNC desaparece gradualmente, resultando en la desinhibición del generador de pulsos de GnRH. El mecanismo de retroalimentación negativa de los esteroides gonadales con un valor de ajuste de tipo adulto y la inhibina son los dominantes en la regulación del generador de pulsos de GnRH y sistema de gonadotropinas hipofisarias. Para consultar la conversión a unidades del SI véase la figura 26.19. (Modificado de Grumbach MM, Kaplan SL. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1990:1–68; Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;40:670–674. Copyright by The Endocrine Society.)

durante la pausa infantil; los pacientes sin gónadas en este grupo de edad tienen concentraciones plasmáticas medias de FSH más altas que los niños prepuberales normales, y una mayor respuesta de FSH y LH a la administración aguda de GnRH.^{392,393,420} A medida que se acerca la pubertad, el mecanismo inhibitorio del SNC se desvanece gradualmente, inicialmente durante el sueño nocturno, y el generador de pulsos de GnRH hipotalámico se hace menos sensible a la retroalimentación negativa de los esteroides gonadales (v. fig. 26.29).^{326,327} Tras el inicio de la pubertad, la retroalimentación negativa de los esteroides gonadales se convierte en el mecanismo dominante para refrenar la secreción de gonadotropinas (junto con la inhibina), como reflejan las mayores concentraciones de estas, características del adolescente con hipogonadismo primario grave.³³² La ontogenia propuesta de este mecanismo doble de contención de la pubertad está representada en la figura 26.29.

Posibles componentes del mecanismo inhibitorio intrínseco del sistema nervioso central

El mecanismo inhibitorio intrínseco del SNC ha permanecido oculto durante tiempo.³⁸⁵ En el mono Rhesus, a pesar de la amortiguación del generador de pulsos de GnRH durante la pausa infantil, el contenido de GnRH hipotalámica y ARNm de GnRH durante esta fase es similar al del lactante o el del mono adulto. Se detectan pulsos de LH y FSH de escasa amplitud con análisis sensibles e inmunoradiométricos específicos en la pausa infantil, demostrativos de una actividad de bajo grado del generador de pulsos de GnRH.^{329,385} El final de la pausa infantil está marcado por un incremento en la amplitud de pulsos de LH que resulta más evidente en las primeras horas de sueño.

Los niños con PPC asociada a neoplasias del hipotálamo posterior (habitualmente astrocitomas pilocíticos), radiación del SNC, anomalías del desarrollo de la línea media del SNC como displasia septoóptica con carencia de una o más hormonas hipofisarias o bien otras lesiones del SNC constituyen pruebas indirectas de un componente nervioso inhibitorio localizado en el hipotálamo posterior o que se proyecta a través de esta zona. Estas lesiones comprometen la vía nerviosa, que inhibe el generador de pulsos de GnRH hipotalámico y resulta en su desinhibición y activación, causantes de la PPC.³²⁶ Por ejemplo, un quiste aracnoideo suprasedal puede causar PPC al comprimir y distorsionar el hipotálamo,³²⁶ pero la pubertad se reierte, con regresión de sus características hormonales y físicas, tras la descompresión del quiste debido a la eliminación de la desinhibición del mecanismo inhibitorio del SNC de la neurohipófisis (fig. 26.30). Es posible inducir una maduración sexual precoz en la cría de mono Rhesus hembra mediante lesiones del hipotálamo posterior; estas adelantan la edad de inicio de un incremento puberal en la secreción de LH y el momento de los primeros efectos de retroalimentación positiva de los estrógenos.³⁸⁵

El hamartoma hipotalámico secretor de GnRH, una masa heterotópica de tejido nervioso que contiene neuronas secretoras de GnRH unidas al tubérculo cinéreo o al suelo del tercer ventrículo, puede causar PPC.^{422,423} Las neuronas GnRH del hamartoma, con sus axones que proyectan a la eminencia media, secretan GnRH de un modo pulsátil. Consideramos el hamartoma hipotalámico un generador de pulsos de GnRH ectópico que funciona independientemente del mecanismo inhibitorio del SNC, que normalmente refrena el generador de pulsos de GnRH hipotalámico (fig. 26.31).^{326,423} Es posible establecer una analogía entre el hamartoma hipotalámico secretor de GnRH y el restablecimiento de la fertilidad en ratones con hipogonadismo deficientes en GnRH (hyp/hyg) mediante el trasplante de tejido hipotalámico fetal o neonatal en el tercer ventrículo. Algunos hamartomas hipotalámicos de gran tamaño (infrecuentes) que causan PPC contienen TGF- α , un factor de crecimiento derivado de la astrogliosis, con pocas neuronas secretoras de GnRH o ninguna, lo que suscita la posibilidad de que la secreción de TGF- α pudiera

interaccionar directa o indirectamente para estimular la liberación de GnRH.

El reciente descubrimiento de familias con pubertad precoz asociada a mutaciones con pérdida de función del gen *MKRN3* ha llevado a un conocimiento importante sobre el «freno» del SNC que contiene intrínsecamente la pubertad.^{424,425} *MKRN3* disminuye en ratones al mismo tiempo que KISS y la neurocinina B aumentan para promover la pubertad.

MKRN3 está sometido a impronta, con el alelo materno metilado y suprimido en individuos normales y solo funciona el gen paterno; con la mutación en *MKRN3* paterno ya no hay función. *MKRN3* codifica la proteína de dedo RING makorina 3, implicada en la ubiquitinación y la señalización celular, y expresada en el núcleo arqueado, lugar donde se encuentran otros genes dedicados a la pubertad. Las concentraciones de *MKRN3* en la sangre disminuyen en niños y niñas antes del inicio de la pubertad.^{426,427,984}

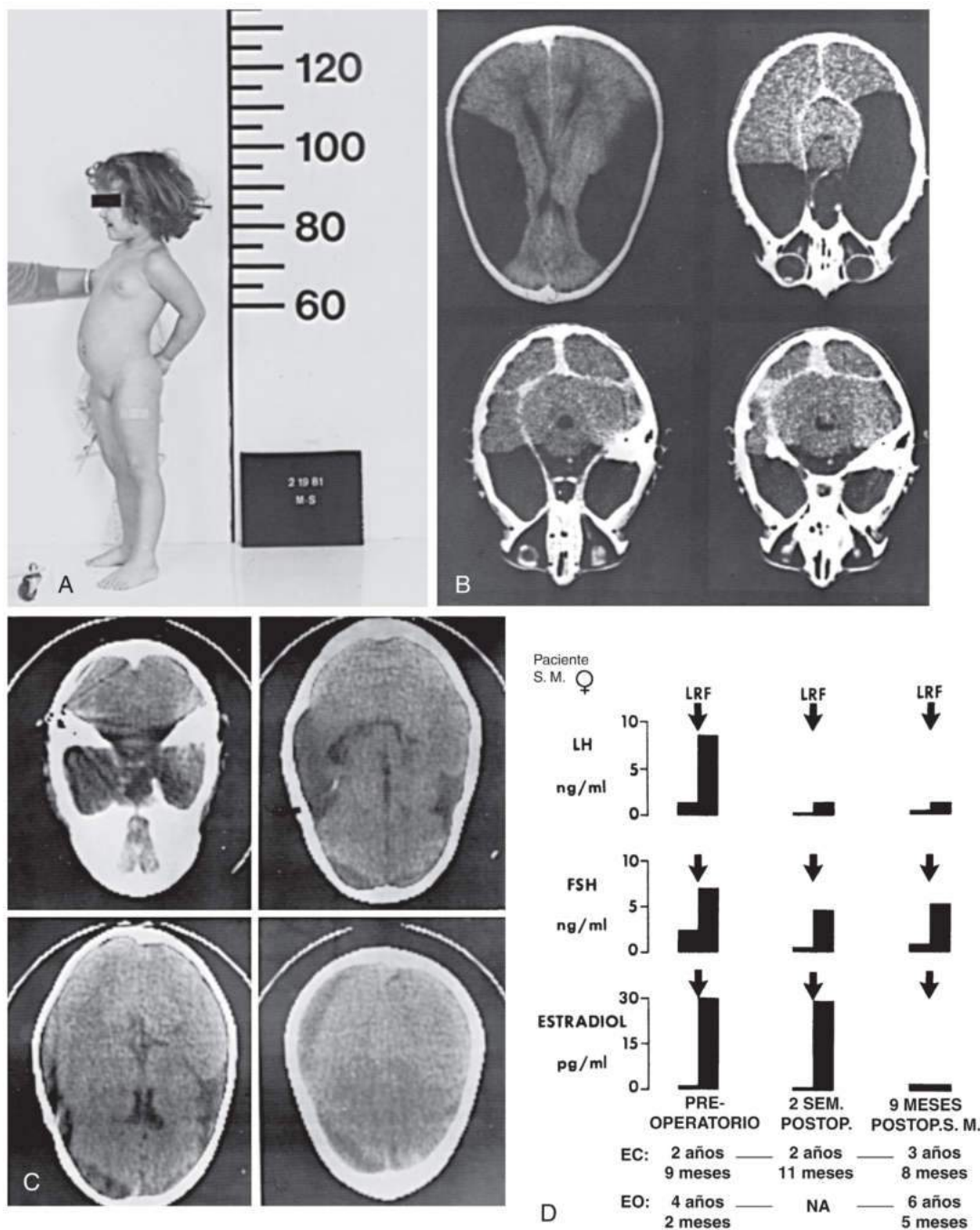
Hoy en día se han descrito más de 10 mutaciones diferentes con pérdida de función de *MKRN3* en PPC, entre ellos ocho defectos con desplazamiento del marco de lectura, tres mutaciones de sentido erróneo, una mutación sin sentido y una delección heterocigótica más reciente en la región promotora *MKRN3*^{428,429} (v. fig. 26.24B).

Las siguientes señales influyen en el generador de pulsos GnRH hipotalámicos: vías noradrenérgica, dopaminérgica, serotoninérgica y opioidérgica; neurotransmisores inhibitorios (p. ej., GABA); aminoácidos excitadores (como ácido glutámico, ácido aspártico); transmisores nitrérgicos; otros péptidos cerebrales, entre ellos factores de crecimiento y neurotróficos, y hormona liberadora de la corticotropina (CRH) (v. tabla 26.13). La melatonina no es un factor contenedor crítico en primates ni tampoco los péptidos opioides endógenos.^{326,330,384}

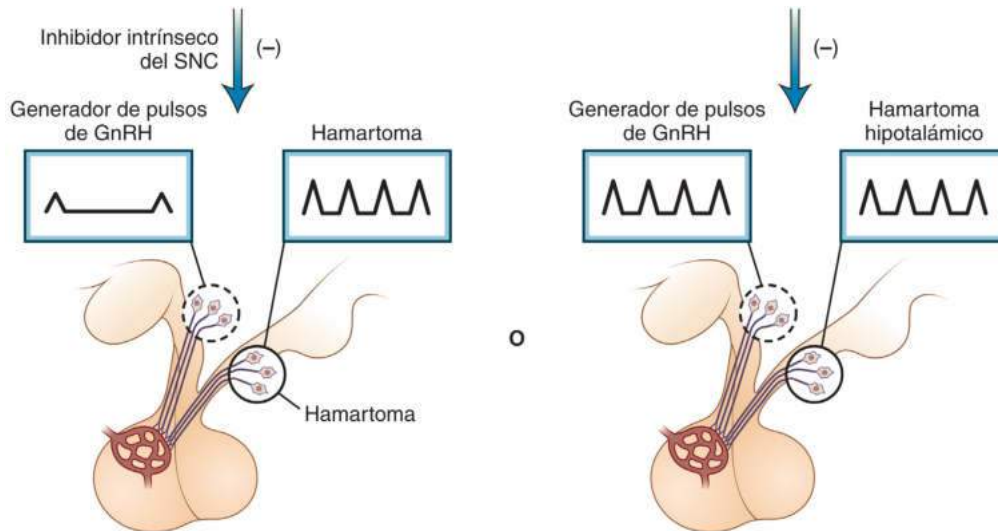
El generador de pulsos de GnRH es inhibido por el GABA (el neurotransmisor inhibitorio más importante en el encéfalo de los primates) y las neuronas GABAérgicas durante la prepubertad, pero la administración exógena de GABA en la prepubertad resulta ineficaz debido a las elevadas concentraciones endógenas de GABA^{328,329} (fig. 26.32). En el hipotálamo mediobasal, lugar del generador de pulsos de GnRH, están presentes las dos formas GAD65 y GAD67 de la ácido glutámico descarboxilasa (GAD), enzima que cataliza la conversión de glutamato en GABA. Los oligodesoxinucleótidos antisentido para los ARNm de GAD67 y GAD65 perfundidos en el tallo eminencia media de monos prepuberales inducían un notable aumento de la liberación de GnRH, mientras que los D-oligos sin sentido no lo hacían. Estos estudios aportaron más respaldo al GABA de las interneuronas como inhibitorio intrínseco del SNC durante la pausa infantil de la prepubertad.

El GABA, actuando en los receptores GABA_A y GABA_B, afecta a la secreción de GnRH en la línea celular neuronal liberadora de GnRH GT1 de perfusado de ratón. La estimulación de los receptores GABA_B también inhibe la secreción de kisspeptina en el ratón adulto.⁴³⁰ Y viceversa: una administración repetida y crónica de bicuculina, inhibitorio del GABA, en la base del tercer ventrículo de un mono prepuberal, causaba menarquia prematura y la aparición de la primera ovulación.³²⁸ Aunque el GABA es inhibitorio en el encéfalo infantil y adulto, resulta excitador al inicio del desarrollo encefálico hasta el período posnatal.⁴³¹ El cambio de la dominancia del mecanismo de retroalimentación negativa dependiente de esteroides gonadales en la etapa de lactante y principio de la infancia a la dominancia del mecanismo inhibitorio intrínseco del SNC podría estar asociado con el paso de excitadora a inhibitoria de la transmisión sináptica GABAérgica que tiene lugar durante el desarrollo.

El inicio de la pubertad en el mono Rhesus se caracteriza por un descenso de la inhibición GABAérgica (y posiblemente del neuropéptido Y [NPY]) del generador de pulsos de GnRH hipotalámico y mayor liberación de glutamato,³²⁹ el principal neurotransmisor aminoácido excitador del hipotálamo.³²⁸ La sensibilidad a las aferencias glutama-



• **Figura 26.30 A.** La pubertad precoz auténtica de esta niña de 2 años y 9 meses está causada por un gran quiste aracnoideo supraselar congénito y bilateral. Se habían observado signos de precocidad sexual el año anterior. La circunferencia de la cabeza estaba a +5 DE por encima del valor medio para la edad, y había abombamiento frontal. Las mamas se encontraban en el estadio 3 de Tanner. La concentración sérica de estradiol era 26 pg/ml, la de estrona era 38 pg/ml y la de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) era inferior a 3 μg/dl. La concentración sérica de hormona luteinizante (LH) subió de 1,4 a 8,7 ng/ml (LER-960) tras la administración intravenosa de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), lo que constituye una respuesta puberal. La edad ósea era de 3,5 años. La ecografía pélvica mostró útero y ovarios de tamaño puberal. Para convertir los valores de estrona en picomoles por litro se multiplica por 3,699. Para convertir las cifras de DHEAS en micromoles por litro se multiplica por 0,02714. Para consultar las demás conversiones véase la [figura 26.19](#). **B.** Tomografía computarizada (TC) craneal con una acumulación líquida de baja densidad en la fosa craneal media, adelgazamiento de la corteza y una notable compresión del tercer ventrículo y los ventrículos laterales. **C.** TC craneal 8 meses después, tras la descompresión del quiste aracnoideo y creación de una comunicación entre el quiste y las cisternas basales de líquido cefalorraquídeo y una derivación cistoperitoneal. Obsérvense la llamativa reducción en el tamaño de los acúmulos de líquido y la expansión de la corteza cerebral. **D.** Concentraciones basales y máximas de LH y hormona estimulante del folículo (FSH) tras la administración de GnRH en la paciente y valores de estradiol sérico antes de la descompresión quirúrgica y 2 semanas y 9 meses después de la intervención del quiste aracnoideo. Obsérvense la respuesta prepuberal de LH a la GnRH y el descenso del estradiol sérico a los 9 meses de la cirugía. La edad ósea había aumentado en 3 años a lo largo de un período de 11 meses, pero la velocidad volvió a la normalidad. La paciente se mantuvo en la fase prepuberal durante el seguimiento. DE, desviación estándar; LRF, factor liberador de hormona luteinizante. (Tomado de Grumbach MM, Kaplan SL. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1990:1–68.)



• **Figura 26.31** Hamartoma hipotalámico como generador ectópico de pulsos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que se escapa del mecanismo inhibitorio intrínseco del sistema nervioso central (SNC) y resulta en una pubertad precoz auténtica. Se proponen dos mecanismos. *Izquierda*, las neuronas secretoras de GnRH del hamartoma están funcionando como generador de pulsos de GnRH sin activación del generador de pulsos de GnRH suprimido, localizado normalmente. *Derecha*, el hamartoma actúa como generador ectópico de pulsos de GnRH pero se comunica y activa (posiblemente a través de conexiones axónicas o por la propia GnRH) al generador de pulsos de GnRH hipotalámico de localización normal, que entonces funciona sincrónicamente con el hamartoma.

térgicas estimuladoras del generador de pulsos de GnRH aumenta notablemente tras el inicio de la pubertad, pero la reducción de la inhibición GABAérgica es el factor crítico en la desinhibición del generador de pulsos de GnRH.³²⁹

Una cuestión persistente ha sido cómo una sola señal central es capaz de activar las neuronas GnRH para causar la liberación de LH y provocar la ovulación mediante la supresión del GABA y al mismo tiempo la estimulación de la liberación de glutamato: ambos convergen en el núcleo en PVAV. La mayoría de las neuronas del PVAV de ratas hembra expresan el transportador 2 de glutamato vesicular (VGLUT2), un marcador de neuronas glutamatérgicas hipotalámicas, y GAD y transportador de GABA vesicular (VGAT), marcadores de neuronas GABAérgicas. Estas neuronas de fenotipo doble son dos veces más prevalentes en mujeres que en hombres, y constituyen la diana principal del lugar de unión E2 en la región.⁴³² Además, las terminales sinápticas de fenotipo doble contactan con neuronas GnRH; en el momento del pico, las vesículas que contienen VGAT disminuyen y las que poseen VGLUT2 aumentan en estas terminales. Las neuronas de fenotipo doble GABA/glutamato podrían actuar como transductores centrales de señales hormonales y neuronales a las neuronas GnRH para simultáneamente reducir la liberación de GABA y aumentar la de glutamato.

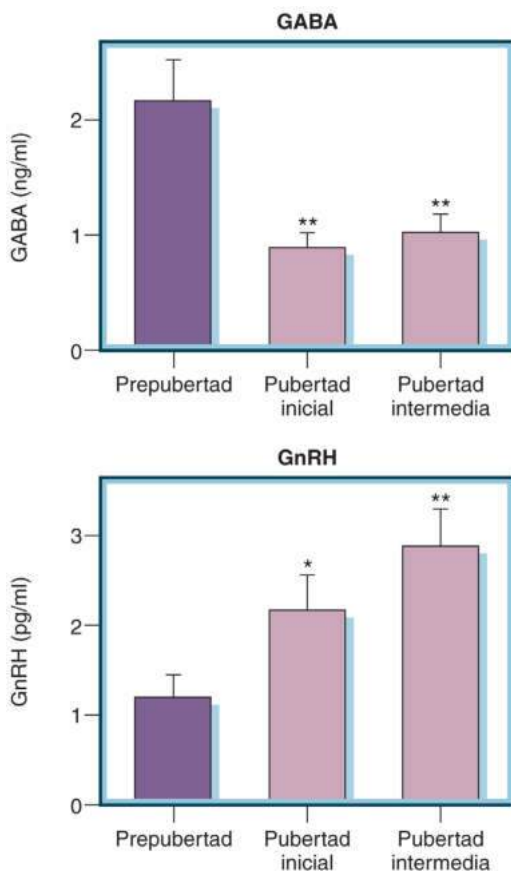
NELL2, una proteína que contiene repeticiones similares al factor de crecimiento epidérmico (EGF), se expresa selectivamente en las neuronas glutamatérgicas que contienen VGLUT1 y en las que expresan VGLUT2 en el encéfalo posnatal de roedores. La abundancia de ARNm de NELL2 aumenta selectivamente en el hipotálamo basal medial de la rata hembra, alcanzando un máximo al final del período infantil, y disminuye en el momento de la pubertad, con menos variación observada en el área preóptica. La administración intraventricular de oligodesoxinucleótidos antisentido contra NELL2 reducía la liberación de GnRH del hipotálamo basal medial y retrasaba el inicio de la pubertad femenina. Por estos motivos, NELL2 es importante en los procesos de regulación neuroendocrina dependientes del glutamato en la pubertad.⁴³³

El NMDA excitador estimula la liberación de LH en ratas neonatales y adultas, fetos de oveja, y monos Rhesus prepuberales y adultos; sus receptores se distribuyen extensamente por todo el SNC, hipotálamo incluido. El NMDA provocaba secreción de GnRH en explantes hipotalámicos de rata tomados de una línea neuronal de GnRH y estimulaba intensamente el generador de pulsos de GnRH en el feto ovino, pero no tenía un efecto directo sobre los gonadotropos hipofisarios.^{332,381,385,434}

Las neuronas GnRH inmortales contienen receptores inótrofos de NMDA que median la liberación de GnRH por el NMDA.⁴⁰⁴ El mono Rhesus macho prepuberal puede ser forzado a entrar en la pubertad mediante la administración intravenosa repetida de NMDA; en el mono Rhesus hembra prepuberal y puberal, el NMDA administrado central y periféricamente inducía la liberación de GnRH.⁴³⁵

Se ha propuesto al NPY como componente del mecanismo de contención central en el mono Rhesus macho. Un estudio de pequeño tamaño con niñas demostró concentraciones de NPY más altas en aquellas con RCP que en las que tenían un inicio normal de la pubertad, lo que respalda esta asociación.^{332,436}

Estas observaciones aportan indicios adicionales de que las neuronas neurosecretoras de GnRH hipotalámicas no son un factor limitante de la pubertad, como sí lo es el generador de pulsos de GnRH; la adenohipófisis, gónadas y órganos terminales de los esteroides sexuales están funcionalmente indemnes en el feto y etapa prepuberal, y pueden ser activadas plenamente por el estímulo apropiado. El refreno del SNC sobre la pubertad se sitúa por tanto por encima del nivel de las neuronas secretoras de GnRH del hipotálamo con ritmo propio. La [figura 26.13](#) ilustra los efectos directos e indirectos de los neurotransmisores, GABA inhibitorio y aminoácidos estimuladores excitadores (representados por NMDA y otros receptores de glutamato) sobre la liberación de GnRH. En el primate, la red nerviosa hipotalámica del GABA parece ser el componente principal del mecanismo inhibitorio intrínseco del SNC durante la fase infantil.



• **Figura 26.32** Los llamativos cambios del desarrollo en la liberación de ácido γ -aminobutírico (GABA) y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en el mono Rhesus entre la prepubertad y pubertad medida en muestras del perfundido de 10 min, tomadas del tallo de la eminencia media. Se extrajeron múltiples muestras de cada animal. Media \pm EEM (error estándar de la media); ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$, comparado con los monos prepuberales. (Tomado de Mitsushima D, Hei DL, Terasawa E. γ -Aminobutyric acid is an inhibitory neurotransmitter restricting the release of luteinizing hormone-releasing hormone before the onset of puberty. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:395–399.)

Liberación de hormona luteinizante asociada al sueño y comienzo de la pubertad

En radioinmunoanálisis sensibles se detecta un ritmo diurno de LH, FSH y testosterona séricas ya en niñas de 5-6 años, bajas sin otros problemas, lo que demuestra que la preparación para los cambios de la pubertad comienza mucho antes de que aparezcan las características físicas y los marcadores endocrinos clásicos.^{252,326} Aunque los hombres adultos y las mujeres durante la mayoría de las fases del ciclo menstrual tienen poca diferencia en la amplitud o frecuencia de los pulsos de LH a lo largo de un período de 24 h, la liberación pulsátil de LH asociada al sueño es prominente al inicio y la mitad de la pubertad; solo al final de esta se detectan episodios destacados de secreción de LH durante el día, pero siguen siendo menores que los del sueño hasta que se alcanza el patrón adulto. La liberación mayor de LH durante el sueño conduce a un aumento de la concentración plasmática de testosterona por la noche en los varones, niños con PPC, niños con HSC tratados con glucocorticoides que tienen una edad ósea adelantada y comienzo precoz de una pubertad auténtica, y en pacientes sin gónadas durante el período de edad puberal, lo que indica que no depende de la función gonadal. En los niños

prepuberales, la excreción urinaria de LH es significativamente mayor por la noche que por el día.

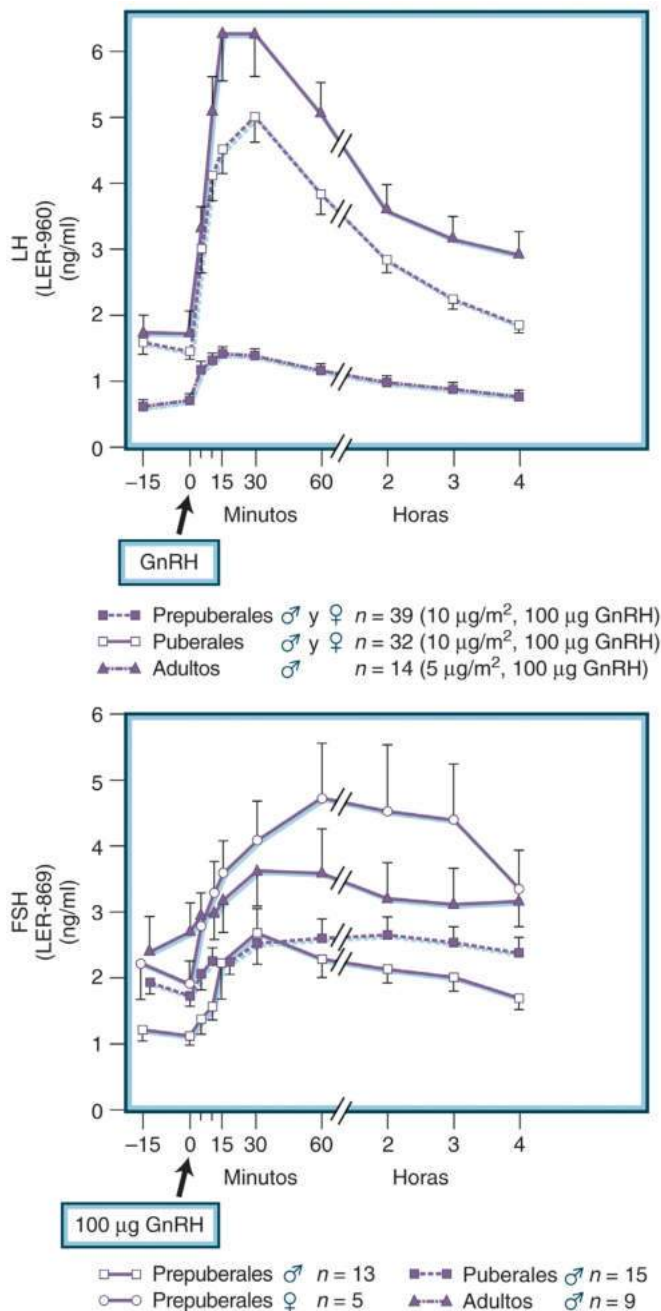
La secreción de LH aumentada por el sueño puede considerarse un fenómeno madurativo relacionado con cambios en el SNC y en el freno hipotalámico de la liberación de GnRH. La liberación episódica de gonadotropinas se suprime con anticuerpos anti-GnRH y con la administración de esteroides gonadales o ciertos agonistas y antagonistas catecolaminérgicos, y se potencia con naloxona, antagonista opioide. La naloxona no varía la supresión de LH mediada por testosterona, ni altera el efecto de esta sobre la capacidad pulsátil de la LH en niños al inicio y mitad de la pubertad. Hemos planteado que un aumento de la secreción de GnRH endógena en la pubertad tiene un efecto cebador en los gonadotropos y conduce a una mayor sensibilidad de la hipófisis a la GnRH endógena o exógena.²⁵⁶ En los monos se produce un aumento muy llamativo en la amplitud del pulso y un incremento menor en su frecuencia entre la prepubertad y la pubertad.^{328,332} La liberación de LH asociada al sueño en el período peripuberal se correlaciona con mayor sensibilidad de los gonadotropos hipofisarios a la administración de GnRH en el período peripuberal y la pubertad, y es un indicador de que el generador de pulsos de GnRH hipotalámico inicialmente está menos inhibido durante el sueño, incluso en niños prepuberales.

Sensibilidad hipofisaria y gonadal a estímulos tróficos

La secreción endógena de GnRH se estima de forma indirecta y cualitativa determinando el patrón pulsátil de LH y mediante la respuesta de gonadotropinas a la GnRH exógena en los diferentes estadios⁴²⁵ y en trastornos del sistema hipotalámico-hipofisario-gonadal. La liberación de LH tras la administración de GnRH es mínima en niños prepuberales después de la etapa de lactante, aumenta durante el período peripuberal y la pubertad (fig. 26.33) y es aún mayor en los adultos (según la fase del ciclo menstrual en las mujeres).²⁵⁶ Estos resultados respaldan la idea de que el estado prepuberal se caracteriza por una carencia funcional de GnRH. La liberación de FSH tras la administración de GnRH es comparable en varones prepuberales, puberales y adultos, lo que indica una sensibilidad hipofisaria similar a la GnRH, pero las mujeres liberan más FSH que los hombres en todas las fases de la maduración sexual. Hay una inversión llamativa del cociente FSH/LH tras la administración de GnRH a varones o mujeres entre la prepubertad y la pubertad (v. fig. 26.33).

Estas observaciones apuntan a un cambio notable en la sensibilidad hipofisaria a la GnRH en individuos prepuberales y puberales, e indican una diferencia de sexos en la reserva dinámica de FSH hipofisaria, porque los gonadotropos hipofisarios de niñas prepuberales son más sensibles a la GnRH que las de los niños prepuberales, aunque la concentración de esteroides gonadales circulantes sea muy baja en ambos sexos en ese estadio de la maduración.²⁵⁶ Las niñas prepuberales tienen una reserva de FSH hipofisaria fácilmente liberable más grande que la de los niños prepuberales o puberales, posiblemente relacionada en parte con la mayor concentración de inhibina B en los niños prepuberales (v. fig. 26.33). Estos podrían ser factores relevantes en la mayor frecuencia de PPC idiopática en las niñas y la aparición de telarquia prematura.⁴³⁷ Los datos existentes son compatibles con la hipótesis de que se necesita menos GnRH para la liberación de FSH que para la de LH.

Este cambio en la capacidad de respuesta de los gonadotropos está mediado aparentemente por una mayor secreción pulsátil de GnRH;^{256,326} la respuesta aumentada de LH a la GnRH sintética es uno de los primeros marcadores hormonales de inicio de la pubertad. Los estudios sobre los efectos de la administración aguda y crónica de GnRH sintética en el hipogonadismo hipergonadótropo, hipogonadismo hipogonadótropo, retraso constitucional del crecimiento y la adolescencia, y pubertad precoz idiopática indican que el grado de exposición previa de los gonadotropos a la GnRH endógena parece



• **Figura 26.33** Cambios en la hormona luteinizante (LH) (arriba) y hormona estimulante del folículo (FSH) (abajo) en individuos prepuberales, puberales y adultos. Obsérvese la respuesta limitada de LH en niños prepuberales, en comparación con lo que sucede en puberales y adultos. La respuesta de FSH a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es similar en los hombres prepuberales, puberales y adultos. En las mujeres, la respuesta de FSH es significativamente mayor que la de los hombres en cualquiera de los tres estadios. Para consultar la conversión a unidades del SI véase la figura 26.19. (Modificado de Grumbach MM, Roth JC, Kaplan SL, et al. Hypothalamic pituitary regulation of puberty in man: evidence and concepts derived from clinical research. In: Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE, eds. *Control of the Onset of Puberty*. New York, NY: John Wiley & Sons; 1974:115–166.)

afectar a la cantidad y calidad de las respuestas de LH, un fenómeno de autopotenciación.²⁵⁶ Con la llegada de la pubertad, la desrepresión del generador de pulsos de GnRH hipotalámico y el aumento de la secreción pulsátil de GnRH potencian la sensibilidad hipofisaria a la GnRH y agrandan la reserva de LH. La reducción en la frecuencia

de pulsos de GnRH exógena (de uno por hora a uno cada 3 h) en monos Rhesus adultos con lesiones hipotalámicas por ablación que eliminaban la secreción de GnRH endógena aumentaba la proporción FSH/LH, lo que indica que la frecuencia de pulsos de GnRH es uno de los factores que influyen en la secreción relativa de FSH y LH. La inhibina y los esteroides gonadales endógenos podrían afectar también a este cociente a través de su acción sobre el hipotálamo, la hipófisis o ambos.

La administración pulsátil de GnRH a monos prepuberales pone en marcha inmediatamente la pubertad (y los ciclos menstruales ovulatorios en hembras) y restablece la función gonadal completa en monos adultos con lesiones hipotalámicas.^{332,438} Estudios similares en humanos arrojaron resultados comparables para niños prepuberales, pacientes con anorexia nerviosa y adultos con hipogonadismo hipotalámico-hipogonadótropo.⁴³⁹ Estos resultados también hablan a favor de que el generador de pulsos de GnRH hipotalámico es el primer cambio hormonal en el inicio de la pubertad.

La capacidad de respuesta de las gónadas a las gonadotropinas aumenta durante la pubertad. Por ejemplo, la mayor secreción de testosterona en respuesta a la administración de hCG en la pubertad en varones es probablemente una consecuencia del efecto cebador del incremento en la secreción endógena de LH (en presencia de FSH) sobre las células de Leydig.

Maduración del mecanismo de retroalimentación positiva

Los estrógenos ejercen efectos supresores desde el final de la etapa fetal hasta la peripubertad, período en el que no se evidencia la acción positiva del estradiol endógeno (o exógeno) sobre la liberación de gonadotropinas.^{256,326} El efecto de retroalimentación positiva, necesario para la ovulación, es un proceso madurativo tardío en la pubertad y probablemente no se produzca antes de la mitad de la pubertad en niñas normales. El efecto de retroalimentación positiva requiere una concentración de estradiol plasmático aumentada durante el tiempo suficiente en la última parte de la fase folicular en niñas al final de la pubertad y en mujeres adultas.³³⁶

Entre los requisitos para la acción de retroalimentación positiva del estradiol sobre la liberación de gonadotropinas en la pubertad están los folículos ováricos estimulados por la FSH a secretar el estradiol necesario para alcanzar y mantener una concentración crítica en la circulación, una hipófisis sensibilizada a la GnRH que contenga un volumen suficientemente grande de LH liberable que soporte el pico de LH, y depósitos de GnRH suficientes para que las neuronas secretoras de GnRH respondan con un aumento súbito en la liberación de GnRH además del patrón adulto habitual de secreción pulsátil de GnRH (este último requisito resulta controvertido en los humanos pero no en animales de orden inferior).²⁵⁶

Los estrógenos ejercen efectos sobre la adenohipófisis y el hipotálamo.⁴⁴⁰ En el mono Rhesus puede producirse una retroalimentación positiva y negativa en hembras adultas ovariectomizadas en las que el hipotálamo basal medial se desconecta quirúrgicamente del resto del SNC.³³² En monos con lesiones hipotalámicas, la administración invariable e intermitente de GnRH causa una liberación de estradiol en el ovario suficiente para inducir un pico ovulatorio de LH en ausencia de un incremento en la dosis de los pulsos de GnRH.^{336,438} El estradiol tiene un efecto de retroalimentación positiva directamente sobre la hipófisis en mujeres normales; la administración prolongada de estradiol se acompaña de una respuesta de LH aumentada ante la administración de GnRH. El hecho de que la principal acción de retroalimentación positiva sobre la hipófisis sea demostrable en ausencia de un incremento de la secreción pulsátil de GnRH indica que la incapacidad de suscitar una acción de retroalimentación positiva con la administración de estradiol en niñas prepuberales podría estar relacionada con los pulsos inadecuados de GnRH o una reserva insuficiente de LH o ambos.

La capacidad cíclica de las gonadotropinas y la retroalimentación positiva inducida por el estradiol se ponen de manifiesto a la mitad de la pubertad y antes de la menarquia, pero podrían ser insuficientes para inducir un pico ovulatorio de LH incluso aunque haya una reserva hipofisaria correcta de LH y FSH de liberación inmediata.^{1,256} El ovario no secreta estradiol en una cuantía elevada ni durante el tiempo necesario para inducir un pico ovulatorio de LH. Visualizamos el proceso que culmina en la ovulación como uno gradual, en el que el ovario (es decir, el sincronizador de la ovulación)³³⁶ y el complejo hipotalámico-hipofisario-gonadal están progresivamente más integrados y sincrónicos hasta que un ovario potenciado para la ovulación secreta el estradiol necesario para inducir un pico ovulatorio de LH.

Hasta el 55-90% de los ciclos son anovulatorios durante los 2 años siguientes a la menarquia, pero la proporción disminuye a menos del 20% de los ciclos a los 5 años de la menarquia.⁴⁴¹ El mecanismo de la ovulación parece inestable e inmaduro, y aparentemente no ha logrado el ajuste detallado y la sincronización necesarios para el mantenimiento de los ciclos ovulatorios regulares. Sin embargo, la prevalencia del SOPQ colabora en la irregularidad de las menstruaciones y la ovulación en la pubertad.

Resumen del concepto actual

La pubertad no es un proceso inmutable: puede ser detenida o revertida. Los factores ambientales y ciertos trastornos que afectan al inicio o progresión de la pubertad median sus efectos por la supresión directa o indirecta del generador de pulsos de GnRH hipotalámico y su señal oscilatoria periódica, la GnRH. La [tabla 26.14](#) recoge algunos de esos factores.

Andrógenos suprarrenales y adrenarquia

Se ha especulado sobre el mecanismo de la adrenarquia (componente suprarrenal de la maduración puberal), el hecho de que tenga lugar antes de la gonadarquia (maduración del sistema hipotalámico-hipofisario-gonadal), y la interacción entre las hormonas suprarrenales y gonadales en la pubertad.^{290,325,442}

Naturaleza y regulación de los andrógenos suprarrenales

Los principales precursores de andrógenos suprarrenales secretados por la corteza suprarrenal son DHEA, DHEAS y androstenodiona, que pueden pasar por un metabolismo extraglandular y producir testosterona y estradiol fisiológicamente activos;¹⁵⁹ sin embargo, los andrógenos suprarrenales no activan directamente el AR. La DHEA, y especialmente el DHEAS (que se une ávidamente a las proteínas séricas, particularmente la albúmina) son marcadores bioquímicos útiles de la secreción de andrógenos suprarrenales y del inicio de la adrenarquia. La androstenodiona es el andrógeno principal secretado por el ovario durante la pubertad y después de esta, y se convierte más fácilmente en andrógenos más potentes que la DHEA o el DHEAS.

Los estudios transversales y longitudinales han puesto de manifiesto un aumento progresivo en la concentración plasmática de DHEA y DHEAS en niños y niñas, que comienza en torno a los 3 años de edad y se hace más detectable unos 2 años antes del incremento de la secreción de gonadotropinas y esteroides gonadales que continúa en la pubertad (13-15 años);^{290,325,443,444} alcanza un máximo de los 20 a los 30 años, y después disminuye gradualmente ([fig. 26.34](#)).⁴⁴² El incremento no se asocia con una mayor sensibilidad de los gonadótropos hipofisarios a la GnRH⁴³⁰ ni a la secreción de LH asociada al sueño, y tiene lugar a una edad en que el complejo hipotalámico-hipofisario-gonadal está

TABLA 26.14 Ontogenia propuesta del circuito hipotalámico-hipofisario-gonadal

Feto

Neuronas secretoras de GnRH en el hipotálamo medial basal (generador de pulsos) operativas a los 80 días de la gestación
Secreción pulsátil de FSH y LH a los 80 días de la gestación
Inicialmente, secreción sin freno de GnRH (100-150 días de gestación)
Maduración del mecanismo de retroalimentación negativa de los esteroides sexuales a los 150 días de la gestación; diferencia entre los sexos
Secreción de GnRH de bajo grado a término

Primera parte de la lactancia

Generador de pulsos de GnRH hipotalámico altamente funcional a los 12 días de vida
Descargas episódicas prominentes de FSH y LH hasta aproximadamente los 6 meses de edad en los niños y los 18 meses en las niñas, con aumentos transitorios de las concentraciones plasmáticas de testosterona en los niños y estradiol en las niñas

Final de la lactancia e infancia

Inhibición intrínseca del SNC del generador de pulsos de GnRH hipotalámico operativa; mecanismo predominante en la infancia; sensibilidad máxima en torno a los 4 años de edad
Control por retroalimentación negativa de la secreción de FSH y LH muy sensible a los esteroides gonadales (punto de ajuste bajo)
Generador de pulsos de GnRH inhibido; escasa amplitud y frecuencia de las descargas de GnRH
Secreción escasa de FSH, LH y esteroides gonadales

Período prepuberal tardío

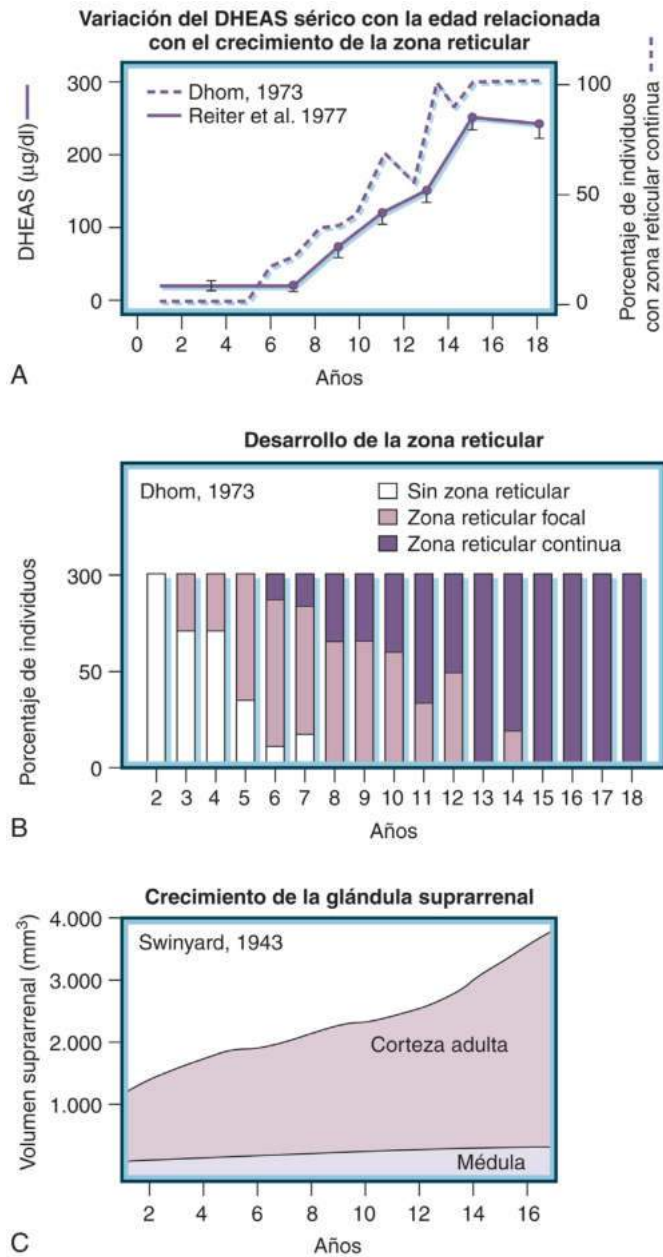
Eficacia decreciente de las influencias inhibitorias intrínsecas del SNC y sensibilidad cada vez menor de la unidad hipotalámico-hipofisaria a los esteroides gonadales (punto de ajuste aumentado)
Mayor amplitud y frecuencia de los pulsos de GnRH, inicialmente más prominentes con el sueño (nocturnos)
Mayor sensibilidad de los gonadótropos a la GnRH
Mayor secreción de FSH y LH
Más respuesta de las gónadas a la FSH y la LH
Mayor secreción de hormonas gonadales

Pubertad

Reducción aún mayor del freno del SNC sobre el generador de pulsos de GnRH hipotalámico y de la sensibilidad del mecanismo de retroalimentación negativa ante los esteroides gonadales
El incremento predominantemente asociado al sueño de la secreción episódica de GnRH cambia gradualmente al patrón adulto de pulsos cada 90 min aproximadamente
La secreción pulsátil de LH sigue el patrón de los pulsos de GnRH
Desarrollo progresivo de los caracteres sexuales secundarios
Espermatogénesis en los hombres
Parte media y tardía de la pubertad: mecanismo de retroalimentación positiva operativo y capacidad de mostrar un pico de LH inducido por estrógenos
Ovulación en las mujeres

FSH, hormona estimulante del foliculo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante; SNC, sistema nervioso central.

Modificado de Grumbach MM, Roth JC, Kaplan SL, et al. Hypothalamic-pituitary regulation of puberty in man: evidence and concepts derived from clinical research. In: Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE, eds. *Control of the Onset of Puberty*. New York: John Wiley & Sons; 1974:115-166.



• **Figura 26.34** Relación entre las concentraciones plasmáticas de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) con el crecimiento de la zona reticular y aumento del volumen suprarrenal con la edad. **A.** Relación estrecha entre desarrollo de la zona reticular y aumento de la concentración plasmática de DHEAS. **B.** Edad en la que se encontraron islotes focales de tejido reticular o una zona reticular continua en una serie de pacientes con muerte súbita sin enfermedad previa. **C.** Aumento del tamaño suprarrenal en la pubertad. Para consultar la conversión a unidades del SI véase la figura 26.19. (Tomado de Grumbach MM, Richards HE, Conte FA, et al. Clinical disorders of adrenal function and puberty: assessment of the role of the adrenal cortex and abnormal puberty in man and evidence for an ACTH-like pituitary adrenal androgen stimulating hormone. In: James VHT, Serio M, Giusti G, et al, eds. *The Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex*. New York, NY: Academic Press; 1978:583–612.)

funcionando a un nivel bajo.^{290,437} La relevancia de la adrenarquia es objeto de debate crónico. La DHEA es un neuroesteroide con patrones paralelos de incremento respecto a la maduración cortical desde aproximadamente los 6 años de edad hasta la mitad de la veintena, lo que indica que la adrenarquia afecta al desarrollo

del encéfalo. Es posible que el DHEAS aumente la actividad de la amígdala y el hipocampo y promueva la génesis de sinapsis en la corteza, con efectos sobre la timidez, la ansiedad y la memoria que aumentan la interacción social con personas no familiares y conforman el desarrollo cognitivo.⁴⁴⁵

Asociado al aumento de la secreción suprarrenal de DHEA y DHEAS (e independiente de cambios en la secreción de cortisol o aldosterona) se produce la aparición y crecimiento de la zona reticular (fuente principal de DHEA y DHEAS) que tienen lugar al mismo tiempo que la adrenarquia (fig. 26.35).

A diferencia de la zona glomerular y fasciculada, la zona reticular se distingue por cuatro características principales:

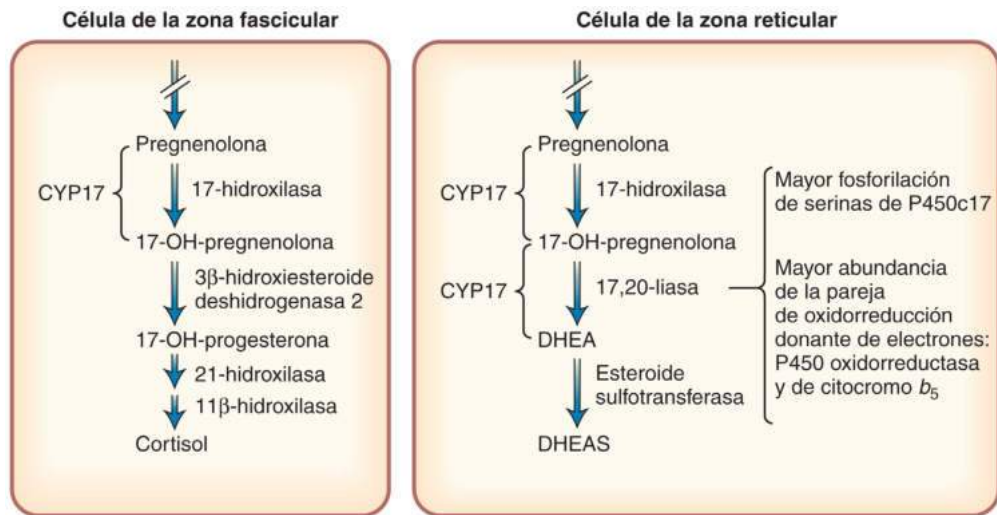
1. Escasa actividad enzimática y expresión de ARNm de β HSD/ $\Delta^{4,5}$ -isomerasa de tipo 2 y CYP21.
2. Actividad abundante de DHEA (hidroxiesteroide) sulfotransferasa.
3. Aumento relativo de la actividad 17,20-liasa comparado con la de 17 α -hidroxilasa de CYP17, enzima que cataliza ambas reacciones. Estas características son compartidas por la zona fetal de la corteza suprarrenal fetal.
4. Expresión de antígenos del complejo de histocompatibilidad principal (MHC) de clase II (HLA-DR), que no se manifiestan en la zona fetal de la corteza suprarrenal fetal.

A diferencia de la zona fasciculada, la reticular tiene una proporción mayor de 17,20-liasa respecto a 17 α -hidroxilasa. Una mutación Arg247Ala en la CYP17 humana resultó en una actividad 17,20-liasa notablemente reducida, con preservación de la actividad 17 α -hidroxilasa. Dos mujeres fenotípicas XY con hipogonadismo hipergonadotrópico y función normal de los mineralocorticoides y glucocorticoides tenían un déficit aislado de 17,20-liasa debido a mutaciones homocigóticas en el residuo Arg347 o Arg358 de la CYP17.

En contraste con estas observaciones de pérdida de la actividad 17,20-liasa con conservación de la actividad 17 α -hidroxilasa, el cociente entre las actividades 17,20-liasa y 17 α -hidroxilasa en humanos se incrementaba al aumentar la fosforilación de los residuos de serina y treonina en la enzima CYP17 y por una mayor abundancia de parejas de oxidoreducción como el citocromo P450 oxidoreductasa y por el citocromo b_5 , que promueve preferencialmente la actividad 17,20-liasa afectando alostéricamente a la interacción entre CYP17 y P450 oxidoreductasa.⁴⁴⁶ Estos estudios aportaron una hipótesis provisional de los mecanismos que parecen estar implicados en la actividad 17,20-liasa relativamente aumentada de la zona reticular, aunque no en su regulación (v. fig. 26.35).

Se ha propuesto que la regulación de la secreción de andrógenos suprarrenales en la zona reticular se basa en un mecanismo de control doble. En primer lugar, la corticotropina (hormona adrenocorticotropa [ACTH]) es obligatoria, como ponen de manifiesto los hallazgos en casos de déficit o resistencia a la ACTH. En segundo lugar, el mecanismo requiere la acción de un factor estimulante de los andrógenos suprarrenales no identificado, posiblemente de origen hipofisario o de una fuente no suprarrenal, o bien un proceso intrasuprarrenal.³⁰¹ La figura 26.36 ilustra este concepto.⁴⁴³

La CRH ha sido propuesta como secretagogo de los andrógenos suprarrenales con acción estimuladora sobre la zona reticular. La perfusión intravenosa de CRH humana a hombres jóvenes suprimidos con dexametasona aumentaba la secreción de DHEA, DHEAS y androstenediona a las 3 h. En niñas adolescentes con hiperandrogenismo y antecedentes de adrenarquia prematura se obtuvieron resultados similares. La CRH estimula directamente la secreción de DHEAS y la expresión de CYP17 por las células de la corteza suprarrenal fetal.⁴⁴⁷ La leptina *in vitro* estimula fuertemente la actividad 17,20-liasa y transitoriamente la actividad 17 α -hidroxilasa de la enzima microsómica CYP17, lo que implica su participación en la adrenarquia,⁴⁴⁸ pero no hay datos clínicos que indiquen que la leptina sea clave en este proceso. Así pues, aún no se ha aislado una hormona o factor diferente que estimule la zona reticular además de la ACTH y la secreción de andrógenos suprarrenales; el mecanismo que regula la adrenarquia sigue siendo desconocido.³²⁵



• **Figura 26.35** Adrenarquia y zona reticular. El aumento de las concentraciones de sulfato de deshidroepian-drosterona (DHEAS) circulante es la marca bioquímica de la adrenarquia. El diagrama expone las similitudes y diferencias de la vía esteroidogena principal en la zona fascicular y en la reticular. A diferencia de la zona fascicular, la expresión de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la 3β -hidroxiesteroide, $\Delta^{4,5}$ isomerasa de tipo 2 y su actividad (enzima que condensa irreversiblemente a los precursores Δ^5 a convertirse en esteroides Δ^4) son muy bajas en la zona reticular, mientras que la expresión y actividad de la esteroide sulfotransferasa son altas. Un solo gen, *CYP17* (actualmente denominado *CYP17A1*), codifica una única enzima que posee actividad 17α -hidroxilasa y $17,20$ -liasa, pero la proporción de la actividad $17,20$ -liasa respecto a la 17α -hidroxilasa es relativamente alta en la zona reticular, comparada con la presente en la zona fascicular. Algunos de los factores que parecen amplificar la mayor actividad $17,20$ -liasa de *CYP17* son la fosforilación de serina aumentada de la enzima y la mayor abundancia aparente de la pareja de oxidorreducción donante de electrones, incluida la P450 reductasa, y el citocromo b_5 .

Un factor distinto, estimulador de los andrógenos suprarrenales, de origen hipofisario, intrasuprarrenal u otro podría explicar las siguientes observaciones:³⁰¹

1. El brote del crecimiento suprarrenal y la diferenciación y crecimiento de la zona reticular en la adrenarquia se producen independientemente de un incremento en la secreción de ACTH o cortisol pero se correlacionan con el aumento de las concentraciones plasmáticas de DHEAS (v. fig. 26.35).
2. Las secreciones de cortisol y andrógenos suprarrenales varían independientemente de la edad, durante la adrenarquia normal y prematura, y en la enfermedad de Cushing, por inanición, malnutrición, anorexia nerviosa y enfermedades crónicas.
3. A diferencia de la secreción de cortisol, la secreción de DHEA y DHEAS en respuesta a la administración de ACTH sí varía con la edad.
4. Se produce una disociación de la adrenarquia y gonadarquia en distintos trastornos de la maduración sexual (v. fig. 26.36), como adrenarquia prematura (aparición del vello púbico o axilar antes de los 8 años), insuficiencia suprarrenal crónica, PPC (cuando el inicio es anterior a los 6 años de edad), hipogonadismo primario, déficit de gonadotropinas aislado y anorexia nerviosa.⁴⁴²

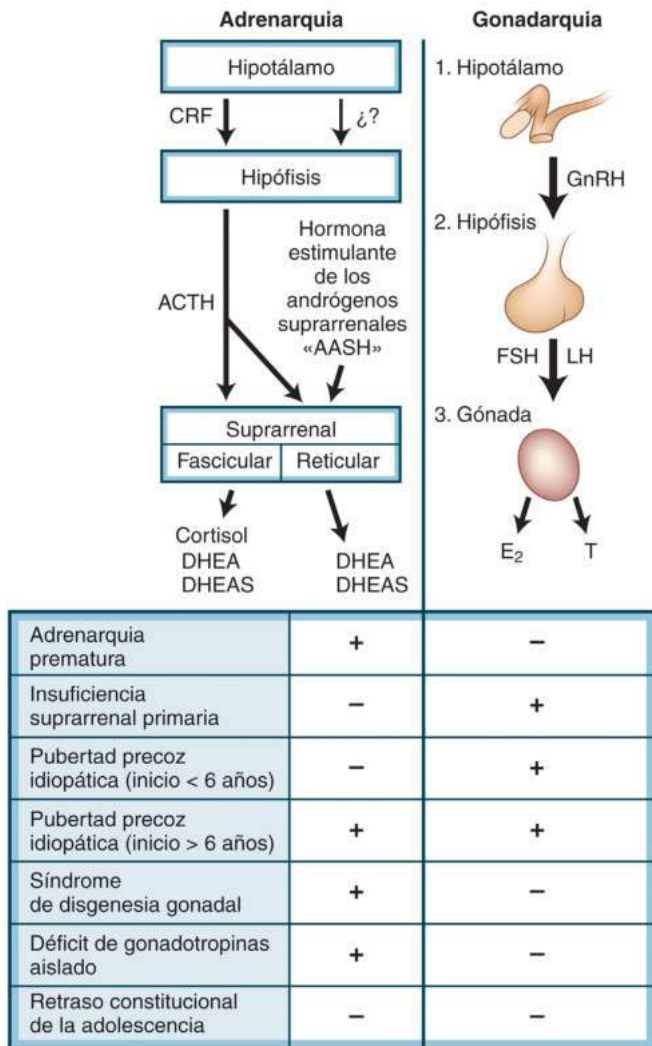
Un estudio longitudinal con 42 niños demostró que un aumento del IMC (pero no el valor por sí mismo a cualquier edad) se relacionaba con el incremento de la excreción urinaria de DHEAS, lo que apunta a que los cambios en el estado nutricional son un regulador fisiológico de la adrenarquia.^{444,449}

El aumento de DHEA antes y durante la adrenarquia podría indicar una similitud con las acciones de la zona suprarrenal fetal; sin duda, el hallazgo histológico y la bioquímica son parecidos en la zona suprarrenal fetal y la reticular. Sin embargo, la zona suprarrenal fetal involuciona al nacer; además, ciertos biomarcadores como la enzima AKR1C3 (17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 5, 17β HSD5) son más abundantes en la zona reticular que en la suprarrenal fetal.³²⁵

Andrógenos suprarrenales y pubertad

El inicio más temprano de la adrenarquia que el de la gonadarquia y la contribución de los andrógenos suprarrenales al crecimiento del vello púbico y axilar han llevado a algunos autores a plantear que los andrógenos suprarrenales en niños normales son un factor importante para el inicio de la pubertad y la maduración del complejo hipotalámico-hipofisario-gonadal.

Aunque puede producirse una PPC cuando el niño prepuberal ha sido expuesto previamente a cantidades excesivas de andrógenos de origen endógeno o exógeno (p. ej., tras el inicio de un tratamiento con glucocorticoides en la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante o al extirpar una neoplasia gonadal o suprarrenal secretora de esteroides sexuales^{290,450}), apenas hay datos de que los andrógenos suprarrenales tengan una función cualitativa importante o limitante de la velocidad en el inicio de la pubertad en niños normales.²⁹⁰ La mayoría de las pacientes con adrenarquia prematura, que secretan cantidades excesivas de andrógenos suprarrenales para su edad, pasan a la pubertad y tienen la menarquia en el intervalo de edades normal.²⁹⁰ Además, los niños prepuberales que tienen insuficiencia suprarrenal crónica congénita o adquirida (enfermedad de Addison) y en consecuencia su secreción de andrógenos suprarrenales es deficiente o nula, habitualmente presentan un inicio y progresión de la pubertad normales cuando reciben el tratamiento sustitutivo correcto con glucocorticoides y mineralocorticoides.²⁹⁰ Los estudios de niños con insuficiencia suprarrenal crónica, déficit de gonadotropinas aislado, hipogonadismo hipergonadótropo o resistencia a los andrógenos indican que los andrógenos suprarrenales no son esenciales para el brote de crecimiento adolescente en ninguno de los dos sexos, mientras que los esteroides gonadales secretados por testículos y ovarios sí lo son y actúan conjuntamente con la GH.²⁹⁰ El incremento transitorio en la velocidad de la talla (en torno a 1,5 cm/año en ambos sexos) que se produce hacia la mitad de la infancia (6-7 años) y que dura unos 2 años, termina mientras la concentración sérica de DHEAS sigue aumentando. Este incremento de



• **Figura 26.36** Hipótesis del control hipofisario de la secreción de andrógenos suprarrenales por una presunta hormona estimulante de los andrógenos suprarrenales distinta que actúa sobre la corteza suprarrenal activada por corticotropina (ACTH). Aunque este diagrama indica que la hormona estimulante de los andrógenos suprarrenales (AASH) surge de la hipófisis, no se ha aislado un factor hipofisario con actividad AASH definido; no se descarta un factor extrahipofisario. La parte inferior del diagrama muestra la relación entre adrenarquia y gonadarquia, incluida su disociación en distintos trastornos clínicos del desarrollo sexual (+, presente; -, ausente). CRF, factor liberador de corticotropina; DHEA, deshidroepiandrosterona; DHEAS, sulfato de deshidroepiandrosterona; E₂, estradiol; FSH, hormona estimulante del foliculo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; T, testosterona. (Modificado de Sklar CA, Kaplan SL, Grumbach MM. Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche: studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency, and constitutionally delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:548–556. Copyright by The Endocrine Society.)

la velocidad de la talla está relacionado con el patrón cíclico de crecimiento prepuberal y la regulación genética del crecimiento, más que con una elevación de la secreción de GH o de andrógenos suprarrenales.⁴⁵¹

Trastornos de la pubertad

Retraso de la pubertad e infantilismo sexual

Los límites superiores de la edad normal de inicio de la pubertad están 2 DE por encima de la media y son de 14 años para los niños

(aunque algunas fuentes indican 13,5 años) y de 13 años para las niñas (tabla 26.15). Funcionalmente, el retraso de la pubertad puede dividirse en trastornos que afectan al funcionamiento del generador de pulsos de GnRH, la hipófisis o las gónadas.

Retraso idiopático o constitucional del crecimiento y la pubertad

Las niñas sin otros problemas de salud que inician la pubertad espontáneamente después de los 13 años y los niños que lo hacen pasados los 14 pueden tener un retraso constitucional del crecimiento y la adolescencia (RCP), el diagnóstico más frecuente en el retraso de la pubertad. Los individuos afectados son habitualmente bajos (2 DE por debajo del valor medio de la talla para la edad) en la evaluación y llevan años siendo más bajos que sus compañeros de clase, aunque la velocidad del crecimiento y de la talla suelen ser apropiados para su edad ósea (fig. 26.37 y tabla 26.16). Hasta en el 77% de los casos los antecedentes familiares ponen de manifiesto que la madre tuvo retraso de la menarquia o el padre (o un hermano) empezó tarde la pubertad (de los 14 a los 18 años) y el patrón indica en algunos casos herencia dominante con penetrancia incompleta.^{452–454}

Recientes GWAS muestran una baja prevalencia de genes encontrados en HHC en RCP,^{455,456} de forma significativa, los genes que aparecen normalmente en el HHC se encontraron en el 17% de los controles. Sin embargo, se observó solo el 2% de oligogenia en los controles, frente al 15% en los sujetos con HHC, lo que revela la importancia de este fenómeno genético (la oligogenia se aborda más adelante). Recientemente se han encontrado mutaciones en el miembro 10 de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IGSF10) en varones con RCP.⁴⁵⁷ Este gen es importante en la fase temprana de migración de neuronas de GnRH desde el mesénquima nasal al borde del telencéfalo en ratones; las mutaciones en este gen parecen inhibir la migración normal de las neuronas. Si bien el gen IGSF10 no es el único responsable del HHA, parece desempeñar un papel en el HH parcial encontrado en la amenorrea hipotalámica. La búsqueda de mutaciones en el RCP puede revelar una relación con el HHA.

El retraso constitucional en el desarrollo es inmadurez fisiológica con un *tempo* lento de maduración; se alcanzará la madurez sexual completa, pero el proceso tardará más de lo habitual, aunque casi siempre ocurre a los 18 años. Debido al retraso en la reactivación del generador de pulsos de GnRH, hay un déficit funcional de GnRH para la edad cronológica, pero no según el estadio de desarrollo fisiológico. La adrenarquia y la gonadarquia se producen más tarde en personas con retraso constitucional (idiopático) del crecimiento y la adolescencia,⁴⁵² mientras que la adrenarquia suele tener lugar a una edad normal en pacientes con déficit de gonadotropinas aislado.⁴⁴² La edad ósea está retrasada en la presentación, pero la maduración sexual comienza tras alcanzar una edad ósea de aproximadamente 12-14 años en los niños y 11-13 años en las niñas (aunque la edad ósea es variable y no es un indicador fiable). Los pacientes alcanzan la madurez sexual a los 18 años.

La mayoría de estos pacientes con RCP son delgados, aunque el 25% se sitúan por encima del percentil 85 en el IMC para su edad, y la edad ósea en estos niños más pesados se retrasa menos que en los pacientes delgados clásicos con trastornos congénitos de glucosilación (TCG) (es decir, tienden a alcanzar una talla adulta mayor⁴⁵²). Los niños antes de la pubertad que cumplen los criterios de diagnóstico de retraso en la edad ósea poseen un mayor gasto energético total (GET) por kilogramo de masa libre de grasa (MLG) y un aumento de las necesidades nutricionales, posiblemente por una alteración en el metabolismo mitocondrial o un incremento de la termogenia por actividad sin ejercicio (TASE); el aumento de la nutrición incrementó la ingesta energética, pero también aumentó el GET, lo que mantiene la necesidad de una alta ingesta de energía.^{458,459} No hay alteraciones del olfato, como sucede en el síndrome de Kallmann, y la ausencia de descenso testicular se produce con la misma frecuencia que en la población general. Las concentraciones plasmáticas de esteroides gonadales son

TABLA 26.15 Clasificación del retraso de la pubertad y el infantilismo sexual

<p>RETRASO IDIOPÁTICO (CONSTITUCIONAL) DEL CRECIMIENTO Y LA PUBERTAD (RETRASO DE LA ACTIVACIÓN DEL GENERADOR DE PULSOS DE LRF HIPOTALÁMICO)</p>	<p>Malnutrición Anorexia nerviosa Bulimia Amenorrea psicógena Pubertad alterada y retraso de la menarquia en mujeres deportistas y bailarinas de <i>ballet</i> (amenorrea por ejercicio) Hipotiroidismo Diabetes mellitus Enfermedad de Cushing Hiperprolactinemia Consumo de marihuana Enfermedad de Gaucher</p>
<p>HIPOGONADISMO HIPOGONADÓTROPO: INFANTILISMO SEXUAL RELACIONADO CON DÉFICIT DE GONADOTROPINAS</p>	<p>HIPOGONADISMO HIPERGONADÓTROPO</p>
<p>Trastornos del SNC</p>	<p>Hombres</p>
<p>Tumores</p>	<p>Síndrome de disgenesia de los túbulos seminíferos y sus variantes (síndrome de Klinefelter) Otros tipos de insuficiencia testicular primaria Quimioterapia Radioterapia Defectos de la biosíntesis de esteroides testiculares Síndrome de células de Sertoli exclusivamente Mutación del receptor de LH Anorquia y criptorquidia Traumatismos/cirugía</p>
<p>Craneofaringiomas Germinomas Otros tumores de células germinales Gliomas hipotalámicos y ópticos Astrocitomas Tumores hipofisarios (incluidos MEN1, prolactinoma)</p>	<p>Mujeres</p>
<p>Otras causas</p>	<p>Síndrome de disgenesia gonadal (síndrome de Turner) y sus variantes Disgenesias gonadales XX y XY Disgenesia gonadal XX familiar y esporádica y sus variantes Disgenesia gonadal XY familiar y esporádica y sus variantes Déficit de aromatasa Otras formas de insuficiencia ovárica primaria Menopausia prematura Radioterapia Quimioterapia Ovaritis autoinmunitaria Galactosemia Síndrome de glucoproteína de tipo 1 Ovario resistente Mutación del receptor de FSH Resistencia a LH/hCG Enfermedad del ovario poliquístico Traumatismos/cirugía Síndrome de Noonan o pseudo-Turner Déficit de la biosíntesis de esteroides ováricos</p>
<p>Histiocitosis de Langerhans Lesiones postinfecciosas del SNC Anomalías vasculares del SNC Radioterapia Malformaciones congénitas asociadas especialmente con anomalías craneofaciales Traumatismos craneales Hipofisitis linfocítica</p>	<p>Formas idiopáticas y genéticas de déficits múltiples de hormonas hipofisarias, incluida la mutación de PROP1</p> <p>Otros trastornos</p> <p>Síndrome de Prader-Willi Síndrome de Laurence-Moon y Bardet-Biedl Déficit funcional de gonadotropinas Enfermedades sistémicas crónicas y malnutrición Drepanocitosis Fibrosis quística Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) Enfermedad digestiva crónica Nefropatía crónica</p>
<p>Déficit de gonadotropinas aislado</p>	<p><i>hCG</i>, gonadotropina coriónica humana; <i>LHRH</i>, hormona liberadora de hormona luteinizante; <i>LRF</i>, factor liberador de hormona luteinizante; <i>MEN</i>, neoplasia endocrina múltiple; <i>SNC</i>, sistema nervioso central.</p>

hCG, gonadotropina coriónica humana; *LHRH*, hormona liberadora de hormona luteinizante; *LRF*, factor liberador de hormona luteinizante; *MEN*, neoplasia endocrina múltiple; *SNC*, sistema nervioso central.

bajas en análisis pediátricos con terminaciones sensibles en el momento de la presentación pero, a medida que la edad ósea avanza, la concentración sérica de gonadotropinas y la amplitud de los pulsos de LH aumentan (inicialmente por la noche); las concentraciones séricas basales de gonadotropinas medidas con análisis de tercera generación y la respuesta de LH a la GnRH o agonistas de la GnRH reflejan la maduración del sistema hipotalámico-hipofisario.

Los primeros signos del desarrollo sexual secundario se producen en el año siguiente al aumento de LH hasta las cifras puberales en respuesta a la administración de GnRH sintética intravenosa o un agonista de la GnRH subcutáneo o en el año posterior a que empiecen a elevarse por encima de los valores prepuberales las concentraciones de gonadotropinas y testosterona o estradiol.^{256,326} Una cifra de

testosterona a las 8 de la mañana de 0,7 nmol/l (20 ng/dl) anuncia el desarrollo de la pubertad fenotípica en niños en los 12-15 meses siguientes.⁴⁶⁰

El RCP es más frecuente en niños y podría ser lo opuesto a la PPC idiopática, trastorno mucho más frecuente en las niñas. La talla baja familiar es una variante fisiológica del crecimiento en la que la velocidad del desarrollo y la edad ósea son normales, pero la talla es pequeña, a diferencia del RCP, que es un trastorno de la temporalidad que afecta secundariamente al crecimiento. La combinación de RCP y talla baja familiar conduce a una estatura obviamente escasa durante la adolescencia, especialmente cuando otros niños aumentan su velocidad de crecimiento, y son más frecuentes las derivaciones a consulta por esta combinación que en cada trastorno por separado. Como no



• **Figura 26.37** Varón de 16 años y 2 meses con retraso constitucional del crecimiento y la pubertad. Su talla es 149,5 cm (4 desviaciones estándar [DE] por debajo del valor medio para su edad); cociente entre la parte superior e inferior del cuerpo: 1,1 (retrasado para la edad); el pene mide $6 \times 1,6$ cm; los testículos, $2,5 \times 1,4$ cm; y el escroto mostraba adelgazamiento inicial. Con una edad cronológica de 15 años y 4 meses, la edad ósea resultó ser de 11 años y la silla turca era normal. La concentración plasmática de hormona luteinizante (LH) era 0,7 ng/ml (LER-960); la de hormona estimulante del foliculo (FSH), 0,5 ng/ml (LER-869). En la prueba con hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la concentración plasmática de LH aumentó a 2,2 ng/ml (incremento de 1,5 ng/ml) y la de testosterona pasó de 52 a 77 ng/dl. Tiempo después, los testículos aumentaron de tamaño espontáneamente y el paciente avanzó por la pubertad. Para consultar la conversión a unidades del SI véanse las figuras 26.19 y 26.20. (Tomado de Styne DM, Grumbach MM. Puberty in the male and female: its physiology and disorders. In: Yen SCC, Jaffe RB, eds. *Reproductive Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1986:313-384.)

hay ninguna prueba que diferencie con fiabilidad el RCP y el HHA, habitualmente es necesaria la actitud expectante.

La tasa de crecimiento antes del inicio real de la pubertad en el retraso constitucional suele ser subóptima para la edad cronológica, pero la velocidad del crecimiento aumenta por lo general hasta cifras normales una vez iniciada la pubertad.⁴⁶¹ Los niños afectados parecen más preocupados por la talla baja que por el retraso en el desarrollo sexual.

La liberación de GH en condiciones basales y en respuesta a secretagogos de GH, incluida la administración de GHRH, es escasa para la edad y podría reducirse aún más en niños con RCP, pero la amplitud de la secreción de GH y la respuesta de GH a la GHRH es mayor tras la administración de andrógenos exógenos (aromatizables) o estrógenos. Por tanto, el RCP quizás constituya un estado temporal de insuficiencia funcional de GH para la edad cronológica, pero no para la ósea. A veces, en los pacientes con RCP se diagnostica erróneamente un déficit de hormona del crecimiento. El IGF-1 interacciona con las gonadotropinas en ovarios y testículos, y la secreción relativamente baja de GH (y presumiblemente de IGF-1

TABLA 26.16 Retraso constitucional del crecimiento y la adolescencia

Variación de la normalidad
Los hombres consultan con más frecuencia
Antecedentes familiares de retraso de la menarquia o de los caracteres sexuales secundarios
La talla suele estar por debajo del percentil 5, pero la tasa de crecimiento es normal para la edad esquelética
Retraso del inicio de la adrenarquia
La combinación de talla baja genética y retraso constitucional conduce a una estatura baja más pronunciada
La talla final es inferior a la predicha

intragonadal) en el RCP podría alterar la respuesta gonadal a las gonadotropinas.

Los pacientes con retraso constitucional de la adolescencia y el crecimiento a menudo no alcanzan su predicción de talla adulta. Cuando la tendencia genética del crecimiento es mayor, las personas con RCP logran una estatura adulta también mayor, pero los pacientes que serán derivados a consulta con más probabilidad son los que combinan talla baja genética y RCP. Las niñas con RCP tienen un déficit medio en la talla adulta de 2,4 cm por debajo de la talla predicha media, aunque el intervalo de la talla adulta oscila en unos 10 cm por encima o debajo de las predicciones. La magnitud de la compensación en el crecimiento lineal durante la pubertad en los niños es un determinante fundamental de la talla adulta. Las personas con RCP y más peso alcanzan una talla mayor que los más delgados.⁴⁵³ La talla adulta es menor si los individuos afectados muestran un índice de desviación estándar (IDE) de la talla reducido en etapas anteriores.^{462,463}

Como el 15-20% de la talla adulta se consigue en la pubertad, se han intentado muchas estrategias para aumentar la estatura en niños bajos sanos. Algunos autores plantearon retrasar el inicio o progresión de la pubertad con agonistas de la GnRH, pero un descenso de la densidad ósea 1 año después de su fin llevó a advertencias de que la administración rutinaria de este tratamiento conlleva un riesgo sustancial.⁴⁶⁴ También hay que tener en cuenta el riesgo psicológico adicional de retrasar la pubertad en niños normales por lo que en ellos este tratamiento no está establecido ni recomendado.⁴⁶⁵

La Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. aprobó el tratamiento con GH para niños que se prevé que alcancen una talla adulta inferior al percentil 1 (160 cm), lo que incluye algunos con RCP (pero no está específicamente aprobado para el RCP); varios estudios describieron un aumento de la talla adulta con este tratamiento. Como la concentración de GH endógena aumenta durante el desarrollo puberal, la FDA aprobó el tratamiento con GH en dosis mayores para los individuos con déficit de GH durante la pubertad. Sin embargo, las dosis de GH más altas durante la pubertad solo tienen efectos moderados sobre la talla adulta. Con este aumento de la dosis, el género masculino tiene un efecto positivo en la talla adulta, mientras que el efecto de la edad en el comienzo de la pubertad es negativo.⁴⁶⁶

El coste de la GH para el tratamiento de la talla baja sin déficit de GH es excepcionalmente elevado: 14.000 dólares por centímetro ganado.⁴⁶⁷ Los pagadores son reacios en muchos casos a asumir el coste del tratamiento con GH de personas sin déficit de GH confirmado. Hay pocos estudios controlados de la talla adulta, pero los resultados existentes presentan un aumento de la talla adulta de varios centímetros; se recomienda encarecidamente realizar más estudios para determinar mejor la eficacia de este tratamiento en niños normales bajos con RCP.⁴⁶⁸

La combinación del tratamiento con un agonista de la GnRH y GH en un intento de aumentar la talla adulta de niños normales con talla baja genética y en niños pequeños para su edad gestacional (PEG) condujo a resultados inconcluyentes o a una talla predicha o

casi final aumentada, que no se traduce necesariamente en una estatura adulta mayor. Esta estrategia terapéutica sigue siendo experimental. La revisión de una gran base de datos a partir de un estudio pos-comercialización no respaldó la eficacia de esta estrategia,⁴⁶⁹ y no se produjo una buena evaluación de seguimiento de la talla adulta. Este tratamiento combinado no recibe el apoyo de indicios sustanciales.⁴⁷⁰

Cuando se apreció la función crítica del estradiol en la maduración esquelética surgió el interés por el tratamiento con un potente inhibidor de la aromatasas para aumentar la talla adulta mediante la inhibición de la maduración esquelética.^{159,160,303} Un estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo incorporó niños con RCP que fueron tratados con 6 meses de testosterona mensual o testosterona más un estudio adicional de 12 meses de letrozol oral diario (un potente inhibidor de la aromatasas de cuarta generación). Los resultados revelaron un incremento medio en la talla adulta predicha de 5,1 cm en el grupo de testosterona más letrozol; un estudio posterior respaldó estos efectos prometedores sobre el incremento del tiempo de crecimiento puberal de la talla sin afectar al desarrollo de los caracteres sexuales masculinos, pero hay pocos datos de la talla adulta real.⁴⁷¹ Los niños en el grupo de tratamiento con ambos fármacos desarrollaron una cantidad de testosterona bioactiva, determinada por un análisis celular, mayor que la de los controles.²⁶⁶ La testosterona sérica medida por HPLC-MS/MS puede alcanzar cifras superiores a 1.000 ng/dl. Sin embargo, los marcadores de recambio óseo disminuyen, y es posible que aparezcan anomalías vertebrales con el uso de estos fármacos en la talla baja idiopática.⁴⁷² Un estudio de 1 año de tratamiento con el inhibidor de la aromatasas anastrozol más GH, comparado con GH exclusivamente en niños demostró que no había efectos adversos sobre la composición corporal, lípidos plasmáticos, metabolismo óseo ni evolución temporal de la pubertad (aunque los estrógenos disminuían, como era de esperar con el uso de anastrozol), y la talla predicha aumentó.⁴⁷³ Este tratamiento no ha recibido el respaldo de estudios a largo plazo que sigan a los pacientes hasta la talla adulta. Hay que tener en cuenta las dudas referentes a posibles efectos sobre la densidad y morfología óseas, probablemente hasta que los pacientes tengan 20-25 años como mínimo, así como un descenso de las concentraciones séricas de colesterol HDL y mayor eritrocitosis antes de que sea posible recomendar de forma rutinaria esta indicación no contenida en la ficha técnica.^{474,475}

Hipogonadismo hipogonadótropo: infantilismo sexual relacionado con déficit de gonadotropinas

Una secreción pulsátil de GnRH insuficiente y el déficit resultante de FSH y LH conducen al retraso de la madurez sexual, que puede ser permanente. El fenotipo en el hipogonadismo hipogonadótropo oscila entre infantilismo sexual grave y RCP aparente. Ambos trastornos pueden aparecer en la misma familia o es posible que el hipogonadismo hipogonadótropo parezca al principio un RCP (p. ej., una mutación homocigótica R262Q en GNRHR, que debutó con retraso constitucional pero posteriormente se asoció con oligospermia).⁴⁷⁶ Es posible que exista un déficit cuantitativo absoluto o relativo de GnRH pulsátil, o bien el déficit sea cualitativo, especialmente en las mujeres; en ocasiones consiste en anomalías de la amplitud o frecuencia de los pulsos de GnRH o en ambos componentes (fig. 26.38). Las numerosas formas de esta afección aparecen aproximadamente en 1 de cada 4.000 niños, y es de tres a cinco veces menor en las niñas.

Los pacientes con HHA habitualmente tienen una talla normal en los años iniciales o medios de la adolescencia, mientras que los pacientes con RCP presentan por lo general una tasa de crecimiento normal para la edad ósea pero son bajos para la cronológica. A diferencia de los pacientes con RCP, aquellos con hipogonadismo hipogonadótropo no suelen responder a la estimulación con GnRH, ni tienen un perfil de LH pulsátil proporcional a la edad ósea. Aunque las concentraciones séricas de FSH y LH plasmáticas y las gonadotropinas urinarias son bajas, las diferencias son relativas más que absolutas y no son diagnósticas para una persona en concreto.

El hipogonadismo hipogonadótropo puede afectar a la pubertad y reproducción exclusivamente o bien ser una manifestación de un trastorno potencialmente mortal, como un tumor cerebral. Es posible que se deba a un defecto genético o del desarrollo presente al nacer y permanezca oculto hasta la edad teórica de la pubertad, o estar causado por tumores, procesos inflamatorios, lesiones vasculares, radiación o traumatismos del hipotálamo. Del mismo modo, el hipogonadismo hipogonadótropo surge en ocasiones de lesiones o defectos que afectan a la hipófisis directamente. Cuando la GH resulta alterada además de las gonadotropinas, el crecimiento insuficiente se manifiesta por una menor velocidad de crecimiento, especialmente durante el brote de crecimiento puberal esperable, y talla baja.

Hipogonadismo hipogonadótropo aislado

Un defecto que afecte al generador de pulsos de GnRH o los gonadotropos sin una lesión anatómica causa un déficit selectivo de gonadotropinas, produciendo HHA (tablas 26.17 y 26.18).⁴⁷⁷ La pubertad no logra comenzar a los 14 años en los niños y 13 en las niñas, o bien la maduración puberal es incompleta o transitoria. En los niños, el micropene (el pene está formado normalmente pero su longitud estirado es inferior a 2 cm, lo que supone 2,5 DE por debajo de la longitud media en recién nacidos promedio) o los testículos no descendidos o ambos hallazgos son muestras de déficit de testosterona fetal causado por carencia de gonadotropinas. La concentración prepuberal de esteroides sexuales gonadales (testosterona en los niños; estradiol en las niñas) y concentraciones séricas bajas de gonadotropinas o valores en el intervalo normal (es decir, normales en condiciones basales pero no en el estado estimulado) son características. Las concentraciones de esteroides sexuales gonadales y gonadotropinas son bajas, la secreción pulsátil de LH suele estar prácticamente ausente y la respuesta de LH a la administración de GnRH o un agonista de la GnRH es deficiente en la forma grave. Los testículos son pequeños (1-2 ml) y la inhibina B sérica, que sirve para estimar la función de los túbulos seminíferos, es menor que la correspondiente al RCP en los estudios iniciales.⁴⁷⁸

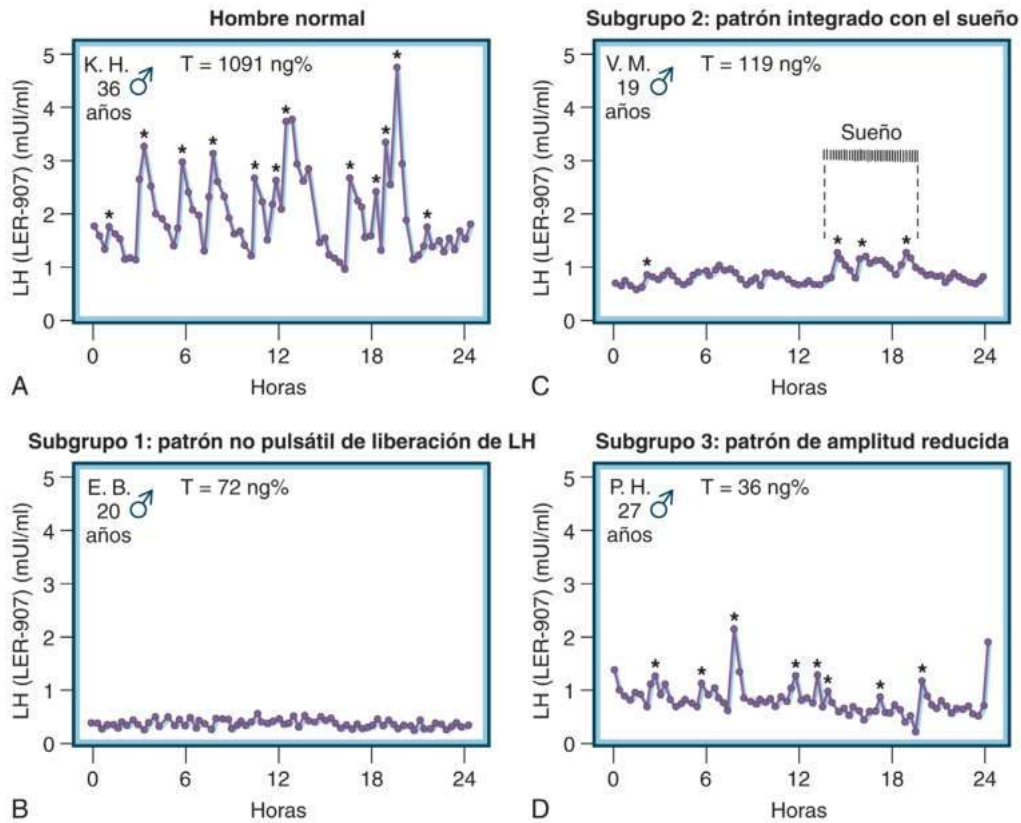
El HHA puede aparecer en familias (cerca del 20-30% de los casos) o esporádicamente. Se ha recopilado una lista creciente de defectos genéticos que provocan hipogonadismo hipogonadótropo.⁴⁷⁹ Algunos patrones de herencia son raros y siguen el esquema mendeliano clásico; otros son oligogenéticos, con lo que se establece una sinergia entre varios defectos de genes comunes para provocar una afección que no podría causar en solitario ninguno de ellos.^{454,480}

La oligogenia es más común en el HHA que en el RCP, y los genes del HHA son más habituales en el HHA que en el RCP, lo que señala la existencia de una arquitectura genética diferente en el HHA que en el RCP.⁴⁵⁶

A diferencia de los tumores del SNC (cuyos pacientes suelen tener déficit de GH y crecimiento insuficiente) y del RCP (en el que los pacientes son bajos para su edad cronológica), la talla es adecuada a la edad en los pacientes con HHA (fig. 26.39). Como las concentraciones de estradiol son demasiado bajas para causar la fusión de las epífisis a la edad normal, se produce un aumento de la envergadura de los brazos respecto a la talla y un cociente reducido entre los segmentos corporales superior e inferior (es decir, proporciones corporales eunucoideas). Si el trastorno no se trata el crecimiento continúa y la talla adulta es elevada.⁴⁸¹⁻⁴⁸³

Notablemente, cerca del 22% de los pacientes afectados con HHA y retraso grave de la pubertad aumentan espontáneamente el tamaño de los testículos y llegan a la pubertad plena.⁴⁸⁴ Cinco hombres que experimentaron una inversión una vez desarrollaron hipogonadismo de nuevo. Por este motivo es esencial el seguimiento a largo plazo.

Síndrome de Kallmann. La anosmia o hiposmia resultante de la agenesia o hipoplasia de los lóbulos o surcos olfatorios se asocia con déficit de GnRH en el síndrome de Kallmann, la forma más frecuente de HHA⁴⁸⁵ (v. tabla 26.18). Esta enfermedad se observó por primera vez en 1856, durante la autopsia de un hombre de 50 años con micropene, testículos pequeños y criptorquídicos, y ausencia



• **Figura 26.38** Varios patrones de secreción pulsátil de hormona luteinizante (LH) que pueden aparecer en el hipogonadismo hipogonadotrópico aislado (**B-D**) comparados con la secreción en un hombre normal (**A**). **A.** Pulsos separados de LH que se producen cada 2 h aproximadamente en un hombre de 36 años normal. **B.** El patrón típico no pulsátil de LH se asocia con la concentración baja de testosterona (T) detectada habitualmente en el hipogonadismo hipogonadotrópico aislado. **C.** El patrón de detención del desarrollo con pulsos nocturnos de escasa amplitud de LH solo es aparente durante el sueño. **D.** El patrón de pulsos de LH de escasa amplitud aparece durante los períodos de sueño y vigilia. Los valores de LH equivalen a unidades internacionales por litro. (Tomado de Spratt DI, Crowley WF. Hypogonadotropic hypogonadism: GnRH therapy. In: Krieger DT, Bardin CW, eds. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, 1985-1986. Toronto, Canada: BC Decker; 1985:155-159.)

TABLA 26.17 Déficit de gonadotropinas aislado

Predominio masculino
Familiar (más frecuente en mujeres) o esporádico (más frecuente en los hombres)
Talla normal para la edad; talla adulta alta sin tratamiento
Proporciones esqueléticas enuocoides
Retraso de la edad ósea
Testículos pequeños, a menudo con criptorquidia: diámetro < 2,5 cm de tamaño prepuberal; el pene puede ser pequeño
Adrenarquia normal
Hay que evaluar una posible hiposmia o anosmia (síndrome de Kallmann)
Es necesario buscar malformaciones asociadas (faciales, del sistema nervioso central, esqueléticas, renales)

de los bulbos olfatorios, pero Kallmann describió un patrón familiar en 1944 (fig. 26.40). La prevalencia es de 1 por cada 10.000 hombres y 1 por cada 40.000 mujeres. Aunque la pérdida de olfato suele correlacionarse con el grado de déficit de GnRH, incluso en la anosmia completa (presente en la forma KAL1 clásica), el déficit de GnRH podría ser parcial (v. «Déficit aislado de hormona luteinizante»).⁴⁸⁶ Como los individuos afectados a menudo no se dan cuenta de la alteración del olfato, son necesarias las pruebas con diluciones graduales de aromas puros para determinar una anosmia

parcial. Los pacientes con síndrome de Kallmann tienen disminución o ausencia de los pulsos nocturnos de gonadotropinas presentes en niños prepuberales normales, o están reducidos, pero los valores diurnos son iguales. Los testículos no descendidos son frecuentes en este y todos los demás tipos de hipogonadismo hipogonadotrópico en los niños.⁴⁸³ La magnitud del déficit de GnRH se correlaciona con el tamaño testicular. Aparece micropene en cerca de la mitad de los varones con síndrome de Kallmann como resultado de la ausencia de las gonadotropinas hipofisarias elevadas característica del feto normal a mitad de gestación (fig. 26.41).

Otros defectos asociados no siempre presentes son labio leporino, paladar hendido, fusión facial imperfecta, trastorno epiléptico, metacarpianos cortos, pie cavo, hipoacusia neurosensorial (detectada rara vez en la forma ligada al cromosoma X), ataxia cerebelosa y nistagmo, anomalías motoras oculares, aplasia o displasia renal unilateral o excepcionalmente bilateral, y movimientos en espejo de las extremidades superiores (sincinesia bimanual), limitados a la forma ligada al cromosoma X (v. tabla 26.18).

KALI. En el síndrome clásico KAL1 ligado al cromosoma X, las neuronas secretoras de GnRH fetales no migran desde la placoda olfatoria al hipotálamo basal medial, donde normalmente constituyen el generador de pulsos de GnRH, sino que terminan en un ovillo alrededor de la placa cribiforme y en las capas durales adyacentes a las meninges por debajo del prosencéfalo.³⁷² En la RM se aprecian bulbos olfatorios anómalos o ausentes o pliegues, con otros cambios en la morfometría encefálica resultantes.⁴⁸⁷ Los cortes frontales y

TABLA 26.18 Características del síndrome de Kallmann**Clínicas**

Déficit de GnRH: retraso o ausencia de la pubertad
 Anosmia o hiposmia
 En la etapa de lactante: micropene; criptorquidia
 Talla y crecimiento normales en la infancia
 Adrenarquia normal
 Proporciones eunucoides
 Defectos de la línea media asociados (p. ej., labio leporino, paladar hendido, anomalías craneales de la línea media)
 RM: aplasia o hipoplasia de los bulbos y/o surcos olfatorios

Prevalencia

Aproximadamente, 1/7.500 hombres, 1/50.000 mujeres; 10% de la prevalencia del síndrome de Klinefelter

Herencia

Casos esporádicos y familiares; heterogeneidad genética
 Ligado al cromosoma X
 Recesivo ligado al cromosoma X (Kallman et al.)
 Deleción en el cromosoma X: Xp22.3 (Meitinger et al.)
 Autosómico
 Dominante (limitación de sexo) (Santen y Paulsen; Merriam et al.)
 Recesivo (White et al.)

Anatomía

Defectos de campo del desarrollo
 Aplasia o hipoplasia de bulbos y surcos olfatorios
 Detención de la migración de las neuronas secretoras de GnRH desde la placoda olfatoria hasta el hipotálamo basal medial

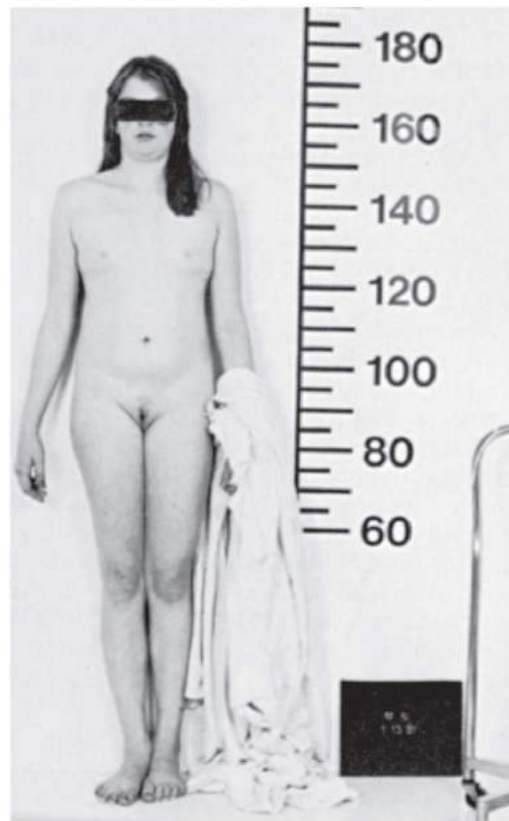
GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; RM, resonancia magnética.

Datos tomados de Kallmann F, Schonfeld WA, Barrera SW. Genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic.* 1944;48:203–236; Meitinger T, Heye B, Petit C, et al. Definitive localization of X-linked Kallmann's syndrome (hypogonadotropic hypogonadism and anosmia) to Xp22.3: close linkage to the hypervariable repeat sequence CRI-S232. *Am J Hum Genet.* 1990;47:664–669; Merriam GR, Beitins IZ, Bode HH. Father-to-son transmission of hypogonadism with anosmia: Kallmann's syndrome. *Am J Dis Child.* 1977;131:1216–1219; Santen RJ, Paulsen CA. Hypogonadotropic eunuchoidism. I. Clinical study of the mode of inheritance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;36:47–54; White BJ, Rogal AD, Brown KS, et al. The syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism: a genetic study of 18 new families and a review. *Am J Med Genet.* 1983;15:417–435.

axiales de la RM craneal de los bulbos y surcos olfatorios, unilateral o bilateralmente, reflejan este defecto en cerca del 90% de los casos y pueden indicar el diagnóstico, especialmente en lactantes y niños prepuberales afectados (fig. 26.42).

En el síndrome de Kallmann cada vez se implican más genes, desde el gen clásico *ANOSMI* (anteriormente *KALI*) en la forma ligada al cromosoma X descrita en primer lugar, pero solo en el 30% de los pacientes es posible demostrar un defecto génico identificable. Actualmente se reconoce otra herencia digénica y oligogénica, que podría explicar la heterogeneidad genética del síndrome y los distintos fenotipos detectados en una misma familia, es decir, el 10–20% de los casos de HHA se explican por herencia oligogénica. Hace poco tiempo se han encontrado mutaciones en genes «sin expresión» con el factor de crecimiento fibroblástico 8 en el HHA y síndrome de Kallmann (*FGF17*, *IL17RD*, *DUSP6*, *SPRY4* y *FLRT3*), lo que respalda la naturaleza oligogénica del trastorno.⁴⁸⁸

Se han descrito distintas deleciones y mutaciones del gen *ANOSMI*, como deleciones grandes y pequeñas (exón), mutaciones puntuales y varias mutaciones sin sentido causantes de desplazamientos del marco de lectura y codones de fin prematuro. Las mutaciones de *ANOSMI* son más prevalentes en los pacientes japoneses que en los blancos, y pueden asociarse con olfato normal.⁴⁸⁹ El defecto en



• **Figura 26.39** Mujer de 18 años y 8 meses con déficit de gonadotropinas aislado (infantilismo sexual y amenorrea primaria). Talla: 173 cm (+1 DE [desviación estándar]), peso: 66,5 kg (+1 DE), edad esquelética: 13 años. La adrenarquia con desarrollo del vello púbico se produjo a los 13,5 años. En el momento de la fotografía, el vello púbico correspondía al estadio 3, y había un discreto desarrollo de mamas y pezones debido a un tratamiento anterior breve con estrógenos. Se observaban labios menores y mayores inmaduros, y no se apreció efecto de los estrógenos sobre la mucosa vaginal. Los resultados de las pruebas de olfato eran normales. La concentración plasmática de hormona luteinizante (LH) (LER-960) pasó de 0,5 a 1,8 ng/ml tras la administración de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), lo que constituye una respuesta prepuberal. El estradiol sérico era indetectable. La concentración de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) era de 92 µg/dl (apropiada para un estadio 2 del vello púbico). Obsérvese la discrepancia entre adrenarquia y gonadarquia. Para consultar la conversión a unidades del SI véanse las figuras 26.19 y 26.20. (Tomado de Styne DM, Grumbach MM. Puberty in the male and female: its physiology and disorders. In: Yen SCC, Jaffe RB, eds. *Reproductive Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1986:313–384.)

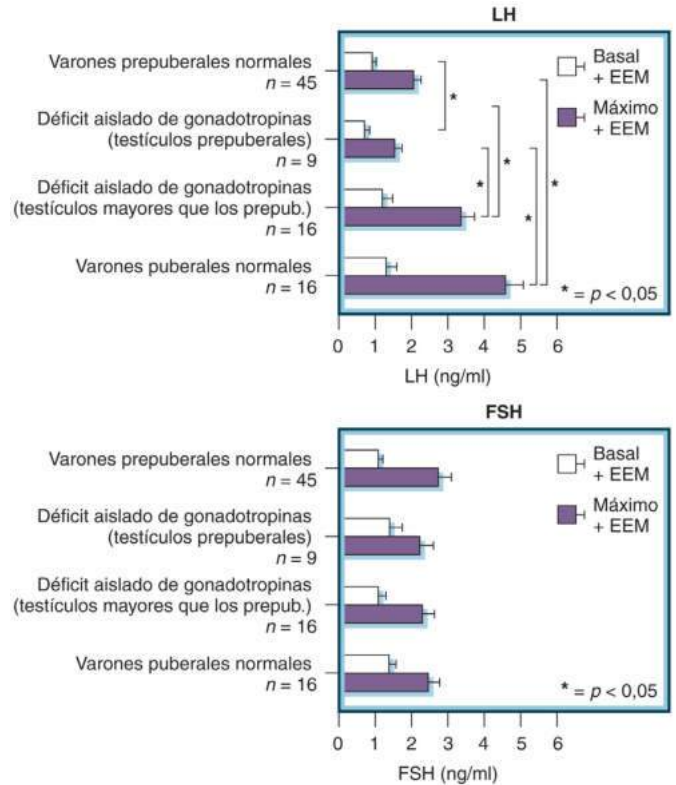
unos pocos pacientes sin mutaciones de *ANOSMI* pero con herencia ligada al cromosoma X tal vez esté localizado en la región promotora del gen *ANOSMI*. En un síndrome génico contiguo se produce síndrome de Kallmann asociado a ictiosis ligada al cromosoma X causada por déficit de esteroide sulfatasa, retraso mental y condrodisplasia punteada. Solo el 14% de los casos familiares y el 11% de los esporádicos tiene mutaciones del gen *ANOSMI* en el cromosoma X, pero estos pacientes tienen más probabilidades de presentar ausencia total de pulsos secretores de gonadotropinas y nula migración de neuronas GnRH al hipotálamo.⁴⁹⁰ El hipogonadismo hipogonadótropo casi nunca está causado por una mutación del gen *ANOSMI* en las mujeres.

KAL2. La forma autosómica dominante se conoce como síndrome de Kallmann de tipo 2 (KAL2) y el gen asociado es el gen del receptor 1 del factor de crecimiento fibroblástico, *FGFR1* (previamente *KAL2*) que se localiza en 8p11.2-p11.1, y su ligando FGF8. Las mutaciones



• **Figura 26.40** Varón de 15 años y 10 meses con déficit de gonadotropinas aislado y anosmia (síndrome de Kallmann). Los testículos no habían descendido, pero tras la administración de 10.000 U de gonadotropina coriónica humana (hCG) los testículos descendieron y eran palpables en el escroto. Su talla era de 163,9 cm (+1,5 DE [desviaciones estándar]); el cociente entre la parte superior e inferior del organismo era de 0,86, eunucoide. El pene medía 6,3 × 1,8 cm, y los testículos, 1,2 × 0,8 cm. La concentración plasmática de hormona luteinizante (LH) era inferior a 0,3 ng/ml; la de hormona estimulante del folículo (FSH), 1,2 ng/ml, y la de testosterona, 16 ng/ml. Tras la administración de 100 µg de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la concentración plasmática de LH (LER-960) fue 0,7 ng/ml, y la de FSH (LER-869), 2,4 ng/ml. Para consultar la conversión a unidades del SI véanse las figuras 26.19 y 26.20. (Tomado de Styne DM, Grumbach MM. Puberty in the male and female: its physiology and disorders. In: Yen SCC, Jaffe RB, eds. *Reproductive Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1986:313–384.)

resultan en el síndrome de Kallmann autosómico dominante, hipogonadismo hipogonadotrópico normosómico autosómico dominante, o retraso de la pubertad. La evaluación de FGF8 en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático revelaron mutaciones de inactivación de FGF17, IL17RD, DUSP6, SPR-Y4 y FL-RT3.⁴⁸⁸ En un paciente con síndrome de Kallmann se observó una terminación prematura de FGFR1 que dio como resultado un receptor soluble con efecto negativo dominante, que produjo FGFR1 truncado sin los dominios transmembrana e intracelular.⁴⁹¹ La administración intracerebral de anticuerpos anti-FGFR1 provoca pérdida de peso en roedores; FGF21, que es secretado por el hígado bajo los efectos estimuladores de β-klotho (KLB), un correceptor obligado que actúa como mediador en la señalización de FGF21, también interviene en el metabolismo nutricional. Aunque hasta la fecha no existen informes de mutaciones de FGF21 que provoquen hipogonadismo, las mutaciones en KLB degradan la señalización de FGF21 y conducen a déficit de GnRH con



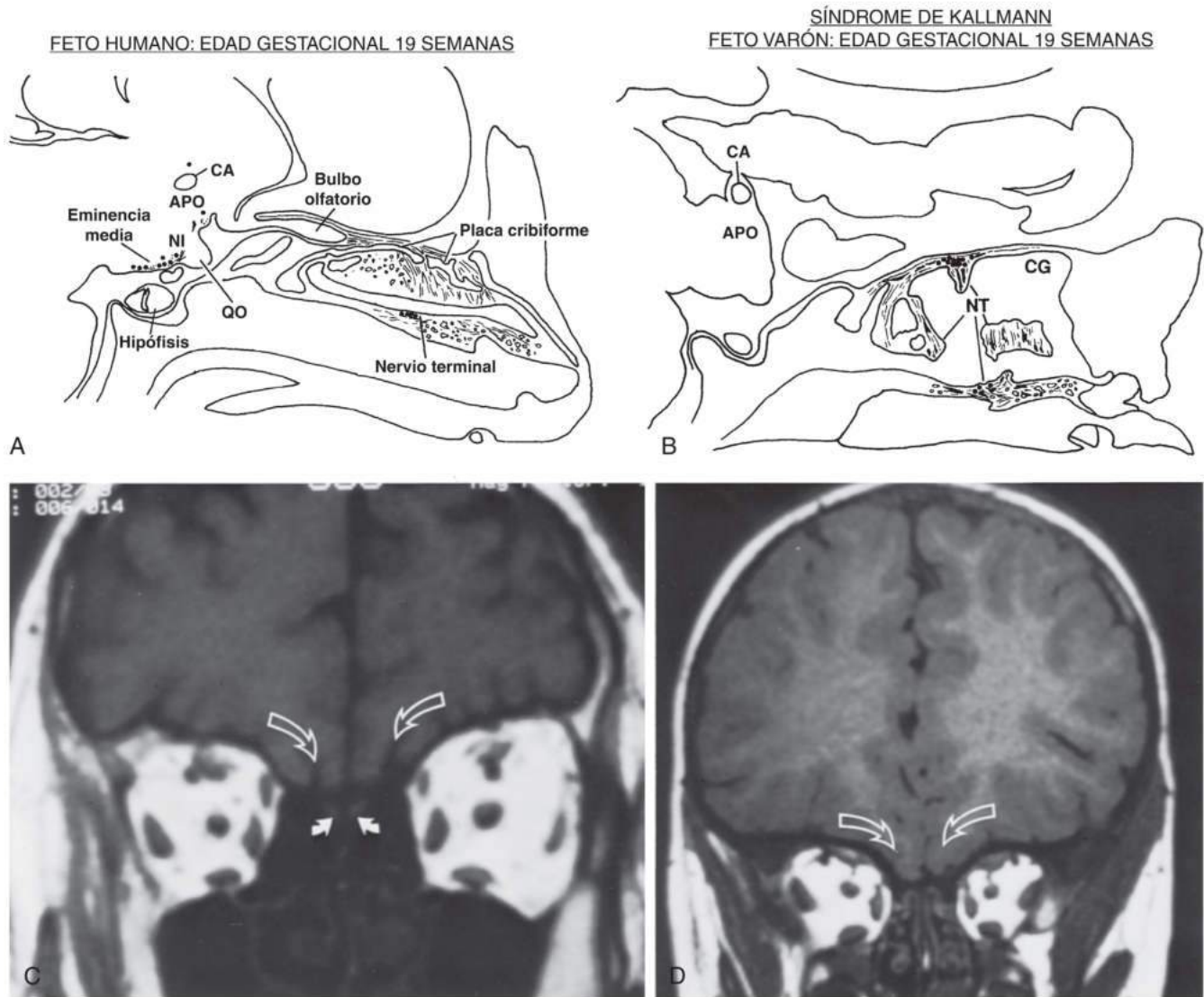
• **Figura 26.41** Respuestas de la hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH) en suero a la administración de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en 25 hombres con déficit de gonadotropinas aislado con o sin anosmia, divididos según si el volumen de los testículos era prepuberal o superior a 2,5 cm³. El volumen testicular en aquellos cuyos testículos ocupaban más de 2,5 cm³ alcanzaba incluso los 4 cm³. Se muestran las concentraciones de gonadotropinas basales y estimuladas por GnRH tras la inyección intravenosa de 100 µg de GnRH (valor máximo; $p < 0,05$). Para consultar la conversión a unidades del SI véase la figura 26.16. EEM, error estándar de la media. (Tomado de Van Dop C, Burstein S, Conte FA, et al. Isolated gonadotropin deficiency in boys: clinical characteristics and growth. *J Pediatr*. 1987;111:684–692.)

grados diversos de gravedad.⁴⁹² Dado que los genes KLB y FGF21 se expresan en las neuronas de GnRH, pueden proporcionar un medio por el cual las neuronas de GnRH son capaces de detectar el estado nutricional y de determinar si es apropiado para permitir que progrese o se interrumpa la reproducción.⁴⁹³

KAL2 se asocia con retraso en el desarrollo, atresia de coanas, talla baja, defectos cardíacos congénitos e hipoacusia neurosensorial, y sus presentaciones son más variadas que las de KAL1.

La mutación con pérdida de función del gen *FGFR1* interfiere en la migración de las células olfatorias al bulbo olfatorio. La anosmia 1, una proteína neuronal, podría actuar a través de *FGFR1* para producir las señales de FGF. ANOSM1 se escapa parcialmente de la inactivación en las mujeres, y se ha propuesto que en las afectadas podría producirse suficiente ANOSM1, a pesar de la insuficiencia haploide de *FGFR1*, para mantener una señalización correcta de FGF y permitir la función olfatoria y la migración de las neuronas GnRH. A una familia extensa de síndrome de Kallmann pertenecían cuatro mujeres con mutaciones de *FGFR1* que transmitieron a sus hijos varones, aunque la reproducción y el olfato eran normales en las madres.⁴⁹⁴

Aunque las mutaciones con ganancia de función del gen *FGFR1* se asocian con craneosinostosis, una mutación con pérdida de función no conlleva falta de fusión de las suturas craneales. Se ha descrito una familia con una mutación de *FGFR1* (Arg622X) en el dominio tirosina



• **Figura 26.42** Comparación del encéfalo y las cavidades nasales de un feto varón normal de 19 semanas (**A**) y los de otro de una edad similar con síndrome de Kallmann causado por una delección del cromosoma X en Xp22.3 (**B**). En el encéfalo fetal normal, las neuronas secretoras de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (*puntos negros*) están localizadas en el área hipotalámica, incluidos el hipotálamo medial basal, el área hipotalámica anterior y, relevante en el hamartoma hipotalámico como generador ectópico de pulsos de GnRH, las áreas premamilares y retromamilares. Hay un pequeño grupo de neuronas GnRH entre las fibras del nervio terminal en el suelo del tabique nasal. En el feto varón con síndrome de Kallmann no se detectaron neuronas GnRH en la región hipotalámica, incluidos hipotálamo basal, eminencia media y área preóptica. Las células GnRH no logran migrar y pasar al encéfalo desde su origen en la nariz; estas células terminan en un ovillo por debajo del prosencéfalo en la superficie dorsal de la placa cribiforme y en la cavidad nasal. APO, área preóptica; CA, comisura anterior; CG, crista galli; NI, núcleo infundibular; NT, nervio terminal; QO, quiasma óptico. **C** y **D** muestran imágenes de resonancia magnética del encéfalo (corte frontal en T1). **C**. Surcos olfatorios (*flechas transparentes*) y bulbos olfatorios (*flechas rellenas*) normales en un varón de 15 años. **D**. Ausencia de surcos olfatorios (*flechas transparentes*) y bulbos en un varón de 17 años con infantilismo sexual y anosmia debidos al síndrome de Kallmann.

cinasa, en la que parte de las manifestaciones eran temporales; la madre del probando tuvo retraso de la pubertad, y la abuela materna, anosmia, mientras que el probando con KAL2 presentaba concentraciones de LH, producción de testosterona y espermatogonia normales tras un tratamiento anterior con testosterona.⁴⁹⁵

Los estudios con ratones pusieron de manifiesto que la aparición precoz de neuronas GnRH de la placoda olfatoria embrionaria requiere señales de FGF8 como ligando mediadas a través de *FGFR1*.⁴⁹⁶ Cerca del 30% de las mutaciones con pérdida de

función de FGF8/*FGFR1* se asocian con paladar hendido, mientras que las de *FGFR1* rara vez provocan anomalías cartilaginosas en nariz, orejas o dedos.⁴⁹⁶ Una familia inusual con un probando que tenía anomalías graves en las orejas, hipoplasia mandibular, distrofia torácica y otros hallazgos no habituales se asociaba con una mutación Arg622 en el gen *FGFR1*; está indicado estudiar un posible hipogonadismo en presencia de esas anomalías faciales.⁴⁹⁷ La prevalencia de mutaciones de *FGFR1* en la población japonesa es igual a la prevalencia en los blancos. Aunque la aplasia renal es

característica de las mutaciones de ANOSM1 y el paladar hendido y la agenesia dental lo son de las mutaciones de *FGFR1* en *KAL2*, estos hallazgos pueden producirse en pacientes con síndrome de Kallmann sin mutaciones de ANOSM1 ni *FGFR1*.⁴⁸⁹

KAL3. Una herencia autosómica recesiva aparente caracteriza a otras familias con síndrome de Kallmann de tipo 3 (KAL3), cuyo gen afectado es *PROKR2*. Aparece agenesia renal unilateral, hipotelorismo, labio leporino y paladar hendido, y un defecto de la fusión craneal en la línea media. Se ha descrito displasia fibrosa, trastornos del sueño, obesidad grave, sincinesia y epilepsia en pacientes con mutaciones de *PROK2* o *PROKR2*; en un estudio, el 3% de los pacientes con HHA estaban afectados. Los ratones modificados carentes del gen *PROK2* (anteriormente denominado KAL4), que codifica la procinetina 2, un péptido de 81 aminoácidos que ejerce su señal a través del producto acoplado a la proteína G del gen *PROKR2* (llamado anteriormente KAL3), tenían un desarrollo defectuoso de los bulbos olfatorios y ausencia de migración de las neuronas GnRH.⁴⁹⁸ Este modelo condujo a la demostración de mutaciones con pérdida de función de *PROKR2* o *PROK2* en el 9% de los pacientes con síndrome de Kallmann,⁴⁹⁹ heterocigóticas en su mayoría, aunque también se describieron mutaciones homocigóticas y heterocigóticas compuestas. Algunas familias parecen seguir un patrón autosómico dominante.

Otras formas del síndrome de Kallmann. El equivalente humano del gen del factor GnRH embrionario nasal del ratón (*Nelf*) es *NELF*; en pacientes con HHA y en el síndrome de Kallmann se ha encontrado una mutación de este gen.⁵⁰⁰

En el síndrome de Kallmann también se han identificado una mutación en el dominio de unión del gen del correceptor de membrana neuropilina 1 (*SEMA3A*) con un patrón autosómico dominante.⁵⁰¹ Esta mutación se encontró en algunos pacientes que ya tenían mutaciones en otros genes del síndrome de Kallmann, lo que respalda asimismo la naturaleza oligogénica del trastorno. La semaforina 3E (*SEMA3E*) es una proteína que interviene en el crecimiento axónico, y se encontró con mutaciones de sentido erróneo en dos hermanos con síndrome de Kallmann.⁵⁰²

Cerca del 30% de los pacientes con síndrome de Kallmann tienen hipoacusia; de estos aproximadamente el 38% presenta mutaciones heterogéneas del gen *SOX10*.⁵⁰³ También se puede encontrar sordera en el síndrome CHARGE (descrito más adelante), pero en ausencia de otros hallazgos de dicho síndrome está indicado buscar una mutación en *SOX10*.

En pacientes y familias con HHA y síndrome de Kallmann se han detectado asimismo mutaciones en la heparina sulfato 6-*O*-sulfotransferasa 1 (*HS6ST1*).^{504,505} Esta anomalía presenta patrones de herencia complejos, ya que los pacientes también pueden tener mutaciones de *FGF1* y *NELF*. Así pues, es posible que las mutaciones de *HS6ST1* no sean suficientes para causar la enfermedad pero sumen a esta.

Recientemente, el síndrome de Kallmann ha sido relacionado con mutaciones de *HESX1* (detectadas en la displasia septoóptica, descrita más adelante)⁵⁰⁶ y *FEZF1*.⁵⁰⁷

El hipogonadismo hipogonadótropo congénito puede asociarse con otras muchas características clínicas que no afectan al aparato reproductor. El síndrome CHARGE se caracteriza por coloboma o microftalmia, estenosis o atresia de coanas, defectos en el oído medio e interno, diversos defectos en los pares craneales (lo que incluye anosmia o hiposmia [con posible ausencia de los bulbos olfatorios]) y HHA. En los casos familiares autosómicos dominantes se encontraron mutaciones causales en *CHD7*, que codifica un factor remodelador de la cromatina, que en un pequeño porcentaje de los casos se detectaron en pacientes con síndrome de Kallmann y en algunos con HHA debido a mutaciones con pérdida de función aparente. El hipogonadismo hipogonadótropo puede ser más frecuente si existe sordera e hipoplasia de los conductos semicirculares.⁵⁰⁸

Los pacientes con polineuropatía sensitivomotora desmielinizante, retraso del desarrollo e hipoglucemia grave inicialmente, con posterior diabetes mellitus insulino dependiente no autoinmunitaria, tenían mutaciones en *DMXL2*, que codifica la rabconectina 3 α .⁵⁰⁹

Se han documentado casos de síndrome de Kallmann en pacientes con mutaciones heterocigóticas en el gen *WDR11*, que está implicado en el desarrollo de las neuronas olfativas.^{502,510}

La proteína CCDC141 se expresa en las neuronas de GnRH, y en las mutaciones activadoras condujo a hipogonadismo hipogonadótropo osmótico normal.⁵¹¹ Se encontraron mutaciones en *FEZF1* en dos familias con síndrome de Kallmann.⁵⁰⁷ Este gen promueve la expresión de una proteasa, que permite que las neuronas de los receptores olfativos entren en el encéfalo junto con las neuronas de GnRH.

Las mutaciones en *SMC-HD1* llevaron a la ausencia del olfato en 41 personas, la mayor parte de las cuales presentaban hipogonadismo junto con anosmia.⁵¹²

El síndrome de Gordon Holmes se presenta con hipogonadismo hipogonadótropo congénito, normosmia y atrofia/ataxia cerebelosa; este síndrome está asociado con mutaciones en los genes *OTUD4*, *RNF216* y *PNPLA6*.⁵¹³

Las distintas formas del síndrome de Kallmann resultan de mutaciones heterogéneas en las que puede variar el fenotipo. Por ejemplo, un hombre de 20 años con el cuadro completo del síndrome de Kallmann tenía un hermano gemelo idéntico (demostrado por la huella genética) con anosmia pero con fenotipo adulto normal y concentraciones plasmáticas de testosterona y gonadotropinas asimismo normales.

Otros defectos propuestos que podrían interferir en la migración de las neuronas GnRH son mutaciones en los genes de las moléculas de adhesión de células nerviosas (NCAM) y proteínas relacionadas, como tenascina, laminina y fosfacano. Es posible que también estén implicados varios glucoconjugados.

Otras formas de hipogonadismo hipogonadótropo aislado. Solo cerca del 15% de los pacientes hipogonadótropos normosómicos tiene un defecto genético definible. La combinación de estudios genéticos humanos y modelos de ratones ha llevado al descubrimiento de muchos genes implicados en la regulación de las gonadotropinas.⁵¹⁴ La herencia del hipogonadismo hipogonadótropo (tabla 26.19) sin las demás características del síndrome de Kallmann podría encontrarse en trastornos autosómicos dominantes (locus génico 19p13.3, 9q34.3), autosómicos recesivos (8p21-p11.2) o recesivos ligados al cromosoma X (Xp21).^{515,516} Están descritos hombres con ataxia cerebelosa y producción de gonadotropinas deficiente en familias con herencia ligada al cromosoma X (posiblemente una variante del síndrome de Kallmann) y es posible que el hipogonadismo hipogonadótropo se asocie con los síndromes de lentigos múltiples y nevos de células basales.

Mutaciones en el gen de la hormona liberadora de gonadotropina. El gen de GnRH (*GNRH1*) parecería un candidato probable a la causa del hipogonadismo hipogonadótropo, pero aunque hace años se identificaron mutaciones en el gen del receptor de GnRH (*GNRHR*), hasta 2009 no se demostraron en el gen *GNRH1*. En el ratón se había descrito una forma autosómica recesiva (*hyg/hyg*) en la que hay una delección de parte del gen de GnRH. Parece existir una migración normal de las neuronas GnRH al hipotálamo basal medial, según la información del modelo en ratones.⁵¹⁷

La mutación de *GNRH1* es un trastorno absolutamente excepcional con una prevalencia inferior al 1% en poblaciones aisladas y probablemente mucho menor en la población general. En dos hermanos adolescentes, chico y chica, con HHA normosómico, se encontró una mutación homocigótica con desplazamiento del marco de lectura en *GNRH1*, caracterizada por la inserción de una adenina en la posición de nucleótido 18 (c.18-19insA) en la secuencia que codifica la región N-terminal de la proteína contenedora del péptido

TABLA 26.19 Bases moleculares de los trastornos del desarrollo asociados a hipogonadismo hipogonadotrópico

Gen	Fenotipo	Fenotipo complejo
HIPOGONADISMO HIPOGONADÓTROPO AISLADO		
Síndrome de Kallmann o HHI normosómico (con el mismo gen mutado)		
<i>KAL1</i> (Xp22.3)	Síndrome de Kallmann ligado al cromosoma X	Anosmia/hiposmia, agenesia renal, discinesia
<i>FGFR1</i> (<i>KAL2</i>) (8p11.2)	Síndrome de Kallmann autosómico dominante (± recesivo)	Anosmia/hiposmia, labio leporino/paladar hendido
<i>FGF8</i> (ligando de <i>FGFR1</i>) (10q25)		
<i>NELF</i> (9p34.3)	Síndrome de Kallmann autosómico dominante (¿?)	
<i>PROK2</i> (3p21.1)	Síndrome de Kallmann autosómico recesivo	
<i>PROKR2</i> ^a (20p12.3)		
<i>CHD7</i> (8p12.1)	Autosómico dominante (algunos)	Síndrome CHARGE, incluye hiposmia
Hipogonadismo hipogonadotrópico aislado normosómico		
<i>GNRH1</i> (8p21-11.2)	Autosómico recesivo	
<i>GNRHR</i> ^a (4q13.2-3)	Autosómico recesivo (± dominante)	
<i>GPR54</i> ^a (19p13.3)	Autosómico recesivo	
<i>SNRPN</i>		Síndrome de Prader-Willi
Ausencia de función de la región 15q11-q13 paterna o disomía uniparental materna		Obesidad
<i>LEP</i> (7q31.3)	Autosómico recesivo	Obesidad
<i>LEPR</i> (1p31)	Autosómico recesivo	Obesidad
<i>NROB1</i> (<i>DAX1</i>) (X21.3-21.2)	Recesivo ligado al cromosoma X	Hipoplasia suprarrenal
<i>TAC3</i> (12q13-12)	Autosómico recesivo	
<i>TACR3</i> (4q25)	Autosómico recesivo	
Déficits de múltiples hormonas hipofisarias		
<i>PROP1</i> (<i>POU1F1</i>)	Autosómico recesivo GH, PRL, TSH y LH/FSH (con menos frecuencia, déficit de ACTH de inicio tardío)	
<i>HESX1</i> (<i>RPX</i>)	Autosómico recesivo; y mutaciones heterocigóticas	Displasia septoóptica
	Múltiples carencias hipofisarias, incluida diabetes insípida, pero no es frecuente el déficit de LH/FSH	
<i>LHX3</i>	Autosómico recesivo GH, PRL, TSH, FSH/LH	Columna cervical rígida
<i>PHF6</i>	Ligado al cromosoma X; GH, TSH, ACTH, LH/FSH	Síndrome de Börjeson-Forsman-Lehmann: retraso mental; rasgos faciales toscos

^aReceptor acoplado a proteína G.

ACTH, corticotropina; *CHD7*, factor remodelador de la cromatina; *DAX1*, gen 1 de la región crítica de la hiperplasia suprarrenal congénita con inversión de sexo sensible a la dosis en el cromosoma X; *FGF*, factor de crecimiento fibroblástico; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *GH*, hormona del crecimiento; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *GPR54*, receptor 54 de kisspeptina acoplado a la proteína G; *HESX1*, gen *homeobox* expresado en las células ES; *HHI*, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático; *LEP*, leptina; *LH*, hormona luteinizante; *LHX3*, gen 3 *homeobox* lim; *NELF*, factor liberador de hormona luteinizante embrionaria nasal; *NROB1*, familia 0 de receptores nucleares, grupo B, miembro 1; *PHF6*, gen de dedo similar al homeodominio vegetal; *PRL*, prolactina; *PROK2*, prokinetina 2; *PROP1*, profeta de Pit-1; *R*, receptor; *SNRPN*, polipéptido SmN ribonucleoproteína nuclear pequeño; *TAC3*, neurocinina 3; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides.

Modificado de Semple RK, Topaloglu AK. The recent genetics of hypogonadotrophic hypogonadism—novel insights and new questions. *Clin Endocrinol*. 2010;72(4):427–435. Véase el texto para más detalles.

señal precursora de GnRH (prepro-GnRH).⁵¹⁸ Cuando se expresaba *in vitro*, el péptido mutado no demostraba GnRH inmunorreactiva. Solo 1 paciente de 310 con HHA normosómico congénito grave (con micropene, criptorquidia bilateral y ausencia de pubertad) tenía una mutación homocigótica con desplazamiento del marco de lectura que se predice que interrumpiría los tres aminoácidos C-terminales del

decapéptido de GnRH y produciría un codón de fin prematuro.⁵¹⁷ De cuatro pacientes con HHA, uno tenía una mutación de sentido erróneo no sinónimo en el octavo aminoácido del decapéptido de GnRH; otro presentaba una mutación sin sentido que causa el fin prematuro en el péptido asociado a GnRH (GAP), situado en dirección C-terminal al decapéptido de GnRH dentro del precursor de

GnRH; y los dos restantes tenían variantes de la secuencia que causan sustituciones por aminoácidos no sinónimos en el péptido señal y péptido asociado a GnRH.

Mutaciones del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina. Las mutaciones del gen que codifica el receptor de GnRH de tipo 1 (*GNRHR*, localizado en 4q21.2) que afectan a los siete fragmentos transmembrana acoplados a proteína G producían distintos grados de hipogonadismo hipogonadotrofo familiar y esporádico con normosomía. Se encuentra una mutación de *GNRHR* en cerca del 40-50% de los casos de HHA normosómico familiar autosómico recesivo, y en torno al 17% de los casos esporádicos de HHA normosómico.

Se descubrió que las mutaciones en el hipogonadismo hipergonadotrofo con sustituciones de aminoácidos en el dominio N-terminal extracelular (Thr32Ile), el segundo bucle extracelular (Cys200Tyr), el tercer bucle extracelular (Leu266Arg) y la sexta hélice transmembrana (Cys279Tyr) afectaban a la unión de GnRH específica.^{519,520} Excepto en el caso de Thr32Ile, no había una acumulación significativa de inositol fosfato tras la estimulación con GnRH, lo que demuestra la pérdida de función aunque se lograra la unión. Sin embargo, una dosis aumentada de GnRH permitía la estimulación de la subunidad de gonadotropinas y promotores de GnRH y la capacidad de activar parcialmente la cinasa 1 extracelular regulada por la señal y estimular la actividad luciferasa del elemento de respuesta a AMPc (CRE). Una dosis mayor de GnRH causaba que en la mutación Cys200Tyr estimulara la subunidad de gonadotropinas y actividad promotora de GnRH porque esta mutación reduce la expresión del receptor en la superficie celular.

Otra mutación en el gen del receptor de GnRH (*GNRHR*) humano de una secuencia altamente conservada situada en la segunda hélice transmembrana altera el acoplamiento del efector de *GNRHR* debido a la pérdida de expresión de superficie del receptor y provoca una manifestación de HHA grave.⁵²¹

Ciertos defectos del receptor de GnRH podrían ser rescatados por fármacos que atraviesen la membrana y sirvan de plantilla de plegamiento (las chaperoninas), que rescatan los defectos estructurales causados por las mutaciones y permiten que tenga lugar la función (es decir, unión al ligando y restablecimiento del acoplamiento entre receptor y efector).⁵²² Es posible que esta estrategia permita un enfoque terapéutico de los trastornos causados por esta y otras mutaciones de receptores que resulten en plegamiento erróneo de las proteínas.

La presentación clínica de los pacientes con mutaciones en el receptor de GnRH es heterogénea, y la alteración de la transmisión de la señal, altamente variable (p. ej., características graves de HHA, infantilismo sexual, pubertad muy retrasada con reversión en la edad adulta, hipogonadismo relativamente leve más infertilidad), incluso en la misma familia ampliada, y especialmente en pacientes con mutaciones heterocigóticas compuestas. Por ejemplo, dos mujeres con una historia puberal normal y amenorrea hipotalámica tenían mutaciones en el gen *GNRHR*,⁵²³ mientras que la otra presentaba mutaciones en los genes *FGFR1*, *PROKR2* y *ANOSM1*. Cuando la mutación es homocigótica el fenotipo está relacionado con el número de mutaciones. Sin embargo, si es monoalélica no hay relación, lo que indica que otros genes interaccionan con la mutación de un solo alelo de *GNRHI*.⁵²⁴ Se encontraron mutaciones bialélicas en *GNRHR* en dos chicas (heterocigótica compuesta c.317A > G p.[Gln106Arg] y c.924_926delCTT p.[Phe309-Del] y homocigótica c.785G > A p.[Arg262Gln]) con desarrollo puberal incompleto o amenorrea secundaria, y dos gemelos con desarrollo puberal incompleto eran heterocigóticos compuestos para mutaciones de *GNRHR* c.317A > G p.(Gln106Arg) y c.785G > A p.(Arg262Gln).⁵²⁵ Con el número creciente de mutaciones del receptor de GnRH encontradas en HHA normosómica parcial y reversible, se ha propuesto este gen como el

primero que ha de evaluarse en estos casos.⁵²⁶ En todos los tipos de carencias congénitas de gonadotropinas, los varones probablemente manifestarán micropene (longitud del pene < 2 cm al nacer y en la lactancia) debido a la ausencia de estimulación por las gonadotropinas fetales producidas en los testículos fetales durante la segunda mitad de la gestación. Los niños con déficit congénito de GH tienen micropene incluso con una función de gonadotropinas normales. Como el tratamiento con testosterona resulta eficaz para aumentar el tamaño del pene (v. más adelante), no está indicada la inversión del sexo en estos casos de micropene.⁵²⁷

Mutaciones del eje KISS1/KISS1R. El eje KISS1/KISS1R participa en la mayor amplitud de las señales de GnRH en la pubertad. Las mutaciones de este eje son infrecuentes pero instructivas. De 30 individuos normosómicos con hipogonadismo hipogonadotrofo evaluados, una persona tenía dos mutaciones de sentido erróneo en KISS1R (Cys223Arg en la quinta hélice transmembrana y Arg297Leu en el tercer bucle extracelular); la primera era inactiva, y la última se manifestaba por una capacidad de señalización ligeramente reducida.⁵²⁸ Se encontraron deleciones homocigóticas de 155 nucleótidos en el gen *KISS1R* que comprendían el lugar aceptor de procesamiento alternativo de la unión intrón 4-exón 5 y parte del exón 5 en todos los miembros de la familia afectados con HHA,⁵²⁹ pero los familiares no afectados no tenían deleciones o solo un alelo mutado. Otra familia presentaba una mutación Leu48Ser en el segundo bucle intracelular (BI2) de KISS1R, y una tercera tenía dos mutaciones distintas en el gen,³⁵² Arg331Xaa y Xaa399Arg. El último paciente mostró una secreción reducida de GnRH y menor respuesta a la administración de GnRH. Una línea de ratones transfectados con el gen afectado presentaba hipogonadismo hipogonadotrofo con menos GnRH en el hipotálamo, pero respondían a la administración de GnRH o gonadotropinas. La estimulación con agonistas podría estabilizar la región de intercambio II de Gα para promover su apertura con el fin de facilitar el intercambio de difosfato de guanosina (GDP) y trifosfato de guanosina (GTP).⁵³⁰ La mutación Leu148Ser no afecta a la expresión, propiedades de unión al ligando ni red de interacción con proteínas de KISS1R, pero las distintas respuestas funcionales de KISS1R están muy inhibidas.

Hipoplasia suprarrenal congénita ligada al cromosoma X e hipogonadismo hipogonadotrofo. Una deleción o mutación infrecuente en el gen de la hipoplasia suprarrenal congénita con inversión de sexo sensible a la dosis (DSS) situado en el gen 1 del cromosoma X (*NROB1*, previamente llamado *DAX1*; locus génico Xp21.3-p21.2) conduce a un trastorno recesivo ligado al cromosoma X de la organogenia de la corteza suprarrenal.⁵³¹ El gen codifica un receptor huérfano, miembro de la superfamilia de receptores nucleares, que constituye un presunto represor de la transcripción localizado en el locus Xp21. Una dosis doble de *NROB1* se asocia con fenotipo femenino o genitales ambiguos en varones 46,XY. La proteína NR0B1 tiene un dominio nuevo en el extremo N-terminal que contiene dos motivos de dedo de cinc únicos putativos, y el C-terminal contiene un dominio de unión al ligando conservado que se une al ADN, se localiza en el núcleo, y comprende un dominio silenciador de la transcripción que antagoniza la función de transactivación del factor esteroideogénico 1 (SF1, también denominado NR5A1). La NR0B1 tiene un elemento de respuesta a SF1 en la región promotora 5' que es otro miembro huérfano de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares. Tanto NR0B1 como SF1 se expresan en las glándulas suprarrenales, gónadas, hipófisis e hipotálamo, lo que suscita la posibilidad de una interacción importante entre estos dos genes y sus productos.

Las infrecuentes anomalías de NR0B1 se caracterizan por déficit grave de glucocorticoides y mineralocorticoides y, en la pubertad, también de andrógenos. La estructura anómala de la corteza suprarrenal recuerda a la de la zona fetal porque está compuesta por células citomegálicas, vacuoladas y desorganizadas con una corteza madura

normal. La insuficiencia suprarrenal primaria grave, con hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis e hipoglucemia, se caracteriza por crecimiento insuficiente, vómitos, dificultades de alimentación, deshidratación, colapso circulatorio y mayor pigmentación, y es mortal si no se trata al principio de la vida en los niños afectados.

La adrenoleucodistrofia puede manifestarse por insuficiencia suprarrenal mucho antes de que aparezcan los síntomas neurológicos, y algunos casos de enfermedad de Addison ligada al cromosoma X quizás representen este diagnóstico. Esta enfermedad entra en el diagnóstico diferencial de la hipoplasia suprarrenal. La actividad de renina plasmática es alta; las concentraciones plasmáticas de cortisol y aldosterona son bajas. La insuficiencia suprarrenal sintomática puede manifestarse por primera vez posteriormente en la infancia. En los lactantes varones, los signos de pérdida de sal suelen ser la característica más destacada, pero el déficit de cortisol es detectable y la insuficiencia suprarrenal cursa con una secreción deficiente de los esteroides de la zona reticular, DHEA y DHEAS. Un signo precoz de aumento de la ACTH es la mayor pigmentación cutánea. Los testículos están sin descender en menos de la mitad de los pacientes; el micropene es infrecuente pero en ocasiones aparecen anomalías urogenitales e hipoacusia. Los niños que no se presentan con signos clínicos de insuficiencia suprarrenal en la lactancia a menudo tienen un inicio más insidioso en la infancia o etapa adulta.

En una familia en la que dos niños afectados tenían una mutación sin sentido hemiciótica de *NROB1* e insuficiencia suprarrenal de inicio neonatal, una tía materna homocigótica para la mutación presentaba infantilismo sexual y amenorrea primaria, pero incluso tras décadas de seguimiento mantenía una función suprarrenal normal. Una abuela materna portadora de la misma mutación estaba asintomática.⁵³² Esta familia destaca las limitaciones y complejidades de las correlaciones entre fenotipo y genotipo. Con más frecuencia, debido al hipogonadismo hipogonadotrofo, faltan los signos de maduración sexual a la edad de la pubertad (p. ej., vello púbico y axilar, aumento de tamaño de los testículos), y las concentraciones séricas de FSH, LH y testosterona son bajas. El retraso de la pubertad es una manifestación en algunas mujeres portadoras de una mutación de *NROB1*.

Las mutaciones intragénicas de *NROB1* (mutaciones con desplazamiento del marco de lectura, sin sentido y de sentido erróneo) indican que el hipogonadismo hipogonadotrofo es una característica intrínseca del trastorno, una manifestación de la mutación del gen individual y no el resultado de la afectación de un gen contiguo. El gen *NROB1* se expresa en la corteza suprarrenal, testículos (y débilmente en el ovario) y en hipotálamo e hipófisis. Hay muestras de déficit de GnRH y una anomalía en los gonadotropos, que resulta en un cuadro mixto de defectos hipotalámicos y gonadotropos intrínsecos con secreción pulsátil de LH ausente o errática. Aunque las concentraciones basales de LH y FSH inmunorreactivas sean normales, las gonadotropinas parecen carecer de bioactividad. En algunos niños afectados el generador de pulsos de GnRH y el aparato de gonadotropinas hipofisarias están intactos y son funcionales, y los defectos de los gonadotropos de GnRH no se manifiestan hasta etapas posteriores de la infancia o durante el período peripuberal. En unos cuantos hombres afectados se detectó azoospermia sin respuesta al tratamiento con gonadotropinas.^{508,515,533,534}

Una delección del locus de la hipoplasia suprarrenal congénita (en Xp21) puede incluir los genes de la glicerol cinasa (*GK*) y de la distrofia muscular de Duchenne (*DMD*) si se extiende en dirección centromérica, o producir retraso en el desarrollo si hay extensión hacia el telómero, causando síndromes de los genes contiguos.

Con el HHA pueden asociarse otras mutaciones del cromosoma X. Se describieron dos hermanos que tenían hipogonadismo hipogonadotrofo, obesidad y talla baja asociados con una inversión pericéntrica (X) heredada de la madre (p11.4q11.2). Como el punto de rotura no está relacionado con otros genes asociados a trastornos

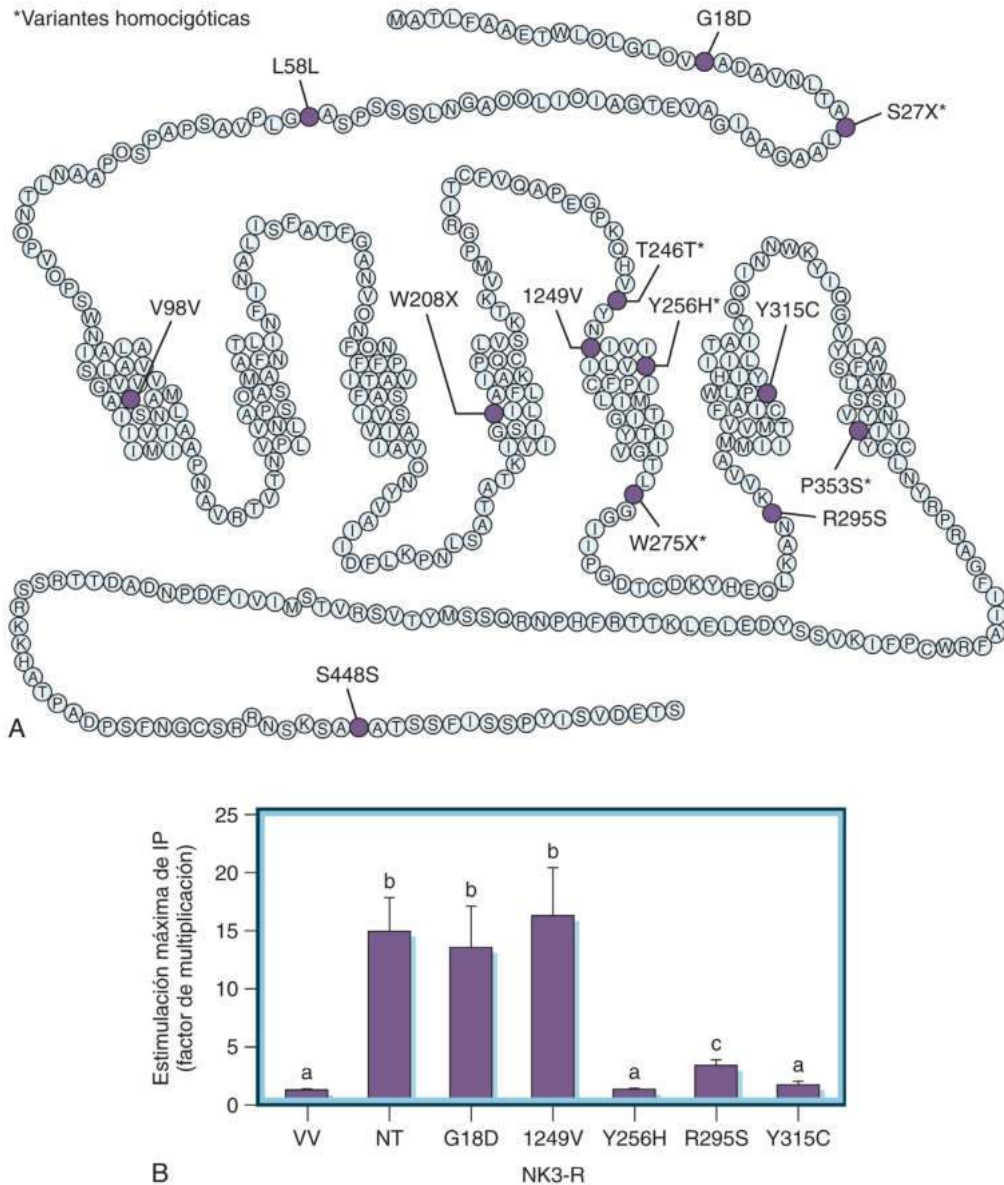
de la pubertad, no está claro si esta es una relación funcional o una coincidencia.⁵³⁵

El gen *TAC3* codifica la taquicinina 3, que se escinde en neurocinina B, un miembro de la superfamilia de las taquicininas de 127 neuropéptidos que incluyen la sustancia P y la neurocinina A. Su receptor 126 acoplado a la proteína G acompañante es el receptor de la neuromedina K (NK3R), codificado por *TACR3*. Existen neuronas en el núcleo arqueado del hipotálamo que coexpresan kisspeptinas y NKB, y neuronas de kisspeptina/NKB/Dyn (KNDy) que también expresan la dinorfina A (péptido opioide endógeno) y NK3R.⁵³⁶ Se producen mutaciones con pérdida de función en este sistema en el hipogonadismo hipogonadotrofo congénito familiar; la administración de GnRH pulsátil restauraba la secreción de gonadotropinas⁵³⁷⁻⁵³⁹ (fig. 26.43). Una evaluación de 345 pacientes con hipogonadismo hipogonadotrofo normosómico encontró 13 variantes codificantes de secuencia de nucleótidos diferentes, infrecuentes (tres mutaciones sin sentido, seis no sinónimas y cuatro sinónimas [una que se prevé que afecte al procesamiento alternativo]) en *TACR3*, y una delección homocigótica de un solo par de bases, resultante en la pérdida completa de neurocinina B. De los 16 varones para los que había información sobre el fenotipo, 15 tenían micropene; ninguna de las mujeres presentó telarquia espontánea. Cuando se evaluó a los individuos tras la suspensión del tratamiento, 6 de 7 hombres y 4 de 5 mujeres mostraron indicios de la reversibilidad de su hipogonadotropismo.⁵⁴⁰ La perfusión continua de kisspeptina a dos pacientes con mutaciones con pérdida de función en la neurocinina B (*TAC3*) o su receptor (*TACR3*) se siguió de secreción pulsátil de gonadotropinas, lo que indica que no es necesaria la administración pulsátil de kisspeptina para instaurar la secreción pulsátil de GnRH.³⁶³

Las mutaciones en el gen de la prohormona convertasa 1 (*PCSK1*, también llamado *PC1*) provocaban obesidad infantil extrema, hipocortisolemia, defectos en la conversión de proinsulina en insulina causantes de hipoglucemia, diabetes insípida e hipogonadismo hipogonadotrofo parcial aislado, que permitía el desarrollo puberal espontáneo pero con amenorrea primaria. El hipogonadismo hipogonadotrofo probablemente resultaba de un procesamiento alterado de GnRH o los neuropéptidos implicados en su secreción. Los hallazgos en otro individuo se extendían a alteraciones digestivas, malabsorción del intestino delgado relacionada con los monosacáridos y las grasas, y aumento de las concentraciones de progastrina y proglucagón, indicativo de que el procesamiento de las prohormonas en las células enteroendocrinas era anómalo.⁵⁴¹

Déficit aislado de hormona luteinizante. El déficit aislado de LH (síndrome del eunuco fértil) se asocia con una producción insuficiente de testosterona (que responde a la administración de hCG) y menor virilización en presencia de un tamaño testicular maduro y espermatogénesis variable; el trastorno puede ser idiopático o bien resultar de una neoplasia hipofisaria o hipotalámica. Una mutación homocigótica Gln106Arg en el primer bucle extracelular del receptor de GnRH en el locus genético 4q21.2 se asociaba con un volumen testicular normal (17 ml) pero con cifras de gonadotropina bajas no pulsátiles y testosterona escasa⁵⁴² en un individuo. Tras la estimulación con hCG, desarrolló la espermatogénesis necesaria para tener un hijo, y después del fin del tratamiento con hCG presentó cifras adultas de testosterona y secreción de gonadotropinas pulsátil, ejemplo de la reversibilidad del síndrome.

Déficit aislado de hormona estimulante del folículo. Se han descrito mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas en la subunidad β de FSH en tres mujeres y dos hombres con retraso de la pubertad o caracteres sexuales secundarios mal desarrollados y amenorrea primaria, pero con adrenarquia normal en las mujeres.⁵⁴³ La concentración de LH estaba elevada, la concentración sérica de estradiol era baja y no había FSH inactivo. Dos de las tres mujeres tenían una mutación sin sentido homocigótica (Val61X) en



• **Figura 26.43 A.** Representación esquemática de las mutaciones de NK3-4, codificada por *TAC3*. **B.** Efectos de las mutaciones de *TAC3* sobre la activación de la transducción de la señal mediada por neurocinina B (NKB). Las células COS7 transfectadas con NK3-R natural (NT), G18D, 1249V, Y256H, R295S e Y315C, o un vector vacío (VV), fueron tratadas con NKB (10^{-7} M) durante 1 h. Se produjo un aumento significativo en la acumulación de fosfato de inositol (IP) en las células transfectadas con NK3-R NT, G18D y 1249V. Por el contrario, hubo una notable reducción de la producción de IP estimulada por NKB en las células transfectadas con NK3-R Y256H, R295S e Y315C, y con el VV. *a*, *b* y *c* marcan aumentos significativamente diferentes en la acumulación de IP. (Tomado de Gianetti E, Tusset C, Noel SD, et al. *TAC3/TACR3* mutations reveal preferential activation of gonadotropin-releasing hormone release by neurokinin B in neonatal life followed by reversal in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2857–2867.)

el gen de la subunidad β de FSH en el locus 11p13, y la otra era una heterocigótica compuesta (Cys51Gly/Val61X). Las mujeres tenían folículos antrales sin progresión, lo que demuestra que la acción de FSH quizás no sea necesaria para el desarrollo hasta el estadio antral. Los dos hombres presentaban azoospermia; testículos pequeños y blandos; y ausencia de FSH sérica. Uno tuvo pubertad normal y valores normales de LH y testosterona, con una mutación de sentido erróneo (Cys82Arg) y en el otro la pubertad se retrasó ligeramente, las concentraciones de testosterona e inhibina B eran bajas, las de LH altas, y había una mutación sin sentido (Val61X). La cifra baja de testosterona podría indicar la necesidad de que la FSH promueva su producción.

Mutaciones en el receptor de la hormona estimulante del folículo. Se ha observado hipogonadismo hipogonadotrópico con las mutaciones (infrecuentes) en los receptores de FSH.⁵⁴⁴ Las mujeres pueden tener varias mutaciones pero solo hay cinco hombres descritos como homocigóticos para la mutación p.Ala189Val del gen *FSHR* finlandesa. Aunque las mujeres afectadas tenían amenorrea, algunos de los hombres eran fértiles y todos ellos avanzaron por la pubertad con testículos normales o ligeramente pequeños. El defecto en el receptor de FSH parece ser menos grave que la ausencia de su ligando. Las variaciones en *FSHR* se han asociado con la edad de la telarquia en chicas danesas sanas, mientras que la varianza en LIN28B

está relacionada con la edad de la menarquia y la telarquía; se revela así un impacto diferencial de los locus génicos específicos sobre la edad de la telarquía y la menarquia.⁵⁴⁵

Defectos del desarrollo de la línea media

La displasia óptica o septoóptica está causada por un desarrollo anómalo del prosencéfalo que da lugar a papilas ópticas pálidas, pequeñas y displásicas con doble contorno y nistagmo pendular (desplazamiento equilibrado de un lado a otro); puede haber ceguera. La prevalencia es 1,9 y 2,5 por cada 100.000 nacimientos.⁵⁴⁶ Es posible que un defecto hipotalámico de la línea media cause déficit de GH, diabetes insípida y carencia de ACTH, TSH y gonadotropinas. En ocasiones se produce talla baja y retraso de la pubertad, aunque la PPC es otra alternativa.⁵⁴⁶ El septo pelúcido suele estar ausente en asociación con la hipoplasia o displasia óptica, fenómeno fácilmente evidenciable con las pruebas de imagen.⁵⁴⁷ En la serie de la University of California at San Francisco (UCSF) el síndrome se asociaba con menor edad materna; series recientes han encontrado que la edad materna de 20 a 24 años conlleva el mayor riesgo. La hipófisis puede ser hipoplásica debido a la ausencia de factores estimuladores hipotalámicos, y es posible que la neurohipófisis tenga una situación ectópica identificada por la localización del punto caliente de la neurohipófisis en la RM.

A menudo se encuentran anomalías del cuerpo calloso y cerebelo en la RM. Están descritos cuatro grupos: resultados normales en la RM, anomalías del septo pelúcido y área hipotalámico-hipofisaria normal, anomalías del área hipotalámico-hipofisaria y septo pelúcido normal, y anomalías en ambas áreas.⁵⁴⁸ En el primer grupo no se encontraron anomalías endocrinas, pero los otros tenían progresivamente más de estas, y la pubertad precoz era más frecuente en el segundo grupo. Es importante el diagnóstico precoz por el riesgo de muerte súbita asociada a la insuficiencia suprarrenal.

El trastorno suele ser esporádico, pero se han comunicado casos heredados que afectan a los factores de transcripción HESX1, SOX2, SOX3 y OTX2.⁵⁴⁹

El síndrome del incisivo maxilar medio solitario se asocia con el defecto epónimo de la línea media y con una cresta mesopalatina prominente (toro palatino) e insuficiencia hipofisaria. El defecto en esta enfermedad autosómica dominante está en el gen *sonic hedgehog* (*SHH*) en el locus 7q3.⁵⁵⁰

Otros defectos congénitos de la línea media que abarcan desde disrafia completa y holoprosencefalia a labio leporino o paladar hendido se asocian con disfunción hipotalámico-hipofisaria. Se ha descrito excepcionalmente el retraso de la pubertad en la duplicación de la hipófisis. El mielomeningocele (mielodisplasia) se asocia con anomalías endocrinas, como hipotiroidismo hipotalámico, hiperprolactinemia y aumento de las concentraciones de gonadotropinas, y con PPC.

El seguimiento a largo plazo del hipogonadismo hipogonadótropo o desarrollo puberal parcial reveló que incluso ante defectos genéticos definidos, el restablecimiento de la función gonadal normal, incluyendo la secreción pulsátil de LH y espermatogénesis en la etapa adulta puede producirse hasta en el 20% de los casos.^{551,552} Una serie reciente de 308 pacientes reveló que el 22% experimentaban inversión.⁴⁸⁴ En uno se apreciaron bulbos olfatorios indetectables, lo que demuestra que este hallazgo anatómico no conduce necesariamente a infertilidad a largo plazo. Se observó una prevalencia mayor de señalización de la neurocinina B (10%) de los sujetos que experimentaron inversión, pero ninguno tenía mutaciones en KAL1. En cinco hombres con inversión se reprodujo el hipogonadismo hipogonadótropo. Es necesario el seguimiento a largo plazo, incluso en pacientes con defectos anatómicos y genéticos establecidos.

Enanismo hipofisario idiopático

Además de las mutaciones de *HESX1*, las mutaciones en genes *homeobox* que codifican factores de transcripción implicados en las primeras fases del desarrollo hipofisario provocan hipogonadismo hipogonadótropo y otros déficits de hormonas hipofisarias.^{553,554}



• **Figura 26.44** Hombre de 20 años con enanismo hipofisario idiopático y déficit de gonadotropinas, tirotrópica, corticotropina y hormona del crecimiento que tenía antecedentes de hidrocefalia no progresiva. Su talla era de 129 cm (–8 desviaciones estándar [DE]), el pene medía 2 cm, y los testículos, 1,5 × 1 cm. Había recibido hormona tiroidea y glucocorticoides sustitutivos. La concentración basal de hormona luteinizante (LH) era inferior a 0,2 ng/ml (LER-960), la de hormona estimulante del folículo (FSH), 0,5 ng/ml (LER-869), y la de testosterona estaba por debajo de 0,1 ng/ml. En respuesta a 100 µg de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la concentración de LH plasmática ascendió ligeramente, a 0,6 ng/ml, y no se incrementó la de testosterona. La excreción urinaria de 17-cetoesteroides era 1,1 mg/24 h. La edad ósea correspondía a 10 años y el volumen de la silla turca era pequeño en las radiografías de cráneo. Para consultar la conversión a unidades del SI véanse las figuras 26.19 y 26.20. (Tomado de Styne DM, Grumbach MM. Puberty in the male and female: its physiology and disorders. In: Yen SCC, Jaffe RB, eds. *Reproductive Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1986:313–384.)

Las mutaciones de *PROPI* en el locus genético 5q causan déficit de GH y TSH y producen retraso de la pubertad o inicio tardío de hipogonadismo secundario en la etapa adulta, y rara vez provocan déficit de ACTH (fig. 26.44).⁵⁵⁵ En un estudio de 73 pacientes con carencia de múltiples hormonas hipofisarias idiopáticas, 35 tenían una mutación de *PROPI*. La mutación homocigótica Arg73Cys de *PROPI* permitió la pubertad espontánea en 2 de los 10 miembros afectados de la familia. El déficit de ACTH puede desarrollarse más tarde que otras deficiencias y solo rara vez es una característica de la carencia de *PROPI*.

Se producen mutaciones homocigóticas en el gen *LHX3* del locus 9q34.3. Codifica un miembro de la clase LIM de proteínas de homeodominio, que se asocian con carencia de múltiples hormonas hipofisarias, incluidas LH y FSH, y a menudo con restricción grave de la rotación de la cabeza.⁵⁵⁶ Las mutaciones de *LH4* y *GLI2* pueden causar déficit de GH aislado o carencias combinadas de hormonas hipofisarias, también de gonadotropinas.^{557,558}

Las formas familiares de las carencias de múltiples hormonas hipofisarias con herencia autosómica recesiva o ligada al cromosoma X son menos frecuentes. El grado de déficit hormonal y la edad al inicio de las carencias hormonales hipofisarias pueden variar en el grupo familiar que comparte el mismo defecto genético.

La forma ligada al cromosoma X de la insuficiencia hipofisaria puede asociarse con duplicación del gen *SOX3*.⁵⁵⁹ El déficit de *SOX2*, un factor de transcripción implicado en el desarrollo embrionario precoz hipotalámico-hipofisario, provoca hipoplasia de la adenohipofisis. Los pacientes con mutaciones de *SOX2* tienen anomalías oculares graves, como anofalmía, microftalmía y coloboma. También padecen hipogonadismo hipogonadótropo como el defecto hipofisario más frecuente, a diferencia de la mayoría de los demás tipos de hipoplasias hipofisarias, que conllevan más a menudo el déficit de GH.⁵⁶⁰

Hay una asociación entre parto de nalgas (especialmente en varones), dificultades perinatales e insuficiencia hipofisaria idiopática.¹²⁶ Las malformaciones del tallo hipofisario demostrables en la RM son frecuentes en estos pacientes. Otros tipos de traumatismos o complicaciones del nacimiento también pueden causar insuficiencia hipofisaria.

Muchos pacientes con enanismo hipofisario congénito comparten el inicio precoz del crecimiento insuficiente; el inicio tardío de un crecimiento reducido es un hallazgo ominoso que apunta a la presencia de un tumor del SNC.

El déficit aislado de GH permite un desarrollo puberal espontáneo cuando la edad ósea llega al estadio puberal de 11-13 años, habitualmente después de alcanzar la edad cronológica correspondiente. El déficit de gonadotropinas asociado no permite la pubertad espontánea, incluso cuando la edad ósea avanza hasta el estadio puberal durante el tratamiento con GH.

Otros trastornos

Síndrome de Prader-Willi. El síndrome de Prader-Willi es un trastorno autosómico dominante que combina una tendencia al retraso del crecimiento intrauterino, inicio retrasado y escasa actividad fetal, hipotonía central y letargo del lactante, seguidos de hiperfagia infantil, obesidad patológica e intolerancia a los hidratos de carbono de inicio precoz (que causan diabetes de tipo 2 en el 25% de los pacientes a los 20 años de media). Las características son talla baja, manos y pies pequeños, retraso mental leve o moderado, e inestabilidad emocional, junto con perseveraciones, obsesiones y compulsiones. Los ojos en forma de almendra, boca triangular y un diámetro bifrontal estrecho combinados con retraso de la pubertad e hipogonadismo hipogonadótropo causado por disfunción hipotalámica y gonadal mixta son característicos.⁵⁶¹ A pesar de la pubertad tardía o ausente, hay una tendencia a la adrenarquia temprana (14%) o incluso, rara vez, pubertad precoz (3,6%).

Los niños afectados suelen tener micropene y criptorquidia (100% en una serie de gran tamaño),⁵⁶² y el escroto subdesarrollado es frecuente (69%). En un estudio de 37 adultos con síndrome de Prader-Willi ninguno había logrado el desarrollo genital completo y se plantearon defectos testiculares primarios.⁵⁶³ Las concentraciones séricas de AMH se acercaban al límite inferior de la normalidad, las concentraciones de inhibina B eran siempre bajas o indetectables y en los adultos las concentraciones de FSH eran elevadas, aunque las de LH resultaron normales. Dos adultos tenían cifras indetectables de LH y FSH, pero a diferencia de los demás, sus concentraciones de AMH eran altas. Las mujeres muestran un subdesarrollo de los labios mayores, menores y clítoris (76%). Se produce amenorrea en cerca de la mitad de los casos (53%) y las menstruaciones irregulares o manchado son frecuentes en otras. La reducción de peso puede conducir a la menarquia en algunas, porque es posible que la obesidad grave participe en la alteración de la pubertad de algunos pacientes. El tratamiento dietético entre los 2 y 10 años de edad constituye un tratamiento eficaz de la obesidad pero tal vez reduzca el crecimiento,

aunque el tratamiento concomitante con GH podría contrarrestar el crecimiento lento.⁵⁶⁴

La participación del déficit relativo de GH en este trastorno es incierta y suscita controversias. La FDA aprobó el síndrome de Prader-Willi como indicación para el tratamiento con GH humana recombinante sin necesidad de evaluar la secreción de GH. Se usan pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico clínico del síndrome. El tratamiento con GH (en dosis de 0,24 mg/kg/semana administrada por vía subcutánea seis o siete veces a la semana) demostró en estudios a largo plazo controlados y aleatorizados que reducía la grasa corporal; aumentaba la utilización de las grasas, MCM, crecimiento lineal y gasto de energía; y posiblemente mejoraba la fortaleza física y el desarrollo motor.⁵⁶⁵ Los niños con síndrome de Prader-Willi están en riesgo de muerte súbita debido a complicaciones digestivas, respiratorias o cardíacas.⁵⁶⁶ Sin embargo, la comunicación de muertes súbitas secundarias a complicaciones respiratorias durante el tratamiento con GH condujo a la recomendación de realizar una evaluación en busca de apnea del sueño o dificultades respiratorias antes de instaurar el tratamiento con GH. Datos más recientes arrojan dudas sobre los efectos beneficiosos de la GH sobre la composición corporal y el IMC, pero el nivel educativo parental más alto se correlacionaba con mejores resultados clínicos.⁹⁸⁶

Este trastorno genético definido, con una frecuencia en torno a 1 caso por cada 15.000-30.000 personas, casi nunca es familiar (es decir, el riesgo de recidiva depende del tipo de defecto genético). Está causado por anomalías que afectan al brazo largo del cromosoma 15 en la región q11-q13. Cerca del 70% de los casos de Prader-Willi se debe a una delección paterna de 15q11-q13 (habitualmente de 3-5 megapares de bases de longitud); el 20-25% de los casos consisten en disomía uniparental materna (isodisomía o heterodisomía) en la que ambos cromosomas 15 provienen de la madre, posiblemente por ausencia de disyunción durante la meiosis materna, en lo que representa un ejemplo muy llamativo de impronta genómica.⁵⁶¹ En el 2-5% de los casos se ha detectado un defecto del centro de impronta. La ausencia de una región 15q11-q13 paterna funcional, causada por cualquiera de los distintos mecanismos genéticos, puede resultar en el síndrome. Un gen sometido a impronta, el del polipéptido SmN asociado a ribonucleoproteína nuclear pequeña (*SNRPN*), implicado en el procesamiento alternativo del pre-ARNm, se expresa en el encéfalo, hipotálamo incluido, y ha sido propuesto como explicación de algunas características del síndrome.

En el síndrome de Prader-Willi se encuentran concentraciones séricas elevadas de grelina, secretagogo de GH y hormona digestiva orexígena, en condiciones basales.⁵⁶⁷ Se identifican concentraciones aumentadas después de las comidas, cuando sus cifras deberían estar suprimidas, y son una causa posible del apetito insaciable. La administración de octreotida, análogo de la somatostatina, provoca un descenso de los valores basales de grelina y cierta reducción en las cifras posprandiales, pero aún no se han demostrado cambios en el apetito.

Síndromes de Laurence-Moon y de Bardet-Biedl. El síndrome de Laurence-Moon y el de Bardet-Biedl se distinguían previamente como rasgos autosómicos recesivos infrecuentes, con retinitis pigmentaria e hipogonadismo de distintos tipos. Hoy en día los dos trastornos se consideran uno solo y el nombre actual es *síndrome de Bardet-Biedl*. La incidencia estimada es de 1:160.000 en poblaciones del norte de Europa y 1:13.500 en algunas árabes.⁵⁶⁸ Los hallazgos son retraso del desarrollo, paraplejía espástica, polidactilia postaxial, obesidad (habitualmente de inicio al principio de la lactancia) y displasia renal. El hipogonadismo es característico y los hombres son infértiles al igual que la mayoría de las mujeres. El síndrome de Bardet-Biedl, genética y fenotípicamente heterogéneo, se ha relacionado con 16 genes que representan el 80% de los casos. El defecto básico es una ciliopatía. El síndrome de Biemond II tiene características similares, con coloboma

del iris, hipogenitalismo, obesidad, polidactilia y retraso del desarrollo, pero se trata de una entidad distinta.

Carencias funcionales de gonadotropinas y otros trastornos crónicos. Los efectos de la malnutrición, que puede causar un hipogonadismo hipogonadótropo funcional, deberían separarse de los primarios de las enfermedades sistémicas crónicas, algunas de las cuales tienen consecuencias directas sobre la función de la unidad hipotalámico-hipofisaria o de las gónadas. La pérdida de peso por cualquier causa hasta menos del 80% del peso ideal para la talla provoca déficit de gonadotropinas y concentraciones séricas bajas de leptina; el aumento de peso suele restablecer la función hipotalámico-hipofisario-gonadal en un período variable, aunque el peso necesario para volver a tener períodos menstruales varía según las personas y está relacionado con el peso con que la menstruación se interrumpió por primera vez.⁵⁶⁹

Si los pacientes con enteritis regional o enfermedad pulmonar crónica mantienen una nutrición y peso corporal correctos, la secreción de gonadotropinas suele ser adecuada. La fibrosis quística también se asocia con retraso en la pubertad y la edad de la VTM, en gran medida por la malnutrición; las mejoras en el tratamiento y el cribado neonatal han aumentado la VTM y adelantado su edad, pero ninguna de las dos ha alcanzado los valores normales.^{454,570,571} La edad de la menarquia en niñas con fibrosis quística se relaciona con la edad materna, como era de esperar, pero se retrasa aproximadamente 1 año, comparada con la menarquia en la madre, efecto relacionado principalmente con el estado nutricional.^{570,987} Sin embargo, incluso con una progresión normal de la pubertad, los niños con fibrosis quística prácticamente siempre tienen oligospermia causada por la obstrucción de los conductos espermáticos, hecho no relacionado con el estado nutricional. La mayor prevalencia de dificultades reproductivas en los varones con fibrosis quística en comparación con las mujeres con esta podría reflejar una prevalencia más alta del regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en los tejidos reproductivos masculinos (p. ej., epidídimo, conducto deferente) y contenidos luminales más viscosos, que en última instancia dañan los testículos y pueden llevar a la ausencia de epidídimos y conductos deferentes. Los ovarios normales no expresan CFTR, y el tejido endometrial solo lo expresa después de la pubertad, con cuantías variables en el epitelio del cuello uterino y las trompas de Falopio. Aunque el gen *CFTR* y su proteína se expresan en el hipotálamo humano, las mutaciones del gen correspondiente no parecían afectar a la secreción de LH y FSH en una línea celular secretora de GnRH hipotalámica de ratón.

Los niños y niñas con drepanocitosis tienen retraso del desarrollo puberal en unos 2 años, y retraso de la menarquia de unos 6 meses, incluso con los tratamientos modernos.⁵⁷² Esto podría deberse al estado nutricional. Los niños con anemia drepanocítica a menudo muestran alteraciones de la función de las células de Leydig causada por isquemia de los testículos, déficit de gonadotropinas o ambos.

La talasemia conlleva el riesgo de hemocromatosis debido al depósito de hierro de transfusiones en la hipófisis y el hipotálamo; como consecuencia, el 60-80% de los pacientes puede tener hipogonadismo hipogonadótropo y alteración del crecimiento.⁵⁷³ Es posible estimular las gónadas con gonadotropinas exógenas, y promover un desarrollo sexual satisfactorio, fertilidad incluida, con el uso de hCG y FSH en muchos pacientes sin lesiones gonadales, aunque el daño hipofisario y gonadal es grave en ocasiones en niños con enfermedad mal controlada. El hipotiroidismo primario es prevalente en este trastorno, pero solo constituye una parte del problema de la maduración sexual. El tratamiento con deferoxamina puede causar displasia esquelética y comprometer el crecimiento puberal, y el crecimiento insuficiente debido al déficit de GH también afectaría al crecimiento puberal.⁵⁷⁴ La menor DMO en la talasemia hace que sea aún más importante la detección temprana y el tratamiento del problema.

Los efectos citotóxicos de los alquilantes usados para preparar a los pacientes con vistas al trasplante de médula ósea en esta enfermedad son componentes adicionales del problema. El tratamiento tras el inicio de la pubertad es más seguro en lo que respecta a la función gonadal en los niños, pero no necesariamente en las niñas. Las niñas con trasplante de médula ósea temprano y un desarrollo puberal aparentemente normal tienen concentraciones séricas de FSH elevadas y anomalías menstruales que van hasta la amenorrea,⁵⁷⁵ lo que indica que la alteración gonadal es universal en las niñas con talasemia mayor tras el trasplante de médula ósea.

La pubertad se retrasa significativamente en los niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) adquirida prenatalmente, comparada con los expuestos pero no afectados.⁹⁸⁸ Se presupone que los regímenes terapéuticos modernos reducirán este retraso.

Las enfermedades digestivas crónicas (p. ej., enfermedad de Crohn) se acompañan a menudo de retraso de la pubertad; el tratamiento dirigido a restablecer la nutrición, si es eficaz, permite que la pubertad avance. El brote de crecimiento puberal resulta comprometido por la enfermedad intestinal inflamatoria activa, especialmente si es necesario un tratamiento con glucocorticoides. La celiaquía reduce la tasa de crecimiento en la infancia y adolescencia, pero con las restricciones dietéticas adecuadas la talla adulta parece ser normal.

La nefropatía crónica se asocia con retraso del desarrollo puberal y secreción pulsátil de gonadotropinas reducida debido al descenso de la masa de LH bioactiva e inmunoactiva secretada, más que por una alteración de la frecuencia. El trasplante renal exitoso suele restablecer la secreción de gonadotropinas y mejora el crecimiento. Es posible que las concentraciones de gonadotropinas inmunorreactivas estén elevadas, presumiblemente por alteración de la eliminación renal, pero la respuesta a la GnRH está amortiguada en la insuficiencia renal grave. La SHBG se eleva en la insuficiencia renal crónica, y la concentración de testosterona libre es baja. Los supervivientes de trasplantes renales sometidos a inmunodepresión y tratamiento con esteroides en días alternos a menudo tienen un retraso del inicio de la pubertad y menor capacidad pulsátil de GH y gonadotropinas por la noche.

Los pacientes con síndrome nefrótico tienen un escaso crecimiento puberal, desarrollo sexual secundario pobre, y secreción deficiente de gonadotropinas en un patrón que recuerda al RCP. La glomerulonefritis tratada con glucocorticoides en días alternos produce un brote de crecimiento puberal tardío y reducido pero prolongado, que puede resultar en una talla final normal.

Los niños con leucemia de inicio temprano y remisión a largo plazo temprana pasan por la pubertad a la edad normal o solo con un ligero retraso, mientras que los pacientes cuya leucemia debuta al final de la infancia pueden tener un retraso considerable del desarrollo puberal. La radioterapia del SNC es una causa de hipogonadismo hipogonadótropo, déficit de GH o ambos, y la radiación del abdomen o pelvis y ciertos tipos de quimioterapia, especialmente si se administran durante la pubertad, alteran en ocasiones la función gonadal y causan hipogonadismo primario, aunque es posible que la función ovárica retorne incluso en presencia de concentraciones séricas elevadas de gonadotropinas.⁵⁶⁸ La radiación corporal total para el trasplante de médula ósea ejerce los efectos más importantes, como déficit grave de GH en el 50%, hipotiroidismo en el 56% e hipogonadismo en el 83% de los hombres; el 100% de las mujeres tuvo fracaso ovárico; se encontró resistencia a la insulina en el 83% y dislipidemia en el 61%.⁵⁷⁶ Los niños con leucemia tratados con radioterapia del SNC tuvieron un brote de crecimiento puberal reducido y menor talla final. Los estudios de seguimiento a largo plazo demuestran la incidencia creciente de síndrome metabólico y riesgo vital elevado de enfermedades cardiovasculares en los supervivientes de cánceres infantiles.⁵⁷⁷

Otros trastornos endocrinos y pubertad. El hipotiroidismo puede retrasar el inicio de la pubertad o la menarquía (excepto en casos extremos en los que la pubertad comienza temprano); el tratamiento con levotiroxina revierte este patrón, pero es probable que se produzca una pérdida permanente de la talla si el diagnóstico se demora.

La diabetes mellitus de tipo 1 está asociada con retraso de la menarquía.⁵⁷⁸ Es notable observar que se produce con independencia del grado de control glucémico. Los niños prepuberales son los más vulnerables al control glucémico inadecuado, y los puberales muestran un crecimiento normal a no ser que haya hipoglucemia grave. No es posible cuantificar exactamente el grado de control necesario para evitar estas complicaciones, pero los adolescentes con un control incluso solo moderadamente malo a menudo manifiestan cierta alteración del crecimiento y retraso de la pubertad o menstruaciones irregulares. El síndrome de Mauriac se caracteriza por diabetes mal controlada, hepatomegalia con infiltración grasa del hígado y retraso en la pubertad, probablemente relacionado con el estado nutricional.⁵⁷⁹

La enfermedad de Cushing se asocia en ocasiones con retraso del inicio o detención de la gonadarquia, aunque también puede aparecer virilización excesiva.

Anorexia nerviosa y variantes^{580,581,990}

Anorexia nerviosa. La anorexia nerviosa,⁵⁸² una causa frecuente de déficit de gonadotropinas en la adolescencia, es un trastorno funcional. Su prevalencia es mayor en las niñas (se trata de la tercera enfermedad crónica más frecuente de las adolescentes), pero es menos frecuente en los niños. Esta enfermedad tiene la tasa de mortalidad más alta de todos los trastornos psiquiátricos;⁵⁸³ las tasas de mortalidad ponderadas (fallecimientos por 1.000 persona-años) fueron de 5,1 para la anorexia nerviosa, y las tasas de mortalidad estandarizadas 1,7 resultaron de 5,86 en la anorexia nerviosa. Se caracteriza por distorsión de la imagen corporal, temor obsesivo a la obesidad y abstinencia de alimentos que puede causar una pérdida de peso autoimpuesta grave (hasta menos del 85% del peso normal para la edad y talla o un IMC < 17,5 kg/m² tras la interrupción del crecimiento), amenorrea primaria o secundaria en las pacientes, trastornos endocrinos generalizados o incluso el fallecimiento. Los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, cuarta edición (DSM-IV) de la American Psychiatric Association⁵⁸¹ contienen los detalles diagnósticos específicos:

- A. Restricción de la ingesta calórica respecto a las necesidades, que causa un peso corporal significativamente bajo en el contexto de la edad, sexo, trayectoria del desarrollo y salud física. El peso significativamente bajo se define como aquel que es inferior al mínimamente normal o, en niños y adolescentes, inferior al mínimo del previsto.
- B. Temor intenso a aumentar de peso o engordar, o conductas persistentes que interfieren en un aumento de peso, incluso ante un peso significativamente bajo.
- C. Alteración del modo en que se experimenta el propio peso o la forma corporal, influencia exagerada del peso o la forma corporal sobre la autoevaluación o falta de reconocimiento mantenida de la gravedad del bajo peso corporal presente.

Hay dos tipos de anorexia: restrictiva y con atracones/con purga.

La aparición de la amenorrea puede preceder a la pérdida de peso grave. Otras características frecuentes son comienzo hacia la mitad de la adolescencia, hiperactividad, termorregulación defectuosa con hipotermia y sensibilidad al frío, estreñimiento, bradicardia e hipotensión, descenso de la TMB, piel seca, hipertrichosis con vello fino o pelusilla, edemas periféricos y aumento de tamaño de las parótidas. La patogenia es multifactorial y comprende un factor genético y un componente psicológico bien caracterizado. Antes de establecer el diagnóstico de anorexia nerviosa hay que descartar

una enfermedad orgánica: por ejemplo, una niña con un macroprolactinoma podría debutar con signos compatibles con anorexia nerviosa. La prevalencia de anorexia nerviosa es mayor en personas con síndrome de Turner.

La anorexia nerviosa tiene implicaciones endocrinas notables.⁵⁸⁴ Las concentraciones plasmáticas de FSH, LH, leptina y estradiol, y la excreción urinaria de gonadotropinas son característicamente bajas. Puede producirse una inversión del ritmo circadiano de secreción de LH y del aumento asociado al sueño en la secreción episódica de LH o respuesta de LH a la GnRH característicos del inicio de la pubertad, o bien es posible que disminuya la amplitud de los pulsos, como sucede en el patrón de los niños prepuberales, si el inicio tiene lugar durante la pubertad. La administración pulsátil de GnRH intravenosa en intervalos de 90-120 min produce pulsos de LH indistinguibles del patrón puberal normal, lo que pone de manifiesto el déficit funcional de GnRH. Las concentraciones séricas de leptina son bajas, acordes a la masa notablemente reducida de tejido adiposo, y aumentan al recuperar peso. Otros cambios hormonales son aumento de las concentraciones plasmáticas medias de GH y cortisol; concentraciones plasmáticas bajas de IGF-1, DHEAS y triyodotironina (T₃) con tiroxina (T₄) normal (a menos que esté presente el síndrome de tiroxina baja) y TSH también normal; menor aumento de la prolactina sérica tras la administración de hormona liberadora de tirotrópina (TRH) o hipoglucemia inducida por insulina; y una capacidad reducida de concentrar la orina. Esta enfermedad debe incorporarse al diagnóstico diferencial del crecimiento insuficiente en las personas de menos edad.

Las frecuencias cardíacas bajas son características y un signo peligroso de enfermedad grave, que no debe confundirse con la bradicardia del deportista a la vista del excesivo ejercicio que realiza el paciente. En las personas con anorexia nerviosa se encuentra una presión sistólica y temperatura corporal más bajas, anemia y leucopenia. El cociente entre edad ósea y cronológica es significativamente menor en niñas con anorexia nerviosa, y se correlaciona positivamente con la duración de la enfermedad y los marcadores del estado nutricional. Todas las medidas de DMO están reducidas, y los factores predictivos más importantes de densidad ósea son MCM, IMC y edad de la menarquía. El tratamiento de la densidad ósea reducida en estas personas consiste en mejorar la nutrición; tiene lugar cierto grado de aumento compensador de la densidad ósea, aunque es posible que no vuelva a ser normal.

El aumento de peso puede seguirse de normalidad en las funciones endocrinas y metabólicas, pero en ocasiones la amenorrea dura meses, lo que apunta a una disfunción hipotalámica persistente. A la vista de la tasa de mortalidad asociada, estaría indicada la alimentación parenteral en pacientes resistentes con pérdida de peso grave, especialmente si se acompaña de infección o desequilibrios electrolíticos. Sin embargo, es posible un síndrome de realimentación con hipofosfatemia concomitante si no se maneja bien. Este trastorno requiere un tratamiento global hábil, comprensión, paciencia y consulta psiquiátrica en un abordaje de equipo. Desafortunadamente, la estrategia terapéutica óptima basada en la evidencia no es abundante, y sigue habiendo problemas para conseguir tratar a personas sin seguro.⁵⁸⁵

La amenorrea hipotalámica funcional se define como ausencia de menstruaciones, concentraciones de gonadotropinas normales o bajas y respuesta normal de las gonadotropinas a la estimulación con GnRH pero con ausencia del pico de LH a la mitad del ciclo (o este es inadecuado) y una reducción de la secreción pulsátil normal (amplitud o frecuencia, o ambas) de gonadotropinas e hipoestrogenemia sin anomalías orgánicas.⁵²³ Este trastorno puede producirse en mujeres con peso normal pero con un porcentaje reducido de grasa corporal. Estas pacientes tienen cifras de cortisol mayores del promedio; concentraciones reducidas de T₄ libre, T₃ libre y T₄ total con cifras normales de TSH; y concentraciones de leptina bajas que probablemente están

causadas por una disfunción sutil de los patrones de alimentación y alteración del gasto de energía. Las consecuencias abarcan desde déficit grave de estrógenos hasta anovulación o una fase lútea corta. La menor densidad ósea es un problema. Los genes implicados en el hipogonadismo hipogonadotrópico como *GNRHR*, *KAL1* y *PROKR2* se encuentran en patrones heterocigóticos en mujeres con amenorrea hipotalámica funcional, lo que apunta a una susceptibilidad genética al trastorno que se desencadena con distintos tipos de estresores;⁵²³ por este motivo, es posible que la amenorrea funcional no sea simplemente funcional.^{586,587}

Bulimia nerviosa. La bulimia nerviosa es actualmente una entidad distinta de la anorexia nerviosa;⁵⁸² los criterios diagnósticos del DSM-IV son los siguientes:

- A. Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por las dos características siguientes:
 1. Ingerir, en un período de tiempo limitado (p. ej., en cualquier período de 2 h) una cantidad de alimentos claramente mayor de lo que la mayoría de las personas consumiría en un período de tiempo parecido en circunstancias similares.
 2. Sensación de pérdida de control respecto a la ingesta durante el episodio (p. ej., sentimiento de que no puede dejar de comer o controlar qué o cuánto está ingiriendo).
- B. Conductas compensadoras inapropiadas recurrentes destinadas a prevenir el aumento de peso, como vómitos autoinducidos, uso incorrecto de laxantes, diuréticos y otros fármacos, ayuno, o ejercicio excesivo.
- C. Los atracones y las conductas compensadoras inapropiadas se producen de media al menos una vez a la semana durante 3 meses.
- D. La autoevaluación está influenciada exageradamente por la forma y el peso corporal.
- E. El trastorno no se produce exclusivamente durante los episodios de anorexia nerviosa.

La bulimia tiene lugar en cerca del 1,5% de las mujeres jóvenes. Una lesión en la mano debida a los vómitos inducidos (signo de Russel) y las concentraciones anómalas de electrolitos séricos son marcadores clínicos útiles. Es frecuente el abuso de laxantes, pastillas para adelgazar y diuréticos. Aunque la pérdida de peso no es frecuente, la amenorrea sí lo es. La bulimia es especialmente prevalente en alumnas de instituto y universitarias. Los antecedentes de maltrato sexual en la infancia son más frecuentes que en adolescentes no afectadas. Puede producirse interrupción del crecimiento en lactantes y niños pequeños con enanismo psicossocial. Las situaciones sociales estresantes también son capaces de inhibir el crecimiento y el desarrollo de la pubertad física en la adolescencia.

Ejercicio, hipofunción ovárica y amenorrea: tríada de la deportista. En 1992, el American College of Sports Medicine definió la tríada de la deportista como amenorrea primaria o secundaria, trastorno de la alimentación y osteoporosis.⁵⁸² Aunque el entrenamiento deportivo excesivo en niñas tiene efectos endocrinos sustanciales, las deportistas puberales y prepuberales de élite sufren relativamente pocas lesiones físicas. Como no hay un efecto demostrable sobre el desarrollo puberal de un ejercicio moderado en corredoras subélite, no debe desaconsejarse el ejercicio moderado en la adolescencia. Sin embargo, un entrenamiento excesivo (10-12 h/semana) quizás sea excesivo para las niñas prepuberales.

La bulimia, la anorexia nerviosa o la anorexia deportiva se encuentran con más frecuencia en practicantes de deportes que hacen hincapié sobre el peso.⁵⁸⁷ Las bailarinas de *ballet* adolescentes pesan menos, tienen menos grasa corporal y presentan una incidencia más alta de retraso de la pubertad y amenorrea primaria o secundaria que las mujeres físicamente menos activas. Otros factores, aparte del peso corporal reducido, alteran la progresión puberal y retrasan la menarquia a través de la inhibición del generador de pulsos de GnRH hipotalámico en bailarinas de *ballet* sanas y deportistas, como nadadoras que no tienen un peso excesivamente bajo.

Las deportistas que comenzaron los entrenamientos rigurosos antes de la menarquia tienen un retraso en la edad de esta.⁵⁸⁸ Sin embargo, las influencias genéticas se superponen a las alteraciones debidas al peso o la actividad porque hay una correlación positiva entre la menarquia retrasada de las deportistas y la edad de la menarquia de sus madres. Aunque algunos estudios sobre deportistas de gimnasia rítmica o artística encontraron retraso de la menarquia comparado con madres y hermanas, con uno más significativo en las de gimnasia artística,⁵⁸⁹⁻⁵⁹¹ una evaluación reciente de la bibliografía por parte de un comité de la Scientific Commission of the International Gymnastics Federation encontró que: «1) la talla adulta o la talla casi adulta de las mujeres y hombres dedicados a la gimnasia artística no se ve comprometida por el entrenamiento intensivo en la disciplina. 2) El entrenamiento no parece atenuar el crecimiento de las longitudes de los segmentos corporales superior (talla en sedestación) o inferior (piernas). 3) El entrenamiento no parece atenuar el crecimiento puberal y la maduración, ni la tasa de crecimiento ni el momento y la evolución temporal del brote de crecimiento. 4) Los datos existentes son inadecuados para abordar la cuestión del entrenamiento intensivo en estas disciplinas y las alteraciones del sistema endocrino».⁵⁹² La consecuencia es que estos deportistas pueden ser más bajos y mostrar retraso en la pubertad debido a autoselección. En algunos estudios se han obtenido hallazgos en conflicto con estas conclusiones.

Se ha descrito que la densidad ósea del fémur es mayor en los gimnastas que en los bailarines de *ballet* y controles, pero la menor densidad ósea radial en ambos tipos de deportistas refleja el efecto de la aplicación de fuerza sobre la remodelación ósea; se encuentra una relación positiva entre leptina sérica y densidad de la tibia.⁵⁹³ La densidad ósea de las corredoras de larga distancia es mayor en aquellas con menstruaciones regulares que en las que tienen irregularidades menstruales. Puede producirse osteopenia en etapas posteriores de la vida a resultas de la amenorrea en bailarinas de *ballet*, incluso con la sustitución de estrógenos; la terapia nutricional se considera importante para mejorar el pronóstico.⁵⁹⁴

La delgadez y una actividad física agotadora parecen actuar sinérgicamente, pero es posible que el entrenamiento deportivo intenso inhiba por sí mismo el generador de pulsos de GnRH, mediado en parte por vías opioidérgicas endógenas en las que participa la β -endorfina. Cuando la actividad física intensa se interrumpe (p. ej., por una lesión) la pubertad avanza, y a menudo se produce la menarquia en aquellas con amenorrea, en algunos casos antes de un cambio significativo en la composición corporal o el peso. Aunque la gonadarquia esté retrasada, la adrenergia no lo está.

Las deportistas de peso normal que tienen menos grasa y más músculo que las mujeres no deportistas (p. ej., patinadoras sobre hielo, nadadoras) también están en riesgo de presentar retraso de la pubertad y amenorrea primaria y secundaria. Sin embargo, el mecanismo parece ser diferente de la amenorrea hipotalámica de corredoras y bailarinas de *ballet*. En las nadadoras, los ciclos menstruales son con frecuencia irregulares y anovulatorios en vez de estar ausentes; las concentraciones plasmáticas de DHEAS y LH resultaron mayores de lo normal, pero las de estrógenos eran normales.

Un estudio prospectivo que comparaba gimnastas y nadadores demostró una menor velocidad de crecimiento, detención del crecimiento en longitud de las piernas y, en algunos estudios, menor talla predicha en los gimnastas.⁵⁹⁵

Las concentraciones de prolactina pueden estar elevadas en las deportistas y contribuir al retraso de la menarquia encontrado en este grupo. La osteopenia es un resultado posible del hipoestrogenismo crónico asociado.⁵⁸⁸

Suele desarrollarse escoliosis en las niñas durante el brote de crecimiento puberal, y es más frecuente en aquellas en las que sucede de forma más rápida. Las bailarinas de *ballet* tienen una incidencia de escoliosis mayor que la población general, y a menudo presentan retraso

de la pubertad y de la menarquia. Estas niñas tienen concentraciones reducidas de leptina, pero las cifras de receptor soluble de leptina y adiponectina aumentaban a lo largo de la pubertad; estos cambios se relacionaban con alteraciones de la MCM, más que del IMC. La escoliosis idiopática en la población general se asocia con una edad de la menarquia estadísticamente menor y un brote de crecimiento adolescente temprano. La asociación más sólida con la escoliosis es talla mayor en el momento del brote de crecimiento adolescente. La talla adulta en las agrupaciones familiares de escoliosis no se modifica respecto a la norma familiar.

Aunque el entrenamiento físico riguroso afecta menos a los hombres que a las mujeres, también puede influir en ellos. En ocasiones presentan una respuesta reducida de LH a la GnRH y menor frecuencia y amplitud de los pulsos de LH espontáneos; la concentración sérica de testosterona es normal o baja con un nivel de actividad extremo.

Otras causas de retraso de la pubertad

El consumo de marihuana se ha asociado con ginecomastia y es una presunta causa de retraso de la pubertad. La enfermedad de Gaucher no tratada causa retraso del desarrollo puberal, pero el tratamiento temprano con sustitución de la enzima permite que la pubertad comience a tiempo.⁵⁹⁶ Las niñas con disautonomía familiar tienen retraso de la menarquia y a menudo presentan un síndrome premenstrual grave. El trastorno es finalmente compatible con la gestación. Las infecciones crónicas pueden retrasar el inicio de la pubertad.

Tumores del sistema nervioso central

Las masas extraselares pueden interferir en la síntesis y secreción de GnRH, o la estimulación de los gonadotropos hipofisarios. La mayoría de los pacientes con tumores hipotalámico-hipofisarios causantes de déficit de gonadotropinas tienen una o más carencias adicionales de hormonas hipofisarias (o mayor concentración sérica de prolactina en los prolactinomas). Aquellos con déficit de GH debido a neoplasias presentan una alteración del crecimiento de comienzo tardío, comparado con los que tienen insuficiencia hipofisaria idiopática y familiar, en los que el crecimiento insuficiente comienza al principio de la vida. La presencia de carencias de la adenohipófisis y neurohipófisis en la lactancia indica un defecto del desarrollo de la línea media, pero el avance de esta combinación después de la etapa de lactante apunta ominosamente a una lesión creciente del SNC.

Craneofaringioma. El craneofaringioma es una malformación embrionaria infrecuente de origen extragial en la infancia (0,5-2 casos nuevos por millón de habitantes y año, o 1,2-4% de los tumores intracraneales pediátricos), una neoplasia del SNC poco común.⁵⁹⁷ Se trata sin embargo del tumor encefálico que más se asocia con disfunción hipotalámico-hipofisaria e infantilismo sexual, y representa el 80-90% de las neoplasias de la hipófisis y hasta el 15% de todos los tumores intracraneales detectados en la infancia.⁵⁹⁸ Los síntomas suelen aparecer antes de los 20 años con una incidencia máxima entre los 6 y 14, y cerca del 30-50% se producen en el intervalo de edades pediátrico. Harvey Cushing introdujo el término *craneofaringioma* y consideró que eran «los más tremendos de los tumores intracraneales».⁵⁹⁹

Están en boga varias teorías sobre el origen embrionario de este tumor intracraneal extragial: una de ellas propone su desarrollo a partir de restos ectodérmicos de la bolsa de Rathke y otra, del epitelio embrionario residual de la adenohipófisis y el infundíbulo anterior. Los craneofaringiomas pueden situarse dentro o por encima de la silla turca o, con menos frecuencia, en la nasofaringe o el tercer ventrículo.

El craneofaringioma parece ser un tumor monoclonal. Cerca del 50% de los casos tiene anomalías citogenéticas como ganancias en 1q, 12q y 17q. En torno al 70% de craneofaringioma en la infancia son del tipo adamantinomatoso con formación de quistes. Estos tipos

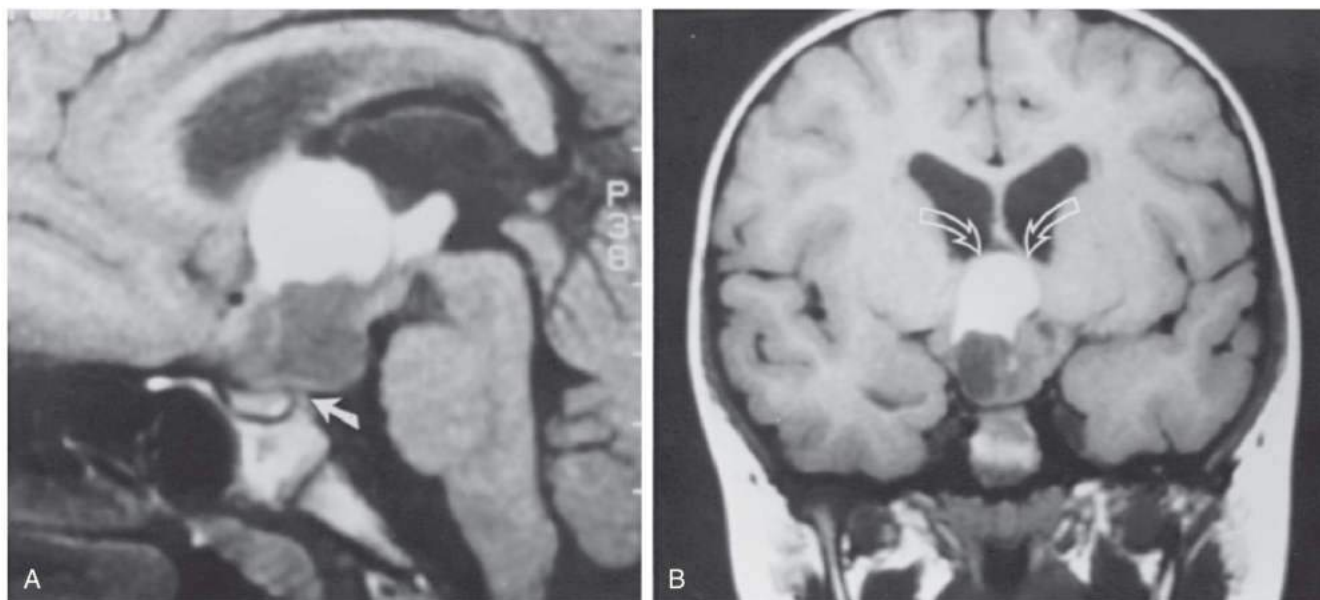
tienen disregulación de la vía de señales Wnt y una mutación en el gen de la β -catenina (*CTNNB1*), a diferencia del tipo papilar del craneofaringioma, que presenta mutaciones de *BRAF* y se encuentra con más frecuencia en adultos.^{600,601}

Los signos del SNC de los craneofaringiomas aparecen a medida que el tumor invade las estructuras circundantes. Los síntomas son cefalea, alteraciones visuales, talla baja, diabetes insípida, vómitos y debilidad de una o más extremidades. Los defectos visuales (incluidas alteraciones bilaterales de los campos temporales), atrofia óptica o edema de papila y signos de déficit de GH, hipotiroidismo y retraso de la pubertad son las características de los craneofaringiomas. Aunque la mayoría de los pacientes se encuentra por debajo de la media en la talla y velocidad de la talla en el momento del diagnóstico, es posible una evolución prolongada e indolente. Las carencias de gonadotropinas, GH, tirotropina (TSH, hormona estimulante de la tiroides), ACTH y arginina vasopresina son frecuentes. La concentración sérica de prolactina es normal o alta. A menudo hay retraso de la edad ósea y puede indicar inicio del crecimiento tumoral.

Cerca del 70% de los pacientes con craneofaringioma tienen calcificaciones supraselares o intraselares (detectadas en menos del 1% de los individuos normales) y una silla turca anómala, que en ocasiones se encuentran en radiografías realizadas por otros motivos, ortodoncia incluida. La TC (no así la RM) pone de manifiesto calcificaciones finas que no se observan en la radiografía lateral de cráneo. La RM con y sin gadolinio es la técnica diagnóstica de elección ante la sospecha de craneofaringioma y es capaz de determinar si el tumor es quístico o sólido e indicar la presencia de hidrocefalia; en caso necesario, puede usarse una TC para buscar calcificaciones y TC o RM con contraste para determinar si el tumor es quístico o sólido y para buscar la presencia de hidrocefalia (fig. 26.45).

Los craneofaringiomas de menor tamaño, habitualmente intraselares, pueden tratarse con microcirugía transesfenoidal, pero las masas más grandes y las supraselares suelen requerir craneotomía, y el abordaje tiene que ser individualizado. La tasa de supervivencia global posquirúrgica a los 5 años es de 88-94%, y la descrita a los 10 años, de 70-92%, que llega al 76% a los 20. La combinación de extirpación limitada del tumor y radioterapia conduce a un pronóstico neurológico satisfactorio, mejores resultados cognitivos y endocrinos, comparado con el intento de extirpación quirúrgica completa. Las frecuentes y precoces recaídas tumorales tras resecciones aparentemente completas, y progresión del tumor con resecciones incompletas apuntan a la idoneidad de la radioterapia después de la cirugía. Otras estrategias son tratamiento con rayo de protones y, en los craneofaringiomas fundamentalmente quísticos, se está investigando la instilación de radioisótopos o sustancias esclerosantes como bleomicina o interferón α .⁶⁰² A pesar de todo, aún no se ha establecido el tipo preferido de tratamiento para mantener la mejor calidad de vida, pero los estudios longitudinales, como el multinacional aleatorizado KRANIOPHARYNGEOM 2007, tal vez aclaren esta cuestión.⁶⁰²

La hiperfagia y la obesidad (IMC > 5 DE por encima de la normal) pueden ser llamativas y se correlacionan con la magnitud de la lesión hipotalámica en la RM craneal. El daño de los núcleos ventromediales del hipotálamo (asociado con mayor actividad parasimpática e hiperinsulinemia) o del NPV puede causar estos hallazgos, y en ocasiones resulta útil la supresión de la insulina. Los estudios de seguimiento a corto plazo revelan la eficacia de la cirugía bariátrica en el tratamiento de la obesidad en pacientes afectados.⁶⁰¹ La cirugía con conservación del hipotálamo reduce el riesgo de hiperfagia y obesidad postoperatorias.⁶⁰² Tras el tratamiento quirúrgico de los craneofaringiomas pueden aparecer patrones de sueño alterados o incluso narcolepsia; la melatonina mejora el patrón de sueño en algunos casos.⁶⁰³ Aunque las complicaciones endocrinas se tratan mejor, la combinación de déficit de hormona antidiurética (diabetes insípida) y sensación de sed alterada sigue siendo un problema difícil de abordar.



• **Figura 26.45** Craneofaringioma en una niña de 5 años de talla baja con antecedentes de cefaleas frontales, alteraciones de la visión y crecimiento escaso. **A.** La imagen sagital de la línea media en T1 muestra una región hiperintensa superior y una región hipointensa inferior. La combinación de áreas hiper- e hipointensas en un estudio sin contraste es el hallazgo más característico del craneofaringioma. Obsérvense la erosión del dorso de la silla (*flecha rellena*) y el punto brillante de la neurohipófisis. **B.** La imagen frontal en T1 muestra el tumor extendiéndose por encima de las astas frontales inferiores, estrechando el agujero de Monro y causando hidrocefalia leve. Las *flechas transparentes* indican el borde superior del área hiperintensa del tumor.

En la RM a menudo se descubren quistes de la hendidura de Rathke como hallazgo accidental, pero puede producir síntomas y signos indistinguibles de los del craneofaringioma, por ejemplo, pubertad precoz o retrasada.⁶⁰⁴ El drenaje quirúrgico y la escisión de la pared del quiste son abordajes habituales.

Otros tumores extraselares

Germinomas. Los germinomas (pinealomas, pinealomas ectópicos, teratomas atípicos y disgerminomas) y otros tumores de células germinales del SNC son los tumores extraselares más frecuentes originados en la región hipotalámica supraselar y en la región pineal que causan con frecuencia infantilismo sexual. Los germinomas constituyen el 66% de todos los tumores de células germinales (TCG) intracraneales, que a su vez componen el 3-11% de los tumores encefálicos pediátricos. En torno al 84% se encuentra en la región pineal y la neurohipófisis. La incidencia máxima se produce en la etapa de lactante y en la segunda década. Son más frecuentes en los hombres.⁶⁰⁵ Los síntomas más habituales son polidipsia y poliuria, seguidos de dificultades visuales y anomalías del crecimiento y la pubertad o trastornos del movimiento. El diagnóstico puede demorarse meses o años porque los hallazgos se atribuyen a trastornos psiquiátricos. Las carencias de vasopresina y GH son las más frecuentes, pero también hay a menudo déficit de otras hormonas de la adenohipófisis (gonadotropinas incluidas) y aumento de la concentración sérica de prolactina. La determinación de la concentración de hCG en el líquido cefalorraquídeo y en suero, y la medición de las concentraciones de α -fetoproteína constituyen marcadores tumorales útiles en niños y adolescentes con tumores de células germinales. En los niños, esta clase de tumores causa precocidad sexual independiente de GnRH (PSIG) isosexual por la secreción de hCG (v. «Precocidad sexual»). Los tumores secretores de hCG provocan pubertad precoz en los niños; también se ha descrito un caso de una niña afectada.

La diseminación subependimaria de los tumores de células germinales a lo largo del revestimiento del tercer ventrículo es frecuente, y la

siembra puede afectar a la médula espinal inferior y la cola de caballo. La RM con contraste es útil para detectar un aumento de tamaño aislado del tallo hipofisario, hallazgo precoz que obliga al control periódico con RM, especialmente en pacientes con diabetes insípida.⁴⁸¹ El tamaño de la hipófisis aumenta en un 100% entre el año 1 y el 15, pero la glándula pineal normalmente no cambia de tamaño tras el primer año de vida; cualquier aumento de tamaño posterior indica una lesión de tipo masa. Los quistes pineales son una causa infrecuente de PPC.

La radioterapia es el tratamiento preferido de los tumores de células germinales puros como los germinomas; la cirugía casi nunca está indicada, excepto como biopsia para establecer un diagnóstico tisular.⁴⁸¹ Sin embargo, los intentos de reducir la morbilidad a largo plazo de la radioterapia llevan a plantear la quimioterapia. Esta por sí sola es inadecuada, pero la combinación de quimio y radioterapia puede ser eficaz;^{485,606} se recomiendan ambos métodos terapéuticos en los tumores de células germinales mixtos. Como en ocasiones se encuentran tumores de células germinales testiculares años después de un tratamiento eficaz para tumores de células germinales del SNC está indicada la vigilancia a largo plazo.^{557,607}

Los gliomas o astrocitomas hipotalámicos y ópticos, presentes formando parte de la neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen) o independientemente de ella, también causan infantilismo sexual. Gliomas y meningiomas son los tumores del SNC que se desarrollan con más frecuencia en supervivientes de cánceres infantiles tratados con radiación del SNC, a menudo en los años de adulto joven o incluso al final de la adolescencia.⁶⁰⁸

Adenomas hipofisarios. Solo el 2-6% de todos los tumores hipofisarios tratados quirúrgicamente aparecen en la infancia y adolescencia, en torno a 1 por 1 millón de niños afectados.⁵⁹⁸ La mayoría de los adenomas hipofisarios funcionantes son secretores de ACTH, y los prolactinomas, adenomas secretores de GH y adenomas no funcionantes son menos frecuentes. La mayor parte de los tumores hipofisarios son lesiones monoclonales causadas por mutaciones de *GNAS*. El inicio en

la adolescencia de tumores hipofisarios puede ser la primera manifestación de las neoplasias endocrinas múltiples de tipo I o adenoma hipofisario aislado familiar (AHAF).⁶⁰⁹ Es posible que, con técnicas de imagen altamente sensibles, se identifiquen incidentalomas hipofisarios, lesiones hipofisarias previamente no sospechadas descubiertas en una prueba de imagen realizada por un motivo no relacionado.⁶¹⁰ La evaluación de la actividad secretora de esas lesiones, consideración de efectos de masa y seguimiento para vigilar cambios de tamaño son importantes, pero algunas lesiones detectadas no estarán asociadas con la anomalía puberal.

La incidencia de prolactinomas es baja en la infancia pero 1 de cada 5 se presentan en el grupo de 15 a 24 años de edad.⁶¹¹ Una evaluación de 44 casos reflejó que el 61% de los prolactinomas eran macroadenomas (más prevalentes en niños; eran frecuentes la insuficiencia hipofisaria y el crecimiento insuficiente) y el 39%, microadenomas (más frecuentes en las niñas; a menudo se acompañaban de retraso de la pubertad).⁶¹² Solo 2 de estos 29 pacientes tenía retraso en el inicio de la pubertad, aunque la amenorrea primaria fue el síntoma de presentación en 13 de 20 mujeres puberales. Los síntomas iniciales incluían oligomenorrea y galactorrea en las niñas y cefalea en los niños. Es posible que la galactorrea solo se ponga de manifiesto con la manipulación manual de los pezones (las muestras sanguíneas para medir prolactina deben obtenerse antes de la exploración o muchas horas después, porque la manipulación de los pezones aumenta las concentraciones de prolactina).

El tratamiento dopaminérgico suele ser útil para reducir las cifras de prolactina. La bromocriptina, agonista de la dopamina, puede reducir las concentraciones séricas de prolactina y disminuir el tamaño del tumor, estrategia muy útil antes de la cirugía de macroprolactinomas grandes y cuando la resección del adenoma es incompleta. La resección transesfenoidal de microprolactinomas en niños y adolescentes es un tratamiento efectivo. Tras la reducción de las concentraciones séricas de prolactina suele producirse la progresión de la pubertad y una función menstrual normal en las mujeres. En una paciente de 16 años el tratamiento con cabergolina de un macroprolactinoma se siguió de apoplejía hipofisaria;⁶¹³ esta complicación también se ha observado en adultos tratados con bromocriptina, y la insuficiencia tricuspídea podría ser un efecto acumulativo.⁶¹⁴ Las concentraciones séricas elevadas de macroprolactina, un complejo de inmunoglobulina G y prolactina monomérica con escasa actividad biológica *in vivo*, tienen reacción cruzada en los análisis comerciales de prolactina, lo que da lugar al hallazgo de pseudohiperprolactinemia; las cifras altas de prolactina deben ser comprobadas de nuevo con subfraccionamiento tras precipitación por polietilenglicol.⁶¹⁵

Otros trastornos del sistema nervioso central causantes de retraso de la pubertad

Histiocitosis de células de Langerhans. La histiocitosis de células de Langerhans (enfermedad de Hand-Schüller-Christian o histiocitosis X) es un trastorno proliferativo clonal de histiocitos de Langerhans o sus precursores. Se caracteriza por la infiltración de células histiocíticas cargadas de lípidos o células espumosas en piel, vísceras y huesos.⁶¹⁶ Su causa no está clara, porque tiene características de neoplasia y de un trastorno inmunitario reactivo. La diabetes insípida, causada por infiltración del hipotálamo o del tallo hipofisario, es la manifestación endocrina más frecuente, con posibilidad de déficit de GH y retraso de la pubertad. Pueden estar afectados hígado, pulmón y bazo, con áreas similares a quistes en los huesos planos y largos, y la columna dorsolumbar. Se observan en ocasiones «dientes flotantes» dentro del hueso muy afectado de la mandíbula, dientes ausentes o sueltos, y exoftalmos secundario a la infiltración de la órbita. La afectación de la mastoides o del hueso temporal puede provocar otitis media crónica. El tratamiento con glucocorticoides, antineoplásicos y radioterapia es prometedor en lo que respecta a la supervivencia, pero más del 50% de los pacientes tiene secuelas tardías o progresión de la enfermedad. La evolución natural de esta enfermedad infrecuente, con recaídas y

mejoras, dificulta la evaluación del tratamiento y subraya la importancia de protocolos terapéuticos nacionales.⁶¹⁶

Lesiones inflamatorias postinfecciosas del sistema nervioso central, anomalías vasculares y traumatismos craneales. Los granulomas tuberculosos o sarcoideos del SNC se asocian con retraso de la pubertad. La hidrocefalia puede causar retraso de la pubertad que se revierte con la descompresión, al igual que la presión de un quiste subaracnoideo.

Radiación del sistema nervioso central. La radioterapia del SNC para el tratamiento de tumores, leucemia o neoplasias de cabeza y cara puede resultar en la aparición gradual de insuficiencia hipotalámico-hipofisaria.⁶¹⁷ Aunque el déficit de GH es el trastorno hormonal más frecuente resultante de la radioterapia, también se producen déficit de gonadotropinas, hipotiroidismo y menor densidad ósea.^{618,619} La exposición del eje hipotalámico-hipofisario a 30 Gy comporta una tasa de recurrencia de 6, aproximadamente, para la insuficiencia ovárica prematura en las mujeres y la necesidad de tratamiento con testosterona en los hombres.⁶²⁰

Se ha descrito que la fertilidad autorreferida era menor en mujeres que recibieron radioterapia del SNC por leucemia linfoblástica aguda en torno a la edad de la menarquia,⁶²¹ aunque la media de edad en este estudio a largo plazo estaba al inicio de la veintena, y es posible que un seguimiento más prolongado de la fertilidad cambie los resultados. La radiación del SNC al inicio de la vida predispone al paciente a tumores del SNC secundarios de comienzo posterior, a veces solo unos pocos años después del tratamiento del primer tumor.⁶⁰⁸

Síndrome de Fröhlich. El síndrome de Fröhlich o distrofia adiposa genital es un conjunto de anomalías endocrinas, hallazgos combinados de obesidad e hipogonadismo debidos a un trastorno hipotalámico-hipofisario. Notablemente, la descripción original consistía en un paciente con tuberculosis del eje hipotalámico-hipofisario.

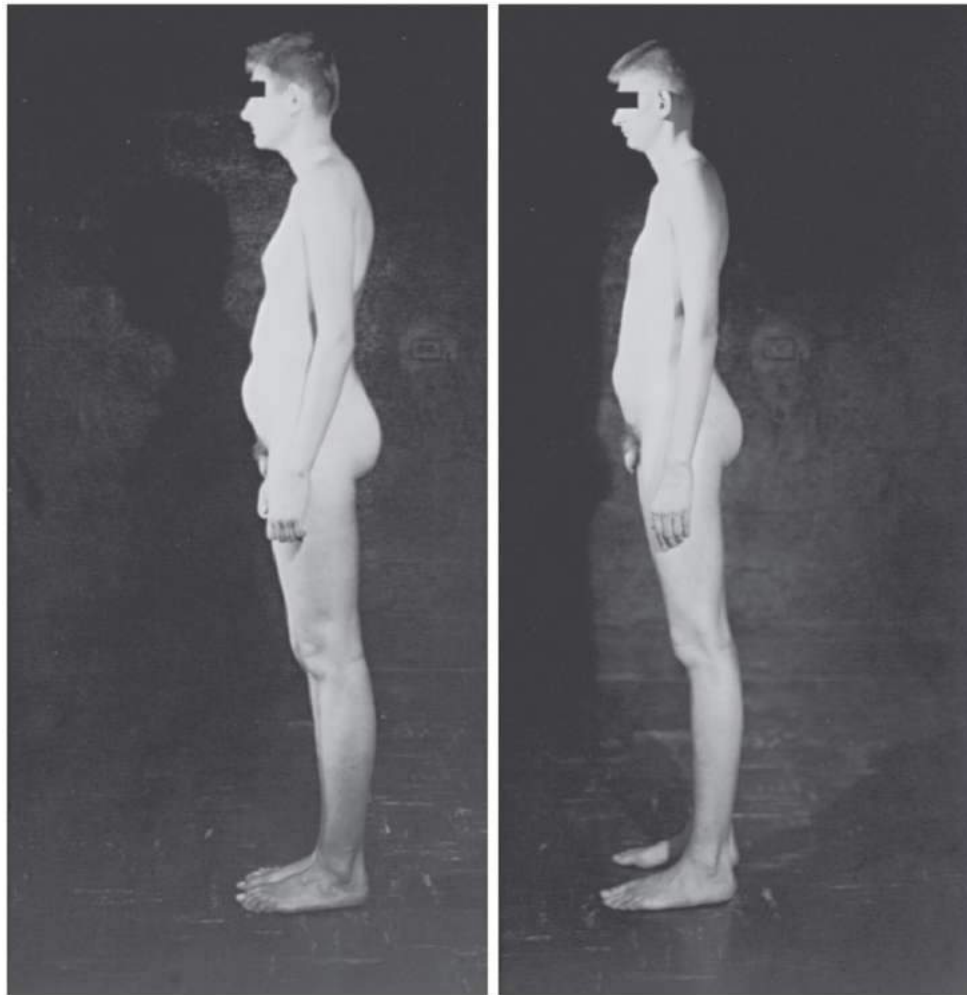
Hipogonadismo hipergonadótropo: infantilismo sexual causado por trastornos gonadales primarios

Las formas más frecuentes de insuficiencia gonadal primaria se asocian con anomalías de los cromosomas sexuales y hallazgos físicos característicos.^{590,662} La disfunción ovárica o testicular aislada es con menos frecuencia una causa de hipogonadismo hipergonadótropo puberal.

Niños

Síndrome de Klinefelter y sus variantes (v. capítulo 24). El síndrome de Klinefelter (síndrome de disgenesia de los túbulos seminíferos) y sus variantes aparecen en cerca de 1 de cada 1.000 hombres, y son las formas más frecuentes de hipogonadismo masculino.⁶²²⁻⁶²⁴ Las características clínicas invariables son testículos pequeños y firmes de adulto (< 3,5 cm de longitud); alteración de la espermatogonia; y fenotipo masculino, habitualmente con ginecomastia y piernas largas pero no brazos largos⁶²² (fig. 26.46). Antes de la pubertad es posible identificar a los pacientes por la longitud desproporcionada de las extremidades, reducción del cociente corporal S/I sin incremento de la envergadura de los brazos en vez de proporciones eunucoideas, en las que la envergadura y la longitud de las piernas están aumentadas; no obstante, menos del 10% se diagnostica antes de la pubertad. Con el mayor uso de la determinación del cariotipo en niños con problemas de conducta y durante la gestación por distintos motivos es posible que aumente el diagnóstico en etapas más tempranas de la vida. La talla alta para la estatura familiar es frecuente en este trastorno debido al crecimiento desproporcionado de las piernas, y parece estar relacionado con copias múltiples del gen *SHOX*;⁶²⁴ no obstante, una talla normal o baja no excluye el diagnóstico.

Los lactantes con síndrome de Klinefelter tienen concentraciones normales de INSL3 que se elevan transitoriamente a los 2-3 meses de edad en la minipubertad de la lactancia; las concentraciones de testosterona estaban por debajo de la mediana de los controles pero dentro del intervalo normal, y las de inhibina B y AMH también resultaban normales.⁶²⁴ Sin embargo, las concentraciones de FSH eran superiores a las normales en el 25% de los pacientes, una muestra temprana



• **Figura 26.46** Síndrome de Klinefelter 47,XXY en gemelos idénticos de 17 años. A los 15 años de edad se observó ginecomastia. Los gemelos tenían un hábito eunucoide y caracteres sexuales secundarios masculinos poco desarrollados. Ambos medían 187 cm; las envergaduras eran 187 y 189,5 cm; tenían la voz aguda; los testículos medían 1,8 × 1,5 cm; y la longitud del pene era 7,5 cm. La ginecomastia y los signos de déficit de andrógenos eran más evidentes en el gemelo de la izquierda. Las concentraciones urinarias de gonadotropina superaban las 50 mU/24 h. Los testículos presentaban fibrosis tubular extensa, pequeños túbulos disgenésicos y acúmulos o formaciones pseudoadenomatosas de células de Leydig; había muy pocas células germinales. La imagen microscópica era típica de la disgenesia de túbulos seminíferos. (Datos de los pacientes tomados de Grumbach MM, Barr ML. Cytologic tests of chromosome sex in relation to sexual anomalies in man. *Recent Prog Horm Res.* 1958;14:255–324.)

de insuficiencia testicular. El tono muscular también es más bajo en algunos casos.⁶²⁵

Hay un incremento normal en las concentraciones de testosterona, INSL3 e inhibina B antes de la pubertad. Hacia la mitad de esta, las concentraciones de INSL3 y testosterona seguían estando en el intervalo normal-bajo, las de AMH eran indetectables en los adolescentes XXY pero se reducían a una edad más tardía que en adolescentes normales, y las concentraciones de inhibina B descendían desde la normalidad a las cifras tan bajas características del síndrome de Klinefelter agudo durante la última parte de la pubertad tras un incremento inequívoco en la concentración de testosterona sérica (> 2,5 nmol/l) y degeneración de las células de Sertoli.⁶²⁶ La LH y FSH séricas suelen aumentar hacia la mitad de la pubertad. Rara vez se observan concentraciones bajas de gonadotropinas cuando se asocia hipogonadismo hipogonadotrópico con síndrome de Klinefelter 47,XXY o retraso constitucional concomitante.

Los testículos prepuberales solo muestran cambios histológicos ligeros, aunque los testículos son pequeños, y el contenido de células germinales está reducido, mientras que las células de Sertoli son norma-

les en cantidad y apariencia antes de los 2 años de edad. Los individuos prepuberales de más edad tienen túbulos seminíferos normales. Tras la pubertad se produce hialinización y fibrosis de los túbulos seminíferos y cambios pseudoadenomatosos de las células de Leydig; en niños peripuberales se encuentran espermatogonias de tipo adulto, pero los de más edad no tienen células germinales, y los testículos degeneran aceleradamente al inicio de la pubertad.⁶²⁷ No obstante, hay una tasa de éxito del 44% en la obtención de espermatozoides de tejidos testiculares y de 55% para el uso de aspiración de espermatozoides testiculares por microdissección. La inyección intracitoplásmica de espermatozoides condujo al nacer de 101 niños en los que no había un incremento aparente de defectos congénitos ni genéticos.⁶²⁸ Se recomienda la criopreservación del tejido testicular antes de que avance la degeneración,⁶²⁹ aunque puede ser difícil obtener cobertura económica para esa intervención en EE. UU.

Hay variaciones en la función de las células de Leydig entre individuos en la infancia y puberales, pero la concentración plasmática de testosterona no logra ascender a las cifras adultas normales.

El inicio de la pubertad no suele estar retrasado, pero la reserva insuficiente de células de Leydig y las bajas concentraciones de testosterona pueden llevar a ralentizar la progresión o detener los cambios puberales. Hay que plantear la sustitución de testosterona cuando las concentraciones de LH aumenten por encima de los valores normales, pero no es necesaria en todos los casos al inicio de la pubertad.⁶³⁰ El cociente entre estradiol y testosterona séricos y las concentraciones de SHBG son más altos que los de hombres normales, lo que indica que un mayor efecto de los estrógenos y menor de la testosterona podrían explicar en parte la ginecomastia característica del síndrome de Klinefelter. La administración de testosterona no parece reducir la ginecomastia, pero la dihidrotestosterona podría ser útil. Los inhibidores de la aromataza y antagonistas de los receptores de estrógenos no son aparentemente un tratamiento eficaz de la ginecomastia en el síndrome de Klinefelter. Si la ginecomastia no regresa en 2 años es necesaria una mamoplastia reductora. Es importante vigilar un posible cáncer de mama en estas personas susceptibles.

El gen *AR* se encuentra en el cromosoma X y codifica un factor de transcripción dependiente de ligando con repeticiones del trinucleótido CAG altamente polimórficas en la secuencia codificadora del primer exón. La longitud del segmento de poliglutamato traducido en el dominio de transactivación N-terminal de la proteína resultante y la longitud de este segmento de poliglutamato es inversamente proporcional a la actividad de transactivación del receptor. Cuanto más corta sea la secuencia repetida dentro del intervalo de variación normal, más activo será el AR; pequeños cambios en esta actividad podrían resultar en efectos más significativos en el síndrome de Klinefelter, en el que es posible que la secreción de testosterona ya esté alterada. Se ha descrito una correlación negativa entre la longitud de las repeticiones de CAG y la longitud del pene, no así el tamaño de los testículos, en los niños.^{581,631} Otro estudio detectó una asociación positiva entre longitud de las repeticiones de CAG y talla corporal, una relación inversa con densidad ósea y envergadura de los brazos con talla corporal, y la presencia de repeticiones de CAG más largas para ginecomastia y testículos más pequeños⁶³² en adultos. El origen paterno del cromosoma X extra se asocia con inicio más tardío de la pubertad y repeticiones de CAG de mayor longitud.⁶²⁷

Conducta y desarrollo en el síndrome de Klinefelter. Las anomalías neuroconductuales, principalmente en el habla, lenguaje, aprendizaje y funciones ejecutivas frontales son frecuentes, incluso universales en el síndrome de Klinefelter, pero el retraso grave es infrecuente.²⁴⁴ Estos problemas pueden llevar a evaluación en la infancia y la identificación prepupal del síndrome. La prevalencia de problemas adaptativos en la adolescencia está aumentada. Los adultos con síndrome de Klinefelter tienen menor nivel académico, ingresos más bajos, jubilación más temprana y más tasa de desempleo, y se casan con menos frecuencia que el promedio nacional de EE. UU. La mortalidad en hombres con síndrome de Klinefelter estaba aumentada significativamente (cociente de riesgos instantáneos, 1,9).⁶³³ Las cifras de delitos de agresión sexual y de incendios provocados son significativamente mayores, mientras que los de tráfico e infracciones relacionadas con drogas resultan significativamente menores.

El CI global en poblaciones no seleccionadas de individuos con síndrome de Klinefelter es normal o casi normal, pero el CI verbal, a diferencia del de las pacientes con síndrome de Turner, suele ser más bajo (p. ej., 10-20 puntos) que el CI manipulativo.

Los pacientes prepupales con síndrome de Klinefelter tienen una menor especialización del hemisferio izquierdo para tareas verbales y mayor especialización del derecho para las tareas no verbales, aunque estas anomalías tendían a normalizarse una vez iniciada la pubertad, hecho que apunta a una reorganización hemisférica durante la pubertad. Se han planteado hipótesis que postulan el efecto de la testosterona

prenatal sobre la dominancia cerebral y los trastornos del lenguaje y la lectura.

Resulta controvertida la indicación del tratamiento con testosterona en lactantes o adolescentes con síndrome de Klinefelter. Aunque hay una sensación creciente en los padres de que el tratamiento con testosterona en la etapa de lactante o al principio del período puberal mejora el lenguaje, la lectura, la conducta y la autoimagen de los niños con síndrome de Klinefelter, no contamos con estudios bien controlados que respalden esta aseveración: se necesitan investigaciones a largo plazo.^{634,991}

Otros aspectos del síndrome de Klinefelter. Los trastornos asociados con el síndrome de Klinefelter son valvulopatía aórtica y rotura de aneurismas saculares (seis veces la tasa normal), carcinoma de mama (20 veces la tasa en hombres normales y un quinto de la femenina); otras neoplasias malignas como leucemia aguda, linfoma y tumores de células germinales en cualquier localización de la línea media; lupus eritematoso sistémico; y osteoporosis en cerca del 25% de los adultos afectados. También hay un riesgo mayor de diabetes mellitus, enfermedad tiroidea, cansancio, venas varicosas y temblor esencial.

Cerca del 20% de los tumores de células germinales mediastínicos se asocian con síndrome de Klinefelter, y aparecen a una edad menor que los tumores de células germinales mediastínicos no asociados con el síndrome. Con muy pocas excepciones, estos tumores de células germinales, que pueden localizarse en cualquier punto de la línea media desde el SNC hasta la pelvis, secretan hCG e inducen precocidad sexual. Hay que tener en cuenta el síndrome de Klinefelter en varones con tumores de células germinales secretores de hCG, especialmente si el tumor se localiza en el mediastino o SNC.

Otros tipos de insuficiencia testicular primaria

Supervivientes de cánceres. QUIMIOTERAPIA La quimioterapia y la radioterapia directa afectan a la función testicular y, como sobreviven más niños con el tratamiento eficaz para el cáncer, habrá retraso de la pubertad e infertilidad de adultos. El tratamiento del cáncer, especialmente la radiación de las gónadas y el uso de quimioterapéuticos alquilantes, afecta a la función testicular y puede causar infertilidad en la etapa adulta.⁶³⁵ Algunos ciclos de tratamiento causan lesiones graves de las células germinales sin afectar aparentemente a las células de Leydig. La quimioterapia de la enfermedad de Hodgkin infantil, con clorambucilo, vinblastina, mecloretamina, vincristina, procarbina y prednisona (COPP/MOPP) podría permitir la progresión espontánea por la pubertad, pero es posible que las concentraciones de FSH y LH estén elevadas, y las concentraciones de inhibina B disminuyen durante la pubertad. La concentración sérica basal de FSH y el aumento de las cifras de LH y FSH con la GnRH se correlacionan con la dosis de ciclofosfamida. La quimioterapia COPP/MOPP para la enfermedad de Hodgkin puede causar lesiones graves de las células germinales y de Sertoli, pero tiene menos efectos sobre las de Leydig, incluso cuando el tratamiento se administra en el período prepupal. Se ha planteado una dosis menor o limitar el tratamiento a menos de tres ciclos para reducir estas complicaciones.⁶³⁶ Los valores basales normales de LH tal vez susciten la esperanza de que la función de las células de Leydig es normal, pero si hay un aumento exagerado de la concentración de LH tras la GnRH estará presente una lesión compensada de las células de Leydig. La combinación de doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina (régimen ABVD) puede causar depleción de las células germinales. Aunque inicialmente se pensó que era necesario cierto grado de maduración gonadal prepupal antes de que estos fármacos pudieran causar daño a las gónadas, es posible que el daño gonadal se produzca antes como resultado del tratamiento en el período prepupal, pero quizás no se ponga de manifiesto hasta la edad de la pubertad. Los quimioterapéuticos usados en el tratamiento del síndrome nefrótico

o la leucemia, como ciclofosfamida o clorambucilo, han provocado daños en las células de Sertoli, Leydig y germinales en pacientes prepuberales; en ocasiones estos efectos son reversibles, lo que es indicativo de daño gonadal.

Radioterapia. La radiación de las gónadas es una causa de insuficiencia testicular primaria, resultante habitualmente en azoospermia, aunque puede asociarse una secreción de testosterona normal con valores elevados de LH y FSH (insuficiencia de las células de Leydig compensada); las gónadas deben protegerse del tratamiento si es posible. Dosis de radiación directas de más de 2 Gy probablemente perjudicarán a la espermatogénia. La exposición a más de 20 Gy se acompaña de una tasa de recurrencia de casi 11 de necesidad de testosterona en la edad adulta.⁶²⁰

Se está investigando la conservación de espermatozoides por congelación en pacientes pediátricos con cáncer (en pacientes con síndrome de Klinefelter), pero los problemas éticos y logísticos de obtener espermatozoides de adolescentes siguen siendo sustanciales, más aún en niños prepuberales. No todos los espermatozoides estarán afectados por el tratamiento, y es posible recuperar espermatozoides funcionantes mediante microdissección de los túbulos seminíferos incluso en individuos que tienen insuficiencia testicular aparente. Esto permitiría la fecundación mediante inyección intracitoplásmica de espermatozoides incluso con cantidades escasas de estos. Los genes responsables de la apoptosis se activan cuando el ADN resulta dañado por radiación o quimioterapia; la manipulación de esos genes podría permitir el restablecimiento de la fertilidad en el futuro. La oncofertilidad es un campo de investigación nuevo que aspira a preservar la fertilidad en niños y adolescentes sometidos a tratamientos anticáncer, y sin duda surgirán métodos novedosos.

Las evaluaciones de adultos a quienes no se ofreció preservar la fertilidad o en quienes esa cuestión ni siquiera se planteó en el momento del diagnóstico muestran que sienten un malestar considerable al respecto. No obstante, los bancos de espermatozoides en la pubertad o prepubertad conllevan problemas éticos referentes a la técnica, coste del almacenamiento e incertidumbre del resultado, y no son una intervención estándar actualmente.⁶³⁷

En los supervivientes de cánceres que hayan sido sometidos a radioterapia del eje hipotalámico-hipofisario también surge la cuestión de una menor densidad ósea y riesgo de fracturas.

Defectos de la biosíntesis testicular. El trastorno del desarrollo sexual 46,XY está causado por déficit de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa resultante de mutaciones en CYP17A1 en el locus 10q24.3; se asocia con infantilismo sexual y fenotipo femenino.⁶³⁸ El defecto de la biosíntesis de testosterona bloquea la síntesis de testosterona y andrógenos suprarrenales, alterando la masculinización en todos los estadios del desarrollo. El déficit de cortisol asociado y la mayor secreción de mineralocorticoides en este trastorno provocan hipertensión, concentraciones reducidas de potasio sérico y alcalosis metabólica. El aumento de las concentraciones séricas de progesterona y la menor actividad de renina plasmática son características diagnósticas útiles.⁶³⁹ La sustitución de glucocorticoides suprime la ACTH y el exceso de mineralocorticoides y corrige las anomalías electrolíticas, pero no se producirá desarrollo sexual a menos que se administren esteroides gonadales exógenos. Los déficits menos graves se asocian con genitales ambiguos. Las mutaciones de CYP17A1 causantes de déficit aislado de 17,20-liasa son poco frecuentes.

Un trastorno autosómico recesivo infrecuente es el déficit de proteína reguladora aguda de la esteroidogénia (StAR), en el que se pierde la capacidad de producir esteroides C21, C19 y C18 y resulta una alteración grave de la conversión de colesterol en pregnenolona; los pacientes con afectación grave tienen glándulas suprarrenales cargadas de lípidos.⁶⁴⁰ Las grandes glándulas suprarrenales pueden observarse con ecografía, TC o RM. Sin tratamiento, a menudo se produce el fallecimiento en la etapa de lactantes por carencias no detectadas de glu-

cocorticoides y mineralocorticoides. Los individuos afectados parecen físicamente mujeres sexualmente infantiles, ya sea su cariotipo 46,XY o 46,XX; debido a la ausencia de producción de andrógenos, en gónadas o suprarrenales, las mujeres afectadas de fenotipo XY no desarrollan los caracteres sexuales secundarios, vello púbico incluido.⁶²² Sin embargo, las mujeres XX con una mutación nula sí desarrollan los caracteres sexuales secundarios femeninos en la pubertad, incluidos vello púbico y ovarios multiquísticos, pero también tienen amenorrea primaria o secundaria. A diferencia del testículo fetal, el ovario fetal, insensible a la FSH e inactivo en cuanto a la esteroidogénia, no resulta dañado en la vida fetal y permanece indemne hasta el inicio de la pubertad. Bajo la estimulación de la FSH en la pubertad y con el reclutamiento de los folículos ováricos, los ovarios sufren un daño progresivo y se forman quistes. El daño ovárico y la alteración de la esteroidogénia ovárica independiente de StAR parecen estar relacionadas con el depósito de lípidos en el ovario.⁶⁴¹

Resistencia a la hormona luteinizante. Los hipotéticos indicios de resistencia a la LH causada por una anomalía del receptor de LH en las células de Leydig fueron descritos en un varón de 18 años con fenotipo masculino, ausencia de desarrollo sexual secundario masculino, ginecomastia, concentraciones plasmáticas de LH elevadas y concentraciones plasmáticas de testosterona correspondientes al inicio de la pubertad que no aumentaban con la administración de hCG; no había elevación de las concentraciones de los precursores de testosterona.⁶⁴² Los testículos tenían un tamaño prepuberal y su imagen microscópica correspondía a la de testículos prepuberales normales. Los preparados de receptor de membrana plasmática de los testículos solo fijaban la mitad de hCG radiomarcada que los testículos control.

En los hombres afectados este trastorno autosómico recesivo está causado por una mutación de LHCGR, el gen que codifica el receptor celular de LH/hCG con siete dominios transmembrana acoplado a la proteína G en el locus 2p21. Las mutaciones que causan un compromiso más grave de la función de LHCGR se asocian con trastornos del desarrollo sexual XY. La delección homocigótica del exón 10 o las mutaciones homocigóticas de sentido erróneo Ser616Tyr e Ile625Lys del receptor de LH se asocian con micropene (pero no hipospadias) debido a una alteración parcial de la función del receptor de LH, que provoca una discordancia con escasa respuesta a la LH y no a la hCG.

La cistinosis nefropática en los niños provoca hipogonadismo hipergonadotrópico.

Anorquia y criptorquidia. Criptorquidia es el trastorno en el que uno o los dos testículos no han alcanzado el fondo del escroto antes del nacimiento. Los datos de animales y humanos demuestran que el descenso testicular está influido por la testosterona e INSL3; por ejemplo, la resistencia a los andrógenos provoca ausencia del descenso, como sucede también en ratones transgénicos sin INSL3. Cuando los testículos no han descendido, pueden situarse en posición escrotal alta, supraescrotal o inguinal, o bien no ser palpables, que incluye además los testículos ectópicos.⁶⁴³ La recogida de datos es variable pero el análisis de la bibliografía muestra que la tasa de testículos no descendidos en recién nacidos a término con peso adecuado para su edad gestacional (AEG) es de 1-4,6%, mientras que en prematuros o PGA llega a 1,1-4,3%.⁶⁴⁴ Con 1 año de edad la tasa en niños AEG era de 1-1,5%, a los 6 años, de 0-2,6%, a los 11, de 0-6,6% y a los 15, de 1,6-2,2% de los chicos. Los testículos pueden ascender después del nacimiento, ascenso testicular, que conduce a una prevalencia mayor de testículos no descendidos en la prepubertad que al nacer en varios registros internacionales; estos pacientes no siempre se incluyen en las evaluaciones de criptorquidia. El estudio de más de un millón de niños daneses mostró que la tasa de concordancia de criptorquidia era de 3,4% para los hermanos paternos, 6% para los maternos, 8,8% en los hermanos de padre y madre, 24,1% en los gemelos dicigóticos y 27,3% para los

monocigóticos, lo que pone de manifiesto efectos de la genética y el ambiente intrauterino.⁶⁴⁵

Un varón 46,XY sin testículos palpables puede tenerlos intraabdominales, que conlleva un riesgo mayor de degeneración maligna; anorquia (p. ej., síndrome de los testículos evanescentes, causado por torsión perinatal) en la que no se encuentran testículos en la laparotomía; o testículos retráctiles o en ascensor, una variante de la normalidad. Cerca del 50% de los testículos no palpables bilaterales son no descendidos, y el otro 50% corresponde a restos testiculares de testículos evanescentes que no suelen contener células germinales, se encuentran en el escroto, no tienen riesgo de carcinoma y no hace falta extirparlos si la anamnesis está clara.⁶⁴⁶ Si hay un fenotipo masculino y conductos internos masculinos, hubo testículos fetales funcionantes capaces de secretar testosterona y AMH al inicio de la vida fetal que degeneraron después. Las gonadotropinas séricas siguen la curva normal en forma de U de valores altos en la lactancia y pubertad y cifras más bajas hacia la mitad de la infancia en la anorquia, aunque los valores están por encima de los normales.⁶⁴⁷ En la anorquia la inhibina A y AMH séricas son indetectables.⁶⁴⁸ A menudo se usa la ecografía para localizar testículos no descendidos, pero la precisión es escasa: un metaanálisis demostró que un resultado positivo en la ecografía aumenta y un resultado negativo reduce la probabilidad de que exista un testículo no palpable en el abdomen de 55 a 64 y 49%, respectivamente.⁶⁴⁹ A pesar de todo, está recomendada la laparoscopia en el diagnóstico de los testículos no palpables.⁶⁵⁰

El descubrimiento de criptorquidia unilateral puede representar la presencia de un testículo descendido en un lado y ninguno en el otro, y esto constituye un problema diagnóstico. Si no hay testículo contralateral se producirá una hipertrofia compensadora, y esto ayuda al diagnóstico. Un estudio japonés mostró que la longitud y el volumen medios del testículo contralateral en los niños con un testículo ausente eran 22,4 mm y 2,2 ml, comparado con 16,6 mm y 1,1 ml en niños con el testículo presente y 16,6 mm y 1,18 ml en los controles; el valor de corte óptimo de 21 mm de longitud y 1,6 ml de volumen lograba una precisión predictiva para la ausencia de un testículo de 87,3%, sensibilidad de 81,8% y especificidad de 99,5%, con 88,5, 84,8 y 86,4% para el volumen, respectivamente.⁶⁵¹ Como el hallazgo no predice monorquidia en todos los casos, puede utilizarse la laparoscopia en el diagnóstico de este trastorno si la ecografía no resulta eficaz. En caso de testículo no descendido unilateral, el riesgo relativo aumentado de carcinoma en el testículo contralateral descendido es de 1,74 (IC del 95%, 1-2,98), que es menor que en caso de testículo no descendido unilateral (6,33; IC del 95%, 4,3-9,31).⁶⁵²

El tratamiento hormonal de los testículos no descendidos puede ser eficaz para provocar el descenso, pero los indicios son escasos y el metaanálisis resulta difícil debido a la variación en la dosis y duración del tratamiento. No hay indicios convincentes de que el tratamiento hormonal a corto plazo sea nocivo, pero no debe permitirse que un tratamiento médico ineficaz demore significativamente el quirúrgico. En un esquema, se administra una sola dosis de 1.500 UI de hCG por vía intramuscular, y se miden las concentraciones séricas de LH, FSH, testosterona, inhibina B y AMH en la situación basal y 72 h después. La prueba era positiva en el síndrome de Prader-Willi cuando la concentración máxima de testosterona a las 72 h era 2-20 veces mayor que las cifras basales en lactantes de 3 a 12 meses y 5-10 veces mayor, entre 2,5 y 9 nmol/l, en niños de 1 a 4 años.⁶⁵³ La administración de una dosis de hCG, 250 UI para lactantes de 3 a 12 meses de edad y 500 UI intramusculares en los niños de 1 a 4 años, dos veces por semana durante 6 semanas, llevó al descenso de los testículos en el 62% de los que tuvieron un resultado positivo en la prueba de estimulación; el 23% de los testículos alcanzó una posición escrotal estable. Hay estudios de

administración a más largo plazo de hCG o GnRH para fomentar un aumento de testosterona con fines diagnósticos o bien con el fin de lograr el descenso de los testículos como tratamiento de niños sin síndrome de Prader-Willi, con resultados variables. La ausencia de un aumento de la concentración de testosterona, junto con una mayor concentración plasmática de FSH y LH o una respuesta de gonadotropina a la GnRH exagerada, y reducción de inhibina B y AMH son datos a favor del diagnóstico de anorquia bilateral. Como el descenso testicular normalmente ha tenido lugar al cumplir 1 año, se recomienda la orquiopexia entre los 6 y 12 meses en aquellos cuyos testículos no descienden con el tratamiento médico o si la criptorquidia se descubre después de los 12 meses.⁶⁵⁴ Un estudio relacionó el descenso testicular con un pico neonatal apropiado de LH y testosterona a los 4 meses en lactantes AEG, y a los 6 meses en prematuros; sus autores recomendaban considerar el tratamiento antes de que el paciente cumpliera 1 año.

La criptorquidia se asocia con un riesgo mayor de infertilidad. Los testículos criptorquídicos pueden mostrar anomalías congénitas y quizás no funcionen normalmente, incluso aunque se hayan llevado al escroto tempranamente. Se describen dos pasos críticos en la maduración de células germinales del testículo prepuberal normal que no tienen lugar en aquel no descendido unilateralmente. En primer lugar, a los 2-3 meses de edad, los gonocitos (espermatozonias primitivas) del conjunto de células madre fetales se transforman en las espermatozonias oscuras adultas, que se convierten en el conjunto de células madre adultas (posiblemente relacionado con el pico inicial de la lactancia de LH, FSH y testosterona). En segundo lugar, a los 4-5 años de edad comienza la meiosis y aparecen los espermatozoides primarios. El testículo contralateral sí descendido se ve afectado pero menos que el no descendido. La identificación de la transformación de los gonocitos ha influido en las recomendaciones sobre el momento idóneo de realizar la orquiopexia. La orquiopexia pospuberal se asocia con una prevalencia de azoospermia u oligospermia superior al 85%. Se ha averiguado que los testículos criptorquídicos, aunque se devuelvan al escroto, quizás no tengan nunca una función espermatógena normal como consecuencia de una anomalía temprana en la maduración de las células germinales, lesión vascular de la circulación testicular en la orquiopexia o un defecto testicular intrínseco. El potencial de fertilidad varía según los antecedentes preoperatorios y resultados de laboratorio. La disgenesia testicular quedaría indicada por concentraciones elevadas de gonadotropinas, y tal vez esté indicada la cirugía precoz; las concentraciones de gonadotropinas normales y un menor número de células germinales pueden indicar insuficiencia hipotalámico-hipofisario-gonadal transitoria con mal pronóstico para la fertilidad; si las cifras de gonadotropinas, inhibina B y células germinales son normales, el pronóstico también es bueno en cuanto a la fertilidad.⁶⁵⁵ Un estudio de hombres con criptorquidia señaló una tasa de paternidad del 65% en aquellos con criptorquidia bilateral, comparado con el 90% de aquellos con criptorquidia unilateral previa y el 93% en los controles; la reducción de la fertilidad se apoyó en análisis de semen y hormonas.⁶⁵⁶ Se han descrito fecundaciones eficaces con el uso de la inyección intracitoplásmica de espermatozoides extraídos de los testículos de hombres con criptorquidia en quienes la orquiopexia se realizó después de la pubertad.⁶⁵⁷ Los pacientes sometidos a una orquiopexia pueden sufrir daños leves del conducto deferente, causantes de la producción posterior de anticuerpos contra los espermatozoides que en ocasiones resulta en infertilidad.

La criptorquidia se asocia con un riesgo mayor de cáncer de testículos, que está aumentando. La incidencia de carcinoma testicular en Inglaterra en todas las edades subió de 2 por 100.000 en 1909 a 4,4 por 100.000 en 1999, con un incremento detectado durante la pubertad.⁶⁵⁸ Esos datos son específicos del país, y hay una variación aproximada de 10 veces más o menos según las naciones.⁶⁴⁶ Un estudio

sueco reciente describió que el riesgo relativo global de carcinoma testicular en la criptorquidia es 2,5-8 y el riesgo mayor se asocia con los testículos intraabdominales, más que con los inguinales; se observan riesgos más altos en personas con cromosomas anómalos, síndromes y orquiopexia tardía o ausente. Los testículos no descendidos permanecen a una temperatura más elevada que los descendidos, y además tienen una detención de la maduración en la conversión de gonocitos en espermatogonias que parece dirigir a los testículos hacia la degeneración maligna. Hay un riesgo muy pequeño de carcinoma testicular en la prepubertad, pero la ausencia de carcinoma *in situ* en esa etapa no es una garantía de que no se desarrollará en la vida adulta. Se recomienda una ecografía periódica del testículo en los pacientes afectados tras el inicio de la pubertad.

Ciertos factores ambientales adversos podrían ser importantes en el aparente aumento del cáncer de testículo, criptorquidia, hipospadias y baja calidad del semen, todos ellos característicos del síndrome de disgenesia testicular (SDT).⁶⁵⁹ Las dificultades de agrupar esos hallazgos sin una explicación fisiopatológica ha llevado a la crítica del concepto.⁶⁵⁴ Esta sigue siendo un área de investigación importante.

Los testículos retráctiles («en ascensor») descienden al escroto pero después vuelven a subir. Se consideran una variante normal, pero se ha descrito que fue necesaria una orquiopexia en el 22,7% de una serie de 150. El hallazgo de un caso de carcinoma testicular en un niño con descenso espontáneo en esta serie llevó a la recomendación de seguir esos casos a largo plazo.⁶⁶⁰ El riesgo de cáncer de mama asociado con ginecomastia está aumentado en hombres con antecedentes de testículos no descendidos, orquiopexia, orquitis, lesiones testiculares, infertilidad o cualquier causa de retraso de la pubertad.

Pequeños para su edad gestacional. La condición de PEG predispone a los hombres a sufrir problemas reproductivos, y también se asocia con el SDT. Los nacidos PEG tienden a presentar testículos más pequeños y concentraciones más bajas de testosterona y más altas de LH,⁶⁶¹ indicativos de una alteración de la fertilidad, como se encuentra en mujeres PEG. Los hombres adultos nacidos PEG tienen más actividad aromataza y 5 α -reductasa, causante de concentraciones elevadas de estradiol y dihidrotestosterona.⁶⁶² Resulta especialmente preocupante el hecho de que las concentraciones altas de estradiol en los hombres aumentan el riesgo de cáncer testicular y no conllevan el efecto protector sobre la salud cardiovascular encontrado en las mujeres. La concentración de inhibina B está elevada en niños significativamente PEG (es decir, con una media del peso al nacer > 2 DE por debajo de la media para la edad gestacional), aunque otros estudios con niños PEG con más peso al nacer no mostraron esas alteraciones.^{647,663}

Niñas

Síndrome de disgenesia gonadal y sus variantes.⁶²² La forma más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrópico en las mujeres es el síndrome de disgenesia gonadal (síndrome de Turner y sus variantes), trastorno esporádico con una incidencia de 1 por cada 2.500 recién nacidas vivas en el cual falta todo (monosomía del cromosoma X con insuficiencia haploide) o parte del segundo cromosoma sexual (monosomía parcial de los cromosomas sexuales).^{590,646} En torno al 99% de las concepciones 45,X se abortan espontáneamente, y 1 de cada 15 abortos espontáneos tiene un cariotipo 45,X. El cariotipo 45,X se asocia con fenotipo femenino, talla baja, infantilismo sexual y varias anomalías somáticas.

El mosaïcismo de los cromosomas sexuales o las anomalías estructurales de un cromosoma X o Y (afecta a cerca del 40% de las personas con síndrome de Turner) puede modificar las características de este síndrome. El síndrome de disgenesia gonadal y sus variantes se presentan a lo largo de una línea continua que abarca desde el fenotipo 45,X prototípico hasta un fenotipo masculino o femenino normal.^{590,622} Un comité internacional presentó sus

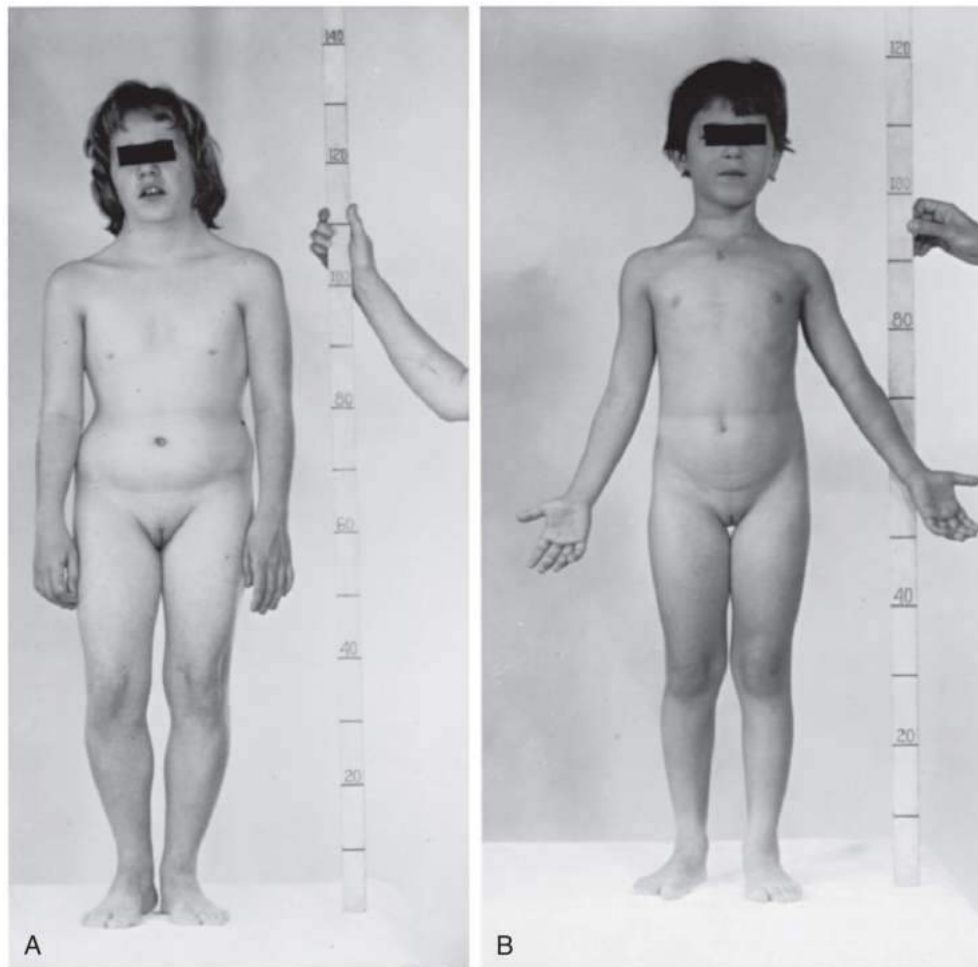
recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento global del síndrome de Turner.⁶⁴⁹

Síndrome de Turner 45,X.⁹⁹³ La talla baja y el infantilismo sexual son características típicas de la disgenesia gonadal 45,X negativa para el cromosoma sexual (síndrome de Turner), que es el cariotipo encontrado en cerca del 60% de los casos⁶²² (fig. 26.47). La talla baja está causada por la pérdida de un gen *homeobox* localizado en la región pseudoautosómica (PAR1) de los brazos cortos del cromosoma X (p22) e Y (p11.3) y codifica un factor osteogénico. Este gen *homeobox* de talla baja (*SHOX*)⁶⁶⁴ se denominó anteriormente gen *homeobox* osteogénico pseudoautosómico (*PHOG*). Como está localizado en la PAR1 del brazo corto de los cromosomas X e Y, se escapa a la inactivación del cromosoma X. La insuficiencia haploide de *SHOX* es la responsable, además del crecimiento anómalo, del retraso de crecimiento mesomélico y la deformidad de Madelung de la muñeca (es decir, arqueamiento bilateral del radio con una subluxación dorsal del cúbito distal como se encuentra en la discondrosteosis de Leri-Weill [insuficiencia haploide de *SHOX*]). La displasia mesomélica de Langer, que incluye enanismo grave con hipoplasia o aplasia muy llamativa de cúbito y peroné, está causada por cigosidad nula de *SHOX*. La insuficiencia haploide de *SHOX* parece ser la responsable de dos de las aproximadamente 3 DE de déficit de la talla y de las anomalías esqueléticas del síndrome de Turner. Por otra parte, las pacientes con disgenesia gonadal completa y talla baja tenían una 45,X/46,X der(X) y tres dosis del gen *SHOX* debido a su duplicación en el cromosoma der(X).

El diagnóstico de síndrome de Turner puede ser sencillo en su sentido clásico, pero con frecuencia se produce retraso en el diagnóstico. Por ejemplo, el estudio danés concluyó que aproximadamente el 15% de los casos se diagnostican con menos de 1 año de edad, el 33% durante la adolescencia y más del 38% en la edad adulta.⁶⁶⁵ La edad de diagnóstico podría reducirse mediante una mejor concienciación y formación de los profesionales y el público en general. La tasa de mortalidad normalizada por todas las causas de muerte por síndrome de Turner fue de 2,86, con un máximo de prevalencia entre las mujeres con cariotipos 40 5X y 45 isoXq.

El síndrome de Turner puede detectarse en el período neonatal o antes. Más del 90% de los fetos con Turner se abortan espontáneamente. Los abortos 45,X tienen edemas y grandes higromas del cuello que pueden observarse en ecografías prenatales. Este defecto linfático es la base de los pliegues de piel sueltos que en último término forman el cuello alado (*pterygium colli*). Las recién nacidas afectadas también presentan en ocasiones linfoedema de las extremidades; se ha aplicado el término de *síndrome de Bonnevie-Ullrich* a recién nacidas con estas características del síndrome de Turner.

Características frecuentes son cara distintiva con micrognatia, imagen en boca de pez, paladar muy arqueado con anomalías dentales, pliegues epicánticos, ptosis, orejas de implantación baja o deformadas, cuello corto con línea de implantación del pelo baja, cuello alado (*pterygium colli*) y otitis media recidivante, que a menudo provoca hipocousia (el 25% de las personas adultas afectadas requiere audífonos).⁶²² El tórax ancho en forma de escudo hace que los pezones estén muy separados, y las aréolas son hipoplásicas con frecuencia. Los defectos esqueléticos incluyen cuartos metacarpianos cortos y cúbito valgo (que puede desarrollarse después del nacimiento), deformidad de Madelung de la muñeca (en cerca del 7%), *genu valgum* y escoliosis. Hay nevos pigmentados extensos,⁶²² tendencia a la formación de queloides y uñas hipoplásicas. La obstrucción linfática provoca la tumefacción infantil de las extremidades y el cuello alado, así como la forma distintiva de las orejas. Las anomalías cardiovasculares afectan al lado izquierdo del corazón y consisten en coartación de la aorta en aproximadamente el 10% (40% de estas tienen cuello alado asociado), estenosis aórtica y válvula aórtica bicúspide; estas últimas personas están en riesgo de sufrir un aneurisma disecante de aorta. Hay que realizar un ecocardiograma



• **Figura 26.47 A.** Niña de 14 años y 10 meses con la forma típica del síndrome de disgenesia gonadal (síndrome de Turner). El patrón de cromatina X era negativo y el cariotipo resultó ser 45,X. Era baja (talla, 134,5 cm; edad de la talla, 9 años y 5 meses) y sexualmente infantil excepto por la presencia de vello púbico raro. Mostraba los signos característicos del síndrome: cuello corto y alado, pecho en escudo con pezones muy separados; signos metacarpianos bilaterales; hinchazón en el dorso de los dedos; cúbito valgo; mayor número de nevos pigmentados; cara característica; y orejas de implantación baja. La edad ósea era de 13,5 años; la concentración urinaria de 17-cetoesteroides llegaba a 5,1 mg/día; y la de gonadotropinas superaba los 100 mU/día. Los frotis vaginales y la urocistografía mostraron un patrón inmaduro sin epitelio pavimentoso cornificado. Se indujeron los caracteres sexuales secundarios con tratamiento a base de estrógenos y la administración cíclica resultó en hemorragias periódicas por retirada del estrógeno. **B.** Niña 45,X de 9 años y 11 meses con síndrome de Turner. Aparte de la talla baja (talla, 118 cm; edad de la talla, 6 años y 11 meses), bastantes nevos pigmentados y cambios ligeros en los dedos de manos y pies, tenía pocas anomalías somáticas. A diferencia de la paciente de la izquierda, la característica clínica principal era la talla baja.

del sistema cardiovascular; están indicados los antibióticos profilácticos si se demuestra una anomalía anatómica. Los valores altos del índice de rigidez arterial ambulatorio (IRAA) podrían ser otro factor de riesgo de cardiopatía grave posterior.⁶⁶⁶ En los adultos con síndrome de Turner se recomienda un seguimiento regular a largo plazo mediante ecocardiografía cada 5 años durante la edad adulta.⁶⁵⁹ En el 30-60% de las pacientes aparecen anomalías en los sistemas colectores pielocaliciales, posición o alineación de los riñones y la vascularización renal. Son frecuentes las infecciones urinarias de repetición. Los defectos del sistema digestivo incluyen telangiectasias y hemangiomas intestinales que rara vez provocan hemorragias digestivas masivas. La prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal, hepatopatía crónica y cáncer de colon está aumentada. Las enfermedades autoinmunitarias, como la

tiroiditis de Hashimoto (riesgo relativo 16 veces mayor) y enfermedad de Graves son frecuentes, y se ha descrito una asociación con artritis reumatoide infantil y artritis psoriásica.

La edad del diagnóstico del síndrome de Turner sigue estando retrasada, con la excepción de las recién nacidas que tienen el llamativo fenotipo del síndrome de Bonnevie-Ullrich o las diagnosticadas en la amniocentesis. Se recomienda realizar un análisis del cariotipo a todas las niñas prepúberales por debajo de -2 DE que tengan al menos dos marcas somáticas del síndrome; el diagnóstico precoz es clave para un tratamiento óptimo del crecimiento insuficiente y la detección de las características ocultas del síndrome.

La ecografía o RM pélvica permite habitualmente detectar el útero, incluso infantil o pequeño, y revela restos gonadales. Los

bioanálisis ultrasensibles de estrógenos confirman la menor función ovárica en las niñas con síndrome de Turner porque los valores de estradiol son significativamente más bajos que los encontrados de promedio en niñas puberales. El seguimiento a largo plazo de las mujeres afectadas tratadas previamente con GH y estrógenos mostró que la longitud del útero adulto solo era normal en aquellas con cariotipos 45,X/46,XX, mientras que las pacientes con cariotipos 45,X puros tenían menor longitud y volumen del útero.⁶⁶⁷ Los restos gonadales resultan en infantilismo sexual, pero en cerca del 10% de los casos se produce la pubertad, menarquia y (rara vez) embarazos.⁶⁶⁷ Las mujeres con alguna de las variantes han logrado la fertilidad y dan a luz niños normales, aunque los riesgos cardiovasculares aumentan el peligro. Las adultas afectadas pueden recibir tratamiento hormonal sustitutivo destinado a preparar el útero para recibir un embrión donado y continuar hasta el parto. Desgraciadamente, algunas pacientes que recibieron cigotos donados fallecieron por disección o rotura de la aorta, por lo tanto, hay que ser cauteloso a la hora de considerar esta técnica.⁶²²

El retraso del crecimiento intrauterino con un déficit medio en la longitud al nacer de 2,6 cm (-1,24 DE) y una tasa de crecimiento lenta en la infancia resultan en la pérdida de unos 8-9 cm (-3 DE) a los 3 años de edad en las niñas con síndrome de Turner.^{660,668} Una proporción importante del déficit de la talla se produce los 3 primeros años de vida. En el momento de la pubertad esperable la tasa de crecimiento es menor, y no hay brote de crecimiento puberal en aquellas pacientes con desarrollo puberal. En el Reino Unido y EE. UU. las personas con síndrome de Turner no tratadas tienen una talla adulta media de aproximadamente 142-143 cm, unos 20 cm menos que la talla promedio típica de las mujeres; la talla adulta de estas pacientes se correlaciona con la talla parental media y con la de mujeres no afectadas del mismo grupo étnico. Se calcula que la insuficiencia haploide del gen *SHOX* es responsable de dos tercios del déficit de la talla. Se ha propuesto que un segundo gen en el brazo corto del cromosoma X que no sufre la inactivación del cromosoma X aporta el otro tercio del déficit. En niñas con síndrome de Turner y pubertad espontánea la velocidad de la talla puberal resultó poco mayor que la de aquellas con amenorrea, pero la talla adulta no era diferente.⁶⁶⁹ Hay tablas de crecimiento específicas para seguir la evolución de las niñas afectadas.⁶²²

La FDA ha aprobado el tratamiento con GH en el síndrome de Turner para aumentar el crecimiento y la talla adulta.⁶⁷⁰ La adición de estrógenos en dosis bajas a la GH tiene un ligero efecto aditivo sobre la talla adulta; la talla sin tratamiento era 144,6 ± 5,5 cm, 140,8 ± 5 para el tratamiento con estrógenos exclusivamente, 147,9 ± 7,2 cm en el tratamiento solo con GH y 149,3 ± 6,6 cm para GH y estradiol combinados a lo largo de un período de tratamiento/observación medio de 7,2 ± 2,5 años.⁹⁹² El aumento medio de la talla en varios estudios ha oscilado entre 4 y 16 cm, y una revisión sistemática de la bibliografía muestra que un incremento de 5 cm es el resultado más probable.⁶⁷¹ No entendemos del todo esta variabilidad en el aumento de talla, pero están implicados muchos factores, como edad al inicio del tratamiento, duración de la dosis, edad al comienzo de la sustitución de andrógenos (especialmente número de años desde el inicio del tratamiento con hGH), número de inyecciones a la semana, cumplimiento, y si la última talla medida representaba la estatura adulta. El inicio precoz del tratamiento con hGH (p. ej., 2-8 años de edad) logra el máximo efecto. El tratamiento con GH de las pacientes con síndrome de Turner ha resultado seguro, y los acontecimientos indeseables no son más frecuentes que en otras enfermedades tratadas con GH. Hay cierto grado de mejoría de las proporciones corporales anómalas del síndrome de Turner con el tratamiento de hGH, pero el crecimiento desproporcionado de los pies podría disuadir a algunas niñas de seguir con el tratamiento hasta lograr el máximo beneficio para la talla. El seguimiento de 5 años

de adultas jóvenes con síndrome de Turner puso de manifiesto los efectos beneficiosos continuados de la GH sobre la presión arterial, concentraciones de lípidos y mayor talla adulta.⁶⁷²

Un estudio nacional danés de 632 niñas con síndrome de Turner señaló una prevalencia mayor de fracturas, principalmente del antebrazo, comparado con controles. La prevalencia era aún mayor en ausencia de función ovárica y en aquellas con antecedentes familiares de fracturas y presuntos trastornos familiares de la densidad ósea.⁶⁷³ Parece ser que el tratamiento con estrógenos es crítico para la prevención y reparación de la osteoporosis, pero no sabemos el preparado o las dosis óptimas y el lugar de administración para la prevención de la osteoporosis en adolescentes y adultas. El tratamiento con GH del síndrome de Turner durante al menos 1 año no mostró diferencias en la DMO volumétrica, aunque la MCM era mayor y la masa grasa menor que en los controles.⁶⁷⁴

Cerca del 50% de las pacientes con síndrome de Turner tienden a presentar alteración de la tolerancia a la glucosa sin tratamiento con GH; en algunas esto podría estar causado por la obesidad asociada, y el riesgo de diabetes mellitus de tipo 2 es mayor. Aunque las cifras de glucosa no cambian por el tratamiento de GH, las concentraciones de insulina aumentan reversiblemente con el tratamiento, lo que indica un grado adicional de resistencia a la insulina causado por la GH.⁶⁷⁵ Las pacientes con síndrome de Turner incluso de tan solo 11 años pueden tener ya hipercolesterolemia antes del tratamiento con GH o estrógenos.

El patrón bifásico normal de secreción de gonadotropinas en la lactancia e infancia está exagerado en el síndrome de Turner⁴²⁰ (v. fig. 26.27).

La aparición de vello púbico (pubarquia) a menudo se retrasa en el síndrome de disgenesia gonadal, incluso si la adrenarquia (valorada por el aumento de la concentración plasmática de DHEAS) se produce a la edad normal.⁴⁴² Las niñas con insuficiencia ovárica presentan una adrenarquia temprana, y por tanto cifras más altas de DHEAS sérico, pero con pubarquia más tardía, mientras que las que muestran al menos un inicio del desarrollo mamario siguen un curso temporal de adrenarquia similar al de las niñas no afectadas. Esto indica que es necesaria la función ovárica para convertir la DHEA en los andrógenos activos responsables de la aparición del vello púbico en las niñas normales. Este vello es escaso, pero el tratamiento con estrógenos aumenta su producción y afecta a su aparición, a pesar de que no logre incrementar la secreción de andrógenos suprarrenales.

Conducta y desarrollo en el síndrome de Turner. El asesoramiento y un grupo de apoyo de iguales son componentes tremendamente importantes en el tratamiento global a largo plazo. Las niñas con síndrome de Turner menores de 6 años no percibían que tuvieran un problema con la talla, pero a los 7-12 años, y especialmente a los 13-15, las afectadas deseaban en gran medida el tratamiento con GH e incluso albergaban expectativas no realistas de lo que puede lograr la GH respecto a la talla adulta. El tratamiento con GH mejoraba la autoestima, aunque seguía habiendo una diferencia significativa entre la estatura de las niñas con síndrome de Turner y el intervalo normal. La talla ganada con el tratamiento de GH no afectaba a la calidad de vida, aunque los defectos cardíacos y las complicaciones óticas sí lo hacían.⁶⁷⁶ Las mujeres que habían suspendido el tratamiento con GH tras alcanzar la talla adulta no tenían datos de depresión pero seguían presentando problemas de autopercepción y actitud corporal a pesar de los aumentos significativos de la estatura. Los problemas psicológicos en el síndrome de Turner no mejoran siempre con el tratamiento con GH y el aumento de la talla adulta.

Las niñas con síndrome de Turner se parecen a las no afectadas en habilidades verbales y de lenguaje, y su CI es normal cuando se considera la habilidad verbal, incluidos comprensión y vocabulario, pero el procesamiento visoconstructivo o espaciotemporal

visoperceptivo, la coordinación visomotora y la capacidad matemática (especialmente la geometría) pueden estar alterados, lo que lleva a un descenso del rendimiento en las pruebas de CI debido a errores en operaciones y procesos de alineación.⁶⁷⁷ Las niñas con mosaicismo 45,X asociado a una línea celular 46,XX, 45,X/46,XX, puntuaban más cerca de lo normal que aquellas con otros tipos de mosaicismo. Solo el 3,3% de las niñas con síndrome de Turner tiene retraso del desarrollo en ausencia de una variante de este síndrome causada por un cromosoma X en anillo. Es útil seguir los progresos de la paciente en las matemáticas del instituto. La RM muestra anomalías constantes en el lóbulo parietal derecho y los lóbulos occipitales, y se ha implicado a los menores volúmenes de esas áreas en los defectos del procesamiento visoespacial. Estos datos anatómicos se relacionan con las dificultades en las habilidades visoespaciales encontradas en la mayoría de los estudios de niñas con síndrome de Turner, porque estas atañen sobre todo a la región parietal derecha.

Hay un riesgo mayor de alteraciones de la adaptación social en el síndrome de Turner. Aunque había indicios de que el origen del cromosoma X presente en el síndrome de Turner clásico afectaba a la conducta por la impronta, los datos científicos recientes no han logrado respaldar el efecto de la impronta sobre la conducta social.⁶⁷⁸

La transición de las niñas con síndrome de Turner a la asistencia de adultos se realiza óptimamente por parte de un equipo experimentado, compuesto en la situación ideal por: endocrinólogo; cardiólogo; nefrólogo; endocrinólogo reproductivo; médico especializado en otología; cirujano otorrinolaringólogo; cirujano plástico; dentista; y psicólogo por la multiplicidad de complicaciones que las personas afectadas pueden tener en las áreas de crecimiento insuficiente, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia gonadal y dificultades de aprendizaje.⁶⁷⁷

Variantes del síndrome de disgenesia gonadal con cromatina sexual positiva. Los mosaicismos de cromosomas 45,X/46,XX; 45,X/47,XXX; o 45,X/46,XX/47,XXX se asocian con un frotis bucal positivo para cromatina y habitualmente con menos manifestaciones del síndrome de disgenesia gonadal. Del mismo modo, las anomalías estructurales del cromosoma X pueden asociarse con menos características fenotípicas del síndrome. La falta de material genético en el brazo largo o corto del segundo cromosoma X es una causa posible de menor función gonadal; la pérdida de parte o todo el brazo corto del X provoca los hallazgos físicos del síndrome de Turner.⁶²² Según la localización y extensión de la deleción en el brazo corto del cromosoma X estas pacientes tendrán más posibilidades de presentar un crecimiento puberal discreto y cierto desarrollo espontáneo de la pubertad.

Variantes de disgenesia gonadal con cromatina sexual negativa. Estas variantes incluyen mosaicismos 45,X/46,XY y anomalías estructurales del cromosoma Y. Las personas afectadas tienen fenotipos que abarcan desde los correspondientes a la disgenesia gonadal clásica hasta genitales ambiguos y hombres fenotípicos.⁶²² Los pacientes pueden presentarse con talla baja, retraso de la pubertad y antecedentes de hipospadias operado. La diferenciación testicular es variable, desde restos gonadales a testículos funcionantes. Los pacientes con mosaicismos que contienen una línea celular Y o anomalías del cromosoma Y están en riesgo de sufrir transformación neoplásica de los testículos disgenésicos. En la gónada pueden aparecer gonadoblastomas, que son tumores benignos sin metástasis, y producir testosterona o estrógenos. En ocasiones la neoplasia se calcifica tanto que es detectable en una radiografía abdominal. La apariencia de feminización o virilización en un paciente con gónadas disgenésicas y una línea celular Y podría indicar un gonadoblastoma. Resulta más importante la mayor prevalencia de tumores de células germinales malignos que nacen de la gónada disgenésica o de un gonadoblastoma. Los ejemplos son disgerminomas, teratomas maduros y neoplasia intraepitelial testicular.⁶⁷⁹ Estos tumores

son más frecuentes en individuos pospuberales y excepcionales en los niños.⁶²¹

Disgenesias gonadales 46,XX y 46,XY. El término *disgenesia gonadal pura* hace referencia a mujeres fenotípicas con infantilismo sexual y un cariotipo 46,XX o 46,XY sin anomalías cromosómicas.⁶²¹

Disgenesias gonadales 46,XX familiares y sus variantes. El fenotipo habitual de las disgenesias gonadales 46,XX consiste en talla normal, infantilismo sexual, restos gonadales bilaterales, genitales internos y externos femeninos normales, y amenorrea primaria. Los restos gonadales producen en ocasiones andrógenos o estrógenos, pero la transformación maligna es infrecuente. Las formas incompletas de este trastorno pueden resultar en ovarios hipoplásicos que producen el estrógeno necesario para causar cierto desarrollo de las mamas y unos pocos períodos menstruales seguidos de amenorrea secundaria. Este síndrome heterogéneo aparece esporádicamente o con herencia autosómica recesiva,⁶²¹ y en algunos casos se acompaña de otras malformaciones congénitas. Algunos casos familiares se han asociado con sordera neurosensible (síndrome de Perrault).

Disgenesias gonadales 46,XY familiares y esporádicas y sus variantes. El fenotipo prototípico de las disgenesias gonadales 46,XY es de genitales femeninos con clítoris de tamaño normal o aumentado, talla normal o alta, restos gonadales bilaterales, estructuras müllerianas normales y hábito eunucoide. En torno al 15% de los pacientes tiene una deleción o mutación en el gen de la región determinante del sexo Y (*SRY*). Si los testículos disgenésicos producen cantidades significativas de testosterona puede producirse un ligero aumento de tamaño del clítoris al nacer, y es posible que haya virilización en la pubertad. La forma incompleta de disgenesia gonadal 46,XY consistiría en cualquier grado de ambigüedad de los genitales externos y conductos internos. Todos los pacientes con gónadas disgenésicas y un cromosoma Y o un gen *SRY* son susceptibles de padecer neoplasias o carcinomas en las gónadas. No hay datos científicos de alta calidad que respalden el tratamiento óptimo, pero la gonadectomía está indicada al diagnóstico, especialmente si no es posible palpar la gónada.⁶⁷³

El trastorno suele transmitirse como rasgo ligado al cromosoma X o autosómico dominante limitado al sexo, o con menos frecuencia como rasgo autosómico recesivo.⁶²¹

Otras causas de insuficiencia ovárica primaria. La prevalencia de insuficiencia ovárica primaria está aumentando como consecuencia de los efectos a largo plazo de la quimioterapia citotóxica y radioterapia, ya que estas modalidades prolongan las vidas de niñas y adolescentes con cáncer. En hombres con testículos tratados con estas técnicas tiene lugar el mismo patrón.

Quimioterapia. El tratamiento eficaz de la leucemia linfoblástica aguda de la infancia se ha convertido en la norma. La quimioterapia y radioterapia del SNC o los ovarios causan daños de forma dependiente de la dosis.⁶⁸⁰ La quimioterapia, con una influencia adversa conocida en los ovarios, conlleva una tasa de recurrencia de 6 para la insuficiencia ovárica prematura.⁶²⁰

Los intentos de proteger las gónadas suprimiendo el eje hipofisario-gonadal con esteroides gonadales o agonistas de la GnRH son probablemente ineficaces.⁶⁸¹ La oncofertilidad es un campo nuevo de investigación que aspira a preservar la fertilidad en niños y adolescentes sometidos a tratamientos anticancerosos, y está logrando mejores métodos de preservación.^{682,683} Un problema importante es que los oncólogos no comentan con las familias los posibles métodos de conservación. Es esencial un seguimiento endocrino minucioso de los niños y adolescentes tratados con quimioterapia o radioterapia.

Radioterapia. La transposición ovárica, el desplazamiento de los ovarios fuera del campo de radiación si no son el objetivo del tratamiento, antes de la radioterapia es compatible con menstruaciones normales, desarrollo puberal y gestación en los pocos casos

descritos.⁶⁸⁴ Es posible que el útero resulte afectado por la radiación y no se expanda normalmente en la gestación. La exposición hipotalámico-hipofisaria a 30 Gy conlleva una tasa de recurrencia de 6 para la insuficiencia ovárica.

Ovaritis autoinmunitaria. Puede producirse menopausia prematura a cualquier edad antes de la normal del climaterio y se ha descrito incluso en adolescentes. La suspensión de la función ovárica suele manifestarse por amenorrea secundaria.⁶⁸⁵ La ovaritis autoinmunitaria puede causar insuficiencia ovárica que provoca amenorrea primaria, oligomenorrea, detención de la pubertad y en ocasiones, aumento de tamaño de los ovarios con quistes. Con más frecuencia se asocia a otras enfermedades endocrinas autoinmunitarias, especialmente Addison autoinmunitaria, en la que puede preceder al inicio de la insuficiencia suprarrenal, pero rara vez tiene lugar en la insuficiencia ovárica prematura aislada. Aparece ovaritis autoinmunitaria en más del 20% de las pacientes con insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria. Se han detectado varios autoanticuerpos en este trastorno, como autoanticuerpos contra las enzimas esteroidógenas del citocromo P450; algunos son específicos de órgano, mientras que otros reaccionan con antígenos en más de un tejido y más de un tipo celular. El tratamiento con glucocorticoides puede mejorar la función ovárica al menos temporalmente.

La insuficiencia poliglandular autoinmunitaria de tipo I, también conocida como poliendocrinopatía autoinmunitaria con candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED) es un trastorno autoinmunitario sistémico poco frecuente con una gran variedad de características clínicas: hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, insuficiencia gonadal, diabetes mellitus, anemia perniciosa, hipotiroidismo, hepatitis crónica, candidiasis mucocutánea, hipoplasia distrófica de las uñas, vitíligo, alopecia, queratopatía y malabsorción intestinal. El 36% de las mujeres con APECED presentó insuficiencia ovárica antes de los 20 años, mientras que solo el 4% de los hombres afectados tenía insuficiencia testicular a esa edad. Este trastorno autosómico recesivo está causado por más de 42 mutaciones en el gen *CDK14* (*AIRE1*) en el locus 21q22.3.

Galactosemia homocigótica. La galactosemia homocigótica debida a mutaciones en el gen de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (*GALT*) se asocia con insuficiencia ovárica primaria, desde ausencia de desarrollo de la pubertad hasta amenorrea primaria o secundaria y menopausia prematura, pero la pubertad suele ser normal en los hombres, y el riesgo de disfunción testicular es bajo; los heterocigóticos compuestos tienen un inicio de la pubertad normal. Los programas de restricción dietética no han prevenido la insuficiencia ovárica, ni han resultado eficaces otros medios para impedir esta.⁶⁸⁶ La patogenia de la toxicidad ovárica inducida por galactosa sigue sin estar clara pero probablemente implique a la propia galactosa y sus metabolitos, como galactitol y uridina difosfato galactosa. La mayoría de los casos se identifica gracias a los programas de detección sistemática en el recién nacido.

Insuficiencia haploide del gen *FOXL2*. Un trastorno autosómico recesivo infrecuente con displasia de los párpados e insuficiencia ovárica prematura está causado por la insuficiencia haploide del gen *FOXL2*, miembro de la familia de factores de transcripción hélice aladal/forkhead.⁶⁸⁷ Las anomalías de los párpados consisten en aperturas palpebrales pequeñas, ptosis y un pequeño pliegue que se extiende desde el párpado inferior hacia dentro y arriba (epicanto inverso). El gen se expresa en las células foliculares, y las mutaciones que provocan insuficiencia haploide se asocian con una tasa mayor de atresia folicular. El grado de insuficiencia ovárica varía desde amenorrea primaria hasta menstruaciones irregulares e insuficiencia ovárica prematura, con hallazgos ecográficos que abarcan ovarios de apariencia normal y restos gonadales, con un número inconstante de folículos primordiales encontrados en las biopsias de ovario. El componente de infertilidad del síndrome se limita a las mujeres. Los estudios con animales aportan

información sobre otras mutaciones genéticas causantes de insuficiencia ovárica prematura en las personas, como las mutaciones de *BMP15*, *FMR1*, *POF1B* y *FOXO3A*.⁶⁸⁸

Trastornos congénitos de la glucosilación 1: síndrome de glucoproteínas deficientes en hidratos de carbono de tipo Ia. Los trastornos congénitos de la glucosilación 1 (es decir, síndrome de glucoproteínas deficientes en hidratos de carbono de tipo Ia) incluyen un trastorno autosómico recesivo asociado con glucoproteínas circulantes deficientes en sus grupos de hidratos de carbono terminales, que constituyen una gran variedad de glucoproteínas, enzimas, proteínas de unión y factores de la coagulación.⁶⁸⁹ Un patrón de isoformas típico de la transferrina sérica detectado mediante enfoque isoeléctrico se usa como prueba diagnóstica. La característica clínica dominante son las manifestaciones neurológicas de afectación del sistema nervioso central y periférico. Entre los demás sistemas afectados está el hipofisario-gonadal.

El hipogonadismo hipergonadótropo es más grave en las mujeres porque los hombres se virilizan en la pubertad. El ovario y la hipófisis están afectados. Las niñas tienen infantilismo sexual; los ovarios son hipoplásicos o atróficos. Las altas concentraciones séricas de FSH y LH muestran patrones electroforéticos de isoformas normales, pero parecían tener menos bioactividad de FSH (no ausencia) en un bioanálisis de FSH.

Resistencia del receptor de la hormona estimulante del folículo: mutaciones génicas e hipogonadismo hipergonadótropo. El receptor de FSH es un miembro de la superfamilia de receptores ligados a la proteína G con siete dominios transmembrana. Tiene un gran dominio de unión al ligando extracelular extendido. Un trastorno autosómico recesivo debido a una mutación en el dominio extracelular de unión al ligando del receptor de FSH en mujeres afectadas de seis familias finlandesas provenientes principalmente de la región central nortea resultó en pubertad retrasada (40%) o normal con amenorrea primaria, aumento de las concentraciones de gonadotropinas y disgenesia ovárica hipergonadótropa con detención del desarrollo de los folículos ováricos en el estadio de folículo primario y atresia mantenida.⁶⁴² Las características clínicas son muy similares a los hallazgos en ratones deficientes en FSH generados mediante una alteración selectiva del gen que codifica la subunidad β de FSH. Este trastorno es probablemente el responsable de la mayoría de los casos del síndrome del ovario resistente. El gen del receptor de FSH contiene nueve exones pequeños (1-9) que codifican el dominio extracelular de unión al ligando, y un gran exón 10 que designa el resto del receptor, incluidos los siete dominios transmembrana y los intracelulares. La mutación de Finlandia, una sustitución Ala1989Val, está en el dominio extracelular. La expresión de la mutación en células transfectadas indicó un pequeño efecto de FSH sobre la producción de AMPc, una notable reducción de la capacidad de unión de la FSH, pero con afinidad de unión aparentemente normal.

La mutación del receptor de FSH en los pacientes finlandeses no es una mutación nula. Aún no se ha determinado si la pérdida o inactivación completa del receptor de FSH conduce al fracaso de la pubertad y el infantilismo sexual o a la síntesis de estrógenos por parte de los folículos ováricos inmaduros descrita en el ratón carente de la subunidad β de FSH. Los hombres afectados de estas familias tienen una masculinización normal en la pubertad pero tienden a presentar testículos pequeños. Sufren un grado variable de insuficiencia de la espermatogénia, pero no azoospermia; tienen concentraciones plasmáticas aumentadas de FSH y LH, reducidas de inhibina B, y normales de testosterona.⁶⁹⁰

Resistencia a la hormona luteinizante y a la gonadotropina coriónica humana. La resistencia a LH/hCG debida a mutaciones en el gen que codifica el LH-CGR con siete dominios transmembrana está descrita en el capítulo 24. En los individuos XY afectados este

trastorno autosómico recesivo provoca varios grados de pseudohermafroditismo masculino; la forma más leve consiste en micropene aislado.⁶⁹¹ Las mutaciones menos graves de *LHCGR* pueden asociarse con retraso de la pubertad. En las mujeres afectadas, la resistencia a LH/hCG no afecta a la maduración puberal, pero sí provoca amenorrea con concentraciones séricas altas de LH y normales de FSH y estradiol.

Síndrome del ovario poliúístico. El SOPQ, o hiperandrogenismo ovárico funcional, no retrasa el inicio de la pubertad pero a menudo sí demora la menarquia o causa anomalías menstruales.⁶⁹² Puede tener graves consecuencias metabólicas a largo plazo, como dislipidemia y resistencia a la insulina además del exceso de andrógenos y las dificultades reproductivas (v. más adelante).

Síndrome de Noonan. Los individuos con síndrome de Noonan (síndrome pseudo-Turner o de Ullrich) tienen cuello alado, ptosis, aperturas palpebrales rasgadas, orejas de implantación baja, cúbito valgo, talla baja y linfedema, que explican por qué a este fenotipo se le ha denominado *síndrome pseudo-Turner*.⁶²² Las características que diferencian a estas personas de las afectadas por el síndrome de Turner son cara triangular, pecho excavado, cardiopatía derecha (p. ej., estenosis pulmonar, a menudo con displasia valvular; defectos del tabique auricular) a diferencia de las cardiopatías izquierdas del síndrome de Turner: miocardiopatía hipertrófica, distintos defectos de la coagulación y una incidencia mayor de retraso en el desarrollo. Las mujeres con síndrome de Noonan tienen una función ovárica normal. En los hombres, la diferenciación de los genitales externos es normal pero pueden tener testículos no descendidos; en ocasiones hay aplasia o hipoplasia germinal y alteración de la función de las células de Leydig. La pubertad se retrasa a menudo, ya que el 35% de los niños la inicia después de los 13,5 años, y el 44% de las niñas lo hace después de los 13.⁶⁹³ La talla está reducida tras una longitud y peso normales al nacer, con una talla media adulta de 162,5 cm en los hombres y de 152,7 cm en las mujeres, que por lo general sigue la curva de -2 DE. Con frecuencia, el brote de crecimiento puberal está retrasado o atenuado.

El síndrome de Noonan se hereda como rasgo autosómico dominante.⁶²² Se ha localizado un gen implicado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q24.2-q24.31) y se identificó una mutación en *PTPN11*, pero se han detectado al menos otras tres mutaciones de genes. El síndrome de Noonan está ligado a la banda cromosómica 12q24.1, y ocho genes en la vía de señales RAS-MAPK son causales: *PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *NRAS*, *RAF1*, *BRAF*, *SHOC2* y *CBL*.⁶⁹³ Este trastorno con una mutación en la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos de sarcoma en ratas (RAS) se clasifica como una de las RASopatías.⁶⁹⁴ La incidencia se estima en un caso de cada 1.000-2.500 personas. Es posible que un progenitor tenga características del síndrome en el 40-60% de los casos. Se cree que cerca de la mitad de los pacientes tiene mutaciones nuevas.

La FDA ha aprobado la administración de hGH en el síndrome de Noonan. La respuesta a la GH es menor con las mutaciones de *PTPN11* en algunos trabajos, pero no en todos,⁶⁹⁵ y también hay un riesgo mayor de neoplasias en este genotipo.⁶⁹⁶ El tratamiento con GH puede permitir a los niños afectados alcanzar el extremo inferior del intervalo normal de tallas.

Síndrome de Frasier. Las mutaciones de línea germinal del exón 8 o 9, que codifican los dedos de cinc 2 o 3 del gen supresor del tumor de Wilms, *WT1*, provocan el síndrome de Denys-Drash, compuesto por tumor de Wilms, pseudohermafroditismo masculino y síndrome nefrótico temprano con esclerosis mesangial difusa. El síndrome de Frasier incluye pseudohermafroditismo masculino, síndrome nefrótico con esclerosis glomerular focal y segmentaria, y desarrollo de gonadoblastoma, y se asocia con mutaciones en el segundo lugar donante de procesamiento en el intrón 9 que provoca una reducción de las isoformas KTS+. Aunque la mayoría de los pacientes con síndrome de Frasier presentan genitales ambiguos, hay que tener en cuenta este diagnóstico en mujeres fenotípicas con enfermedad renal terminal

(debida a glomeruloesclerosis segmentaria focal) e infantilismo sexual. El cariotipo puede ser 46,XY o 46,XX.

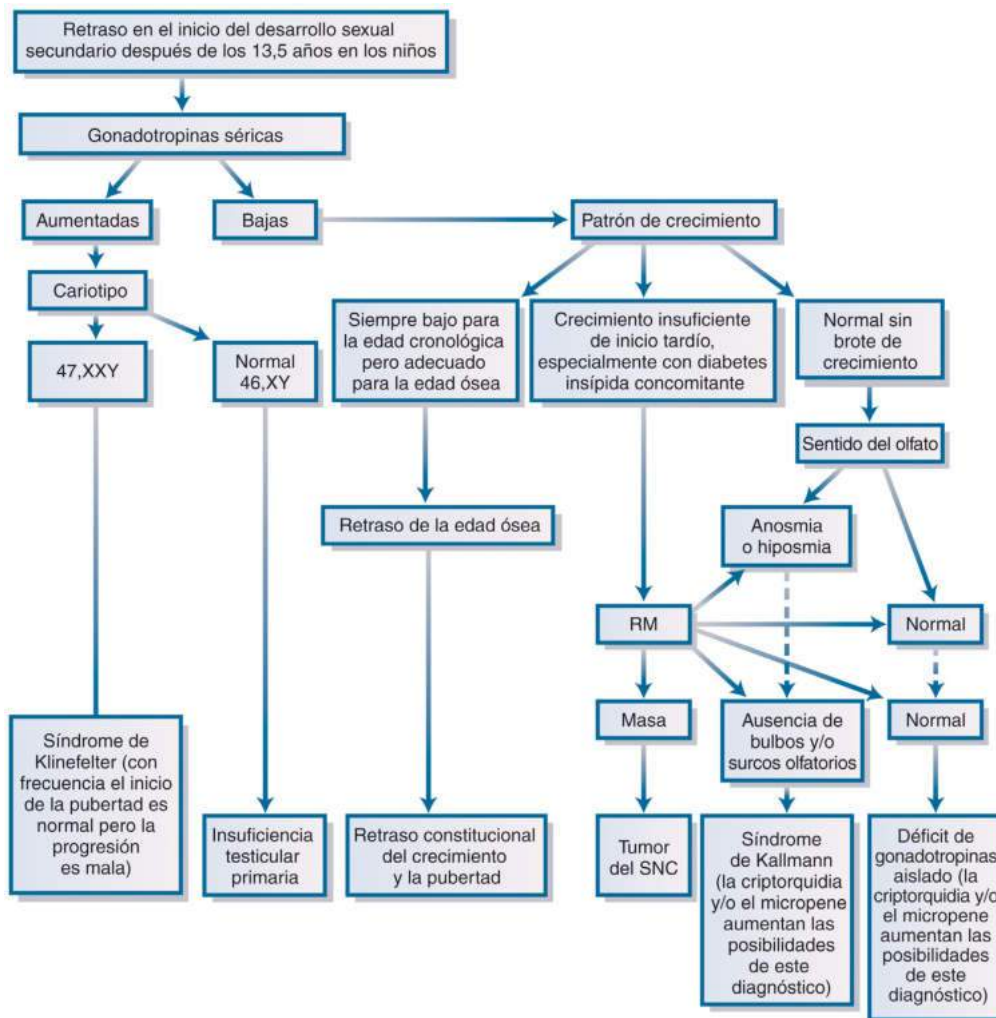
Síndrome de Williams-Beuren. El síndrome de Williams-Beuren es un trastorno de microdelección, o de delección del gen contiguo, causado por delección de la región cromosómica del síndrome de Williams-Beuren; antes se conocía como síndrome de Williams. La prevalencia se sitúa en torno a 1 de cada 10.000 personas. Aunque en general es conocido por su apariencia facial característica y su peculiar personalidad, se acompaña de otros muchos rasgos, entre ellos problemas endocrinos. Si bien las guías de la Academy of Pediatrics señalan que en esta afección la pubertad precoz es rara,⁶⁹⁷ en una serie reciente de 24 pacientes se ha comunicado PPC aproximadamente en el 18% de las niñas afectadas, y estos casos respondieron a tratamiento con agonista de la GnRH.⁶⁹⁸

Diagnóstico de retraso de la pubertad e infantilismo sexual

Cuando las niñas siguen siendo prepuberales a los 13 años o los niños a los 14 (aunque algunos dicen 13,5 años), el médico debe establecer un juicio clínico en el sentido de quiénes representan variantes de la normalidad y cuáles requieren una evaluación extensa y tratamiento (figs. 26.48 y 26.49; tablas 26.20 y 26.21). Un niño que no haya completado la maduración sexual secundaria a los 4,5 años del inicio de la pubertad o una niña que no tenga la menstruación 5 años después del comienzo pueden tener un trastorno hipotalámico, hipofisario o gonadal. El diagnóstico de hipogonadismo hipergonadótropo se establece fácilmente por la elevación de las concentraciones plasmáticas de LH y FSH en muestras aleatorias. Sin embargo, sigue siendo difícil distinguir entre hipogonadismo hipogonadótropo y retraso constitucional del crecimiento y la adolescencia a pesar de las décadas de estudio debido al solapamiento de los hallazgos físicos y de laboratorio en estos dos diagnósticos (v. tabla 26.21).⁶⁹⁹ La mayoría de los niños con retraso de la pubertad tienen una variante autolimitada en la evolución temporal del crecimiento y RCP de inicio puberal.

La anamnesis médica tiene que averiguar todos los síntomas de enfermedades crónicas o intermitentes y todos los detalles relativos al crecimiento y desarrollo. Las cuestiones sobre el sentido del olfato del paciente son esenciales. ¿No se ha producido la pubertad? ¿O sí comenzó pero no progresó o incluso hubo un retroceso? Los trastornos de la gestación, anomalías de parto y nacimiento, y traumatismos del nacimiento, si están en la anamnesis, apuntan a que un proceso congénito o neonatal podría estar relacionado con el retraso de la pubertad. Un crecimiento lineal escaso y un mal estado nutricional en el período neonatal pueden reflejar anomalías del desarrollo de larga evolución. Los antecedentes familiares a veces ponen de manifiesto trastornos de la pubertad o infertilidad, anosmia o hiposmia en familiares, y retraso en la edad de inicio de la pubertad en padres o hermanos. La edad recordada de inicio de la pubertad es relativamente fiable en las mujeres, y no tanto en los hombres. Los antecedentes de consanguinidad son importantes en la detección de trastornos autosómicos recesivos.

La exploración física comienza con una medición precisa de la talla, el peso y el IMC. Se construye una tabla de crecimiento para representar gráficamente la velocidad de este desde el nacimiento (v. capítulo 25). Un fracaso del crecimiento de inicio tardío suele indicar una enfermedad grave que requiere evaluación inmediata. El peso se introduce en las gráficas para determinar los estados de malnutrición. Hay que calcular el IMC y representarlo en la gráfica según la edad y el sexo en esta era de obesidad epidémica, o para determinar también el estado nutricional. La velocidad de la talla debe documentarse a lo largo de un período de al menos 6 meses, preferiblemente 12. El cociente entre los segmentos S/I y la envergadura de los brazos se miden y comparan con la talla. Hay que

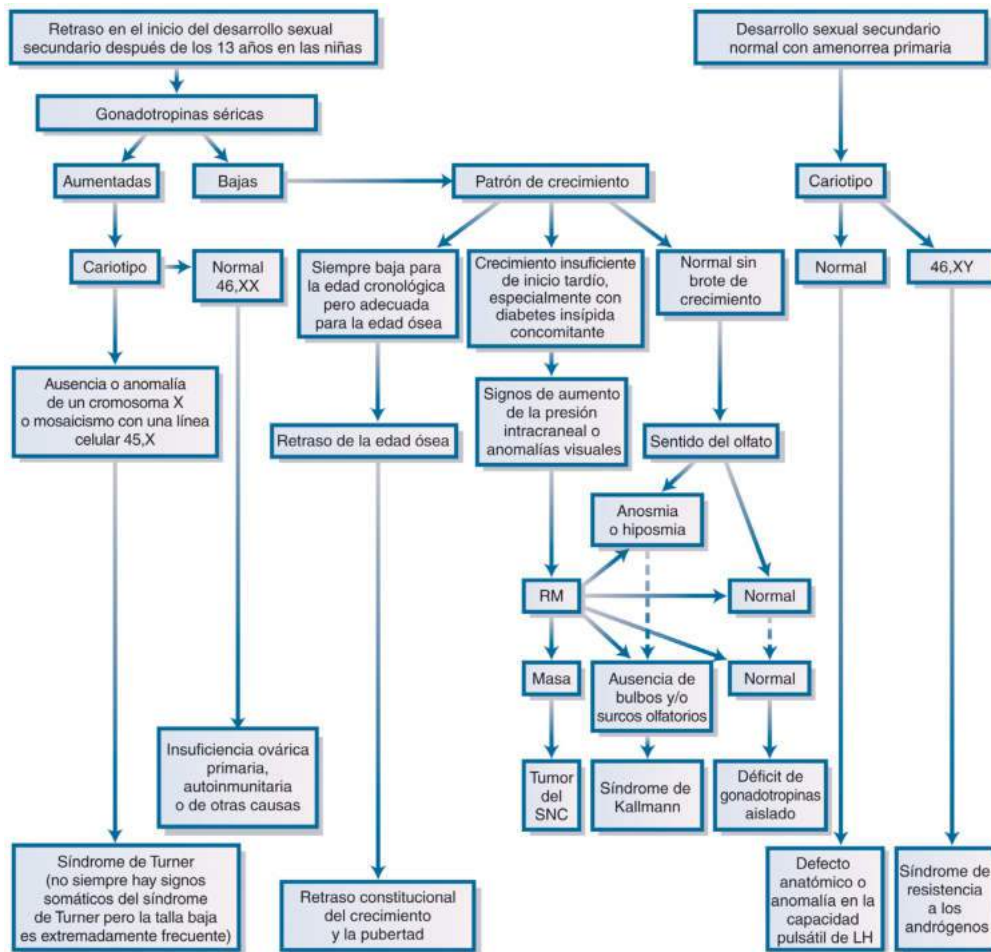


• **Figura 26.48** Diagrama de flujo para la evaluación del retraso de la pubertad en los niños. *RM*, resonancia magnética; *SNC*, sistema nervioso central.

evaluar los signos de pubertad, y determinar el estadio del desarrollo sexual secundario mediante la exploración física según las referencias presentadas anteriormente (v. figs. 26.5, 26.6 y 26.10). Se usan cuestionarios con imágenes para permitir que el niño determine su propio estadio de la pubertad en algunos estudios, pero estos no sustituyen a la exploración física, ya que hay una tendencia a sobrestimar el desarrollo al principio de la pubertad y subestimarlos al final de esta. En los niños se miden la longitud y anchura de los testículos, o bien se valora el volumen con un orquídometro. También hay que determinar la longitud y el diámetro del pene estirado suavemente, y el diámetro del tejido mamario glandular y el tamaño de la aréola en las niñas. Se documenta la presencia de galactorrea. Los niños obesos a menudo parecen tener un pene pequeño por el excesivo tejido adiposo que rodea a este; solo al retraer la grasa es posible apreciar la extensión completa del desarrollo peniano. Esta es una de las causas más frecuentes de derivaciones incorrectas por hipogonadismo. Debe evaluarse el vello púbico y axilar, al igual que la presencia de acné o comedones. Si no se palpan testículos en el escroto hay que determinar la posibilidad de criptorquidia o testículos en ascensor. La exploración neurológica, con examen de las papilas y los campos visuales mediante campimetría por confrontación, puede revelar hallazgos indicativos de la presencia de una neoplasia del SNC o un defecto del desarrollo, y es posible que indique la necesidad de una evaluación oftalmológica más precisa. La determinación del olfato es importante porque muchos pacientes con síndrome de Kallmann

tardan años en ser diagnosticados correctamente, incluso con la presencia de los hallazgos clásicos; los médicos deben estar alerta ante la posibilidad de este diagnóstico y del hecho de que quizás ni el paciente ni la familia detecten la anosmia congénita hasta años después. Las características distintivas de la disgenesia gonadal (p. ej., síndrome de Turner) o los testículos pequeños y la ginecomastia del síndrome de Klinefelter señalarían una anomalía del cariotipo. La exploración física completa, incluidos pulmones, corazón, riñones y tubo digestivo, es importante en la búsqueda de trastornos crónicos capaces de retrasar la pubertad.

Las pruebas de laboratorio (tabla 26.22) comprenden la determinación de las concentraciones plasmáticas de LH y FSH mediante análisis sensibles de tercera generación en los laboratorios de endocrinología pediátrica, medición del aumento de la concentración de LH tras la administración de GnRH o un agonista de la GnRH, y cuantificación de las concentraciones de testosterona en los niños y estradiol en las niñas en los laboratorios de endocrinología pediátrica mediante HPLC-MS/MS, todos ellos con referencias pediátricas para el laboratorio concreto. Hay que usar uno de los laboratorios de endocrinología nacionales de EE. UU. para las determinaciones de las hormonas de la pubertad, porque la mayoría de los laboratorios locales solo están interesados en diferenciar los valores adultos, normalmente mayores, de las cifras inadecuadamente bajas, y no son capaces de determinar las gradaciones de las concentraciones bajas encontradas en la pubertad.²⁶⁵ Se ha comunicado que los



• **Figura 26.49** Diagrama de flujo para la evaluación del retraso de la pubertad en las niñas. LH, hormona luteinizante; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central.

resultados de los análisis inmunoquimioluminométricos comerciales para FSH y LH son más sensibles para su uso en pediatría que los análisis inmunofluorométricos (IFMA).⁷⁰⁰ Varios laboratorios estadounidenses de ámbito nacional comenzaron a usar métodos de cromatografía líquida con espectroscopia de masas en tándem para mejorar la sensibilidad y especificidad en niños (y mujeres) con el fin de lograr una mayor precisión.²⁶⁵ Los bioanálisis ultrasensibles más modernos aún no están comercializados para la determinación de valores bajos de testosterona y estradiol o andrógenos y estrógenos totales. Las mediciones de las concentraciones de T₄ y TSH en niños y niñas suelen ser necesarias, y la prolactina también resulta útil con frecuencia.

Existen pruebas genéticas por evaluación dirigida o mediante paneles desarrollados por los laboratorios comerciales sobre hipogonadismo hipogonadotrópico. La evaluación dirigida puede realizarse a través de la búsqueda de FGF8 en pacientes afectados con fisura palatina o labio leporino o alteraciones esqueléticas, signos de síndrome CHARGE en la evaluación de mutaciones en CHD7, sincinesia bimanual o agenesia renal en busca de mutaciones de KAL1, o en personas con obesidad importante para encontrar mutaciones en la leptina y sus receptores o en PCSK1.³⁷⁴ A las familias afectadas debería ofrecérsele asesoramiento genético, que en la actualidad será más sencillo en presencia de una afección autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X que en problemas oligogénicos.

El examen radiográfico puede incluir la determinación de la edad ósea y, si la anamnesis y exploración física son compatibles con una

lesión del SNC, también una RM del encéfalo, prestando especial atención a la hipófisis y área hipotalámica con contraste. Las vistas coronales de RM (ponderadas en T2) de las vías olfatorias serán útiles en el diagnóstico de síndrome de Kallmann. La TC puede detectar calcificación, a diferencia de los estudios estándar de RM, aunque en algunos casos dicha calcificación puede encontrarse también con radiografías simples. La ecografía del útero y los ovarios aporta información útil sobre el estadio de desarrollo de estas estructuras, pero solo si el ecografista tiene experiencia con niños y adolescentes jóvenes. Hay que plantear una evaluación de la densidad ósea con DXA en el hipogonadismo hipogonadotrópico.

Debe considerarse una evaluación del cariotipo en todas las niñas bajas sin diagnóstico, incluso en ausencia de signos somáticos del síndrome de Turner, y especialmente si hay retraso de la pubertad o talla baja no explicada. La evaluación del cariotipo también se realizará en niños con signos, conductas o sospecha de síndrome de Klinefelter.

Se establece un diagnóstico de presunción de retraso constitucional del crecimiento y la adolescencia si la anamnesis y tabla del crecimiento revelan antecedentes de talla baja pero con una velocidad de crecimiento constante para la edad esquelética (y no hay signos ni síntomas de lesiones hipotalámicas), si los antecedentes familiares revelan retraso de la pubertad en progenitores o hermanos, la exploración física (incluida evaluación del umbral olfativo) es normal, las papilas y campos visuales son normales, y la edad ósea está significativamente retrasada. En los casos clásicos quizás no

TABLA 26.20 Características del diagnóstico diferencial del retraso de la pubertad e infantilismo sexual

Trastorno	Talla	Gonadotropinas plasmáticas	Respuesta de LH a la prueba con GnRH	Esteroides gonadales plasmáticos	DHEAS plasmático	Cariotipo	Olfato
Retraso constitucional del crecimiento y la adolescencia	Baja para la edad cronol., habitualmente apropiada para la edad ósea	Prepuberales posteriormente puberales	Prepuberal, posteriormente puberal	Bajos, posteriormente normales	Baja para la edad cronol., apropiada para la edad ósea	Normal	Normal
Hipogonadismo hipogonadótropo							
Déficit de gonadotropinas aislado	Normal, ausencia de brote de crecimiento puberal	Bajas	Prepuberal o ausencia de respuesta	Bajos	Apropiada para la edad cronol.	Normal	Normal
Síndrome de Kallmann	Normal, ausencia de brote de crecimiento puberal	Bajas	Prepuberal o ausencia de respuesta	Bajos	Apropiada para la edad cronol.	Normal	Anosmia; brote de crecimiento puberal o hiposmia
Déficit idiopático de múltiples hormonas hipofisarias	Estatura baja y poco crecimiento desde la infancia precoz	Bajas	Prepuberal o ausencia de respuesta	Bajos	Habitualmente baja	Normal	Normal
Tumores hipotalámico-hipofisarios	Retraso de brote de crecimiento	Bajas	Prepuberal o ausencia de respuesta	Bajos	Normal o baja para la edad cronol.	Normal	Normal
Insuficiencia gonadal primaria							
Síndrome de disgenesia gonadal (síndrome de Turner) y variantes	Estatura baja desde la infancia	Altas	Hiperrespuesta para la edad	Bajos	Normal para la edad cronol.	45,X o variantes	Normal
Síndrome de Klinefelter y variantes	Normal-alta	Altas	Hiperrespuesta en la pubertad	Bajos o normales	Normal para la edad cronol.	47,XXY o variantes	Normal
Disgenesia gonadal XX o XY familiar	Normal para la edad	Altas	Hiperrespuesta	Bajos	Normal para la edad cronol.	46,XX o 46,XY	Normal

Cronol., cronológica; *DHEAS*, sulfato de deshidroepiandrosterona; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *LH*, hormona luteinizante.

TABLA 26.21 Diagnóstico endocrino del retraso constitucional de la adolescencia y el hipogonadismo hipogonadótropo

Ninguna prueba por sí sola diferencia con fiabilidad estos dos diagnósticos

El inicio de la pubertad en los niños está indicado por:

- Testículos > 2,5 cm de diámetro
- Concentración sérica de testosterona > 50 ng/dl
- Respuesta de LH puberal a un bolo de GnRH
- Patrón puberal de LH pulsátil

GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; *LH*, hormona luteinizante.

TABLA 26.22 Pruebas endocrinas y de imagen en el retraso de la adolescencia

Evaluación inicial

- Testosterona o estradiol plasmáticos
- FSH y LH plasmáticas
- Tiroxina plasmática (y prolactina)
- Edad ósea y radiografía lateral de cráneo
- Prueba de olfato

Estudios de seguimiento

- Cariotipo (mujeres fenotípicas bajas)
- RM con contraste
- Ecografía pélvica (mujeres)
- Prueba de GnRH
- Prueba de hCG (hombres)
- Patrón de secreción pulsátil de LH
- Agudeza visual y campos visuales

FSH, hormona estimulante del folículo; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *hCG*, gonadotropina coriónica humana; *LH*, hormona luteinizante; *RM*, resonancia magnética.

haga falta una RM de la región hipotalámico-hipofisaria. La tasa de crecimiento en estos pacientes suele ser adecuada a la edad ósea; en algunos niños normales se produce una reducción de la velocidad del crecimiento inmediatamente antes de la aparición de los caracteres sexuales secundarios, y puede resultar preocupante si un patrón así tiene lugar en estas personas. El inicio de la pubertad se correlaciona mejor con la edad ósea que con la cronológica en el retraso de la pubertad, aunque la edad ósea no es mejor indicador para estimar el inicio de la pubertad en niños normales que la cronológica ni puede considerarse una prueba muy precisa.¹⁶⁴ Las concentraciones elevadas de gonadotropinas y esteroides gonadales en los niveles de la pubertad temprana preceden el desarrollo sexual secundario en varios meses; las mediciones de las concentraciones séricas de LH, FSH, estradiol o testosterona con los análisis apropiados podrían ayudar a predecir el desarrollo futuro. La prueba de estimulación de GnRH fue la regla de oro en la determinación de si un niño se encuentra en la pubertad, pero en EE. UU. la GnRH no está disponible. Por debajo de los 3 años, los niños pueden tener picos de gonadotropinas y esteroides sexuales similares a los sujetos en la pubertad. En niñas danesas sanas de menos de 3 años, la LH aumenta hasta 9,2 UI/l después de una prueba de GnRH, y la proporción LH/FSH estimulada no superó el valor de 0,43. Los análisis de LH de tercera generación tienen la sensibilidad necesaria para permitir determinar el inicio de la pubertad endocrina en la mayoría de los niños con una sola muestra de sangre, pero a menudo sigue realizándose una prueba de GnRH dinámica con agonistas de la GnRH. La medición de gonadotropinas 1 h (o 4 h en algunos trabajos) después de la inyección subcutánea de un agonista de la GnRH es el método actual para comprobar la secreción dinámica de gonadotropinas en ausencia de GnRH nativa.

La medición de la concentración de testosterona sérica a las 8 de la mañana constituye un indicador preciso de desarrollo puberal inminente; un valor superior a 0,7 nmol/l (20 ng/dl) predice el aumento de tamaño de los testículos a más de 4 ml en los siguientes 12 meses en el 77% de los casos, y en 15 meses en el 100%, mientras que de aquellos con un valor inferior a 0,7 nmol/l solo el 12% inició la pubertad en 12 meses y únicamente el 25% a los 15 meses. Esta técnica podría ayudar a predecir el desarrollo puberal espontáneo, pero siguen siendo necesarias una vigilancia y espera considerables.⁴⁶⁰ Una sola cifra de inhibina B inferior a 35 pg/ml parece prometedora para descartar RCP en niños.^{260,488} Se ha propuesto un método para separar de manera fiable el retraso constitucional de la pubertad del hipogonadismo hipogonadótropo idiopático en las niñas; un valor basal de inhibina B de menos de 20 pg/ml o una hormona estimulante del folículo estimulada por agonista de la GnRH inferior a 11 UI/l a las 4 h favorece el HHA.⁷⁰¹ En los niños se propone un método para diferenciar con fiabilidad el RCP del HHA, que consiste en un valor basal de LH menor que 0,3 UI/l o una LH estimulada a las 4 h después de agonista de la GnRH por debajo de 5,3 UI/l, o bien una inhibina B inferior a 111 pg/ml.⁷⁰² En una serie reciente de 174 niños con retraso en la pubertad, se determinó que los antecedentes de criptorquidia comportaban el mayor riesgo de hipogonadismo de todos los tipos y que la combinación de testículos pequeños (< 1,1 ml) e inhibina B baja (10-50 ng/l) se asociaba al riesgo más alto de HHC.⁷⁰³ En el HHA grave se encuentran valores bajos de AMH.⁷⁰³ El hipogonadismo hipogonadótropo funcional o el RCP eran más probables cuando la velocidad de crecimiento se situaba por debajo de 3 cm al año. Estos métodos requieren una evaluación continuada antes de convertirse en referencias clínicas. Una espera vigilante puede seguir siendo la intervención de elección cuando el paciente no cumple los criterios señalados ni pertenece a un grupo diagnosticable.

Se ha propuesto que la presencia de señales de alarma es un indicador sólido de déficit de gonadotropinas en vez de RCP. Así pues, la falta de la minipubertad previa de la lactancia (como criptorquidia o micropene) o la presencia de defectos congénitos, incluidos anosmia,

sordera, movimientos en espejo, agenesia renal, anomalías dentales/digitales, labio leporino/paladar hendido o coloboma, o los hallazgos del síndrome CHARGE, hacen que el diagnóstico de déficit de gonadotropinas sea más probable.⁷⁰⁴ Contamos con pruebas genéticas para muchos de los genes causantes del síndrome de Kallmann; se ha planteado que lo mejor sería priorizar esas pruebas en las personas con anosmia o hiposmia, sincinesia, agenesia dental, anomalías óseas de los dedos e hipoacusia.⁷⁰⁵ La prueba genética de mutaciones de *PROP* está comercializada para la insuficiencia hipofisaria combinada.

Un paciente prototípico con déficit de gonadotropinas aislado tiene una talla media para la edad y proporciones eunucoideas; las concentraciones plasmáticas de esteroides gonadales, LH y FSH son bajas; y su respuesta de LH a la administración de GnRH o de un agonista de la GnRH no aumenta o está amortiguada. La amplitud, y habitualmente también la frecuencia de los pulsos de LH están reducidas cuando se estudian muestras de sangre consecutivas a lo largo de un período de 24 h. En algunas formas del síndrome de Kallmann el sentido del olfato está ausente o es deficiente. Sin embargo, como expusimos, la diferenciación entre déficit de gonadotropinas aislado en ausencia de hiposmia o anosmia y RCP puede ser difícil en el estudio inicial. Los pacientes con déficit de gonadotropinas son en ocasiones tan bajos como los que tienen retraso constitucional del crecimiento y la adolescencia, y las concentraciones de LH y FSH en el hipogonadismo hipogonadótropo a veces son indistinguibles de las de niños prepuberales normales o niños con retraso constitucional. En algunas ocasiones son necesarios años de observación para detectar la aparición de signos espontáneos y progresivos de desarrollo sexual secundario, o documentar las concentraciones crecientes de gonadotropinas o esteroides gonadales antes de que esté claro el diagnóstico. Los pacientes hipogonadótropos tienden a presentar la adrenarquia a una edad normal y concentraciones de DHEAS más altas que aquellos con retraso constitucional del crecimiento: este patrón resulta útil en el diagnóstico diferencial.⁴⁴² En la mayoría de los casos, la ausencia de los primeros signos de maduración sexual o de un aumento de las concentraciones de gonadotropinas o esteroides gonadales a los 18 años en presencia de una concentración sérica de DHEAS normal para la edad cronológica respalda el diagnóstico de déficit de gonadotropinas aislado.

Los pacientes con déficit de gonadotropinas combinado con carencias de otras hormonas hipofisarias requieren una evaluación minuciosa en busca de neoplasias del SNC, especialmente si los defectos son adquiridos. Las anomalías de los campos visuales o de la papila hablan a favor del diagnóstico de tumor del SNC; incluso aunque estas pruebas sean normales hay que realizar una RM para evaluar la hipófisis y el tallo y la región hipotalámica. La RM parece ser superior a la TC en la detección de lesiones de tipo masa y anomalías del desarrollo de la región hipotalámico-hipofisaria.

Tratamiento del retraso de la pubertad e infantilismo sexual

Los pacientes con retraso constitucional del crecimiento y la adolescencia finalmente tienen un inicio espontáneo y progreso de la pubertad. Con frecuencia basta con tranquilizarlos y realizar un seguimiento para garantizar que tiene lugar la maduración sexual esperada. Sin embargo, el estigma de parecer menos maduro que los compañeros puede causar estrés psicológico. Es posible que estas personas no puedan participar en las citas románticas que sus amigos están comenzando a tener; como son más pequeños, a veces evitan participar en actividades deportivas; el aspecto inmaduro lleva a otros a ridiculizarlos en ocasiones, especialmente en el vestuario; y el rendimiento académico tal vez se resienta por su mala autoimagen. Algunos niños sienten una presión de grupo tan intensa y autoestima extremadamente baja que solo la aparición de los signos de la pubertad es capaz de tranquilizarlos y permitirles participar en deportes y actividades sociales con sus compañeros. La mala autoimagen en niños con maduración tardía puede prolongarse

a la etapa adulta, incluso después de que se produzca una pubertad normal. El retraso del crecimiento parece ser responsable con más frecuencia de la mayor parte del estrés, más que la demora del desarrollo puberal en sí misma.

Por motivos psicológicos, en los niños de 14 años o más que no muestran signos de pubertad puede ser útil un ciclo de 3-6 meses de enantato, cipionato o ciclopropionato de testosterona (dosis de 50 mg administrada por vía intramuscular cada 4 semanas). Puesto que comenzar con la dosis más alta de 100 mg puede provocar priapismo en los niños que nunca han tenido tratamiento, se recomienda tener cuidado, una dosis menor y preparados de acción corta. Décadas de experiencia confirman la ausencia de efectos sobre la talla adulta de esas dosis bajas a corto plazo.⁷⁰⁶ La dosis baja de enantato de testosterona se considera segura pero puede elevar las concentraciones de apolipoproteína B (apoB) y reducir las de colesterol HDL y apoAI (el estradiol aumenta el colesterol HDL y reduce los triglicéridos, colesterol LDL y apoB). Aunque el uso de andrógenos exógenos puede mejorar la imagen propia y el inicio de los cambios sexuales secundarios propios de la pubertad, el empleo de andrógenos en dosis bajas no repercute en un aumento de la talla final. De forma similar, puede recurrirse a los estrógenos en dosis bajas para el tratamiento de RCP en niñas.

Si durante los 3-6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento con esteroides gonadales no se produce la pubertad espontánea o las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas y testosterona en los niños o estradiol en las niñas no aumentan puede repetirse el tratamiento. Por lo general solo son necesarios uno o dos ciclos de tratamiento. Cuando el tratamiento se suspende después de que la edad ósea se haya adelantado, por ejemplo hasta los 12-13 años en las niñas y 13-14 en los niños, los pacientes con retraso constitucional suelen continuar con el desarrollo puberal por sí mismos, mientras que aquellos con déficit de gonadotropinas no progresan y pueden retroceder. La testosterona undecanoato oral se utilizó con éxito durante menos de 1 año en un gran estudio de niños con retraso constitucional de la pubertad, aparentemente sin efectos perjudiciales.⁷⁰⁷

El hipogonadismo hipogonadotrópico funcional asociado a las enfermedades crónicas se trata mejorando el problema subyacente. El retraso de la pubertad en esta situación es habitualmente el resultado de la nutrición inadecuada y el peso bajo, o de un gasto energético excesivo. Cuando el peso retorna a los valores normales la pubertad suele producirse espontáneamente, aunque probablemente habrá meses de retraso. El tratamiento con T_4 permite un desarrollo puberal normal en pacientes hipotiroideos con retraso de la pubertad.

La transición de la asistencia desde las edades normalmente consideradas adolescentes, realizada por un pediatra, a la etapa adulta, en manos de un médico experimentado en la endocrinología del adulto, presenta implicaciones importantes respecto al cambio en la forma en que se presenta la atención médica. Se modifica la autonomía del individuo y las implicaciones de las distinciones legales; algunos autores han planteado que este período de transición debería considerarse otro estadio de la vida.⁷⁰⁸

El déficit de gonadotropinas congénito o adquirido como resultado de lesiones o cirugías requiere tratamiento sustitutivo a una edad que se aproxime a la edad normal de inicio de la pubertad (tablas 26.23 y 26.24). La práctica actual en el hipogonadismo hipogonadotrópico es la sustitución con esteroides gonadales, pero hay investigaciones sobre el uso de gonadotropinas o GnRH para estimular la gónada adolescente de una forma más fisiológica; en el momento actual no está claro cuál es la estrategia óptima en los adolescentes, pero la reposición de esteroides sexuales es la más usada.

Una excepción podría ser cuando el déficit de GH coexiste con el de gonadotropinas; si la sustitución de testosterona o estradiol adelanta la edad ósea y provoca la fusión de las epífisis antes de que el tratamiento con GH logre el crecimiento lineal adecuado, la talla adulta se verá comprometida. Sin embargo, si la pubertad no se inicia con la premura necesaria, el paciente puede sufrir psicológicamente. Es aconsejable iniciar la pubertad en estos pacientes con esteroides gonadales en dosis

TABLA 26.23 Tratamiento global del retraso de la pubertad

OBJETIVO
Determinar el lugar y la causa de la anomalía Inducir y mantener los caracteres sexuales secundarios Inducir el brote de crecimiento puberal Prevenir las posibles dificultades psicológicas, sociales y de personalidad, a corto y largo plazo, del retraso de la pubertad Asegurar una libido y potencia normales Conseguir la fertilidad
TRATAMIENTO
Adolescente preocupado pero sin ansiedad ni dificultades sociales Tranquilización y seguimiento («jarabe de tiempo») Repetir la evaluación (incluidos testosterona o estradiol séricos) en 6 meses
Dificultades sociales, ansiedad, muy preocupado Tratamiento durante 4 meses <i>Niños:</i> enantato de testosterona, 100 mg i.m. cada 4 semanas a los 14-14,5 años de edad, o parche de testosterona transdérmico nocturno <i>Niñas:</i> etinilestradiol, 5-10 mg/día p.o., o estrógenos conjugados, 0,3 mg/día p.o., o parche de etinilestradiol nocturno a los 13 años de edad Ningún tratamiento durante 4-6 meses; reevaluar el cuadro, incluyendo testosterona o estradiol séricos; si está indicado, repetir el régimen terapéutico
<i>i.m.</i> , intramuscular; <i>p.o.</i> , vía oral.

bajas a los 14 años en los chicos y a los 13 en las chicas, independientemente del diagnóstico definitivo de déficit de gonadotropinas. Los pacientes con déficit aislado de GH pueden tener un retraso del inicio de la pubertad; con la administración de GH, esta suele producirse a una edad adecuada pero es posible que progrese más rápido que en individuos normales. Los niños con déficit de GH mostraron una correlación entre edad de comienzo de la pubertad inducida y talla adulta para aquellos que también tenían déficit de gonadotropinas, mientras que los que presentaron una pubertad espontánea, que tuvo lugar más temprano que la edad de la pubertad inducida por hormonas en los niños con déficit de gonadotropinas, lograron una talla adulta reducida. Esto habla a favor de que sea aconsejable esperar a iniciar la pubertad en niños con déficit de GH y gonadotropinas. La talla al inicio de la pubertad también se correlaciona con la talla adulta en los niños con déficit de GH. Sin embargo, se ha intentado retrasar artificialmente la pubertad con un análogo de GnRH en un intento de lograr una talla final mayor en casos aislados de déficit de GH o con talla baja como variante normal, pero las dudas sobre la reducción de la densidad ósea observada en individuos tratados con análogos de GnRH llevaron a advertencias sobre el uso de este fármaco en pacientes con déficit de GH. No hay datos científicos adecuados sobre la eficacia para recomendar este tratamiento.⁴⁷⁰

El micropene debido a déficits hipotalámicos puede tratarse con uno o dos ciclos de 3 meses de enantato de testosterona, con 25 mg/mes administrados por vía intramuscular para aumentar el tamaño del pene.³²⁷ Aunque surgió la duda de si el tratamiento temprano con testosterona quizás no permitiera lograr un tamaño normal del pene en la etapa adulta, la experiencia ha mostrado lo contrario. La idea de que el pene no respondería a los andrógenos en etapas posteriores de la vida si se exponía a la testosterona en la infancia, patrón observado en las ratas, demostró ser incorrecta. Se han descrito resultados psicológicos

TABLA 26.24 Tratamiento hormonal sustitutivo en el hipogonadismo**Niños**

Objetivo: aproximarse al desarrollo adolescente normal cuando se establece el diagnóstico

Tratamiento inicial: a los 13 años de edad, enantato de testosterona (o bien otro éster de testosterona de acción prolongada), 50 mg i.m. cada mes durante unos 9 meses (6-12 meses)

En los 3-4 años siguientes: aumento gradual de la dosis hasta la dosis sustitutiva adulta de 200 mg/2-3 semanas

El gel de testosterona se está generalizando (v. texto)

Comience el tratamiento sustitutivo en niños con sospecha de hipogonadismo hipogonadótropo a una edad ósea \leq 14 años
Para inducir la fertilidad en el momento idóneo en el hipogonadismo hipogonadótropo: GnRH pulsátil o tratamiento con FSH y hCG

Niñas

Con un diagnóstico firmemente establecido de hipogonadismo (p. ej., niñas con disgenesia gonadal 45,X), comience el tratamiento hormonal sustitutivo a los 12-13 años de edad

Objetivo: aproximarse al desarrollo adolescente normal

Tratamiento inicial: etinilestradiol, 5 mg p.o., o estrógeno conjugado, 0,3 mg (o menos) p.o. todos los días durante 4-6 meses, o preferiblemente estradiol transdérmico

Tras 6 meses de tratamiento (o antes si se produce hemorragia intermedia), comience el tratamiento cíclico:

Estrógeno: primeros 21 días de cada mes

Progestágeno: (p. ej., acetato de medroxiprogesterona, 5 mg p.o.) del día 12 al 21 del mes

Aumente gradualmente la dosis de estrógeno a lo largo de los 2-3 años siguientes hasta 0,6-1,25 mg de estrógeno conjugado o 10-20 mg de etinilestradiol todos los días durante los primeros 21 días del mes, o parche de estradiol

En el hipogonadismo hipogonadótropo, para inducir la ovulación en el momento idóneo: GnRH pulsátil o tratamiento con FSH y hCG

FSH, hormona estimulante del folículo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; hCG, gonadotropina coriónica humana; i.m., intramuscular; p.o., vía oral.

positivos y consecución de una longitud normal del pene estirado.^{527,709} Es correcto tratar a los lactantes y niños varones con micropene debido a déficit de gonadotropinas o GH con ciclos cortos de andrógenos para agrandar el pene hasta el intervalo infantil normal. Los pacientes con déficit de GH congénito aislado en ocasiones tienen micropene que puede tratarse eficazmente con sustitución de GH exclusivamente. No es adecuado cambiar el sexo de un lactante varón por micropene causado por déficit de testosterona o GH fetal.

La administración episódica de GnRH provoca la liberación pulsátil de LH y FSH y estimulación gonadal en niños prepuberales o pacientes con hipogonadotropismo. Se usan bombas portátiles para administrar GnRH episódica a lo largo de períodos prolongados. El tratamiento con GnRH pulsátil puede inducir la pubertad y promover el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la espermatogénia en hombres y la ovulación en mujeres,⁷¹⁰ pero no resulta práctico para la inducción habitual de la pubertad en adolescentes con déficit de gonadotropinas. Es posible lograr la gestación con este régimen en las mujeres y la espermatogénia en los hombres con hipogonadismo hipogonadótropo. Una frecuencia más baja de administración de GnRH favorece la secreción de FSH, mientras que otra más rápida beneficia la de LH. En última instancia se ha asociado con un cuadro parecido al SOPQ.

Las gonadotropinas menopáusicas humanas y la hCG pueden usarse como sustitutos eficaces de la LH y FSH hipofisarias humanas recombinantes para producir la maduración gonadal plena, pero este régimen es engorroso y caro. En el momento actual, el tratamiento sustitutivo con esteroides gonadales a largo plazo es el de elección para el déficit

de gonadotropinas de origen hipofisario o hipotalámico a menos que se dese la fertilidad.

El hipogonadismo hipergonadótropo se trata con sustitución de testosterona en los niños y de estradiol en las niñas. En el tratamiento de la disgenesia gonadal, la administración de estrógenos debe iniciarse cuando la paciente tenga 13 años (edad ósea $>$ 11 años) para permitir el desarrollo sexual secundario a una edad cronológica adecuada. El síndrome de Klinefelter es compatible con distintos grados de masculinización espontánea en la pubertad; algunos pacientes precisan la sustitución de testosterona. La concentración plasmática de testosterona y LH debe vigilarse cada 6 meses durante la pubertad y anualmente después. Si la concentración de LH se eleva más de 2,5 DE por encima del valor medio o la testosterona desciende por debajo del intervalo normal para la edad, está indicado el tratamiento sustitutivo con testosterona. La FSH está aumentada debido a la ausencia de inhibina de los testículos afectados y es posible que no disminuya con el tratamiento con testosterona.

Los pacientes que reciben tratamiento sustitutivo con esteroides gonadales siguen el mismo régimen terapéutico, ya sea su diagnóstico hipogonadismo hipogonadótropo o hipergonadótropo (v. tabla 26.24). Existen varios preparados de testosterona con distintas vías de administración. Hay que evitar los preparados de testosterona alquilada por el riesgo de peliosis hepática (quistes hemorrágicos del hígado), que no está relacionada con la dosis ni duración del tratamiento; aunque es posible que regresen con la suspensión del tratamiento con testosterona, también puede producirse la progresión a insuficiencia hepática. Los hombres pueden recibir enantato, propionato o cipionato de testosterona (50 mg cada 4 semanas por vía intramuscular) inicialmente, aunque se ha descrito priapismo con la dosis inicial más alta (100 mg) en un niño que nunca había recibido testosterona; posteriormente, la dosis se incrementa gradualmente hasta 200-300 mg cada 2-3 semanas. El tratamiento sustitutivo con dosis bajas es correcto hasta bien entrados en el brote de crecimiento puberal.

En los estudios de retraso en la pubertad se han utilizado preparaciones dérmicas de testosterona. La testosterona puede administrarse mediante un parche cutáneo en piel distinta de la genital para causar el desarrollo sexual secundario en adolescentes con hipogonadismo; los parches pueden ponerse por la noche con el fin de recrear la variación diurna de la testosterona observada al principio de la pubertad. Es posible alcanzar los valores fisiológicos de la testosterona sérica con esos parches, además del desarrollo sexual secundario. Es posible que el adolescente no se aplique un parche diario, y las inyecciones bisemanales o mensuales quizás logren mayor cumplimiento; a pesar de todo, los parches dérmicos de 2,5 y 5 mg de testosterona pueden ser útiles en adolescentes motivados. Los preparados en gel, que habitualmente se aplica en hombros o antebrazos, están aprobados para adultos pero no en los adolescentes. El contacto con la piel, ropas o toallas usadas por un paciente tratado con gel de andrógenos puede causar virilización en niños pequeños o mujeres. Las pomadas de testosterona son un tratamiento del micropene para aumentar intencionalmente el tamaño del pene, pero un lactante o niño normal que tenga contacto con la piel de un individuo tratado con gel de testosterona (antes de que se absorba) corre el riesgo de efectos no previstos de la testosterona.⁷¹¹ Una dosis de 10 mg de testosterona transdérmica al 2% suministrada durante 6 meses logró efectos similares a 50 mg de testosterona intramuscular en términos de velocidad de la altura, aunque el grupo de control consiguió en comparación un aumento de tamaño de los testículos, al contrario que el grupo tratado.⁷¹² Un gel de testosterona al 1% administrado diariamente a pacientes de 12 a 17 años con síndrome de Klinefelter o anorquia incrementó las concentraciones séricas de testosterona hasta el intervalo puberal en un período de tratamiento de 6 meses: la principal reacción adversa fue la tos.⁷¹³ La testosterona transdérmica no ha sido aprobada para su uso en adolescentes con retraso en la pubertad.

En la actualidad, el tipo y la vía de administración de los estrógenos en niñas están siendo objeto de reconsideración. Muchos especialistas

proponen el uso de 17β -estradiol en lugar de etinilestradiol debido a sus mayores efectos fisiológicos; existen evidencias en el tratamiento de personas transgénero que señalan que el empleo de etinilestradiol o estrógenos conjugados comporta un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial.⁷⁰⁴ Hoy en día se recomienda la administración de estrógenos por vía transdérmica para evitar el efecto de primer paso y la producción del factor de coagulación hepático cuando los estrógenos inyectados transitan por el hígado y estimulan la producción de proteínas, como proteína C reactiva, precursor de la angiotensina y proteína C activada, que intervienen en las complicaciones cardíacas; las mujeres adultas tratadas con estrógenos inyectables han experimentado un riesgo mayor de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar, cáncer de mama, disminución de las concentraciones séricas de factor de crecimiento similar a la insulina 1 y reducción en la masa corporal magra, aunque con un aumento de la masa grasa. Esta situación contrasta con los estrógenos dérmicos, que se administran en dosis más bajas y alcanzan su objetivo terapéutico relativamente sin cambios y en concentraciones menores, más fisiológicas; con la administración de estrógenos dérmicos no se observan cambios en estas proteínas.^{714,715} Para niñas de 13 años o más se han usado estrógenos transdérmicos en ensayos clínicos durante décadas en el tratamiento de retraso en la pubertad o hipogonadismo, con resultados beneficiosos en el desarrollo físico y la densidad ósea, por lo que su uso se está extendiendo.⁷¹⁶

En un principio, a las niñas de 12-13 años se les suministra estradiol en solitario en un intento por emular la exposición normal a los estrógenos característica de la pubertad. Los parches de estrógenos, fracciones de parches Evorel (0,05-0,07 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en niñas más pequeñas o 0,08-0,12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en las mayores, todas las noches) cuando conviene un desarrollo mamario más rápido, han demostrado alcanzar valores razonables de estrógenos séricos.⁷¹⁶ El parche Evorel está disponible en Europa; en EE. UU., se administra de una sexta a una octava parte de un parche Vivelle-Dot una o dos veces por semana.⁶⁷⁷ Existe una variación individual hasta del 10% en la absorción, si bien en un mismo sujeto se consiguen concentraciones plasmáticas similares con 2 mg diarios de 17β -estradiol oral, 2 mg de gel diario y un parche de 100 mg.⁷⁰⁴ No obstante, hasta el momento estos parches no han sido aprobados por la FDA para tal uso. Según una experiencia clínica, se suministró a 50 niñas una dosis que se incrementaba cada 6 meses hasta obtener una dosis adulta de 100 a 200 μg diarios o hasta que una o dos bombas de gel de estrógenos al 0,06% diariamente se demostraron eficaces. Se ha descrito que el gel de estradiol en una dosis creciente de 0,1 a 1,5 mg administrado a lo largo de 5 años es seguro y eficaz como tratamiento sustitutivo en niñas con síndrome de Turner.⁷¹⁷ Al igual que con la testosterona, los niños no deben estar en contacto con el preparado porque pueden producirse efectos indeseables de los estrógenos. Sin embargo, es importante observar que hasta la fecha las preparaciones de estrógenos dérmicos no han sido aprobadas para adolescentes. Si se utiliza estradiol oral, una dosis inicial podría ser de 0,1 mg, con incrementos hasta la edad adulta a 1-2 mg diarios.

Se añaden progestágenos después de que se produzca un sangrado importante o cuando la niña llega a la fase de Tanner 4 tras iniciar tratamiento con estrógenos cíclicos con el fin de evitar la hiperplasia endometrial y de potenciar períodos menstruales inducidos artificialmente junto con estradiol. Los progestágenos pueden iniciarse primero con 5-10 mg de progesterona suministrados 5 días al mes que se incrementan hasta 14 días al mes hacia la edad adulta. El estradiol podría administrarse los primeros 21 días del ciclo, con adición progresiva de progesterona durante los últimos 14 días del ciclo artificial.

La dosis de mantenimiento debe ser la cantidad mínima capaz de conservar los caracteres sexuales secundarios, sostener la hemorragia por retirada y prevenir la osteoporosis. Los efectos indeseables son raros, aunque pueden incluir ganancia de peso, cefalea, náuseas, edema periférico e hipertensión leve.

Hay preocupación sobre un riesgo mayor de carcinoma de mama y endometrio en las pacientes que reciben tratamiento sustitutivo crónico

con estrógenos, incluidas pacientes con síndrome de Turner.⁷¹⁸ El uso de progestágenos para antagonizar el efecto de los estrógenos reduce el riesgo de cáncer de endometrio, pero la mejor respuesta sobre las dosis de estrógenos, vía de administración y dosis de progesterona óptimas para promover el desarrollo sin incrementar indebidamente el riesgo de cáncer tendrá que encontrarse en estudios futuros. La sustitución de estrógenos es importante por su acción antiosteoporosis sobre el hueso. La densidad ósea está reducida en el síndrome de Turner en parte por el hipogonadismo de la pubertad, y esta tendencia empeora con la edad en las pacientes que suspenden o no reciben el tratamiento sustitutivo con estrógenos. Los estrógenos transdérmicos pueden aumentar la densidad ósea en personas con síndrome de Turner que hayan terminado el crecimiento de la talla.⁷¹⁹ No tenemos estudios controlados correctos sobre los regímenes de reposición de esteroides sexuales opcionales en mujeres adolescentes jóvenes.

El tratamiento con hGH biosintética en el síndrome de Turner causa un aumento de la tasa de crecimiento, con un incremento de la talla adulta que se aproxima o alcanza los valores inferiores de las curvas de crecimiento normales, como mencionamos anteriormente.

Los pacientes con insuficiencia hipofisaria se quejan en ocasiones de lo ralo que es su vello púbico o, las mujeres, de la ausencia total de este. El vello púbico se convierte en más abundante en los hombres afectados con el tratamiento con hCG, que suma la contribución testicular de la testosterona al tratamiento con testosterona exógena. El tratamiento con GH en hombres deficitarios en GH y gonadotropinas potencia la respuesta esteroidógena de los testículos a la administración de hCG. Las mujeres adolescentes o adultas jóvenes han recibido una dosis baja (25 mg) de testosterona de acción prolongada por vía intramuscular cada 4 semanas para estimular el crecimiento del vello púbico sin virilización. Se ha indicado que el tratamiento con DHEAS oral mejora el crecimiento del vello púbico en mujeres con insuficiencia hipofisaria.⁷²⁰ No obstante, estos andrógenos no constituyen actualmente la práctica habitual.

Se han utilizado inhibidores de la aromataza para potenciar el crecimiento en niños de talla baja, incluidos los que presentan retraso constitucional de la pubertad, al reducir los valores de estrógenos que normalmente adelantarían la edad ósea y limitarían el crecimiento futuro.⁴⁷¹ Desafortunadamente, se dispone de datos limitados sobre la estatura adulta real conseguida, ya que la mayoría de los estudios predicen la talla adulta en un punto de tiempo anterior a que el niño deje realmente de crecer.⁷²¹

Al igual que en los niños, el asesoramiento psicológico es beneficioso en las niñas para abordar el impacto de las visitas médicas crónicas, la infertilidad después de un tratamiento médico extenso y, tal vez, un desarrollo físico no ideal en comparación con otras niñas de su edad. Los adultos afectados por hipogonadismo hipogonadotrópo comentan que, si bien sus profesionales sanitarios atienden al tratamiento médico que les dispensan, a menudo omiten sus necesidades emocionales. Aparecen problemas adicionales cuando se pierde a los pacientes en el seguimiento, al pasar a la atención médica adulta.⁷²²

Precocidad sexual⁹⁹⁴

Si la precocidad isosexual resulta de la reactivación prematura del generador de pulsos de GnRH hipotalámico/eje gonadotropinas hipofisarias-gónadas, el trastorno es dependiente de GnRH y se denomina *PCC* (es decir, *pubertad precoz central* [o previamente, *completa* o *auténtica*]). La liberación pulsátil de LH tiene un patrón puberal, y el aumento de la concentración de LH tras la administración de GnRH o un agonista de la GnRH es indistinguible del patrón puberal normal de la LH sérica. Si una secreción extrahipofisaria de gonadotropinas o de esteroides gonadales independiente de la estimulación pulsátil de GnRH provoca virilización en los niños o feminización en las niñas, el trastorno recibe el nombre de *pubertad precoz incompleta, seudoprecoc* o *periférica*. La producción de estrógenos en exceso en los varones provoca una feminización inadecuada, y la producción de concen-

traciones elevadas de andrógenos en las niñas conduce a una virilización inapropiada; estos trastornos se denominan *precocidad contrasexual* o *precocidad heterosexual*. Los trastornos causantes de precocidad sexual se dividen por tanto en aquellos en los que la mayor secreción de esteroides gonadales depende de la estimulación por GnRH de las gonadotropinas hipofisarias y los que no tienen esta relación con la activación del generador de pulsos de GnRH hipotalámico.

En todas las formas de precocidad sexual la mayor secreción de esteroides gonadales aumenta la velocidad de la talla, el desarrollo somático y la tasa de maduración esquelética; por la fusión prematura de las epífisis, la precocidad sexual puede causar la paradoja de talla alta en la infancia con estatura baja adulta (tabla 26.25). Las mujeres no tratadas con PPC idiopática presentaron una talla adulta media de 151-155 cm.⁷²³ En las escasas descripciones de la talla adulta de los niños con pubertad precoz no tratada, la estatura adulta media era de 155,4 cm \pm 8,3 DE; todos estaban por debajo de la talla parental media y muy por debajo de la talla del padre en los datos existentes.^{724,725}

La fosfatasa alcalina sérica refleja el crecimiento, y las concentraciones de IGF-1 manifiestan el grado de desarrollo sexual más que la edad cronológica, al igual que la mayor parte de los valores de la bioquímica y hematología. Las concentraciones séricas del propéptido del procolágeno de tipo III (P-III-NP) en la pubertad normal y en la PCC son paralelas a la curva de crecimiento puberal normal y también a las variaciones en la tasa de crecimiento de los niños tratados con agonistas de la GnRH. La presión arterial se equipara con la correspondiente a individuos normales de la misma talla y sexo tras la corrección según la edad ósea, más que la cronológica, de acuerdo con las últimas referencias para la presión arterial.⁷²⁶

En los niños (fig. 26.51) los testículos suelen aumentar de tamaño bajo la estimulación de las gonadotropinas antes de que se observen otros signos de la pubertad; en las niñas, un aumento de la tasa de crecimiento, la aparición de desarrollo mamario, aumento de tamaño de los labios menores y cambios madurativos en la mucosa vaginal son los signos de presentación habituales, con vello púbico en cantidades variables según la edad de comienzo. La progresión de la maduración sexual secundaria podría ser más rápida de lo normal, pero en ocasiones se produce una evolución con avances y retrocesos. A menudo tiene lugar espermatogénesis en los niños y ovulación en las niñas, y es posible la fertilidad. El crecimiento rápido se asocia con una secreción mayor de

GH y elevación de las concentraciones séricas de IGF-1 resultantes de la estimulación del estradiol. La proporción entre edad ósea y cronológica, y el ascenso de IGF-1 por encima de los valores normales para la edad cronológica son predictivos del resultado: los niños con afectación más leve progresan más despacio y tienden a mantener su talla diana, y esto podría representar una entidad benigna.

Pubertad precoz central: precocidad isosexual completa

Como se observó anteriormente, el límite clásico de edad inferior por debajo del cual se aplica el diagnóstico de pubertad precoz en las niñas era de 8 años. Sin embargo, este límite se ha reconsiderado, de manera que el diagnóstico de precocidad sexual (tabla 26.26) se modificó para analizar el aspecto de cualquier signo de madurez sexual secundaria antes de los 7 años para las niñas blancas y de los 6 años para las afroamericanas. Estos nuevos valores de corte, más bajos, presuponen que no hay signos ni síntomas de trastornos del SNC u otras enfermedades concurrentes que pudieran provocar precocidad sexual, ya que en tales casos está indicada la evaluación con independencia de la edad. Además, pueden estar todavía indicados nuevos límites más bajos aplicados normalmente a niñas con valores altos de índice de masa corporal y si el sujeto no presenta una evaluación con aumento del IMC. Así, resulta esencial proceder a una evaluación exhaustiva en estos intervalos de edad más reducidos en las niñas que muestren signos mínimos y lentamente progresivos de precocidad sexual. El uso de estos nuevos límites es aún objeto de debate, por lo que debe atenderse a las precauciones señaladas.

En la serie de la UCSF de más de 200 pacientes con PPC, las niñas tenían pubertad precoz auténtica (es decir, PPC dependiente de GnRH) con una frecuencia 5 veces superior a la de los niños, y la PPC idiopática era 8 veces más prevalente en niñas que en niños (tabla 26.27). Otros autores han señalado una prevalencia 10 veces mayor de pubertad precoz en las niñas. Las anomalías del SNC eran al menos tan frecuentes como la PPC idiopática en los niños, mientras que en las niñas las lesiones neurológicas resultaron ser la quinta parte de los trastornos idiopáticos. Por este motivo, es esencial buscar una causa del SNC en la PPC, especialmente en los niños, porque la precocidad sexual podría ser la única manifestación de un tumor del SNC (tablas 26.28 y 26.29): no obstante, la mayoría de los niños derivados para evaluación tienen las variantes benignas causantes de telarquía o adrenarquía prematura.

TABLA 26.25 Controles históricos de niños no tratados con pubertad precoz auténtica

Estudio	N.º de pacientes (mujeres/hombres)	TALLA FINAL (cm) ^a	
		Mujeres	Hombres
Thamdrup			
Sigurjonsdottir y Hayles	26/8	151,3 \pm 8,8	155,4 \pm 8,3
	40/11	152,7 \pm 8	156 \pm 7,3
Werder et al.	4/0	150,9 \pm 5	
Lee	15/0	155,3 \pm 9,6	
University of California, San Francisco	8/4	153,8 \pm 6,8	159,6 \pm 8,7
Total	93/23	152,7 \pm 8,6	155,6 \pm 7,7

^aMedia \pm 1 DE (desviación estándar).

Tomado de Paul D, Conte FA, Grumbach MM, et al. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:546-551.

Datos tomados de Lee PA. Medroxyprogesterone therapy for sexual precocity in girls. *Am J Dis Child.* 1981;135:443-445; Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. Precocious puberty: a report of 96 cases. *Am J Dis Child.* 1968;115:309-321; Thamdrup E. Precocious Sexual Development: A Clinical Study of 100 Patients. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1961; Werder EA, Murset G, Zachmann M, et al. Treatment of precocious puberty with cyproterone acetate. *Pediatr Res.* 1974;8:248-256.

TABLA 26.26 Clasificación de la precocidad sexual

<p>PUBERTAD PRECOZ AUTÉNTICA O PRECOCIDAD ISOSEXUAL COMPLETA (PRECOCIDAD SEXUAL DEPENDIENTE DE GNRH O ACTIVACIÓN PREMATURA DEL GENERADOR DE PULSOS DE GNRH HIPOTALÁMICO)</p>	<p>Mujeres Quiste ovárico Neoplasia ovárica o suprarrenal secretora de estrógenos Síndrome de Peutz-Jeghers</p>
<p>Pubertad precoz auténtica idiopática Tumores del SNC Glioma óptico asociado con neurofibromatosis de tipo 1 Astrocitoma hipotalámico Otros trastornos del SNC Anomalías del desarrollo, incluido hamartoma hipotalámico del tubérculo cinéreo Encefalitis Parálisis cerebral infantil Absceso encefálico Granuloma sarcoide o tuberculoso Traumatismo craneal Hidrocefalia Quiste aracnoideo Mielomeningocele Lesión vascular Radiación craneal Pubertad precoz auténtica tras el tratamiento tardío de la hiperplasia suprarrenal virilizante congénita u otra exposición crónica a esteroides sexuales Pubertad precoz auténtica debida a mutaciones con ganancia de función: del gen <i>KISS1R/GPR54</i> del gen <i>KISS1</i></p>	<p>Ambos sexos Síndrome de McCune-Albright Hipotiroidismo Precocidad sexual yatrógena o exógena (incluye la exposición involuntaria a estrógenos de alimentos, fármacos o cosméticos)</p>
<p>PRECOCIDAD ISOSEXUAL INCOMPLETA (HIPOTALÁMICA INDEPENDIENTE DE GNRH)</p>	<p>VARIACIONES DEL DESARROLLO PUBERAL</p> <p>Telarquia prematura Menarquia aislada prematura Adrenarquia prematura Ginecomastia adolescente en los niños Macroorquidia</p>
<p>Hombres Tumores secretores de gonadotropinas Tumores del SNC secretores de hCG (p. ej., corioepiteliomas, germinoma, teratoma) Tumores secretores de hCG localizados fuera del SNC (hepatoma, teratoma, coriocarcinoma) Mayor secreción de andrógenos por las suprarrenales o los testículos Hiperplasia suprarrenal congénita (carencias de CYP21 y CYP11B1) Neoplasia suprarrenal virilizante Adenoma de células de Leydig Testotoxicosis familiar (autosómica dominante limitada al sexo, maduración precoz de las células de Leydig y germinales independiente de las gonadotropinas hipofisarias) Síndrome de resistencia al cortisol</p>	<p>PRECOCIDAD CONTRASEXUAL</p> <p>Feminización en hombres Neoplasia suprarrenal Corioepitelioma Déficit de CYP11B1 Hiperplasia suprarrenal de inicio tardío Neoplasia testicular (síndrome de Peutz-Jeghers) Aumento de la conversión extraglandular de andrógenos suprarrenales circulantes en estrógenos Yatrógena (exposición a estrógenos)</p> <p>Virilización en mujeres Hiperplasia suprarrenal congénita Déficit de CYP21 Déficit de CYP11B1 Déficit de 3βHSD Neoplasia suprarrenal virilizante (síndrome de Cushing) Neoplasia ovárica virilizante (p. ej., arrenoblastoma) Yatrógena (exposición a andrógenos) Síndrome de resistencia al cortisol Déficit de aromatasa</p>

CYP11B1, 11-hidroxiolasa; *CYP21*, 21-hidroxiolasa; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *hCG*, gonadotropina coriónica humana; *3βHSD*, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa/4,5-isomerasa; *KISS1R/GPR54*, kisspeptina/receptor 54 acoplado a la proteína G; *SNC*, sistema nervioso central.

Modificado de Grumbach MM. True or central precocious puberty. In: Kreiger DT, Bardin CW, eds. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1985-1986*. Toronto, Canada: BC Decker; 1985:4-8.

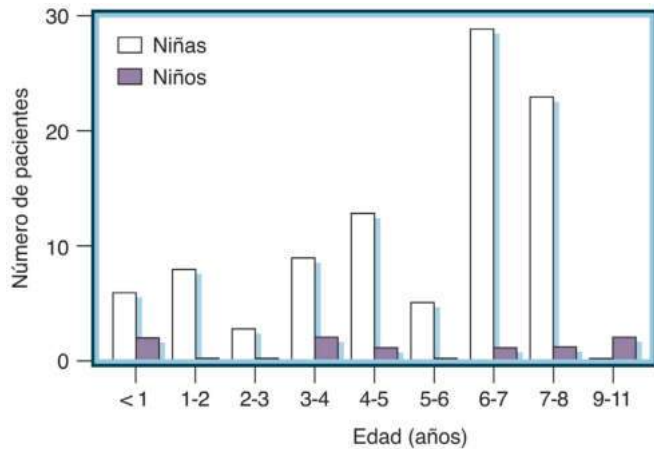
Pubertad precoz central o auténtica idiopática ^{159,160,316,423,726,727}

En niñas sin otros problemas de salud, aquellas cuya pubertad se inicia a los 6-8 años de edad representan a menudo un extremo del intervalo normal de la edad de inicio de la pubertad; las que tienen retraso constitucional del crecimiento y la adolescencia se sitúan en el extremo opuesto del intervalo de variación normal. En estas niñas con una edad normal baja de inicio de la pubertad, se diagnostica a menudo pubertad precoz; un metaanálisis demostró que no es necesario un tratamiento con agonista de la GnRH para alcanzar una altura parental media.^{728,729}

Los niños pueden desarrollar PPC sin tendencia familiar ni signos de enfermedad orgánica; estos niños tienen PPC idiopática. Este trastorno, que puede manifestarse en la etapa de lactante (v. tabla 26.27), se asocia habitualmente con anomalías electroencefalográficas. La edad

de inicio es de 6-7 años (los límites nuevos de la edad de inicio de la pubertad normal indican que algunos de los niños de 7 años podrían entrar en el intervalo normal) en cerca del 50% de las niñas afectadas, 2-6 años para el 25%, y durante la lactancia, en el 18% (fig. 26.50). Los pacientes con formas orgánicas de PPC, especialmente si se asocian con hamartoma hipotalámico, tienen una edad media menor al inicio que aquellos con la forma idiopática.

Muchas niñas de este subgrupo tienen características clínicas y hormonales intermedias entre las correspondientes a la telarquia prematura y la PPC (p. ej., tasa de crecimiento más rápida), y no son típicas de ninguno de los dos trastornos;⁷³⁰ esta situación se denomina telarquia exagerada. Cerca del 10% de las niñas con telarquia prematura clásica progresan a una PPC definitiva, pero no hay signos en el momento de la primera presentación que las diferencien



• **Figura 26.50** Edad de inicio de la pubertad precoz auténtica idiopática en 106 niños. En todas las edades, la frecuencia es mayor en niñas que en niños. La prevalencia máxima en las niñas está entre los 6 y los 8 años de edad. (Tomado de Kaplan SL, Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1990:1-68.)

de las niñas que continúan con el patrón de telarquía prematura; incluso las determinaciones bioquímicas no las definen.⁷³¹ En la mayoría de las pacientes con esta situación, el inicio de desarrollo mamario se observó por primera vez después de los 2 años de edad. Es posible que no esté indicado el tratamiento si no hay un patrón puberal de secreción de LH pulsátil durante el sueño o si la LH basal medida en un análisis ultrasensible o la respuesta de LH a la GnRH exógena o un agonista de la GnRH es prepuberal, o el útero mide menos de 34 mm en una ecografía sensible (el límite superior de la longitud uterina en el estadio prepuberal es 35 mm, como expondremos posteriormente). Por este motivo, es importante un seguimiento regular.

La naturaleza de la llamativa diferencia sexual en la prevalencia de PPC idiopática (mujeres > hombres), comparada con la del retraso constitucional en el crecimiento y la pubertad (hombres > mujeres), no se conoce bien, aunque se están acopiando datos genómicos al respecto. En las familias de los sujetos afectados pueden existir antecedentes de madurez temprana. La PPC puede transmitirse como un rasgo autosómico dominante con dominancia incompleta en niñas y en niños.⁷²⁶

Antes de iniciar el tratamiento, es esencial establecer la naturaleza progresiva de la precocidad sexual. En un subconjunto de niñas, el tempo es relativamente lento, y la precocidad sexual podría no sostenerse. Una pequeña proporción de pacientes con PPC demostrada por una respuesta puberal de LH a la GnRH y mayor secreción pulsátil de LH nocturna revierten espontáneamente a un estado puberal más inmaduro, se mantienen sin más progresión, o fluctúan entre progresión y retroceso. Hay una línea continua en niñas con PPC desde la telarquía prematura a una pubertad precoz no mantenida o lentamente progresiva y el avance relativamente rápido de la maduración sexual una vez iniciada.⁷³² Si la tasa de crecimiento se ralentiza hasta lo normal para la edad, la madurez esquelética progresa de acuerdo con la edad cronológica, y el riesgo de pérdida de talla en la edad adulta es bajo o inexistente;⁷³³ las concentraciones de estrógenos e IGF-1 son normales o solo ligeramente elevadas. Si la predicción de talla es normal en el momento del diagnóstico, y no reducida, el paciente no necesita tratamiento; la eficacia del tratamiento con GnRH en sujetos con inicio después de los 6 años es inconsistente y rara vez conduce a una estatura mayor en la edad adulta (algunas fuentes afirman que los efectos del tratamiento con GnRH disminuyen tras el inicio del tratamiento después de

8 años).⁴⁷⁰ En algunas niñas, en un período de 1-2 meses hemos observado el retorno a un patrón prepuberal de carácter pulsátil de la LH durante el sueño, una respuesta de la LH prepuberal a la GnRH y una concentración de estradiol en el plasma equivalente al estado prepuberal. A diferencia de los pacientes típicos, estas niñas no muestran la hiperrespuesta inicial de estradiol y LH en el plasma al agonista de la GnRH o los cambios físicos del efecto de los estrógenos, y suelen tener valores séricos menores de IGF-1.

El útero y los ovarios aumentan de tamaño en la PPC. Los ovarios también pueden desarrollar un aspecto multiquístico (pero no poliquístico) que incluso se mantiene tras el tratamiento eficaz con un agonista de la GnRH. La hipófisis se hipertrofia al principio de la etapa de lactante, en la pubertad y gestación, y también está aumentada de tamaño en la RM de pacientes con PPC (v. más adelante).

En las mujeres, la PPC no provoca menopausia prematura. Sin embargo, estas niñas tienen más riesgo de desarrollar carcinoma de mama en la etapa adulta como se ha comentado anteriormente. El desarrollo psicosexual se adelanta ligeramente en las pacientes con precocidad sexual (cerca de 1,5 años en niñas con PPC idiopática).

Las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas y esteroides gonadales, la respuesta de LH a la administración de GnRH y la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH se encuentran en el intervalo puberal normal en la PPC (figs. 26.52 y 26.53). Los análisis de gonadotropinas de tercera generación permiten diagnosticar PPC mediante la determinación de LH basal en una sola muestra de suero en la mayoría de las niñas.²⁶⁰ La determinación de gonadotropinas 60 o 240 min después de una única dosis subcutánea de GnRH o agonista de la GnRH diagnóstica PPC con alta especificidad y sensibilidad. La adrenarquía no suele acompañar a la gonadarquia en niñas con PPC menores de 5 o 6 años;⁴⁴² el vello púbico es escaso o falta inicialmente en ellas. Cuando el inicio de la PPC tiene lugar después de los 6 años, se asocia habitualmente con adrenarquía precoz para la edad cronológica pero no para la ósea.

En la experiencia de la UCSF y otros se han producido gestaciones normales en mujeres con PPC idiopática, PPC desencadenada por una anomalía del SNC, o menarquía prematura.⁷³⁵ La prensa legó informó de un embarazo en una paciente con PPC a los 5 años de edad, desgraciado resultado de maltrato sexual infantil y PPC.

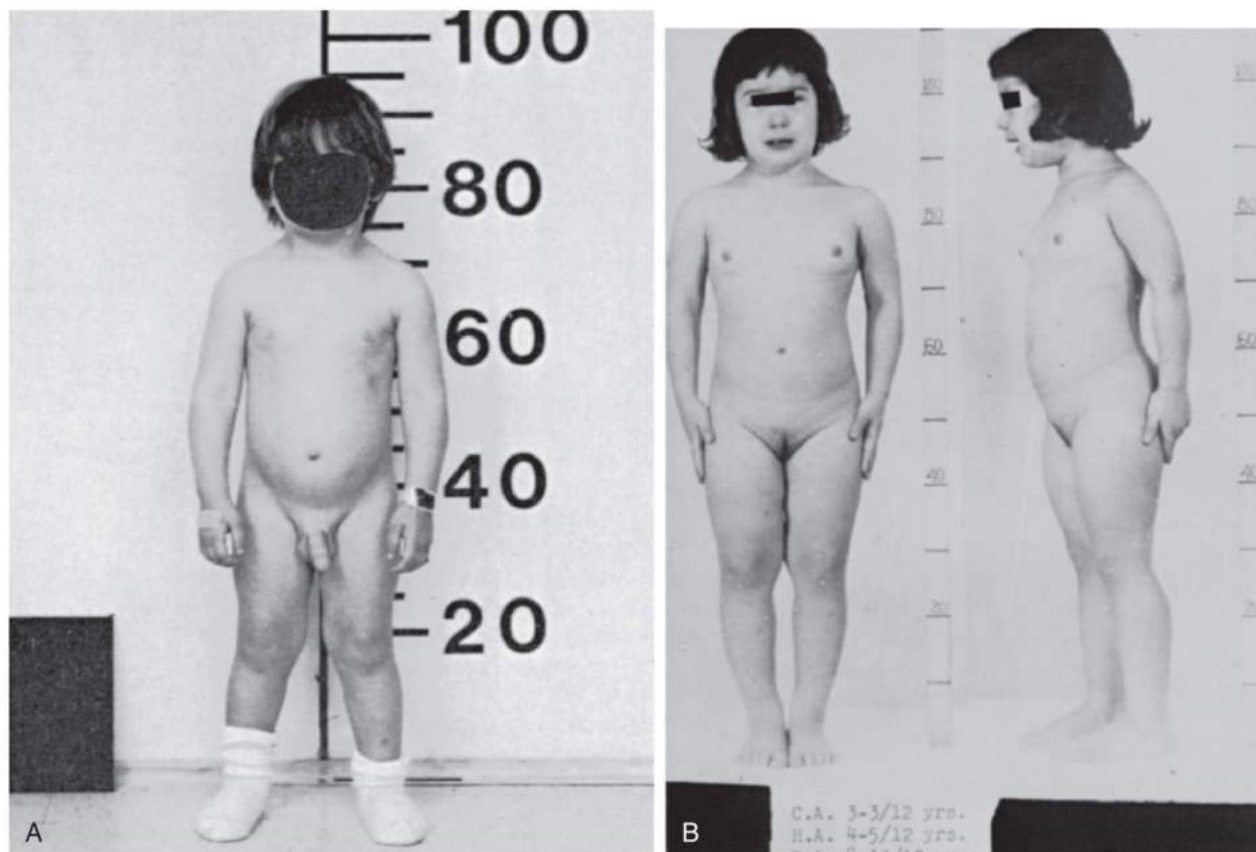
El seguimiento a largo plazo de 142 mujeres hasta los 50 años que tuvieron una pubertad precoz central no reveló afecciones significativas en comparación con la población de control.⁷³⁶ El tratamiento con agonista de la hormona liberadora de gonadotropina o la ausencia de tratamiento no modificó esta conclusión. Sin embargo, en un debate en ciernes, se ha suscitado inquietud en torno a la aparición de SOPQ.

Se ha comunicado un aumento en la prevalencia de niñas con PPC en Corea entre 2014 y 2010.⁷³⁷ También se observó un incremento menor, aunque mensurable, en la prevalencia en niños.

Mutaciones con ganancia de función como causa de pubertad precoz central

Mutaciones de KISS y KISS1R/GPR54

Mutaciones de KISS. Aunque las mutaciones inactivadoras del receptor KISS1R provocan hipogonadismo hipogonadotrópico, recientemente se han descrito las primeras mutaciones detectadas en los genes que codifican KISS y KISSR asociadas con pubertad precoz.⁷²⁷ Se descubrieron dos nuevas mutaciones de *KISS1* de sentido erróneo en tres niños con PPC idiopática; estas mutaciones estaban ausentes en 400 alelos control. La primera correspondió a una niña brasileña adoptada que presentaba una telarquía en lenta progresión desde su nacimiento, aunque a los 7 años se produjo aceleración del crecimiento, maduración de la edad ósea y desarrollo sexual secundario, que se revirtió con tratamiento con agonista de la GnRH y concluyó en valores máximos de LH estimulada por GnRH puberal límite.⁷³⁸ Presentaba una mutación heterocigótica activadora en *KISS1R* (p.Arg386Pro) que conducía a una activación prolongada de las vías de señales intracelulares en respuesta a la kisspeptina.



• **Figura 26.51 A.** Niño de 2 años y 5 meses con pubertad precoz idiopática. Tenía vello púbico y aumento del tamaño peniano y testicular a los 10 meses de edad. Con 1 año, su talla era de 86 cm (+4 DE [desviaciones estándar]); el pene medía 10 × 3,5 cm, y los testículos, 2,5 × 1,5 cm. La concentración plasmática de hormona luteinizante (LH) era 1,9 ng/ml (LER-960); la de hormona estimulante del folículo (FSH), 1,2 ng/ml (LER-869), y la de testosterona llegaba a 416 ng/ml. Tras 100 µg de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la LH plasmática aumentó a 8,4 ng/ml, y la FSH ascendió a 1,8 ng/ml, lo que constituye una respuesta puberal. Cuando se tomaron las fotografías, el paciente llevaba 1,5 años en tratamiento con acetato de medroxiprogesterona. Su talla era de 95,2 cm (+1 DE), el pene medía 6 × 3 cm, y los testículos, 2,4 × 1,3 cm. Las concentraciones basales de LH (LER-960) eran 0,9 ng/ml, las de FSH (LER-869), 0,8 ng/ml; y las de testosterona, 7 ng/ml. Tras 100 µg de GnRH, las concentraciones de LH aumentaban a 2,3 ng/ml, mientras que las de FSH no cambiaban cuando estaba en tratamiento con acetato de medroxiprogesterona. Para consultar la conversión a unidades del SI véanse las figuras 26.19 y 26.20. **B.** Niña de 3 años y 3 meses con pubertad precoz auténtica idiopática que tenía hemorragias vaginales de repetición desde los 9 meses de edad. Su edad de la talla era de 4 años y 5 meses; la edad ósea correspondía a 8 años y 10 meses. (**A.**, tomado de Styne DM, Grumbach MM. Puberty in the male and female: its physiology and disorders. In: Yen SCC, Jaffe RB, eds. *Reproductive Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1986:313–384.)

TABLA 26.27 Distribución por sexo de los niños con pubertad precoz idiopática y neurógena

Series	IDIOPÁTICA		NEURÓGENA	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Thamdrup (1961)	4	34	7	11
Wilkins (1965)	13	67	10	5
Sigurjonsdottir y Hayles (1968)	8	54	16	16
University of California, San Francisco (1981) ^a	13	121	26	45

^aDatos no publicados.

Datos tomados de Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. Precocious puberty: a report of 96 cases. *Am J Dis Child*. 1968;115:309–321; Thamdrup E. *Precocious Sexual Development: A Clinical Study of 100 Patients*. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1961; Wilkins L. *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1965.

TABLA 26.28 Etiología de la pubertad precoz auténtica^a

Etiología	N.º de mujeres	N.º de hombres
Idiopática	121	13
SNC: tumores hipotalámicos, incluidos hamartomas	11	15
Quiste aracnoideo	2	1
Hidrocefalia	6	1
Traumatismo craneal (maltrato infantil)	1	
Asfixia perinatal, parálisis cerebral	3	1
Encefalitis o meningitis	3	1
Anomalías de los cromosomas sexuales (47,XXY; 48,XXXY)		2
Trastorno epiléptico o retraso mental inespecíficos	26	16
Enfermedad degenerativa del SNC		3
Hiperplasia suprarrenal virilizante congénita con pubertad precoz auténtica secundaria		3

^aDatos de University of California, San Francisco, Pediatric Endocrine Clinic.
SNC, sistema nervioso central.

Tomado de Kaplan SL, Grumbach MM. Pathogenesis of sexual precocity. In Grumbach MM, Sizonenko PC, et al. eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1990:620-660. © 1990, The Williams & Wilkins Co., Baltimore.

TABLA 26.29 Clasificación de los tumores del SNC asociados con precocidad isosexual en la serie de la UCSF

10% de todos los pacientes con pubertad precoz auténtica: tumores del SNC hipotalámicos ($n = 26$)
 Hombres: PPI/pubertad precoz orgánica = 13/15 (0,91:1)
 Mujeres: PPI/pubertad precoz orgánica = 121/11 (12:1)
 Pubertad precoz auténtica dependiente de GnRH
 Astrocitoma: 3 H, 5 M
 Hamartomas: 3 H, 3 M
 Neurofibromatosis: 5 H, 1 M
 Craneofaringioma: 2 M
 Precocidad sexual incompleta independiente de GnRH
 Tumor secretor de hCG,^a 4 H

^aNeoplasias del SNC y fuera del SNC.

GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; H, hombre; hCG, gonadotropina coriónica humana; M, mujer; PPI, pubertad precoz idiopática auténtica o central; SNC, sistema nervioso central; UCSF, University of California, San Francisco.

Un niño de 1 año con PPC tenía una mutación heterocigótica de sentido erróneo en *KISS1* y un cambio c.C369T en el exón 3 del gen *KISS1*, resultante en la sustitución de una prolina por serina en la posición 74 de la kisspeptina 1(1-145) (p.Pro74Ser). Su producto de *KISS1* se consideró más resistente a la degradación, causando una mayor biodisponibilidad de kisspeptina y más capacidad de estimular la transducción de la señal que la kisspeptina natural; no había muestras de un cambio de afinidad por el receptor. Como su madre y abuela materna, que tuvieron un desarrollo puberal normal,

también eran portadoras de la mutación p.Pro74Ser en estado heterocigótico, se planteó que la mutación tenía una penetrancia incompleta dependiente del sexo.⁷²⁷ Dos niñas no emparentadas con PPC tenían mutaciones homocigóticas en c.417 C3G en el exón 3 que causaban la sustitución de histidina por ácido aspártico en la posición 90 de la kisspeptina 1 (p.H90D). No están claros los cambios biológicos que provocó esta mutación para causar la pubertad precoz, pero en unos pocos pacientes con HHA se habían encontrado previamente mutaciones heterocigóticas H90D. La prevalencia de mutaciones de *KISS* causantes de PPC en niños anteriormente clasificados como PPC idiopática aún no se ha determinado pero parece ser baja. Hasta ahora no se han encontrado nuevas mutaciones de *KISS1* causantes de PPC.⁴²⁸

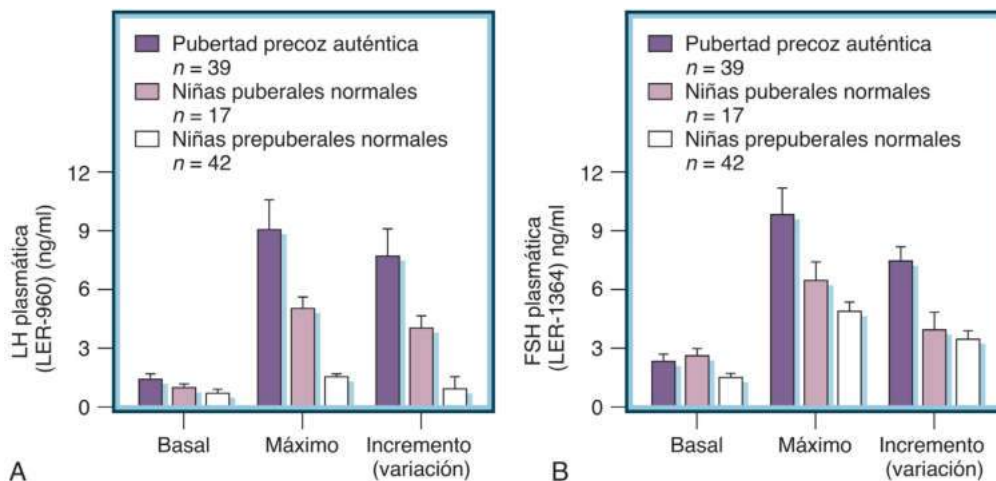
Mutaciones con pérdida de función como causa de pubertad precoz central

MKRN3. Se encontraron 10 mutaciones diferentes con pérdida de función de *MKRN3*, un gen sometido a impronta localizado en el brazo largo del cromosoma 15q11.2 en la región crítica del síndrome de Prader-Willi, que codifica la proteína 3 del dedo de anillo de makorina, en 22 pacientes, niñas en su mayoría, con PPC; todos ellos heredaron la mutación de sus padres porque el alelo materno de este gen está silenciado por metilación, en un ejemplo de expresión monoalélica.⁴²⁸ Ninguno tenía hallazgos del síndrome de Prader-Willi. No había antecedentes familiares descritos en la mayoría de los casos a pesar de la herencia genética del rasgo; este se propone como ejemplo de la infranotificación de la naturaleza familiar de la PPC en muchos casos, ya que a menudo son las madres, y no los padres, las que llevan al niño al médico. Esta mutación representa la causa más frecuente de PPC familiar. El intervalo de edad del inicio del desarrollo sexual secundario en las niñas afectadas era de 3 a 6,5 años con una media de 5,9 y mediana de 6, y en los niños, de 5,9-9,7 años con media de 8,5 y mediana de 8,8; este dimorfismo genético recuerda a la edad más temprana de la pubertad normal en las niñas que en los niños, y pone de manifiesto que ellas resultan más afectadas por la mutación. Una única niña con diagnóstico en la prepubertad tuvo un desarrollo puberal hacia los 6 años.⁷³⁹ Estas edades a veces se solapan con las nuevas directrices de pubertad precoz en las niñas, que comienza a los 7 años en las niñas blancas y a los 6 en las afroamericanas con valores de IMC altos, lo que indica que algunas niñas que comiencen la pubertad con estos límites inferiores podrían tener PPC familiar. Como la edad de inicio de la pubertad en las pacientes afectadas sucedía años después del nacimiento, se ha especulado que *MKRN3* no participa en la supresión del desarrollo puberal tras la minipubertad de la lactancia pero sí lo hace en la reactivación del generador de pulsos de GnRH más cerca de la edad normal del inicio de la pubertad. Los pacientes afectados a menudo responden eficazmente al tratamiento con agonistas de la GnRH, aunque este no es siempre eficaz. Se ha descrito una única niña con una alteración genética en la región promotora proximal 4 nt de *MKRN3*. Su madre tuvo la menarquia a los 10 años, pero no tenía la misma mutación 4 nt.⁴²⁹ Un niño y una niña con mutaciones en el gen *MKRN3* eran portadores asintomáticos.⁷⁴⁰ Un gen *MKRN3* que funcione normalmente se considera un freno para el inicio de la pubertad, y la ausencia de este freno conduce a la pubertad precoz.⁴²⁵

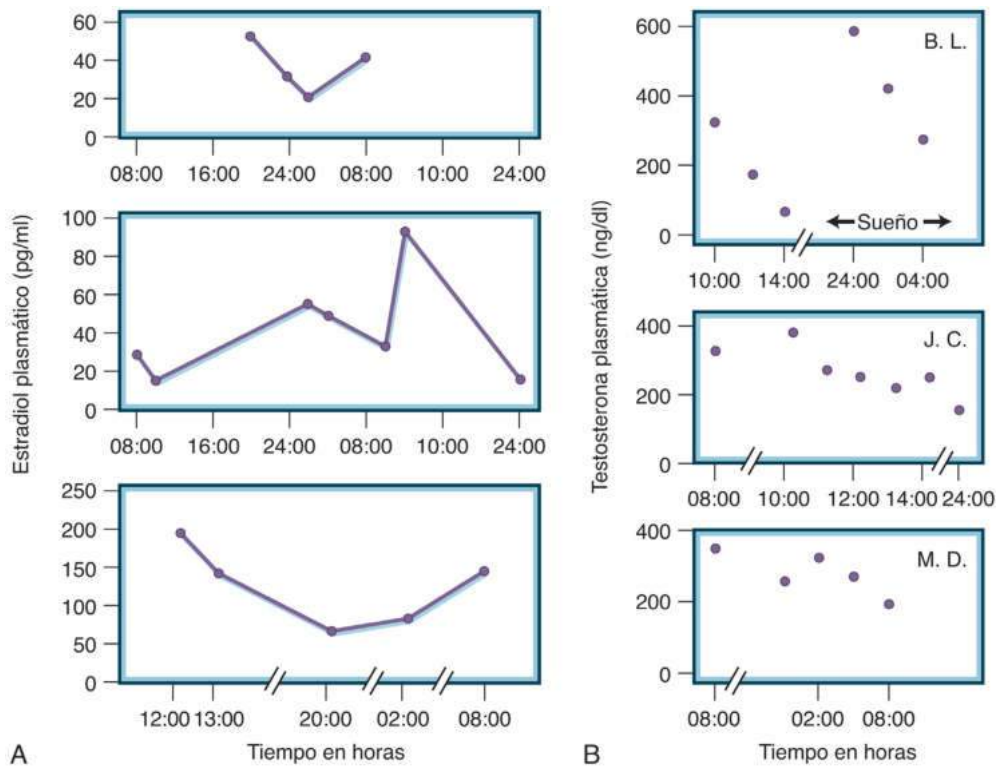
DLK1. El homólogo de tipo δ 1 (*DLK1*) es otro gen de impronta paterna para el que se ha comunicado recientemente una asociación con pubertad precoz en niñas.⁷⁴¹

Tumores del sistema nervioso central causantes de pubertad precoz auténtica

La precocidad sexual puede ser la primera manifestación de un tumor hipotalámico de cualquier tipo celular cuando surge o comprime el hipotálamo posterior. En ocasiones aparecen síntomas neurológicos



• **Figura 26.52 A.** Concentración plasmática basal media de hormona luteinizante (LH; LER-960) y máximo e incrementos medios tras la administración intravenosa de 100 µg de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en niñas prepuberales y puberales normales y en niñas con pubertad precoz auténtica idiopática. El máximo y los incrementos medios de la LH plasmática son mayores en la pubertad precoz auténtica que en la normal. **B.** Concentración basal de hormona estimulante del foliculo (FSH; LER-1364) y máximo e incrementos medios tras la administración intravenosa de 100 µg de GnRH en niñas prepuberales y puberales normales y en niñas con pubertad precoz auténtica. La concentración de FSH y la respuesta a la GnRH eran mayores en niñas con pubertad precoz auténtica y pubertad normal que en las prepuberales. (Tomado de Kaplan SL, Grumbach MM. Pathogenesis of sexual precocity. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1990:620-660.)



• **Figura 26.53 A.** Determinaciones consecutivas de estradiol plasmático en tres niñas con pubertad precoz auténtica idiopática. Obsérvense las fluctuaciones tan llamativas de los valores. **B.** Determinaciones consecutivas de testosterona plasmática en tres niños con pubertad precoz auténtica (B. L. y J. C. tienen un hamartoma hipotalámico; M. D. tenía la forma idiopática). Para consultar la conversión a unidades del SI véanse las figuras 26.19 y 26.20. (Tomado de Kaplan SL, Grumbach MM. Pathogenesis of sexual precocity. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1990:620-660.)

como cefaleas y alteraciones visuales, y los niños a veces tienen diabetes insípida, hidrocefalia o atrofia óptica causada por un tumor creciente además de la pubertad precoz. La PPC resultante de tumores del SNC (v. tabla 26.29) tiene aproximadamente la misma prevalencia en niños y niñas de la población general; no obstante, los niños presentan una prevalencia global menor de pubertad precoz y las anomalías neurológicas suman dos terceras partes de los afectados por PPC. Es más probable encontrar un tumor del SNC en un niño con PPC que en una niña. En la experiencia de la UCSF, había un tumor del SNC en al menos la mitad de este grupo.

Hay que considerar las neoplasias del SNC en el diagnóstico diferencial de todos los pacientes con PPC. La localización de los tumores del SNC causantes de PPC dificulta la extirpación quirúrgica. Una estrategia conservadora implica biopsia de la neoplasia y radioterapia o quimioterapia o ambas, según los hallazgos de la anatomía patológica. Los gliomas ópticos e hipotalámicos (a menudo asociados con neurofibromatosis), astrocitomas, ependimomas y rara vez craneofaringiomas pueden causar PPC al comprimir las vías nerviosas que inhiben el generador de pulsos de GnRH en la infancia o como consecuencia de la radiación craneal para el tratamiento de un tumor encefálico. Las neoplasias pineales se asocian en ocasiones con parálisis de la mirada hacia arriba (síndrome de Parinaud) debido a la compresión del tronco del encéfalo.

La prevalencia de PPC aumenta con la radiación craneal por tumores locales o leucemia, incluso si la radioterapia afecta a la hipófisis.³⁰⁰ Existe una prevalencia del 29% de PPC después de radiación craneal del área hipotalámico-hipofisaria en tumores del SNC; también se observa un riesgo de pérdida de talla adulta, a menudo debido a un retraso en el diagnóstico y el tratamiento.⁷⁴² Por otra parte, en un 33%, aproximadamente, de los sujetos radiados, se ha descrito un déficit de gonadotropinas de inicio tardío. Puede aparecer la combinación de déficit de GH y PPC en niños sometidos previamente a radioterapia del SNC por neoplasias del SNC y en aquellos con otras anomalías del SNC, como malformaciones del desarrollo y traumatismos craneales.³⁰⁰ Es posible que la falta de GH no sea aparente por el mayor crecimiento resultante de las concentraciones elevadas de esteroides gonadales; los niños con déficit de GH y PPC crecen más despacio que los niños sin déficit de GH y PPC, pero más rápido que aquellos con déficit de GH sin precocidad sexual. Los niños con déficit de GH y PPC tienen unas concentraciones de IGF-1 intermedias entre las altas cifras encontradas en los niños sin déficit de GH con precocidad sexual y las bajas de los niños prepuberales con déficit de GH.

Puede aparecer déficit de GH y PPC con dosis de radiación del SNC de tan solo 18-47 Gy, mientras que el déficit de gonadotropinas, TSH, ACTH y la hiperprolactinemia se producen habitualmente con dosis superiores a 40 Gy.⁷⁴³ El adelanto en la edad de inicio de la pubertad se correlaciona positivamente con la edad al diagnóstico del trastorno por el que se administró la radioterapia (es decir, menor edad al inicio de la pubertad con menor edad al diagnóstico) y está correlacionado positivamente con el IMC al diagnóstico. Los nuevos regímenes de radioterapia que usan menores dosis de radiación para distintas neoplasias malignas quizás tengan menos influencia sobre el adelanto de la edad de la menarquia y es posible que causen menos morbilidad a largo plazo. En estos pacientes está indicado el tratamiento con una combinación de GH y agonista de la GnRH, y resulta en un mayor crecimiento y mejor pronóstico de talla si se compara con el uso del agonista de la GnRH exclusivamente. Como la secreción de GH está relacionada con el IMC, es importante descartar una reducción de la secreción de GH causada por un IMC elevado en la PPC antes de interpretar la reducción como prueba del déficit de GH.

Hamartomas del tubérculo cinéreo. Los hamartomas son malformaciones congénitas compuestas por una masa heterotópica

de tejido nervioso que contiene neuronas secretoras de GnRH, haces fibrosos y células de la glía; se asocian frecuentemente con PPC (fig. 26.54), que por lo general se manifiesta antes de que el paciente cumpla 3 años (tabla 26.30).^{423,718,744} Los hamartomas hipotalámicos pueden ser sésiles o pedunculados y habitualmente están unidos al hipotálamo posterior entre el tubérculo cinéreo y los cuerpos mamilares. Estas masas se proyectan a la cisterna supraselar; los hamartomas pedunculados tienen un tallo definido. Presentan un aspecto característico que no cambia con el tiempo. Los hamartomas del tubérculo cinéreo no son auténticas neoplasias,^{395,396,744} ya que el seguimiento a largo plazo demostró la ausencia de crecimiento al vigilarlas mediante TC o RM periódica.^{396,745,746} Los hamartomas aparecen en la TC o RM como una ocupación isodensa y anómala de las cisternas interpedunculares, preopticas y supraselares posteriores, en ocasiones con distorsión de la porción anterior del tercer ventrículo. Su aspecto y localización están relacionados con la manifestación clínica, y la distorsión del tercer ventrículo es la que más se asocia con la aparición de crisis epilépticas. No se realiza con el contraste y la RM en T2 aporta las mejores imágenes de la lesión (fig. 26.55).³⁹⁶ No obstante, el componente sólido de los hamartomas puede pasarse por alto cuando se asocian con un quiste subaracnoideo si se usan RM de baja resolución.⁷⁴⁷

El desarrollo etiológico del hamartoma hipotalámico podría ser el reverso de la ausencia de migración de las neuronas GnRH en el síndrome de Kallmann debido a la falta de producción de moléculas de adhesión codificadas por el gen *KALI*. Podríamos postular que en el hamartoma hipotalámico, la proteína KAL1, entre otros factores guía de axones, haría que la mayor parte del contingente total de unas 1.500 neuronas GnRH migre al hamartoma; o bien existiría un estímulo para que las células progenitoras capaces de sintetizar GnRH así lo hagan cuando se sitúen en el hamartoma.

Los hamartomas asociados con PPC contienen neuronas secretoras de GnRH ectópicas similares a las neuronas que contienen GnRH en el hipotálamo medial basal. Esta anomalía del desarrollo ejerce sus efectos endocrinos a través de la elaboración y liberación pulsátil de GnRH. Se han identificado fibras con GnRH que van del hamartoma hacia la eminencia media. Nosotros hemos planteado que las neuronas neurosecretoras que contienen GnRH en el tumor no son refrenadas por el mecanismo intrínseco del SNC que inhibe el generador de pulsos de GnRH normal y actúan como generador de pulsos de GnRH ectópico,³²⁶ ya sea independientemente o en sincronía con las neuronas secretoras de GnRH en el hipotálamo medial basal, para producir salvas secretoras intermitentes de GnRH³²⁶ (v. fig. 26.29). La GnRH se transporta a la hipófisis mediante la circulación porta y estimula la liberación pulsátil de LH. Si el hamartoma secretara GnRH de forma continua no se produciría la PPC, porque los receptores de GnRH se desensibilizarían. Cerca del 10% de los hamartomas hipotalámicos no se asocian con PPC. Los hamartomas asociados con PPC tienden a presentar con más probabilidad contacto con el infundíbulo o tubérculo cinéreo y menos de distorsionar el tercer ventrículo, y eran más grandes que los no asociados con PPC, pero el tamaño del hamartoma no se relaciona con la edad de inicio de la pubertad.⁷⁴⁸

Se ha propuesto que los hamartomas hipotalámicos ejercen sus efectos a través de neuronas capaces de producir GnRH dentro del tumor, por la capacidad de controlar neuronas conectadas sinápticamente con neuronas GnRH o bien mediante redes neuronales que incluyen neuronas GnRH en el propio hamartoma hipotalámico o astrocitos y ependimocitos competentes para señalizar.⁷⁴⁹ El desarrollo sexual precoz se controla con el tratamiento de agonistas de la GnRH.⁷⁵⁰

En una serie reciente, todos los hamartomas hipotalámicos contenían GnRH, GnRHR y TGF- α , y algunos tenían *KISS1*, *GPR54* y *GRM1A* (que codifica la isoforma del receptor 1A metabótopo del



• **Figura 26.54 A.** Niño de 17 meses con hamartoma del tubérculo cinéreo y pubertad precoz auténtica. Cuando el paciente tenía 8 meses se observó desarrollo sexual secundario y fue diagnosticado erróneamente de hiperplasia suprarrenal virilizante congénita. Recibió glucocorticoides, que ralentizaron el crecimiento pero no afectaron al desarrollo sexual ni al adelanto de la edad ósea. Cuando fue atendido por primera vez a los 17 meses, medía 84,2 cm, pesaba 14,8 kg, el vello púbico se encontraba en el estadio 2, el pene medía $10,4 \times 2,2$ cm, los testículos $1,5 \times 2,8$ cm, y el escroto estaba adelgazado y rugoso. La edad ósea era de 4,25 años. Tras la administración de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la concentración de hormona luteinizante (LH) subió de 0,5 a 3,1 ng/dl (LER-960), la de hormona estimulante del folículo (FSH) pasó de 0,5 a 1,2 ng/ml (LER-869) y la de testosterona ascendió de 409 a 450 ng/ml. La cifra de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) era de 17 μ g/dl (valor preadrenarquia). El paciente fue tratado con un agonista de la hormona liberadora de LH (LHRH) potente de acción prolongada, deslorelina (p -Trp⁶Pro⁹NET-GnRH), que logró detener el adelanto puberal y un notable descenso de la concentración plasmática de testosterona, los pulsos de LH y la respuesta a la GnRH exógena. **B.** La tomografía computarizada reveló una masa de 1,5 cm posterior y rostral a la lámina cuadrilátera que reducía el flujo del tercer ventrículo. Para consultar la conversión a unidades del SI véanse las [figuras 26.19, 26.20 y 26.30](#). **C.** Corte sagital de resonancia magnética en T1 que muestra un hamartoma hipotalámico (*flecha blanca*) en un niño de 4 años con pubertad precoz auténtica. La *flecha negra* señala el punto caliente de la neurohipófisis. (**B**, tomado de Styne DM, Grumbach MM. Puberty in the male and female: its physiology and disorders. In: Yen SCC, Jaffe RB, eds. *Reproductive Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1986:313–384.)

glutamato, que aumenta en las monas hembra con la pubertad) sin relación respecto a si aparecía o no PCC.⁷⁴⁸ Anteriormente, en dos niñas pequeñas con PPC rápidamente progresiva, la masa no contenía neuronas de GnRH inmunorreactiva, pero sí una red de células de la astrogliá con TGF- α .⁷⁵¹ Esto indica que ciertos hamartomas hipotalámicos, mediante la mayor producción de TGF- α y de neuroregulinas sintetizadas por células hipotalámicas y de la astrogliá gracias a mecanismos paracrinos, logran la liberación de factores bioactivos, prostaglandina E₂ incluida, que actúan sobre las neuronas GnRH aumentando la secreción de GnRH. Sin embargo, estos hamartomas eran mucho más grandes que los típicos hamartomas hipotalámicos asociados a PPC; la masa protruí en el tercer ventrículo en una de las niñas y en la otra, la hipófisis era hipertrófica y protruí a través del diafragma selar. La activación del generador de pulsos de GnRH por el efecto masa y el compromiso de los mecanismos de contención podrían ser el mecanismo de la PPC, más que las señales de TGF- α en estos casos.

Antes de 1980 la bibliografía solo albergaba 37 pacientes con hamartomas del tubérculo cinéreo, pero desde la llegada de la TC y RM encefálicas se han descrito muchos más (v. fig. 26.54 y tabla 26.30).

TABLA 26.30 Características clínicas y de laboratorio de los niños con pubertad precoz auténtica causada por un hamartoma hipotalámico

Característica	UCSF (6 H, 6 M)	Hochman et al. ^a (18 H, 9 M)
Edad al inicio de los signos puberales		
Nacimiento-1 año	4	6
1-2 años	4	17
2-4 años	3	6
7 años	1	1
Signos neurológicos		
Crisis epilépticas, incluido el tipo gelástico	3/12	11/24
Cefalea y síntomas visuales	1/12	5/24
Ninguno	7/12	7/24

^aDatos tomados de Hochman HI, Judge DM, Reichlin S. Precocious puberty and hypothalamic hamartoma [literature review]. *Pediatrics*. 1981;67:236-244.

H, hombre; M, mujer; UCSF, University of California, San Francisco.

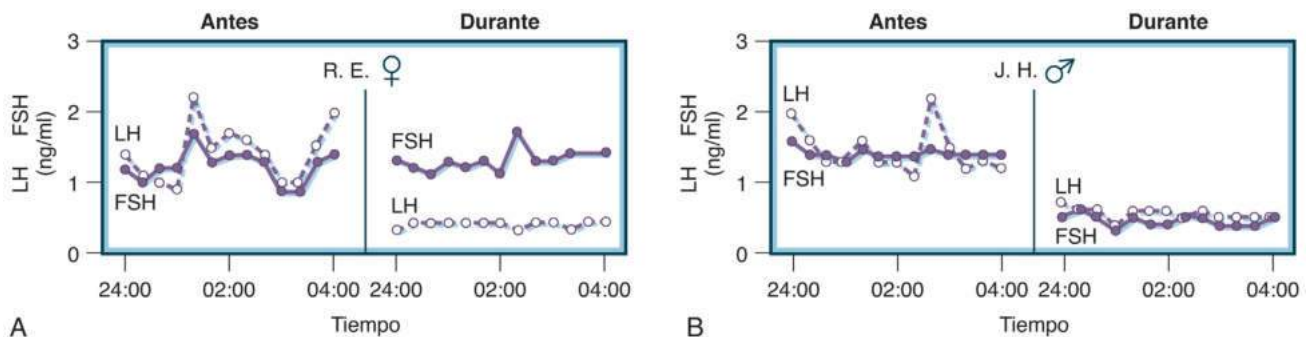
De las niñas con PPC estudiadas en los National Institutes of Health, el 16% tenía un hamartoma hipotalámico, el 40%, otras anomalías del SNC, y el 60% presentaba PPC idiopática. De los niños con PPC, el 10% tenía PPC idiopática, el 50%, un hamartoma hipotalámico, y el resto presentaba otras anomalías del SNC, incluidas neoplasias hipotalámicas.⁷⁵²

Los hamartomas hipotalámicos causantes de PPC pueden asociarse con crisis epilépticas de risa (gelásticas), pequeño mal o tonicoclónicas generalizadas; retraso en el desarrollo; alteraciones de conducta; y síndromes dismórficos que comienzan incluso en el período neonatal. Los varones tienen más probabilidad de presentar crisis epilépticas con estas lesiones; estas crisis pueden estar causadas por un hamartoma en ausencia de pubertad precoz. Las crisis son infrecuentes cuando el diámetro de la masa del hamartoma es inferior a 10 mm, mientras que las masas más grandes se asocian con un riesgo mayor.

Aunque algunos autores han propugnado la extirpación quirúrgica de estos hamartomas por la presencia de pubertad precoz exclusivamente, nosotros no recomendamos la neurocirugía en ausencia de indicios sólidos de crecimiento de la masa o de complicaciones asociadas como crisis epilépticas refractarias o hidrocefalia.^{423,753} Las crisis gelásticas responden peor al tratamiento antiepiléptico que otras asociadas a hamartomas y pueden requerir tratamiento quirúrgico; cada vez se usa más la técnica endoscópica,^{754,755} y se emplea radioterapia con bisturí de rayos γ , especialmente para lesiones pequeñas.⁷⁵⁶ Las crisis refractarias han reemplazado a la pubertad precoz como motivo principal para realizar la cirugía en casos de hamartoma del tubérculo cinéreo. El resultado endocrino de la cirugía de estas lesiones casi nunca queda reflejado, pero en una serie de 29 personas se reseñó hipernatremia, T₄ baja, GH reducida y aumento de peso.⁷⁵⁷ Una cirugía ineficaz previa podría aumentar el riesgo de endocrinopatía en estos pacientes. Las alteraciones endocrinas postoperatorias parecen ser transitorias y leves o asintomáticas, pero el 25% de los individuos presentó aumento de apetito y de peso, que pueden ser un problema crónico. Aunque hay casos en que la extirpación del hamartoma hipotalámico condujo a la reversión del proceso puberal, se han descrito fallecimientos tras el intento de extirpación quirúrgica. El tratamiento médico con agonistas de la GnRH en vez de cirugía es el óptimo para la pubertad precoz asociada con estos hamartomas si no hay crisis o están controladas.

El síndrome de Pallister-Hall se asocia con hamartomas hipotalámicos, pubertad precoz (aunque rara) con o sin convulsiones, polidactilia, ano imperforado, epiglotis bífida e hipopituitarismo con convulsiones.⁷⁵⁸

Neurofibromatosis de tipo 1. La neurofibromatosis de tipo 1 (NF1 o enfermedad de von Recklinghausen) se asocia con propensión a desarrollar los tumores del quiasma óptico que son la causa más frecuente (pero no la única) de aparición de PPC en los niños con neurofibromatosis.⁷⁵⁹ La mayoría de los gliomas ópticos aparece en la



• **Figura 26.55** Secreción pulsátil de hormona luteinizante (LH) antes y durante el tratamiento con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en un niño (B) y una niña (A) con pubertad precoz auténtica debida a un hamartoma hipotalámico. Para consultar la conversión a unidades del SI véase la figura 26.19. FSH, hormona estimulante del foliculo.



• **Figura 26.56** Niño de 8 años y 8 meses con neurofibromatosis y pubertad precoz secundaria a un glioma hipotalámico. Tuvo crisis tónico-clónicas a los 2,5 años y crecimiento rápido de inicio a los 4 años; el aumento de tamaño del pene y los testículos y la presencia de vello púbico se observaron por primera vez a los 7,5 años. En ese momento, su talla era de 139,9 cm (+1,4 DE [desviación estándar]); el pene medía 9 × 3 cm; el testículo derecho, 5,5 × 3,2, y el izquierdo, 5,4 × 2,9 cm. Presentaba vello púbico en estadio 3 y 24 manchas café con leche grandes. La tomografía computarizada y neumoencefalografía revelaron una masa hipotalámica de 1,5 × 2,5 cm, tratada con radioterapia. La concentración plasmática de hormona luteinizante (LH) era de 0,5 ng/ml (LER-960); la de hormona estimulante del folículo (FSH), 0,4 ng/ml (LER-869), y la de testosterona, 221 ng/dl. Tras la administración intravenosa de 100 µg de hormona liberadora de LH (LHRH), la concentración máxima de LH fue de 4,9 ng/ml, y la de FSH llegó a 1,4 ng/ml, cifras correspondientes a una respuesta puberal. Para consultar la conversión a unidades del SI véanse las figuras 26.19 y 26.20. (Tomado de Styne DM, Grumbach MM. Puberty in the male and female: its physiology and disorders. In: Yen SCC, Jaffe RB, eds. *Reproductive Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1986:313–384.)

primera década de la vida, pero solo el 20-30% llega a ser sintomático; estos tumores rara vez progresan en los años siguientes al diagnóstico. El gen supresor de tumores *NF1*, situado en el brazo largo del cromosoma 17 (q11.2), que tiene una tasa de mutaciones elevada, codifica una proteína de 327 kDa, la neurofibromina, expresada de forma generalizada aunque NF1 se dedica principalmente a tejidos derivados de la cresta neural. Están descritos múltiples tipos de mutaciones del gen *NF1*, especialmente deleciones, mutaciones sin sentido y mutaciones truncantes distribuidas sobre la región codificante. En casos esporádicos, la mutación nueva se origina en el alelo *NF1* derivado del padre en la mayoría de las ocasiones, lo que apunta a la participación de la impronta genómica. Las concentraciones de midkina (MK) y factor de células madre, no así las del factor de crecimiento epidérmico, están sustancialmente aumentadas en el suero de los pacientes con NF1, comparado con controles sanos, y sirven de característica diagnóstica.⁷⁶⁰ Las concentraciones séricas de MK aumentan espectacularmente en pacientes mayores de 18 años, aparentemente como señal de desarrollo puberal. Puesto que el suero de pacientes con NF1 favorece la proliferación de células de Schwann primarias derivadas del neurofibroma humano y células endoteliales, las mayores concentraciones de factores de crecimiento circulantes contribuyen a la génesis de tumores difusa en la NF1.

La NF1 se caracteriza por múltiples áreas pigmentadas y el crecimiento excesivo de las vainas nerviosas y elementos del tejido fibroso (fig. 26.56). Las manchas café con leche múltiples son frecuentes y tienen un contorno más liso (imagen de la costa de California) que

las del síndrome de McCune-Albright (imagen de la costa de Maine). El diagnóstico se establece con la presencia de dos o más de los siguientes:⁶¹

1. Al menos seis máculas café con leche, con un diámetro máximo de 5 mm en niños prepuberales o más de 12,5 mm en los pospuberales.
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
3. Pecas en la región axilar o inguinal.
4. Glioma óptico.
5. Dos o más nódulos de Lisch en el iris (hamartomas oculares que son más frecuentes después del inicio de la pubertad).
6. Una lesión ósea distintiva como displasia del esfenoides o pseudoartritis.
7. Un familiar de primer grado con NF1 según los criterios descritos en los puntos anteriores.

Los neurofibromas de la piel en la neurofibromatosis pueden ser masas plexiformes subcutáneas, sésiles o profundas en los niños; las lesiones pedunculadas se desarrollan más tarde en la infancia. Los neurofibromas internos son los que causan la mayoría de las complicaciones. Son frecuentes las anomalías óseas (20% de los pacientes): quistes y pseudoartritis, hemihipertrofia, arqueamiento, escoliosis y defectos craneales y faciales; los tumores en forma de mancuerna de las raíces de nervios espinales pueden causar dolor, disfunción sensitiva y motora, y erosiones óseas; es posible que se calcifiquen los gliomas o neurofibromas de cualquier parte del SNC, hipotálamo y nervios ópticos incluidos. Los nódulos de Lisch del iris son frecuentes, espe-

cialmente en adultos. Se produce una degeneración sarcomatosa en el 5-15% de los pacientes. Otras neoplasias son astrocitomas del SNC que a menudo afectan a las vías visuales, ependimomas, meningiomas, neurofibrosarcomas, rhabdomyosarcomas y leucemias no linfocíticas. Pueden aparecer feocromocitomas en adultos.

Las manifestaciones clínicas de la neurofibromatosis incluyen crisis epilépticas, defectos visuales y retraso de la pubertad o PPC, aunque muchos tienen deficiencia de hormona del crecimiento.⁷⁵⁹ Aunque algunas manifestaciones de la NF1 son bastante comunes (p. ej., manchas café con leche, que se encontraron en el 99% de una serie de 297 sujetos), la pubertad precoz es más infrecuente en algunos informes (encontrada en el 3,2% de esa misma serie),⁷⁶² aunque se detectó aproximadamente en el 33% de los casos en un informe de 40 pacientes.⁷⁵⁹ Es posible que haya déficit de GH en la presentación, pero después de la radioterapia por un glioma óptico asociado puede desarrollarse déficit de GH, TSH, ACTH y gonadotropinas. El retraso del desarrollo resulta más frecuente en esta población aunque no suele ser grave; también hay una incidencia mayor de enfermedades psiquiátricas. La mayoría de los niños afectados tiene alguna manifestación de la enfermedad con 1 año de edad. Se recomienda realizar RM de cribado para la detección precoz de tumores del SNC.

Otros trastornos del sistema nervioso central

Puede producirse una PPC secundariamente a encefalitis, parálisis cerebral infantil, abscesos encefálicos, o granulomas sarcoideos o tuberculosos del hipotálamo, con o sin meningitis tuberculosa. La PPC aparece en ocasiones tras traumatismos craneoencefálicos graves (especialmente en niñas) y se ha asociado con atrofia cerebral o encefalomalacia focal producida tras edema cerebral (que causa lesión cerebral), lo que complica la cetoacidosis diabética. Los niños con hidrocefalia no tumoral, aunque se hayan sometido a una derivación, presentan un desarrollo puberal más temprano, y aquellos que no han sido tratados correctamente pueden desarrollar PPC. El retraso de la pubertad es otra opción en una minoría de los niños afectados. El patrón de crecimiento de los niños con hidrocefalia grave a menudo consiste en escaso crecimiento prepupal y un brote de crecimiento puberal precoz que conduce a una talla final reducida.

Quistes aracnoideos. Los quistes aracnoideos que aparecen espontáneamente, tras infecciones o cirugías pueden causar un desarrollo sexual prematuro, posiblemente con déficit de GH asociado.^{326,763} En el 30-40% de los casos se describen movimientos de asentimiento de la cabeza, marcha anómala y anomalías de los campos visuales. A veces se producen erosiones o aumento de tamaño de la silla turca con forma de J. La descompresión y extirpación de un quiste aracnoideo supraselar puede revertir la precocidad sexual (v. fig. 26.30). Después de cirugía para aproximación al quiste aracnoideo supraselar pueden encontrarse efectos endocrinos tardíos, como déficit de la hormona del crecimiento.⁷⁶⁴

Otras anomalías del sistema nervioso central. Otras anomalías del SNC asociadas con PPC pero que carecen de lesiones demostrables en las pruebas de imagen son epilepsia, crisis gelásticas, retraso del desarrollo, parálisis cerebral y estado postraumático. La displasia septoóptica (descrita anteriormente) puede asociarse no solo con déficit de múltiples hormonas hipofisarias y retraso de la pubertad, sino también con PPC, excepcionalmente.⁵⁴⁶ Es posible que aparezcan carencias concomitantes de algunas hormonas hipofisarias y secreción excesiva de otras, por ejemplo, prolactina.

Los pacientes con mielomeningocele (mielodisplasia) tienen una prevalencia mayor de anomalías endocrinas, como hipotiroidismo hipotalámico, hiperprolactinemia y concentraciones elevadas de gonadotropinas, que en algunos pacientes se asocian con PPC.

Otras causas

Pubertad precoz central en niños adoptados de países en desarrollo. Se describió una prevalencia 15-20 veces mayor de PPC en niños (con fechas de nacimiento establecidas) de países en desarrollo

adoptados en Dinamarca; otros países han comunicado tendencias similares. En Suecia, los niños adoptados en la India tenían brotes de crecimiento puberal similares a los de los niños suecos, pero la talla adulta estaba reducida, y aparentemente la responsable era la pérdida de altura en la infancia y pubertad temprana. Se ha propuesto que las influencias ambientales, muchas de ellas relacionadas con la epidemia de obesidad actual, ejercen sus efectos en el descenso descrito de la edad de la menarquia en las niñas de los países en desarrollo. Estos niños, que sufren una mala nutrición prenatal y a menudo nacieron PEG, son adoptados por familias de países desarrollados, y en ese entorno de abundancia presentan pubertad precoz.^{4,766}

No está claro por qué los niños adoptados desarrollan pubertad precoz y algunos incluso ponen en duda el propio fenómeno; la comunicación insuficiente de la edad en niños adoptados encaja con una explicación de la tendencia a asociar la pubertad precoz con la adopción, por lo que ha de buscarse un análisis más crítico de los datos.⁷⁶⁷ Los niños procedentes de países en desarrollo que migraron a Bélgica con sus familias biológicas tenían concentraciones muy elevadas de p,p'-DDE, un derivado del pesticida organoclorado diclorodifenil-tricloroetano (DDT), lo que suscita la posibilidad de que en su PPC intervengan interruptores endocrinos,⁷⁶⁸ aunque se contradice con la experiencia de otros países. La mayor edad al ser adoptado y la inmigración son factores de riesgo de pubertad precoz. Un estudio mostró que los niños de grupos inmigrantes nacidos en el nuevo país podrían tener una pubertad más temprana que los del grupo étnico predominante de ese lugar; estas influencias tal vez sean genéticas o bien estén relacionadas con diferencias culturales y dietéticas que complican el análisis.³¹ Sin embargo, una investigación española detallada puso de manifiesto que el riesgo relativo de PPC en niños adoptados nacionales e internacionales, comparado con el de los nacidos en España, era de 27,82 (19,99-38,77), mientras que el riesgo relativo en inmigrantes llegaba a 1,55 (0,97-2,38); los autores indican que los factores psicológicos podrían ser la causa de esta diferencia, más que la inmigración, nutrición o exposición a pesticidas.⁷⁴⁴ Notablemente, los niños adoptados de Corea del Sur no parecen tener un inicio de la pubertad tan temprano como los de otros países estudiados.⁷⁴⁴

El uso de un agonista de la GnRH junto con el tratamiento de GH para aumentar la talla adulta está descrito en niños adoptados con PPC, pero la combinación no está respaldada por los datos científicos adecuados para recomendarla en niños adoptados ni en otros niños con PPC.⁴⁷⁰ La combinación de adopción, vivir en una cultura ajena a la propia al nacer y la pubertad precoz hacen que estos niños sean vulnerables al trauma psíquico, que siempre debe tenerse en cuenta.

Pubertad precoz auténtica tras trastornos virilizantes. La corrección de una virilización de larga evolución puede seguir al desarrollo de PPC con activación del sistema hipotálamo-gonadotropinas hipofisarias-gónadas. Esta PPC secundaria se produce en la hiperplasia suprarrenal virilizante congénita con edad ósea adelantada cuando el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides comienza tras 4-8 años.^{290,727} También se ha documentado PPC en niños que recibieron o estuvieron expuestos a andrógenos o estrógenos durante largos períodos al principio de la infancia por distintas enfermedades médicas.

Síndrome de Marfan. El síndrome de Marfan puede asociarse con talla alta, VTM y menarquia precoces, en comparación con los promedios norteamericanos.⁷⁴⁵

Tratamiento de la pubertad precoz central

La [tabla 26.31](#) recoge los principales objetivos psicosociales y clínicos del tratamiento de la PPC. Se han usado tres fármacos principales en el tratamiento médico de la PPC idiopática o neurógena: acetato de medroxiprogesterona, acetato de ciproterona y agonistas superactivos de GnRH.

Acetato de medroxiprogesterona y acetato de ciproterona. La medroxiprogesterona y la ciproterona revirtieron o detuvieron la progresión de los caracteres sexuales secundarios pero no tuvieron efectos aparentes o solo pequeños sobre la talla adulta, especialmente

TABLA 26.31 Objetivos en el tratamiento global de la pubertad precoz auténtica

Detección y tratamiento de una lesión intracraneal creciente
 Detención de la maduración sexual prematura hasta la edad normal del inicio de la pubertad
 Regresión de los caracteres sexuales secundarios que ya estén presentes
 Consecución de una talla madura normal; supresión de la tasa rápida de maduración esquelética
 Prevención de los trastornos emocionales y discapacidades y mejora de la ansiedad parental; promoción del conocimiento mediante asesoramiento, educación sexual precoz, y aceleración de la edad social
 Reducción del riesgo de maltrato sexual e inicio sexual temprano
 Prevención del embarazo en las niñas
 Preservación de la fertilidad futura
 Reducción del riesgo de cáncer de mama aumentado asociado con la menarquia precoz

Tomado de Grumbach MM. True or central precocious puberty. In: Krieger DT, Bardin CW, eds. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1985-1986*. Toronto, Canada: BC Decker; 1989:4-8.

en las niñas afectadas.^{622,746} El acetato de medroxiprogesterona inhibe la secreción de gonadotropinas por su acción sobre el generador de pulsos de GnRH hipotalámico/unidad de gonadotropinas hipofisarias y tiene un efecto supresor directo sobre la esteroidogénesis gonadal a través de la 3β HSD2. El acetato de medroxiprogesterona tiene acción glucocorticoides y suprime la secreción de ACTH y cortisol, aumenta el apetito y conduce a un aumento de peso excesivo, y también induce hipertensión y cara y aspecto cushingoides.

Se ha usado acetato de ciproterona fuera de EE. UU. para el tratamiento de la PPC con ventajas e inconvenientes similares a los del acetato de medroxiprogesterona. El acetato de ciproterona tiene propiedades antiandrogénicas, antigonadótropas y progestágenas. Suprime la secreción de ACTH y la concentración plasmática de cortisol. Cansancio y debilidad son efectos secundarios frecuentes, probablemente por la insuficiencia suprarrenal secundaria. Este fármaco carece de actividad gluconeogénica y no parece producir características cushingoides.

No conocemos los efectos a largo plazo de estos fármacos sobre la fertilidad. Actualmente, el acetato de medroxiprogesterona y el de ciproterona han sido reemplazados por los agonistas de la GnRH, mucho más eficaces, en el tratamiento de la PPC; no obstante, pueden usarse como opciones alternativas en los pacientes que desarrollen efectos indeseables con los agonistas de la GnRH.

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina superactivos. Los agonistas de la GnRH, análogos sintéticos de la secuencia de aminoácidos del decapeptido de GnRH natural, son el tratamiento de elección para la PPC de cualquier causa (tablas 26.32 y 26.33). Tras la estimulación inicial, estos fármacos suprimen la liberación pulsátil de LH y FSH, producción gonadal de esteroides y la gametogénesis, de forma similar a los efectos de la administración continua de la GnRH natural, que suprime la secreción tras una estimulación inicial y breve de la liberación de gonadotropinas.^{336,747} El agonista se une al receptor de GnRH en los gonadótropos, y esto se sigue de la desensibilización del gonadótropo a la GnRH y regulación a la baja y pérdida de receptores. La desensibilización persiste hasta después de que los receptores hayan vuelto al nivel normal como resultado del desacoplamiento de los receptores de la vía efectora de señales intracelulares. Este régimen funciona como una pinza farmacológica selectiva y altamente específica sobre la secreción de gonadotropinas sin interferir directamente en la liberación de otras hormonas hipofisarias. Básicamente, el régimen produce una gonadectomía médica reversible (v. tabla 26.32).

TABLA 26.32 Acción de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina en la pubertad precoz auténtica

Pinza farmacológica selectiva y altamente específica sobre la secreción de gonadotropinas que produce una gonadectomía médica

- La administración crónica induce la desensibilización de los gonadótropos hipofisarios a la acción de la GnRH endógena

En consecuencia:

- Inhibición de la secreción pulsátil de LH y FSH
- La inhibición de la secreción de gonadotropinas resulta en una reducción notable de la producción de esteroides gonadales por parte de los ovarios o testículos y disminución del tamaño de las gónadas

FSH, hormona estimulante del folículo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante.

Los agonistas superactivos análogos de GnRH tienen una potencia en torno a 15-200 veces mayor que la del decapeptido natural de GnRH, acción prolongada y toxicidad baja (v. tabla 26.33). La sustitución del terminal glicina-amida de GnRH por alquilaminas (etilamida [NEt]), como en (Pro⁹-Net)/GnRH; la sustitución de ciertos D-aminoácidos en la posición 6, por ejemplo (D-Trp⁶)GnRH; o causar alteraciones hidrófobas masivas en la posición 6, como en la (D-Nal[2]⁶)GnRH, aumenta la potencia y duración de la acción. Estos cambios hacen que la molécula sea más resistente a la degradación enzimática, aumentan la afinidad de unión del análogo por el receptor en el gonadótropo hipofisario, aumentan la hidrofobia y, en ciertos análogos, incrementan la unión a las proteínas plasmáticas.

Los efectos supresores de los agonistas de la GnRH sobre la secreción de gonadotropinas hacen que sean útiles para el tratamiento de la PPC y también se han empleado en la endometriosis, el carcinoma de próstata y también se utilizan en endometriosis, carcinoma de próstata y retraso de la pubertad durante la consideración de un tratamiento definitivo en uso transgénero. La FDA ha aprobado formulaciones de leuprorelina (acetato de leuprolida) cada 4 y cada 12 semanas para el tratamiento de la PPC.⁷⁶⁹ Los estudios a largo plazo han establecido la eficacia y seguridad de la inyección cada 4 semanas, pero solo contamos con investigaciones a corto plazo de la versión cada 12 semanas. Recientemente se ha aprobado la triptorelina para el tratamiento de la pubertad precoz central en niños; puede administrarse en forma de inyección cada 6 meses.⁷⁷⁰ La biodisponibilidad de los agonistas administrados por vía intranasal es mucho menor, como refleja la necesidad de usarlos en dosis altas con intervalos más frecuentes, y casi nunca se emplean en la actualidad. Se aprobó un implante subcutáneo de histrelina para un tratamiento de 12 meses de PPC, y en estudios recientes se ha constatado la eficacia en la supresión durante 2 años después del implante.⁷⁷¹ Con este tratamiento se pone de relieve un aumento predicho en la talla adulta.⁷⁷² La eficacia de los agonistas de la GnRH en el tratamiento de la PPC varía según la potencia del análogo, dosis, vía de administración y cumplimiento.

El tratamiento de la PPC con un agonista de la GnRH potente resulta en 1-3 días de mayor liberación de FSH y LH y un aumento de las concentraciones de esteroides gonadales circulantes, seguido a los 7-14 días de tratamiento de la supresión de la secreción pulsátil de LH y FSH y de la respuesta puberal de LH a la administración de GnRH natural (figs. 26.57 y 26.58). Las isoformas de las gonadotropinas tienden hacia una carga más básica. Una concentración plasmática de estradiol inferior a 18 pmol/l (5 pg/ml) en niñas o una testosterona plasmática menor de 0,7 nmol/l (20 ng/ml) en análisis pediátricos que usen HPLC-MS/MS en los niños indican una supresión gonadal correcta; esta se produce en unas 2-4 semanas en las niñas y en 6 en los

TABLA 26.33 Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina: tratamiento farmacológico de la pubertad precoz auténtica^a

Hormona	Potencia	Fórmula	Preparado	Dosis	Referencias bibliográficas
Estructura de la GnRH natural					
GnRH (potencia 1): <Glu-His-Pro-Ser-Trp-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂ >					
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					
Sustituciones en análogos de agonistas de GnRH					
Deslorelina: D-Trp ⁶ , -Net	150	(D-Trp ⁶ Pro ⁹ NET)GnRH	s.c. Depot-i.m.	4-8 mg/kg/día	Grumbach y Kaplan, Kaplan y Grumbach, Styne et al. ⁷⁵⁰ Pescovitz et al., ⁷⁵² Boepple et al., ⁷⁷³ Comite et al. (1986), ⁴²¹ Comite et al. (1981), Oerte
Nafarelina: D-Nal(2) ⁶	150	[D-Nal(2) ⁶ Pro ⁹ NET]GnRH	s.c. Intranasal	4 mg/kg/día 800-1.600 mg/día	Grumbach y Kaplan, Kaplan y Grumbach, Comite et al. (1981)
Leuprolida: D-Leu ⁶ , -Net	20	(D-Leu ⁶ Pro ⁹ NET)GnRH	s.c. Depot-i.m.	20-50 mg/kg/día 140-300 mg/kg/mes	Boepple y Crowley, Eshet et al., Kaplan y Grumbach (1991) ^b
Buserelina: D-Ser(tBu) ⁶ , -Net	20	[D-Ser(tBu) ⁶ Pro ⁹ NET]GnRH	s.c. Intranasal	20-40 mg/kg/día 1.200-1.800 mg/día	Drop et al., Bourguignon et al., Holland et al., Rappaport et al., Suwa et al., Luder et al., Donaldson et al., Rime et al.
Triptorelina: D-Trp ⁶	35	(D-Trp ⁶)GnRH	s.c. Depot-i.m.	20-40 mg/kg/día 60 mg/kg/mes	Kauli et al., Roger et al.
Histrelina: D-His(Bzt) ⁶ , -Net	150	[D-His(Bzt) ⁶ NET]GnRH	Implante s.c.	Implante para 12 meses	

^aLos superíndices indican sustituciones en esa posición del aminoácido especificado; -NET señala la sustitución de la glicina-amida terminal por etilamida.

^bDatos no publicados.

GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; i.m., intramuscular; s.c., subcutánea.

Modificado de Grumbach MM, Kaplan SL. Recent advances in the diagnosis and management of sexual precocity. *Acta Paediatr Jpn.* 1988;30:S155-S175.

Datos tomados de Boepple PA, Crowley WFJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues as therapeutic probes in human growth and development: evidence from children with central precocious puberty. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1991;372-338; Bourguignon JP, Van Vliet G, Vandeweghe M, et al. Treatment of central precocious puberty with an intranasal analogue of GnRH (buserelin). *Eur J Pediatr.* 1987;146:555-560; Comite F, Cutler GBJ, Rivier J, et al. Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone: a preliminary report. *N Engl J Med.* 1981;305:1546-1550; Donaldson MD, Stanhope R, Lee TJ, et al. Gonadotrophin responses to GnRH in precocious puberty treated with GnRH analogue. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984;21:499-503; Drop SL, Odink RJ, Rouwe C, et al. The effect of treatment with an LH-RH agonist (buserelin) on gonadal activity growth and bone maturation in children with central precocious puberty. *Eur J Pediatr.* 1987;146:272-278; Eshet R, Duz Z, Silbergeld A, et al. Erythrocytes from patients with low concentrations of IGF1 have an increase in receptor sites of IGF1. *Acta Endocrinol.* 1991;125:354-358; Grumbach MM, Kaplan SL. Recent advances in the diagnosis and management of sexual precocity. *Acta Paediatr Jpn.* 1988;30:S155-S175; Holland FJ, Fishman L, Costigan DC, et al. Pharmacokinetic characteristics of the gonadotropin-releasing hormone analog D-Ser (tBu) 6Pro9NET luteinizing hormone-releasing hormone (buserelin) after subcutaneous and intranasal administration in children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:1065-1070; Kaplan SL, Grumbach MM. True precocious puberty: treatment with GnRH-agonists. In: Deleamarre-Van de Waal H, Plant TM, van Rees GP, et al, eds. *Control of the Onset of Puberty.* Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 1989:357-373; Kauli R, Pertzalan A, Ben-Zeev A, et al. Treatment of precocious puberty with LHRH analogue in combination with cyproterone acetate: further experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984;20:377-387; Luder AS, Holland FJ, Costigan DC, et al. Intranasal and subcutaneous treatment of central precocious puberty in both sexes with a long-acting analog of luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58:966-972; Oerter KE, Manasco P, Barnes KM, et al. Adult height in precocious puberty after long-term treatment with deslorelin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:11235-11240; Rappaport R, Fontoura M, Brauner R. Treatment of central precocious puberty with an LHRH agonist (buserelin): effect on growth and bone maturation after three years of treatment. *Horm Res.* 1987;28:149-154; Rime JL, Zumsteg U, Blumberg A, et al. Long-term treatment of central precocious puberty with an intranasal LHRH analogue: control of pituitary function by urinary gonadotrophins. *Eur J Pediatr.* 1988;147:263-269; Roger M, Chaussain JL, Berlier P, et al. Long term treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long-acting preparation of D-Trp6-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:670-677; Suwa S, Hibi I, Kato K, et al. LH-RH agonistic analog (buserelin) treatment of precocious puberty: collaborative study in Japan. *Acta Paediatr Jpn.* 1988;30:S176-S184.

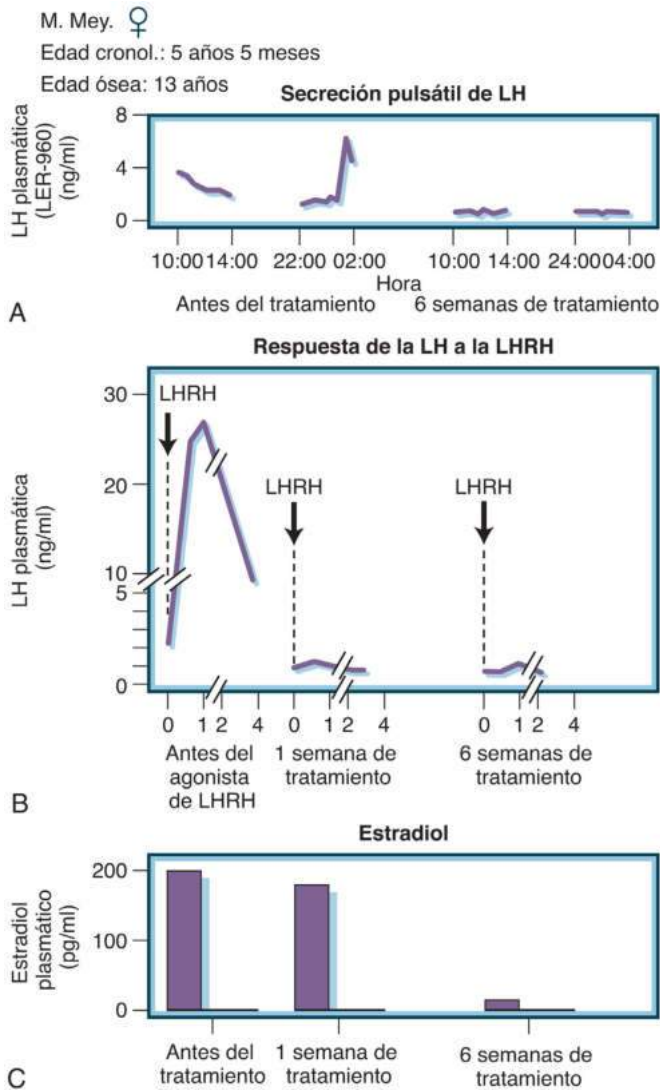
niños. El tratamiento con agonistas de la GnRH no afecta a la secreción de andrógenos suprarrenales o al crecimiento del vello sexual.^{750,773}

Los cambios en los caracteres sexuales secundarios en los primeros 6 meses de tratamiento (fig. 26.59) son reducción del tamaño de las mamas y del vello púbico, fin de las menstruaciones si estaban presentes antes del tratamiento, y menor tamaño del útero y los ovarios evaluado por ecografía pélvica en las niñas. Algunas niñas tienen episodios repetidos de sofocos y cambios bruscos del estado de ánimo. En los niños, el vello púbico se hace más ralo, los testículos disminuyen de tamaño, el acné y la seborrea ceden, las erecciones del pene y masturbaciones disminuyen mucho de frecuencia, el alto nivel de energía y las conductas agresivas se reducen, y la autoestima mejora.

La velocidad de la talla disminuye cerca de un 60% en el primer año de tratamiento, con reducciones mayores detectadas en aque-

llos con la edad ósea más adelantada y talla relativa más alta.⁷⁷⁴ La maduración esquelética se ralentiza espectacularmente durante los 3 primeros años, hasta una tasa que a menudo es menor que el avance de la edad cronológica. A partir del segundo año, la velocidad de la talla para la edad ósea suele ser apropiada (fig. 26.60). Se ha indicado que la edad ósea sería un representante de la senescencia de la placa de crecimiento debido a exposición previa a los estrógenos. Aquellos con las evoluciones más prolongadas antes del tratamiento, los hallazgos físicos más adelantados y el anticipo de la edad ósea más rápido antes del tratamiento presentan las velocidades de crecimiento más bajas con el tratamiento.

La tasa de crecimiento durante el tratamiento con agonistas de la GnRH se relaciona inversamente con la edad ósea al principio del tratamiento;³⁰⁸ los mejores resultados se consiguen cuando el tratamiento



• **Figura 26.57** Efecto de la administración de deslorelina (4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ por vía subcutánea), agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), sobre la secreción pulsátil de hormona luteinizante (LH) (**A**), respuesta de la LH a la GnRH (**B**), y concentraciones plasmáticas de estradiol (**C**) en una niña de 5 años y 1 mes con pubertad precoz auténtica idiopática. Esta paciente, que tenía una edad ósea de 13 años cuando comenzó el tratamiento, llevaba recibiendo deslorelina 7 años. Durante ese período, la talla final predicha estimada aumentó en 15 cm. Curiosamente, la edad ósea solo avanzó unos 6 meses en los exámenes consecutivos durante varios años. LHRH, hormona liberadora de LH. (Modificado de Grumbach MM, Kaplan SL. Recent advances in the diagnosis and management of sexual precocity. *Acta Paediatr Jpn.* 1988;30:S155–S175.)

comienza poco después del inicio de la precocidad y si la edad ósea solo está adelantada en unos pocos años.⁷⁷⁵ Hay un beneficio notable en los niños tratados antes de los 5 años de edad (talla de las niñas, $164,3 \pm 7,7$ cm) comparado con las tratadas después de los 5 años ($157,6 \pm 6,6$ cm) o con pacientes sin tratamiento ($152,7 \pm 8,6$ cm).⁷²² La talla adulta en niños tratados con agonistas de la GnRH mejora, especialmente cuando el tratamiento comienza antes de los 6 años, en comparación con el inicio después de los 8 años.^{470,724,776} (tabla 26.34). La bibliografía sobre el tratamiento de niños con inicio de la pubertad después de los 6 años de edad es variable, pero por lo general muestra la ausencia de eficacia probada para aumentar la talla adulta.⁷⁷⁷ Con el tratamiento, la talla adulta está dentro del objetivo en cerca del 90% de

las niñas y niños afectados.⁷⁷⁸ Nosotros recomendamos el tratamiento de todos los niños afectados con inicio de la pubertad antes de los 6 años para garantizar un pronóstico óptimo de talla adulta. La edad óptima a la que suspender el tratamiento no está determinada porque el brote de crecimiento postratamiento es importante para establecer la talla adulta.⁴⁷⁰

La adición de hGH al régimen de GnRH se plantea cuando la velocidad del crecimiento se reduce tanto a lo largo de un período de 6 meses que compromete la talla final predicha, pero debe considerarse experimental.⁷⁷⁹ Esto contrasta con las dudas sobre el tratamiento con agonistas de la GnRH y GH en la talla baja como variante normal, que no está demostrado por estudios basados en la evidencia.⁴⁷⁰

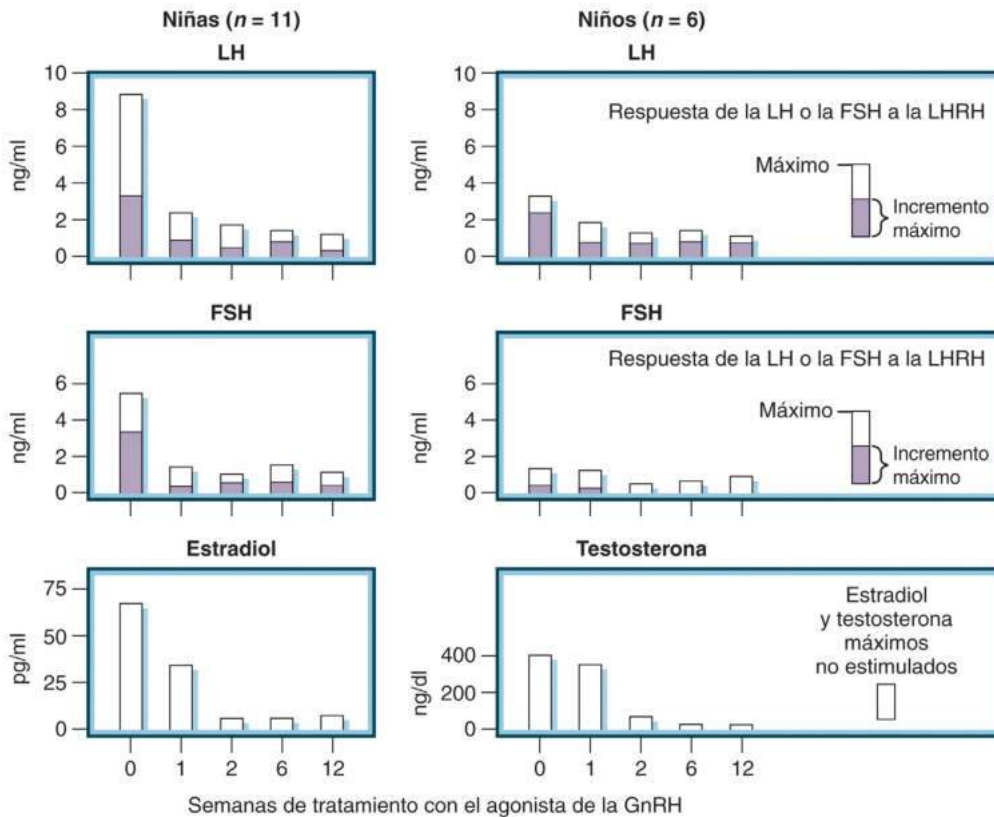
En un estudio preliminar, el antagonista de la GnRH cetrorelix parecía lograr una supresión más rápida de la secreción de gonadotropinas y eliminar la secreción de gonadotropinas explosiva tras la administración de un agonista de la GnRH; se utiliza en el tratamiento de reproducción asistida.⁷⁷⁷ En la actualidad no hay descripciones sobre el uso de cetrorelix como monoterapia para la pubertad precoz, pero en un caso inusual, una niña con una presunta pubertad precoz independiente de gonadotropinas, respondió a este tratamiento, lo que suscita la posibilidad de un efecto directo del fármaco sobre la función ovárica.⁷⁸⁰ Este fármaco suprime esta función pero no la suprarrenal, por lo que se propuso que era útil como prueba para diferenciar el origen de un hiperandrogenismo grave en la adolescencia.

Las niñas con PPC tienden a la obesidad de manera no relacionada con el tratamiento con agonistas de la GnRH.⁴⁷⁰ Las cifras de leptina sérica en pacientes con pubertad precoz están en sintonía con las cifras medias de niños con IMC y desarrollo puberal similares.⁷⁸¹ Existen datos en conflicto acerca del aumento de peso durante el tratamiento con agonistas de la GnRH. Un estudio longitudinal con 101 niñas, el 23% de ellas obesas al iniciar el tratamiento, indicó que, con una supresión adecuada de la gonadotropina, el IMC para la edad puede mejorar después de al menos 2 años de terapia.⁷⁸² Un estudio de 117 niñas mostró que el aumento del IMC durante el tratamiento a menudo se invertía hasta valores normales tras interrumpirlo.⁷⁸³ Sin embargo, un estudio longitudinal de 333 niñas, algunas hasta la talla adulta, reveló un aumento de las DE del IMC con tratamiento continuado hasta la edad adulta.⁷⁸⁴ Estos hallazgos en conflicto dificultan la predicción del efecto del agonista de la GnRH en el IMC en los individuos.

La concentración de IGF-1 en la PPC se correlaciona sobre todo con el estadio de la pubertad y la concentración plasmática de testosterona o estradiol. El tratamiento con un agonista de la GnRH reduce la concentración de IGF-1 al intervalo normal para la edad ósea pero no respecto a la cronológica.³¹⁶ Los esteroides gonadales aumentan las concentraciones plasmáticas de IGF-1 en la PPC, al igual que en la pubertad normal. La secreción de GH está aumentada en la PCC hasta unas cifras comparables a las observadas en la pubertad normal. El tratamiento con los agonistas de la GnRH suele resultar en una menor secreción de GH, más notable durante el sueño, y en una respuesta menor de la GH en las pruebas de estímulos.

Las formulaciones depot de los agonistas de la GnRH logran una exposición continua al fármaco con una sola inyección intramuscular cada 4-26 semanas (como describimos previamente) y minimizan el problema del cumplimiento. Sin embargo, un tratamiento irregular o inadecuado, y el mal cumplimiento resultan en aumentos persistentes o intermitentes de la concentración plasmática de esteroides gonadales, que provocan menor crecimiento pero un adelanto de la edad ósea.

Es esencial una evaluación regular, inicialmente cada 3-6 meses, si se usan las formulaciones inyectables, y debería incluir: determinaciones periódicas de las concentraciones plasmáticas de testosterona en los niños y estradiol en las niñas mediante HPLC-MS/MS; variación de las concentraciones basales de LH y FSH medidas por análisis de tercera generación con referencias pediátricas o en la respuesta de LH y FSH a GnRH exógena o agonistas de la GnRH; crecimiento, edad ósea y caracteres sexuales secundarios; y, en las niñas, evaluaciones consecutivas de la imagen morfológica de los ovarios y tamaño del útero



• **Figura 26.58** Tratamiento con deslorelin (4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ por vía subcutánea) en niños y niñas con pubertad precoz auténtica. Se observaron sus efectos en las 12 primeras semanas de tratamiento sobre la respuesta de la hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del foliculo (FSH) a una provocación con hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (respuesta máxima media e incremento máximo) y sobre la concentración plasmática máxima no estimulada de estradiol en las niñas y testosterona en los niños. Obsérvese el cambio relativamente rápido de los valores puberales a cifras prepuberales. Para consultar la conversión a unidades del SI véanse las figuras 26.19 y 26.20. LHRH, hormona liberadora de LH. (Tomado de Styne DM, Harris DA, Egli CA, et al. Treatment of true precocious puberty with a potent luteinizing hormone releasing hormone agonist: effect on growth, sexual maturation, pelvic sonography, and the hypothalamic pituitary gonadal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:142–181. Copyright by The Endocrine Society.)

con ecografía pélvica. Los ovarios y el útero disminuyen de tamaño en la ecografía por el tratamiento eficaz con agonistas de la GnRH.⁷⁵⁰ Como la GnRH nativa no está disponible, el aumento de la LH y FSH sérica se determina de 60 o 240 min después de la administración del agonista de la GnRH.^{257–259} Las respuestas de LH y FSH al agonista de la GnRH quedan suprimidas con el tratamiento eficaz, pero como los valores de referencia son distintos según el laboratorio, los puntos de corte reales pueden ser diferentes en la práctica clínica según el centro. El implante de Silastic del agonista de la GnRH histrelin, durante 1 año, aunque supone una intervención quirúrgica, elimina la necesidad de ajustar la dosis y repetir las pruebas para lograr el efecto máximo; se ha descrito que un segundo año de tratamiento es eficaz.⁷⁷¹ Puede haber cifras puberales de LH bajas incluso con la supresión eficaz del avance de la pubertad.⁷⁸⁵

La excreción urinaria de LH está relacionada con la fase de desarrollo puberal en sujetos normales y aparece elevada en caso de PPC; estos métodos se han propuesto como una forma no invasiva de vigilar o diagnosticar la PPC.⁷⁸⁶

Cuando el tratamiento se suspende, incluso después de 8 años, la supresión de las gónadas revierte de unas semanas a meses, como queda patente por el aumento en la concentración plasmática de esteroides gonadales, progresión de la maduración sexual y retorno de las menstruaciones. La menarquia se produjo a una media de 1,2–1,5 años después de la suspensión del tratamiento (rango, 0–60 meses). La ovulación se había producido en el 50% de las pacientes 1 año después de la

menarquia y en el 90% de las estudiadas 2 o más años después de la menarquia; hay embarazos descritos en mujeres tratadas con agonistas de la GnRH.^{735,787} Se encontró que el volumen ovárico medio seguía siendo mayor que en mujeres normales, y la respuesta de LH a la GnRH era inferior a la normal.

La reversibilidad del tratamiento también ha sido confirmada en niños con PPC, porque las gonadotropinas basales o tras la estimulación con GnRH vuelven a los valores puberales normales 1 año después del fin del tratamiento.⁷⁸⁸ Es posible que el tamaño testicular tarde más en alcanzar los valores normales.

Un informe de 46 mujeres estudiadas 12,5 años tras el fin del tratamiento con un agonista de la GnRH reveló una talla adulta que era 1,6 cm o 0,3 DE menor de la talla diana, sin indicios de alteraciones reproductivas ni SOPQ ni hirsutismo aparentes.⁷⁸⁹ No obstante, se comunicó una prevalencia mayor de SOPQ en mujeres jóvenes (promedio de la edad, 18,1 años) con antecedentes de PPC, de inicio a los 7,65 años de media.⁷⁹⁰ El 32% de las pacientes tenía SOPQ de acuerdo con la definición de Rotterdam, y el 30% según la Androgen Excess Society; la presentación más frecuente era hiperandrogenismo clínico o bioquímico, o ambos, y una imagen morfológica de ovarios poliquísticos. Los autores del estudio no encontraron otros factores predictivos para el desarrollo de SOPQ cuando se establecía el diagnóstico de PPC. Estas niñas no habrían recibido el diagnóstico de PPC según los nuevos criterios, de modo que resulta preocupante que esas niñas, con pubertad temprana más que precoz, tuvieran esa prevalencia



• **Figura 26.59** Niña de 2 años y 5 meses con pubertad precoz auténtica antes y después de 6 semanas de tratamiento con deslorelina (4 µg/día por vía subcutánea). Obsérvese la regresión del tamaño de las mamas; no obstante, la tasa de crecimiento rápida no había disminuido. Al final de 1 año de tratamiento la tasa de crecimiento se redujo a 4 cm/año, y la edad ósea solo avanzó 1 año. EC, edad cronológica; EO, edad ósea; P, peso; T, talla. (Tomado de Styne DM, Grumbach MM. Puberty in the male and female: its physiology and disorders. In: Yen SCC, Jaffe RB, eds. *Reproductive Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1986:313–384.)

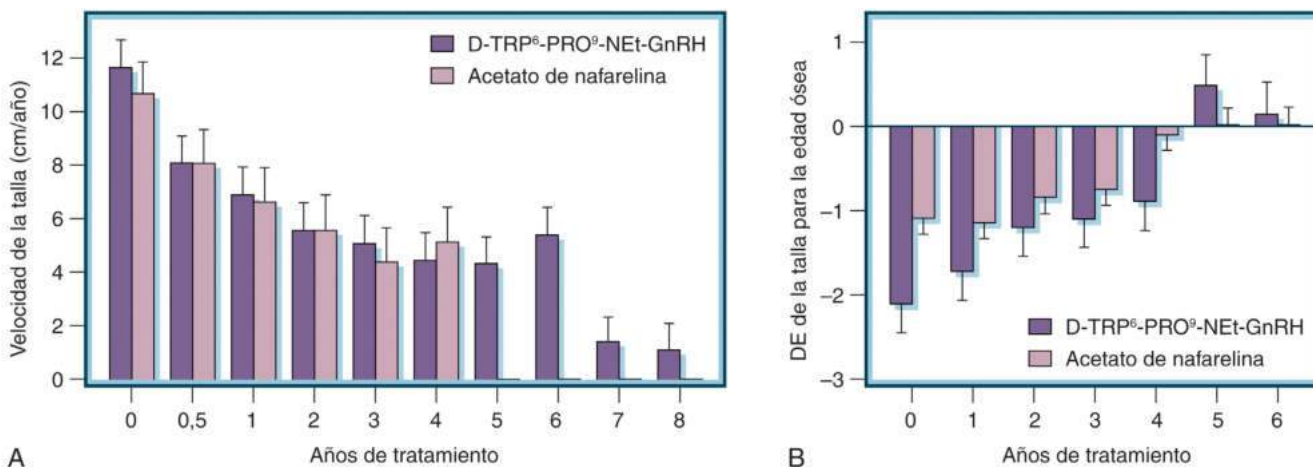
tan alta de SOPQ. Es posible que el tratamiento con agonistas de la GnRH disminuya realmente la incidencia de SOPQ, comparada con la de pacientes no tratadas.⁷³⁵ Así, no está clara la prevalencia de SOPQ después del acetato de leuprolida para PPC.⁷⁷⁷

Una conferencia de consenso internacional promovida por la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society y la European Society for Pediatric Endocrinology revisó la bibliografía mundial sobre el uso de GnRH para determinar, con un enfoque basado en la evidencia, el uso apropiado del compuesto en la pubertad precoz. No obstante, en niños se han realizado pocos estudios controlados prospectivos, de modo que muchas de las conclusiones se basaban en parte en la opinión conjunta de expertos. Las conclusiones principales fueron las siguientes:^{451,470}

- Los análogos de GnRH resultan beneficiosos para aumentar la talla adulta en niños con PPC de inicio temprano (< 6 años en las niñas) y no se recomiendan universalmente después de esa edad.
- Los efectos psicológicos de la PPC y su cambio con los análogos de GnRH requieren estudios adicionales.
- El uso de análogos de GnRH no parece causar aumento de peso ni reducción a largo plazo de la DMO.
- No se recomienda el uso de análogos de GnRH en otras indicaciones distintas de la PCC, como aumentar la talla adulta en niños con talla baja idiopática o PEG, o con el tratamiento de GH en los niños.

Las niñas afectadas no parecen manifestar un aumento del estrés con esta afección, aunque, según los estudios preliminares, sí se observa en las madres.⁷⁹¹ Aunque es necesario tener en cuenta los factores psicosociales y la ansiedad de los progenitores que afecten adversamente al bienestar del niño en la decisión de iniciar el tratamiento con agonistas de la GnRH, no puede recomendarse siempre este tratamiento por esos problemas (tabla 26.35).

Efectos adversos. Reacciones infrecuentes a los agonistas de la GnRH son las reacciones alérgicas locales y sistémicas, incluidos episodios asmáticos cuando el compuesto se administra por vía intranasal. Aparecen casos raros de anafilaxia como respuesta al agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.⁷⁹² La prevalencia de abscesos estériles en el punto de inyección intramuscular de los preparados depot



• **Figura 26.60** Efecto del tratamiento con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) sobre el crecimiento en la pubertad precoz auténtica. **A.** Variación en la velocidad de la talla media (cm/año ± 1 EE [error estándar]) tras el inicio del tratamiento a base de agonistas de la GnRH con D-Trp⁶-Pro⁹-Net (deslorelina) (barras oscuras) o nafarelina (barras claras). En el primer año se produjo una gran reducción de la velocidad de la talla. **B.** Talla media (±1 EE) para la edad ósea antes y durante el tratamiento con el agonista de la GnRH. La discordancia entre la talla y la edad ósea más adelantada disminuye (vuelve a lo normal) con el tratamiento crónico con el agonista de la GnRH. DE, desviación estándar. (Tomado de Kaplan SL, Grumbach MM. True precocious puberty: treatment with GnRH agonists. In: Delemarre-Van de Waal H, Plant TM, van Rees GP, et al, eds. *Control of the Onset of Puberty*. 3rd ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 1989:357–373.)

TABLA 26.34 Efecto del tratamiento con agonistas de la GnRH sobre la talla adulta o casi adulta y el aumento de la talla

Edad cronológica al inicio del tratamiento	N.º de pacientes	TALLA MEDIA REAL (cm)		Aumento medio de la talla (cm) ^a
		Mujeres	Hombres	
Sin tratamiento^b				
Total	116	152,7 ± 8,6	155,6 ± 7,7	
< 5 años	41	150,2 ± 7,6	153,3 ± 7,1	
> 5 años	75	153,4 ± 8,4	161,3 ± 6	
Tratados con GnRH^c				
UCSF	26	160,5 ± 6,6	166,3 ± 12,2	
< 5 años	11	164,3 ± 7,7	172,1	10 M; 11,1 H
> 5 años	15	157,6 ± 6,6	163,3 ± 13	4 M; 6 H
Estudios sin tratamiento en la bibliografía				
Oerter et al.	40	157,8 ± 5,9	168,8 ± 8,3	5,2 M; 6,7 H
Kauli et al.	8	151,2 ± 5,9		5,8 M
Boepple y Crowley	26	154,4		4,1 M

^aTalla predicha final menos talla predicha inicial (método de Bayley-Pinneau).

^bTalla final.

^cTalla final o casi final.

GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; H, hombre; M, mujer; UCSF, University of California, San Francisco.

Tomado de Paul D, Conte FA, Grumbach MM, et al. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:546-551.

Datos obtenidos de Boepple PA, Crowley WFJ. Gonadotropin-releasing hormone analogues as therapeutic probes in human growth and development: evidence from children with central precocious puberty. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1991;372-338; Kauli R, Pertzalan A, Ben-Zeev A, et al. Treatment of precocious puberty with LHRH analogue in combination with cyproterone acetate: further experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984;20:377-387; Oerter KE, Manasco PK, Barnes KM, et al. Effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonists on final height in luteinizing hormone-releasing hormone-dependent precocious puberty. *Acta Paediatr Suppl.* 1993;388:62-68; discussion 69.

de acción prolongada, como leuprorelina y triptorelina, es claramente mayor (5-10%); estas reacciones son impredecibles e intermitentes, y en la mayoría de los casos están relacionadas con el polímero poliláctico y poliglicólico, no con el agonista de la GnRH en sí mismo. El cambio a inyecciones subcutáneas diarias de preparados no depot o formulaciones intranasales casi nunca se asocia con recidivas. En niñas se describió un pequeño aumento de la prolactina sérica por encima de los límites normales tras el tratamiento con un agonista de la GnRH, pero no se observó galactorrea. La DMO volumétrica y masa ósea máxima son normales durante el tratamiento con GnRH y después de su fin. Hay que garantizar la ingesta de calcio y vitamina D durante el tratamiento para lograr una salud esquelética óptima. No obstante, en todos los niños es deseable un consumo elevado de frutas, hortalizas y vegetales (definido como > 3 raciones al día, menos que la ingesta recomendada por el gobierno de EE. UU. de tres raciones de verduras y dos de frutas en niños más pequeños), y en la pubertad precoz podría servir como factor para aumentar la densidad ósea, posiblemente por un descenso de la excreción urinaria de calcio.⁷⁹³

Se han descrito cuatro pacientes con epifisiólisis de la cabeza del fémur durante el tratamiento de la PPC con un agonista de la GnRH o inmediatamente después de este.⁷⁹⁴ La epifisiólisis de la cabeza se produce mayoritariamente en la primera etapa de la pubertad, cuando el crecimiento está empezando a aumentar, y no después de la fusión del cartílago trirradiado, de modo que esos casos podrían tener un curso etiológico diferente que los encontrados en los niños puberales estándar.

Se ha suscitado cierta inquietud sobre el mantenimiento de la densidad ósea cuando se reducen los esteroides sexuales con el uso de agonistas de la GnRH. No obstante, algunas evidencias apuntan a

TABLA 26.35 Indicaciones del tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina en la pubertad precoz central o auténtica

En niños con características endocrinas clínicas e inequívocas de pubertad precoz auténtica idiopática:

- Avance rápido a lo largo de un período de 6-12 meses de los caracteres sexuales secundarios, talla, velocidad de la talla y edad ósea (adelantada en > 2,5 DE para la edad cronológica) en niñas y niños afectados
- Concentración plasmática de testosterona mantenida > 2,5 nmol/l (> 75 ng/dl) en niños < 8 años de edad, determinada por inmunoanálisis sensibles y específicos
- Concentración plasmática de estradiol repetidamente ≥ 36 pmol/l (≥ 10 pg/ml), determinada por un análisis sensible y específico capaz de cuantificar concentraciones bajas de estradiol
- Inicio de la menarquia (y menstruaciones repetidas) en niñas < 9 años de edad
- Factores psicosociales y ansiedad parental, incluidos indicios de que el bienestar psicosocial del niño está afectado negativamente

En niños con pubertad precoz auténtica orgánica o neurógena, especialmente aquellos con déficit de GH asociado, la evolución es progresiva prácticamente siempre y no debe demorarse el tratamiento con LHRH.

DE, desviación estándar; GH, hormona del crecimiento; LHRH, hormona liberadora de la hormona luteinizante.

que los adolescentes tratados previamente con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina por pubertad precoz tienen una densidad ósea normal.⁷⁹⁵

Recientemente, han aparecido informes de mujeres jóvenes que se quejan de diversas dolencias y que habían recibido antes tratamiento para la pubertad precoz con agonistas de la GnRH. Las dolencias referidas eran dolor en la mandíbula, fibromialgia, síntomas de discos degenerativos, pérdida de grosor de los huesos y depresión u otros síntomas psicológicos. En general, estas quejas han aparecido en páginas web no expertas, pero la FDA está recabando estos informes para realizar una vigilancia permanente al objeto de determinar si se trata de efectos a largo plazo relacionados con acetato de leuprolida mucho después del tratamiento.⁷⁹⁶

Otros tratamientos de la pubertad precoz. Los agonistas de la GnRH son útiles conjuntamente con GH en el tratamiento de la PPC orgánica o neurógena con déficit asociado de GH (habitualmente como resultado de radiación del encéfalo). Sin embargo, se ha recomendado el uso de agonistas de la GnRH incluso en ausencia de pubertad precoz para permitir un período más prolongado de tratamiento con GH antes de la fusión de las epífisis. Unos pocos estudios, por lo general a corto plazo, han evaluado la combinación con resultados variables. Este régimen es experimental y hay que tener en cuenta su rentabilidad (v. anteriormente).⁴⁷⁰

Los inhibidores de la aromatasa (p. ej., letrozol) reducen o eliminan el efecto de los estrógenos sobre el adelanto de la edad ósea. Han conseguido mejorar el pronóstico de talla en casos de precocidad sexual familiar en niños (v. más adelante).⁷⁸⁷ Un estudio en niñas griegas con predicción de talla adulta baja debido a pubertad precoz reveló que la combinación de un inhibidor de la aromatasa con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina incrementará la talla adulta predicha.⁷⁹⁷ Se necesita realizar estudios controlados a largo plazo para establecer la seguridad y la eficacia, y, especialmente, los efectos en la densidad ósea adulta, que siguen siendo objeto de preocupación en torno al uso de los inhibidores de la aromatasa en niños.⁴⁷⁵ (tabla 26.36).

Aspectos psicosociales. El tratamiento psicológico es un aspecto crítico de la asistencia a los niños con PPC. Con su maduración física adelantada para la edad cronológica, estos niños tienden a buscar amigos cuyo tamaño, fuerza y desarrollo físico sean más parecidos a los suyos. Pueden surgir dificultades porque carecen de las habilidades sociales de los niños mayores. La educación sexual del niño y su familia es esencial y debe realizarse de forma sensible, habilidosa y explícita; es necesario abordar los riesgos del maltrato sexual (en ambos sexos) y de embarazo.⁷⁹⁸

Los padres tienen que estar informados sobre el tratamiento de las menstruaciones. En ocasiones, la actividad sexual comienza antes de la media pero habitualmente se mantiene en el intervalo normal. La menarquia a los 11 años o antes eleva el riesgo de mayores tasas de delincuencia e influencias negativas acusadas de otras personas de la edad.⁷⁹⁹

Es imperativo proporcionar apoyo para afrontar la talla aumentada, maduración sexual adelantada y los efectos de los esteroides gonadales sobre la conducta, actividad y estabilidad emocional. Las demandas y expectativas no realistas que nacen de la discordancia entre el físico del niño y su edad cronológica, mental y psicosocial requieren un asesoramiento sensato, al igual que las reacciones al ser ridiculizado por los compañeros y la preocupación por ser diferente de los niños de su edad. Algunos de estos problemas se han aliviado con el adelanto académico, permitiendo que el niño avance uno o dos cursos, si esto es compatible con el desarrollo mental y emocional. Estos comentarios son aplicables a niños con todas las formas de precocidad sexual; la eficacia de los agonistas de la GnRH ha reducido muchos de estos problemas de la PPC, pero no los ha eliminado.

La evaluación psicológica de los efectos de la pubertad precoz en los niños debe tener en cuenta su situación familiar y otros factores sociales

TABLA 26.36 Utilidad potencial de los inhibidores de la aromatasa o antagonistas de los receptores de estrógenos en los trastornos del crecimiento y la maduración sexual

Trastornos del crecimiento o variantes del crecimiento normal

Déficit de hormona del crecimiento aislado

- Para frenar la maduración de las epífisis

Talla baja genética/retraso constitucional del crecimiento

- Para frenar la maduración de las epífisis

Precocidad sexual

Hiperplasia suprarrenal virilizante congénita en hombres y mujeres

- Para reducir las dosis de glucocorticoides
- Para inhibir la conversión de los esteroides C19 en estrógenos (o la acción de los estrógenos)
- Con o sin un inhibidor de la 17,20-liasa de efecto antiandrógeno

Testotoxicosis

- Para inhibir la conversión de los esteroides C19 en estrógenos

Síndrome de McCune-Albright

- Para inhibir la conversión de los esteroides C19 en estrógenos (o la acción de los estrógenos)

Ginecomastia en adolescentes

- Para inhibir la síntesis de estrógenos (o la acción de los estrógenos)

Tomado de Grumbach MM. Estrogen, bone, growth, and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:S1439–S1455.

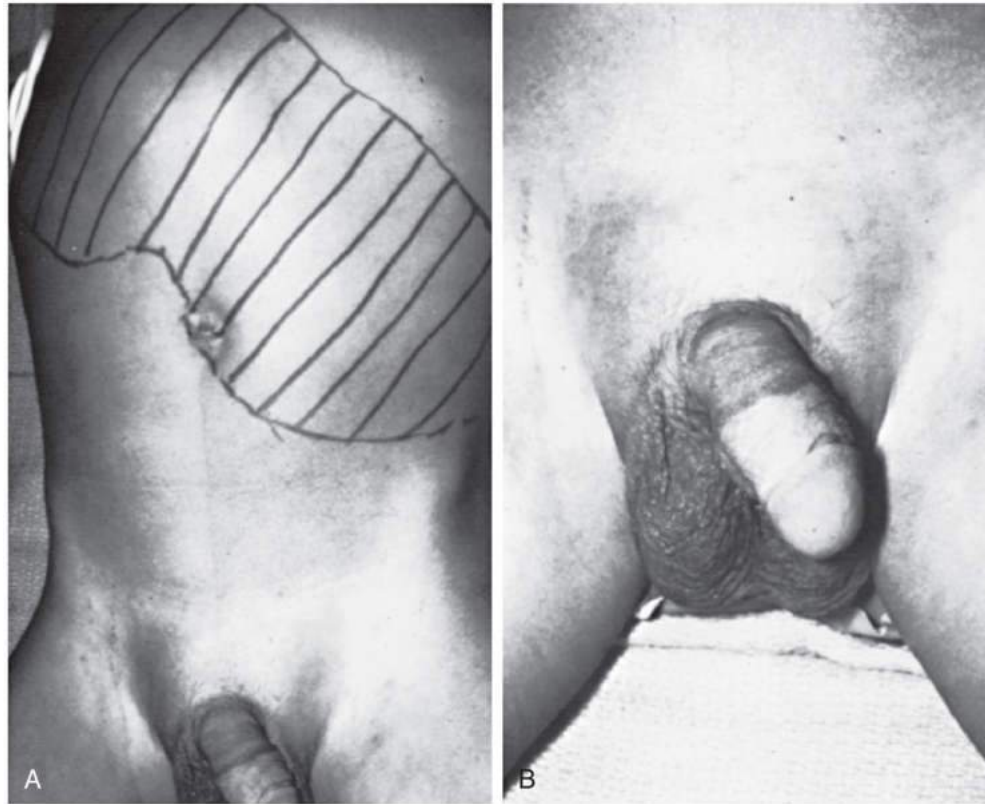
de estrés, ya que estos factores tienen efectos en el niño y se atribuyen incorrectamente a la pubertad precoz.⁸⁰⁰ Una serie de 10 niñas recogió un mayor grado de estrés antes del tratamiento de la pubertad precoz central junto con una disminución del estrés mediante el tratamiento apropiado.⁸⁰¹ Sin embargo, en un estudio detallado de 15 niñas se encontraron semejanzas notables entre las niñas con pubertad precoz y los controles, salvo porque las niñas con pubertad precoz tenían cierta tendencia a una mayor labilidad emocional.⁸⁰²

Pubertad precoz periférica o precocidad isosexual incompleta: precocidad sexual independiente de la hormona liberadora de gonadotropina⁹⁹⁵

En las formas incompletas o periféricas de la pubertad precoz (IPP), como PSIG, la secreción de testosterona en los niños y de estrógeno en las niñas es independiente del generador de pulsos de GnRH hipotalámico (v. tabla 26.26). No hay respuesta puberal de LH a la GnRH ni a agonistas de la GnRH ni existe un patrón puberal de secreción pulsátil de LH. Los pacientes no responden al tratamiento crónico a base de agonistas de la GnRH con supresión de la producción gonadal de esteroides. La ISP es una consecuencia de la secreción de esteroides gonadales o suprarrenales independiente de GnRH, exposición yatrogénica a esteroides gonadales o, en niños, los infrecuentes tumores secretores de hCG o LH. Puede considerarse un síndrome paraneoplásico causado por producción tumoral de hormonas o por una alteración patológica de la secreción de gonadotropinas.⁸⁰³ Las medidas de marcadores tumorales, como hCG o α -fetoproteína, pueden ser útiles para la evaluación de la pubertad precoz periférica, pero no para la central.

Niños

Tumores secretores de gonadotropina coriónica. Varios tipos de tumores de células germinales secretan hCG, que en ocasiones presenta reactividad cruzada en algunos análisis de LH policlonal (aunque casi nunca se usan hoy en día) y da lugar a una prueba de embarazo positiva. Los niños con neoplasias secretoras de hCG tienen testículos ligeramente más grandes (aunque no de un tamaño



• **Figura 26.61** Niño de 1 año y 5 meses de edad con un hepatoblastoma secretor de gonadotropina coriónica humana (hCG). Obsérvense los bordes de la gran hepatomegalia (A) y el aumento de tamaño del pene (B). Los testículos medían 2×1 cm y el vello púbico estaba en el estadio 2. La concentración plasmática de hCG era 50 mUI/ml; la testosterona plasmática llegaba a 168 ng/dl, y la concentración plasmática de α -fetoproteína resultó ser 160.000 ng/ml. En la radiografía de tórax se observaron metástasis en ambos pulmones. Para consultar la conversión de las cifras de testosterona a unidades del SI véase la figura 26.19. Para convertir los valores de hCG a unidades internacionales por litro, multiplique por 1. Para convertir los valores de α -fetoproteína en microgramos por litro, multiplique por 1. (Tomado de Kaplan SL, Grumbach MM. Pathogenesis of sexual precocity. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1990:620-660.)

acorde al del pene y otros caracteres sexuales secundarios masculinos, porque los túbulos seminíferos no están afectados) y puede ser difícil distinguir a estos pacientes de los niños en las primeras fases de la PPC solo con la exploración física. No obstante, las concentraciones plasmáticas de hCG están elevadas sin aumento de la concentración de FSH o LH medidos en análisis específicos, y dan positivo en la prueba de embarazo.

Los niños con hepatoma o hepatoblastoma se presentan con hepatomegalia o nódulos hepáticos irregulares y de consistencia firme, anemia y pubertad precoz;⁸⁰⁴ estas neoplasias están entre los tumores secretores de hCG más graves (fig. 26.61). La hCG se localiza en células gigantes multinucleadas del tumor; en un caso se encontró α -fetoproteína en las células tumorales de tipo embrionario del hepatoblastoma. La media de edad al inicio es de 2 años 8 meses, pero el tiempo medio de supervivencia se cifró en solo 10,7 meses después del diagnóstico en series anteriores; no obstante, las nuevas quimioterapias pueden traducirse en una mayor supervivencia.⁸⁰⁵

El coriocarcinoma del lactante también se asocia con aumento de hCG y se cree que su origen está en la placenta; los lactantes pueden diagnosticarse con 1 mes de edad y la supervivencia es de tan solo 3 meses.⁸⁰⁶ Cerca del 20% de los tumores de células germinales mediastínicos aparecen en niños con síndrome de Klinefelter 47,XXY o mosaico, una prevalencia 30-50 veces superior a la de niños no afectados. La α -fetoproteína plasmática es un marcador adicional útil de los tumores del saco vitelino (seno endodérmico) o tumores de

células germinales mixtos; las células del tumor que secretan α -fetoproteína parecen ser distintas de aquellas que producen hCG. Rara vez, las células germinales contienen la aromatasas suficiente como para convertir los precursores C19 circulantes (de origen suprarrenal tras la adrenarquia) en estradiol, que en algunos casos basta para inducir el desarrollo mamario.⁸⁰⁷

Algunos teratomas, corioepiteliomas, y tumores de células germinales mixtas en la región hipotalámica (o en mediastino, pulmones, gónadas o retroperitoneo); ciertos tumores pineales (habitualmente tumores de células germinales o tumores mixtos de células germinales); y con menos frecuencia, el corioepitelioma o sus variantes causan precocidad sexual en los niños al secretar hCG en vez de por la activación del eje gonadotropinas hipofisarias-gónadas a través del generador de pulsos de GnRH hipotalámico.

Los tumores de células germinales intracraneales representan el 3-11% de los tumores malignos del SNC en niños y adolescentes, con predominio en el Lejano Oriente. Los tumores de células germinales del hipotálamo o región pineal constituyen menos del 1% de los tumores primarios del SNC en los países occidentales pero suman el 4,5% de estos en Japón. La prevalencia de tumores de células germinales intracraneales es 2,6 veces mayor en hombres que en mujeres, pero los tumores de la región supraselar-hipotalámica no presentan un predominio de un sexo y por lo general se asocian con carencias de hormonas hipofisarias, como diabetes insípida y retraso de la pubertad.⁴⁸¹ Los tumores de células germinales no causan ISP

inducida por gonadotropinas en el sexo femenino por la escasez de los efectos de la hCG en las niñas prepuberales. No obstante, puede producirse PPC por la desinhibición del generador de pulsos de GnRH hipotalámico debida a un efecto local de masa.⁸⁰⁸ En el 8-11% de los niños de 8 a 11 años se encuentran calcificaciones en la glándula pineal, que por sí mismas no son indicativas de un tumor de célula germinal.

Los tumores de células germinales que secretan hCG casi nunca se localizan en el tálamo o los núcleos basales. En los «auténticos» tumores de células germinales puros del SNC (germinomas), no es fácil detectar la hCG en la circulación, pero puede identificarse en el líquido cefalorraquídeo.⁴⁸¹ En los tumores de células germinales mixtas se encuentra habitualmente hCG en la sangre además de en el líquido cefalorraquídeo. Una concentración extremadamente alta de hCG en un tumor del SNC indica coriocarcinoma intracranial primario o tumor de células germinales con un alto riesgo de hemorragia tumoral durante la biopsia; la extirpación quirúrgica o reducción de tamaño podría ser el abordaje quirúrgico inicial, en vez de la biopsia diagnóstica.⁸⁰⁹

Los tumores de células germinales mixtos y especialmente los germinomas puros son radiosensibles, y si la edad ósea es inferior a 11 años, la precocidad sexual puede revertir, apareciendo posteriormente en la pubertad normal. Se ha descrito supervivencia a largo plazo en el 88% de los pacientes con tumores de células germinales del SNC tras el tratamiento adecuado. No obstante, en ocasiones se encuentran tumores de células germinales testiculares años después del tratamiento eficaz de tumores de células germinales del SNC, de modo que siempre está indicada la vigilancia a largo plazo.⁶⁰⁶

Los quistes pineales son una causa infrecuente de PPC.⁸¹⁰ Todos los adenomas hipofisarios, incluidos los que secretan gonadotropinas, son absolutamente excepcionales en los niños. Un adenoma hipofisario secretor de LH (LH sérica basal de 900 UI/l sin aumento tras la GnRH) y un adenoma hipofisario secretor de prolactina (215 µg/l) causaron precocidad sexual en dos niños con concentraciones séricas de testosterona de 7 nmol/l (200 ng/dl).⁸¹¹ Los valores prepuberales volvieron después la extirpación de estos adenomas cromóforos con extensión supraselar.

Secreción de andrógenos precoz causada por las glándulas suprarrenales

Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante. La HSC virilizante causada por un defecto en la 21-hidroxilación (déficit de CYP21) provoca concentraciones elevadas de andrógenos y masculinización, y es una causa frecuente de PSIG en niños.⁸¹² En torno al 75% de los pacientes con déficit de CYP21 tiene pérdida de sal resultante de una secreción de aldosterona alterada, así como concentraciones séricas bajas de sodio y altas de potasio. El aumento de las concentraciones plasmáticas de 17-hidroxiprogesterona, de los 17-cetoesteroides y pregnantriol en orina y la edad ósea adelantada y el crecimiento rápido son característicos. El reciente descubrimiento de las vías esteroidógenas alternativas de producción de andrógenos virilizantes en este trastorno, la vía de la puerta trasera, resulta prometedor de cara a nuevos métodos de evaluación de los regímenes terapéuticos óptimos.^{813,814}

El tratamiento con glucocorticoides suprime la secreción de andrógenos anómala y detiene la virilización; el tratamiento con mineralocorticoides, en caso necesario, corrige el desequilibrio electrolítico. En el déficit de 11β-hidroxilasa (déficit de CYP11B1) se produce HSC virilizante acompañada de hipertensión; la virilización progresiva se detiene y la presión arterial desciende a las cifras normales con el tratamiento a base de glucocorticoides. Todas las formas de HSC se heredan como rasgos autosómicos recesivos. La HSC virilizante no tratada causa amenorrea anovulatoria en las mujeres y oligospermia en los hombres: ambas son reversibles con tratamiento. La demora en el tratamiento de una HSC virilizante puede poner de manifiesto una PPC dependiente de GnRH (PPC secundaria) como consecuencia de la maduración somática e hipotalámica adelantada resultante de la exposición prolongada a los andrógenos suprarrenales. Durante los años puberales el tratamiento de la HSC se complica aún más,

porque la secreción de andrógenos aumenta normalmente y la mayor eliminación de los glucocorticoides en la pubertad de las niñas puede variar las dosis necesarias.

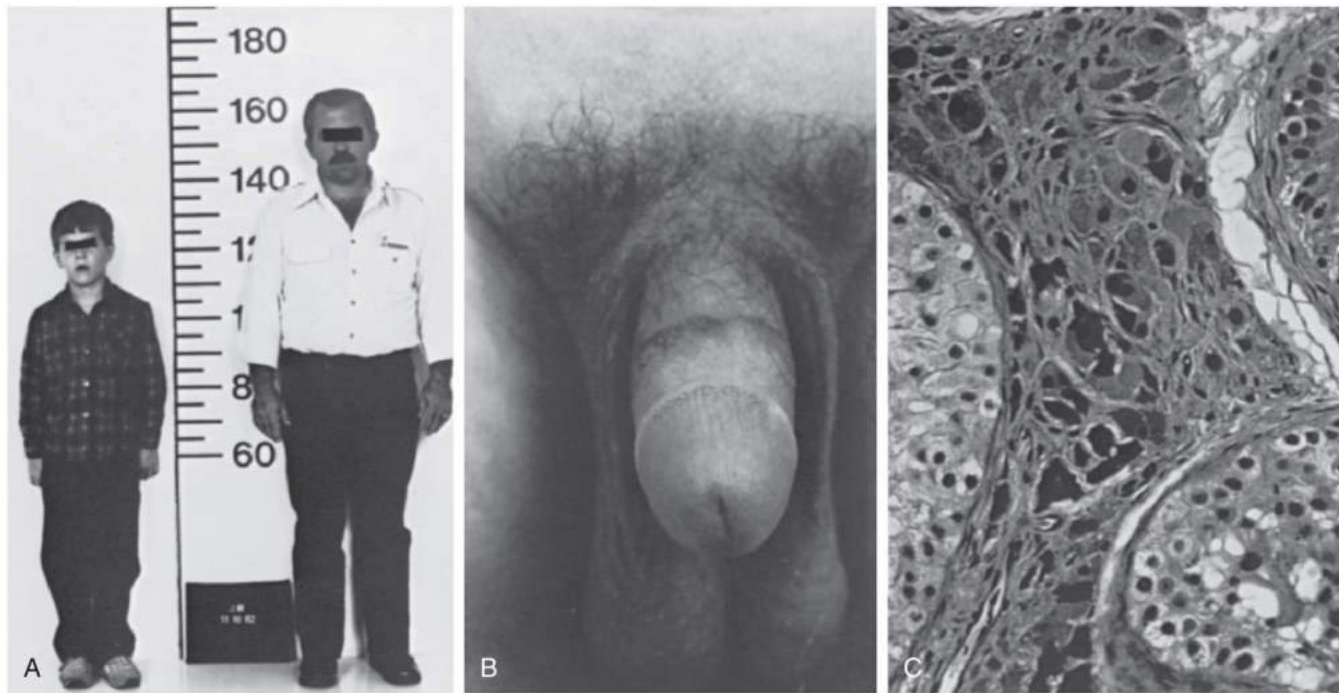
Se encuentran restos suprarrenales o tejido suprarrenal heterotópico en los testículos en más del 90% de los niños con HSC. Pueden aumentar de tamaño (a veces hasta ser masivo) y parecer un tumor de células intersticiales uni- o bilateral. Se creía que el tamaño de estos tejidos remanentes suprarrenales testiculares (TRST) estaba relacionado con un mal control de la HSC durante la infancia y adolescencia, pero los datos científicos recientes no muestran correlación entre control bioquímico o concentración plasmática de ACTH y patrones de crecimiento, lo que suscita la posibilidad de que otros mecanismos de control, originados quizás en la vida fetal, sean los determinantes del tamaño de estos tumores.⁸¹⁵ La RM y la ecografía, incluidos los exámenes del flujo con Doppler de los testículos, son útiles para definir la extensión y naturaleza de las masas testiculares. Estos tumores pueden reducir significativamente la fertilidad, pero el tratamiento quirúrgico, como la enucleación del tumor o los tumores, ha resultado útil para impedir que el testículo siga sufriendo y mejorar el potencial de fertilidad en algunos estudios, aunque no en todos.

Al igual que en la mayoría de las enfermedades crónicas de inicio en la infancia, la transición de la atención a la medicina de adultos al final de la adolescencia es esencial. Se ha planteado que los centros de tratamiento global constituyen la mejor forma de proporcionar asistencia a niños y adultos con HSC.⁸¹⁶

Tumor suprarrenal virilizante. Los carcinomas o adenomas suprarrenales virilizantes secretan grandes cantidades de DHEA y DHEAS y, en ocasiones, también testosterona. Los glucocorticoides no suprimen la secreción aumentada de andrógenos suprarrenales hasta situarla en el intervalo normal para la edad en los carcinomas, como sí hacen en la HSC. El síndrome de Cushing resultante de un carcinoma suprarrenal es una causa de ISP y de crecimiento insuficiente en niños. Rara vez, un adenoma suprarrenal produce al mismo tiempo testosterona y aldosterona, causantes de precocidad sexual e hipertensión con hipopotasemia.

Mutaciones del gen NROB1(DAX1). Dos casos de mutaciones con desplazamiento del marco de lectura de *NROB1* presentaron insuficiencia suprarrenal y PSIG suprimibles mediante un tratamiento con glucocorticoides y no con agonistas de la GnRH. Las concentraciones de ACTH extraordinariamente elevadas, posiblemente actuando a través del receptor de melanocortina 1 humano presente en las células de Leydig humanas, podría haber sido la causa subyacente de la mayor esteroidogénesis y secreción de testosterona que fueron revertidas por los glucocorticoides del tratamiento. Como el *NROB1* inhibe la transactivación de SF1, un regulador de los genes esteroidógenos, la pérdida de inhibición de la actividad de transcripción de SF1 por el *NROB1* también podría estar implicada.^{817,818}

Tumor de células de Leydig. Los tumores testiculares son infrecuentes en la infancia; representan un 1-2% de todos los tumores sólidos pediátricos, y los tumores de células de Leydig solo suman el 1,5% de estos.⁸¹⁹ Los tumores de células de Leydig productores de andrógenos casi nunca son malignos y su crecimiento es lento, pero deben tratarse o la fusión de las epífisis limitará la talla y la pubertad precoz, lo que afectará al desarrollo social. Derivan del mesénquima primordial, se clasifican como tumores de células intersticiales y aparecen con más frecuencia alrededor de los 4-5 años de edad. En los niños con esta neoplasia suele producirse un aumento de tamaño unilateral (a menudo nodular) del testículo, aunque el 5-10% de los casos son bilaterales; por el contrario, en niños con HSC o un tumor suprarrenal virilizante ambos testículos tienen habitualmente el mismo tamaño (pequeño) para la edad cronológica.⁸²⁰ Aunque se detectaron mutaciones activadoras del receptor de LH en varios niños con adenomas de células de Leydig esporádicos,⁷⁷⁹ en otros no se encuentran mutaciones conocidas. En lesiones testiculares benignas se ha desarrollado una tendencia hacia intervenciones quirúrgicas que conserven el testículo o hacia observación radiológica, en lugar de orquiectomía.⁸²¹



• **Figura 26.62 A.** Niño de 5,5 años y su padre, de 28 años, con testotoxicosis familiar. El niño mostraba signos de precocidad sexual a los 3 años de edad. Medía 130,6 cm (+4,8 desviaciones estándar [DE]), y su edad ósea era de 12,5 años. La concentración plasmática de testosterona llegaba a 267 ng/ml; la de dihidrotestosterona, a 46 ng/dl, y la de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS), a 23 μ g/ml. Las concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del foliculo (FSH) eran bajas, y ninguna de ellas aumentó con el tratamiento. No se demostró secreción pulsátil de LH. El tratamiento con deslorelina, un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), no tuvo efectos. El padre había iniciado la maduración sexual a los 3 años de edad y alcanzado una talla final de 162,6 cm al principio de la adolescencia. Su concentración plasmática de testosterona era 294 ng/dl; LH, 0,5 ng/ml (LER-960), y FSH, 0,5 ng/ml (LER-869). El padre tenía una respuesta de LH y FSH de tipo adulto a la GnRH; la concentración de LH se elevaba a 7,5 ng/ml, y la de FSH llegaba a 2 ng/ml. Habían resultado afectados al menos 28 hombres de la familia a lo largo de nueve generaciones. Para convertir los valores de dihidrotestosterona en nanomoles por litro se multiplica por 0,03467. Para consultar otras conversiones a unidades del SI véanse las figuras 26.19 y 26.20. **B.** Genitales externos del niño de 5,5 años. El pene medía 12 \times 2,8 cm, el testículo derecho, 4 \times 2 cm, y el izquierdo, 3,5 \times 2,5 cm. **C.** El testículo del niño mostró maduración de las células de Leydig sin cristaloides de Reinke y espermatogénia (tinción tricrómica de Mallory).

Maduración prematura familiar de las células de Leydig y germinales independiente de gonadotropinas hipofisarias: testotoxicosis familiar o esporádica.^{331,779,822,823,997} La maduración prematura familiar de las células de Leydig y germinales, o testotoxicosis,^{822,824,825} provoca que los niños desarrollen caracteres sexuales secundarios con aumento de tamaño del pene, que puede estar presente al nacer, y agrandamiento bilateral de los testículos hasta el tamaño correspondiente al inicio o etapa intermedia de la pubertad, aunque los testículos suelen ser más pequeños de lo esperado en relación con el crecimiento del pene y la maduración puberal (fig. 26.62). Se produce una maduración prematura de las células de Leydig y Sertoli, así como espermatogénia. Puede aparecer hiperplasia de las células de Leydig; en los niños afectados, estas células producen inhibina B dimérica además de testosterona, y al igual que las espermatogonias, resultan positivas en la tinción para los segmentos α y β_B de la inhibina. La velocidad del crecimiento lineal es elevada, la maduración esquelética está adelantada, y hay un desarrollo muscular prominente. La presencia de concentraciones de gonadotropinas basales y estimuladas con GnRH correspondientes a la etapa prepuberal, la ausencia de un patrón puberal de LH pulsátil (medida por técnicas inmunológicas o bioanálisis) y las concentraciones y eliminación de testosterona normales para la pubertad o etapa adulta son características (tabla 26.37). El inicio de la adrenarquia y su marcador bioquímico, el DHEAS sérico, se correlacionan con la edad ósea en vez de con la cronológica.

El tratamiento con un agonista de la GnRH no suprime la función testicular ni la maduración en la fase inicial.⁸²² Al final de la infancia o principio de la adolescencia se alcanza la fertilidad y es demostrable un patrón adulto de secreción de LH y respuesta de LH a la GnRH,⁸²⁵ sobre el trasfondo de la testotoxicosis puede superponerse una PPC secundaria dependiente de GnRH. En algunos adultos la alteración de la espermatogénia se asocia con concentraciones plasmáticas de FSH elevadas. La testotoxicosis puede ser esporádica, probablemente como consecuencia de una mutación de línea germinal o incluso poscigótica, pero habitualmente se hereda como rasgo autosómico dominante limitado por el sexo. Se ha descrito una familia con nueve generaciones de hombres afectados; las mujeres, portadoras obligatorias del rasgo, no resultaron afectadas porque la activación constitucional del receptor de LH en el ovario no causa efectos adversos.⁸²⁶

Las mutaciones activadoras heterocigóticas del LH-CGR heterotrimérico acoplado a la proteína G_s que traduce en concierto la señal de LH/hCG al efector principal, la adenilato ciclasa, son la causa de la testotoxicosis⁸²⁷ (fig. 26.63). El receptor de LH clonado de humanos es una glucoproteína de 80 a 90 kDa que pertenece a una subfamilia de los receptores acoplados a la proteína G con siete dominios transmembrana. El gen se localiza en el cromosoma 2p21 (igual que el receptor de FSH), ocupa al menos 70 kilobases y contiene 11 exones separados por 10 intrones. El gran dominio extracelular glucosilado N-terminal de unión a la hormona del LH-CGR de 701 aminoácidos

TABLA 26.37 Testotoxicosis: características clínicas y de laboratorio

Herencia autosómica dominante limitada por el sexo; mutación activadora en el gen que codifica el receptor de LH
 Inicio temprano de precocidad sexual en los niños, con aumento de tamaño testicular bilateral
 Respuesta de LH biológica e inmunitaria prepuberal a la GnRH; patrón secretor de pulsos de LH prepuberal
 Concentración de testosterona plasmática en el intervalo puberal
 Maduración prematura de las células de Leydig y túbulos seminíferos
 Sin anomalías del SNC, suprarrenales ni testiculares demostrables mediante pruebas radiográficas ni hormonales
 Ausencia de supresión de la testosterona plasmática o de los signos físicos de pubertad con agonistas de la GnRH

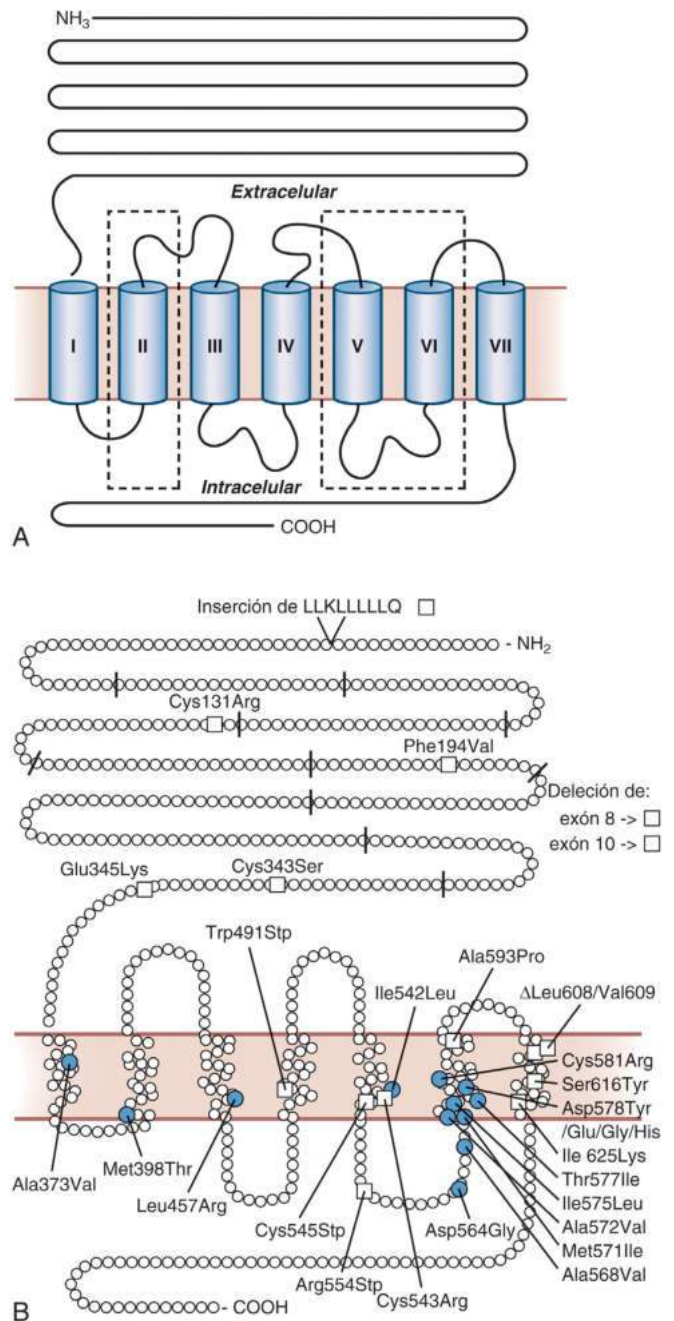
GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante; SNC, sistema nervioso central.

está codificado por los exones del 1 al 10. Un solo exón, el enorme exón 11, codifica todo el dominio transmembrana ligado a la proteína G con sus siete fragmentos de hélices α conectados por bucles extracelulares e intracelulares alternantes, el dominio intracelular y las tres regiones no traducidas, prácticamente dos terceras partes del receptor.⁸²⁸

Se han descrito 14 mutaciones de sentido erróneo heterocigóticas activadoras constitutivas en más de 60 pacientes⁸²⁷ (v. fig. 26.63). De estas, nueve se encontraban entre los residuos de aminoácidos 542 y 581, lo que sugiere a un punto caliente de mutaciones. Parece haber un repertorio limitado de mutaciones en los niños estadounidenses, compatible con un efecto de fundador. Los grupos familiares europeos son más variados. Un modelo del dominio transmembrana del receptor aporta nuevas indicaciones de los efectos estructurales y funcionales de estas mutaciones activadoras.⁸²⁹ Las células cultivadas y transfectadas con estas mutaciones mostraban una mayor producción basal de AMPc en ausencia de agonista, observaciones concordantes con una mutación activadora constitutiva.⁸²³ Se han considerado varias posibilidades para los cambios de conformación del receptor de LH que conducen a su activación constitutiva. Las mutaciones inactivadoras del LH-CGR y sus consecuencias clínicas fueron expuestas en apartados anteriores del capítulo.

Aunque los niños afectados no responden a la administración crónica de un agonista de la GnRH con supresión de la secreción de testosterona, se ha descrito reducción de la secreción de testosterona, velocidad de la talla y tasa de maduración ósea, así como de las conductas hiperactivas y agresivas con el acetato de medroxiprogesterona oral⁸²² (tabla 26.38).

El ketoconazol, un derivado imidazólico activo por vía oral, suprime la biosíntesis gonadal y suprarrenal al inhibir la enzima CYP17, que regula la 17-hidroxilación y la escisión (17,20-liasa) de la 17 α -hidroxipregnenolona (Δ^5 -17P) en DHEA (v. «Naturaleza y regulación de los andrógenos suprarrenales»). En la dosis usada para el tratamiento de la testotoxicosis (una dosis mediana de 16,2 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 700 mg/día),⁸³⁰ el fármaco produce un ligero descenso transitorio de la secreción de cortisol e interfiere en la unión de la testosterona a la SHBG. A menudo se produce PPC secundaria cuando la edad ósea se adelanta o ya ha alcanzado el intervalo puberal (por lo general > 11,5 años), momento en que es apropiado añadir un agonista de la GnRH.⁸²⁷ El ketoconazol puede causar daño hepático, que suele ser leve y reversible, pero en unos pocos casos la hepatotoxicidad es grave. Se describió nefropatía reversible, exantema y neumonía intersticial en un paciente que sí toleró dosis más bajas, lo que indica un efecto dependiente de la dosis. A pesar de todo, cinco pacientes tratados con ketoconazol no tuvieron efectos secundarios aparte de una ligera elevación transitoria de las enzimas hepáticas; la pubertad



• **Figura 26.63 A.** Receptor de hormona luteinizante humana/gonadotropina coriónica humana (hLH/hCG), acoplado a la proteína G_s, serpenteante y de siete dominios transmembrana, con su gran dominio extracelular y el intracelular. Los siete dominios transmembrana helicoidales están marcados por números romanos. **B.** Se muestran las mutaciones de la proteína del receptor de LH en la representación esquemática de esta proteína y la localización de las mutaciones inactivadoras (cuadros blancos) e activadoras (círculos azules) en el receptor de LH humana. Obsérvense la agrupación de mutaciones en la hélice transmembrana VI y el tercer bucle citoplásmico. La mutación Asx578Gly es la mutación activadora más frecuente. Las líneas cortas que atraviesan la cadena de aminoácidos separan los 11 exones. (**A**, redibujado a partir de Yano K, Kohn LD, Saji M, et al. A case of male limited precocious puberty caused by a point mutation in the second transmembrane domain of the luteinizing hormone choriogonadotropin receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;220:1036–1042; **B**, tomado de Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors. *Endocr Rev.* 2000;21:551–583.)

TABLA 26.38 Tratamiento farmacológico de la precocidad sexual

Trastorno	Tratamiento	Acción y fundamento
Dependientes de la GnRH		
Pubertad precoz central o auténtica	Agonistas de la GnRH	Desensibilización de los gonadótropos; bloquean la acción de la GnRH endógena
Independientes de la GnRH		
Precocidad sexual incompleta		
Niñas		
Quistes ováricos autónomos	Acetato de medroxiprogesterona	Inhibición de la esteroidogénesis ovárica; regresión de los quistes (inhibición de la liberación de FSH)
Síndrome de McCune-Albright	Acetato de medroxiprogesterona ^a	Inhibición de la esteroidogénesis ovárica; regresión de los quistes (inhibición de la liberación de FSH)
	Inhibidor de la aromatasa de tercera generación (p. ej., letrozol)	Inhibición de la P450 aromatasa; bloquea la síntesis de estrógenos
Niños		
Testotoxicosis familiar	Ketoconazol ^a	Inhibición de CYP17 (principalmente de la actividad 17,20-liasa)
	Flutamida o bicalutamida y letrozol o anastrozol	Antiandrógenos Inhibición de la aromatasa; bloquean la síntesis de estrógenos
	Acetato de medroxiprogesterona ^a	Inhibición de la esteroidogénesis testicular

^aSi se desarrolla una pubertad precoz auténtica se añade un agonista de LHRH.

CYP17, citocromo P450 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa; FSH, hormona estimulante del folículo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante.

Modificado de Grumbach MM, Kaplan SL. Recent advances in the diagnosis and management of sexual precocity. *Acta Paediatr Jpn.* 1988;30:S155-S175.

auténtica se inició a una edad apropiada y lograron una talla adulta casi idéntica a la talla diana (un incremento medio de 8 cm respecto a la talla predicha inicialmente), todo ello indicativo del gran beneficio de este tratamiento en este trastorno.^{830,831}

La espirolactona, antiandrógeno y antiminerlocorticoide, combinada con testolactona, un inhibidor de la aromatasa (CYP19), la enzima clave en la conversión de los andrógenos en estrógenos, también se usa para tratar la testotoxicosis.⁸³² La adición de un agonista de la GnRH es un paso útil para suprimir la secreción de gonadotropinas hipofisarias y la PPC secundaria que puede desarrollarse posteriormente.⁸²⁹ Los antiandrógenos no esteroideos más potentes (p. ej., flutamida, nilutamida) y los inhibidores de la aromatasa (p. ej., letrozol) inhiben la tasa de maduración esquelética y el crecimiento lineal al suprimir la síntesis de estradiol, potencialmente con mayor eficacia terapéutica.^{159,160} Se ha propuesto la combinación de bicalutamida y anastrozol como otra estrategia.⁸³³ Un informe de seguimiento a 20 años de estos tratamientos puso de relieve su eficacia con escasos efectos adversos. La tabla 26.38 recoge los distintos compuestos usados en el tratamiento de la testotoxicosis.

El estudio de un niño con testotoxicosis no tratado (PSIG) mostró el patrón esperado de crecimiento rápido y fin precoz, y la talla adulta de 174 cm estaba dentro del intervalo de la talla diana (171,5-188,5 cm), lo que indica la gran importancia de las estrategias individualizadas en los niños afectados cuando se plantea el tratamiento para maximizar la talla.⁸³²

El seguimiento de niños con testotoxicosis revela un mayor riesgo de seminoma en la etapa adulta y de adenoma de las células de Leydig al final de la infancia.^{779,834} Un niño con testotoxicosis desarrolló hiperplasia nodular de las células de Leydig a los 10 años de edad.⁸³⁵ Estos casos respaldan una relación entre mutaciones activadoras del gen que codifica el receptor de LH y tumores de las células de Leydig.⁸³⁶

Precocidad sexual independiente de gonadotropinas y pseudohipoparatiroidismo de tipo Ia. Una mutación de G_s α puede activar o inactivar cons-

titutivamente la adenilato ciclasa.⁸³⁷ Dos niños que se presentaron en la lactancia con pseudohipoparatiroidismo clásico de tipo Ia (SHPIa), trastorno caracterizado por resistencia a las hormonas cuya acción está mediada por el AMPc, desarrollaron signos de precocidad sexual con las características hormonales de la testotoxicosis (es decir, precocidad sexual independiente de gonadotropinas) en torno a los 24 meses de edad. Aunque el residuo de alanina está conservado habitualmente por lo general en todas las proteínas G heterotriméricas, ambos pacientes tenían una mutación Ala366Ser única en un alelo del gen de G_s α . El SHPIa está causado por una gran variedad de mutaciones inactivadoras de G_s α que provocan una reducción de aproximadamente el 50% de la actividad de G_s α en análisis funcionales.

La paradoja de que una mutación de G_s α cause tanto inactivación con SHP como activación constitutiva con testotoxicosis se resolvió con la demostración *in vitro* de que, a diferencia de otras mutaciones activadoras de G_s α , que constan de mutaciones que inhiben su actividad GTPasa intrínseca y reducen la tasa de hidrólisis de GTP a GDP, la mutación de estos dos niños causaba una disociación acelerada de GDP a 33 °C en células de Leydig transfectadas, pero se degradaba rápidamente a 37 °C en una línea celular de linfoma⁸³⁸ y a 33 y 37 °C en fibroblastos cutáneos transfectados con la mutación. Estas observaciones explican las consecuencias clínicas de la mayor actividad de G_s α en los testículos, cuya temperatura es 3-5 °C menor que la del resto del organismo, y la especificidad tisular y dependencia térmica de la mutación. La madre de uno de los pacientes parecía ser un mosaico para la mutación de G_s α ; en el otro niño era probable una mutación de línea germinal.

Niñas

La PSIG en las niñas (v. tabla 26.26) está causada por la secreción autónoma de estrógenos por parte de un quiste o tumor ovárico, o una neoplasia suprarrenal o por la exposición involuntaria a estrógenos. En una serie de 129 pacientes se puso de relieve que la prevalencia de la pubertad precoz no dependiente de la gonadotropina se situaba en 14 de

QUISTE FOLICULAR DE OVARIO (Pac. G. B.)



EDAD DE INICIO: 2 AÑOS 10 MESES

EF A LOS 4 AÑOS 10 MESES DE EDAD
TALLA: 122,8 cm (+ 3,2 DE)
MAMAS: III, VP: 2

LAB: LRF: LH: 0,4-0,7 ng/ml, FSH: 0,4-0,8 ng/ml
E₂: 180 pg/ml
EO: 6 AÑOS, EC: 4 AÑOS 10 MESES

Tto.: 5 AÑOS 3 MESES: EXTIRPACIÓN DE QUISTE OVÁRICO
LÍQUIDO DEL QUISTE: 25.000 pg/ml de E₁
> 34.000 pg/ml de E₂

MPA: DE LOS 5 AÑOS 5 MESES A LOS 9 AÑOS
LRF: RESPUESTA PREPUBERAL DE LH
E₂: < 10 pg/ml
REMISIÓN SIN PROGRESIÓN DE LOS SIGNOS DE PUBERTAD

6 AÑOS 11 MESES CON MPA

• **Figura 26.64** Niña de 4 años y 10 meses con quistes foliculares recidivantes «autónomos» del ovario. Para consultar la conversión a unidades del SI véase la [figura 26.19](#). E₂, estradiol; EC, edad cronológica; EF, exploración física; EO, edad ósea; FSH, hormona estimulante del foliculo; LH, hormona luteinizante; LRF, factor liberador de la hormona luteinizante; MPA, acetato de medroxiprogesterona (oral); Tto., tratamiento; VP, vello púbico. (Tomado de Kaplan SL, Grumbach MM. Pathogenesis of sexual precocity. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1990:620–660.)

cada 1.000 niños si se excluía la hiperplasia suprarrenal congénita. Las niñas resultaban afectadas cuatro veces más que los niños, debido a la prevalencia de quistes ováricos, seguidos por el síndrome de McCune-Albright en niñas.⁸³⁷ Las niñas con teratomas o teratocarcinomas (o tumores de células germinales del SNC) secretores de hCG han presentado precocidad sexual causada por la secreción concomitante de estrógenos del tumor, no por efectos de la hCG exclusivamente; estas niñas también pueden tener galactorrea, especialmente si se secreta además somatomatotropina coriónica (hCS o hPL).

Quistes foliculares ováricos autónomos. La masa ovárica secretora de estrógenos y causa ovárica más frecuente de precocidad sexual es el quiste folicular.⁸³⁸ Los folículos antrales de hasta unos 8 mm de diámetro son frecuentes en los ovarios de niñas prepuberales normales y pueden observarse en fetos en el tercer trimestre y recién nacidas.⁸³⁹ Aparecen e involucionan espontáneamente. Es posible que los quistes foliculares más grandes se descubran por la presencia de una masa abdominal o dolor abdominal, especialmente con la torsión, o bien como hallazgo inesperado en una ecografía pélvica realizada por otros motivos. En ocasiones, los folículos antrales secretan estrógenos y pueden formar grandes masas, y los quistes foliculares recidivan y causan repetidamente signos de precocidad sexual y hemorragias vaginales no cíclicas. En la telarquía prematura, PPC y precocidad sexual transitoria o incompleta aparecen folículos antrales o quistes aumentados de tamaño. En algunas pacientes con quistes foliculares ováricos, la precocidad sexual transitoria o recidivante es independiente de GnRH ([fig. 26.64](#)). La concentración de estradiol fluctúa, y por lo general se correlaciona con los cambios en el tamaño del quiste o los quistes foliculares cuando se controla mediante ecografía pélvica, y puede aumentar hasta las cifras encontradas en los tumores de células de la granulosa, aunque los valores también están a veces en el intervalo puberal.

Estas pacientes no tienen un aumento de los marcadores plasmáticos de tumores de células de la granulosa como inhibina o AMH.⁸⁴⁰ La concentración de LH está suprimida, no hay patrón puberal de secreción pulsátil de LH, y el aumento de LH inducido por GnRH es prepuberal. No se han descrito mutaciones activadoras constitutivas del receptor de FSH en mujeres, pero se detectó una mutación heterocigótica, Asp567Gly, en el tercer bucle intracelular del receptor de FSH en un hombre sometido a hipofisectomía que, a pesar del déficit de gonadotropinas, era fértil y tenía testículos de tamaño normal.⁸²⁷ Concordantemente, merece la pena estudiar la posibilidad de que algunas niñas con quistes ováricos de repetición alberguen una mutación activadora del receptor de FSH. El síndrome de McCune-Albright puede provocar quistes ováricos recidivantes incluso con la ausencia inicial aparente de las demás características de este trastorno debido a mutaciones somáticas activadoras del gen que codifica la subunidad α de la proteína heterotrimérica G_s. La luteinización de los quistes foliculares podría estar relacionada con elevaciones discretas y aumento de los pulsos de FSH plasmática. Los quistes ováricos y la precocidad sexual se han asociado con el síndrome del cromosoma X frágil en las niñas.⁸⁴¹

En lactantes prematuras nacidas antes de las 30 semanas de gestación aparecen quistes ováricos secretores de estradiol; se asocian con edema de los labios mayores y, en algunos casos, de la pared abdominal inferior.⁸⁴² La respuesta de LH y FSH a la GnRH en estas pacientes indica dependencia de GnRH, y el tratamiento con medroxiprogesterona se asocia con regresión de los quistes. Se ha descrito un caso de edema masivo del ovario asociado con quistes ováricos en una lactante de 6 meses con desarrollo mamario y del vello púbico.⁸⁴³

Los agonistas de la GnRH son útiles en el tratamiento de los quistes foliculares ováricos asociados con PPC (PSIG) pero no de los llamados quistes autónomos. No obstante, los quistes foliculares ováricos funcio-

nantes autónomamente, ya sean recidivantes o en un episodio aislado, suelen responder al tratamiento con acetato de medroxiprogesterona (o acetato de ciproterona fuera de EE. UU.), oral, que parece prevenir las recidivas, acelerar la involución del quiste folicular,⁸⁴³ y reducir el riesgo de torsión. El uso de un inhibidor potente de la aromatasas como el letrozol para reducir la secreción de estradiol es otra estrategia terapéutica posible, y se ha usado con éxito en niñas sin manifestaciones del síndrome de McCune-Albright aparte de los quistes ováricos autónomos.^{844,845} Casi nunca está indicada la cirugía; los quistes grandes o persistentes pueden reducirse por punción en la laparoscopia y vigilar fácilmente el tamaño del quiste con ecografía pélvica.

Aunque es una causa infrecuente de tumores ováricos, un adenoma hipofisario secretor de FSH y TSH produjo quistes extraordinariamente grandes en los ovarios de una niña de 9 años, pero se descubrió solo después de que los valores menopáusicos de la FSH condujeran al diagnóstico del tumor a los 19 años.⁸⁴⁶

Tumores ováricos. Los tumores de ovario son los tumores genitourinarios más frecuentes en las niñas,^{847,848} y representan cerca del 1% de todos los tumores en las menores de 17 años, pero son infrecuentes en el período prepuberal. La mayoría son benignos según una buena parte de los trabajos,⁸⁴⁹ pero un centro de referencia puede encontrar una mayoría de tumores malignos.⁸⁵⁰ La mayor parte de los tumores ováricos nacen de células germinales o de células del estroma-cordones sexuales en la infancia, y menos del 20% tiene un origen epitelial, mientras que en las adultas la mayoría son epiteliales.⁸⁵¹ El diagnóstico de la mayoría de los tumores infantiles de ovario permite su curación, a diferencia del cáncer de ovario de las mujeres adultas. Una gran parte de estas niñas debutan con dolor o una masa abdominal. Los tumores menores de 5 cm al diagnóstico son con más probabilidad no neoplásicos, y los mayores de 10 cm, neoplásicos.^{838,852} Los tumores ováricos malignos evaluados por ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética son, en su mayoría, sólidos o heterogéneos, y de mayor tamaño que los tumores benignos.⁸⁵³ El uso eficaz de los marcadores tumorales para el diagnóstico varía según la causa. Por ejemplo, en una serie, los teratomas quísticos resultaban en un aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) y de la velocidad de sedimentación globular; los teratomas inmaduros producían concentraciones elevadas de LDH, α -fetoproteína y antígeno del cáncer 125 (CA125); y los tumores de células de la granulosa cursaban con cifras altas de esteroides sexuales (estradiol, testosterona⁸⁵⁰ o ambos).⁸⁵⁴

Los tumores de células de la granulosa del ovario son infrecuentes en la infancia, aunque los de células de la teca lo son aún más.⁸⁵⁵ Como la mayoría de los tumores de células de la granulosa producen estrógenos, en las niñas más pequeñas afectadas se produce precocidad isosexual incompleta. Las características histológicas distintivas de los tumores de células de la granulosa en lactantes son: arquitectura nodular, formación de folículos, líquido intersticial e intrafolicular abundante rico en mucopolisacáridos ácidos, microquistes irregulares, necrosis de células individuales y actividad mitótica alta (media, 11 imágenes de mitosis por 10 campos de gran aumento). El tamaño puede oscilar entre 2,5 y 25 cm, con un diámetro medio de 12 cm. El líquido mucinoso intersticial consiste predominantemente en ácido hialurónico. El pronóstico es bueno, la tasa de mortalidad llega aproximadamente al 3%, pero la demora del tratamiento provoca complicaciones sustanciales. En una serie, las niñas que debutaron con ISP y fueron diagnosticadas correctamente no tenían diseminación intraabdominal y su enfermedad se encontraba en un estadio IA de la Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), mientras que las que debutaron con síntomas abdominales agudos tenían una prevalencia de diseminación intraabdominal del 50% y dos recidivas después de la cirugía. Cuando el diagnóstico se realizaba después del comienzo de

la pubertad normal, algunas niñas presentaron virilización o síntomas abdominales; el 80% tuvo diseminación intraabdominal, y el 30%, recidiva con un estadio IIC de la FIGO.

Cerca del 80% de los tumores de células de la granulosa pueden palparse con la exploración bimanual, mientras que menos del 5% son bilaterales o clínicamente malignos. La concentración de estradiol plasmático puede aumentar hasta cifras altas, y la FSH y LH séricas suelen estar suprimidas. Inhibina y AMH son marcadores tumorales sensibles y se usan para evaluar la presencia de metástasis, especialmente si están elevadas al diagnóstico;⁸⁵⁶ una concentración de estradiol alta en una paciente menor de 9 años de edad o un aumento anómalo de la concentración plasmática de AMH o inhibina a cualquier edad indica recidiva o metástasis. Las niñas afectadas por enfermedad en fase I pueden recibir tratamiento quirúrgico en solitario, si bien en un grado más avanzado se requerirá quimioterapia.⁸⁵⁷

En ocasiones, los gonadoblastomas de restos gonadales, tumores lipoides infrecuentes y carcinomas de ovario secretan estrógenos, andrógenos o ambos. Incluso con la resección eficaz de una neoplasia secretora de esteroides gonadales la niña está en riesgo de sufrir PPC secundaria en el futuro. Los tumores gonadales compuestos de una mezcla de células germinales y células de los cordones sexuales son distintos del gonadoblastoma. Pueden ser benignos o malignos, y los tumores de células de Sertoli-Leydig han sido descritos como los más agresivos.⁸⁵⁸ La α -fetoproteína y otros marcadores tumorales ayudan al diagnóstico. Sin embargo, se encontró un disgerminoma ovárico de 558 g en una niña de 7 años con pubertad precoz y sin elevación de marcadores tumorales séricos.⁸⁵⁹

Síndrome de Peutz-Jeghers. El síndrome de Peutz-Jeghers, de herencia autosómica dominante, se debe por lo general a mutaciones del gen localizado en 9p13.3 que codifica una proteína cinasa de serina/treonina, STK11, causantes de insuficiencia haploide de este gen supresor de tumores recién descubierto.^{88,860} Esta enfermedad se caracteriza por pigmentación mucocutánea de los labios, la mucosa bucal y los dedos de las manos y de los pies; poliposis hamartomatosa gastrointestinal; y una predisposición a las neoplasias malignas.

Se asocia con un tumor de los cordones sexuales infrecuente y distintivo con túbulo anular en niños y niñas. La secreción de estrógenos por parte del tumor puede provocar feminización en las niñas y precocidad sexual incompleta en los niños. Con menos frecuencia se han encontrado tumores de las células de Sertoli-Leydig feminizantes en pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers. Los escasos tumores de células de Sertoli calcificantes de células grandes de los testículos debutan con ginecomastia en los niños y se encuentran en el síndrome de Peutz-Jeghers y el complejo de Carney: este último está causado con más frecuencia por mutaciones de *PRKARIA*, el gen que codifica la subunidad reguladora de tipo 1 de la proteína cinasa A.

Los tumores de células estromales-cordones sexuales derivan del epitelio celómico o células mesenquimatosas de las gónadas embrionarias y están compuestos por células de la granulosa, teca, Leydig y Sertoli. La secreción de estrógenos de estos tumores puede causar ISP en las niñas, y la secreción de andrógenos provoca en ocasiones virilización. Se produce inhibina A y B y activina, así como AMH: todas ellas sirven de marcadores tumorales útiles. Los tumores de células estromales-cordones sexuales no asociados con el síndrome de Peutz-Jeghers son malignos en el 25% de los casos; estos tumores pueden alcanzar un tamaño bastante considerable, pero los asociados al síndrome de Peutz-Jeghers suelen ser pequeños y múltiples, y contienen calcificaciones.⁸⁶¹ El exceso de estrógenos en el síndrome de Peutz-Jeghers¹⁰⁰⁸ se ha tratado con inhibidores de la aromatasas.⁴⁷⁴

Las niñas con este trastorno deben ser exploradas con intervalos regulares en busca de tumores gonadales mediante ecografía pélvica.

Hay que considerar el síndrome de Peutz-Jeghers en niños con ginecomastia no explicada, especialmente en la prepubertad.

Tumores suprarrenales. Los tumores de la corteza suprarrenal son infrecuentes en la infancia (0,6% de todos los tumores infantiles, y 0,3% de todos los tumores infantiles malignos) pero la mayoría produce hormonas esteroideas, mientras que los de los adultos no suelen hacerlo. La mediana de edad al diagnóstico es de 4 años, pero el 41% se manifiesta antes de los 2 años y un 71% antes de los 5 años. La mayor parte causa virilización o síndrome de Cushing, pero los tumores suprarrenales pueden producir estrógenos además de andrógenos y causar precocidad sexual en las niñas y ginecomastia en los niños.⁸⁶² Un adenoma suprarrenal identificado en una niña de 7 años expresaba el gen de la aromatasas, demostrativo de que el tumor podía producir estrógenos directamente⁸⁶³ hasta una cifra de 145 pg/ml, correspondiente al intervalo detectado en los carcinomas suprarrenales.

Niños y niñas

Síndrome de McCune-Albright. El síndrome de McCune-Albright^{846,1003} es aproximadamente el doble de frecuente en niñas que en niños; es esporádico y está causado por mutaciones activadoras somáticas (Cys o His en vez de Arg201) en el exón 8 del gen (*GNAS1*) que codifica la subunidad α de la proteína trimérica de unión a GTP ($G_s\alpha$) que estimula la adenilato ciclasa.^{864,865} Esto conduce a una activación constitutiva libre del ligando de la función celular en una distribución en mosaico, que da lugar a una gran variabilidad de afectación de órganos y niveles de gravedad.⁴⁷⁴ Se caracteriza por la tríada de máculas hiperpigmentadas de bordes irregulares (manchas café con leche del tipo de la costa de Maine); un trastorno óseo lentamente progresivo, la displasia fibrosa poliostótica, que puede afectar a cualquier hueso y a menudo se asocia con asimetría facial e hiperostosis de la base del cráneo; y PSIG, más frecuente en las niñas (fig. 26.65 y tabla 26.39). Tienen que estar presentes al menos dos de las características para poder plantear el diagnóstico.

La hiperfunción autónoma afecta con más frecuencia al ovario, pero otros trastornos endocrinos lo hacen en la glándula tiroidea (hiperplasia nodular con tirotoxicosis o eutiroidismo); suprarrenal (nódulos hiperplásicos múltiples con síndrome de Cushing que puede aparecer en el período neonatal e ir seguidos de insuficiencia suprarrenal),⁸⁶⁶ hipófisis (adenoma o hiperplasia mamosomatótrópica con gigantismo, acromegalia e hiperprolactinemia), y glándulas paratiroides (adenoma o hiperplasia con hiperparatiroidismo).^{867,868} Aparece raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D u osteomalacia por sobreproducción de un factor fosfatúrico, la fosfatonina, secretada por las lesiones óseas o bien por una anomalía renal intrínseca que provoca la generación excesiva de AMPc nefrógeno en el túbulo proximal y, como resultado, menor reabsorción de fosfato. Puede haber disfunción hepatocelular debido a la expresión del gen activador mutado en los hepatocitos, que causa ictericia asociada con trastornos hepatobiliares y pancreatitis. Otra manifestación extraendocrina es la cardiopatía; los pacientes, además, están en riesgo de sufrir arritmias cardíacas y muerte súbita. Esta es una enfermedad esporádica que puede ser concordante o discordante en gemelos monocigóticos.

En un estudio de niños con al menos uno de los signos del síndrome de McCune-Albright, el 24% tenía la tríada clásica, el 33%, dos signos, y el 40% solo presentaba uno de los signos clásicos. Se detectó la mutación en el 46% de las muestras de sangre de los pacientes que presentaban la tríada clásica, pero solo en el 21 y 8% de las muestras de pacientes con dos o un signo, respectivamente. Si había tejido afectado, la mutación se detectaba en más del 90% de los pacientes, independientemente del número de signos. La mutación fue identificada en el 33% de los 39 casos de pubertad precoz periférica aislada. Los pacientes con displasia fibrosa monostótica, pubertad precoz periférica aislada,



• **Figura 26.65** Niña de 7 años y 4 meses con precocidad sexual independiente de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) asociada al síndrome de McCune-Albright. Tenía desarrollo de las mamas desde la lactancia, y aumentó notablemente en torno a los 3 años de edad; 6 meses después comenzaron los episodios de hemorragia vaginal de repetición. El vello púbico se observó por primera vez a los 4-5 años. Con 5,5 años de edad, la edad ósea era de 6 años y 11 meses; la talla estaba a +1 DE (desviación estándar) por encima del valor medio para la edad. A los 6,5 años, cuando fue atendida en la University of California, San Francisco, la edad ósea se había adelantado a los 9 años, y la talla estaba en +1 DE. Las mamas llegaban al estadio 4 de Tanner, y el vello púbico, al estadio 3. Había máculas café con leche irregulares y extensas en el lado derecho de la cara, parte inferior izquierda del abdomen y muslo izquierdo, y ambas nalgas. Un examen óseo mostró afectación generalizada de los huesos largos con la típica displasia fibrosa poliostótica, el suelo de la fosa anterior del cráneo estaba esclerótico y el espacio del díplloe se había ensanchado. Había sufrido dos fracturas patológicas por quistes óseos en la parte proximal del fémur derecho. Obsérvense las deformidades óseas. Las concentraciones plasmáticas de estradiol estaban constantemente en el intervalo puberal; la respuesta de la hormona luteinizante (LH) a la GnRH era prepuberal. Los resultados de las pruebas tiroideas eran normales, incluida la respuesta de tiroxina a la administración de hormona liberadora de tiroxina, y no se detectaron anticuerpos antitiroideos. El tratamiento con acetato de medroxiprogesterona oral suprimió las menstruaciones y detuvo el desarrollo puberal pero no ralentizó la maduración esquelética. Su talla final es de 142 cm (-2,5 DE). Los ciclos menstruales son regulares.

TABLA 26.39 Manifestaciones clínicas del síndrome de McCune-Albright en 158 pacientes descritos^a

Manifestaciones	PORCENTAJE DE PACIENTES			Media de edad al diagnóstico (años) y rango	Observaciones
	Total (N = 158)	Hombres (n = 53)	Mujeres (n = 105)		
Displasia fibrosa	97	51	103	7,7 (0-52)	Poliostótica más frecuente que monostótica
Manchas café con leche	85	49	86	7,7 (0-52)	Tamaño y número de lesiones variable, borde irregular (costa de Maine)
Precocidad sexual	52	8	74	4,9 (0,3-9)	Manifestación inicial frecuente
Acromegalia/gigantismo	27	20	22	14,8 (0,2-42)	17/26 pacientes con adenoma en la RM/TC
Hiperprolactinemia	15	9	14	16,0 (0,2-42)	23/42 de pacientes acromegálicos con PRL
Hipertiroidismo	19	7	23	14,4 (0,5-37)	El bocio eutiroideo es frecuente
Hipercortisolismo	5	4	5	4,4 (0,2-17)	Todos suprarrenales primarios
Mixomas	5	3	5	34 (17-50)	Mixomas de extremidades
Osteosarcoma	2	1	2	36 (34-37)	En la zona de displasia fibrosa, no relacionado con radioterapia previa
Raquitismo/osteomalacia	3	1	3	27,3 (8-52)	Responde al fósforo más calcitriol
Anomalías cardíacas	11	8	9	(0,1-66)	Se han descrito arritmias e ICC
Anomalías hepáticas	10	6	10	1,9 (0,3-4)	La ictericia neonatal es la más frecuente

^aLa evaluación incluye datos clínicos y bioquímicos; otras manifestaciones descritas excepcionalmente son acidosis metabólica, nefrocalcinosis, retraso del desarrollo, hiperplasia de timo y bazo, y pólipos del colon.
 ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; PRL, prolactina; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.
 Modificado de Ringel MD, Schwindinger WF, Levine MA. Clinical implication of genetic defects in G proteins: the molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy. *Medicine*. 1996;75:171-184.

colestasis hepática neonatal o el síndrome de McCune-Albright clásico compartían el mismo defecto molecular.⁸¹⁸ Mientras que la mayoría de los órganos endocrinos afectados en el síndrome de McCune-Albright no se asociaban con especificidad parental,⁸⁶⁹ los adenomas hipofisarios secretores de GH expresaban transcritos de NESP55, que se expresan monoalélicamente a partir de los alelos maternos en vez del alelo paterno del exón 1A. La mutación de *GNAS1* compuesta por la sustitución Arg201His se asocia con telarquia exagerada o prematura aparente y menarquia temprana.^{870,871}

Durante la lactancia la mayoría de los pacientes tiene lesiones cutáneas pigmentadas que habitualmente aumentan de tamaño en paralelo al crecimiento corporal.⁸⁷² Las manchas café con leche de bordes irregulares no suelen atravesar la línea media, aunque pueden hacerlo; a menudo se localizan en el mismo lado que las lesiones óseas principales y tienen una distribución segmentaria.

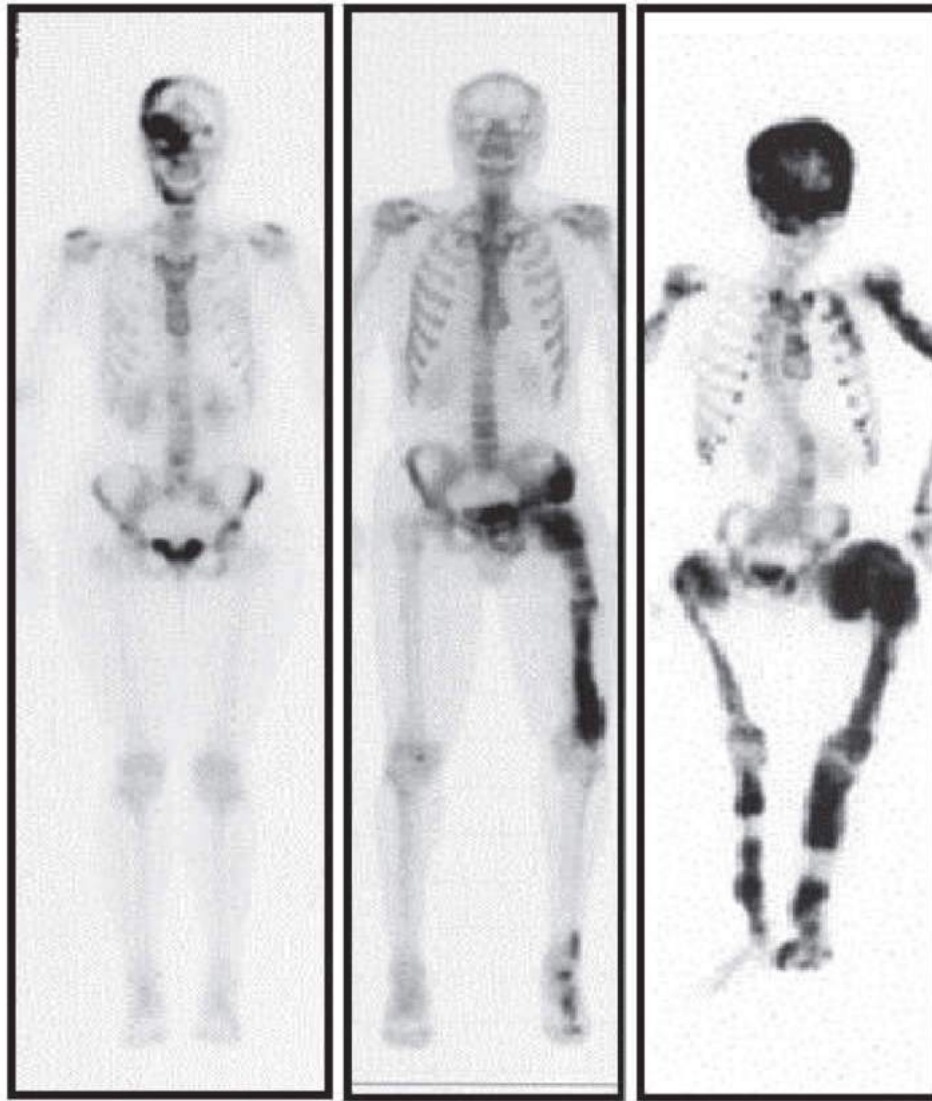
Las lesiones esqueléticas de la corteza son displásicas y están ocupadas por células fusiformes con soporte de colágeno escasamente organizado; adoptan la forma de áreas quísticas diseminadas de rarefacción en la radiografía y a menudo resultan en fracturas patológicas y deformidades progresivas (fig. 26.66). La gammagrafía ósea con tecnecio ha resultado la estrategia más sensible para detectar las lesiones óseas antes de que sean visibles en las radiografías. Las fracturas son más frecuentes entre los 6 y 10 años de edad pero disminuyen después, y se producen más en presencia de fosfatúria.⁸⁷³ En los pacientes derivados por displasia fibrosa del hueso en una o más localizaciones a menudo se encuentran manifestaciones endocrinas o dermatológicas del síndrome de McCune-Albright producidas por mutaciones de *GNAS1*, de modo que hay que permanecer muy alerta en la evaluación

de lesiones fibrosas.⁸⁷⁴ Si el cráneo está afectado puede producirse atrapamiento y compresión de los agujeros de los nervios ópticos y auditivos, que en ocasiones provocan ceguera, sordera, asimetría facial y ptosis. La asimetría de la mandíbula es otra manifestación del síndrome de McCune-Albright. El 50% de los niños afectados en una serie manifestaba anomalías óseas a los 8 años de edad.⁸⁷² Aparece un incremento de las concentraciones séricas de GH hasta en el 30% de casos, y tiene un efecto adverso sobre las deformidades craneales, según la edad de inicio; los análogos de la somatostatina suelen ser efectivos para la supresión de GH.^{875,876} Puede plantearse la radiación del área hipotalámico-hipofisaria, pero conlleva el riesgo de aparición posterior de un sarcoma. Es posible controlar rápidamente la elevación de la GH con agonistas de somatostatina de acción prolongada como el pegvisomant, que resulta útil con frecuencia pero no siempre.⁸⁷⁷

La precocidad sexual suele comenzar los 2 primeros años de vida y a menudo está anunciada por hemorragias menstruales; la causa son quistes foliculares luteinizados de funcionamiento autónomo en el ovario de las niñas (tabla 26.40).⁸⁶⁵ Los ovarios no contienen cuerpos lúteos y con frecuencia muestran un aumento de tamaño asimétrico a resultas de un gran quiste folicular solitario que característicamente aumenta de tamaño y después involucre espontáneamente, aunque vuelve a surgir (fig. 26.67).⁸⁶⁵ El estradiol sérico está elevado (a veces hasta cifras extraordinarias); por el contrario, la respuesta de LH a la GnRH es prepuberal, y el patrón puberal de pulsos nocturnos de LH está ausente al inicio y durante los primeros años. Posteriormente en la evolución de la precocidad sexual, cuando la edad ósea se aproxima a los 12 años, el generador de pulsos de GnRH pasa a estar operativo y se producen ciclos ovulatorios. Sin embargo, los



• **Figura 26.66** Lesiones óseas en el síndrome de McCune-Albright. **A.** El cráneo está notablemente engrosado, principalmente en la base, debido a displasia fibrosa. Los nervios auditivos y ópticos pueden resultar atrapados en los agujeros estrechados, pero esto no sucede en estos pacientes. **B y C.** Las distorsiones de los huesos largos pueden dar lugar a una imagen en «cayado de pastor». Obsérvense los múltiples quistes óseos.



D

• **Figura 26.66 (Cont.) D.** Gammagrafía que muestra áreas de remodelación que «se encienden» dependiendo del área afectada en cada paciente. Son ejemplos de pacientes con afectación primaria del área craneofacial o de las extremidades, o ambas, y el esqueleto axial. (Por cortesía de Michael T. Collins, MD, National Institutes of Health, Bethesda, MD, and Sandra Gorges, MD, University of California, Davis, CA.)

adultos presentan riesgo de hiperestrogenemia acíclica, infertilidad y, potencialmente, cáncer dependiente de los estrógenos, por ejemplo, cáncer de mama.⁸⁷⁸

Una niña afectada puede pasar de una pubertad independiente de GnRH a la pubertad dependiente de GnRH (v. tabla 26.40). Los agonistas de la GnRH no son eficaces para el tratamiento en el estadio independiente de la hormona. Testolactona, fadrozol y anastrozol han arrojado resultados contradictorios o ineficaces en el control de las manifestaciones en los estudios iniciales.⁴⁷⁵ Después de que un solo caso de tratamiento con tamoxifeno, un antiestrógeno, mostrara reducciones en el adelanto de la edad ósea, tasa de crecimiento, menstruaciones y desarrollo puberal, un estudio multicéntrico puso de manifiesto la utilidad de este fármaco para disminuir las hemorragias vaginales y la tasa de adelanto de la edad ósea y tasa de crecimiento en las niñas afectadas.⁸⁷⁹ No obstante, el volumen de los ovarios y del

útero seguía siendo alto. El estudio al plazo más largo reveló que el letrozol puede suprimir el avance de la edad ósea y conservar la talla adulta con gran diferencia con respecto a los controles.⁸⁸⁰

La precocidad sexual es infrecuente en los niños con síndrome de McCune-Albright;⁸⁶⁵ no obstante, la afectación testicular es tan frecuente en los niños afectados como la enfermedad ovárica en las niñas.⁸⁸¹ Los niños afectados pueden tener un aumento de tamaño asimétrico de los testículos además de signos de precocidad sexual. Los cambios histológicos y hallazgos hormonales recuerdan a los observados en la testotoxicosis: los túbulos seminíferos están aumentados de tamaño y muestran espermatogonia, y las células de Leydig pueden ser hiperplásicas, el hallazgo histológico más frecuente.^{865,881} Un niño de 3,8 años con síndrome de McCune-Albright (varias manchas café con leche en la espalda y displasia fibrosa poliostótica) tenía una mutación Arg201His detectada en el tejido óseo y testicular y la característica

TABLA 26.40 Paciente con síndrome de McCune-Albright y quistes de ovario recidivantes

Edad cronológica (años + meses)	Edad ósea (años + meses)	Talla (cm)	Signos físicos	Basales y post-LHRH (ng/ml) ^{a,b}	Estradiol plasmático (pmol/l [pg/ml])	Radiografía (huesos largos)
1 + 4	1 + 3	81,1	Manchas café con leche, M2, VP1	LH 0,6-1,3 FSH 1,9-32	40 (11)	Normal
			Hemorragia vaginal (2 meses)	DHEAS < 50 ng/ml (< 0,14 mmol/l)		
1 + 8			M1, VP1			
2 + 6	2 + 6	92,4	M2, VP2	LH 0,6-1,1	55-66 (15-18)	Normal
			Hemorragia vaginal	FSH 1,9-3,2		
				DHEAS < 50 ng/ml (< 0,14 mmol/l)		
3 + 1		98,3	M1, VP1			
3 + 10	3 + 10		M2, VP1	LH 1,1-2	51-95 (14-26)	Normal
				FSH 1-1,7		
4 + 3			M1, VP1		7,3-7,3 (20-20)	Displasia fibrosa polioestótica de los fémures
5 + 11	6	123,4	M3, VP2	LH 1,1-4,3		
			Hemorragia vaginal (2 meses)	FSH 1-2		
6 + 6	7 + 10	128,5	M3, VP2		< 5	
			Se inicia el acetato de medroxiprogesterona oral, 10 mg/12 h			
7 + 10	8 + 10	136,8				
8 + 7		142,2				

^aLos reactivos estándar emparejados fueron LER-960 para LH y LER-869 para la FSH. Si se desea convertir los ng/ml en UI/ml, multiplique el valor de LH por 3,8 y el de FSH por 8,4.

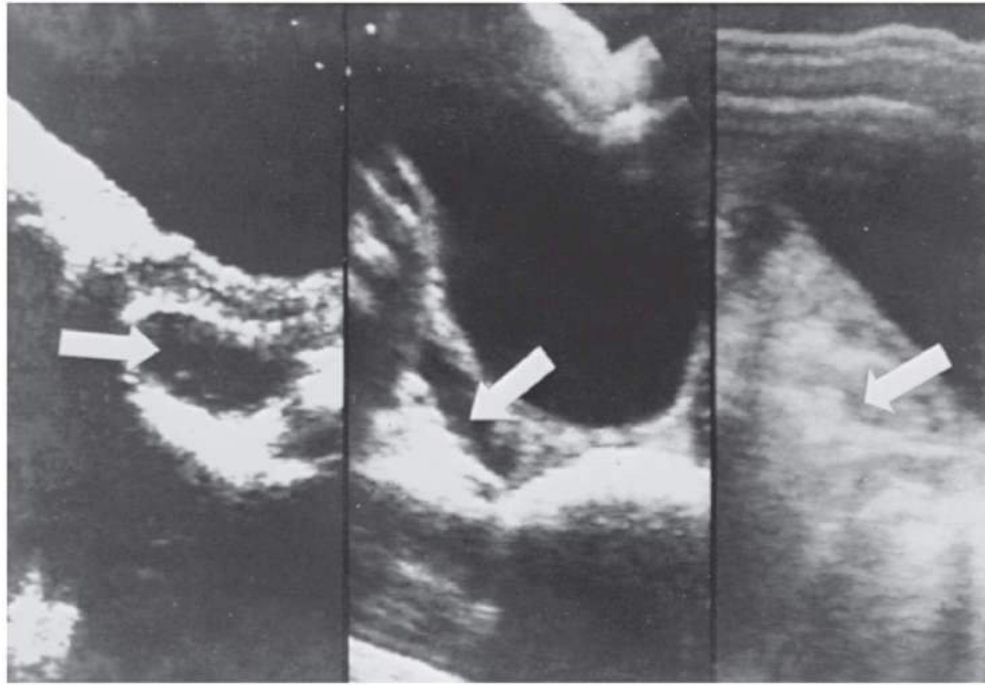
^bObsérvese la respuesta prepuberal de LH a la GnRH, compatible con precocidad sexual independiente de GnRH hasta la edad de 5 años + 11 meses, y la respuesta puberal de la LH a los 5 años + 11 meses, concordante con el desarrollo de pubertad precoz auténtica secundaria (dependiente de GnRH). Obsérvese la discrepancia entre gonadarquia y adrenarquia, puesta de manifiesto por la concentración preadrenarquia de DHEAS.

DHEAS, sulfato de deshidroepiandrosterona; FSH, hormona estimulante del folículo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LER, reactivo estándar emparejado; LH, hormona luteinizante; LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante; M, estadio mamario; VP, estadio del vello púbico.

inusual de macroorquidia (testículo derecho, 9 ml; testículo izquierdo, 7 ml), pero no había precocidad sexual. Las concentraciones de gonadotropinas basales y estimuladas por GnRH y los esteroides sexuales eran prepuberales, pero las concentraciones séricas de inhibina B y AMH se encontraban muy elevadas. En el examen histológico de los testículos la mayoría de los túbulos seminíferos tenían un diámetro ligeramente mayor y estaban ocupados por células de Sertoli, pero carecían de luz. Los túbulos se teñían intensamente para la subunidad β_B de la inhibina; no había células de Leydig maduras.⁸⁸² En niños con síndrome de McCune-Albright estudiados con ecografía se ha descrito una incidencia mayor de un trastorno muy infrecuente, microlitiasis testicular.^{883,884}

El síndrome de McCune-Albright puede producirse de forma concordante o discordante en gemelos monocigóticos; no se han descrito casos familiares convincentes. En 1986 Happle⁸⁸⁵ planteó que el trastorno está causado por un gen mortal autosómico dominante que

resulta en la pérdida del cigoto intrauterina y que las células portadoras de esta mutación sobreviven tan solo en embriones mosaico para el gen mortal. La mutación somática temprana provocaría un patrón de células en mosaico de la distribución de células portadoras de la mutación. La gravedad del trastorno dependería de la proporción de células mutadas en los distintos tejidos embrionarios. La descripción de mutaciones somáticas en tumores endocrinos humanos que convierten la cadena peptídica de la proteína G_s en un presunto oncogén (conocido como mutación *gsp*) suscitó la posibilidad de un defecto similar en el síndrome de McCune-Albright que afecte a una función diferenciada como una vía de señales y medie la regulación de la proliferación. Dichas hipótesis están establecidas actualmente, porque en tejidos de niños con síndrome de McCune-Albright se identificaron mutaciones en el gen que codifica la subunidad α de la proteína G estimuladora de la adenilato ciclasa.



• **Figura 26.67** Ecografías pélvicas consecutivas en intervalos de 2 semanas de una niña de 6 años con síndrome de McCune-Albright. El aumento de tamaño de las mamas y las hemorragias vaginales coincidían con el aumento de tamaño del quiste ovárico; las flechas blancas señalan el tamaño decreciente del quiste. Con la remisión espontánea del gran quiste ovárico, las mamas se redujeron de tamaño y la hemorragia vaginal cesó. (Tomado de Kaplan SL, Grumbach MM. Pathogenesis of sexual precocity. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1990:620–660.)

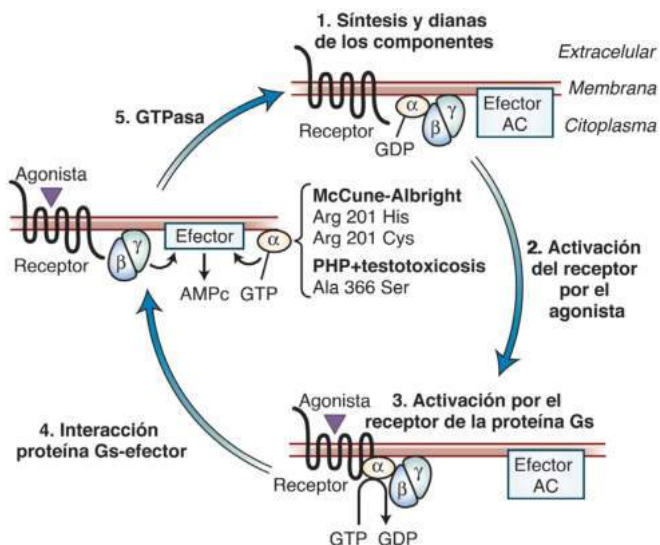
Las proteínas heterotriméricas de unión a los nucleótidos de guanina (proteínas G) son una subfamilia perteneciente a la gran superfamilia de proteínas de unión al GTP, y sirven para transducir señales de un gran número de receptores de la superficie celular con un grupo estructural común de siete dominios transmembrana a sus moléculas efectoras intracelulares, incluidos enzimas y canales iónicos; básicamente, acoplan receptores serpenteantes de la superficie celular con sus efectores (fig. 26.68). Para G_s , la proteína G estimuladora, el efector es la adenilato ciclasa, que está controlada por G_s y una proteína G inhibidora,⁸³⁶ G_i . El heterotrímero está compuesto de una subunidad α (39–45 kDa) que se une al GTP, tiene actividad GTPasa intrínseca y convierte el GTP en GDP; una subunidad β (35–36 kDa) y una subunidad γ más pequeña (7–8 kDa). Estas dos últimas subunidades están asociadas estrechamente, aunque no de forma covalente. Cada una de las subunidades es codificada por un gen distinto. Las proteínas G funcionan como interruptores conformacionales. La subunidad α con el ligando GDP está unida a las subunidades $\beta\gamma$ y se encuentra en el estado inactivado. Cuando el receptor de la superficie celular es activado por su ligando o agonistas, el GDP se libera por catálisis de la subunidad α , permitiendo la unión de GTP. Esto conduce a la disociación de la subunidad α activada por GTP de las subunidades $\beta\gamma$ unidas y la activación del efector, adenilato ciclasa. Cuando el GTP es hidrolizado por la actividad GTPasa intrínseca de la $G_s\alpha$, las subunidades α y $\beta\gamma$ vuelven a unirse, y la subunidad α se encuentra en la conformación apagada o inactiva. Se ha determinado ya la estructura tridimensional de las proteínas G heterotriméricas.

En el síndrome de McCune-Albright están descritas mutaciones heterocigóticas activadoras en la subunidad $G_s\alpha$ que tuvieron lugar como fenómeno poscigótico temprano. La mutación activadora constitutiva somática, que conduce a una producción excesiva de AMPc y, en algunos tejidos, hiperplasia inducida por AMPc, tiene

un patrón en mosaico; la proporción entre células mutadas hiperactivas y células normales varía en los distintos tejidos, lo que contribuye, al menos en parte, a la variabilidad de los hallazgos clínicos, la gravedad, naturaleza esporádica del síndrome y discordancia entre gemelos monocigóticos. Se asume que una mutación de línea germinal es mortal para el embrión. En este trastorno se han descrito dos mutaciones de sentido erróneo somáticas con ganancia de función; en ambas está implicado el residuo 201 de arginina de la subunidad α .⁸³⁶ Este es el punto de la modificación covalente que provoca la toxina del cólera: la arginina 201 se reemplaza por cisteína o histidina (v. fig. 26.68). El residuo 201 de arginina es crítico para la actividad GTPasa de la subunidad α , y cualquiera de esas dos mutaciones reduce la actividad GTPasa de la subunidad $G_s\alpha$, provocando su activación constitutiva. Estas mutaciones activadoras han sido identificadas en todos los tejidos afectados por el síndrome, lesiones óseas incluidas.

Los adultos con este síndrome presentan hiperfunción continua de los órganos endocrinos, aunque se han referido otras comorbilidades. Por ejemplo, en una serie de 16 adultos afectados, se documentó un cáncer de mama positivo a para GNAS en una mujer, dos miomas musculares positivos para GNAS, disfunción plaquetaria en cuatro casos, y diversos tipos de complicaciones respiratorias y cardiovasculares.⁸⁸⁶ Estos datos corresponden a informes de fertilidad en adultos con síndrome de McCune-Albright.

Hipotiroidismo infantil. El hipotiroidismo primario no tratado de larga evolución, por lo general debido a tiroiditis de Hashimoto, es una causa infrecuente de ISP incompleta en niños de ambos sexos, y se produce junto con el crecimiento insuficiente y maduración esquelética retrasada.³²³ Si la concentración de prolactina plasmática está elevada puede aparecer galactorrea, más frecuente en las niñas afectadas que en los niños (figs. 26.69 y 26.70). Las niñas tienen desarrollo de las mamas, labios menores aumentados de tamaño y



• **Figura 26.68** Ciclo de la guanosina trifosfatasa (GTPasa) de la proteína G. Las proteínas heterotrímicas de unión al nucleótido de guanina (proteínas G), compuestas por tres subunidades (α , β , y γ), acoplan con sus efectores a receptores de la superficie celular consistentes en un único polipéptido serpenteante con siete dominios helicoidales que atraviesan la membrana. En este caso, la adenilato ciclasa (AC) cataliza la transformación de trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). La subunidad α de estimulación de la proteína G (G_s) media la estimulación de la generación de AMPc. En el estado inactivo, no estimulado, la proteína G es un heterotrímero, y el difosfato de guanosina (GDP) está unido fuertemente a la subunidad α . Cuando el receptor de la superficie celular es activado por su agonista relacionado, el receptor cataliza la liberación del GDP fuertemente unido, lo que permite la unión del GTP a la subunidad α . La subunidad α unida al GTP (α -GTP) se disocia del dímero $\beta\gamma$ fuertemente unido, y ambos participan en la activación que hace la proteína G del efector, la adenilato ciclasa. La actividad GTPasa intrínseca de la subunidad α pone fin a la estimulación del receptor convirtiendo la α -GTP unida en α -GDP; como consecuencia, la subunidad α vuelve a su estado inactivo y se asocia de nuevo con gran afinidad con la subunidad $\beta\gamma$, produciéndose el heterotrímero α , β , y γ . Pueden aparecer trastornos de transducción de la señal por mutaciones en las células germinales o somáticas en cualquiera de los cinco estadios del ciclo. Las mutaciones somáticas activadoras, con ganancia de función, en el gen *GNAS1* que codifica la subunidad $G_s\alpha$ de la proteína G y causa el síndrome de McCune-Albright (se muestra en la llave), afectan al residuo 201 de arginina, altamente conservado. Estas mutaciones inhiben la actividad GTPasa intrínseca de la subunidad α y por tanto la conversión del GTP unido en GDP. La mutación Ala366Ser (se muestra en la llave) se detectó en dos niños: ambos tenían pseudohipoparatiroidismo 1a (SHP1a) y testotoxicosis. La proteína mutada estaba activada constitutivamente en las células de Leydig a la temperatura del escroto (32-33 °C), lo que causaba testotoxicosis, pero se degradaba rápidamente a la temperatura corporal de 37 °C, lo que provocaba el SHP1a. (Modificado de Spiegel AM. Mutations in G proteins and G protein-coupled receptors in endocrine disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2434-2442.)

cambios estrogénicos en el froto vaginal, por lo general sin vello púbico; algunas presentan hemorragias vaginales irregulares que podrían continuarse en metrorragias, y la ecografía pélvica o la exploración física muestran a veces quistes ováricos únicos o múltiples.⁸⁸⁷ Es importante identificar la enfermedad para evitar cirugías innecesarias de los quistes ováricos o el aumento de tamaño de la hipófisis acompañante, que sería un error trágico a la vista de la eficacia del tratamiento médico. En cerca del 80% de los niños con hipotiroidismo infantil los testículos están agrandados por un aumento de tamaño de los túbulos seminíferos, pero no hay signos de virilización ni maduración de las células de Leydig, y la concentración plasmática de testosterona

es prepuberal. El aumento de tamaño de la silla turca y la hipófisis junto con la hipersecreción de TSH (v. fig. 26.70) ha llevado al diagnóstico erróneo de neoplasia hipofisaria. El hipotiroidismo, la maduración sexual incompleta, la galactorrea y el aumento de tamaño de la hipófisis se revierten o son corregidos por el tratamiento con levotiroxina en unos meses.

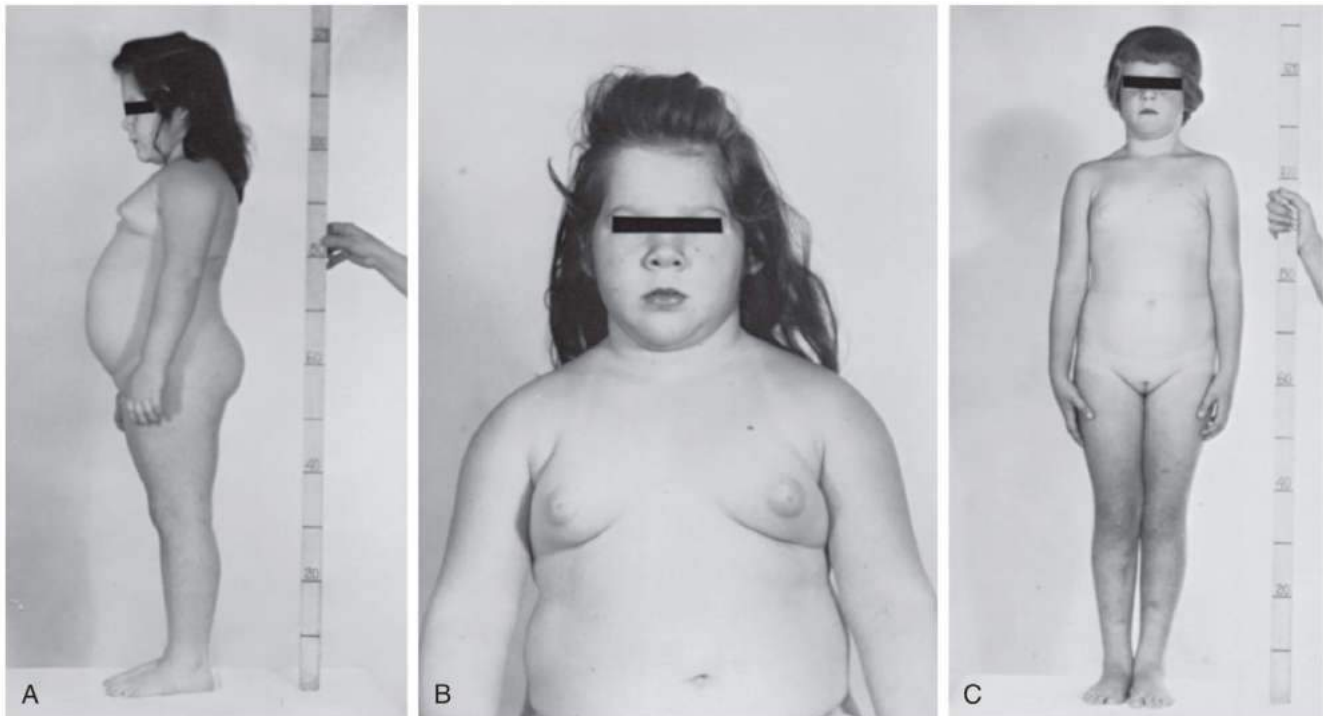
En 1960, Van Wyk y Grumbach³²³ plantearon que el síndrome resultaba del solapamiento hormonal en la regulación de retroalimentación negativa con mayor secreción de gonadotropinas, prolactina y TSH como consecuencia del hipotiroidismo crónico. Con la introducción de los radioinmunoanálisis para las hormonas hipofisarias, se documentó la secreción de prolactina elevada en niños y adultos con hipotiroidismo primario y en niñas afectadas por el síndrome. La liberación de GH suele estar reducida, como sucede en el hipotiroidismo primario no complicado.

A pesar de todo, la explicación de la maduración sexual sigue siendo incierta. El desarrollo puberal en el hipotiroidismo primario está retrasado por lo general y solo rara vez se encuentra adelantado para la edad cronológica. Mediante el uso de radioinmunoanálisis y otros métodos de medición de FSH y LH en los cuales la reacción cruzada con TSH es mínima, se ha detectado una concentración plasmática elevada (puberal) de FSH inmunorreactiva y bioactiva, no así de LH. La LH bioactiva también está baja. Se demostró una mayor capacidad pulsátil de FSH, fundamentalmente por la noche, pero no de la LH, en pacientes con el síndrome y algunos niños con hipotiroidismo primario que no mostraban maduración sexual prematura. La mayor liberación de FSH⁸⁸⁸ y el cociente FSH/LH elevado (a diferencia de lo observado en la pubertad normal) parecen ser los responsables del aumento de secreción de estrógenos ováricos en las niñas y los testículos agrandados sin signos de virilización de los niños afectados; se plantea que la proliferación de las células de Sertoli inducida por la FSH es un determinante importante del tamaño maduro de los testículos. Se ha postulado que, en esta afección, la prolactina suprime la LH.

La liberación pulsátil de TSH es mayor por la noche, y la administración de TRH parece aumentar la liberación de FSH en niños normales (no en adultos). Además, la respuesta de FSH a TRH, no así a la GnRH, está aumentada en el hipotiroidismo primario, y esta respuesta puede producirse en adenomas hipofisarios secretores de gonadotropinas. Es probable que la precocidad sexual incompleta y la secreción aumentada de prolactina y galactorrea sean una consecuencia de la mayor liberación de TRH, mayor sensibilidad de los mamótopos y gonadótopos a la TRH, o ambas.³²³ Este mecanismo, que ha ganado adeptos, explicaría la reversión completa y relativamente rápida del síndrome con el tratamiento de levotiroxina. La TSH recombinante humana en una dosis unas 1.000 veces mayor que la correspondiente a la FSH humana provocaba una respuesta de AMPc dependiente de la dosis en células COS7 transfectadas con el receptor de FSH humana, lo que apunta a otro mecanismo posible aunque menos probable de la precocidad sexual dependiente de FSH (o dependiente de un factor del tipo de FSH), pero independiente de GnRH.⁸⁸⁹ Se ha propuesto un efecto directo del hipotiroidismo grave sobre el testículo prepuberal que conduce a la sobreproliferación de células de Sertoli como explicación de la macroorquidia.

El síndrome es infrecuente, aunque en algunos casos combina el síndrome de Van Wyk-Grumbach con el de Kocher-Debré-Sémélaigne, que se manifiesta como una pseudohipertrofia muscular de las extremidades inferiores, con elevación de las concentraciones séricas de creatinina y creatinina cinasa, retraso en la contracción y la relajación de los reflejos, y mixedema; las dos manifestaciones de hipotiroidismo pueden tratarse con dosis apropiadas de tiroxina.^{890,891}

Precocidad sexual yatrógena y disruptores endocrinos. Los niños prepuberales son enormemente sensibles a los esteroides gonadales exógenos y pueden mostrar signos de maduración sexual resultantes de fuentes de andrógenos o estrógenos que se pasan por alto, como



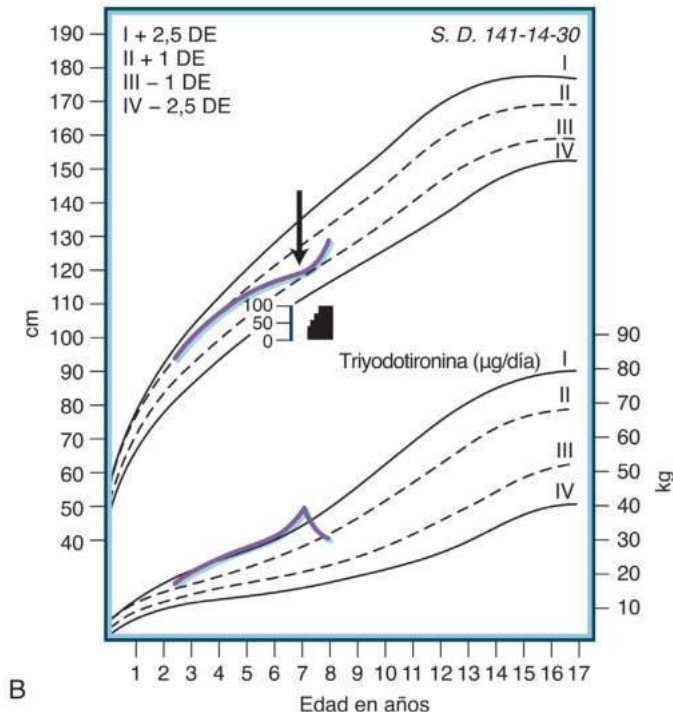
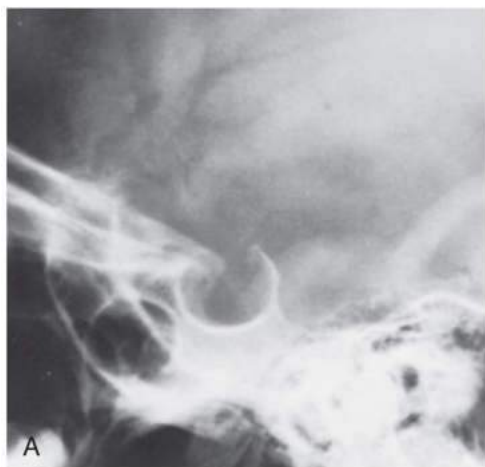
• **Figura 26.69 A y B.** Hipotiroidismo crónico y grave por tiroiditis de Hashimoto en una niña de 7 años y 1 mes con precocidad sexual (sin vello púbico ni axilar), hemorragia vaginal episódica y galactorrea. Tenía síntomas de hipotiroidismo y una tasa de crecimiento muy reducida en los 2 años anteriores (talla, -1 DE [desviación estándar]; edad ósea, 5 años y 3 meses). El desarrollo de las mamas estaba en el estadio 3 de Tanner, los labios menores se encontraban agrandados y la mucosa vaginal era de color rosa mate, rugosa y engrosada, con muestras de efecto estrogénico. No había acné, seborrea ni hirsutismo. El útero tenía un tamaño adolescente y la mucosa endometrial se encontraba en fase proliferativa. Las gonadotropinas urinarias apenas eran detectables mediante bioanálisis. **C.** Cambio de aspecto muy llamativo tras 8 meses de tratamiento con hormona tiroidea. Había crecido 7 cm y perdido 8,1 kg de peso. Las mamas habían disminuido de tamaño, ya no había galactorrea, los labios menores habían involucionado y la mucosa vaginal era rosa y brillante (sin efecto estrogénico). A las 10 semanas del inicio de la sustitución de hormona tiroidea sufrió una epifisiólisis de la cabeza del fémur derecho que se reparó quirúrgicamente sin complicaciones.

tónicos, lociones, mascarillas o fortalecedores del cabello ingeridos o absorbidos, que contienen estrógenos o se han contaminado involuntariamente por estos.⁸⁹² La exposición dérmica a los estrógenos puede llegar a más de 300 μg , mucho más que las dosis terapéuticas, y posiblemente más en los lactantes y niños expuestos a un gel de estrógenos dérmico. Compuestos con aceite de árbol de té y lavanda causaron ginecomastia en tres niños prepuberales y se demostró su actividad estrogénica *in vitro*.^{893,894} Las cremas de estrógenos se usan en ciclos cortos para tratar las adherencias labiales, pero en períodos más prolongados pueden causar desarrollo de las mamas o incluso hemorragia por retirada. Además del desarrollo mamario, es posible observar pigmentación de las aréolas y la línea alba y aparición de vello púbico en niños expuestos a estrógenos dérmicos. Los niños que tocan la piel o las toallas de hombres que están siguiendo un tratamiento con andrógenos en gel pueden virilizarse.⁸⁹⁵ La administración de hCG a niños con testículos no descendidos induce en ocasiones una secreción de testosterona suficiente para causar precocidad sexual incompleta.

Las directrices de la FDA definen un límite de no más del 1% de la producción de estrógenos diaria normal en los niños prepuberales como ingesta segura de estrógenos;⁸⁹⁵ esto equivale a 0,43 ng/día en los niños y 3,24 ng/día en las niñas, de acuerdo con los datos de análisis

de estrógenos extremadamente sensibles, pero los alimentos siguen siendo una fuente sospechada de interruptores endocrinos.^{835,892} La epidemia en escolares italianos de ginecomastia en niños y telarquia en niñas fue causada por carne contaminada, según se cree. Durante un período de 10 años se descubrieron más de 600 casos de ginecomastia en niños y telarquia prematura o precocidad sexual incompleta en niñas de Puerto Rico; esta es la mayor prevalencia descrita en el mundo, unas 10-15 veces más alta que la medida en un estudio en Olmsted, Minnesota.^{896,897} En dos terceras partes de las niñas portorriqueñas afectadas se pusieron de manifiesto quistes ováricos maternos. El uso clandestino de preparados de estrógenos en animales para estimular el aumento de peso, que conduce a la ingesta de carne contaminada por estrógenos procedente de esos animales, se planteó como posible causa, pero no fue confirmada ni descartada mediante análisis seleccionados de la carne, aves y leche de Puerto Rico realizados por el Department of Agriculture de EE. UU.

Hay una preocupación creciente relativa a la posibilidad de que las sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos (SQDE), definidas como «sustancia exógena que causa efectos adversos para la salud en un organismo intacto, o su progenie, secundariamente a cambios en la función endocrina» ejerzan múltiples efectos sobre el crecimiento y desarrollo de los niños, incluido el desarrollo pube-



• **Figura 26.70 A.** Radiografía de cráneo de un paciente con hipotiroidismo que muestra una fosa hipofisaria agrandada en la vista lateral. La lámina cuadrilátera era delgada y estaba desmineralizada, y el suelo presentaba un contorno doble. El área de la silla turca era de 150 mm². La neumoencefalografía mostró una masa supraselar que presionaba la cisterna quiasmática. Tras el tratamiento con hormona tiroidea durante 8 meses, el volumen de la silla se redujo en un 30%, hasta los 100 mm², la lámina cuadrilátera se había remineralizado y el doble suelo ya no era evidente. **B.** La curva de crecimiento ilustra el descenso de la tasa de crecimiento a pesar de la precocidad sexual y el crecimiento compensador inducido por el tratamiento con hormona tiroidea. (Tomado de Van Wyk JJ, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatr.* 1960;57:416-435.)

ral.^{852,898} Los indicios mucho más concluyentes de efectos adversos de las SQDE provienen de estudios en animales, no de humanos, y algunos de los datos sobre seres humanos derivan de accidentes industriales y exposiciones muy elevadas, no de las exposiciones menores a las que se someten la mayor parte de los individuos, de modo que las SQDE tienen que estudiarse con más detalle en las personas. Los métodos de verificación, de laboratorio, la actividad y semivida de varias moléculas de interés y las dificultades tan frecuentes de extraer conclusiones de asociaciones en vez de estudios controlados dificultan la interpretación de los datos.

Las niñas que fueron alimentadas con leche materna o expuestas durante la vida intrauterina a bifenilos polibromados (PBB) tras una exposición accidental de sus madres en Michigan presentaron menarquia más temprana (de aproximadamente 1 año) y aparición precoz de vello púbico sin desarrollo de las mamas, comparadas con las de otras sin exposición o lactancia materna.

Los datos de la NHANES 2003-2004 demuestran una edad ligeramente menor de la menarquia con concentraciones séricas más altas de difenilo éter polibromado (PBDE, un pirorretardante).^{899,900} Por el contrario, un reciente estudio longitudinal en niños hispanoamericanos mostró una edad de la menarquia más tardía, mientras que en los niños se observaba una aparición más temprana del desarrollo del vello púbico con una exposición *in utero* a PBDE.⁹⁰¹

La exposición a bifenilos policlorados (PCB) en niñas de barrios marginales con IMC reducido retrasaba la telarquía, según se ha des-

crita.⁶³ El riesgo relativo de pubertad precoz tratada con agonistas de la GnRH se multiplicó por 9,56 en un área localizada de Italia, comparada con las zonas circundantes, lo que apunta a la presencia de un disruptor endocrino en el área.⁹⁰² Estudios longitudinales recientes demuestran la ausencia de efectos sobre el desarrollo sexual secundario de las niñas con una ligera reducción de la edad de la pubertad en los niños por concentraciones urinarias elevadas de ftalato.⁹⁰⁰ Un estudio chino encontró valores elevados de LH que correspondían a concentraciones disminuidas de testosterona en niños con retraso constitucional de la pubertad con ftalatos altos.⁹⁰³

La exposición generalizada al 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD), un xenobiótico antiestrogénico extremadamente potente en Italia reveló que las niñas menores de 8 años en el momento de la exposición, que presumiblemente sufrieron la dosis más alta por IMC, comparada con las de mayor edad, mostraron una tendencia hacia la reducción en la edad de la menarquia, lo que indica que la edad de exposición a los disruptores endocrinos ambientales modula sus efectos.⁹⁰⁴ Las concentraciones sanguíneas de los fenoles, 2,5-diclorofenol y 2,4-diclorofenol, eran inversamente proporcionales a la edad de la menarquia en 440 niñas incluidas en la NHANES entre 2003 y 2008.⁹⁰⁴ El seguimiento de adolescentes que fueron expuestos al di(2-etilhexil)-ftalato (DEHP), componente del cloruro de polivinilo (PVC) usado en tuberías de plástico y dispositivos médicos, cuando recibieron oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC) de neonatos no puso de manifiesto efectos sobre el desarrollo puberal a pesar de los

hallazgos de alteración del desarrollo en animales expuestos a esta sustancia, hecho que ejemplifica la dificultad de traducir los datos de animales a las personas.⁹⁰⁵

Las mayores concentraciones de plomo en niñas mohawk que vivían cerca de la frontera de Nueva York y Canadá retrasaron la edad de la menarquia, mientras que las concentraciones elevadas de PCB la promovían;⁹⁰⁶ curiosamente, las variaciones en el IMC no ejercían efectos en estas sustancias tóxicas, que se concentran en el tejido adiposo. En la encuesta NHANES III, una concentración sérica de plomo de 0,7 a 2 µg/dl retrasaba la menarquia y la aparición de vello púbico, y las afroamericanas expuestas a 3 µg/dl también presentaron retrasos en el desarrollo mamario.⁹⁰⁸ Un estudio de larga evolución de la pubertad en Chapaevsk, Rusia, área muy contaminada por desechos industriales, mostró que la posibilidad de pasar al estadio 2 genital estaba reducida en un 43% en los niños de 8 a 9 años con concentraciones séricas de plomo iguales o superiores a 5 µg/dl.⁹⁰⁹

Hay una frecuencia elevada de problemas reproductivos en hombres daneses adultos, como escasa calidad del semen, cáncer de testículo y tasa más alta de cáncer de testículo en lactantes; estos trastornos se producen en un patrón atribuido a interruptores endocrinos, descrito en el síndrome de disgenesia testicular.⁶⁶⁹ La tasa mayor de hipospadias en recién nacidos daneses y la de testículos más pequeños con una cantidad menor de inhibina B en suero, en comparación con la de lactantes finlandeses, apunta a la implicación de compuestos ambientales. Se encontraron ftalatos en la leche de las madres de ambos países y, aunque no había relación con el hallazgo de hipospadias, se planteó una alteración de las hormonas reproductivas en los niños en un patrón indicativo de efectos sobre las células de Leydig. Podría haber un componente genético de susceptibilidad al SDT según el análisis GWAS, que apunta a una base ambiental del gen X para el trastorno.⁸⁴⁸

El péptido similar a la insulina 3 (INSL3) es un producto testicular asociado con el descenso de los testículos según un patrón cronológico; los valores amnióticos de INSL3 durante el desarrollo de los genitales normales se ven afectados por la exposición a ftalatos, que, según se ha postulado, ofrecen un posible mecanismo para la etiología de SDT, si bien hasta la fecha no ha podido demostrarse.^{910,911}

La observación longitudinal de niñas en Copenhague, Dinamarca, mediante la exploración física del tejido mamario mostró una reducción significativa en la edad del estadio 2 de Tanner del desarrollo mamario (edad media estimada, 9,86 años en 2006-2008, comparada con la de 10,88 años en 1991) y la edad de la menarquia (13,13 frente a 13,42 años, respectivamente); no había cambios en las gonadotropinas séricas, pero la concentración de estradiol en el suero estaba reducida en 2006.⁵⁴ El IMC en este estudio no variaba en las cohortes, lo que deja abierta la posibilidad de disruptores endocrinos como explicación.

Los niños expuestos a PCB y dibenzofuranos policlorados (PCDF) en el útero procedentes de arroz contaminado ingerido por sus madres tenían menos testosterona y defectos en la producción de espermatozoides pospuberal en un estudio preliminar, así como aumento de los estrógenos, comparados con los controles, aunque no había diferencias en la exploración física ni en la edad de inicio de la pubertad.⁹¹² Los niños expuestos al DDT en el útero no presentaron anomalías en la pubertad en un estudio de Filadelfia.⁸⁵⁴

La proximidad al tráfico en un estudio de cohortes longitudinal de 437 niñas encontró una aparición precoz de los signos de pubertad de 2 a 9 meses, en comparación con las niñas no expuestas. Este dato apunta a que la exposición a los contaminantes del aire afecta al inicio de la pubertad, aunque en este estudio no se realizaron medidas de contaminantes.⁹¹³ Las dificultades del estudio de los disruptores endocrinos en el momento de la pubertad se complican con el tipo, cantidad, edad del desarrollo en la exposición y otros factores difíciles de discernir.⁹¹⁴ En EE. UU., las sustancias químicas pueden llegar al

medio ambiente antes de que se demuestre su seguridad, lo que lleva a una lista interminable de SQDE potenciales sin datos que demuestren sus efectos. Los elementos disruptores del ambiente tienen una amplia variedad de efectos perjudiciales sobre el neurodesarrollo, así como sobre el sistema endocrino.⁹¹⁵

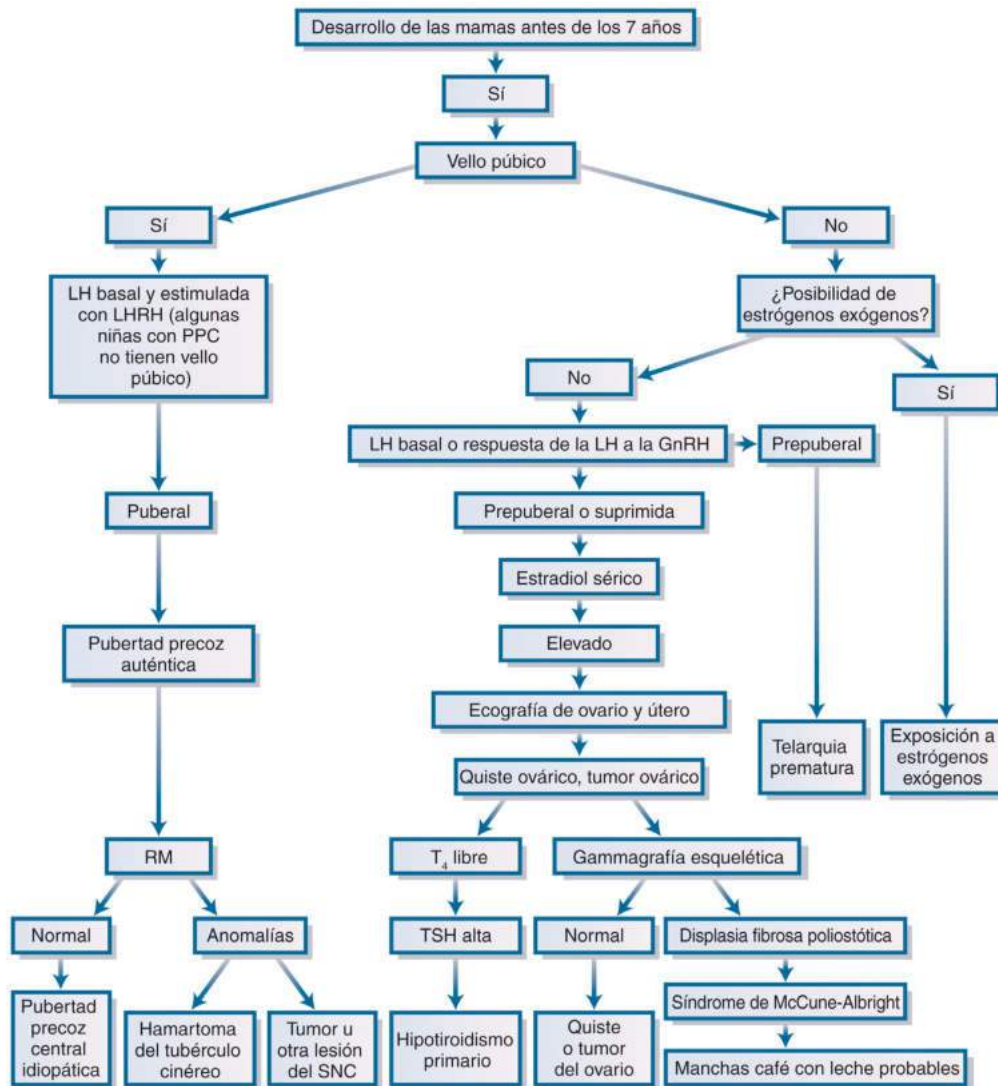
En esta área se necesitan estudios longitudinales bien diseñados.⁹¹⁰

Diagnóstico de precocidad sexual

Al igual que en el retraso de la pubertad, la mayoría de los pacientes derivados por pubertad precoz demostrarán tener variantes del desarrollo normal o bien haber sido remitidos incorrectamente debido a una interpretación errónea de las edades normales de la pubertad por los médicos remitentes. No obstante, la pubertad precoz puede ser indudablemente el signo externo de una enfermedad grave. Por este motivo, el primer paso de la evaluación consiste en separar los pacientes con trastornos benignos autolimitados, como adrenarquia o telarquia prematura, o pubertad normal aunque temprana, de aquellos con enfermedades graves o incluso mortales (figs. 26.71 a 26.73 y tabla 26.41). La anamnesis puede revelar síntomas indicativos de anomalías o traumatismos del SNC perinatales, infecciones previas, ingesta accidental de esteroides gonadales o exposición a estos, o la presencia de trastornos similares en familiares. Las mediciones anteriores deben representarse sobre una tabla de crecimiento para determinar la velocidad de la talla y la edad de inicio de posibles incrementos en la tasa de crecimiento.

Aspectos importantes de la exploración física son la descripción del desarrollo sexual secundario según los estadios de Tanner (maduración sexual); la medición del pene (longitud ligeramente estirado y anchura) y los testículos en los niños (diámetro mayor sin el epidídimo o volumen en comparación con un orquidómetro) y del tejido mamario en las niñas (diámetro glandular y areolar); y la exploración en busca de comedones y acné, piel grasa, vello facial y corporal, desarrollo del vello púbico y axilar, mal olor de las glándulas apocrinas axilares, desarrollo muscular y galactorrea. Hay que realizar una exploración minuciosa de los genitales externos en presencia de un testigo no relacionado. Está indicada una exploración neurológica completa, haciendo hincapié en la evaluación de los campos visuales y las papilas en busca de signos de aumento de la presión intracraneal; evaluación de las lesiones cutáneas asociadas al síndrome de McCune-Albright o la neurofibromatosis; y búsqueda de masas abdominales, gonadales o anexiales y enfermedades endocrinas concomitantes. En todos los casos se determina la edad ósea, aunque es una medida imperfecta y quien lo haga ha de tener experiencia. Aunque el desarrollo dental puede determinarse como un índice aproximado del desarrollo puberal,⁹¹⁶ raras veces se utiliza clínicamente, salvo en casos médico-legales.⁹¹⁷

La ecografía de ovarios y útero es tremendamente útil en la evaluación de las niñas afectadas, porque contamos con referencias del tamaño y volumen de estos órganos.⁹¹⁸ Las cifras más altas del tamaño del útero por ecografía en lactantes y niñas se encuentran en la pubertad y el período neonatal. El límite superior de la longitud del útero en la prepubertad es 3,5 cm. Un volumen uterino superior a 1,8 ml es específico del inicio de la pubertad normal, pero el aumento de volumen de los ovarios resulta menos específico. Las pacientes con telarquia prematura eran indistinguibles de controles de la misma edad si se usaban estas referencias ecográficas.¹²⁸ La presencia de microquistes y macroquistes del ovario también puede detectarse con la ecografía. En ocasiones se encuentran quistes en los ovarios de pacientes con PPC o ISP independiente de GnRH; suelen ser menores de 9 mm en el primer trastorno y mayores de 9 mm en el último.⁹¹⁹ Se ha descrito que el volumen ovárico es el mejor indicador de pubertad precoz; la longitud del útero resultó la mejor medida para diferenciar entre telarquia prematura y pubertad prematura.⁹²⁰ Sin embargo, en los primeros estadios del desarrollo puberal, la ecografía de la pelvis quizás no diferencie en la paciente el estado prepuberal, aunque los valores de



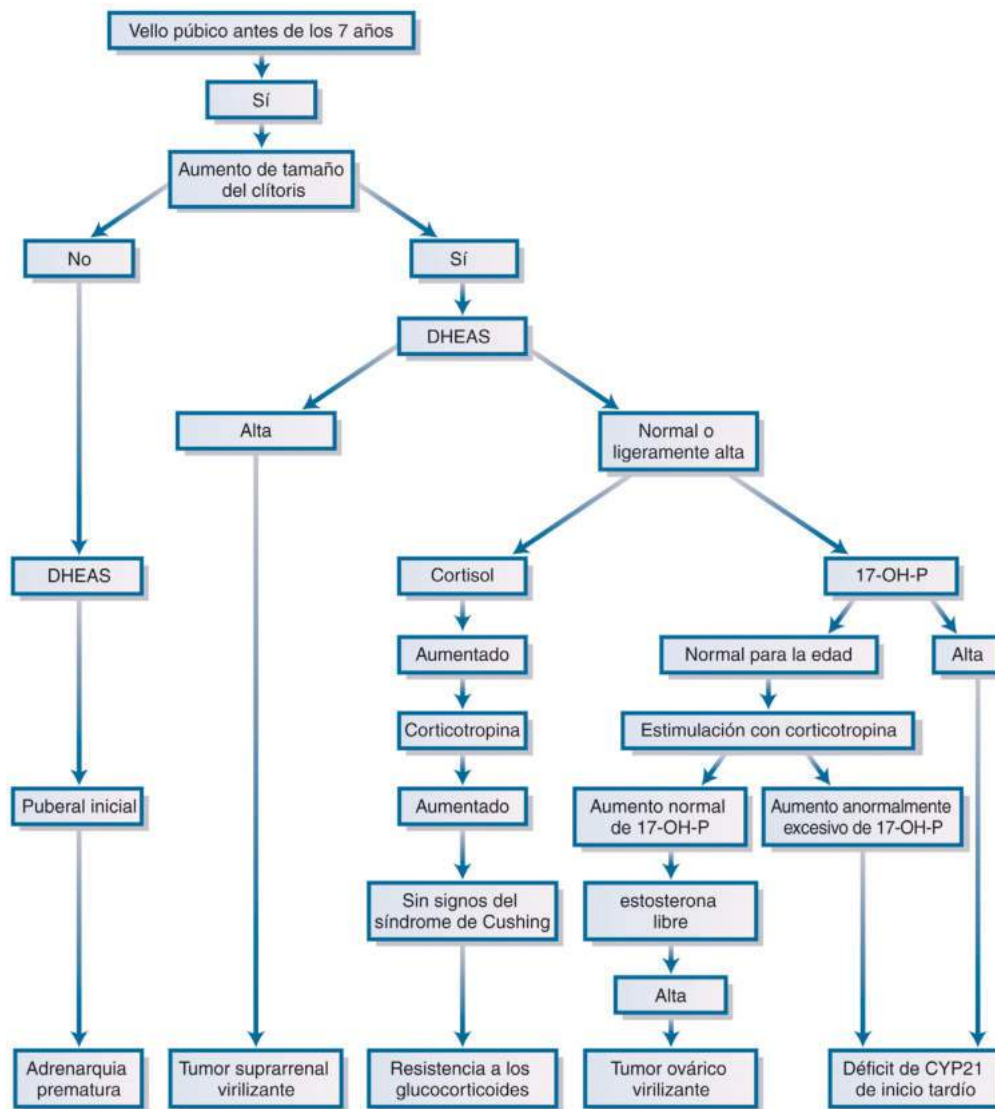
• **Figura 26.71** Diagrama de flujo para el diagnóstico de precocidad sexual en las niñas. *FSH*, hormona estimulante del folículo; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *LH*, hormona luteinizante; *LHRH*, hormona liberadora de LH; *PPC*, pubertad precoz central; *RM*, resonancia magnética; *SNC*, sistema nervioso central; *T₄*, tiroxina; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides.

la gonadotropina sí lo harán.⁹²¹ La presencia de una línea endometrial era indicativa de pubertad precoz.¹²⁸ Se ha propuesto la ecografía mamaria como método para determinar una pubertad de progresión rápida o lenta, o bien pubertad precoz transitoria; la precisión aumenta si se añaden los hallazgos ecográficos a los de la ecografía uterina y los demás factores expuestos.⁹²²

En los varones, la PPC suele comenzar con aumento de tamaño de los testículos, seguido de otros signos de maduración sexual secundaria. Los tumores de las células de Leydig causan habitualmente un aumento de tamaño asimétrico de los testículos, mientras que los tumores extragonadales secretores de hCG se asocian con un aumento del tamaño testicular menos marcado que el presente en el mismo estadio de masculinización en la PPC. Los tejidos remanentes suprarrenales testiculares pueden crecer en niños con HSC y ser bilaterales, aunque no es probable que se parezcan mucho al desarrollo puberal normal de los testículos. Una concentración de hCG elevada con valores de gonadotropina prepuberales o una prueba de GnRH prepuberal indica la presencia de un tumor secretor de gonadotropinas, ectópico y

autónomo. Si ese tumor se encuentra en el SNC probablemente habrá anomalías en la RM o TC. El aumento de tamaño del hígado o una masa mediastínica o retroperitoneal en niños con precocidad sexual apuntan a un tumor hepático o de células germinales productor de hCG; hay que considerar la posibilidad de síndrome de Klinefelter en este último caso.

Es esencial que las pruebas de laboratorio de esteroides sexuales y gonadotropinas se realicen con métodos correctos en laboratorios experimentados. La solicitud simple de las concentraciones de LH o FSH a un laboratorio normal llevará habitualmente a determinar si hay concentraciones altas con insuficiencia gonadal como sucede en la menopausia o las concentraciones normales de los adultos, pero solo rara vez podrán esos análisis determinar los cambios discretos característicos de la infancia y adolescencia. Hay que solicitar un análisis de tercera generación altamente sensible con referencias pediátricas. Otros análisis habituales de testosterona son capaces de diferenciar entre hombres normales y aquellos con insuficiencia gonadal, pero no discriminan las cifras bajas características de los estadios tempranos de



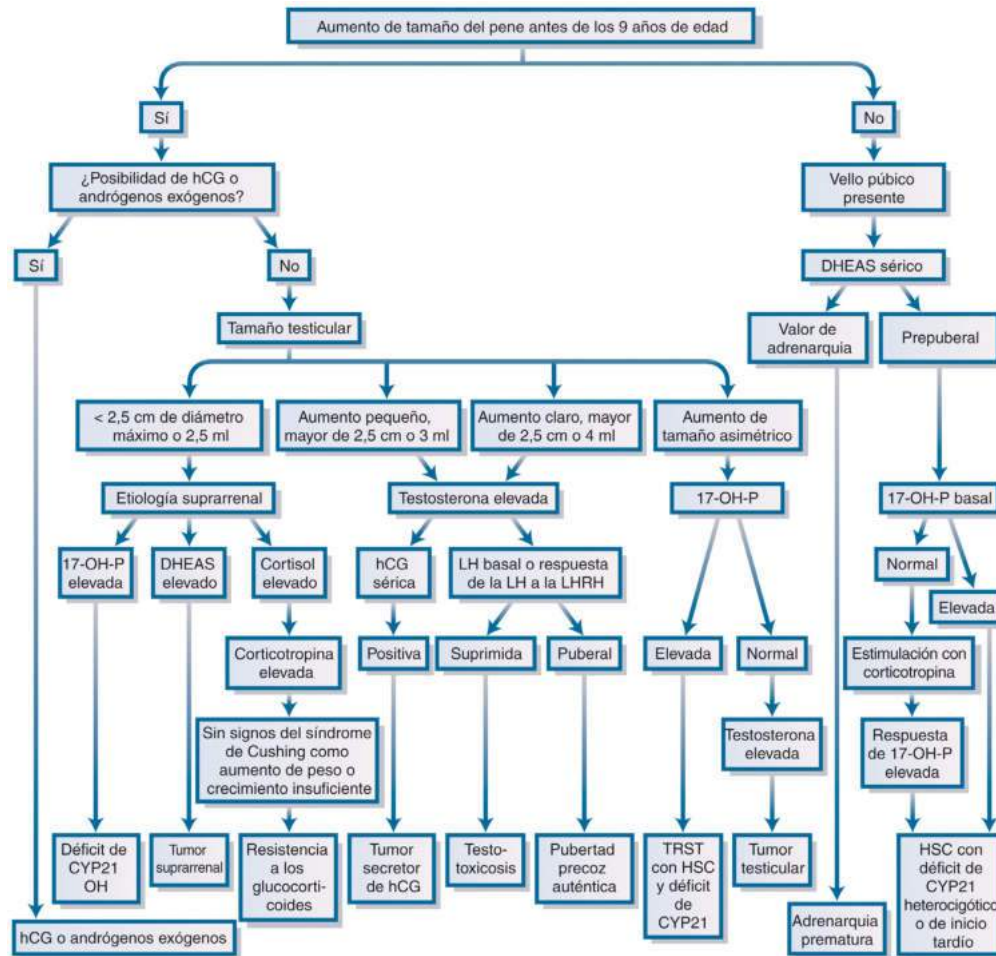
• **Figura 26.72** Diagrama de flujo para la evaluación del vello púbico en niñas fenotípicas normales antes de los 7 años. DHEAS, sulfato de deshidroepiandrosterona; 17-OH-P, 17-hidroxiprogesterona.

la pubertad. En niños y adolescentes, y también sin duda en las mujeres, es necesario un método de HPLC-MS/MS con referencias pediátricas; hay que usar este mismo tipo de análisis para la determinación del estradiol en las niñas.²⁶⁶

Para el diagnóstico son sumamente importantes las mediciones de las concentraciones plasmáticas basales de gonadotropinas y la respuesta de LH a la administración de GnRH (no disponible en la actualidad) o agonistas de la GnRH, o de la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH, especialmente por la noche, usando análisis de tercera generación con referencias pediátricas, así como las determinaciones de la concentración plasmática de testosterona en niños o de estradiol en las niñas con análisis de LC-MS/MS. Un trabajo señaló que los pacientes con una concentración basal de LH de 0,3 UI/l o más tenían más progresión de la pubertad, mientras que 39 de 41 pacientes con una LH basal de 0,2 UI/l o menos no progresaban, resultantes en una especificidad del 100% (IC del 95%, 92-100%) y sensibilidad del 90,5% (69,6-98,8%).²⁶¹ Las niñas al inicio de una PPC pueden tener alto el estradiol (aunque no siempre se detecta) asociado con concentraciones crecientes de LH, pero no necesariamente se acompañan de un aumento de la FSH. Los niños tendrán valores crecientes de testosterona cuando empieza la pubertad. Las concentraciones puberales de

LH y FSH, un patrón puberal de secreción pulsátil de LH (inicialmente durante el sueño) o la respuesta puberal de LH a la GnRH o agonistas de la GnRH confirma el diagnóstico de PPC (y en niños diferencia esta de la testotoxicosis familiar). Está indicada la determinación de T_4 (habitualmente T_4 libre) cuando se sospecha hipotiroidismo como causa de la precocidad sexual.

Hay que plantear los tumores del SNC como posibles causas de esta activación prematura del generador de pulsos de GnRH hipotalámico, especialmente en los niños. La evaluación en busca de un tumor del SNC como causa de PPC es similar al estudio de un tumor secretor de hCG del SNC.⁹²³ Aunque la TC es una técnica bien establecida para determinar la presencia de anomalías del SNC, la RM con contraste es más sensible para detectar tumores pequeños en el hipotálamo, como hamartomas del tubérculo cinéreo (v. fig. 26.55). El uso de contraste aumenta la certeza diagnóstica y está recomendado en la RM del SNC. Hay que realizar una RM del SNC a todos los niños varones con PPC, pero en las niñas no siempre se establece la misma recomendación, porque es menos probable que un tumor del SNC sea la causa de la PPC en las niñas que en los niños. No obstante, los estudios con RM o TC encefálica indican que el hamartoma hipotalámico es más prevalente en niños y niñas



• **Figura 26.73** Diagrama de flujo para el diagnóstico de precocidad sexual en hombres fenotípicos. DHEAS, sulfato de deshidroepiandrosterona; hCG, gonadotropina coriónica humana; HSC, hiperplasia suprarrenal congénita; LH, hormona luteinizante; LHRH, hormona liberadora de LH; 17-OH-P, 17-hidroxiesteroide; TRST, tejidos remanentes suprarrenales testiculares.

con presunta PPC idiopática de lo que se sospechaba anteriormente. Se hizo una RM a un grupo no seleccionado de niñas con pubertad precoz sin otros síntomas; en el 15% se identificaron traumatismos intracraneales, y los investigadores no encontraron diferencias clínicas entre esas niñas y el 85% restante de las evaluadas, lo que apoya el uso de la RM del SNC en niñas con pubertad precoz.⁹²⁴

La altura de la hipófisis en la RM se correlaciona con la edad adelantada y el desarrollo puberal;⁹²⁵ las pacientes con PPC tenían un promedio superior a 6 mm, mientras que aquellas con telarquía prematura mostraban alturas menores. La forma de la hipófisis también es importante: una imagen convexa en vez de un techo aplanado se asocia con PPC de cualquier causa.⁷⁴⁹ El aumento de tamaño fisiológico de la hipófisis característico de la pubertad está detrás de muchas derivaciones innecesarias a neurocirugía.⁹²⁶ El tamaño y la forma de la hipófisis no varían tras un tratamiento eficaz con GnRH.

Las imágenes en T1 muestran un borde superior convexo de la hipófisis en pacientes normales y aquellos con PPC, indicativo de la similitud de los cambios en ambas situaciones puberales. La hiperplasia hipofisaria (altura > 1 cm) es un hallazgo infrecuente descrito en la PPC. El síndrome de la silla turca vacía se observa menos veces en pacientes con PPC que en aquellos con insuficiencia hipofisaria. Se encuentra una silla turca vacía en el 10% de los niños en los que se realiza la prueba de imagen por sospecha de trastornos hipotalámico-hipofisarios, incluido el hipogonadismo hipogonadotrópico.⁹²⁷

La aparición prematura de vello púbico, aumento de tamaño del pene y otros signos de virilización en un varón sin agrandamiento de los testículos ni hepatomegalia indica el diagnóstico de HSC virilizante, tumor suprarrenal virilizante o, con menos frecuencia, síndrome de Cushing. La determinación de las concentraciones plasmáticas de 17-hidroxiesteroide y DHEAS y su supresión o no con glucocorticoides diferencian entre HSC con déficit de CYP21 y tumor suprarrenal virilizante. Si la tasa de crecimiento está suprimida, la posibilidad de un hipotiroidismo primario o síndrome de Cushing aumenta; las concentraciones elevadas de cortisol plasmático, cortisol libre urinario, 17-hidroxicorticoesteroides o cortisol salival tras la supresión con dexametasona confirman el último diagnóstico. En una niña, la aparición de vello púbico y otros signos de virilización como aumento de tamaño del clítoris, acné, voz grave, desarrollo muscular o brote de crecimiento está causada por HSC virilizante, tumor suprarrenal virilizante o tumor ovárico virilizante. El síndrome de Cushing causado por un carcinoma de la corteza suprarrenal puede resultar en virilización asociada con crecimiento insuficiente, y es posible que un carcinoma virilizante de la corteza suprarrenal se manifieste con tanto efecto androgénico que los signos del síndrome de Cushing no sean aparentes, ya que primero llaman la atención el crecimiento rápido y la virilización; estos tumores a veces secretan estradiol además de andrógenos. Los tumores de ovario virilizantes se identificarían mediante ecografía pélvica.

TABLA 26.41 Diagnóstico diferencial de la precocidad sexual

Trastorno	Gonadotropinas plasmáticas	Respuesta de la LH a la GnRH	Concentración sérica de esteroides sexuales	Tamaño gonadal	Miscelánea
Dependientes de gonadotropinas					
Pubertad precoz auténtica	Pulsos de LH prominentes (reactivación prematura del generador de pulsos de GnRH)	Respuesta de LH puberal, inicialmente durante el sueño	Valores puberales de testosterona o estradiol	Aumento de tamaño puberal normal de testículos o de ovarios y útero	RM encefálica para descartar tumores del SNC y otras anomalías; evaluación esquelética en el síndrome de McCune-Albright (con ecografía)
Precocidad sexual incompleta (independiente de gonadotropinas hipofisarias)					
Hombres					
Tumor secretor de gonadotropina coriónica en hombres	hCG alta, LH baja	Respuesta de LH prepuberal	Cifra puberal de testosterona	Aumento de tamaño uniforme, ligero o moderado de los testículos	La hepatomegalia indica hepatoblastoma; TC del encéfalo si se sospecha un tumor del SNC secretor de gonadotropina coriónica
Tumor de células de Leydig en hombres	Suprimidas	Sin respuesta de LH	Testosterona muy alta	Aumento de tamaño irregular y asimétrico de los testículos	
Testotoxicosis familiar	Suprimidas	Sin respuesta de LH	Cifra puberal de testosterona	Testículos simétricos y mayores de 2,5 cm pero menores de lo esperable por el desarrollo puberal; hay espermatogonia	Familiar; probablemente autosómico dominante limitado por el sexo
Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	17-OH-P alta en el déficit de CYP21 u 11-desoxicortisol alto en el déficit de CYP11B1	Testículos prepuberales	Autosómica recesiva, puede ser congénita o de forma tardía, en ocasiones hay pérdida de sal en el déficit de CYP21 o hipertensión en el déficit de CYP11B1
Tumor suprarrenal virilizante	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	Cifras altas de DHEAS y androstenodiona	Testículos prepuberales	TC, RM o ecografía abdominal
Adrenarquia prematura	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	Testosterona prepuberal, DHEAS y 17-cetoesteroides urinarios apropiados para el estadio 2 del vello púbico	Testículos prepuberales	Se inicia habitualmente después de los 6 años de edad; más frecuente en niños con lesiones del SNC
Mujeres					
Tumor de células de la granulosa (los quistes foliculares pueden presentarse de un modo similar)	Suprimidas	Respuesta de LH prepuberal	Estradiol muy alto	Aumento de tamaño de los ovarios en la exploración física, TC o ecografía	Tumor palpable a menudo en la exploración física
Quiste folicular	Suprimidas	Respuesta de LH prepuberal	Estradiol de prepuberal a muy alto	Aumento de tamaño de los ovarios en la exploración física, TC o ecografía	Episodio único o recidivantes de menstruaciones y/o desarrollo mamario; descarte el síndrome de McCune-Albright
Tumor suprarrenal feminizante	Suprimidas	Respuesta de LH prepuberal	Cifras altas de estradiol y DHEAS	Ovarios prepuberales	Masa suprarrenal unilateral
Telarquia prematura	Prepuberales	LH prepuberal, puberal	Respuesta de estradiol prepuberal o puberal inicial	Ovarios prepuberales	Inicio habitualmente antes de los 3 años de edad

TABLA 26.41 Diagnóstico diferencial de la precocidad sexual (cont.)

Trastorno	Gonadotropinas plasmáticas	Respuesta de la LH a la GnRH	Concentración sérica de esteroides sexuales	Tamaño gonadal	Miscelánea
Adrenarquia prematura	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	Estradiol prepuberal; cifras de DHEAS o 17-cetoesteroides urinarios apropiados para el estadio 2 del vello púbico	Ovarios prepuberales	Se inicia habitualmente después de los 6 años de edad; más frecuente en niñas con lesiones del SNC
Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante de inicio tardío	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	17-OH-P elevada en condiciones basales o tras estimulación con corticotropina	Ovarios prepuberales	Autosómica recesiva
Ambos sexos					
Síndrome de McCune-Albright	Suprimidas	Suprimidas	Esteroides sexuales puberales o más altos	Ovarios (en la ecografía); discreto aumento de tamaño testicular	Evaluación esquelética en busca de displasia fibrosa polioestótica y examen de la piel en busca de manchas café con leche
Hipotiroidismo primario	LH prepuberal; FSH puede estar ligeramente elevada	FSH prepuberal, puede estar elevada	El estradiol puede tener valores puberales	Aumento de tamaño testicular; ovarios quísticos	TSH y prolactina altas; T ₄ baja

CYP, isoenzima del citocromo P450; *DHEAS*, sulfato de deshidroepiandrosterona; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *hCG*, gonadotropina coriónica humana; *LH*, hormona luteinizante; *17-OH-P*, 17-hidroxiprogesterona; *RM*, resonancia magnética; *SNC*, sistema nervioso central; *T₄*, tiroxina; *TC*, tomografía computarizada; *TSH*, tirotrópina.

La aparición de vello púbico sin otros signos de la pubertad en niños de ambos sexos suele deberse a adrenarquia prematura, pero también puede ser la primera señal de precocidad sexual o de virilización suprarrenal de otras causas.

En las niñas, el desarrollo de las mamas asociado con disminución del brillo y engrosamiento de la mucosa vaginal dando lugar a una apariencia más rosada que roja y aumento de tamaño de los labios menores indican una secreción de estrógenos significativa o exposición yatrógena a los estrógenos. El diagnóstico diferencial incluye PPC, neoplasia secretora de estrógenos, exceso de aromatasa y quiste ovárico. Si las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas están en el intervalo puberal, se detectan pulsos de LH de amplitud puberal, o si la GnRH o agonistas de la GnRH provocan una respuesta puberal de LH, estará presente una PPC. En una descripción, un niño tenía una concentración puberal de LH sérica debido a anticuerpos heterófilos que interferían en el análisis de LH y elevaban falsamente sus valores en condiciones basales y tras la estimulación; con la adición de anticuerpos antirratón las cifras de LH disminuyeron.⁹²⁸ Como siempre, la observación clínica debe ser congruente con los hallazgos de laboratorio, y los análisis tienen que ser altamente sensibles y asociarse con referencias pediátricas válidas. Las concentraciones de estradiol en las niñas al principio de la pubertad normal o en la PPC se encuentran en el intervalo prepuberal durante la mayor parte del día, por lo que una sola determinación tal vez no sea apropiada para reflejar la función ovárica.¹⁶⁰

Si la concentración de estradiol plasmático está elevada pero las gonadotropinas son bajas, habrá un quiste o neoplasia secretora de estrógenos, o bien la causa está en estrógenos exógenos. Los tumores ováricos de tamaño moderado se palpan en el examen bimanual. Las mejoras en la ecografía pélvica permiten demarcar los quistes y tumores del ovario y determinar el tamaño uterino y de la línea endometrial.¹²⁸ Las neoplasias secretoras de estrógenos del ovario suelen acompañarse de concentraciones de estradiol elevadas, pero algunos quistes ováricos

se asocian con concentraciones de estradiol tan altas como las de los tumores de células de la granulosa; el diagnóstico diferencial entre estos quistes y las neoplasias del ovario rara vez precisa una laparotomía o laparoscopia exploradora, pues habitualmente se resuelven con ecografía pélvica y la determinación de los marcadores tumorales. El desarrollo de las mamas en ausencia de otros efectos estrogénicos casi siempre se debe a telarquia prematura.

Precocidad contrasexual: feminización en los niños y virilización en las niñas

Niños

La feminización en un niño antes de la edad de la pubertad es infrecuente. Rara vez un adenoma suprarrenal o corioepitelioma secretor de estrógenos causan ginecomastia. Se ha descrito ginecomastia en un niño de 1 año con déficit de 11 β -hidroxilasa y en niños con HSC de inicio tardío.⁹²⁹

Síndrome de exceso de aromatasa. La ginecomastia en niños prepuberales puede estar causada por una mayor aromatización extraglandular de esteroides C19 de origen suprarrenal, como androstenodiona, y el aumento de producción consiguiente de estrógenos extraglandulares en casos esporádicos o familiares. La forma autosómica dominante conduce a un excesiva síntesis de estrógenos a partir de precursores C19 debido a sobreexpresión de la aromatasa, especialmente en grasa y piel; es una consecuencia de mutaciones con ganancia de función de CYP19, el gen que codifica la aromatasa, resultantes de una ordenación cromosómica que da lugar a un promotor críptico.⁹³⁰ Se ha descrito un patrón autosómico dominante de ginecomastia prepuberal e hipogonadismo adulto sin talla baja en presencia de concentraciones séricas elevadas de estrona (sin elevación de estradiol o mínima); las mutaciones del gen CYP19 en estos pacientes parecían ser distintas de las presentes en familias descritas anteriormente con mutaciones con ganancia de función resultantes de inversiones génicas.⁹³¹ En una familia turca, había una reordenación potencial entre los genes de CYP19 y

TRPM7 en el cromosoma 15q21.2 como causa del síndrome de exceso de aromatasa. El síndrome de exceso de aromatasa está causado por duplicaciones que implican a CYP19A1 y reordenamientos simples y complejos generados por mecanismos mediados por la recombinación y replicación, independientemente de las características del ADN inductoras de reordenación conocidas o la evolución temporal de la replicación tardía.⁹³²

Tumores testiculares feminizantes. Los tumores testiculares feminizantes pueden causar ginecomastia en niños menores de 6 años de edad con síndrome de Peutz-Jeghers.^{860,933} La aromatasa está ausente o presente en cantidades apenas detectables en los testículos prepuberales, pero al final de la pubertad aparecen cantidades máximas. En los testículos normales, la aromatasa está presente predominantemente en las células de Leydig, pero en los tumores testiculares de células de Sertoli o de Leydig (p. ej., asociados con el síndrome de Peutz-Jeghers), las células de Sertoli del tumor expresan la enzima. Ambos testículos pueden estar aumentados de tamaño, y el examen histológico muestra tumores de los cordones sexuales o células de Sertoli que forman túbulos anulares y a menudo tienen áreas de calcificación; en condiciones basales se detecta una secreción de cortisol aumentada y con la administración de hCG aumenta aún más. En otro caso, los tumores de células de Sertoli feminizantes son absolutamente excepcionales en los niños.⁹⁴³ La ecografía o RM de los testículos podrían ser útiles para el diagnóstico.

En una serie, el 5% de 581 niños derivados para evaluación de ginecomastia eran prepuberales al diagnóstico (media de edad, 9 años), y en el 93% no se identificó una causa subyacente.⁹³⁵ Se registró una resolución espontánea en 6 niños, ningún cambio en 15 y mayor aumento de tamaño mamario en 6. La ginecomastia prepuberil también puede estar causada por neurofibromatosis.

Niñas

Causas suprarrenales de virilización. La HSC resultante del déficit de 21-hidroxilasa u 11 β -hidroxilasa, o por tumores productores de andrógenos de la suprarrenal puede causar virilización (v. anteriormente la descripción de su aparición en varones). Las formas no clásicas o de inicio tardío de la HSC no cursan con genitales ambiguos, pero hay muestras de efectos androgénicos en la prepubertad o los años de la adolescencia. Normalmente, la etiología es la deficiencia de 21OH. El déficit de 3 β HSD/ $\Delta^4,5$ -isomerasa es un tipo infrecuente de HSC caracterizado por concentraciones elevadas de Δ^5 -17P, DHEA y DHEAS, así como secreción reducida de aldosterona y cortisol en la forma grave. Los pacientes con afectación grave tienen carencias de mineralocorticoides y glucocorticoides y pueden fallecer de lactantes. El exceso de andrógenos suprarrenales provoca virilización en el útero y genitales externos ambiguos, incluido aumento de tamaño del clítoris en niñas con virilización mantenida después del nacimiento. Las formas más leves de este trastorno son una causa de hirsutismo en las mujeres. Las mujeres con fenotipo 46,XY y formas incompletas de síndrome de resistencia a los andrógenos o déficit de 17 β HSD3 pueden tener virilización, así como desarrollo mamario en el período de la pubertad prevista. El déficit de aromatasa debido a mutaciones en el gen *CYP19*, que codifica esta enzima, se asocia con masculinización intrauterina de los genitales externos en individuos 46,XX afectados, y virilización progresiva, ausencia de caracteres sexuales secundarios femeninos, ovarios multiquisticos a la edad de la pubertad, talla alta y osteopenia.^{272,274,301,303}

El síndrome de Cushing secundario a un carcinoma suprarrenal suele manifestarse por crecimiento insuficiente con o sin virilización, obesidad y cara de luna llena; es posible que las estrías no aparezcan hasta meses o años después.

Síndrome de resistencia a los glucocorticoides. El síndrome de resistencia a los glucocorticoides tiene manifestaciones variables. Algunas pacientes presentan signos de hiperandrogenismo como acné, hirsutismo, calvicie masculina, irregularidades menstruales y oligo- o anovulación e infertilidad.⁹³⁶ La dexametasona reduce la secreción exce-

siva de andrógenos suprarrenales, virilización y edad ósea adelantada, encontradas en la resistencia general a los glucocorticoides.

Tumores de ovario virilizantes. El arrenoblastoma, también llamado tumor de Sertoli del ovario, es el tumor ovárico virilizante más frecuente, pero resulta excepcional en niños.⁸⁷¹ Recientemente se ha demostrado que las mutaciones de sentido erróneo somáticas que afectan al dominio ARNasa IIIb de DICER1 que alteran la función de DICER1 de forma tal que perturba el procesamiento de micro-ARN para convertirse en oncógeno son frecuentes en estos tumores ováricos no epiteliales.⁹³⁷ Los tumores de células lipoides y los gonadoblastomas del ovario son fuentes de andrógenos incluso más inusuales.

Variaciones del desarrollo puberal

Telarquia prematura

El aumento de tamaño de las mamas, uni- o bilateral, sin otros signos de maduración sexual (p. ej., vello sexual, crecimiento de los labios menores, crecimiento del útero) no es infrecuente en la lactancia e infancia, y se denomina *telarquia prematura*. El trastorno suele producirse a los 2 años de edad (> 80% de los casos) y rara vez después de los 4.⁹³⁸ En un estudio retrospectivo en Minnesota, la incidencia de telarquia prematura era de 21,2 por 100.000 paciente-años, el 60% de los casos se identificaba en pacientes entre 6 meses y 2 años de edad, y en la mayoría de los casos había una involución de 6 meses a 6 años después del diagnóstico, aunque unos pocos persistían hasta la pubertad. La prevalencia de telarquia prematura parece estar en aumento en Dinamarca.⁹⁴⁰ Cuando se evaluó el seguimiento de 10 a 35 años de la telarquia prematura no aparecieron efectos indeseables sobre la salud posterior, el crecimiento ni la fertilidad.⁸⁹⁷ El aumento de tamaño de las mamas suele involucionar tras unos pocos meses pero en ocasiones dura años o está presente hasta el inicio de la pubertad normal; en cerca de la mitad de las niñas afectadas, el desarrollo mamario, característicamente cíclico, dura de 3 a 5 años; esto se encuentra con una edad de inicio superior a 2 años.⁹³⁹ Por lo general no hay un crecimiento significativo del pezón o la aréola, y es infrecuente el engrosamiento y reducción del brillo de la mucosa vaginal inducido por estrógenos. El aumento de tamaño del útero en la ecografía (volumen > 1,8 ml, longitud > 36 mm) es infrecuente. La medición del volumen elipsoide del útero ($V = \text{diámetro longitudinal} \times \text{diámetro anteroposterior} \times \text{diámetro transversal} \times 0,523$) es el factor más sensible y específico para diferenciar entre telarquia prematura y PPC temprana,¹²⁸ y logra una discriminación precoz mejor que la respuesta de LH a GnRH o agonistas de la GnRH. El crecimiento de la talla es normal.

Este es un trastorno benigno y autolimitado compatible con el desarrollo puberal normal a una edad apropiada; por lo general solo es necesario tranquilizar a paciente y familia y establecer un seguimiento. No obstante, la aparición de telarquia prematura puede ser la señal de una mayor maduración sexual en una minoría de los casos. Aunque su comienzo poco después del nacimiento y antes de los 2 años de edad conlleva un pronóstico mejor en cuanto a regresión, el 14% en dos series de gran tamaño sí progresaron independientemente de la edad de inicio de la telarquia prematura.⁹⁴⁰ Como el aumento de tamaño puede ser unilateral, es importante tener en cuenta este trastorno en niñas con desarrollo de solo una mama de modo que no se susciten preocupaciones indebidas sobre una posible neoplasia mamaria en los padres ni se lleven a cabo intervenciones quirúrgicas innecesarias. La extirpación del tejido en la telarquia prematura puede dejar a la niña sin posibilidades de crecimiento mamario futuro. En unos pocos casos la ecografía de la mama es útil para diferenciar la telarquia prematura de trastornos menos benignos, pero tiene un valor limitado para diferenciar la telarquia prematura de la pubertad precoz.⁹⁴¹ La causa más frecuente de masas mamarias en niñas puberales son los fibroadenomas, y aunque puede haber metástasis en mamas prepuberales, el carcinoma de mama es absolutamente excepcional en pacientes tan jóvenes. Las concentraciones plasmáticas de estradiol son prepuberales con la mayoría de los análisis habituales, pero resultaron ligeramente más altas para la edad en pacientes con telarquia prematura si se determinaban

con un bioanálisis de estrógenos de alta sensibilidad.^{942,943} No obstante, por lo general, no hay un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de SHBG ni globulina de unión a la tiroxina, que son indicadores de la acción de los estrógenos sobre las proteínas plasmáticas circulantes, y se ha sugerido la SHBG como un método para diferenciar la telarquia prematura de la PP.⁹⁴⁰

Con frecuencia, la urocistografía revela un efecto estrogénico sobre las células epiteliales pavimentosas en la orina en la telarquia prematura.^{840,944}

Se han propuesto algunas medidas endocrinas para diferenciar la TP de la PPC. La concentración de FSH sérica podría estar en el intervalo puberal; se ha detectado secreción pulsátil nocturna de FSH, y el incremento de FSH conseguido con la administración de GnRH tal vez esté aumentado para la edad cronológica, con un cociente de FSH/LH más alto en la telarquia prematura que en individuos normales o niñas con PPC. Las niñas de menos de 48 meses con telarquia prematura leve tenían valores de $17\beta E_2$ por debajo de 32 pmol/l mediante el uso de RIA de extracción, mientras que las que presentaban PPC mostraban valores superiores a 70.⁹³⁵ Sin embargo, estos métodos no son infalibles a la hora de diferenciar estas dos condiciones.

Como se ha propuesto en algunos quistes de ovario recidivantes, la telarquia prematura parece resultar de la respuesta del ovario a incrementos transitorios de las concentraciones de FSH, y posiblemente de variaciones en la sensibilidad del ovario a la FSH. La respuesta de LH a la GnRH es prepuberal en todos los casos.^{437,945} Las concentraciones plasmáticas de inhibina B y FSH son más altas en niñas con telarquia precoz que en controles, en un intervalo similar al observado en pacientes con pubertad precoz. No se han descrito las concentraciones de activina. La posible participación de un factor hipofisario de acción paracrina que estimule la FSH independientemente de la GnRH no se conoce.

Las ecografías del ovario pueden mostrar uno o varios quistes mayores de 0,5 cm que desaparecen y reaparecen, habitualmente en correlación con los cambios de tamaño de las mamas, pero el volumen del ovario y útero es prepuberal.¹²⁸ En la práctica clínica no es frecuente encontrar un quiste en el momento de la presentación y en la ecografía.

La telarquia exagerada se describe como telarquia prematura con los hallazgos añadidos de edad ósea adelantada y mayor tasa de crecimiento, que son efectos estrogénicos. Las mediciones endocrinas en el estado basal están en el intervalo prepuberal normal, pero tras la estimulación con agonistas de la GnRH, la concentración de FSH (no así la de LH) se elevó más que en controles o pacientes con PPC. Una mutación de *GNAS1* que supone un cambio Arg201His se asocia con la telarquia exagerada o prematura aparente y menarquia temprana.⁷³⁰

Desafortunadamente, no hay directrices que determinen qué niñas pasarán de telarquia prematura a pubertad precoz. Resulta esencial el seguimiento clínico para determinar la evolución.

Menarquia aislada prematura

Rara vez, las niñas comienzan con hemorragias vaginales periódicas entre 1 y 9 años de edad sin ningún otro signo de desarrollo sexual. Las hemorragias pueden repetirse de 1 a 6 años y después cesar. En la edad normal de la pubertad (3-11 años después), el desarrollo sexual secundario y las menstruaciones se producen y siguen un patrón normal, como la estatura.⁹⁴⁶

Se demostró posteriormente fertilidad tras un inicio normal de la pubertad en mujeres con esta variante del desarrollo puberal. La causa es incierta, pero podría ser el homólogo de la telarquia prematura. Hay un predominio de la secreción de FSH, pero el patrón de secreción de gonadotropinas no es característico de la PPC.⁹⁴⁷ Es posible la aparición de menarquia aislada antes de las demás manifestaciones de precocidad sexual en pacientes con síndrome de McCune-Albright y en aquellas con la maduración sexual prematura que se produce en el hipotiroidismo del lactante.

Antes de aceptar el diagnóstico de menarquia prematura hay que descartar todas las demás causas de hemorragia vaginal y secreción

precoz de estrógenos y de exposición a estrógenos exógenos, como neoplasias, granulomas, infección de vagina y cuello uterino, y presencia de un cuerpo extraño. Está indicada una exploración minuciosa en busca de traumatismos, como los causados por el maltrato sexual. Un prolapso uretral puede diagnosticarse erróneamente como hemorragia vaginal.

Adrenarquia prematura

La adrenarquia prematura causa la aparición precoz de vello púbico (es decir, pubarquia), vello axilar y olor axilar apocrino, comedones y acné, sin otros signos de pubertad o virilización. Se caracteriza por hiperandrogenismo suprarrenal prematuro y leve.^{444,948} El término *adrenarquia prematura* hace referencia al aumento de las concentraciones séricas de andrógenos suprarrenales que causan la aparición del vello púbico, denominado *pubarquia prematura*. Anteriormente, esta designación se aplicaba cuando las características clínicas descritas aparecían antes de los 8 años de edad en las niñas o 9 en los niños. Aunque en los niños parece adecuado establecer un punto de corte en los 9 años, para las niñas tal vez ya no sea adecuada la edad de 8 años, de acuerdo con los resultados de los estudios citados anteriormente, que muestran en los últimos tiempos un inicio más temprano de la pubertad (en la [tabla 26.1](#) se muestran las medias de edad). Nosotros recomendamos que el diagnóstico de pubarquia prematura se limite a niñas afroamericanas de 6 años y estadounidenses caucásicas menores de 7, lo que debería afectar a la edad con la que se inician las pruebas de laboratorio a menos que haya otros signos de virilización, como clitoromegalia o crecimiento rápido.

La adrenarquia prematura es unas 10 veces más frecuente en niñas que en niños.^{289,949,950} La prevalencia es mayor en niños con anomalías del SNC sin una diferencia clara de sexos; el electroencefalograma puede ser anómalo en ausencia de otros hallazgos neurológicos. La transmisión familiar resulta infrecuente. La adrenarquia prematura suele ser lentamente progresiva y no tiene efectos indeseables sobre el inicio ni la progresión normal de la gonadarquia ni la talla adulta final.⁴⁴⁴ A pesar de todo, hay una relación entre crecimiento fetal reducido que provoca retraso del crecimiento intrauterino y recién nacidos PEG posteriores y una prevalencia mayor de adrenarquia prematura y, probablemente, hiperandrogenismo ovárico en la vida, aunque la relación podría variar según el grupo étnico.⁹⁵¹

Las concentraciones plasmáticas de DHEA, DHEAS, androstenediona, testosterona, 17-hidroxiprogesterona y Δ^5 -17P normalmente son comparables a los valores encontrados normalmente en el estadio 2 del vello púbico. Sin embargo, algunos pacientes presentan concentraciones bajas de andrógenos suprarrenales, lo que indica que la conversión de esta molécula en andrógenos más activos o un aumento en la actividad de los receptores de andrógenos es tan importante en el desarrollo de pubarquia prematura como la secreción de andrógenos suprarrenal en sí.⁴⁴⁴ La estimulación con ACTH aumenta las concentraciones séricas de DHEA y DHEAS y la excreción urinaria de 17-cetoesteroides, pero las concentraciones plasmáticas de 17-hidroxiprogesterona y Δ^5 -17P no aumentan hasta las cifras encontradas en personas con formas virilizantes de HSC.⁸⁸⁴ En algunas niñas con adrenarquia precoz se ha descrito un número menor de CAG en el gen *AR*, indicativo de mayor sensibilidad a los andrógenos, lo que apunta a que la base podría ser una sensibilidad mayor a cifras bajas de andrógenos, en vez de valores altos por sí mismos. Al igual que en la HSC, la dexametasona suprime la secreción suprarrenal de andrógenos y sus precursores.⁹⁵²

Las concentraciones séricas de gonadotropinas en el estado basal y tras GnRH están en el intervalo prepuberal en pacientes con adrenarquia prematura.⁴³⁷ La adrenarquia prematura se produce independientemente de la gonadarquia y resulta de algún factor desconocido distinto de una secreción mayor de GnRH o ACTH. Edad ósea, talla y aumento de peso están ligeramente adelantados para la edad cronológica, pero habitualmente se alcanza la talla adulta normal excepto rara vez en algunas personas con concentraciones inusualmente altas de andrógenos suprarrenales, hirsutismo, acné y una edad ósea adelantada

en más de 2 años o 2,5 DE por encima del valor medio para la edad cronológica.⁹⁵³ En un estudio de seguimiento de 20 niñas, el hiperandrogenismo suprarrenal funcional en la adrenarquia prematura se limitó a la infancia.

La adrenarquia prematura puede considerarse una variante normal regulada por el desarrollo de la diferenciación, crecimiento y función de la zona reticular de la corteza suprarrenal, marcada bioquímicamente por el aumento precoz de la concentración de DHEAS plasmático a más de 40 µg/dl.²⁹⁰ Esta última está relacionada probablemente con el aumento independiente de actividad 17,20-liasa en la zona reticular en desarrollo, mediado por una mayor fosforilación de residuos de serina y treonina en la enzima CYP17, y la mayor abundancia de citocromo *b*₅ y de parejas de oxidorreducción donantes de electrones como citocromo P450 oxidoreductasa y citocromo *b*₅, esenciales para la actividad 17,20-liasa de esta enzima microsómica funcional (v. fig. 26.36).⁸⁸⁴ Un aumento del cortisol intrasuprarrenal podría inhibir la actividad 3βHSD, aumentando así la DHEA de acuerdo con indicios *in vitro*.⁹⁴⁸ A pesar de todo, los factores que estimulan el desarrollo y funcionamiento de la zona reticular, independiente de ACTH, siguen siendo desconocidos.

La aparición de pubarquia prematura puede ser una manifestación de HSC no clásica con déficit de 21-hidroxilasa causada por mutaciones de sentido erróneo homocigóticas o heterocigóticas compuestas del gen *CYP21*.⁹⁵⁴ Esta afección puede detectarse fácilmente si se miden concentraciones plasmáticas de 17-hidroxiprogesterona por encima de 200 ng/dl (6 nmol/l) en estado basal o de 2.000 ng/dl o 72 nmol/l en respuesta a ACTH, que se encuentra al menos 10 DE por encima del valor medio para la edad. La prevalencia de déficit de 21-hidroxilasa no clásico en niños que se presentan aparentemente con adrenarquia prematura es baja excepto en algunos grupos étnicos (p. ej., hispanos, italianos, judíos asquenazíes), en los que la prevalencia puede llegar al 20-30%.

La causa del déficit leve observado en la actividad 3βHSD es desconocida, pero podría ser multifactorial y dar lugar a una gran variedad en la capacidad secretora de la zona reticular. Se describió un grupo familiar con un patrón dominante de herencia de andrógenos y precursores de andrógenos suprarrenales elevados que se manifestaba por pubarquia prematura;⁹⁴⁹ las personas que resultaban afectadas más tarde desarrollaban hirsutismo y anovulación. Varios investigadores se unieron con el fin de proponer las referencias hormonales para el diagnóstico de déficit de 3βHSD en casos de aparente pubarquia prematura y señalaron que los valores de Δ⁵-17P estimulada por ACTH deben superar los 294 nmol/l del estadio 2 de Tanner (17 ± 5 nmol/l) o el cociente entre Δ⁵-17P y cortisol (L) tiene que ser como mínimo 363. Los estudios que relacionan el genotipo y los análisis hormonales en condiciones basales y tras la estimulación con ACTH han confirmado que son necesarios aumentos significativos del cociente entre Δ⁵-17P y L para demostrar un auténtico déficit de 3βHSD en la enfermedad genéticamente probada, y que este es un trastorno infrecuente en pacientes que debutan con una presunta adrenarquia prematura.⁹⁵⁵ Sin embargo, las pacientes con un conjunto de hallazgos indicativos de SOPQ podrían tener elevaciones más discretas de estos valores y presentar un cuadro de alteración suprarrenal de la actividad 3βHSD en ausencia de mutaciones del gen que codifica la enzima; se ha propuesto que estas niñas que debutan con pubarquia prematura desarrollarán SOPQ clínico con más edad.

El fenotipo de la pubarquia prematura también se asocia con el déficit menos frecuente de 11β-hidroxilasa no clásico. La mutación de *HSD3B2* o *HSD3B1* es una causa infrecuente de pubarquia prematura, adrenarquia exagerada e hirsutismo en mujeres adolescentes y adultas.

La DHEA estimula la actividad de las glándulas sebáceas,⁹⁵⁶ y puede aparecer acné prepuberal o comedones en asociación con concentraciones séricas elevadas de DHEAS en algunos niños sin presencia de vello púbico, indicativo de que una variante de la adrenarquia prematura podría manifestarse de esta forma.¹⁴⁵ Otros efectos androgénicos más importantes (p. ej., aumento de tamaño del clítoris o pene, crecimiento

rápido, hirsutismo, cambio de la voz) descartan adrenarquia prematura y apuntan a una forma más grave de hiperandrogenismo.

Aunque la adrenarquia prematura se consideraba habitualmente una situación benigna sin riesgo sustancial a largo plazo, las observaciones acumuladas indican que las niñas con adrenarquia prematura tienen un riesgo mayor de desarrollar hiperandrogenismo ovárico funcional y SOPQ, hiperinsulinismo, acantosis *nigricans* y dislipidemia en la etapa adolescente y adulta, especialmente si el crecimiento fetal fue reducido y el peso al nacer resultó bajo.⁹⁵⁰ Las niñas afectadas tienen valores de IMC similares a los de los controles, pero una distribución diferente de la grasa; es más probable que la circunferencia de la cintura sea mayor, al igual que las medidas de resistencia a la insulina.⁹⁵⁷

El concepto de adrenarquia exagerada se planteó por primera vez en relación con un antecedente infantil propuesto de SOPQ. Se ha ampliado para incluir los casos infrecuentes de adrenarquia prematura asociada con respuestas excesivas de Δ⁵-17P, DHEAS y androstenediona a la ACTH encontrados en mujeres con hiperandrogenismo suprarrenal funcional.

Una descripción de una paciente con adrenarquia prematura, edad ósea adelantada, acné excesivo, anovulación hiperandrogénica, concentraciones de DHEAS muy bajas y cifras elevadas de andrógenos demostró una mutación en PAPSS2, enzima que genera el donante de sulfatos 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS), necesario para la conversión de DHEA en DHEAS por la enzima SULT2A1. Aunque se describió que la niña tenía pubarquia prematura, los efectos androgénicos eran mayores que los encontrados habitualmente en este trastorno. La concentración de DHEA no estaba elevada para la edad, pero la androstenediona era alta debido a una formación inadecuada de DHEAS que reduce la conversión de DHEA en androstenediona. Esta presentación indicaría normalmente una causa ovárica de la virilización. Hay que añadir este defecto monogénico al diagnóstico diferencial de la adrenarquia prematura.²⁹²

Enfermedad ovárica poliquística^{958,959}

El SOPQ es la enfermedad endocrina más frecuente en mujeres en edad fértil; se estima que afecta al 10% de las mujeres.⁹⁶⁰ Las marcas distintivas de este trastorno son hiperandrogenismo, hirsutismo,⁹⁶¹ anovulación, oligomenorrea o amenorrea, y resistencia a la insulina; hay hiperinsulinemia compensadora, con su riesgo consiguiente de secuelas metabólicas importantes, como diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemia, mayor propensión a la cardiopatía coronaria y, en cerca del 50% de las mujeres afectadas, obesidad. El SOPQ se considera el equivalente del síndrome metabólico en los hombres, con sus múltiples manifestaciones en las mujeres. Una revisión de 2013 de los criterios diagnósticos respalda el uso de los criterios de Rotterdam para el diagnóstico, señalando también la debilidad del método. Así pues, el diagnóstico se basa en la presencia de dos de los criterios siguientes: exceso de andrógenos, disfunción ovulatoria y ovarios poliquísticos.⁶⁹¹ Algunos prefieren el término de *exceso de andrógenos hiperinsulinémico* por ser un mejor indicador de la base del trastorno, ya que los ovarios poliquísticos no son necesarios para el diagnóstico.⁹⁵⁰ Sin duda, los criterios para el diagnóstico de la imagen morfológica de ovario poliquístico podrían requerir un número mayor de folículos (> 25 con la ecografía) de los recomendados por los criterios de Rotterdam, y es posible que las referencias cambien.⁹³³ El uso de la AMH en el diagnóstico del SOPQ se está considerando pero sigue siendo controvertido, debido a diferencias en los criterios de estudios y en los análisis usados para determinar los valores de la AMH.⁹⁶² Al menos podemos decir que la AMH parece correlacionarse con la imagen poliquística y las manifestaciones androgénicas en muchos estudios y que en el futuro podría convertirse en un criterio diagnóstico.

La adrenarquia prematura, en algunas poblaciones, es un factor de riesgo de desarrollo posterior de SOPQ e hiperandrogenismo ovárico funcional en adolescentes y mujeres adultas; la magnitud de este riesgo es desconocida, pero parece ser pequeña, excepto en niñas que nacieron PEG.⁹⁶³ No obstante, el crecimiento compensador tras

ser PEG podría ser un factor importante en el desarrollo de SOPQ, e incluso la prematuridad sería un riesgo. En una cohorte de 880 miembros de 8 años, las concentraciones séricas de androstenediona y DHEAS estaban relacionadas directamente con el aumento de peso entre la edad de 1 y 3 años y el peso actual, e inversamente con el peso al nacer.⁸⁷⁸ No obstante, un estudio holandés no pudo confirmar esa relación entre aumento de la adrenarquia prematura y peso al nacer PEG en 181 personas nacidas PEG, en comparación con 170 nacidos con un peso AEG.⁹⁶⁴

En ciertos grupos étnicos, y especialmente en niñas hispanas y afroamericanas, hay una asociación mayor entre adrenarquia prematura con síndrome metabólico (obesidad, hiperinsulinismo, dislipidemia y otros factores que aumentan el riesgo de cardiopatía coronaria posterior) y el desarrollo de SOPQ al final de la adolescencia y principio de la etapa adulta, especialmente si la adrenarquia prematura se acompaña de menor sensibilidad a la insulina y acantosis *nigricans*.⁹⁶⁵

Como mencionamos previamente, el hiperinsulinismo se asocia con muchos trastornos metabólicos y endocrinos e hiperandrogenismo ovárico funcional, que, en algunos casos, está precedido por la adrenarquia prematura. La modificación del estilo de vida es la estrategia primaria del tratamiento del SOPQ, y, aunque a veces tiene éxito,⁹⁶⁶ la tasa de fracaso es sustancial. A menudo se plantean los anticonceptivos pero puede considerarse que tratan los efectos en vez de la causa, de acuerdo con la resistencia a la insulina y exceso de adiposidad; a pesar de todo, el uso de anticonceptivos orales con efectos progestágenos y antiandrógenos regula los períodos menstruales⁹⁵¹ aunque carecemos de estudios a largo plazo de anticonceptivos solo con progestágenos en adolescentes con SOPQ.⁹⁶⁷ Los enfoques terapéuticos dirigidos a reducir la resistencia a la insulina, especialmente el uso de sensibilizadores a la insulina, han sido introducidos en el tratamiento del SOPQ. El fármaco más usado es la metformina, por su baja prevalencia de efectos adversos y eficacia terapéutica. Numerosos datos respaldan la seguridad y eficacia de su uso en adolescentes con resistencia a la insulina,⁹⁵¹ aunque la metformina no ha sido aprobada por la FDA para ese uso. Aunque la flutamida en las dosis más altas ha producido hepatotoxicidad, la flutamida en dosis bajas (1 mg/kg) se ha descrito como segura y eficaz en mujeres jóvenes con hirsutismo (pero no ha demostrado tener ese perfil de seguridad en la obesidad o esteatosis hepática);⁹⁶⁸ la abstinencia sexual o anticoncepción es esencial cuando se utiliza este compuesto teratogénico. Las tiazolidinedionas no se recomiendan por dudas sobre su seguridad.⁶⁹¹

En un estudio con niñas inmediatamente después de la menarquia que tenían antecedentes de bajo peso al nacer y adrenarquia prematura y que por esos motivos estaban en riesgo de desarrollar SOPQ, la metformina previno esta evolución predicha.⁹⁶³ El tratamiento de niñas de 8 años con factores de riesgo similares parecía reducir el riesgo en estudios a corto plazo. Los efectos beneficiosos sobre la composición corporal, dislipidemia, resistencia a la insulina y otros parámetros solo se mantenían durante el tratamiento; volvían a los factores de riesgo aumentados tras la suspensión de la metformina. Está documentada la pérdida de peso con la combinación de metformina y anticonceptivos.⁹⁶⁹

La Endocrine Society recomienda la píldora anticonceptiva como tratamiento de primera línea para el SOPQ.

Ginecomastia en adolescentes⁹⁷⁰

Los niños normales, habitualmente en los primeros estadios de la pubertad, pueden tener un aumento de tamaño mamario unilateral (~25% de los niños)⁹⁷¹ o bilateral (~50-65% de los niños en un grado variable); esto se produce habitualmente entre los 14 y 14,5 años de edad cronológica o con los estadios de vello púbico 3 y 4.⁹⁷² La exploración física pretende detectar tejido glandular, pero, debido a la epidemia de obesidad en la infancia y la adolescencia, la diferenciación entre tejido glandular y adiposo se ha hecho más difícil. El «pinzamiento» del tejido bajo la aréola con el pulgar y el índice y la comparación con otras zonas del tórax ayuda a determinar el tejido glandular.⁹⁷³ Tras esta palpación, la determinación de la prolactina

sérica podría ser equívocamente elevada, por lo que las muestras de sangre deben tomarse antes o bastante después.

En los niños afectados, las concentraciones plasmáticas de testosterona y estrógenos son normales para su estadio de la pubertad. Algunos han planteado que el cociente entre estrógenos y andrógenos o un incremento en el cociente entre testosterona y dihidrotestosterona es la causa. En un estudio prospectivo, los varones adolescentes con ginecomastia tenían una concentración media de testosterona libre menor, peso más bajo, concentraciones plasmáticas mayores de SHBG y una tendencia hacia el inicio más temprano de la pubertad y progresión más rápida por la pubertad.⁹⁷¹ En un estudio, se describió una reducción significativa en el cociente entre concentración plasmática de androstenediona y estrona más estradiol; un cociente igualmente bajo entre DHEAS y estrona más estradiol fue reseñado también en niños con ginecomastia puberal que presentaban proporciones normales de estrona y estradiol respecto a la testosterona plasmática. Se postuló que la reducción de la producción suprarrenal de andrógenos o (con más probabilidad) el aumento de la conversión periférica de los andrógenos suprarrenales en estrógenos era un factor en el desarrollo de la ginecomastia puberal.⁹⁷⁴

Los estudios con antagonistas de receptores estrogénicos (p. ej., tamoxifeno, raloxifeno) son alentadores, pero se necesitan más investigaciones.^{975,976} La administración de inhibidores de la aromataza ha logrado resultados mixtos en la ginecomastia. Un estudio de niños (13 años de edad de promedio) con ginecomastia y una media de 7 meses de tratamiento con anastrozol demostró una reducción sustancial del área (63%) y volumen (53%) de las mamas, medidos manualmente y por ecografía, comparado con la espera vigilante;⁹⁷⁷ no obstante, se recomiendan más investigaciones que demuestren la utilidad de esta estrategia porque otro análisis no encontró esos resultados.

La ginecomastia puberal se debe a proliferación de los conductos en el tejido conjuntivo fibroso.⁹⁷⁸ Suele resolverse espontáneamente 1-2 años después de su inicio,⁹⁷² y con frecuencia la observación continuada y tranquilizar a paciente y familia constituyen un tratamiento correcto. No obstante, algunos niños tienen ginecomastia muy visible y, si dura más de 2 años (5-20% en varios estudios), es probable que se convierta en permanente. Esos individuos pueden tener un malestar psicológico tal que justifique una mamoplastia reductora. Bien es cierto que el malestar psicológico no parece estar relacionado con la duración ni la gravedad, por lo que hay que plantear terapia en algunos pacientes.⁹⁷⁹ La liposucción es una alternativa, pero aún no se ha establecido su eficacia en la ginecomastia adolescente. La ginecomastia persistente no tratada sigue en la etapa adulta. El examen histológico del tejido de la ginecomastia fisiológica rara vez revela carcinomas, de modo que la exploración periódica podría ser innecesaria.⁹⁸⁰

La ginecomastia es un componente del síndrome de Klinefelter, anorquia, hipogonadismo primario y secundario, defectos de la biosíntesis de testosterona, aumento de la actividad aromataza en el tejido adiposo y otros (síndrome de exceso de aromataza),¹⁰⁰⁸ tumores de las células de Sertoli, exposición accidental a estrógenos de la carne o cosméticos, y variantes de los síndromes de resistencia a los andrógenos, incluidos síndrome de Rosewater (hipogonadismo familiar y ginecomastia) y de Reifenshtein (hipospadias, hipogonadismo y ginecomastia). Estos trastornos suelen tener hallazgos característicos o circunstancias ambientales que permiten distinguirlos fácilmente de la ginecomastia normal de la pubertad.⁶²² Se ha descrito ginecomastia asociada a la administración de fármacos, como cimetidina, espirolactona, digital, antipsicóticos atípicos y fenotiacinas; tratamiento con GH; y con el consumo de marihuana. El síndrome de exceso de aromataza fue expuesto anteriormente.

Macroorquidia

La macroorquidia se define como testículos cuyo tamaño es el doble del normal para la edad sin androgenización. Es una manifestación infrecuente del síndrome de McCune-Albright⁸⁸⁴ y un hallazgo ocasional en niños prepuberales con hipotiroidismo primario de larga evolución

(v. síndrome de Van Wyk-Grumbach). Esta forma de aumento de tamaño testicular parece resultar de una secreción aumentada de FSH, independiente del incremento puberal de la secreción de LH o de una respuesta puberal de LH a la GnRH. Los restos suprarrenales testiculares en la HSC pueden causar macroorquidia bilateral, normalmente con nódulos, al igual que un linfoma. En el síndrome de McCune-Albright, una mutación activadora del gen de $G_s\alpha$ expresada principalmente en las células de Sertoli puede causar macroorquidia debido a la proliferación e hiperfunción de células de Sertoli con concentraciones aumentadas de inhibina B y AMH en el suero pero sin que esté elevada la testosterona debido a hiperplasia de células de Leydig, aumento de gonadotropinas o signos de pubertad.³²⁷ La macroorquidia es una característica del déficit grave de aromatasa en adultos jóvenes³⁰³ y hombres con macroadenomas hipofisarios secretores de FSH. En adultos pueden aparecer megatestículos (volumen testicular 26 ml) bilaterales como variante normal.⁹⁸¹ Se podría especular que algunos casos de macroorquidia bilateral son el resultado de una mutación activadora constitutiva heterocigótica del receptor de FSH. Como señalamos anteriormente, se ha descrito un aumento de tamaño prepuberal de los testículos con una delección de un solo par de bases en el codón 434 (1301delT) del gen *NROB1/DAX1* que causaba valores prepuberales de testosterona y gonadotropinas.⁸¹⁸

El gen de la superfamilia de inmunoglobulinas 1 (*IGSF1*) estimula la transcripción del receptor de la hormona liberadora de la tirotrópina

al reducir la actividad de la vía de señalización TGF β 1-Smad mientras se incrementa la síntesis y la potencia biológica de la TSH; además, regula por disminución la vía de la activina-Smad, con lo que disminuye la FSHB. Así pues, con la mutación en el gen *IGSF1*, se desarrolla hipotiroidismo central y macroorquidia.⁹⁸²

Los testículos pueden aumentar de tamaño con el tratamiento con inhibidores de la aromatasa.

El síndrome del cromosoma X frágil se asocia con retraso del desarrollo, cara alargada y grandes orejas prominentes, y macroorquidia en el 80% de los niños puberales afectados. Es posible que la macroorquidia solo sea evidente con una evaluación minuciosa. El aumento de tamaño de los testículos se debe a un mayor volumen intersticial y exceso de tejido conjuntivo, con más fibras de colágeno peritubulares, más que a un incremento de los túbulos seminíferos. El agrandamiento de los testículos es demostrable en el período prepuberal en la mayoría de los pacientes con el síndrome del cromosoma X frágil, pero el inicio de la auténtica macroorquidia (> 4 cm) solo se produce al final del período prepuberal.⁹⁸³

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

27

Hormonas y deporte

FABIO LANFRANCO, EZIO GHIGO Y CHRISTIAN J. STRASBURGER

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Efecto del deporte sobre los sistemas hormonales, 1165

Consumo de hormonas potenciadoras del rendimiento, 1171

PUNTOS CLAVE

- La actividad física ejerce una influencia muy importante sobre el sistema endocrino, al modular la síntesis y secreción de varias hormonas. Prácticamente todos los órganos y sistemas del organismo se ven afectados por la actividad física y el ejercicio, principalmente mediado por el sistema endocrino y neuroendocrino.
- El tipo, la intensidad y duración del ejercicio; la edad, el sexo y el grado de forma física de la persona; y los factores ambientales y psicológicos pueden afectar a las respuestas endocrinas a la actividad física.
- Varias hormonas influyen en el rendimiento físico y la composición del organismo con una interrelación bidireccional entre ejercicio y hormonas.
- El abuso de hormonas se ha convertido en un hábito generalizado entre deportistas profesionales y de ocio.

Los esteroides androgénicos anabólicos, la hormona del crecimiento y los secretagogos de la hormona del crecimiento, el factor de crecimiento similar a la insulina 1, la insulina, la eritropoyetina y las propiedades de los glucocorticoides son utilizados y mal utilizados en los deportes. Describiremos métodos específicos para detectar el abuso de hormonas.

- Se presentan todos los profesionales implicados en la medicina del deporte y endocrinología con una aclaración de las complejas interacciones entre actividad física y sistema endocrino. El abuso de hormonas en los deportes de competición y recreativos tienen consecuencias negativas para la salud a largo plazo.

Efecto del deporte sobre los sistemas hormonales

Catecolaminas

La noradrenalina y la adrenalina están estrechamente acopladas en sus acciones y responden rápidamente al ejercicio con el fin de redistribuir el flujo sanguíneo para satisfacer las demandas metabólicas. La noradrenalina aumenta desde una concentración de reposo de 1,2-3 nmol/l hasta incluso 12 nmol/l en el ejercicio máximo. Las concentraciones de reposo de la adrenalina son de 380-655 pmol/l. Con el ejercicio máximo pueden incrementarse hasta 3.300 pmol/l. Ambas hormonas aumentan progresivamente a medida que lo hace la carga de trabajo.¹ Tras el ejercicio, las concentraciones plasmáticas de catecolaminas vuelven a los valores de reposo en cuestión de minutos.

Un ejercicio ligero apenas produce respuesta de catecolaminas, mientras que con el ejercicio moderado, la noradrenalina aumenta significativamente, con variaciones mínimas en la adrenalina circulante. Ante un ejercicio intenso o prolongado ambas hormonas se incrementan notablemente. Un ejercicio intenso máximo de corta duración es capaz de elevar significativamente las concentraciones de noradrenalina y adrenalina. Esta respuesta tan rápida indica que las concentraciones están reguladas principalmente por la liberación nerviosa mediada por la activación del sistema nervioso simpático. El contribuyente principal parece ser la cantidad proveniente del músculo activo durante el ejer-

cicio, pero los riñones son otra fuente posible.¹ Además, la alteración en el cociente entre noradrenalina y adrenalina, con un incremento mayor en la liberación de adrenalina de la médula suprarrenal durante el ejercicio, apunta a una posible mediación hipotalámica en la respuesta al ejercicio.

El ejercicio gradual produce una respuesta de catecolaminas menor que el ejercicio prolongado continuo. Las respuestas están relacionadas directamente con la carga de trabajo y la captación de oxígeno, y son mayores ante los grupos musculares pequeños que con los grandes.

Muchos estudios señalan una mayor respuesta de adrenalina al ejercicio en personas entrenadas en resistencia, en comparación con las no entrenadas, como reacción a un ejercicio intenso de la misma intensidad relativa que el ejercicio máximo total. Esta mayor capacidad de secretar adrenalina fue observada en respuesta al ejercicio físico y otros estímulos como hipoglucemia e hipoxia.² Este fenómeno explicaría en parte el mayor rendimiento físico observado en individuos entrenados, comparado con los no entrenados. Hace menos tiempo se han descrito también estos hallazgos en personas con entrenamiento anaeróbico en respuesta a un ejercicio supramáximo.

La combinación de desafíos mentales y físicos puede desencadenar respuestas exacerbadas de la catecolamina por encima de una única provocación en solitario. Webb et al.³ demostraron que los retos mentales agudos y el estrés físico provocan conjuntamente una mayor respuesta de catecolaminas y cardiorrespiratoria que una sola provocación, y esta respuesta se ve afectada por el estado de forma física (mayor en personas con mejor forma física). Estos hallazgos señalan que la buena forma

física puede ser beneficiosa para sujetos envueltos en situaciones en las que son comunes los factores de estrés dobles (respuestas de emergencia, personal militar, etc.), ya que, para la seguridad y la supervivencia, puede ser esencial una mayor activación del eje simpático-suprarrenal.

Curiosamente, los estudios sobre mujeres siguen siendo escasos; los resultados son más discordantes que los masculinos, y aún no se han concretado los efectos del tipo de entrenamiento físico (aeróbico o anaeróbico) sobre la respuesta de las catecolaminas.

La adrenalina y la noradrenalina son responsables de muchas adaptaciones, tanto en reposo como durante el ejercicio. Estos cambios incluyen ajustes cardiovasculares y respiratorios, y movilización y uso de sustratos.² La redistribución de la circulación a los músculos funcionantes y la piel para la pérdida de calor y sudoración está mediada por modificaciones de las catecolaminas, directamente o indirectamente a través de otras hormonas intermedias. Además, es posible que las catecolaminas medien la mejoría del rendimiento mental obtenida gracias al ejercicio.²

Homeostasis de líquidos: vasopresina y sistema renina-angiotensina-aldosterona

Durante el ejercicio físico se produce una pérdida considerable de agua y electrolitos en el sudor, que es necesaria para mantener la temperatura corporal al disipar el calor generado por los músculos en funcionamiento. La pérdida de líquido debida al sudor puede llegar a 1.500 ml/h. Los líquidos perdidos se reponen con la ingesta consiguiente de líquidos, modulada por la sed. La reposición de electrolitos resulta de la ingesta normal de alimentos. La función renal es el mecanismo principal para conservar electrolitos después del ejercicio.

El mantenimiento de la homeostasis de líquidos y electrolitos durante el ejercicio físico depende de la acción de la arginina vasopresina (AVP), los péptidos natriuréticos, el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y las catecolaminas. Estos sistemas hormonales se modifican en respuesta al ejercicio, con distintos patrones según la cantidad de trabajo relativo realizado, duración del ejercicio y estado de entrenamiento. Otros factores que influyen en la respuesta de las hormonas al ejercicio son el tipo de ejercicio, factores ambientales, la edad y el sexo, y varios trastornos médicos/situaciones fisiológicas.^{1,4} Las hormonas implicadas en la regulación de la homeostasis de líquidos y electrolitos muestran una respuesta relativamente constante entre las personas.

Las concentraciones de AVP aumentan durante el ejercicio hasta 24 pg/ml, y las concentraciones elevadas persisten durante más de 60 min tras un ejercicio máximo. El estímulo para el aumento de AVP durante el ejercicio es el incremento de la osmolalidad plasmática y la reducción del volumen sanguíneo. Los experimentos en animales han puesto de manifiesto una mayor activación de las neuronas hipotalámicas, indicativa de un contenido de vasopresina aumentado y rendimiento por encima del umbral anaeróbico.⁵ Así pues, la respuesta de la vasopresina parece asociarse con el inicio del metabolismo anaeróbico, que también se relaciona con elevaciones de las hormonas del estrés, como el cortisol y la hormona adrenocorticotropa (ACTH).

Un estudio realizado en corredores que utilizan manipulación farmacológica con agonistas y antagonistas específicos del receptor para activar e inhibir el receptor de vasopresina de tipo 2 (V2R) ha aportado evidencias indirectas de que la respuesta de AVP durante el ejercicio regula las pérdidas de agua de los líquidos corporales solo en el riñón, sin efectos en las glándulas sudoríparas y salivales.⁶

El péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético encefálico (BNP), que podrían variar por el ejercicio,¹ también tienen un efecto natriurético. El ANP aumenta con el ejercicio en una respuesta lineal. En caso de ejercicio prolongado, el ANP aumenta en primer lugar, después se reduce, y a continuación, vuelve a elevarse, persistiendo las concentraciones altas hasta el fin del ejercicio.¹ El incremento del ANP con el ejercicio parece estar relacionado con la distensión de

la aurícula debido a variaciones de volumen, aferencias nerviosas e ingesta de sodio.¹ La respuesta del BNP al ejercicio está modulada por la ingesta de sodio, el estado de hidratación y la hipoxia.¹ El BNP no aumenta siempre en personas normales en respuesta al ejercicio intenso excepto en condiciones de gran altitud/hipoxia, mientras que sí se eleva ante un ejercicio de larga duración como el ultramaratón de 100 km.⁷

El sistema RAA responde al ejercicio agudo con un incremento significativo de su actividad. De hecho, se han descrito valores aumentados de actividad de renina plasmática (ARP) tras un ejercicio máximo.¹ El incremento de la ARP tiene lugar con cargas de trabajo submáximas de más del 60-70%. Con la elevación de la ARP durante el ejercicio hay un aumento concomitante de la angiotensina II (A-II) que media en parte el incremento de las concentraciones de aldosterona circulante hasta 250-3.300 pmol/l. Las concentraciones altas de aldosterona pueden mantenerse unos días después del fin del ejercicio, según la ingesta de agua y sal. El activador principal del sistema RAA durante el ejercicio es el sistema nervioso simpático. La estimulación de la liberación de renina está modulada por cambios en la actividad nerviosa simpática renal resultantes en un incremento de la noradrenalina local. Se cree que el aumento de la aldosterona durante el ejercicio está mediado por el incremento de la A-II en respuesta a la activación del sistema RAA. Sin embargo, la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina no atenúa el aumento de aldosterona con el ejercicio máximo en individuos normales.⁸ Otros factores implicados en la activación de la producción de aldosterona son la ingesta de sodio, el balance de potasio y concentraciones de ACTH. Las concentraciones de aldosterona pueden mantenerse elevadas días después del fin del ejercicio, según la ingesta de agua y sodio.¹

El incremento persistente de la aldosterona mucho después del final del ejercicio podría estar asociado con reducciones de la osmolalidad plasmática y concentraciones de sodio debido a la ingesta de agua para reponer las pérdidas de agua corporal total.¹ Así pues, la interacción de varios factores reguladores está implicada en la mediación de la respuesta de aldosterona.

A diferencia del ejercicio agudo, la ARP se reduce después del entrenamiento, mientras que no se ha observado ningún efecto en la aldosterona sérica o A-II. Se han observado reducciones importantes en la presión arterial sistólica y diastólica después del entrenamiento físico sin relación entre los cambios de la ARP y los de la presión arterial.⁴

Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal

Glucocorticoides

Desde los primeros estudios de Davies y Few⁹ conocemos que el ejercicio de una intensidad determinada es un potente estímulo de la secreción de cortisol. Los glucocorticoides ejercen muchos efectos beneficiosos en las personas que hacen ejercicio: aumentan la disponibilidad de sustratos metabólicos para la energía que necesitan los músculos, mantienen la integridad y capacidad de respuesta normales de los vasos, y protegen al organismo de una reacción excesiva del sistema inmunitario ante un daño muscular causado por el ejercicio.¹⁰

Durante el ejercicio intenso, el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) responde a numerosos estímulos, poniendo de manifiesto las funciones integradoras y reguladoras de este eje: señales homeostáticas neuronales (estimulación de quimiorreceptores, barorreceptores y osmorreceptores), señales homeostáticas circulantes (glucosa, leptina y ANP) y señales inflamatorias (interleucinas 1 y 6 y factor de necrosis tumoral α).^{11,12}

En los seres humanos, las muestras repetidas de sangre braquial han demostrado que la dinámica de la activación del eje HHS durante el ejercicio establece una asociación entre la estimulación de la hormona liberadora de la corticotropina hipotalámica y la secreción de AVP (con un papel destacado de la hormona liberadora de la corticotropina), la síntesis y la liberación de ACTH desde células corticotropas hipofisarias que preceden al incremento de cortisol.¹³

Respuesta al ejercicio de resistencia

Dos factores importantes modulan la respuesta del eje HHS al ejercicio de resistencia: la intensidad y la duración del ejercicio.^{10,13} La intensidad mínima de ejercicio necesaria para producir una respuesta del cortisol por el eje HHS es del 60% de captación de oxígeno máxima (VO_2max), con un aumento lineal entre la intensidad del ejercicio y el incremento de las concentraciones plasmáticas de cortisol para ejercicios por encima del 60% de VO_2max ,^{13,14} Por debajo de este umbral de intensidad, por ejemplo, durante un ejercicio ligero y prolongado (< 60% de VO_2max), la concentración de ACTH y cortisol puede aumentar, con un umbral de duración situado en torno a 90 min de ejercicio al 40% de VO_2max .¹⁴ Estos umbrales son independientes del entrenamiento.

Hay otros factores que modifican la respuesta del eje HHS a la actividad física. La respuesta del cortisol al ejercicio está modulada por la hidratación, comidas, y hora del día. Independientemente de la temperatura exterior, la hidratación (pérdida de hasta el 4,8% de la masa corporal) amplifica enormemente las respuestas del cortisol al ejercicio inducidas por este. Este aumento probablemente resulta de una mayor temperatura central y demanda cardiovascular consecutiva al descenso del volumen plasmático.¹⁵ Las comidas también estimulan la liberación de cortisol en las personas. El ejercicio realizado inmediatamente después de la ingesta de alimentos resulta en una respuesta amortiguada del cortisol al estímulo del ejercicio. Finalmente, la respuesta del cortisol al ejercicio está modulada significativamente por el momento del día, que influye en la respuesta incremental al ejercicio (mayor aumento por la tarde que por la mañana), pero no en la respuesta máxima al ejercicio.¹³

El entrenamiento en resistencia se ha comparado con el estrés crónico en las personas. Cuando el eje HHS se pone a prueba repetidamente por el ejercicio, los individuos muestran modificaciones en su actividad que indican un proceso de adaptación al entrenamiento en resistencia. Varios estudios han mostrado que en personas entrenadas en resistencia, la actividad del eje HHS en condiciones de reposo es similar a la de individuos sedentarios sanos.^{14,16} En consecuencia, el cortisol plasmático a las 08:00 h, el ritmo nictemeral del cortisol, el cortisol libre urinario durante toda la noche y de 24 h, el ritmo estacional de la excreción de cortisol y la respuesta del cortisol a la prueba de supresión de dexametasona en sujetos con entrenamiento de resistencia en reposo son similares a los de individuos de la misma edad sin entrenamiento.^{13,14,16}

Sin embargo, cuando se estimula el eje HHS, los entrenados en resistencia muestran una menor sensibilidad de la hipófisis a la retroalimentación negativa de los glucocorticoides, que explica su capacidad de lograr eficazmente un segundo período de ejercicio separado por un breve descanso.¹⁴ En esta adaptación participan distintos mecanismos. En el sistema nervioso central, los neuropéptidos y receptores de corticoesteroides (receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides) del encéfalo y la adenohipófisis son fundamentales en la regulación de las concentraciones de cortisol circulante. En la periferia, es posible que la sensibilidad tisular a los glucocorticoides sea también diferente en personas entrenadas en resistencia respecto a los sedentarios.¹⁷ En conjunto, estos procesos de adaptación tienen como fin proteger al organismo de las graves consecuencias metabólicas e inmunitarias de las concentraciones de cortisol elevadas.

Respuesta al ejercicio de fuerza

El ejercicio de fuerza (resistencia) es también un potente estímulo al eje HHS. En los seres humanos, el aporte intenso de un ejercicio de fuerza aumenta de forma aguda la secreción de cortisol y, a continuación, las concentraciones plasmáticas de cortisol.¹⁸

Dos factores importantes modulan la respuesta del eje HHS al ejercicio de fuerza: la intensidad y el volumen (conjuntos \times repeticiones \times intensidad) del ejercicio realizado. Los protocolos de fuerza de intensidad moderada a alta, de alto volumen, de esfuerzo en una gran

masa muscular y con el uso de intervalos de reposo breves producen las más altas elevaciones hormonales agudas (ACTH y cortisol).¹⁸

El cortisol tiene múltiples funciones durante el ejercicio de fuerza: satisfacer la mayor demanda metabólica del entrenamiento de fuerza; remodelar el músculo como respuesta a un ejercicio intenso, ya que el cortisol regula el contenido de proteína muscular al inhibir la síntesis de proteínas de los músculos, y la estimulación de la degradación de proteínas probablemente por activación de la vía de la ubiquitina.¹³ Por otra parte, el cortisol puede influir también en la función neuromuscular (es decir, la actividad neuronal, la señalización intracelular, la fuerza muscular) a través de varios mecanismos rápidos o a corto plazo. El cortisol puede contribuir a las propiedades musculares del sistema nervioso periférico mediante una rápida modulación del flujo de calcio en las células del músculo esquelético.¹⁹

Mineralocorticoides

El sistema RAA está acoplado estrechamente y responde al ejercicio agudo. Las cifras de ARP aumentan tras un ejercicio máximo.¹ Se han observado incrementos progresivamente mayores en las concentraciones de aldosterona con grados crecientes de ejercicio intenso. Las concentraciones de aldosterona pueden mantenerse elevadas días después del fin del ejercicio, según la ingesta de agua y sodio.¹ La interacción de varios factores reguladores media la respuesta de la aldosterona. Estos son sistema nervioso simpático, actividad de renina, A-II, ingesta de sodio, balance de potasio, reducciones del volumen sanguíneo y concentración de ACTH.¹ A diferencia de lo que sucede en el ejercicio agudo, la ARP se reduce después de un entrenamiento de resistencia, a la vez que no tiene ningún efecto observado en la aldosterona sérica o A-II.⁴

Endorfinas

El ejercicio influye en la liberación de β -endorfinas dependiendo de la intensidad y duración de la actividad física. Si se supera una intensidad umbral, la concentración de opioides endógenos comienza a aumentar. El ejercicio gradual creciente multiplica por 1,5-7 las concentraciones de β -endorfina.²⁰ Varios estudios indican que las β -endorfinas circulantes pueden aumentar con una intensidad de ejercicio mínima apropiada (> 60% de $\text{VO}_2\text{máx}$), pero esto no siempre es así.²⁰ Otros estudios ligaron el aumento de las β -endorfinas con el umbral de lactato, en vez de con una intensidad crítica relacionada con la capacidad aeróbica.²⁰ Además, otros factores como la dieta y la función inmunitaria afectan a la respuesta de β -endorfinas. Apenas conocemos nada sobre la influencia del estado de entrenamiento en la liberación de β -endorfinas, y los resultados de estudios son con frecuencia contradictorios.

Curiosamente, se ha propuesto que el estrés psicológico y fisiológico asociado a la competición estimula la secreción de endorfinas con el fin de contrarrestar los efectos negativos del estrés competitivo.²¹ Un objetivo fisiológico del aumento de opioides endógenos en los deportistas podría ser la modulación del dolor y la mejoría del estado de ánimo.²² En conjunto, la acción de los opioides endógenos se describe como un sistema de recompensa que hace que el deportista continúe con la actividad física.

Eje hipotalámico-hipofisario-gonadal

Eje gonadal masculino

Los efectos de la actividad física sobre el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal (HHG) en los hombres varían según la intensidad y duración de la actividad, la forma física del individuo y su estado nutricional-metabólico. Un ejercicio relativamente breve e intenso suele aumentar las concentraciones séricas de testosterona, pero el ejercicio más prolongado las reduce por lo general.²³⁻²⁵ Se han descrito concentraciones elevadas de testosterona sérica durante ejercicios relativamente enérgicos de carrera libre y en cinta ergométrica, entrenamiento en levantamiento de pesas, escalada y bicicleta estática.²⁶

La respuesta de testosterona aumenta en paralelo a la carga de ejercicio.²⁷ Cargas de trabajo similares producen respuestas parecidas, independientemente de si la carga es aeróbica o anaeróbica.²⁸ El aumento o reducción de la temperatura ambiental, altitud y deshidratación no tienen efectos sobre la respuesta de testosterona al ejercicio intenso.²⁹ También se observan incrementos agudos de testosterona inducidos por el ejercicio en hombres ancianos, a pesar de su distinto medioambiente hormonal.³⁰

El aumento asociado al ejercicio de la testosterona circulante se considera que no está mediado por la hormona luteinizante (LH), debido a la respuesta inconstante de LH y las pruebas de que las concentraciones de testosterona aumentan más rápido que la LH en respuesta al ejercicio. Podrían estar implicados ciertos mecanismos como la hemoconcentración, la eliminación reducida y el aumento de la síntesis de testosterona.²⁶ Sin embargo, la pauta temporal de la respuesta de testosterona es distinta de la de otros esteroides circulantes (p. ej., la androstenodiona y la deshidroepiandrosterona aumentan simultáneamente con el cortisol), apuntando así a la implicación de mecanismos testiculares específicos.³¹ Estos mecanismos podrían incluir la activación del sistema simpático, que estimula la producción testicular de testosterona durante el ejercicio a través de una vía nerviosa directa en algunas especies.

A diferencia del incremento de testosterona a corto plazo, durante un ejercicio más prolongado y después de este, y hasta cierto punto en las horas siguientes a un ejercicio breve intenso, se produce una supresión de las concentraciones séricas de testosterona.^{32,33} Diversos sistemas podrían influir en la disminución de la síntesis de testosterona durante el ejercicio prolongado y después. Se ha comunicado la ausencia de una elevación importante en la LH basal, unida a una menor concentración de testosterona, lo que refleja características de hipogonadismo hipogonadotrópico.^{34,35} Por otra parte, se ha descrito una alteración de la prolactina basal en respuesta al ejercicio prolongado.^{34,36}

Se ha propuesto que los valores de leptina y grelina, en los que puede influir el ejercicio físico, resultan alterados en hombres con hipogonadismo por el ejercicio. La leptina es una hormona liberada por adipocitos en parte con comunicación de saciedad y del estado de la reserva energética al hipotálamo.³⁷ También está vinculada con la función reproductora en mujeres y en hombres. El ejercicio agudo y crónico puede reducir las concentraciones de leptina con independencia de los cambios en la adiposidad corporal.^{38,39}

La grelina es otra hormona asociada a la regulación del apetito. Las evidencias procedentes de varios estudios experimentales en animales y en seres humanos señalan que la grelina puede actuar como un modulador metabólico del eje HHG, con efectos inhibidores predominantes en línea con su papel como señal de déficit energético.⁴⁰ Se ha comprobado que el ejercicio agudo y crónico aumenta los valores de concentración de grelina.^{38,41} Sin embargo, hasta ahora ninguna investigación ha examinado si los valores de grelina en hombres con hipogonadismo por el ejercicio son normales.

Otra posible hormona disruptiva para el eje HHG es el cortisol. Cumming et al.⁴² han demostrado que la infusión directa de cortisol en los hombres produce descensos concurrentes en los valores de testosterona. Sin embargo, en los estudios de perfil hormonal que refieren la existencia de testosterona baja en hombres entrenados no se han comunicado concentraciones elevadas en reposo de cortisol.²⁶ Así, por ahora, el papel del cortisol en los cambios encontrados en el eje gonadal de hombres entrenados necesita aún mayor estudio.

Las reducciones en los valores de testosterona, si son extensas y prolongadas, pueden poner en riesgo el estado de salud de una persona. En relación con los deportistas, estas reducciones pueden influir negativamente en el proceso de adaptación asociado con el músculo esquelético (es decir, la mioplasticidad), que es fundamental para la progresión del entrenamiento físico y la mejora del rendimiento.^{43,44}

Es importante observar que los cambios hormonales implicados en el exceso de entrenamiento y/o la menor disponibilidad de energía

pueden reducir la producción de testosterona. La participación en deportes en los que la delgadez se considera una ventaja competitiva, como las carreras, el ciclismo, la lucha, el remo ligero y la gimnasia, se ha relacionado con un menor índice de masa corporal, trastornos de la alimentación y baja disponibilidad energética.^{33,45} La baja disponibilidad de energía en el contexto de la anorexia nerviosa se ha vinculado con bajos valores de testosterona en los hombres.⁴⁶ Hagmar et al.⁴⁷ evaluaron a deportistas de 26 deportes diferentes y los dividieron en los que participaban en deportes aptos para personas delgadas y en los que no. Los deportistas que practicaban los primeros tenían una menor grasa corporal, mayor densidad mineral ósea (DMO) raquídea, valores séricos más bajos de leptina y testosterona libre, y un valor superior de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1).

Los estudios en hombres dedicados al ejercicio demuestran la existencia de un grupo escogido que, a través de la exposición crónica al entrenamiento en ejercicio de resistencia, han desarrollado alteraciones en su perfil de hormonas reproductivas (es decir, concentraciones de testosterona basales en reposo persistentemente bajas).³⁴ En concreto, la mayoría de estos hombres muestra concentraciones de testosterona clínicamente «normales», pero esas concentraciones están en el extremo inferior del intervalo normal o incluso llegan al estado subclínico. Las consecuencias para la salud de esas alteraciones hormonales son un mayor riesgo de espermatogénia anómala, problemas de infertilidad masculina y mineralización ósea comprometida.³⁴ La prevalencia de esos problemas de salud parece ser baja, pero las investigaciones que han examinado este trastorno y sus consecuencias son escasas.³⁴ La terminología específica usada para denotar este problema no ha alcanzado un consenso universal. En 2005, Hackney et al.⁴⁸ propusieron el uso de la expresión «hombre con hipogonadismo por el ejercicio» como nombre de este trastorno.

Los efectos del entrenamiento intenso en la fertilidad masculina son controvertidos. Algunos estudios han encontrado cambios en el semen por el ejercicio, lo que redundaría en una disminución de la motilidad, la calidad y el número de espermatozoides,⁴⁹⁻⁵¹ mientras que otros no han hallado tales alteraciones.^{52,53} Sin embargo, varios estudios no controlaron la disponibilidad energética. De este modo, al igual que los trabajos con mujeres deportistas, la investigación en hombres deportistas será más fácil de interpretar en el futuro si en el análisis se cuantifica y se factoriza con precisión la disponibilidad energética.³³

Eje gonadal femenino

El equilibrio endocrino que regula la función reproductiva en las mujeres puede verse afectado por factores físicos y psicológicos. En las mujeres, las consecuencias a corto plazo del ejercicio físico en el eje HHG no se han estudiado con la misma amplitud que en los hombres. Se cree que las diferencias en las respuestas hormonales entre los sexos dependen de las concentraciones basales de las hormonas (es decir, de las diferencias sexuales en el estradiol y la testosterona basales).³³ Algunos estudios han mostrado incrementos en la testosterona total después de esfuerzos agudos de entrenamiento de fuerza y de resistencia en mujeres.⁵⁴⁻⁵⁷ Los estudios que evalúan los cambios agudos en el estradiol resultan difíciles, dado que los valores de estradiol cambian ampliamente durante un ciclo menstrual típico. No obstante, en varias investigaciones se ha detectado un aumento agudo en el estradiol inmediatamente después del ejercicio.^{54,58} Este incremento en el estradiol parece responsable de la presencia de mayor oxidación de lípidos y menor de hidratos de carbono propia de las mujeres en comparación con los hombres durante el ejercicio, lo que proporciona protección al músculo durante el esfuerzo del ejercicio.³³

La repercusión a largo plazo del ejercicio y el entrenamiento en los valores hormonales se ha estudiado con mayor amplitud en las mujeres, sobre todo en el marco de un descenso de la disponibilidad de energía. Las mujeres dedicadas al ejercicio regular de alta intensidad podrían estar en riesgo de desarrollar trastornos menstruales como menarquía demorada, oligomenorrea, amenorrea y defectos de la fase lútea.⁵⁹

Aunque se ha propuesto que ciertos factores, como el estrés físico y/o psicológico de la competición, subyacen a los trastornos reproductivos inducidos por el ejercicio, los datos científicos acumulados hasta la fecha indican que el balance negativo de energía es la causa primaria de la alteración de la función reproductiva normal observada con frecuencia en mujeres deportistas.^{60,61} En 1939, Selye⁶² señaló que «los ovarios sufren atrofia y se produce un anestro más o menos permanente» cuando se fuerza a ratas hembra jóvenes a hacer ejercicio durante períodos prolongados. Antes, Selye⁶³ observó un *síndrome de adaptación general* que comprendía asimismo hipertrofia de las glándulas suprarrenales, finalización del crecimiento y la capacidad de lactancia, reducción de tamaño del hígado, pérdida del tono muscular, descenso de la temperatura corporal y desaparición del tejido adiposo. En 1980, Warren⁶⁰ fue el primero en plantear que los trastornos menstruales de las bailarinas estaban causados por un «agotamiento de la energía». En 1984, Winterer et al.⁶⁴ propusieron que la falta de sustratos metabólicos necesarios para satisfacer las demandas de energía del encéfalo causa una alteración de la función encefálica que interrumpe el generador de pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), aunque el mecanismo de esta alteración era desconocido. La hipótesis de la disponibilidad de energía recibe el respaldo de observaciones endocrinas en deportistas. Las deportistas amenorreicas muestran valores bajos de glucosa en la sangre de 24 h, bajos de insulina de 24 h y altos en proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGFBP1) de 24 h,⁶⁵ así como pérdida del ritmo diurno de leptina⁶⁶ y valores bajos de T₃ por la mañana.⁶⁷ Loucks et al.⁶⁸ encontraron que la escasez de energía reducía la frecuencia de pulsos de LH y aumentaba su amplitud, y que el estrés del ejercicio no tenía un efecto supresor sobre los pulsos de LH más allá del impacto del coste energético del ejercicio sobre la disponibilidad de energía. La capacidad pulsátil de LH se interrumpía independientemente de si la disponibilidad de energía estaba reducida por una restricción extrema de la energía únicamente, por un gasto energético extremo individualmente, o por la combinación de restricción moderada de energía dietética y gasto energético moderado por ejercicio. Complementar la dieta impedía la supresión de la capacidad pulsátil de LH del gasto energético del ejercicio.

Para investigar la relación de dosis-respuesta entre la disponibilidad energética y el carácter pulsátil de la LH en mujeres que realizan ejercicio, Loucks y Thuma⁶⁹ manipularon la disponibilidad energética de 29 mujeres jóvenes, habitualmente sedentarias, con menstruaciones regulares, mediante la administración de un producto dietético clínico para fijar la disponibilidad energética en 45 y 10, 20 o 30 kcal/kg de masa libre de grasa (MLG) durante 5 días. La capacidad pulsátil de LH solo se alteraba con dietas menores de 30 kcal/kg de MLG al día. Esto concordaba con muchos estudios de corredoras con amenorrea, que indicaban dietas de menos de 30 kcal/kg de MLG al día,⁷⁰ y con el único estudio prospectivo sobre realimentación en deportistas con amenorrea, en la que los ciclos menstruales se restablecían en corredoras incrementando la energía disponible de 25 a 31 kcal/kg de MLG al día.⁷¹

La baja disponibilidad energética es un componente de la *triada de la mujer deportista*, un término utilizado para describir la interrelación de una menor disponibilidad energética, una inhibición subsiguiente del eje HHG que conduce a irregularidad menstrual y la disminución de la DMO.⁴⁵ Esta triada fue descrita por vez primera por el American College of Sports Medicine en los años noventa. En 2007, el American College of Sports Medicine publicó una posición revisada sobre la triada de la mujer deportista,⁷² que corrige el equívoco anterior según el cual dicha triada se entendía de forma restrictiva como un síndrome consistente en trastorno de la alimentación, amenorrea y osteoporosis, y la describía de una forma más extensa como el conjunto de efectos perniciosos de una baja disponibilidad energética en la función menstrual y la DMO.⁶¹ El Comité Olímpico Internacional (COI) propuso una ampliación del concepto para incluir también a los hombres y acuñó el término *deficiencia energética negativa en el deporte*.⁷³ El desarrollo de este término persigue tres objetivos principales: 1) concienciar

sobre el hecho de que la restricción de energía puede tener consecuencias negativas no solo en las mujeres, sino también en los hombres; 2) destacar otras posibles consecuencias negativas sobre la salud y el rendimiento de la baja disponibilidad energética en deportistas, además de problemas óseos, y 3) alentar una investigación expansiva sobre los numerosos efectos potenciales de la baja disponibilidad energética en diversas poblaciones, entre ellas los deportistas paralímpicos.

El descubrimiento de la leptina en 1994 fue fundamental para aclarar la relación entre balance de energía negativo y disfunción reproductiva. Varios conjuntos de datos indican que la leptina podría servir de señal para el SNC con información sobre la cantidad crítica de reservas de tejido adiposo necesaria para la secreción de GnRH y activación puberal del eje HHG. Varias situaciones metabólicas desfavorables se asocian a leptina plasmática baja, secreción aumentada de neuropéptido hipotalámico Y e hipogonadismo, y se ha planteado una relación causal. Una restricción dietética intensa en ratas hembra infantiles se asocia con inmadurez sexual y leptina plasmática baja. El fin de la restricción de alimentos conduce a un aumento inmediato de la leptina plasmática seguido de maduración sexual.⁷⁴ La administración de leptina para el déficit relativo de leptina en mujeres con amenorrea hipotalámica mejora los ejes reproductivo, tiroideo y de hormona del crecimiento (GH) y los marcadores de formación ósea, lo que confirma que la leptina es necesaria para una función reproductiva y neuroendocrina normal y puede restaurar los ciclos ovulatorios.⁷⁶

La producción insuficiente de gonadotropinas, que da lugar al déficit de la fase lútea y anovulación, es un hallazgo hormonal frecuente ante las alteraciones menstruales inducidas por el ejercicio, pero otras hormonas más pueden mostrar alteraciones significativas.

La activación del eje HHS podría estar implicada en la interrupción funcional del eje gonadal durante el ejercicio físico. La llamada hipótesis del estrés sostiene que el ejercicio activa el eje HHS, que a su vez interrumpe el generador de pulsos de GnRH mediante otro mecanismo desconocido. Las deportistas con amenorrea muestran en ocasiones una ligera elevación de las concentraciones de cortisol; esta observación constituye la base para atribuir su amenorrea al estrés. Sin embargo, como el cortisol es una hormona contrarreguladora activada por concentraciones sanguíneas de glucosa bajas, el hipercortisolismo leve observado en las deportistas con amenorrea podría reflejar un déficit de energía crónico más que el estrés del ejercicio.⁶¹

También se ha apuntado a la implicación de los péptidos opioides endógenos y catecolectrónos en las irregularidades menstruales de mujeres deportistas.⁷⁷ En condiciones basales, las β-endorfinas podrían reducir las concentraciones de LH al suprimir la GnRH hipotalámica; es posible que algunos catecolectrónos supriman las concentraciones de LH, mientras que otros parecen potenciar e inducir el pico de LH. Las actividades de ambos, β-endorfinas y catecolectrónos, dependen de la presencia esencial de un entorno lo suficientemente estrogénico. Además, los péptidos opioides endógenos y parte de los catecolectrónos parecen ser capaces de suprimir la liberación de prolactina, probablemente interfiriendo en su factor inhibidor, la dopamina. Las concentraciones plasmáticas aumentadas de β-endorfina detectadas tras el ejercicio físico suscitan especulaciones sobre su implicación en las irregularidades menstruales tan frecuentes de las mujeres deportistas.⁷⁷

El hiperandrogenismo ha sido propuesto como posible mecanismo alternativo de la oligomenorrea o amenorrea en algunas mujeres deportistas con alteraciones menstruales.⁷⁸⁻⁸⁰ Los deportes que priman la fuerza sobre la delgadez, como natación y remo, no se asocian con peso bajo y patrones de ingesta restrictivos, pero aun así, las deportistas que los practican también son vulnerables a las irregularidades menstruales. El perfil endocrino de estas deportistas se caracteriza por concentraciones de LH ligeramente elevadas, cocientes de LH/hormona estimulante del foliculo altos e hiperandrogenismo leve en vez de hipoestrogenismo. Curiosamente, las mujeres deportistas hiperandrogénicas tienen una composición corporal más anabólica y mayores valores de $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ y rendimiento que las mujeres deportistas con alteraciones menstruales y concentraciones normales de andrógenos.⁷⁸

Prolactina

Las concentraciones sanguíneas de prolactina aumentan durante el ejercicio, y esta respuesta parece ser proporcional a la intensidad de este.³⁵ Siempre que la intensidad sea apropiada, el incremento de prolactina es bastante rápido. A pesar de todo, un ejercicio gradual breve podría resultar en una respuesta hormonal máxima después de su fin. En una sesión de ejercicio prolongado, la respuesta de prolactina es proporcional a la intensidad con la que se realiza. Sin embargo, prolongar el ejercicio puede incrementar la magnitud de la respuesta de prolactina.³⁶

Los mecanismos a través de los cuales la prolactina aumenta con el ejercicio no están claros. Los valores de prolactina pueden aumentar cuando se alcanza el umbral anaeróbico, tal vez de forma concomitante con un aumento de la GH.⁸¹ En algunas situaciones, como los deportes de competición, un estrés emocional excesivo puede originar un aumento anticipador de la prolactina antes incluso del inicio del ejercicio.⁸² Por otra parte, el incremento de la prolactina puede estar relacionado con cambios en la temperatura corporal y deshidratación, se reduce con la habituación y la hipoxia, y no responde a los acontecimientos metabólicos.⁸³

Un ejercicio anaeróbico vigoroso y de alta intensidad produce una respuesta de la prolactina mayor que la observada normalmente en el ejercicio aeróbico submáximo estacionario.²⁸ El efecto sobre la prolactina del ejercicio de fuerza, que por su naturaleza es intermitente, no se ha estudiado de forma extensa.

Los efectos crónicos del entrenamiento sobre las concentraciones basales de prolactina no están claros aún y necesitan ser investigados. Algunos estudios han encontrado aumentos de los valores en reposo, pero otros han detectado concentraciones menores.³⁶ Estas discordancias parecen estar relacionadas con las diferencias en los protocolos de entrenamiento (intensidad, frecuencia y duración de las sesiones de entrenamiento).

Eje GH/IGF-1

En 1963 Roth et al.⁸⁴ demostraron que las concentraciones plasmáticas de GH aumentan durante el ejercicio, por lo que posteriormente se puso de manifiesto que este es el estímulo fisiológico más potente de la liberación de GH.⁸⁵ La mayoría del conocimiento actual sobre la respuesta de GH al ejercicio se basa en estudios del efecto del aeróbico.

La respuesta de GH al ejercicio depende de la duración e intensidad de la sesión, el nivel de forma física del individuo, la refractariedad de las células somatotropas hipofisarias a los estímulos del ejercicio, y de otros factores ambientales.⁸⁶ Se ha propuesto que el lactato y el óxido nítrico constituyen la estimulación aferente de la respuesta de GH inducida por el ejercicio.⁸⁷ Se ha demostrado una relación lineal de dosis y respuesta entre intensidad del ejercicio y secreción de GH, con una liberación de GH creciente en el intervalo de intensidades del ejercicio (de 25 a 175% del umbral de lactato).

La duración del ejercicio debe ser de al menos 10 min, porque los ejercicios más breves no se acompañaban de aumentos en las concentraciones de GH circulante.⁸⁶ El máximo de GH inducido por el ejercicio tiene lugar de 25 a 30 min después del inicio, independientemente de su duración.⁸⁶ Así pues, cuando la sesión es corta, puede alcanzarse un máximo después de terminar, pero si es larga (p. ej., 45 min), el máximo de GH se produce mientras la persona está ejercitándose.

La naturaleza del ejercicio quizás influya también en la respuesta de GH. Aunque los protocolos de ejercicio continuo podrían ser comparables a la competición, el entrenamiento del tipo de resistencia, llevado a cabo por muchos deportistas supone un ejercicio intermitente o a intervalos. Comparando el ejercicio con cargas de trabajo totales equivalentes, las concentraciones de GH son más bajas con protocolos continuos (40-45% de $\dot{V}O_2$ máx) que a intervalos, con dos veces la tasa de trabajo para la mitad del tiempo, reflejo del mayor estrés metabó-

lico y concentraciones de lactato más altas en estos últimos.⁸⁸ Con el ejercicio de resistencia también se han descrito respuestas crecientes de GH.⁸⁹ El determinante importante parece ser la relación entre carga y frecuencia de las repeticiones individuales. Se han descrito mayores aumentos de GH tras los protocolos de «hipertrofia» (cargas moderadas, alto número de repeticiones) que tras los de «fuerza» (cargas pesadas, repeticiones escasas) en hombres y mujeres.⁹⁰

Hay datos contradictorios sobre las vías endocrinas que regulan la secreción de GH durante el ejercicio. Se han propuesto mecanismos que implican a las vías colinérgicas, serotoninérgicas, α -adrenérgicas, dopaminérgicas y opioidérgicas.⁹¹ Es posible que existan interacciones entre las vías y que operen con distintas intensidades de ejercicio. En hombres jóvenes, el ejercicio regular, pero no el intenso, se asocia con una mayor producción de GH, y también aumenta la estimulación de la liberación de GH por parte de la hormona liberadora de GH.⁹² Se ha propuesto que esto se debe a una menor actividad somatostatínica hipotalámica y mayor capacidad pulsátil de GH.

La respuesta de la GH al ejercicio es mayor en mujeres que en hombres, al igual que la producción no estimulada de GH a lo largo del tiempo, y disminuye con la edad.⁹¹ De hecho, incluso al inicio de la mediana edad (edad media, 42 años) la respuesta de GH al ejercicio extenuante está muy disminuida, comparada con la de personas más jóvenes (21 años de media).⁹³ No obstante, resulta difícil separar los efectos de la edad de los cambios en la composición del organismo, porque la grasa corporal aumenta con el envejecimiento y las tasas de secreción de GH están reducidas en las personas con sobrepeso.⁹⁴

Los factores ambientales y nutricionales, así como ciertos estados patológicos, podrían interferir en la respuesta de GH al ejercicio. Cappon et al.⁹⁵ mostraron que una comida rica en grasas inhibía la magnitud de la respuesta de GH al ejercicio, y la inhibición de la respuesta de GH inducida por el ejercicio se correlacionaba con las concentraciones circulantes de somatostatina.

Una temperatura ambiental elevada podría incrementar las concentraciones de GH circulante,⁹⁶ mientras que la temperatura baja atenúa la liberación de GH.⁹⁷ La obesidad y/o el síndrome del ovario poliquístico se caracterizan por una respuesta amortiguada de GH al ejercicio.⁹⁸

El ejercicio tiene efectos agudos sobre otros componentes del eje GH/IGF-1. Las consecuencias del ejercicio sobre el IGF-1 circulante han sido examinadas por varios investigadores con distintos resultados, según la intensidad, duración y tipo de ejercicio realizado. Schwarz et al.⁹⁹ demostraron aumentos de IGF-1 tras 10 min de ejercicio en el umbral de lactato/anaeróbico y por encima de este. El estudio indica que el aumento de IGF-1 que acompaña al ejercicio no está relacionado con la GH.

La característica transitoria de los aumentos de IGF indica que los efectos hemodinámicos o metabólicos del ejercicio, por sí mismos, podrían estar implicados. El ejercicio en los humanos se acompaña de una «hemotransfusión» rápida de sangre hemoconcentrada del bazo a la circulación, aumento del flujo sanguíneo a los músculos participantes en el ejercicio y pérdida de agua del plasma. Estos fenómenos podrían explicar al menos en parte una mayor concentración de IGF por las variaciones en su flujo y volumen de distribución.

Sin embargo, períodos más prolongados de entrenamiento estimulan la expresión del gen *IGF1* en los componentes neuroendocrino central y de tejido local del sistema GH/IGF-1. Eliakim et al.¹⁰⁰ mostraron que las concentraciones de la proteína IGF-1 muscular en ratas aumentan con el entrenamiento en resistencia a pesar de la ausencia de cambios en el ARN mensajero de IGF-1 muscular o IGF-1 sérico.

Pocos estudios han investigado la respuesta de las IGFBP al ejercicio. Se ha demostrado que las concentraciones de IGFBP1 no cambian durante 30 min de ejercicio moderado,⁹⁰ pero sí se incrementan transitoriamente tras el ejercicio intenso.¹⁰¹ Es posible que la función fisiológica del incremento postejercicio de la IGFBP1 sea prevenir una hipoglucemia tardía, por la inhibición que ejerce la IGFBP1 sobre las acciones metabólicas del IGF-1.

Schwarz et al.⁹⁹ han puesto de manifiesto que las concentraciones de IGFBP3 aumentan con el ejercicio de alta y baja intensidad, y que

el ejercicio de alta intensidad incrementa la proteólisis de IGFBP3. Wallace et al.¹⁰¹ también han confirmado la elevación transitoria de las concentraciones de IGFBP3 en respuesta al ejercicio intenso: describieron un incremento agudo de todos los componentes del complejo ternario, IGF-1, IGFBP3 y subunidad lábil al ácido.

Eliakim et al.¹⁰² han descrito que los índices funcionales y estructurales de la forma física se correlacionaban con las concentraciones medias de GH a lo largo de la noche, concentraciones de proteína de unión a la hormona del crecimiento (GHBP) y concentraciones séricas de IGF-1 en chicas adolescentes al final de la pubertad. Además, el volumen muscular del muslo se correlacionaba inversamente con IGFBP2 e IGFBP4.

El incremento agudo de la GHBP sérica en respuesta al ejercicio intenso también ha sido descrito por Wallace et al.,¹⁰¹ como la GHBP en reposo sirve de amortiguador de la oscilación de GH, estos autores plantean que el aumento de GHBP tras el ejercicio podría prolongar la señal de GH, aumentando la señal mediada por GH para la síntesis de proteínas, reparación de tejidos y reposición del glucógeno muscular postejercicio. El incremento de la concentración sérica de GHBP tal vez represente una mayor síntesis hepática o bien reducción de la eliminación.¹⁰¹

Eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo

El ejercicio tiene efectos sobre la función tiroidea que pueden considerarse un mecanismo adaptativo asociado con un mejor rendimiento, posiblemente destinado a lograr un mejor equilibrio entre consumo y gasto de energía.¹⁰³ Un ejercicio progresivo breve (≤ 20 min) aumenta las concentraciones sanguíneas de hormona estimulante de la tiroides (TSH o tirotropina) con un umbral de intensidad crítica de aproximadamente el 50% o más del $\dot{V}O_2$ máximo necesario para inducir cambios significativos.³⁶ Aunque la TSH esté elevada, la mayoría de las investigaciones sobre el ejercicio breve indican que la tiroxina (T_4) total y libre y la T_3 no se ven afectadas inmediatamente.³⁶ Sin embargo, las concentraciones de T_4 y T_3 pueden aumentar después de ese tipo de ejercicio, aunque los hallazgos parecen deberse principalmente a una hemoconcentración inducida por el ejercicio.¹⁰⁴

La influencia de un ejercicio submáximo más prolongado (próximo a 60 min) sobre las hormonas tiroideas resulta controvertida. Algunas investigaciones no describen efectos sobre las concentraciones sanguíneas de TSH, mientras que otras han encontrado que la TSH y/o la T_3 libre aumentan progresivamente con cargas de trabajo en estado de equilibrio de alta intensidad.³⁶ Estos hallazgos discordantes son difíciles de interpretar debido a la gran variabilidad de las sesiones de ejercicio (p. ej., distinta duración e intensidad del ejercicio) y a los diferentes protocolos empleados de toma de muestras de sangre.

El balance energético es importante en la respuesta de las hormonas tiroideas del organismo al ejercicio. Loucks y Heath¹⁰⁵ encontraron un descenso de T_3 y T_3 libre junto con un aumento de T_3 inversa en mujeres sanas que realizaban pruebas de ejercicio aeróbico con baja ingesta de calorías. Este «síndrome de T_3 baja» no se observaba en personas que recibían una dieta más calórica. Se ha descrito que el aumento de las concentraciones de T_3 inversa es uno de los hallazgos más constantes, especialmente cuando se asocia un déficit de calorías con el ejercicio.¹⁰³

Insulina y metabolismo de la glucosa

La actividad física afecta al metabolismo de la glucosa y otros sustratos intermediarios en individuos normales y personas con diabetes. Los efectos del ejercicio sobre el metabolismo de los hidratos de carbono son complejos y comprenden el tipo, intensidad y duración del ejercicio, cambios en la composición del organismo, variaciones de otras conductas, como ingesta de alimentos, grado de déficit de insulina y una evolución temporal compleja de la respuesta de glucosa-insulina.¹⁰⁶

En personas sanas no se observan habitualmente grandes cambios en las concentraciones sanguíneas de glucosa durante el ejercicio, a pesar del mayor uso de glucosa que hace el músculo esquelético. Con el inicio de la actividad, la activación del sistema α -adrenérgico resulta en la inhibición de la liberación de insulina pancreática. Esto da lugar a una tasa mayor de lipólisis en la periferia, así como en la estimulación de la génesis de glucosa hepática. A medida que las concentraciones de glucosa empiezan a bajar, las de glucagón aumentan, estimulando aún más la generación de glucosa en el hígado. Por último, cuando la glucosa plasmática desciende hacia cifras de hipoglucemia, se libera adrenalina, que también estimula la producción hepática de glucosa y aumenta la lipólisis periférica. La mayor disponibilidad de ácidos grasos libres para el metabolismo del músculo ayuda a contener la tasa de uso de glucosa. Se ha demostrado que si uno de estos mecanismos fracasa, los otros son capaces de compensarlo en su mayor parte, evitando el desarrollo de la hipoglucemia.¹⁰⁶

El entrenamiento induce una reducción de las concentraciones basales de insulina y de las variaciones asociadas al ejercicio de insulina y glucagón, aumenta la sensibilidad a la insulina en reposo y en respuesta a una carga de glucosa y reduce el descenso de la insulina durante el ejercicio intenso.¹⁰⁷ Hacer deporte regularmente se ha convertido en una parte integral de las recomendaciones terapéuticas de los pacientes con diabetes de tipo 2 porque mejora la sensibilidad a la insulina y reduce las concentraciones sanguíneas de glucosa medias.^{108,109} La actividad física resulta en un aumento del uso de glucosa estimulado por la insulina y mejora el control de la glucosa en la diabetes de tipo 2. No obstante, el incremento de la sensibilidad a la insulina se pierde rápidamente si el ejercicio no se realiza de forma regular. Es posible que el ejercicio también sea eficaz para retrasar o prevenir el desarrollo de diabetes de tipo 2.^{109,110}

Eritropoyetina

Las concentraciones plasmáticas de eritropoyetina (EPO) no suelen verse afectadas por esfuerzos solitarios de ejercicio intenso al nivel del mar. Es plausible la ausencia de efectos importantes del ejercicio normóxico sobre la producción de EPO, ya que el detector de oxígeno en el control de la síntesis de EPO no se encuentra en el músculo esquelético o en el corazón, sino en los riñones.¹¹¹ En general, no se aprecian grandes diferencias en los valores de recuento basal de eritrocitos, hematocrito, concentración sanguínea de hemoglobina y concentración de hemoglobina corpuscular media en los deportistas con respecto a los no deportistas. Se ha descrito que la masa de hemoglobina se incrementa en los deportistas de élite en actividades de resistencia.¹¹² Sin embargo, los deportistas, sobre todo en pruebas de resistencia, pueden presentar concentraciones relativamente bajas de hemoglobina y hematocrito. Esta «anemia deportiva» suele ser una pseudoanemia debida a un aumento del volumen plasmático. Si existe un aumento en la tasa de hemólisis intravascular debida a compresión, se reducirá el tiempo de vida de los eritrocitos.¹¹¹

Consumo de hormonas potenciadoras del rendimiento

Esteroides androgénicos anabólicos

El uso de sustancias ergógenas (potenciadoras del rendimiento) por deportistas sigue siendo un problema creciente, y los andrógenos son uno de los compuestos más usados.¹¹³ La tasa de prevalencia de tiempo de vida global del consumo de esteroides androgénicos anabólicos (EAA) es del 6,4% en los hombres y del 1,6% en las mujeres.¹¹⁴ Las disciplinas deportivas clásicas no son las únicas afectadas; el fenómeno se encuentra extendido de forma semejante en los culturistas, por lo cual los fármacos utilizados se han clasificado de forma colectiva como fármacos de mejora del aspecto y del rendimiento (FMAR).

Aunque el dopaje se practica desde los tiempos antiguos, a menudo con efectos tóxicos o placebo, los FMAR con eficacia contrastada estuvieron disponibles únicamente con la aparición de la moderna farmacología, y en especial después del aislamiento y la síntesis de la testosterona y los EAA. La testosterona entró en uso clínico poco después de ser sintetizada en 1935,¹¹⁵ y su primer empleo documentado en dopaje se documentó en remeros alemanes en 1952 (para mantener sus obligaciones conyugales durante el entrenamiento intenso) y por halterófilos rusos en 1954 para mejorar su potencia.¹¹⁶

El COI introdujo regulaciones antidopaje en 1967 y realizó la primera prueba en las Olimpiadas de Múnich de 1972. Los andrógenos pasaron a formar parte de la lista de dopaje del COI en 1976.¹¹⁷

Curiosamente, una revisión inicial y exhaustiva de resultados previos concluyó que apenas había indicios de que dosis suprafiológicas de testosterona o EAA sintéticos tuvieran efectos apreciables sobre el tamaño o la fuerza muscular en hombres sanos.¹¹⁷ No obstante, muchos de los estudios revisados carecían del control y la estandarización adecuados. Las conclusiones de revisiones más recientes indican que la administración de EAA podía resultar constantemente en aumentos significativos de la fuerza si los hombres deportistas cumplían ciertos criterios, como pauta de las dosis y factores dietéticos.^{118,119} En 1996, Bhasin et al.¹²⁰ demostraron que la administración de dosis suprafiológicas de testosterona en combinación con ejercicio a atletas levantadores de pesas inducía un incremento mayor del tamaño y la fuerza muscular que el ejercicio o la testosterona individualmente (es decir, los efectos de combinar dosis suprafiológicas de testosterona y ejercicio eran aditivos). Trabajos posteriores pusieron de manifiesto que los incrementos de la MLG, tamaño muscular, fuerza y potencia son muy dependientes de la dosis y se correlacionan con las concentraciones séricas de testosterona.^{121,122} De hecho, los aumentos significativos del tamaño y la fuerza muscular solo se producen con dosis de 300 mg semanales o mayores.¹²¹ El incremento en el tamaño del músculo se debe a una hipertrofia resultante de un aumento de las áreas transversales de las fibras musculares de tipo I y II y al aumento del número mionuclear.¹²³

Los efectos anabólicos de los andrógenos están mediados principalmente por las señales del receptor de andrógenos. Los receptores de andrógenos se expresan en las células satélite y otras células del tipo de las células madre en las fibras musculares esqueléticas.¹²⁴ Un conjunto creciente de datos científicos respalda la hipótesis de que la testosterona y la dihidrotestosterona promueven la diferenciación miogénica de células madre multipotentes mesenquimatosas e inhiben su diferenciación al linaje adipógeno.^{125,126}

Los EAA usados con fines no terapéuticos son andrógenos endógenos (p. ej., androstenodiona, deshidroepiandrosterona [DHEA]); 17β-ésteres de testosterona (p. ej., cipionato, enantato, heptilato, propionato, undecanoato, buciclato); derivados 17α-alquilo de la testosterona (p. ej., metiltestosterona, fluoximesterona, oxandrolona, estanozolol); 19-nortestosterona (nandrolona); 17β-ésteres de 19-nortestosterona (p. ej., decanoato, fenpropionato); 19-norandrostenodiona y 19-norandrostenodiol; y tetrahidrogestrinona. Se han desarrollado más de 100 EAA distintos, y la mayoría se usa ilegalmente: se sintetizan en laboratorios clandestinos, se comercializan sin prescripción médica ni controles de seguridad y en ocasiones pasan desapercibidos a la comunidad científica¹²⁷ (tabla 27.1).

Encontrará la lista actualizada de EAA en la página web: <https://www.wada-ama.org/en/prohibited-list>.¹²⁸

Las inyecciones intramusculares se usan con mucha más frecuencia que los preparados orales. La dosis de EAA empleada por los deportistas varía considerablemente y se cree que es 10-40 veces mayor que la dosis terapéutica recomendada. Además, se utilizan más a menudo combinaciones de andrógenos que compuestos individuales. Pueden combinarse múltiples andrógenos en una práctica conocida como apilamiento, en la que se añaden dos o más andrógenos en dosis progresivamente mayores a lo largo de varias semanas. Los deportistas también suelen usar la técnica denominada *ciclarse*: empleo de andrógenos durante semanas seguidas de períodos sin fármacos; esta pauta se basa en la

TABLA 27.1 Hormonas potenciadoras del rendimiento

Esteroides androgénicos anabólicos

17β-ésteres de testosterona (cipionato, enantato, heptilato, propionato, undecanoato, buciclato)
17α-alquilo derivados de la testosterona (metiltestosterona, fluoximesterona, oxandrolona, estanozolol)
19-nortestosterona (nandrolona)
17β-ésteres de 19-nortestosterona (decanoato, fenpropionato)
19-norandrostenodiona
19-norandrostenodiol
Tetrahidrogestrinona

Hormonas peptídicas

Hormona del crecimiento
Factor de crecimiento similar a la insulina 1
Insulina
Eritropoyetina

premisa no demostrada de que los ciclos impiden la desensibilización a dosis masivas de andrógenos. La expresión «construir una pirámide» hace referencia a un incremento progresivo en las dosis de andrógenos durante un ciclo. Hacia el final del ciclo, es posible que los deportistas reduzcan la dosis de andrógenos o pasen a otros fármacos (p. ej., gonadotropina coriónica humana o inhibidores de la aromatasa o antagonistas de estrógenos), que creen que reducirán la probabilidad de supresión testicular. En la mayoría de los trabajos, la duración de la administración o ciclos de esteroides dura de 4 a 12 semanas.¹²⁹

Efectos adversos

Los efectos secundarios asociados con los EAA son numerosos y afectan a múltiples sistemas^{113,116,130} (tabla 27.2). Las investigaciones sistemáticas de los efectos adversos de los andrógenos en deportistas y culturistas de ocio han resultado difíciles por muchos motivos. Con la excepción de la asociación entre disfunción hepática y uso de algunos EAA orales, muchas de las descripciones de efectos secundarios graves en individuos sin otros problemas de salud han surgido de estudios de casos anecdóticos o pequeños estudios retrospectivos basados mayormente en datos comunicados por los propios individuos.¹³⁰ Ciertos factores de confusión, como trastornos previos no diagnosticados, antecedentes familiares y uso concomitante de otros fármacos y drogas empañan aún más la credibilidad de las descripciones de casos. Asimismo, como la mayoría de los esteroides anabólicos se consiguen en el mercado negro y su calidad es dudosa, es posible que aparezcan acontecimientos adversos médicos independientes del uso de esteroides. A pesar de todo, los datos de estudios observacionales de mayor tamaño indican que la mayoría (88-96%) de los usuarios de EAA sufre al menos un efecto secundario subjetivo menor, como acné (40-54%), atrofia testicular (40-51%), ginecomastia (10-34%), estrías cutáneas (34%) y dolor en el lugar de la inyección (36%).¹³¹

El hipogonadismo inducido por EAA (HGIE) es común entre personas que consumieron anteriormente EAA en exceso, y se presenta comúnmente como un hipogonadismo hipogonadótropo debido a descensos bruscos en las concentraciones plasmáticas de andrógenos tras interrumpir los EAA.¹³² Los datos científicos existentes sobre el HGIE son limitados, aunque la afección se caracteriza por síntomas y signos de hipogonadismo (p. ej., atrofia testicular, bajos valores plasmáticos de testosterona, deterioro de la espermatogénesis, disfunción eréctil, fatiga, disminución de la libido y síntomas depresivos), y se considera que se resuelve espontáneamente en 6-12 meses.^{116,133} No obstante, los estudios que investigan las fases de recuperación en hombres jóvenes con HGIE son escasos. En un número creciente de estudios donde se refieren casos en los que las manifestaciones del HGIE persistieron años después de interrumpir los EAA, se señala que el HGIE es una afección más permanente en una proporción sustancial de antiguos

TABLA 27.2 Efectos secundarios de los esteroides androgénicos anabólicos**Cardiovasculares**

Miocardiópatía
Trastornos de los lípidos (reducción de HDL, aumento de LDL)
Aumento de la agregación plaquetaria
Aumento del hematocrito
Elevación de la presión arterial

Estéticos

Ginecomastia
Acné
Calvicie
Estrías cutáneas

Reproductivos-endocrinos

Cambios en la libido
Subfertilidad

En hombres

Atrofia testicular
Alteración de la espermatogénia
Disfunción eréctil
Enfermedades de la próstata

En mujeres

Hirsutismo
Atrofia de las mamas
Voz más grave
Virilización (clitoromegalia)
Trastornos menstruales

Hepáticos

Colestasis
Esteatosis
Tumores
Adenoma y carcinoma hepatocelular
Angiosarcoma hepático y colangiocarcinoma

Psicológicos

Agresividad
Vaivenes del estado de ánimo
Ansiedad
Psicosis
Irritabilidad
Dependencia
Retraimiento
Depresión

Relacionados con la inyección

Infeción
Hematomas
Fibrosis
Dolor en el punto de inyección

HDL, lipoproteínas de alta densidad; *LDL*, lipoproteínas de baja densidad.

depresivos, fatiga, disfunción eréctil y disminución de la libido que el grupo de control más de 2 años después de dejar de tomar EAA.

Los EAA también pueden provocar dislipidemia, enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus y hepatopatía.^{113,130} Por lo general, la ingesta de esteroides anabólicos C17 α -alquilados orales causa un descenso promedio del 30% en las lipoproteínas de alta densidad y un aumento medio de las lipoproteínas de baja densidad del 30%.¹³⁴ Los mecanismos de este efecto son desconocidos pero aparentemente incluyen un aumento de la actividad de la triglicérido lipasa hepática que cataboliza las partículas de lipoproteínas de alta densidad. La mayoría de los estudios indican que los esteroides anabólicos inyectables distintos de los C17 α -alquilados, como ésteres de testosterona y nandrolona, tienen efectos adversos mínimos sobre los lípidos sanguíneos.^{129,134} No está claro si los cambios negativos de los lípidos sanguíneos debidos al uso de testosterona conducen realmente a un incremento en la incidencia de enfermedad arterial coronaria.

Es posible que los EAA también afecten a la agregación plaquetaria y el miocardio, aunque la relación entre estos efectos y la enfermedad cardiovascular no está clara. Se han publicado algunas descripciones de miocardiópatías y arritmias asociadas con el uso de esteroides, y han llegado a proponerse varios mecanismos.¹³⁰

La hepatopatía es un efecto secundario bien documentado de la mayoría de los EAA C17 α -alquilados, aunque no de todos ellos: la oxandrolona es la excepción. Por el contrario, la mayor parte de los esteroides distintos de los C17 α -alquilados tienen una hepatotoxicidad mínima. Las hepatopatías asociadas a los esteroides anabólicos son colestasis, peliosis hepática, adenoma y carcinoma hepatocelular, y angiosarcoma y colangiocarcinoma hepático.^{113,130}

Efectos potenciales sobre el aparato reproductivo son infertilidad y atrofia testicular en los hombres y alteraciones menstruales y del aparato genital e infertilidad en las mujeres.¹¹⁶ Aunque todos los EAA suprimen en cierto grado el eje hipotalámico-hipofisario, la infertilidad resultante en los hombres suele ser reversible. Los efectos del uso de EAA sobre la fertilidad femenina son desconocidos.¹¹⁸ La menstruación está reducida o ausente en consumidoras de esteroides, pero sí puede haber ovulación.¹³⁵

La calvicie es frecuente en los usuarios de EAA que pasan a andrógenos potentes por 5 α -reducción. En algunos hombres consumidores de esteroides aparece ginecomastia por aumento de los estrógenos circulantes asociado al uso de andrógenos aromatizables y/o gonadotropina coriónica humana, con una reducción de la eliminación de estrógenos circulantes como resultado de insuficiencia hepática y/o por un estado temporal de hipotestosteronemia siguiente a la retirada de los EAA.¹³⁰

Varios estudios han apuntado a que el uso de EAA podría provocar una morbilidad psiquiátrica importante. Se ha descrito ansiedad, psicosis, irritabilidad, aumento de la agresividad y conductas antisociales y violentas asociados al empleo de EAA. Además, la dependencia, los síntomas de abstinencia o de depresión acompañan o siguen en ocasiones al uso no médico de los EAA.¹³⁰

Por último, preocupan los posibles efectos de los andrógenos sobre el riesgo de enfermedad prostática, aunque las consecuencias a largo plazo de los andrógenos en dosis suprafisiológicas sobre el riesgo de cáncer de próstata, hipertrofia prostática benigna y síntomas de las vías urinarias bajas siguen siendo desconocidos.¹¹⁶

Detección

Todos los EAA conocidos pueden detectarse en un análisis de orina durante un período de tiempo siguiente a la última dosis. La mejor forma de detectar el uso incorrecto de sustancias exógenas es con cromatografía gaseosa/espectrometría de masas (CG-EM) complementada con cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem. Para mejorar la selectividad y sensibilidad, los métodos de CG-EM se acompañan de espectrometría de masas de alta resolución y/o técnicas de espectrometría de masas en tándem.¹³⁷

Los andrógenos endógenos y sus metabolitos se producen naturalmente en el cuerpo humano y, por tanto, son necesarios indi-

consumidores habituales de EAA.¹³² Este grupo emergente de hombres jóvenes puede convertirse en un importante problema de salud pública en los próximos años.

En un reciente estudio transversal de casos y controles realizado con 37 consumidores actuales de EAA, 33 consumidores antiguos y 30 participantes sanos de control, Rasmussen et al.¹³² mostraron que el grupo de antiguos consumidores de EAA presentaban concentraciones plasmáticas significativamente menores de testosterona total y libre, menor tamaño testicular y una proporción más elevada de participantes con síntomas

cadres específicos para la detección de la administración exógena de estos esteroides.¹³⁷ En la detección sistemática se determina un conjunto de concentraciones urinarias de varios esteroides endógenos o sus metabolitos por el método de CG-EM usado en la detección del abuso de esteroides. El método de identificación de esteroides fue introducido en el control rutinario del dopaje por Donike et al.¹³⁸ en 1983 (cociente entre testosterona y epitestosterona). Los parámetros más importantes del perfil de esteroides en el control del dopaje son los cocientes de testosterona/epitestosterona, androsterona/etiocolanona, androstano/testosterona y las formas $5\alpha/5\beta$ de androstano-3,17-diol. La administración de esteroides, como testosterona, o sus precursores (p. ej., androstenodiol, androstenodiona o DHEA) o sus metabolitos (p. ej., dihidrotestosterona o epitestosterona), ha demostrado que altera uno o más de los parámetros del perfil de esteroides urinario.¹³⁸ En consecuencia, el control de los parámetros del perfil de esteroides permite evaluar un posible uso incorrecto.

Hormona del crecimiento

La GH se ha usado como fármaco de abuso en el deporte desde comienzos de la década de los ochenta, aunque los primeros estudios científicos que demostraron una función fisiológica clara de la GH en adultos solo se publicaron en las revistas médicas revisadas por pares en 1989.^{139,140}

El uso indebido de GH humana (hGH) en el deporte se inicia unos 10 años antes que su uso en la endocrinología del adulto, si bien la GH de cadáver se ha empleado en niños desde los años sesenta. Esta práctica dejó de ser aplicada por los profesionales clínicos (pero no por los deportistas) cuando se descubrieron casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en pacientes que habían tomado previamente hGH. El uso clínico de GH se reanudó tras la aprobación en 1985 por la Food and Drug Administration de EE. UU. de la primera hGH recombinante (rhGH) sintética. Posteriormente se han desarrollado otras formulaciones.¹⁴¹

La GH posee varias propiedades que resultan atractivas para los deportistas que desean mejorar su rendimiento, pero se utiliza mal principalmente por sus efectos lipolíticos y anabólicos. La administración de GH conduce a un aumento de la masa muscular y a una disminución y redistribución de la grasa desde depósitos centrales a periféricos, con lo que potencialmente mejora la relación entre potencia y peso en el deportista.¹⁴¹

En 2008, Liu et al.¹⁴² completaron una revisión sistemática de 44 estudios controlados y aleatorizados que comparaban el tratamiento con GH con ausencia de administración de esta hormona en adultos sanos. Su revisión indica que, aunque la administración de GH podría aumentar la MLG, la fuerza y el rendimiento en el ejercicio no mejoraron con GH, y el edema y el cansancio eran más frecuentes en los individuos tratados con GH. Los autores concluyeron que la aseveración de que la GH mejora el rendimiento deportivo no recibe el respaldo de la bibliografía científica existente.

Graham et al.¹⁴³ realizaron un estudio bien controlado que mostraba un efecto sobre la fuerza y la potencia máxima en un grupo de personas con abuso de esteroides, en abstinencia bien definida, usando rhGH. Un estudio reciente en deportistas de ocio puso de manifiesto que, a corto plazo, la GH aumentaba significativamente la masa corporal magra, reducía la masa grasa y mejoraba la capacidad de esprintar, pero no la fuerza, la potencia ni la resistencia.¹⁴⁴

Como la GH es una sustancia prohibida, resulta difícil evaluar las dosis usadas por los deportistas. Se ha indicado que los deportistas que abusan de la GH emplean rhGH 3-4 veces por semana en dosis de 10-25 UI/día para aumentar su masa corporal magra.¹⁴⁵

El abuso de GH sobrepasa el deporte profesional y también está presente en adolescentes dedicados a practicarlo en los institutos. Este uso tan extendido supone un problema de salud pública porque la administración de GH se acompaña de efectos adversos, y su uso a largo plazo puede causar una morbilidad significativa.¹⁴⁶

Efectos adversos

Los efectos adversos del tratamiento con GH en adultos carentes de esta hormona están bien documentados y comprenden edemas, artralgias, mialgias, sudoración, cansancio y mareo.^{141,147} Los deportistas suelen usar dosis farmacológicas que son probablemente 10 veces mayores (o más) que las dosis sustitutivas habituales. Aunque actualmente no conocemos los efectos adversos a largo plazo de esas megadosis, es posible aprender algo de los pacientes con acromegalia. Estas personas tienen más riesgo de resistencia a la insulina y diabetes, hipertensión, miocardiopatía y ciertos cánceres (colorrectal, tiroideo, de mama y de próstata).¹⁴⁸

Por último, hay que tener en cuenta el riesgo de infecciones como el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida o hepatitis debido al uso de jeringas no estériles o contaminadas,¹⁴⁵ y la disponibilidad en el mercado negro de GH proveniente de extractos de hipófisis humanas que suponen una fuente de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Detección

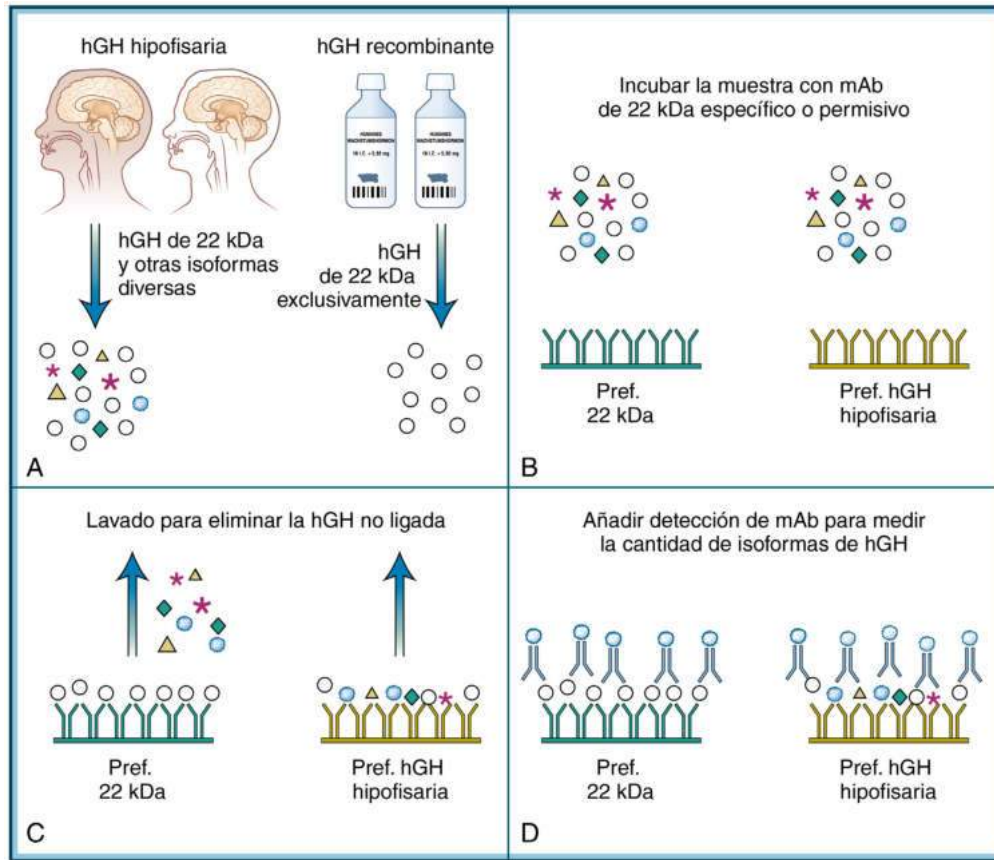
Se han propuesto dos estrategias distintas para detectar el dopaje con GH en el deporte.¹⁴⁹ En lo que respecta al método de marcadores: «criterios de valoración farmacodinámicos del uso de GH»; los consorcios GH-2000 y GH-2004 identificaron parámetros bioquímicos del sistema de IGF como IGF-1, IGFBP3 y subunidad lábil al ácido como marcadores apropiados de uso de GH en combinación con productos de escisión del procolágeno, que también muestran un incremento definido tras el uso de GH. Se ha propuesto que la combinación de IGF-1 y el péptido de extensión N-terminal de procolágeno III constituye un grupo de marcadores que permite la detección del abuso de GH en deportistas hasta 2 semanas después de la última aplicación.

El «método de las isoformas de GH» aprovecha la diferencia en la composición de isoformas entre GH recombinante, que consiste principalmente en hGH monomérica de 22 kilodalton (kDa), mientras la hipófisis secreta diversas isoformas de GH que incluyen una forma de 20 kDa carente de 14 aminoácidos, así como isoformas amidadas y aciladas, y dímeros, oligómeros y fragmentos de GH. Después de la inyección periférica de hGH de 22 kDa recombinante, la producción en la hipófisis de isoformas de GH se reduce por retroalimentación negativa por medio de IGF-1. Al someter las muestras séricas a dos inmunoanálisis, uno de ellos específico para la hGH monomérica de 22 kDa y el otro capaz de reconocer la mayoría de las isoformas liberadas por la hipófisis, se hace posible calcular la proporción de isoformas (fig. 27.1).

La prueba de las isoformas es una estrategia excelente para detectar el dopaje con GH, siempre que se realice poco después de la última dosis de GH (en las 24-36 h siguientes, según la dosis),¹⁵⁰ y siendo realistas, probablemente en 12-24 h.¹⁴⁶ Debido a este margen de oportunidad tan breve, el método no es apropiado para las pruebas durante la competición. No obstante, su uso en pruebas sorpresa fuera de las competiciones debería ser más eficaz para detectar a los que abusan de GH, y recientemente se ha empleado sobre todo de esa forma.¹⁴⁶

Secretagogos de GH

Los secretagogos de GH son péptidos o compuestos no peptídicos que actúan liberando GH de la hipófisis. Hay indicios de que los deportistas los usan como forma indirecta de dopaje por GH. Los secretagogos consisten en hormona liberadora de GH y sus análogos, análogos de grelina (conocidos como péptidos liberadores de GH) o secretagogos de GH en sentido estricto (GHS) y aminoácidos (p. ej., ornitina o arginina). Los GHS tienen efectos breves y logran un aumento relativamente débil de la exposición a GH, comparado con el que puede conseguirse mediante la administración directa de GH.¹⁴⁶ A pesar de todo, los GHS podrían ser atractivos para deportistas que quieran evitar la detección porque la GH liberada es endógena y por tanto no detectable con la prueba de isoformas de GH.¹⁴⁶



• **Figura 27.1** A. Mientras la hipófisis secreta diversas formas moleculares de hormona del crecimiento (GH), la GH recombinante consiste principalmente en GH monomérica de 22 kDa. B. Las muestras séricas se incuban con anticuerpos monoclonales (mAb) inmovilizados frente a GH que se une preferentemente a GH de 22 kDa (*izquierda*) o las otras formas moleculares de origen hipofisario (*derecha*). C. Las formas de GH no ligadas y otros constituyentes de la muestra se aclaran antes de la incubación (D) con un anticuerpo anti-GH marcado independientemente que se une a todas las formas moleculares de GH. El resultado del inmunoanálisis diferencial se expresa seguidamente como la proporción entre las dos diferentes medidas de isoformas. *hGH*, hormona del crecimiento humana.

En la actualidad no se han publicado estudios sobre los efectos de los secretagogos de GH en el rendimiento, si bien las investigaciones han demostrado que elevan la secreción de GH y, potencialmente, mejoran la capacidad atlética a través de este mecanismo.¹⁴¹

Factor de crecimiento similar a la insulina 1

El IGF-1 humano recombinante (rhIGF1) se usa en la práctica clínica, pero en Internet se anuncian distintos compuestos y análogos de IGF-1, y muchos llevan varios años en el mercado negro.¹⁵¹ El fundamento del uso de rhIGF1 como ayuda ergógena apenas se diferencia de la utilización de rhGH. Los beneficios potenciales son aumento de la síntesis de proteínas musculares y glucógeno, y más disponibilidad de ácidos grasos libres,¹⁵² pero, a diferencia de la GH, el IGF-1 no es lipolítico.

El abuso de IGF-1 es más reciente que el de rhGH. De hecho, hasta hace poco tiempo, la oferta de IGF-1 era limitada, en parte porque no hay fuente natural de esta hormona y en parte debido a la ausencia de preparados farmacológicos. Esta situación cambió con el desarrollo de dos compuestos, mecasermina y mecasermina rinfabato. Ambos han recibido la aprobación de la Food and Drug Administration de EE. UU. para su uso clínico en el tratamiento del crecimiento insuficiente en niños con déficit primario grave de IGF-1 o deleción del gen de GH que hayan desarrollado anticuerpos anti-GH neutralizadores.¹⁵³ Aunque no hay casos confirmados de uso incorrecto de IGF-1 por

deportistas, el compuesto ya parece ser popular en culturistas *amateur*. En los foros de Internet dedicados al culturismo hay múltiples comentarios sobre el IGF-1. Sus presuntos beneficios son aumento del tamaño muscular y de la fuerza, mejoras de la energía y la resistencia, beneficios para el sistema inmunitario y mayor densidad ósea.¹⁵¹

Se han llevado a cabo muy pocos estudios para examinar los efectos de IGF-1 en el rendimiento. Guha et al.¹⁵⁴ encontraron un aumento del 9% en el valor de $\dot{V}O_2\text{max}$ en deportistas aficionados después de 28 días de administración de rhIGF1/rhIGFBP3 pese a no producirse cambios en la composición corporal. Aunque se desconoce el mecanismo que subyace a este cambio, estudios anteriores han revelado que la administración intravenosa de rhIGF1 originó un aumento en el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico en adultos sanos.¹⁵⁵ El IGF-1 puede tener un papel en la regulación del tono vascular a través de alteraciones en la síntesis del óxido nítrico, lo que permite mejorar el flujo sanguíneo intramuscular. El IGF-1 sérico guarda una correlación positiva con la concentración de hemoglobina, que puede fomentar el suministro de oxígeno al músculo que realiza el ejercicio. Finalmente, un efecto anabólico en la fuerza de los músculos respiratorios mejora el esfuerzo de la inspiración.¹⁴¹

Efectos adversos

Los efectos adversos descritos con mecasermina son hipoglucemia, dolor mandibular, cefalea, mialgias y retención de líquidos.¹⁵⁶ Los efectos adversos más frecuentes observados hasta ahora con mecasermina

rinfabato son eritema y lipohipertrofia local en el punto de inyección, aunque también se han recogido cefaleas, aumento del tamaño del hígado y el riñón, y alteración de las pruebas de función hepática.¹⁵³

Parece asimismo razonable plantear que el IGF-1 podría dar lugar a efectos adversos similares a la acromegalia.¹⁵²

Detección

En el momento actual no hay pruebas específicas para detectar el abuso de IGF-1, y la detección de este tipo de dopaje resulta muy compleja. El IGF-1 se excreta en la orina en concentraciones bajas, y los métodos de medición del IGF-1 urinario son complicados y laboriosos. Varios factores contribuyen a la eliminación renal de IGF-1: se observa un aumento significativo de la concentración urinaria de IGF-1 como parte de la proteinuria que tiene lugar en respuesta al ejercicio. Por este motivo será necesario extraer muestras de sangre, en vez de orina, para las pruebas de dopaje con IGF-1.¹⁵¹

El grupo de investigación GH-2004 ha estado investigando métodos para la detección del mal uso de IGF-1, y se está desarrollando una prueba basada en los principios del exitoso método de los marcadores de GH-2000. Se han validado inmunoanálisis comerciales con fines antidopaje, pero se espera que otros métodos nuevos, como la medición de IGF-1 mediante espectrometría de masas, mejoren el rendimiento de las pruebas y ayudar a detectar deportistas que se estén dopando con estas hormonas peptídicas.^{151,157}

Insulina

La insulina estimula la captación de glucosa por parte del músculo y la grasa al hacer que estén disponibles un mayor número de transportadores de glucosa (p. ej., Glut-4) en la membrana celular. No obstante, su efecto principal es inhibidor de la lipólisis, glucólisis, gluconeogénesis, cetogénesis y proteólisis.¹⁵⁸

La insulina regula la salida de glucosa hepática inhibiendo la gluconeogénesis y promoviendo el depósito de glucógeno. Del mismo modo, en las células musculares, la captación de glucosa mediada por insulina permite que se sintetice y almacene glucógeno y que los hidratos de carbono, y no los ácidos grasos o aminoácidos, se usen como fuente de energía inmediatamente disponible para la contracción muscular. Aunque la insulina estimula la captación de aminoácidos por las células y promueve la síntesis de proteínas en distintos tejidos con concentraciones altas de insulina, la acción principal de esta hormona es inhibir la proteólisis, que se produce con concentraciones de insulina más bajas.¹⁵²

Los teóricos beneficios sobre el rendimiento de la insulina están mediados por un incremento en el glucógeno muscular almacenado y la inhibición de la proteólisis, pero no se han demostrado en estudios clínicos o científicos.¹⁵² Las primeras indicaciones de que la insulina era un compuesto anabólico se publicaron en dos revistas de culturismo en 1996, que fueron comentadas en el *British Journal of Sports Medicine* en 1997.¹⁵⁹ En los Juegos Olímpicos de Invierno de Nagano en 1998 un oficial médico ruso preguntó si el uso de insulina estaba restringido a la diabetes de tipo 1.¹⁶⁰ Esto atrajo la atención a la posibilidad de que fuera una sustancia potenciadora del rendimiento y condujo a su prohibición en 1999 por el COI.¹⁵³

Desde entonces, varios informes han descrito el uso indebido de insulina para mejorar el rendimiento y la fuerza muscular, y los análogos sintéticos fueron objeto de varios estudios que describían los efectos beneficiosos de las insulinas modificadas biotecnológicamente.¹⁶¹

Efectos adversos

El efecto adverso más frecuente de la insulina es la hipoglucemia. La mayoría de los deportistas que abusan de la insulina suelen equilibrar la ingesta de hidratos de carbono cuando se inyectan análogos de insulina de acción rápida. Otro problema asociado a la insulina es el aumento de peso, aunque casi todos los deportistas de competición están acostumbrados a hacer dieta y a seguir regímenes de entrenamiento que les permiten un control estricto sobre el aumento de peso.^{152,153}

Detección

Hasta ahora no existen herramientas de detección que proporcionen una información rápida y fiable sobre un posible mal uso de la insulina. Solo técnicas sofisticadas como purificación por inmunoafinidad seguida de cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem han permitido la detección de insulinas sintéticas en muestras de orina o sangre destinadas al control del dopaje.¹⁶² Los análogos de insulina han sido diseñados para modificar su farmacocinética mediante sustituciones genéticas de uno o dos aminoácidos de la insulina humana. Es posible usar estas pequeñas diferencias para distinguir la insulina natural de la exógena.¹⁵³

Eritropoyetina y sistema de la eritropoyetina

La EPO, una hormona glucoproteína producida naturalmente por hígado y riñón, es un factor de crecimiento esencial en los progenitores eritrocíticos en la médula ósea. La hipoxia tisular es el estímulo fisiológico para la expresión de EPO y la eritropoyesis. Una vez liberada, estimula un incremento de la hemoglobina. De esta forma aumenta la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre.¹¹¹

La clonación del gen *EPO* humano permitió producir EPO recombinante humana (rhEPO) y después su aprobación para tratar pacientes con anemia. Más recientemente se han creado varias generaciones más de análogos de EPO.¹⁶³

Como la masa de hemoglobina está correlacionada con la capacidad aeróbica, algunos deportistas intentan incrementar la eritropoyesis por medios farmacológicos. El tratamiento con rhEPO puede mejorar el rendimiento al elevar la concentración de hemoglobina. Los estudios revelan que, cuando se aplica rhEPO a voluntarios sanos en dosis bajas, $\dot{V}O_{2\max}$ aumenta el 6-12% cuando se eleva el hematocrito aproximadamente a 0,50. Por otra parte, el tiempo hasta el agotamiento (en laboratorio) se incrementa hasta en el 50% para un valor dado de $\dot{V}O_{2\max}$.¹⁶⁴ Cuando se interrumpe la administración de rhEPO, el valor de $\dot{V}O_{2\max}$ se mantiene elevado durante al menos 3 semanas.¹¹¹

Además de la rhEPO se han desarrollado varios otros fármacos estimuladores de la eritropoyesis. La darbepoetina α es un análogo de glucosilación de la rhEPO aprobado en 2002 en la Unión Europea y EE. UU. Tiene el mismo mecanismo de acción que la rhEPO, unión y activación del receptor de EPO, pero su semivida sérica es mayor y posee más potencia *in vivo*. Otro agente de larga acción estimulante de la eritropoyesis es la metoxipolietilenglicol-epoetina β (metoxi-PEG-epoetina β). La semivida de la metoxi-PEG-epoetina β se sitúa en 130-140 h con inyección intravenosa. La prolongada supervivencia *in vivo* de la darbepoetina α y la metoxi-PEG-epoetina β se debe, en parte, a una menor afinidad de unión a la EPO-R.¹¹¹

Los péptidos miméticos de EPO son péptidos cíclicos sintéticos de unos 20 aminoácidos que señalizan a través de la EPO-R, pero no muestran homología de secuencias con la EPO. El producto más avanzado clínicamente fue la peginesatida, un homodímero pegilado de dos péptidos miméticos de EPO, que fue aprobado inicialmente en EE. UU. para el tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica, pero que posteriormente se replanteó tras las reacciones de hipersensibilidad aguda letales producidas en varios pacientes.¹⁶⁵

El sotatercept (ACE-011) es una nueva proteína eritropoyética recombinante. Está compuesto por la parte extracelular del receptor de la activina de tipo II y el dominio Fc de la inmunoglobulina humana G1. En un estudio en fase clínica I, se demostró que las inyecciones intravenosas individuales de sotatercept incrementaban los valores sanguíneos de hemoglobina, el recuento de eritrocitos y el hematocrito.¹⁶⁶ Sin embargo, aún no se conocen bien los mecanismos subyacentes al efecto del sotatercept o de los compuestos análogos en la eritropoyesis.¹¹¹

La expresión del gen *EPO* (cromosoma 7q22) está bajo el control de varios factores de transcripción, entre ellos GATA2, que inhibe la expresión de EPO. Los antagonistas de GATA son compuestos orgá-

nicos de moléculas pequeñas que previenen la supresión por GATA2 del promotor de EPO. Los antagonistas de GATA pueden utilizarse indebidamente en la práctica deportiva, ya que se ha demostrado que elevan las concentraciones de EPO, los valores de hemoglobina y el rendimiento de resistencia en ratones, si bien todavía no se han comunicado estudios en humanos.^{111,167}

Los estabilizadores del factor inducible por hipoxia (HIF), como los competidores del α -cetoglutarato, estimulan la eritropoyesis al incrementar la expresión de EPO en los riñones y en sitios extrarrenales. Entre las ventajas de los estabilizadores de HIF, en comparación con las proteínas recombinantes, se incluye la vía de administración oral. Sin embargo, los HIF pueden activar más de 1.000 genes, aparte de la EPO, entre ellos los genes para proteínas que intervienen en el crecimiento tumoral, como el factor de crecimiento endotelial vascular. No obstante, algunos de los genes activados por HIF codifican proteínas que pueden mejorar el rendimiento físico con independencia de la estimulación de la eritropoyesis.¹¹¹

La transferencia del gen *EPO* es posible teóricamente, pero en el dominio médico está poco avanzada. La transferencia de EPO alogénica *in vivo* puede provocar reacciones inmunitarias. Por otra parte, la investigación antidopaje ha proporcionado técnicas para amplificar específicamente secuencias de ADN sin intrones que facilitan la detección de pequeñas cantidades de ADN transgénico en la sangre.¹⁶⁸ La transferencia de EPO *ex vivo* se lleva a cabo mediante el uso de células autólogas o alogénicas que son transfectadas desde cultivos *in vitro* en el individuo. El abordaje autólogo *ex vivo* ha sido objeto de investigación en ensayos clínicos.¹⁶⁹ Sin embargo, el método no ha avanzado apenas, y no ha superado la fase de ensayo clínico, después incluso de muchos años de estudio. En conjunto, por dificultades técnicas, el dopaje génico con EPO probablemente no se aplica en deportes, al menos no todavía.¹¹¹

Efectos adversos

Aumentar artificialmente las concentraciones de hemoglobina puede tener consecuencias peligrosas. A diferencia del efecto del entrenamiento en resistencia, que resulta en un aumento del volumen plasmático, la administración de rhEPO produce un incremento selectivo en la masa eritrocítica. Si el hematocrito supera el 50%, la viscosidad sanguínea y poscarga cardíaca aumentan significativamente. Los riesgos principales de la eritrocitosis con hematocritos mayores de 55% son insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, crisis epilépticas, tromboembolia periférica y embolia de pulmón.¹⁷⁰ Además, la abstinencia de EPO podría estar implicada en la neocitólisis, es decir, la hemólisis de eritrocitos jóvenes ante un hematocrito elevado.¹⁷¹

Detección

Las autoridades deportivas prohibieron el uso de EPO en 1990 y actualmente todos los análogos o miméticos también están incluidos en la lista de sustancias prohibidas de la World Anti-Doping Agency (WADA). La complejidad de detectar el uso incorrecto de EPO ha dado lugar a la propuesta de varias estrategias.¹⁷² Los métodos de marcadores dependen de la medición de ciertos parámetros hematológicos y séricos y su comparación con valores límite son poblacionales o individuales.¹⁷³ Parisotto et al.¹⁷⁴ desarrollaron una prueba indirecta basada en la medición de cinco parámetros sanguíneos: hematocrito de reticulocitos, EPO sérica, hematocrito, receptor de transferrina soluble y porcentaje de macrocitos. Se desarrollaron dos modelos. El modelo «on» utilizaba todos los parámetros para detectar un uso reciente de EPO. El modelo «off» empleaba tres parámetros para detectar un uso de EPO más retrospectivo. Una ventaja de los métodos indirectos de detección de rhEPO es su cobertura universal de los distintos tipos de análogos y miméticos, un campo claramente creciente.

La forma más eficaz para discriminar directamente entre EPO endógena y rhEPO probablemente se base en las diferencias de glucosilación entre los dos tipos de moléculas.¹⁷⁵ En 1995, Wide et al.¹⁷⁶ fueron los primeros en proponer un método capaz de separar ambos tipos de

moléculas en sangre y orina. Esta técnica era fiable, ya que permitía identificar claramente la presencia de rhEPO en orina y sangre. Sin embargo, aunque el método propuesto era eficaz siempre que las muestras biológicas se recogieran en las 24 h posteriores a la última inyección de rhEPO, parecía ser mucho menos sensible en muestras recogidas más tarde después de la inyección.

En junio de 2000, unas semanas antes de los Juegos Olímpicos de Sídney, Lasne y De Ceaurriz¹⁷⁷ presentaron en *Nature* una prueba innovadora basada en la separación isoeléctrica de las isoformas de EPO en orina en un gel de poliácridamida seguido de un proceso de transferencia doble.¹⁷⁸ En los últimos 10 años se ha adaptado esta prueba a varias formas de EPO recombinante, como darbepoetina α , cuyas isoformas se localizan en la parte más ácida del gel, epoetina δ y, hace menos tiempo, EPO genéticas (biosimilares) o «copias».

Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) fueron purificados y fabricados por primera vez en las décadas de los treinta y cuarenta tras el descubrimiento de su potente acción antiinflamatoria.¹⁷⁹ Los GC son muy usados en medicina y han demostrado un potencial terapéutico sin par en varias enfermedades inflamatorias crónicas y otros trastornos.

También se emplean mucho en la medicina deportiva para el tratamiento de problemas como asma y lesiones agudas. A pesar de todo sigue sin validarse su efecto beneficioso en ciertos trastornos deportivos, donde la inflamación solo es una reacción secundaria.¹⁸⁰

Según el Código Mundial Antidopaje, todos los GC administrados por vía oral, rectal, intravenosa o intramuscular están prohibidos, y su uso médico requiere una exención para uso terapéutico estándar. La administración de GC por todas las demás vías exige una exención para uso terapéutico abreviada, excepto los preparados dermatológicos, que no están prohibidos.¹⁸⁰ Debido a la complejidad de los GC, determinar los límites entre uso médico y abuso es un problema permanente para las organizaciones antidopaje.

El primer uso de los GC como compuestos potenciadores del rendimiento se describió en la década de los sesenta.¹⁷⁹ En lo que respecta a los deportistas, el efecto sistémico más interesante de los GC es la producción de energía mediante la estimulación de la gluconeogénesis y movilización de aminoácidos y ácidos grasos. El posible incremento del rendimiento cardiovascular es objeto de debate, ya que no hay indicios de esos efectos. En consecuencia, se ha abusado de los GC sistémicos durante décadas para mejorar el rendimiento, y antaño pertenecían al grupo de las sustancias dopantes más usadas en el deporte.¹⁸⁰ Sin duda, los efectos anticipados del uso y abuso de GC son numerosos: los efectos neuroestimuladores en los receptores cerebrales de GC podrían atenuar las impresiones centrales de cansancio, y los efectos antiinflamatorios y analgésicos inhibirían las sensaciones de dolor muscular con el esfuerzo y elevarían el umbral de la fatiga.¹⁸¹

Pocos estudios han examinado los efectos de los GC sobre el ejercicio. Una extensa revisión bibliográfica realizada por Duclos¹⁸² mostró dos tipos de resultados: estudios que respaldaban la hipótesis de que no existe relación entre rendimiento y uso de corticoesteroides en humanos (estudios negativos) y otros a favor de la hipótesis que formula que el rendimiento y el uso de corticoesteroides sí están relacionados en humanos (estudios positivos).

Las discordancias encontradas sobre el efecto ergógeno de la administración de GC en humanos podrían atribuirse a: 1) dosis, vía y tipo de administración de GC (aguda o a corto plazo); 2) tipo, duración e intensidad (submáxima, máxima) del ejercicio; 3) participantes (muy entrenados o profesionales frente a entrenados en deportes como ocio); 4) diferencias en la dieta, por ejemplo si los experimentos incorporan un control de alimentación y los participantes habían ayunado, y 5) consumo de GC unido o no a entrenamiento intenso.¹⁸²

Hay que destacar que los datos recogidos por los «estudios negativos» provienen fundamentalmente de la administración aguda de GC. Los estudios en animales y humanos realizados usando dosis más altas

de GC y/o en períodos de administración más prolongados (estudios positivos) dilucidaron los efectos de los GC basados en la evidencia científica y demostraron claramente que los GC tienen efectos ergógenos en animales y personas.¹⁸²

Efectos adversos

Los GC tienen efectos pleótopos y causan varios efectos adversos, especialmente en las dosis más altas y durante períodos prolongados, como osteoporosis, resistencia a la insulina y trastornos cardiovasculares (p. ej., hipertensión y aterosclerosis).¹⁸³ Sin embargo, con la retirada de los GC puede surgir una complicación muy importante, posiblemente mortal: la insuficiencia suprarrenal aguda.

Detección

La detección de la administración de GC es complicada porque el cuerpo humano produce estos esteroides de forma natural. Varios

grupos han descrito protocolos y métodos de evaluación para analizar los metabolitos urinarios de GC endógenos usando cromatografía líquida/espectrometría de masas. Algunos métodos permiten analizar un gran número de sustancias de la mayoría de los grupos de la lista prohibida de la AMA, incluidos anabolizantes, β_2 -agonistas, antagonistas y moduladores de hormonas, diuréticos, estimulantes, opiáceos, glucocorticoides y β -bloqueantes, y cumplir al mismo tiempo los requisitos de sensibilidad de la AMA.¹⁸⁴

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

28

Endocrinología y envejecimiento

ANNEWIEKE W. VAN DEN BELD Y STEVEN W. J. LAMBERTS

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Envejecimiento y fragilidad física, 1180

Endocrinología del envejecimiento, 1180

Menopausia, 1182

Andropausia frente a hipogonadismo de inicio tardío, 1187

Adrenopausia, 1191

Somatopausia, 1192

Concepto de envejecimiento exitoso, 1194

PUNTOS CLAVE

- El tratamiento del hipotiroidismo subclínico en personas mayores no se asocia a beneficios clínicos. En las personas de menos edad, se asocia con menos acontecimientos de cardiopatía isquémica pero esto no es evidente en ancianos (> 70 años).
- El hipertiroidismo subclínico se asocia con un riesgo mayor de mortalidad global y por cardiopatía isquémica, así como fibrilación auricular incidente. Actualmente se recomienda tratar el hipertiroidismo subclínico cuando la concentración de hormona estimulante de la tiroides sea < 0,1 mU/l y se confirma después de 3-6 meses en todas las personas de 65 o más años de edad, mujeres posmenopáusicas sin tratamiento con bisfosfonatos o estrógenos y pacientes con factores de riesgo cardíacos, osteoporosis o cardiopatías. Ante una concentración de hormona estimulante de la tiroides entre 0,1 y 0,5 mU/l, el tratamiento solo debe plantearse para personas de 65 o más años y pacientes con cardiopatía o síntomas de hipertiroidismo.
- El envejecimiento se asocia con incrementos al final del día y en la tarde-noche de las concentraciones de cortisol, máximo de cortisol matutino más temprano (avance de fase) –por ejemplo, a las 6:30 a.m. (más edad) frente a las 9:00 a.m. (más jóvenes)–, menor amplitud circadiana y patrones de secreción de cortisol más irregulares.
- La terapia hormonal con estrógenos solo se recomienda actualmente en el período perimenopáusico para aquellas mujeres que sufran síntomas menopáusicos. La terapia hormonal no está indicada como cardioprotección en mujeres de 70 a 80 años.
- La recomendación actual es no tratar a los ancianos asintomáticos con un declive de las concentraciones de testosterona asociado a la edad. Los clínicos pueden plantearse ofrecer un tratamiento con testosterona de forma individualizada a ancianos con testosterona baja y síntomas de déficit de andrógenos clínicamente significativos. Es obligatorio el control del tamaño de la próstata, las concentraciones de antígeno específico prostático y el hematocrito.
- Durante el proceso de envejecimiento, la actividad del eje hormona del crecimiento-factor de crecimiento similar a la insulina 1 disminuye. Hoy en día no hay datos científicos que avalen la intervención médica sobre el eje hormona del crecimiento-factor de crecimiento similar a la insulina 1 como tratamiento antienvjecimiento, para prolongar la vida o rejuvenecer a ancianos sanos.

La esperanza global de vida al nacer se sitúa actualmente en 69,1 años para los hombres y 73,8 años para las mujeres.¹ En 29 países, la esperanza de vida media es de 80 años o más. Desde 2000, el aumento se aceleró en la mayoría de las regiones, y, en conjunto, el incremento global se cifró en 5 años entre 2000 y 2015. Según las predicciones, la esperanza de vida al nacer global media experimentará un aumento de otros 4 años en 2030.¹ Entre 1950 y 2050 se espera que el número de personas de todo el mundo con más de 80 años pase de 14,5 a 394,7 millones.²

Sin embargo, no está claro si esos años adicionales serán satisfactorios. La esperanza de vida con salud en países de ingresos altos al nacer en 2015 para hombres y mujeres combinados era de 69,8 años, 8,9 años menos que la esperanza de vida al nacer total. En general, la esperanza de vida sana se sitúa en promedio un 11,7% por debajo de la esperanza de vida (en los distintos países, el porcentaje se cifra entre

el 9,3 y el 14,7%).¹ La mayoría de los datos indican un ligero aumento en el número de años con salud vividos, pero un incremento mucho mayor en los años de función física, mental y social comprometida.³ El número de días con actividad restringida y los ingresos en hospitales y residencias aumenta enormemente después de los 70 años.⁴ La hipótesis de compresión de la morbilidad⁵ plantea que podría ser posible reducir la morbilidad acumulada a lo largo de la vida. Como las enfermedades crónicas y la discapacidad suelen producirse en etapas tardías de la vida, la discapacidad acumulada a lo largo de la vida podría reducirse si las medidas de prevención primaria posponen el inicio de las enfermedades crónicas. Sin duda, el tabaquismo, el índice de masa corporal y el ejercicio en la etapa media y final de la vida son factores predictivos importantes de la discapacidad posterior.⁶ Las personas con más hábitos saludables no solo viven más tiempo, sino que en ellas la discapacidad se pospone y comprime en menos años al final de su vida.

Envejecimiento y fragilidad física

A lo largo de la etapa adulta todas las funciones fisiológicas comienzan a declinar gradualmente.⁷ Disminuye la capacidad de sintetizar proteínas celulares y la función inmunitaria, aumenta la masa grasa, se pierde masa y fuerza muscular, y desciende la densidad mineral ósea.⁷ La mayoría de los ancianos fallece por aterosclerosis, cáncer o demencia, pero en un número creciente de los más ancianos «sanos», la pérdida de fuerza muscular es el factor limitante que determina sus posibilidades de ser independientes hasta la muerte.

La discapacidad asociada a la edad se caracteriza por debilidad generalizada, alteraciones de la movilidad y el equilibrio, y escasa resistencia. En los más ancianos este estado se denomina *fragilidad física*, definida como «estado de reservas fisiológicas reducidas asociado con mayor susceptibilidad a la discapacidad».⁸ Los correlatos clínicos de la fragilidad física son caídas, fracturas, deterioro de las actividades de la vida diaria y pérdida de la independencia. Las caídas contribuyen al 40% de los ingresos en residencias de ancianos.⁹

La pérdida de masa muscular es un factor importante en el desarrollo de fragilidad. La debilidad muscular puede estar causada por el envejecimiento de las fibras musculares y su inervación, artrosis y enfermedades crónicas debilitantes.¹⁰ El sedentarismo, la reducción de la actividad física y el desuso, sin embargo, también son determinantes importantes del declive de la fuerza muscular.

En un estudio de 100 ancianos frágiles ingresados en residencias (promedio de la edad, 87 años), la masa muscular de las extremidades inferiores y la fuerza estaban estrechamente relacionados.¹¹ Un ejercicio en resistencia supervisado (45 min tres veces por semana durante 10 semanas) duplicó la fuerza muscular y aumentó significativamente la velocidad de la marcha y subida de escaleras. Este hallazgo demuestra que la fragilidad en la población anciana no es un efecto irreversible del envejecimiento y la enfermedad sino que es posible influir sobre ella y quizás incluso prevenirla.¹¹ Además, en ancianos no discapacitados viviendo en la comunidad, las medidas objetivas de función de las extremidades inferiores son muy predictivas de la discapacidad posterior.¹² La prevención de la fragilidad puede conseguirse mediante aporte de calorías y proteínas, suplementos de vitamina D, reducción de la polifarmacia y la función (entrenamiento).¹³ Sin embargo, es difícil aplicar el ejercicio en la vida cotidiana de la población anciana, y el número de abandonos de los programas de ejercicio es muy elevado.

Parte del proceso de envejecimiento relativo a la composición del organismo (p. ej., pérdida de músculo [fuerza] y hueso, aumento de la masa grasa) también podría estar relacionada con cambios en el sistema endocrino.¹⁴ El conocimiento actual ha arrojado luz acerca de los efectos de la terapia hormonal sustitutiva a largo plazo sobre la composición del organismo, así como sobre la aterosclerosis, formación de cánceres y función cognitiva.

Endocrinología del envejecimiento

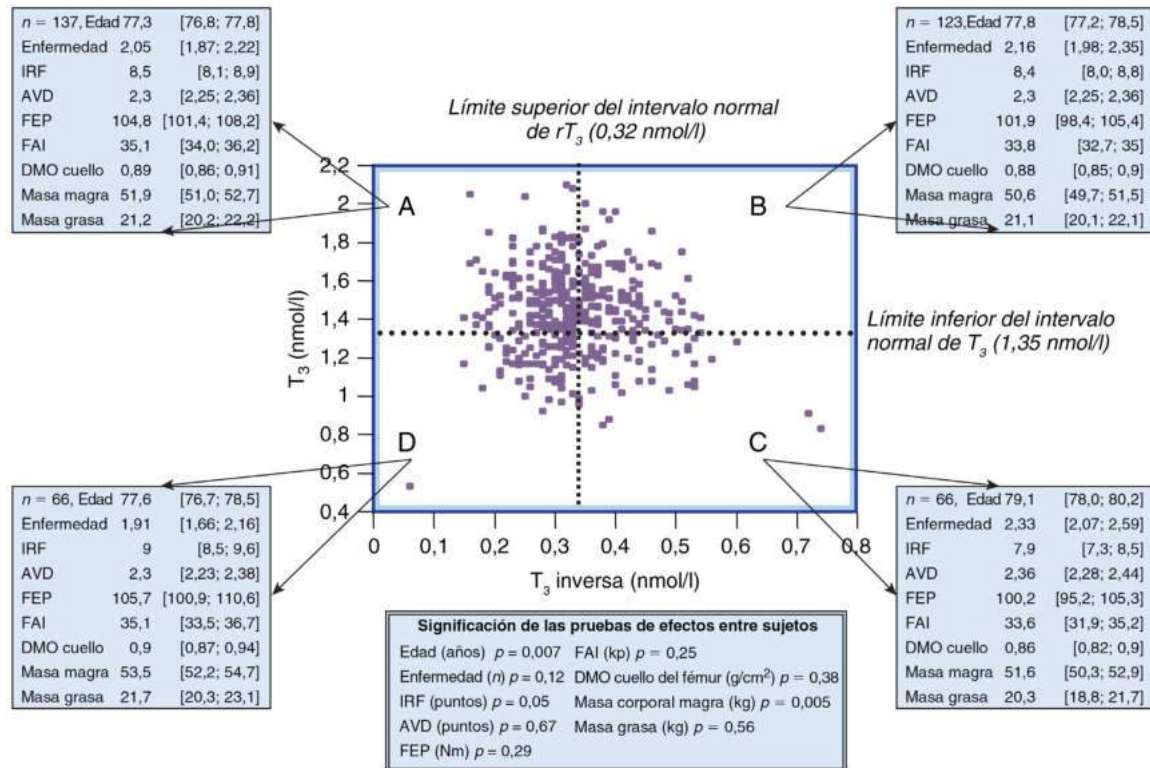
Los dos cambios clínicos más importantes en la actividad endocrina durante el envejecimiento suceden en el páncreas y la glándula tiroidea. Cerca del 40% de las personas de 65 a 74 años y el 50% de los mayores de 80 años tienen alteración de la tolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, y en casi el 50% de los ancianos con diabetes no se diagnostica la enfermedad.¹⁵ Estos adultos están en riesgo de desarrollar complicaciones secundarias, principalmente macrovasculares, con una velocidad acelerada. Los cambios en el páncreas, los receptores de insulina y el posreceptor asociados al envejecimiento son componentes críticos de la endocrinología del envejecimiento. Aparte de una secreción de insulina reducida (relativamente) por parte de las células β , la resistencia periférica a la insulina relacionada con una mala dieta, inactividad física, aumento de la masa grasa abdominal y menor masa corporal magra contribuyen al deterioro del metabolismo de la glucosa.¹⁶ Dieta, ejercicio, hipoglucemiantes e insulina son los cuatro

componentes del tratamiento de estos pacientes, cuya asistencia médica es intensiva y cara (v. capítulo 27).

La disfunción tiroidea asociada a la edad también es frecuente.¹⁷ En el 5-10% de mujeres ancianas se produce un descenso de las concentraciones plasmáticas de tiroxina (T_4) y aumento de la tirotrópina.¹⁷ Estas anomalías están causadas por la autoinmunidad y son por tanto una expresión de enfermedad asociada a la edad, más que la consecuencia del proceso del envejecimiento. El envejecimiento normal se acompaña de un incremento de las concentraciones séricas de tirotrópina y parece que depende de la ingesta de yodo regional.¹⁸⁻²¹ Las concentraciones séricas de T_4 libre permanecen mayormente inalteradas durante el envejecimiento, pero una menor degradación periférica de T_4 resulta en un declive gradual dependiente de la edad de las concentraciones séricas de triyodotironina (T_3).^{17,22} Sin embargo, la magnitud y el patrón de los cambios en la función tiroidea durante el envejecimiento son enormemente variables entre distintos individuos.^{21,23} Esta ligera reducción de las concentraciones plasmáticas de T_3 se produce en su mayor parte en el intervalo amplio normal de la población anciana sana, y no ha sido relacionado convincentemente con alteraciones funcionales durante el proceso de envejecimiento. Aún no se ha dilucidado por qué las concentraciones séricas de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) aumentan con la edad avanzada. Se han propuesto varios mecanismos, como variación de la sensibilidad hipofisaria o afectación de la glucosilación de TSH y por tanto de su bioactividad.¹⁹ Los efectos perniciosos de una disfunción tiroidea manifiesta en los ancianos están claramente reconocidos. Sin embargo, la relevancia clínica de formas más leves de hipo- e hipertiroidismo es objeto de debate.

En torno al 4-8,5% de los adultos en EE. UU. sin enfermedad tiroidea conocida tiene hipotiroidismo subclínico (HSC).²⁴ A menudo hay disfunción tiroidea sutil en la fracción de más edad de la población anciana (es decir, aquellos > 85 años). Aunque el HSC en personas de menor edad se asocia con un riesgo mayor de aterosclerosis,²⁵ esa asociación no está presente en personas mayores de 65 años.^{26,27} Además, un estudio observacional de la práctica real realizado a partir de datos obtenidos de la General Practitioners Research Database del Reino Unido mostró que el tratamiento del HSC con levotiroxina se asociaba con menos acontecimientos de cardiopatía isquémica en personas más jóvenes, pero esto no era evidente en los de más edad (> 70 años).²⁶ El tratamiento con levotiroxina en personas con hipotiroidismo subclínico de más de 65 años durante 1 año no aportó mejoría en los síntomas hipotiroideos o en el cansancio.²⁸ De hecho, en individuos «sanos» de 85 años el hipotiroidismo se acompañaba, en los 4 años siguientes, de una menor mortalidad cardiovascular y por todas las causas, comparada con personas eutiroideas.²⁹ En un grupo de 400 hombres con una media de edad de 78 años, las concentraciones séricas bajas de T_4 libre y T_3 (con concentraciones normales de T_3 inversa [rT_3]) se asociaban con mejor rendimiento físico y supervivencia a 4 años, mientras que las personas con T_3 sérica baja y rT_3 alta (es decir, que cumplen los criterios del «síndrome de T_3 baja») no mostraron beneficios sobre la supervivencia y tenían menos actividad física²³ (fig. 28.1). Estos hallazgos fueron confirmados en otros estudios que relacionan un descenso en los valores de hormona tiroidea y menor fragilidad.^{30,31} Estos últimos estudios respaldan el concepto de que cierto grado de reducción fisiológica de la actividad tiroidea a nivel de tejido podría tener incluso efectos favorables en las personas más ancianas, pero hay que ser cauteloso a la hora de interpretar el valor predictivo de la disfunción tiroidea en ancianos, que puede dar una «respuesta de Jano» de doble cara si no se plantea en el contexto adecuado.^{32,33}

El HSC parece asociarse con un riesgo mayor de mortalidad total y por cardiopatía isquémica y fibrilación auricular incidente, como se concluyó de los datos individuales recientemente agrupados de 10 estudios de cohortes prospectivas.³⁴ Por otra parte, el hipertiroidismo subclínico se asocia con un aumento en el riesgo de fracturas.³⁵ La necesidad de tratamiento sigue siendo controvertida. La última directriz de consenso recomienda tratar el hipertiroidismo subclínico tras diagnosticar el trastorno subyacente, según el grado de supresión de



• **Figura 28.1** Resumen de los valores de triyodotironina (T_3) y T_3 inversa (rT_3) en una población de 403 hombres ancianos. Las líneas de puntos indican los valores normales de T_3 y T_3 inversa. AVD, actividades de la vida diaria; DMO, densidad mineral ósea; FAI, fuerza de agarre isométrico; FEP, fuerza del extensor de las piernas máxima; IRF, índice de rendimiento físico. (Tomado de van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, et al. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90[12]:6403–6409.)

la TSH. Cuando la TSH es inferior a 0,1 mU/l y se confirma después de 3–6 meses, el tratamiento es aconsejable en personas con síntomas de hipertiroidismo, todos los de edad igual o superior a 65 años, mujeres posmenopáusicas sin bisfosfonatos ni estrógenos, y pacientes con factores de riesgo cardíacos, osteoporosis o cardiopatía. Ante una concentración de TSH de 0,1 a 0,5 mU/l, el tratamiento solo debe plantearse en personas de edad igual o superior a 65 años y pacientes con cardiopatía, osteoporosis o síntomas de hipertiroidismo.³⁶ Además, una revisión sistemática reciente concluyó que hay indicios sustanciales a favor de la asociación entre hipertiroidismo subclínico y deterioro cognitivo. No obstante, carecemos de datos científicos que indiquen que el tratamiento antitiroideo pueda retrasar el desarrollo de demencia.³⁷

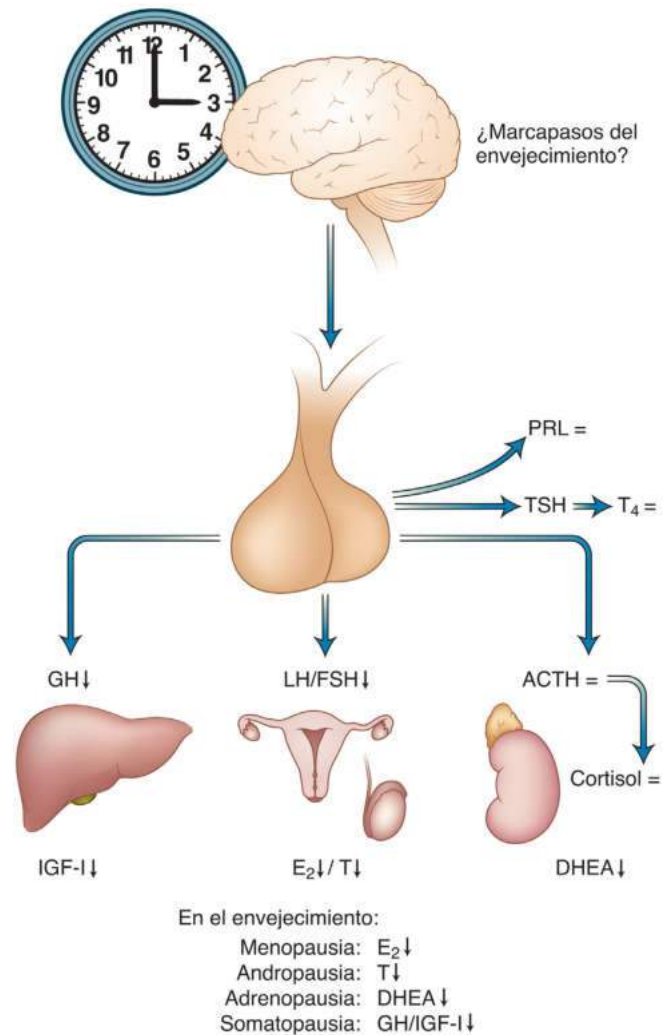
Además, la homeostasis del cortisol se ve influida por la edad, en su mayor parte a través de mecanismos desconocidos. La mayoría de los estudios clínicos muestran que el cortisol circadiano cambia con la edad (revisado por Veldhuis et al.³⁸). El envejecimiento se asocia con incrementos en la tarde-noche y al final del día de las concentraciones de cortisol, el máximo del cortisol al comienzo de la mañana (avance de fase) –por ejemplo, a las 6:30 a.m. (más edad) frente a las 9:00 a.m. (más jóvenes)–, menor amplitud circadiana (diferencia diaria entre el pico máximo y el nivel mínimo de cortisol, o pendiente entre el despertar y la tarde) y patrones de secreción de cortisol más irregulares (menos ordenados).

Sigue abierta la cuestión de hasta qué punto estas alteraciones reflejan o causan cambios asociados a la edad en la capacidad funcional, cognición y posiblemente depresión. Algunos estudios han investigado asociaciones entre los parámetros del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal y los parámetros funcionales. Una actividad más dinámica del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal (es decir,

un mayor descenso diurno) parece estar relacionada con un mejor rendimiento físico en fases posteriores de la vida,³⁹ así como con una mejor función cognitiva.⁴⁰ En un marco longitudinal, los valores más elevados de cortisol en la orina se vinculan con un riesgo más elevado de enfermedad de Alzheimer.⁴¹ Además, datos de un estudio de cohortes prospectivas con más de 400 hombres y mujeres de 61 años de media de edad demostró que una pendiente menos pronunciada en las concentraciones de cortisol a lo largo del día se asociaba con mayor riesgo de mortalidad por todas las causas a 6 años.⁴² Los resultados del Longitudinal Amsterdam Study of Aging pusieron de manifiesto que las concentraciones salivales de cortisol matutino más altas se asociaban con una tasa de mortalidad mayor en hombres mientras que las de la noche se relacionaban con mayor mortalidad en las mujeres.⁴³ Son necesarias futuras investigaciones para determinar si las mediciones de cortisol diurno son relevantes a la hora de identificar a aquellos que podrían beneficiarse de tratamientos.

Otros tres sistemas hormonales muestran menores concentraciones de hormonas circulantes durante el envejecimiento normal, y hasta ahora estos cambios se han considerado básicamente fisiológicos (figs. 28.2 y 28.3). Se han desarrollado estrategias de sustitución hormonal, pero muchos aspectos siguen siendo controvertidos, y reponer las concentraciones sanguíneas de hormonas hasta las encontradas en pacientes de 30 a 50 años aún no ha demostrado ser beneficioso ni seguro en todos los casos.

El cambio más espectacular y rápido que tiene lugar en las mujeres alrededor de los 50 años es la *menopausia*.⁴⁴ La producción cíclica de estradiol durante los años reproductivos se sustituye por concentraciones de estradiol muy bajas todo el tiempo. Durante muchos años, la opinión prevaleciente era que la menopausia se debía al agotamiento de los folículos ováricos. Una perspectiva alternativa es que los cambios



• **Figura 28.2** En el envejecimiento se producen declives en las actividades de varios sistemas hormonales. *Izquierda*, una disminución de la liberación de hormona del crecimiento (GH) por parte de la hipófisis causa un descenso de la producción del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) por parte del hígado y de otros órganos (somatopausia). *Centro*, una disminución de la liberación de las gonadotropinas de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH) y una menor secreción gonadal (de los ovarios, reducción del estradiol [E₂]; del testículo, menor testosterona [T]) causan la menopausia y andropausia, respectivamente (inmediatamente después del inicio de la menopausia, las concentraciones séricas de LH y FSH aumentan enormemente). *Derecha*, las células de la corteza suprarrenal responsables de la producción de deshidroepiandrosterona (DHEA) disminuyen de actividad (adrenopausia) sin cambios clínicamente patentes de la secreción de corticotropina (hormona adrenocorticotropa [ACTH]) y cortisol. Se ha propuesto la existencia de un marcador central en el hipotálamo o áreas encefálicas superiores (o ambos), que, junto con los cambios en los órganos periféricos (ovarios, testículos y corteza suprarrenal), regularía el proceso de envejecimiento de estos ejes endocrinos. PRL, prolactina; T₄, tiroxina; TSH, tirotropina.

asociados a la edad en el sistema nervioso central y la unidad hipotálamo-hipofisaria inician la transición menopáusica. Los indicios de que tanto el ovario como el encéfalo son marcapasos clave en la menopausia son abrumadores.⁴⁴

Los cambios en la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en los hombres son más lentos y sutiles. En el envejecimiento se produce un declive gradual en las concentraciones séricas de testosterona total y libre.⁴⁵ La *andropausia* se caracteriza por una reducción

del número de células de Leydig testiculares y de su capacidad secretora, así como una disminución relacionada con la edad en la secreción episódica y estimulada de gonadotropinas.^{46,47} El punto primario del efecto del envejecimiento parece ser la capacidad de las células de Leydig de responder a la hormona luteinizante (LH) aumentando la secreción de testosterona.

El segundo sistema hormonal que presenta cambios relacionados con la edad es la *adrenopausia*, término que describe el declive gradual de las concentraciones circulantes de deshidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEAS).^{48,49} La secreción suprarrenal de DHEA disminuye gradualmente a lo largo del tiempo, mientras que la de corticotropina, fisiológicamente ligada a las concentraciones plasmáticas de cortisol, permanece mayormente sin cambios. El declive en las concentraciones de DHEA y DHEAS en ambos sexos, por tanto, contrasta con el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas de cortisol y parece estar causado por un descenso selectivo en el número de células funcionales de la zona reticular de la corteza suprarrenal, más que estar regulado por un marcapasos central (hipotalámico) del envejecimiento.⁵⁰

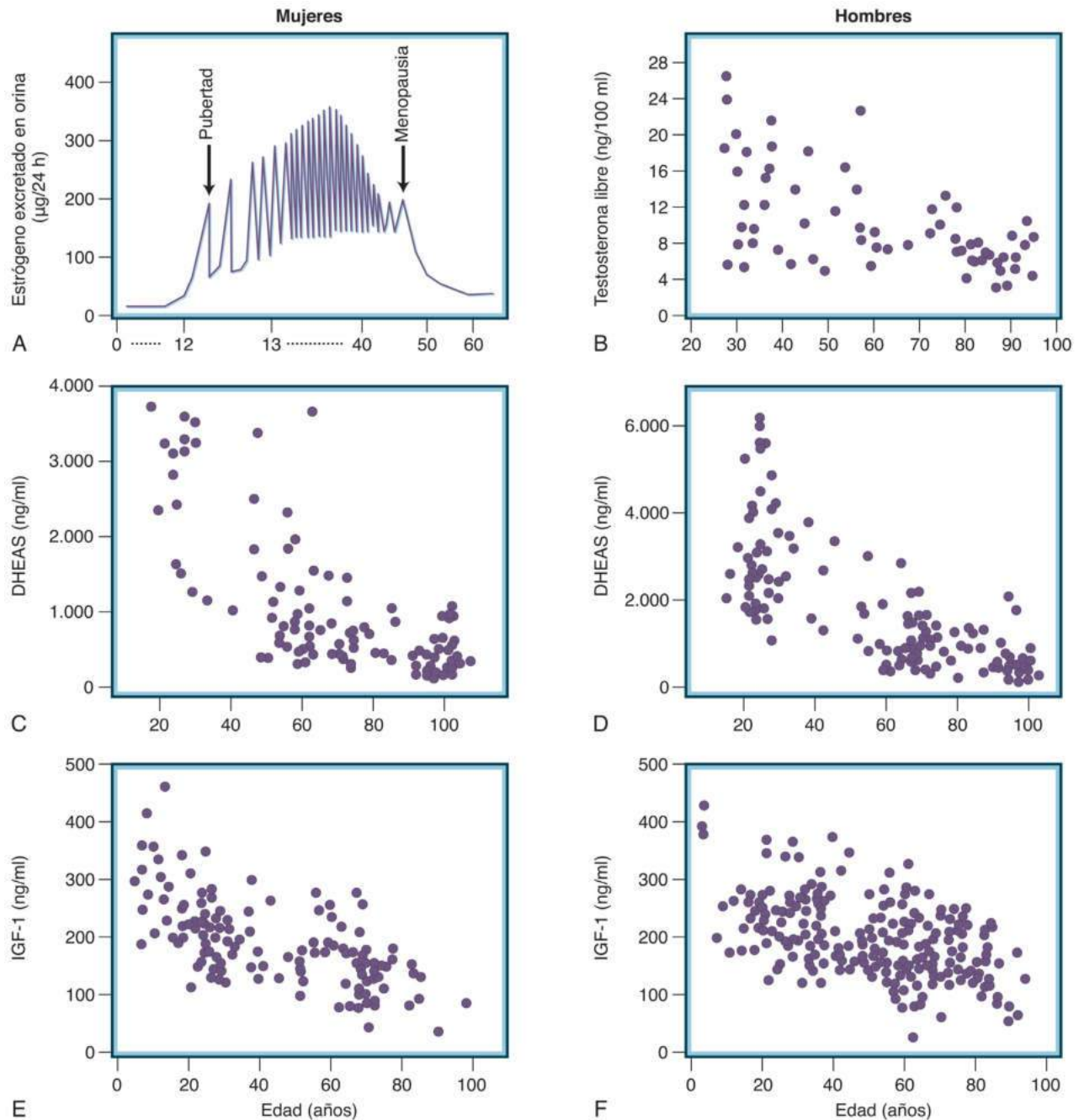
El tercer sistema endocrino que disminuye gradualmente en su actividad durante el envejecimiento es el eje hormona del crecimiento (GH)/factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) (v. fig. 28.3²¹⁹). La amplitud media de los pulsos, y la duración y fracción de GH secretada se reducen gradualmente durante el envejecimiento, no así la frecuencia de los pulsos. En paralelo tiene lugar un descenso progresivo de las concentraciones de IGF-1 circulante en ambos sexos.^{51,52} No hay indicios de un factor periférico en este proceso de *somatopausia*, y su marcapasos desencadenante parece estar localizado principalmente en el hipotálamo, porque los somatotropos hipofisarios, incluso en los más ancianos, pueden ser devueltos a su capacidad secretora juvenil mediante el tratamiento con péptidos liberadores de GH (v. más adelante).

No está claro si los cambios en la función gonadal (menopausia, andropausia) están interrelacionados con los procesos de adrenopausia y somatopausia, que se producen en hombres y mujeres. Además, no se ha demostrado que los correlatos funcionales (reducción del tamaño y la función muscular y la masa grasa y ósea, progresión de la aterosclerosis y declive de las funciones cognitivas) tengan una relación causal directa con estos cambios de la actividad endocrina. No obstante, varios efectos del envejecimiento normal se parecen mucho a las características de carencias hormonales (aisladas), como hipogonadismo o déficit de GH, que en personas a mitad de la etapa adulta se revierten eficazmente con la sustitución de la hormona oportuna.^{53,54} Aunque el envejecimiento no resulta simplemente de una variedad de estados de déficit hormonal, las intervenciones médicas en los procesos de menopausia, andropausia, adrenopausia y somatopausia podrían prevenir o retrasar algunos aspectos del proceso del envejecimiento.

Menopausia

La menopausia es el cese permanente de la menstruación resultante de la pérdida de la función folicular ovárica y se diagnostica retrospectivamente tras 12 meses de amenorrea. En la mayoría de las mujeres este período de descenso de estrógenos se acompaña de reacciones vasomotoras, estado de ánimo deprimido y problemas urogenitales. En los años posteriores, la pérdida de estrógenos se sigue de una incidencia elevada de enfermedad cardiovascular, pérdida de masa ósea y alteraciones cognitivas. La media de edad de la menopausia (51,4 años) no ha cambiado con el tiempo y parece estar determinada principalmente por factores genéticos.

En la última década se ha propuesto que la hormona antimülleriana (AMH) sería un marcador para predecir la edad en la menopausia natural. En las mujeres, la AMH se produce exclusivamente en las células de la granulosa de los folículos ováricos en los primeros estadios del desarrollo folicular. Tras un incremento inicial hasta el principio de la etapa adulta, las concentraciones de AMH descienden lentamente al



• **Figura 28.3** Variaciones en las concentraciones de hormonas de mujeres (*izquierda*) y hombres (*derecha*) normales durante el proceso del envejecimiento. **A** y **B**. Secreción de estrógeno a lo largo de la vida de una mujer normal (expresada como excreción urinaria de estrógeno) (**A**) e índice de testosterona (T) libre media (cociente entre las concentraciones de testosterona sérica total y globulina de unión a las hormonas sexuales) a lo largo de la vida de hombres sanos (**B**). **C** y **D**. Concentraciones séricas de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) en 114 mujeres (**C**) y 163 hombres (**D**) sanos. **E** y **F**. Evolución temporal de las concentraciones séricas de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en 131 mujeres (**E**) y 223 hombres (**F**) sanos durante el envejecimiento. Obsérvese la diferencia en la distribución de las edades en los distintos paneles. (**A** y **B**, tomado de Guyton A. *Textbook of Medical Physiology*, 8th ed. Philadelphia: Saunders; 1991:899. **C** y **D**, modificado de Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. The relationship of dehydroepiandrosterone sulfate [DHEAS] to endocrine-metabolic parameters and functional status in the oldest-old. Results from an Italian study on healthy free-living over-ninety-year-olds. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81[3]:1173–1178. **E** y **F**, modificado de Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev*. 1993;14[1]:20–39.)

cumplir años hasta llegar a ser indetectables cerca de 5 años antes de la menopausia, cuando se agota la reserva de folículos primordiales.⁵⁵ En un estudio de seguimiento a largo plazo, se evaluaron 257 mujeres durante 11 años. Se demostró que, usando la edad y AMH, el intervalo de edad en el que se produciría posteriormente la menopausia podía calcularse individualmente.^{56,57} Un estudio con 401 mujeres participantes en el Penn Ovarian Aging Study puso de manifiesto que, en las mujeres con una concentración basal de AMH por debajo de 0,2 ng/ml, la mediana del tiempo hasta la menopausia era de 5,99 años (intervalo de confianza [IC] del 95%, 4,2-6,33) en el grupo de 45 a 48 años de edad, y 9,94 años (IC del 95%, 3,31-12,73) en el grupo de 35-39 años. Con cifras basales de AMH más altas, por encima de 1,5 ng/ml, la mediana del tiempo hasta la menopausia era de 6,23 años en el grupo de más edad y de más de 13,01 en el de menos edad. El tabaquismo reducía significativamente el tiempo hasta la menopausia.⁵⁸

Uso perimenopáusico de terapia hormonal

Los síntomas típicos que resultan de la reducción brusca de la producción de estrógenos alrededor de la menopausia son trastornos del ciclo menstrual, alteraciones vasomotoras (sofocos, sudores nocturnos) y complicaciones urogenitales (irritación y sequedad vaginal atrófica, dispareunia, atrofia del epitelio uretral que provoca trastornos de la micción). Otros síntomas son irritabilidad, vaivenes del estado de ánimo, dolor articular y alteraciones del sueño. La frecuencia, gravedad, inicio y duración de los síntomas varían enormemente según las personas y grupos étnicos. Cerca del 75% de las mujeres en sociedades occidentales sufren tan pocos síntomas molestos durante la transición menopáusica, que la terapia hormonal (TH) no es necesaria ni requerida.⁵⁹ La TH alivia rápidamente los síntomas de la menopausia. Los sofocos y la inestabilidad vasomotora, así como los síntomas de atrofia urogenital desaparecen rápidamente al iniciarse la TH.

Terapia hormonal sustitutiva a largo plazo

Como la esperanza de vida está aumentando, el tiempo que una mujer vive después de la menopausia constituye más de una tercera parte de su vida. Hace una década se consideraba que el uso a largo plazo de la TH (5-10 años) era beneficioso respecto a la prevención de los tres trastornos crónicos más frecuentes en los ancianos: enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y demencia. A principios de la década de los noventa varios estudios transversales y prospectivos demostraron una reducción estadísticamente significativa de la cardiopatía coronaria en mujeres menopáusicas tratadas con TH. Grady et al.⁶⁰ presentaron un metaanálisis de estudios observacionales publicados y señalaron que la TH se asociaba con una reducción de un tercio en la cardiopatía coronaria mortal. Un metaanálisis de 25 estudios observacionales realizados entre 1976 y 1996 mostró que el riesgo relativo de cardiopatía coronaria en mujeres que habían usado alguna vez TH comparado con las que nunca lo hicieron era de 0,7.⁶¹

El Nurse's Health Study fue una investigación exhaustiva realizada en 121.700 enfermeras de 30 a 55 años. En el último informe, recopilado a partir de datos de 70.533 enfermeras posmenopáusicas seguidas durante 20 años, el riesgo global de cardiopatía coronaria en las usuarias actuales de TH era menor, con un riesgo relativo de 0,61.⁶²

En los últimos 15 años, sin embargo, los hallazgos de varios estudios prospectivos, controlados y aleatorizados (ECA), han cambiado por completo las posturas relativas a los riesgos y beneficios de la TH. El estudio Women's Health Initiative (WHI) estaba compuesto por dos estudios clínicos de gran tamaño, aleatorizados y controlados con placebo, que incluían evaluaciones de combinaciones de estrógenos y progestágenos y solo estrógenos en más de 161.000 mujeres posmenopáusicas «sanas», de 50 a 79 años.⁶³ Se esperaba que el estudio WHI respondiera definitivamente a la pregunta de si los estrógenos son cardioprotectores. Sin embargo, el estudio de estrógenos-progestágeno frente a placebo, que contaba con más de 16.000 mujeres, fue

suspendido prematuramente por un aumento de las complicaciones cardiovasculares (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y tromboembolia venosa) y una incidencia mayor de cáncer de mama en el grupo de tratamiento.⁶³ Aunque también se observaron beneficios importantes (reducción de riesgo de fracturas y de cáncer de colon), había dudas de que los riesgos de la combinación de estrógenos-progestágenos superaran a los beneficios. El estudio de solo estrógenos frente a placebo incluyó a casi 11.000 mujeres que se habían sometido a una histerectomía y por este motivo no necesitaban un progestágeno. Este estudio también finalizó antes de tiempo porque se observó un pequeño incremento en el riesgo de cáncer de mama y cardiopatía isquémica, aunque el riesgo de fracturas de cadera era menor.⁶⁴

Otros tres ECA respaldaron la ausencia de beneficios de la TH en la prevención de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular isquémico.^{65,66} Estos estudios fueron llevados a cabo en mujeres posmenopáusicas con antecedentes documentados de accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio,⁶⁷ infarto de miocardio⁶⁵ o cardiopatía coronaria.⁶⁶

En conjunto, el estudio WHI, que evaluó mujeres presuntamente sanas en el momento de la inclusión, y los otros tres estudios realizados en mujeres con trastornos cardiovasculares documentados son un sólido argumento en contra de las primeras suposiciones establecidas en base a estudios observacionales de que las usuarias de estrógenos tenían un riesgo 30-40% menor de morbilidad por cardiopatía isquémica respecto a las que no seguían este tratamiento.

Varios autores han abordado las diferencias de resultados entre los estudios observacionales y los aleatorizados.^{68,69} El sesgo de la usuaria sana, la edad en la que las participantes del estudio comenzaron la TH, los distintos preparados y dosis de estrógenos y progestágenos han sido reseñados como posibles factores de confusión.

En consecuencia, la reevaluación de los datos del WHI y otros estudios ha conducido a una interpretación diferente, en cuanto a que grupos de mujeres en la perimenopausia y comienzo de la menopausia podrían obtener en realidad beneficios cardiovasculares de la terapia de reemplazo hormonal. A este respecto ha suscitado mucho interés la «hipótesis del momento», que propone que los estrógenos son ateroprotectores si se usan en una fase precoz del desarrollo de aterosclerosis. En un brazo del estudio WHI, en el que mujeres de 50 a 59 años recibían estrógenos conjugados, los índices de calcio en las arterias coronarias eran ligeramente menores, aunque la diferencia resultó significativa.⁷⁰ La hipótesis del momento también recibe el respaldo de un reciente estudio danés que mostró que las participantes asignadas a TH que tenían menos de 50 años en el momento basal presentaban un riesgo un 65% menor de un resultado combinado de mortalidad por todas las causas, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio. Desafortunadamente, no había placebo ni el estudio estaba enmascarado.⁷¹ Además, un subanálisis independiente del WHI también hablaba a favor de la «hipótesis del momento». Este estudio puso de manifiesto igualmente que la duración del tratamiento es importante. La comparación de las proporciones de tasas de los años 1 a 6 frente a 7 a 8 mostró una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,003$) en el riesgo de enfermedad cardiovascular tras más de 6 años de uso de estrógenos equinos conjugados (EEC), comparado con placebo.⁷² En resumen: la mayoría de los grandes estudios observacionales a largo plazo y varios ECA de pequeño tamaño indican sólidamente que la TH menopáusica debería ser protectora frente a la aterosclerosis si se inicia pronto, pero que resulta potencialmente dañina cuando se administra a mujeres que ya tienen placas maduras en riesgo.⁷³

Posteriormente varios estudios han confirmado el riesgo de cáncer de mama, que aumenta con una duración mayor de la TH.⁷⁴⁻⁷⁶ En el Million Women Study las usuarias de estrógenos en ese momento tenían un riesgo aumentado de cáncer de mama invasivo incidente del 30%, mientras que en mujeres que usaban estrógenos más progestágenos este riesgo se había duplicado. El riesgo de cáncer de mama no se modificaba en las mujeres de más edad y en las más jóvenes con

TABLA 28.1 Riesgos y beneficios absolutos de acontecimientos clínicos del tratamiento con estrógenos-progestágeno y solo estrógenos, comparados con placebo, en el estudio Women's Health Initiative^a

Acontecimiento de salud	TRATAMIENTO CON ESTRÓGENOS-PROGESTÁGENO		TRATAMIENTO CON ESTRÓGENOS	
	Riesgo absoluto (por 10.000 mujeres/año)	Beneficio absoluto (por 10.000 mujeres/año)	Riesgo absoluto (por 10.000 mujeres/año)	Beneficio absoluto (por 10.000 mujeres/año)
Cardiopatía coronaria	8	—	—	3
Accidente cerebrovascular	8	—	11	—
Cáncer de mama	8	—	—	8
Tromboembolia venosa	18	—	8	—
Cáncer colorrectal	—	7	1	—
Fractura de cadera	—	5	—	6
Todas las fracturas	—	47	—	56
Diabetes de comienzo reciente	—	15	—	14

^aEn el artículo original encontrará el cociente de riesgos instantáneos global, intervalo de confianza del 95% y los ajustes.

Modificado de Hodis HN. Assessing benefits and risks of hormone therapy in 2008: new evidence, especially with regard to the heart. *Cleve Clin J Med.* 2008;75 Suppl 4:S3-S12. With permission from The Cleveland Clinic Foundation. © 2008 The Cleveland Clinic Foundation. All rights reserved.

histerectomía previa tratadas solo con estrógenos. Las usuarias de TH en el pasado tampoco tenían un riesgo mayor.⁷⁷

Además, la expectativa anterior proveniente de estudios observacionales de que el uso de estrógenos podría prevenir el deterioro cognitivo no se confirmó en los estudios aleatorizados controlados con placebo. El tratamiento con estrógenos únicamente no reducía la demencia ni el deterioro cognitivo leve en mujeres de 65 o más años, pero la combinación estrógenos-progestágeno resultaba en un riesgo ligeramente mayor de ambos criterios de valoración.⁷⁸

La eficacia de la TH en la prevención de fracturas osteoporóticas se mantiene sin discusión respecto a la fractura de cadera y otras⁷⁹ (tabla 28.1).

Los hallazgos del WHI son tan importantes y han recibido tanta publicidad que han creado la percepción de que, por lo general, la TH siempre conlleva riesgos que superan a sus beneficios. Es interesante observar que, recientemente, se han publicado datos que presentan el análisis de dos estudios combinados de la iniciativa WHI con una mayor duración del seguimiento de 18 años. En comparación con el placebo, no se encontraron diferencias en la mortalidad por todas las causas (relacionada con enfermedades cardiovasculares y cáncer) en el grupo tratado con EEC más acetato de medroxiprogesterona (durante un tiempo medio de 5,6 años) ni en el ensayo de solo EEC (durante una media de 7,2 años). El riesgo de mortalidad es similar al del grupo placebo, pese al mayor riesgo de cáncer de mama en el grupo tratado con EEC más acetato de medroxiprogesterona.⁸⁰ Sin embargo, aún no está claro si la mayor duración del tratamiento sería beneficiosa y compensaría los riesgos.

Ante las incertidumbres observadas, en las mujeres que sufren síntomas menopáusicos puede considerarse la aplicación de TH en el período posmenopáusico.⁸¹ Para mujeres menopáusicas de al menos 60 años o después de transcurridos más de 10 años desde la menopausia que presenten síntomas vasomotores molestos y en las que no existan contraindicaciones o riesgo excesivo de enfermedades cardiovasculares o cáncer de mama, se propone iniciar terapia con estrógenos, en ausencia de útero, y de estrógenos más progesterona, en presencia de útero. Hace muchos años se observó una asociación entre cáncer de endometrio y uso de estrógenos. El uso continuo de estrógenos sin oposición durante 10 años multiplica por 10 el riesgo de cáncer de endometrio.⁶⁰ Por

este motivo, los regímenes de TH se complementaron con progestágenos, que prevenían casi por completo este exceso de riesgo de cáncer endometrial.

Las dosis de estrógenos recomendadas hoy en día se plantearon inicialmente para prevenir la pérdida ósea, y los regímenes de progestágenos se añadieron como prevención del cáncer de endometrio. Hay varios preparados de estrógenos y progestágenos para la TH.⁵⁹ Los componentes de los preparados varían en sus efectos sobre distintos tejidos diana. Los preparados comerciales se diferencian en su efecto clínico planteado, y a nivel individual, cada mujer tiene respuestas distintas. La TH se administra por vía oral, transdérmica, tópica, intranasal o como implantes subcutáneos.

Aunque en el estado perimenopáusico la TH puede causar algunos síntomas (p. ej., secreción vaginal, hemorragia uterina y mastodinia) alivia muchos otros, como los sofocos y la intensidad de los sudores nocturnos.⁸² Grady ha calculado que aparecerá aproximadamente 1 acontecimiento adverso grave por cada 1.000 mujeres de 50 años que usen TH durante 1 año. El régimen de TH empleado en el estudio WHI combinaba 0,625 mg/día de EEC y 2,5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona. Sin embargo, es posible que la dosis de estrógenos necesaria para disminuir los síntomas perimenopáusicos sea más baja en muchas mujeres. Una dosis de 0,3 o 0,45 mg/día de EEC es eficaz también para reducir el número y la intensidad de los sofocos.⁸³

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

En la búsqueda de la terapia de reemplazo hormonal óptima durante la menopausia, se observó que el tamoxifeno tiene acciones antiestrogénicas y estrogénicas variables en distintos tejidos.^{84,85} El tamoxifeno suprime el crecimiento de las células de cánceres de mama positivos para receptores de estrógenos. El tratamiento a largo plazo con tamoxifeno de pacientes menopáusicas con cáncer de mama también reducía la incidencia de un nuevo cáncer de mama (contralateral) en un 40%. Además, el número de episodios cardiovasculares disminuía en un 70% y la reducción asociada a la edad de la densidad mineral ósea se prevenía parcialmente.⁸⁶

Estas observaciones inicialmente desconcertantes se explicaron por el hecho de que el tamoxifeno y otros compuestos, como el raloxifeno, tienen efectos moduladores selectivos del receptor de estrógenos, y ejercen acciones antiestrogénicas sobre el tejido mamario canceroso y normal pero acciones agonistas sobre el hueso, los lípidos y las paredes de los vasos sanguíneos.⁸⁷ Estos efectos del tamoxifeno y raloxifeno podrían explicarse por una estabilización diferente de la conformación del receptor de estrógenos, que facilita las interacciones con proteínas coactivadoras o correpressoras y posteriormente inicia o suprime la transcripción de genes objetivo. Estas interacciones específicas en la célula diana conducen a acciones selectivas de tejidos.⁸⁸ Varios moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE) más han sido evaluados para el tratamiento del cáncer de mama, la osteoporosis y síntomas menopáusicos.⁸⁹

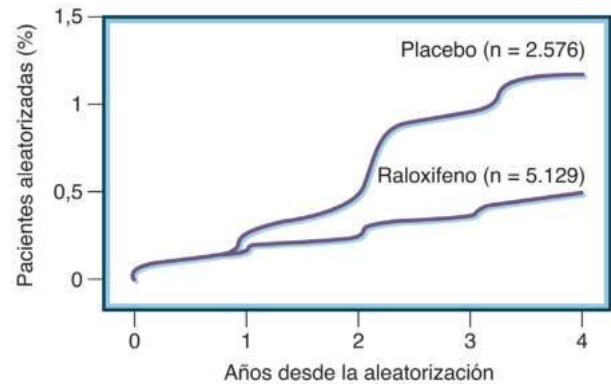
La eficacia y la seguridad del raloxifeno para la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas fueron puestas de manifiesto en un estudio que encontró un incremento del 2,5% en la densidad mineral ósea en la columna lumbar y cadera en un grupo de mujeres posmenopáusicas sin osteoporosis tratadas con raloxifeno durante 2 años.⁹⁰ Posteriormente se demostró una reducción significativa del riesgo de fractura vertebral con raloxifeno.⁹¹ Un metaanálisis confirmó los efectos del tratamiento con raloxifeno sobre la reducción del riesgo de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas sin efectos sobre el riesgo de fracturas extravertebrales.⁹²

En un estudio clínico controlado con placebo de 10.000 mujeres posmenopáusicas con un riesgo aumentado de cardiopatía coronaria seguidas durante 5 o 6 años, el raloxifeno tuvo un efecto neutro global sobre la incidencia de episodios cardiovasculares.⁹³ La incidencia de accidentes cerebrovasculares no era diferente en las participantes con y sin raloxifeno. Sin embargo, en las tratadas con raloxifeno hubo una incidencia mayor de accidentes cerebrovasculares mortales, especialmente en fumadoras, así como tromboembolias venosas (tasas de incidencia por 100 mujer-años de 0,22 frente a 0,15 [$p < 0,0499$] y 0,39 frente a 0,27 [$p = 0,02$], respectivamente).⁹⁴ El raloxifeno, a diferencia del tamoxifeno y los estrógenos, no estimula el espesor endometrial ni las hemorragias vaginales.⁹⁰ Respecto a los efectos secundarios, este fármaco causa una incidencia mayor de calambres en las piernas y sofocos.⁹⁵

Las estrategias endocrinas para la prevención del cáncer de mama han sido progresivamente más eficaces en los últimos años. Cuatro estudios de administración de tamoxifeno durante 5 o más años en mujeres con un riesgo aumentado de cáncer de mama mostraron una reducción aproximada del 50% en ese cáncer, pero solo en los casos positivos para receptores de estrógenos (fig. 28.4²²⁰) (v. Howell⁹⁶ para más información). El seguimiento indica que hubo un efecto de arrastre del tamoxifeno tras la finalización del tratamiento a los 5 años, de modo que el efecto preventivo a los 10 años es significativamente mayor que a los 5 años.

El raloxifeno se ha comparado con placebo en tres estudios: uno en mujeres con osteoporosis,^{91,97} otro en mujeres con enfermedad cardíaca o en riesgo de esta,⁹³ y otro más en el que se comparaba el raloxifeno con el tamoxifeno en mujeres con riesgo alto de cáncer de mama;⁹⁸ se observaron reducciones de 66, 44 y 50% en el riesgo de cáncer de mama tras 4-5 años de tratamiento con raloxifeno, respectivamente. El último estudio mostró que el raloxifeno era tan eficaz como el tamoxifeno.⁹⁸ Al igual que los estudios previos con tamoxifeno, el raloxifeno solo reducía el riesgo de tumores positivos para receptores de estrógeno α .

En EE. UU., la dosis de 60 mg de raloxifeno está indicada actualmente para el tratamiento y prevención de la osteoporosis de mujeres posmenopáusicas, reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y en mujeres posmenopáusicas con riesgo alto de cáncer de mama invasivo.^{99,100} Aunque su uso está aprobado en la Unión Europea para la prevención de fracturas vertebrales, el lasofixifeno no ha llegado a comercializarse. También el bacedoxifeno está aprobado en la Unión Europea. En cuatro ensayos



• **Figura 28.4** Efecto de la administración de raloxifeno (60-120 mg/día) sobre la incidencia acumulada de cáncer de mama en 7.705 mujeres posmenopáusicas (media de edad, 66,5 años) con osteoporosis. La significación estadística de la diferencia entre los grupos fue de $p < 0,001$. (Modificado de Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*. 1999;281[23]:2189-2197.)

controlados aleatorizados se ha encontrado que el bacedoxifeno disminuye la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (riesgo relativo, 0,69; IC del 95%, 0,52-0,93). El tratamiento con bacedoxifeno no se asociaba con un riesgo mayor de cáncer de mama ni con aumento del espesor del endometrio o carcinoma.¹⁰¹⁻¹⁰³ La tibolona es un compuesto que también regula la actividad estrogénica selectivamente en los distintos tejidos. Resulta muy eficaz en el tratamiento de los síntomas del climaterio y la prevención de la pérdida ósea. Este compuesto está aprobado en muchos países, aunque no en EE. UU. En un estudio de 5 años la tibolona (2,5 mg/día) se asoció con una reducción del 45% en las fracturas vertebrales, 26% de fracturas extravertebrales, 68% del cáncer de mama invasivo, y un 69% menos de riesgo de cáncer de colon.¹⁰⁴ No obstante, el grupo tratado con este fármaco tenía un riesgo mayor de accidente cerebrovascular (riesgo instantáneo relativo de 2,19 [$p = 0,02$]).

Sustitución de andrógenos

En las mujeres premenopáusicas la producción de andrógenos tiene lugar igualmente en las glándulas suprarrenales y los ovarios. La producción de andrógenos en las mujeres disminuye con la edad. Tras la menopausia, las concentraciones de andrógenos circulantes se reducen en más del 50%.

En el momento actual cada vez sabemos más del impacto de las concentraciones bajas de andrógenos sobre el bienestar emocional y sexual de las mujeres perimenopáusicas. Ninguna concentración de andrógenos individual es predictiva de dificultades en la función sexual femenina, la mayoría de las 1.423 mujeres de 18 a 75 años de edad con concentraciones bajas de DHEAS tenía una función sexual normal.¹⁰⁵

La eficacia y seguridad del tratamiento con testosterona para el trastorno por deseo sexual hipactivo en mujeres posmenopáusicas fueron estudiadas en un estudio de 52 semanas, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron más de 800 mujeres.¹⁰⁶ El tratamiento con un parche de 300 μ g/día de testosterona resultó en una ligera mejoría, significativa, de la función sexual. Un estudio más pequeño, de 272 mujeres tratadas con parches de testosterona durante 6 meses, encontró resultados parecidos.¹⁰⁷ Los efectos a largo plazo de la testosterona, incluidos aquellos sobre la mama, siguen siendo inciertos.

¿Terapia hormonal, MSRE o ningún tratamiento?

La cuestión de la TH en mujeres posmenopáusicas resulta controvertida y muchos aspectos siguen sin aclararse. Se ha abandonado la idea de

que la TH es una estrategia de reducción del riesgo global. Aunque los beneficios globales de la TH a corto plazo durante la transición menopáusica y después de esta son evidentes en mujeres que sufren síntomas por la retirada de estrógenos, el balance de los efectos de la TH a largo plazo tras la menopausia apunta en general a un resultado negativo, con más perjuicios que beneficios. La evolución de la asociación entre TH y riesgo cardiovascular, de protección a peligro, y actualmente de nuevo a una posible protección ha generado controversia y confusión.^{108,109}

La TH se prescribe habitualmente a mujeres de 45 a 60 años que están sufriendo síntomas vasomotores. No está indicada para cardioprotección en mujeres de 70 a 79 años ni en aquellas que no tienen síntomas vasomotores o atrofia urogenital. Los datos demuestran claramente, sin embargo, que los clínicos pueden prescribir y las mujeres emplear TH (en dosis bajas) con confianza durante el período en que el tratamiento es más necesario. El debate sobre los beneficios potenciales de la TH sobre el riesgo y la mortalidad cardiovascular en mujeres que inician el tratamiento en un momento próximo a la transición menopáusica no está resuelto. Los riesgos y beneficios de cualquier tratamiento, TH incluida, deben ser reevaluados periódicamente en cada persona de acuerdo con la evidencia científica futura.¹⁰⁹

Actualmente contamos con un gran arsenal de otros tratamientos farmacológicos para reducir el riesgo cardiovascular y óseo: estatinas hipocolesterolémicas, β -bloqueantes, MSRE y bisfosfonatos. Una elección óptima de estos distintos fármacos y un estilo de vida saludable para las mujeres requiere individualizar la decisión terapéutica. La enfermedad arterial coronaria, por ejemplo, es un trastorno complejo resultante de la interacción entre predisposición genética y factores ambientales. Hay que recomendar la modificación de los factores de riesgo (dieta, tabaquismo, actividad física). La prevención secundaria de la enfermedad arterial coronaria y la aterosclerosis incluyen fármacos hipolipidémicos, ácido acetilsalicílico, nitratos y β -bloqueantes.¹¹⁰ En mujeres con osteoporosis previa, la TH es eficaz. Sin embargo, los MSRE y especialmente los bisfosfonatos se acercan o son mejores en cuanto a sus efectos de reducción de fracturas. El reconocimiento de un riesgo mayor de cáncer de mama en mujeres menopáusicas es una consideración importante en la elección de MSRE. La quimioprevención del cáncer de mama con raloxifeno se ha convertido en un planteamiento fundamental en la elección de fármacos para la reducción del riesgo en el tratamiento preventivo a largo plazo de las mujeres posmenopáusicas.

Andropausia frente a hipogonadismo de inicio tardío

Función de la testosterona en el envejecimiento

El hipogonadismo asociado a la edad no se desarrolla tan claramente en los hombres en andropausia como en las mujeres en menopausia. La diferencia clave es la variación gradual y a menudo sutil en las concentraciones de andrógenos en los hombres, frente al descenso abrupto de la producción de estrógenos de las mujeres. Por lo general, se acepta que a medida que los hombres cumplen años tiene lugar una reducción de la concentración de testosterona sérica total que comienza después de los 40 años. En estudios transversales, el descenso anual en la testosterona total y libre es de 1 y 1,2%, respectivamente. El mayor declive de las concentraciones de testosterona libre se relaciona con el incremento en las concentraciones de globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG) que tiene lugar con la edad.^{45,111} Parte de estos cambios atribuidos al envejecimiento pueden confundirse ante factores relacionados con la salud, como, por ejemplo, la obesidad. También se ha descrito recientemente que la testosterona sérica se mantenía estable en los distintos grupos de edad entre hombres que referían tener muy buena salud.¹¹² Sigue sin estar claro si los cambios biológicos bien conocidos que tienen lugar con el envejecimiento masculino (p. ej., reducción de la actividad sexual, masa y fuerza muscular,

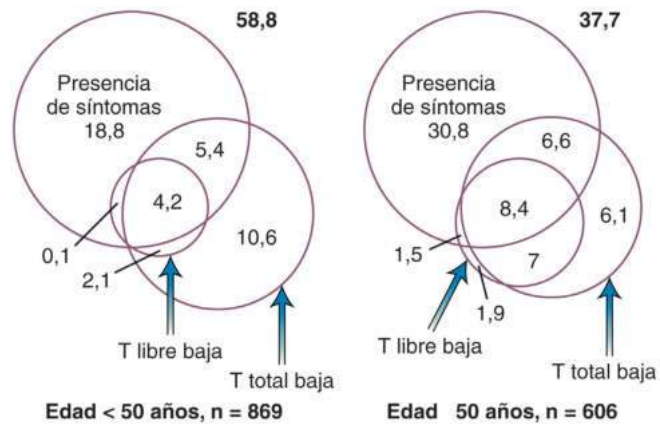
y mineralización esquelética) están relacionados causalmente con estas variaciones en la bioactividad de la testosterona. El descenso gradual de las concentraciones de testosterona se denomina hipogonadismo de inicio tardío (HIT). En los últimos años ha habido controversias importantes sobre cómo definir el déficit de andrógenos en hombres ancianos. De acuerdo con las directrices de práctica,¹¹³⁻¹¹⁵ el diagnóstico de déficit de andrógenos en los ancianos o HIT, para el que podría plantearse un tratamiento con testosterona, debería basarse en la presencia concomitante de síntomas constantes de hipogonadismo y testosterona (libre) sérica claramente baja.

La parte bioquímica consiste en medir las concentraciones de testosterona total sérica matutinas (dos veces) o determinar una concentración de testosterona «libre» midiendo además las concentraciones de SHBG. La mayoría de los ancianos tiene concentraciones de testosterona en el intervalo normal; se estima que la prevalencia de testosterona sérica «baja» (p. ej., $< 10,4 \text{ nmol/l} = < 300 \text{ ng/dl}$) oscila habitualmente entre el 10 y el 25%.^{116,117} La mayoría de estos hombres con concentraciones de testosterona bajas nunca serán detectados porque este parámetro no se mide universalmente en la práctica clínica.¹¹⁸ Un problema importante del enfoque bioquímico del diagnóstico de HIT en hombres ancianos es que los varones con testosterona baja tal vez no presenten síntomas clínicamente significativos, lo que suscita la posibilidad de que un gran número de hombres, simplemente porque se sitúan por debajo de un umbral arbitrario, son diagnosticados como necesitados de tratamiento sustitutivo con testosterona.

Además, la parte clínica del diagnóstico de déficit de andrógenos del hombre que envejece tiene inconvenientes importantes.¹¹⁹ Todos los síntomas y signos del déficit de andrógenos son inespecíficos y fácilmente atribuibles o modificados por trastornos concomitantes y medicamentos. Letargo, dificultades de concentración, alteraciones del sueño, irritabilidad y estado de ánimo deprimido pueden estar relacionados con enfermedades físicas (y efectos secundarios del tratamiento), obesidad y falta de ejercicio físico y otros aspectos del estilo de vida (p. ej., consumo de alcohol o drogas), dificultades relacionales y estresores laborales o económicos. Sin duda, las herramientas de evaluación existentes en el déficit de andrógenos carecen de la sensibilidad y especificidad adecuadas para dirigir con fiabilidad el diagnóstico clínico y el tratamiento.

Araujo et al.¹¹⁸ definieron la prevalencia de déficit de andrógenos sintomático en hombres estudiando la asociación entre síntomas de déficit de andrógenos (libido baja, disfunción eréctil, osteoporosis o fractura, o dos de los síntomas siguientes: alteración del sueño, estado de ánimo deprimido, letargo o rendimiento físico reducido) y concentraciones séricas bajas de testosterona total ($< 10,4 \text{ nmol/l} = < 300 \text{ ng/dl}$) y testosterona libre ($< 0,17 \text{ nmol/l} = < 5 \text{ ng/dl}$). De casi 1.500 hombres (de 30 a 79 años) encontraron que el 24% tenía concentraciones de testosterona total inferiores a $10,4 \text{ nmol/l}$ y el 11%, testosterona libre por debajo de $0,17 \text{ nmol/l}$. La prevalencia de síntomas era la siguiente: libido baja (12%), disfunción eréctil (16%), osteoporosis/fractura (1%) y dos o más de los síntomas inespecíficos (20%). Aunque las concentraciones bajas de testosterona se asociaban con síntomas, muchos hombres con cifras de testosterona bajas estaban asintomáticos (p. ej., 47,6% en hombres mayores de 50 años). La [figura 28.5](#) ilustra las interrelaciones: se observó déficit sintomático de andrógenos con concentraciones séricas de testosterona bajas ($< 10,4 \text{ nmol/l}$) en el 4,2% de los hombres menores de 50 años y en el 8,4% de los mayores de 50 años. Esta prevalencia aumenta rápidamente con la edad, y alcanza el 18,4% en los hombres de 70 años.

Además, Wu et al.¹²⁰ intentaron identificar mejor a los hombres mayores con HIT. Evaluaron una muestra aleatoria de la población de 3.369 hombres de 40 a 79 años de edad (European Male Aging Study). Propusieron unos criterios diagnósticos mínimos, compuestos por la presencia simultánea «sindrómica» de tres síntomas sexuales (p. ej., erección matutina escasa, interés sexual reducido y disfunción eréctil) junto con una concentración sérica de testosterona total inferior a 11 nmol/l (320 ng/dl) y testosterona



• **Figura 28.5** Diagramas de Venn que muestran las interrelaciones entre síntomas, testosterona total baja ($< 10,4$ nmol/l [< 300 ng/dl]) y testosterona libre baja ($< 0,17$ nmol/l [< 5 ng/dl]) en hombres menores de 50 años (izquierda) y de 50 o más años de edad (derecha). Los números que aparecen son los porcentajes de cada área. Los síntomas referidos y las cifras bajas de testosterona total y libre eran más frecuentes en los hombres de mayor edad. La presencia de síntomas se relacionaba más con las concentraciones de testosterona en los mayores, en comparación con los más jóvenes, como se indica mediante un mayor grado de solapamiento entre la presencia de síntomas y testosterona total y libre bajas entre los hombres de más edad (el 52,4% de los hombres con testosterona total o libre baja tenía síntomas), en comparación con los más jóvenes (el 43,1% de los hombres con testosterona total o libre baja tenía síntomas). La intersección de los síntomas y de las concentraciones bajas de testosterona libre y total era más frecuente en los hombres mayores (la prevalencia de déficit de andrógenos sintomático era del 4,2% en hombres < 50 años y 8,4% en los de 50 o más años). Nota: Los círculos de los diagramas de Venn son proporcionales a los estratos de edad. T, testosterona. (Tomado de Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92[11]:4241–4247.)

libre inferior a 220 nmol/l (6,4 ng/dl); los hombres que cumplían esos criterios con una concentración sérica de testosterona total menor a 8 nmol/l (230 ng/dl) se consideran como HIT grave. La prevalencia del HIT así definido en la población del European Male Aging Study aumentaba con la edad, el índice de masa corporal y el número de enfermedades coexistentes, y era de 5,1% en hombres de 70 a 79 años.¹²⁰ Los hombres con HIT tenían una concentración de hemoglobina, masa muscular y ósea más bajas y un rendimiento físico y salud general peores que sus iguales; los hombres solo con testosterona baja, independientemente de los síntomas sexuales, mostraban magnitudes de asociación menores con los mismos criterios de valoración.¹²¹

En los últimos años ha quedado claro que hay una asociación entre HIT y trastornos metabólicos adversos, como obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus de tipo 2.^{122–124} El aumento de estrógenos inducido por la obesidad parece ser un factor importante en la retroalimentación negativa a nivel hipofisario, induciendo por tanto un hipogonadismo hipogonadotrópico con concentraciones de gonadotropinas bajas o inapropiadamente normales. Además, es posible que la resistencia a la insulina contribuya a las concentraciones de testosterona bajas observadas en hombres obesos.¹²² Ciertos trastornos concomitantes también se asociaban con una concentración de testosterona total más baja. Tres metaanálisis independientes publicados en 2011, así como un reciente estudio observacional de gran tamaño en casi 2.600 hombres que participaron en el European Male Aging Study pusieron de manifiesto una asociación entre hipogonadismo y tasas de mortalidad global y cardiovascular, pero no lograron encontrar asociaciones estadísticas con acontecimientos cardiovasculares incidentes.^{124–127} Estos

hallazgos respaldan el concepto de que la enfermedad cardiovascular se asocia con hipogonadismo masculino.

Tratamiento sustitutivo con testosterona

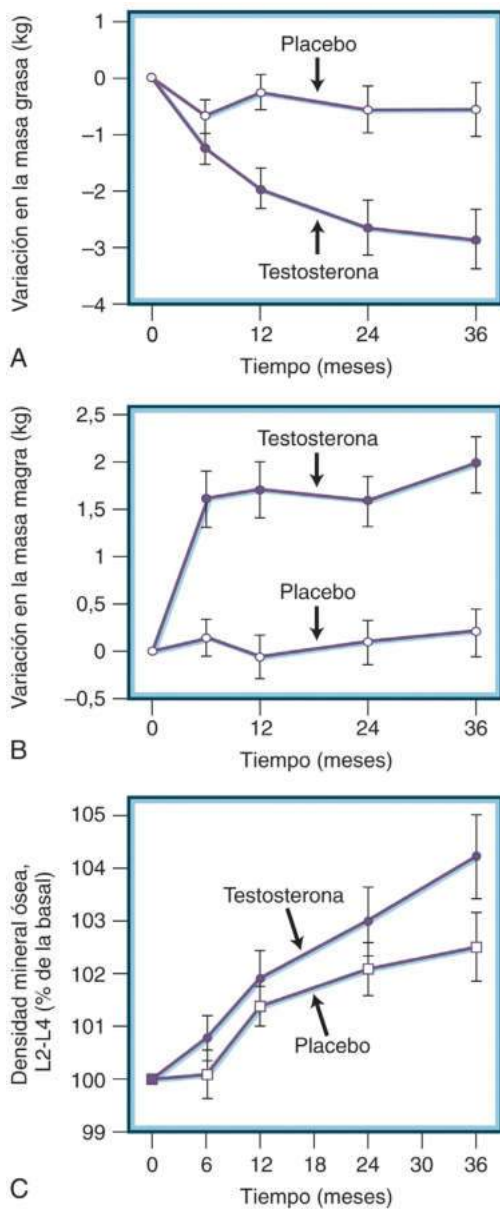
Muchas descripciones convincentes en la bibliografía demuestran que la sustitución de testosterona en hombres de todas las edades (jóvenes, adultos y ancianos) con hipogonadismo clínico claro y bioquímico grave revierte instantáneamente la actividad vasomotora (sofocos y sudores); mejora la libido, la actividad sexual y el estado de ánimo; aumenta la masa muscular, la fuerza y la mineralización ósea; previene fracturas; reduce la masa grasa; y disminuye el cansancio y la mala concentración.^{54,111,128} Además, el tratamiento de hombres adultos normales con dosis suprafisiológicas de testosterona, especialmente si se combina con entrenamiento en resistencia, aumenta la masa libre de grasa y el tamaño y la fuerza musculares.¹²⁹

La mayoría de los estudios que recogen resultados del tratamiento con andrógenos en ancianos eran pequeños, a corto plazo, no controlados y carecían de criterios de valoración uniformes. Los resultados de uno de los primeros estudios aleatorizados de gran tamaño en ancianos sanos parecen representativos de los efectos anticipados del tratamiento con andrógenos.^{130,131} En el estudio, 96 hombres (promedio de la edad, 73 años) se aplicaron un parche de testosterona en el escroto (6 mg/día de testosterona por 24 h) o un parche con placebo durante 36 meses. Las concentraciones séricas medias de testosterona en los hombres tratados con la hormona aumentaron de $12,7 \pm 2,9$ nmol/l ($367 \pm 7,9$ ng/dl) antes del tratamiento a $21,7 \pm 8,6$ nmol/l (625 ± 249 ng/dl); $p < 0,001$) a los 6 meses de tratamiento y se mantuvieron en ese nivel durante toda la duración del estudio. El descenso de la masa grasa ($-3 \pm 0,5$ kg) en los hombres que recibieron testosterona durante los 36 meses del tratamiento resultó significativamente distinto de la reducción ($-0,7 \pm 0,5$ kg) en los tratados con placebo ($p < 0,001$) (fig. 28.6A). El aumento de la masa magra ($1,9 \pm 0,3$ kg) en los hombres que recibieron testosterona era significativamente diferente del correspondiente a los del grupo placebo ($0,2 \pm 0,2$ kg; $p < 0,001$) (fig. 28.6B).

Las modificaciones en la fuerza de extensión y flexión de la rodilla, agarre de la mano, velocidad de deambulación y otros parámetros de fuerza y función muscular no fueron significativamente distintos en los dos grupos. La densidad mineral ósea en la columna lumbar aumentó en los dos grupos, testosterona ($4,2 \pm 0,8\%$) y placebo ($2,5 \pm 0,6\%$), pero los cambios medios no eran distintos en los grupos (fig. 28.6C). Sin embargo, cuanto menor fuera la concentración sérica de testosterona previa al tratamiento, mayores resultaron los efectos del tratamiento con testosterona sobre la densidad ósea de la columna lumbar después de los 36 meses ($p = 0,02$). Se observó un efecto mínimo ($0,9 \pm 1\%$) del tratamiento con testosterona sobre la densidad mineral ósea en hombres con una concentración sérica de testosterona previa igual a 13,9 nmol/l (400 ng/dl), pero se detectó un incremento de $5,9 \pm 2,2\%$ en hombres cuya concentración previa era de 6,9 nmol/l (200 ng/dl).

La percepción subjetiva de funcionamiento físico disminuyó significativamente durante los 36 meses de tratamiento en el grupo con placebo ($p < 0,001$), no así en el grupo tratado con testosterona. Curiosamente, el efecto del tratamiento con testosterona sobre la percepción del funcionamiento físico variaba inversamente con la concentración sérica de testosterona previa al tratamiento ($p < 0,01$). No había diferencias significativas entre los dos grupos respecto a la percepción subjetiva de energía ni de función sexual.

Para determinar definitivamente si el tratamiento con testosterona de hombres mayores con testosterona baja es eficaz para mejorar los síntomas y para obtener medidas objetivas de afecciones relacionadas con la edad, se diseñó un conjunto coordinado de siete ensayos clínicos. En los siete ensayos participaron 790 hombres con medidas de la función física, la función sexual, la vitalidad, la función cognitiva, la anemia, los problemas cardiovasculares y los parámetros óseos.¹³² Estos ensayos muestran que en el tratamiento de hombres de menos



• **Figura 28.6 A-C.** Media (\pm error estándar) de la variación respecto a la situación basal en la masa grasa, masa magra y densidad mineral ósea de la columna lumbar (de L2 a L4) determinada por absorciometría por rayos X de doble energía en 108 hombres mayores de 65 años tratados con testosterona o placebo (54 hombres en cada grupo). La reducción de la masa grasa ($p < 0,005$) y el aumento de la masa magra ($p < 0,01$) en los tratados con testosterona fueron significativamente diferentes de los correspondientes al grupo con placebo a los 36 meses. La densidad mineral ósea aumentó significativamente en ambos grupos. (**A** y **B**, tomado de Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84[8]:2647-2653. **C**, tomado de Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84[6]:1966-1972.)

de 65 años durante 12 meses con valores de testosterona por debajo de 9,5 nmol/l (275 ng/dl) con un gel de testosterona en una dosis ajustada para mantener las concentraciones de testosterona en el intervalo normal de los hombres jóvenes, la función sexual referida por los afectados mejoró más con el tratamiento con testosterona que con el placebo. Se observó una pequeña diferencia entre el grupo de testosterona y el de placebo en el porcentaje de hombres cuya distancia

recorrida en 6 min aumentó al menos en 50 m¹³¹ (fig. 28.7). Además, el tratamiento con testosterona no reveló beneficios significativos con respecto al placebo en la vitalidad, determinada por un incremento de al menos 4 puntos en la escala FACIT-Fatiga¹³¹ (fig. 28.8).

En lo que respecta a los posibles efectos adversos del tratamiento con testosterona en hombres mayores sanos, los estudios de Snyder et al.^{131,133} parecen representativos. La concentración sérica media de antígeno específico prostático no cambió durante el tratamiento en el grupo tratado con placebo, aunque se incrementó en una cantidad pequeña, aunque estadísticamente significativa ($p < 0,001$), en el tratado con testosterona. En este grupo se observaron tres casos de cáncer de próstata, frente a solo uno en el de placebo. La velocidad del flujo urinario y el volumen de orina en la vejiga tras la evacuación fueron similares en los dos grupos. La hemoglobina y el hematocrito no variaron en el grupo de placebo, pero ambos se incrementaron significativamente ($p < 0,001$) en el grupo tratado con testosterona. Del grupo con testosterona, siete hombres desarrollaron eritrocitosis persistente (hemoglobina $> 17,5$ g/dl; hematocrito $> 52\%$) durante el tratamiento.

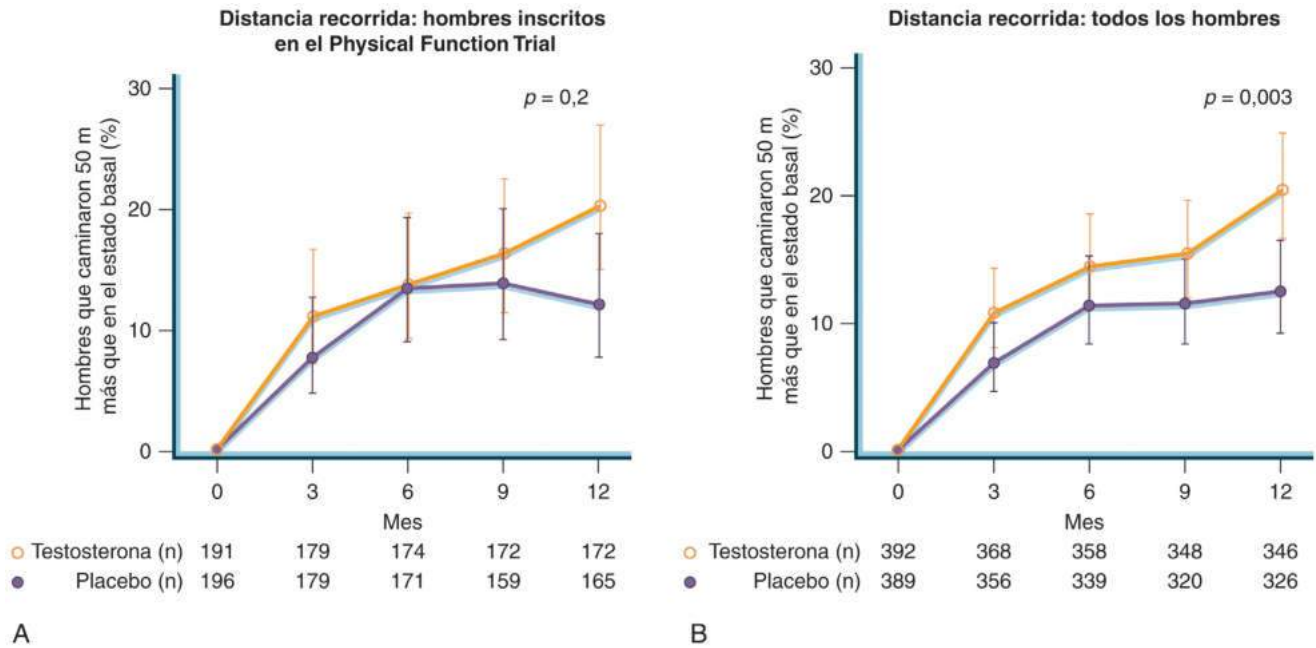
Numerosos estudios de grandes poblaciones de hombres sanos han mostrado un notable aumento en la incidencia de impotencia hasta más del 50% en hombres de 60 a 70 años de edad.¹³⁴ Aunque esta tasa tan alta tiene lugar en el mismo grupo de edad que muestra un claro declive de las concentraciones séricas de testosterona (libre), no se han demostrado relaciones causales. Una revisión sistemática y meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo concluyeron que el uso de testosterona en hombres normales se asocia con una pequeña mejora en la satisfacción con la función eréctil y mejorías moderadas de la libido.¹³⁵ Otros factores, como aterosclerosis, consumo de alcohol, tabaquismo y la calidad de las relaciones personales, parecen ser más importantes.^{136,137} Solo en el caso de un hipogonadismo claro, la terapia con testosterona restaura la disminución de la libido y la potencia.^{114,128,133}

No se ha llevado a cabo ningún ECA suficientemente grande o prolongado que permita determinar los efectos de la terapia con testosterona en los acontecimientos cardiovasculares adversos importantes. Un metaanálisis señaló que la terapia con testosterona favorece un aumento de los episodios cardiovasculares en los hombres. El riesgo de este tratamiento fue especialmente acusado en ensayos no financiados por la industria farmacéutica.¹³⁸ Los ensayos Testosterone Trials,¹³² que fueron publicados después de este metaanálisis, han investigado los efectos de la terapia con testosterona en hombres mayores en términos de parámetros de tipo cardiovascular. El tratamiento con gel de testosterona durante 1 año en 394 hombres con hipogonadismo sintomático y concentraciones de testosterona inferiores a 275 ng/dl se asoció con pequeñas reducciones en el colesterol y la insulina, pero no con marcadores de glucosa o de inflamación o fibrinólisis ni con la troponina, en comparación con el placebo.¹³⁹ No obstante, el tratamiento con testosterona en un subconjunto de 73 hombres se vinculó con un aumento significativamente mayor en el volumen de placa no calcificada en las arterias coronarias en comparación con el placebo.¹⁴⁰ Por otra parte, en el trabajo Testosterone Effects on Atherosclerosis in Aging Men Trial, un ensayo doble ciego aleatorizado y controlado por placebo realizado en 308 hombres de la comunidad de más de 60 años, la sensibilidad a la insulina no mejoró en un subconjunto de 134 hombres no diabéticos tratados con testosterona durante 36 meses.¹⁴¹

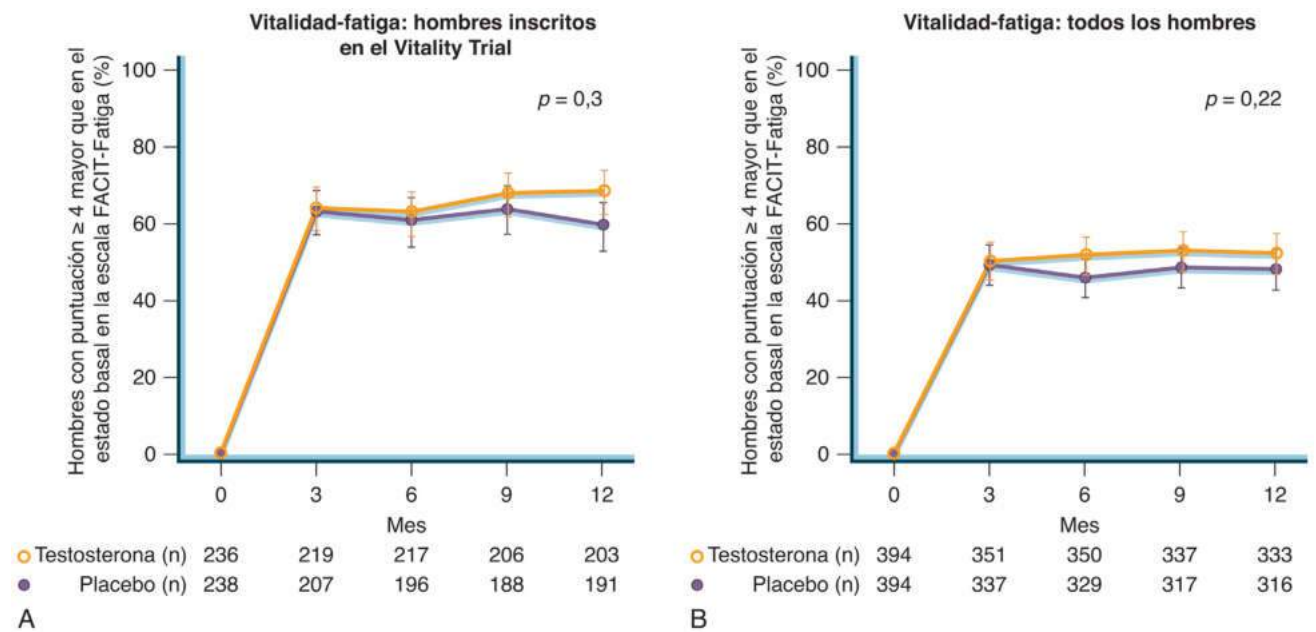
La directriz de práctica clínica de la Endocrine Society sobre el tratamiento con testosterona en hombres adultos con síndromes de déficit de andrógenos resumió los efectos observados y los resultados adversos de los estudios aleatorizados controlados con placebo de administración de testosterona a lo largo de 1 a 3 años en hombres ancianos con concentraciones de testosterona bajas o bajas-normales.¹¹⁵

¿Qué ancianos deberían tratarse?

Una lección fundamental de los estudios Heart and Estrogen/Progestin Replacement y WHI es que la práctica médica convencional no debería



• **Figura 28.7** Efecto de la testosterona en la distancia recorrida. Gráficos que muestran el porcentaje de (A) hombres que tomaban testosterona o placebo e inscritos en el Physical Function Trial y (B) todos los hombres inscritos en ensayos de testosterona cuya distancia recorrida en 6 min aumentó 50 m o más por encima del valor basal. Los datos se presentan en forma de medias e intervalos de confianza del 95%. (Reproducido a partir de Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Lessons from the Testosterone Trials. *Endocr Rev.* 2018;39[3]:369–386.)



• **Figura 28.8** Efecto de la testosterona en la vitalidad y la fatiga. Gráficos que muestran el porcentaje de (A) hombres que tomaban testosterona o placebo e inscritos en el Vitality Trial y (B) todos los hombres inscritos en ensayos de testosterona cuya puntuación en la escala FACIT-Fatiga aumentó en 4 o más puntos por encima del valor basal. Los datos se presentan en forma de medias e intervalos de confianza del 95%. (Reproducido a partir de Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Lessons from the Testosterone Trials. *Endocr Rev.* 2018;39[3]:369–386.)

impedir la verificación con indicios clínicos fiables de seguridad y eficacia.¹⁴² La sustitución de andrógenos en hombres ancianos es el análogo masculino de la terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas, pero la diferencia crucial es que falta un síndrome claro de déficit de andrógenos. Sobre la base de varias características clínicas indicativas recogidas de la anamnesis, y de los síntomas o signos de un hombre anciano,

se busca la confirmación bioquímica de déficit de andrógenos. En exposiciones previas de la sustitución de testosterona en ancianos,^{136,143} se apuntó que el diagnóstico bioquímico de hipogonadismo «auténtico» parece cierto si la concentración sérica de testosterona total es inferior a 6,9 nmol/l (200 ng/dl). Este punto de corte sigue siendo arbitrario y no responde a la pregunta de si los ancianos sanos con concentraciones

de testosterona entre 6,9 y 10,4 nmol/l tienen hipogonadismo o se beneficiarían del tratamiento sustitutivo con testosterona. No existen datos suficientes para determinar si las bajas concentraciones de testosterona en las personas mayores constituyen un marcador de mala salud y deben tratarse con reposición de testosterona. Se ha demostrado que las enfermedades intercurrentes a menudo resultan en un descenso agudo y transitorio de las concentraciones séricas de testosterona,¹⁴⁴ mientras que por lo general los ancianos frágiles tienen concentraciones de testosterona un 10-15% más bajas que las de individuos de control sanos equiparados por edad.¹⁴⁵ Además, el hipogonadismo funcional en las personas mayores es potencialmente reversible.¹⁴⁶ Las modificaciones en el estilo de vida, especialmente la pérdida de peso, ya que la obesidad es el principal factor de riesgo de bajos valores de testosterona en adultos mayores, pueden conducir a concentraciones de testosterona más elevadas.¹⁴⁷

La recomendación actual¹¹⁵ es no tratar ancianos asintomáticos con un descenso de las concentraciones de testosterona asociado a la edad. La directriz indica que los clínicos planteen el tratamiento con testosterona de forma individualizada a hombres ancianos con concentraciones de testosterona bajas en más de una ocasión y síntomas de déficit de andrógenos clínicamente significativos, tras una exposición explícita de la incertidumbre sobre los riesgos y beneficios del tratamiento con testosterona. No hay acuerdo entre los expertos sobre las concentraciones séricas por debajo de las cuales debe ofrecerse el tratamiento con testosterona a ancianos sintomáticos. Cuando se detecta una testosterona sérica baja es obligatoria la evaluación adicional con medición de las gonadotropinas y prolactina en el suero para descartar enfermedad hipofisaria.

Si se decide iniciar la sustitución de testosterona, la directriz indica que los clínicos aspiren a lograr concentraciones de testosterona total en la parte baja del intervalo normal de los hombres jóvenes (400-500 ng/dl [14-17,5 nmol/l]). Así pues, la dosis debe ajustarse según las concentraciones séricas. Las consideraciones sobre la elección del preparado de testosterona, así como la vía de administración (oral, inyección, implante o transdérmica) se exponen en el capítulo 8.

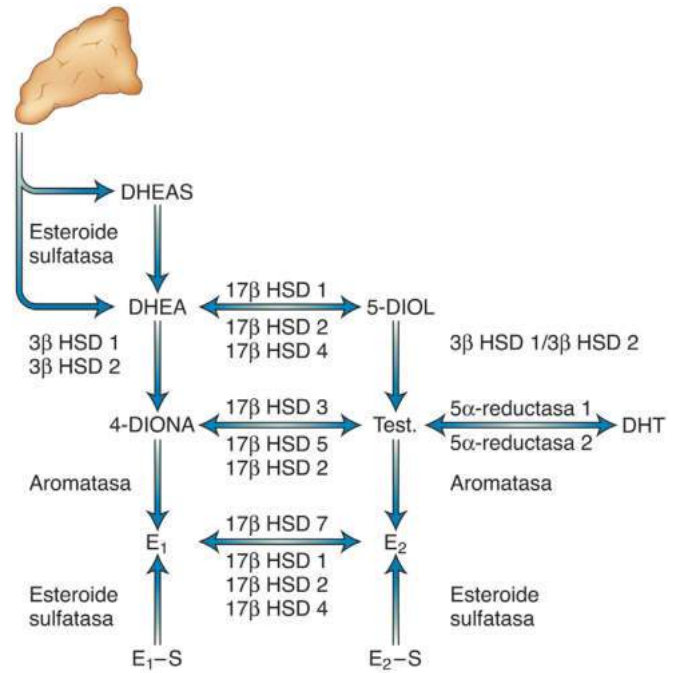
En el momento actual la duración de la administración de testosterona es incierta. Es obligatorio controlar el tamaño de la próstata, concentraciones de antígeno prostático específico y de hematocrito. La identificación de ancianos que podrían beneficiarse más del tratamiento con testosterona sigue sin estar clara, y los riesgos para la próstata y el aumento de la viscosidad sanguínea requieren más estudios.

Adrenopausia

Función de la DHEA en el envejecimiento

Los humanos son únicos entre primates y roedores porque su corteza suprarrenal secreta grandes cantidades del precursor de esteroides DHEA y su derivado sulfatado DHEAS.¹⁴⁸ Las concentraciones séricas de DHEAS en hombres y mujeres adultos son 100-500 veces mayores que las de testosterona y 1.000-10.000 veces más altas que las de estradiol. En individuos normales, las concentraciones séricas de DHEA y su sulfato son máximas en la tercera década de la vida; después disminuyen gradualmente, de modo que de los 70 a 80 años los valores son cerca del 20% de los valores máximos en los hombres y del 30% de los más altos en las mujeres⁴⁹ (v. fig. 28.3).

La DHEA y el DHEAS parecen ser precursores inactivos transformados en los tejidos humanos por una compleja red de enzimas en andrógenos o estrógenos, o ambos (fig. 28.9). Las enzimas clave son aromatasa, esteroide sulfatasa, 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasas (3 β HSD1 y 3 β HSD2) y al menos siete 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasas específicas de órgano (17 β HSD1 a 3 β HSD7). Labrie et al.¹⁴⁸ introdujeron el término *intracrinología* para describir esta síntesis de esteroides activos en tejidos diana periféricos en los que la acción se ejerce en las mismas células en las que tiene lugar la síntesis, sin liberarse al espacio extracelular y la circulación general.



• **Figura 28.9** Enzimas esteroidógenas humanas en tejidos intracrinarios periféricos. DHEA, deshidroepiandrosterona; DHEAS, sulfato de deshidroepiandrosterona; DHT, dihidrotestosterona; 5-DIOL, androsterona-5-ene-3 β ,17 β -diol; 4-DIONA, androstenodiona; E₁, estrona; E₂, estradiol; 3 β HSD, 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa; 7 β HSD, 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa; Test., testosterona. (Modificado de Labrie F, Luu-The V, Lin SX, et al. Intracrinology: role of the family of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in human physiology and disease. *J Mol Endocrinol.* 2000;25[1]:1-16.)

En mujeres posmenopáusicas, casi el 100% de los esteroides sexuales son sintetizados en tejidos periféricos a partir de precursores de origen suprarrenal, excepto por una pequeña contribución de la testosterona y androstenodiona ováricas o suprarrenales. Así pues, en las mujeres posmenopáusicas, prácticamente todos los esteroides sexuales activos son producidos en tejidos diana por un mecanismo intracrinario. En hombres ancianos la producción intracrina de andrógenos también es importante: menos del 50% de los andrógenos derivan de la producción testicular.

La elevada tasa de secreción de esteroides sexuales precursores suprarrenales en hombres y mujeres se diferencia de la existente en modelos de animales de laboratorio, en los que la secreción de esteroides sexuales tiene lugar exclusivamente en las gónadas. En ratas y ratones la administración a largo plazo de DHEA prevenía la obesidad, la diabetes mellitus, el cáncer y algunas cardiopatías, y mejoraba la función inmunitaria.^{48,50,149}

Estos datos de animales de experimentación se han usado para argumentar que la administración de DHEA en adultos o ancianos prolonga la vida y podría ser un «elixir de la eterna juventud». Sin embargo, los datos a favor de esta hipótesis en humanos son escasos y muy controvertidos (v. más adelante). Así pues, los estudios epidemiológicos apuntan a un efecto cardioprotector ligero de las concentraciones de DHEAS más altas en hombres y mujeres.¹⁵⁰ En el estudio de Rotterdam, las concentraciones de DHEA y DHEAS están asociadas inversamente con el riesgo de diabetes.¹⁵¹ Los parámetros funcionales de actividades de la vida diaria en hombres mayores de 90 años eran menores en aquellos con las concentraciones séricas de DHEAS más bajas;⁴⁹ en ancianos sanos había una asociación entre el cociente entre las concentraciones de cortisol y DHEAS y deterioro cognitivo.¹⁵²

CYP3A7, expresado en el hígado fetal humano y normalmente silenciado después del nacimiento, es fundamental en la 16 α -hidroxila-

ción de DHEA, DHEAS y estrona. Un polimorfismo frecuente del gen *CYP3A7* (*CYP3A7*1C*) causa la persistencia de la actividad enzimática del gen durante la etapa adulta. Entre el 6 y el 8% de la población son portadores heterocigóticos de este polimorfismo, resultante en concentraciones de DHEAS casi un 50% menores que los portadores homocigóticos del alelo de referencia.¹⁵³ Curiosamente, no se encontraron indicios de que esas concentraciones reducidas se asocien con una aceleración del proceso de envejecimiento.

Tratamiento sustitutivo con DHEA

La función fisiológica de la DHEA en las mujeres se ha confirmado en un estudio minucioso doble ciego. En mujeres con insuficiencia suprarrenal,¹⁵⁴ la administración de DHEA (50 mg/día) normalizaba las concentraciones séricas de DHEA, DHEAS, androstenodiona y testosterona. La DHEA mejoraba significativamente el bienestar global, así como los índices de depresión y ansiedad, frecuencia de pensamientos sexuales, interés sexual y satisfacción con los aspectos mentales y físicos de la sexualidad.

Varios estudios controlados breves con DHEA en grupos pequeños de ancianos arrojaron resultados ambiguos.^{155,156} Un estudio de 2 años controlado con placebo no mostró efectos de la administración oral de DHEA (en dosis de 75 mg/día en hombres y 50 mg/día en las mujeres) sobre la composición corporal, fuerza muscular ni sensibilidad a la insulina, comparado con placebo.¹⁵⁷ En este estudio en el que participaron 87 hombres ancianos con concentraciones bajas de DHEAS y testosterona biodisponible y 57 ancianas con concentraciones bajas de DHEAS, las concentraciones de DHEA aumentaron en ambos sexos durante el tratamiento en cerca de 9,5 $\mu\text{mol/l}$.

Estos resultados concuerdan con un estudio previo¹⁵⁸ en 280 individuos sanos de 60 a 79 años, en los cuales 50 mg de DHEA al día durante 1 año no mejoraron la composición corporal ni la fuerza muscular, aunque en las mujeres se observó un incremento de la libido. Además, un ECA doble ciego que empleó 50 mg de DHEA durante 36 semanas en 50 hombres ancianos de 70 o más años de edad con puntuaciones bajas en pruebas de fuerza muscular no logró mejorar la fuerza de agarre isométrica, potencia de extensión de las piernas ni el rendimiento físico.¹⁵⁹

En lo que respecta a un efecto beneficioso de la administración de DHEA, los resultados parecen ser bastante positivos de forma constante: se han descrito repetidamente incrementos en la densidad mineral ósea.^{157,158,160,161} Estos efectos positivos, no obstante, eran muy pequeños y no más que cerca de la mitad de los resultados observados con los tratamientos actuales de la osteoporosis, como estrógenos y bisfosfonatos y por tanto, es improbable que tengan un resultado significativo sobre el riesgo de fracturas.¹⁵⁷ La revisión de ECA con placebo no muestra beneficios de la DHEA oral en mujeres posmenopáusicas para la alteración de la función sexual, bienestar y rendimiento cognitivo, ni muestra efectos favorables sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos.^{162,163} Un estudio de Weiss et al.,¹⁶⁴ sin embargo, en hombres ($n = 92$) y mujeres ($n = 51$) ancianos mostró que la administración de DHEA en dosis de 50 mg/día con un período de seguimiento de 12 meses reduce la rigidez arterial.

Los resultados de un metaanálisis mostraron que entre los 644 hombres ancianos participantes en ocho ensayos controlados aleatorizados que medían parámetros óseos, la administración de DHEA con un seguimiento medio de 52 semanas no mejoraba la densidad mineral ósea lumbar o femoral, ni la formación o reabsorción de los marcadores de recambio óseo.¹⁶⁵ El mismo metaanálisis, que incluía un total de 25 ensayos controlados aleatorizados con 1.353 hombres ancianos con un seguimiento medio de 36 semanas, mostró que la administración de 50-100 mg/día de DHEA se asociaba con una reducción de la masa grasa. No se observaron efectos sobre el metabolismo de lípidos y glucosa, la función sexual ni la calidad de vida.

Sin embargo, el suministro local de DHEA puede ser beneficioso, ya que se ha demostrado que la administración intravaginal diaria

de DHEA al 0,5% (6,5 mg) mejora la sequedad vaginal moderada o intensa en 12 semanas y reduce el dolor en la actividad sexual.¹⁶⁶

Conclusiones

El DHEAS es un precursor universal para la producción local periférica y acción de los estrógenos y andrógenos en tejidos diana como el encéfalo, el hueso, la piel y el tejido adiposo. No obstante, la importancia de estas vías sigue sin estar definida, especialmente en los hombres, que tienen una producción testicular de testosterona relativamente mucho más alta. La administración de DHEA en ancianos, comparada con placebo, aumenta las concentraciones séricas de DHEAS, testosterona, testosterona libre, estrona, estradiol e IGF-1, y disminuye las de SHBG.^{157,159,160} Ignoramos si este aumento de las concentraciones de esteroides sexuales inducido por la administración de DHEA es seguro a largo plazo respecto al desarrollo o crecimiento de cánceres de ovario, próstata o de otros tipos de cánceres dependientes de esteroides. La adición de DHEA (50 mg/día) al gran fondo existente de DHEA y DHEAS en ancianos, incluso aunque hayan sido seleccionados por las concentraciones bajas (o descendidas) de estos esteroides, apenas tiene efectos clínicamente significativos.

La DHEA, disponible actualmente como suplemento dietético, se usa extensamente en EE. UU. como tratamiento preventivo anti-envejecimiento no aprobado. No hay argumentos convincentes en el momento actual para recomendar el uso (universal) de DHEA con el fin de retrasar o prevenir las consecuencias fisiológicas del envejecimiento, y desconocemos su seguridad.^{167,168}

Somatopausia

Función de la GH y del IGF-1 durante el envejecimiento

Los hombres y mujeres ancianos secretan GH con menos frecuencia y amplitud que los jóvenes.²⁰ De hecho, la secreción de GH se reduce aproximadamente un 14% por década en los individuos normales.^{169,170} Paralelamente, las concentraciones séricas de IGF-1 (v. fig. 28.3) son un 20-80% más bajas en ancianos sanos que en adultos jóvenes sanos.¹⁷¹ No obstante, resulta controvertido si este descenso tiene efectos adversos o beneficiosos. En invertebrados y roedores, una atenuación de la vía de señales insulina/IGF ha conducido a una prolongación de la vida.¹⁷² Además, en personas, los defectos genéticos del eje somatotropo resultantes en una señalización menor o reducida de IGF-1 podrían asociarse con una mayor supervivencia.¹⁷³ Paradójicamente, las concentraciones bajas de IGF-1 en humanos se han asociado con un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoporosis. Muchos estudios en la última década han buscado asociaciones entre concentraciones de IGF-1 y riesgo de mortalidad. Algunos no han encontrado ninguna asociación,¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ sin embargo, otros detectaron que las concentraciones más bajas de IGF-1 sérico¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ o menor bioactividad de IGF-1 sérico¹⁸⁰ se asociaban con un riesgo de mortalidad por todas las causas mayor, y otros más observaron que las cifras bajas de IGF-1 eran predictivas de supervivencia prolongada.¹⁸¹ Un estudio descubrió que las concentraciones mayores de IGF-1 se asociaban con un riesgo de mortalidad más alto,¹⁸² y otros dos estudios señalaron un riesgo mayor en individuos con concentraciones de IGF-1 altas y bajas.^{183,184} Un metaanálisis reciente indicó que tanto las concentraciones altas como las bajas de IGF-1 se asocian con tasas mayores de mortalidad cardiovascular y por cáncer en la población general.¹⁸⁵

Las acciones de IGF-1 e IGF-2 pueden estar moduladas por las proteínas de unión a IGF (IGFBP). La IGFBP2 es la segunda IGFBP más abundante en la circulación. Esta proteína ha recibido mucha atención durante la última década por su posible implicación en el síndrome metabólico y en varios tipos de cáncer. Las concentraciones

de IGFBP2 aumentan en paralelo a la edad y disminuyen con un índice de masa corporal (IMC) creciente.^{186,187} Se ha identificado una asociación sólida entre concentraciones bajas de IGFBP2 y síndrome metabólico y baja sensibilidad a la insulina.¹⁸⁷⁻¹⁹⁰ Sorprendentemente, sin embargo, aunque se detectó que la IGFBP2 más alta se asociaba con factores de riesgo favorables, incluidos cifras menores de glucosa e insulina en ayunas, dos estudios han encontrado una asociación sólida entre IGFBP2 mayor y tasa de mortalidad en ancianos.^{187,189} En ambos estudios, la asociación parecía ser independiente de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva e interleucina 6). Previamente se había publicado que las concentraciones séricas elevadas de IGFBP2 se asocian con peor función física, menor masa muscular y densidad ósea más baja en una población de hombres ancianos.¹⁹¹ La asociación entre concentraciones altas de IGFBP2 y mayor tasa de mortalidad en 8 años era independiente de la función física. Las características clínicas de las personas con IGFBP2 alta son similares a las de aquellos con malnutrición de proteínas y calorías. Curiosamente, estas asociaciones aparecían no obstante en una población con IMC normal y en individuos que vivían de forma independiente.

Las concentraciones de IGFBP2 están elevadas en varios tipos de neoplasias malignas.¹⁹² Hasta ahora no está claro cuál es la función de IGFBP2 en el desarrollo y la progresión de los cánceres humanos.¹⁹² En los estudios mencionados, las asociaciones entre concentraciones altas de IGFBP2 y mayor tasa de mortalidad eran independientes de la presencia de neoplasias malignas. Aún no se ha dilucidado la participación de IGFBP2 en el proceso del envejecimiento. El concepto de que este descenso de la secreción de GH e IGF-1 contribuye al declive de la capacidad funcional en ancianos (somatopausia) deriva principalmente de estudios en los que el tratamiento sustitutivo con GH en adultos carentes de esta hormona demostró que aumentaba la masa muscular, fuerza muscular, la masa ósea y la calidad de vida. En estos pacientes también se observaron un efecto beneficioso sobre el perfil de lípidos y una reducción importante de la masa grasa.^{53,193,194} Al igual que las personas con hipogonadismo, el déficit de GH en adultos puede considerarse por tanto un modelo de envejecimiento normal porque varios procesos catabólicos centrales en la biología del envejecimiento pueden ser revertidos con la sustitución de GH.

Tratamiento con GH

Rudman et al.,¹⁹⁵ tras un ECA muy innovador en hombres sanos de 61-81 años de edad con concentraciones séricas de IGF-1 en el tercio inferior para su edad, describieron en 1990 que el tratamiento con GH (30 µg/kg tres veces por semana durante 6 meses) restablecía las concentraciones de IGF-1 de los hombres al valor «normal». En el grupo de tratamiento, la masa corporal magra aumentó en un 8,8%, y la densidad vertebral lumbar, un 1,6%. Las magnitudes de estos cambios iniciales eran equivalentes a una reversión de las modificaciones asociadas a la edad de 10 a 20 años. Sin embargo, durante la continuación de este estudio hasta 12 meses, se perdió el efecto positivo y significativo sobre la densidad mineral ósea en cualquier zona.¹⁹⁶

En los años siguientes quedó claro que la administración de GH a personas ancianas sanas causaba a menudo efectos adversos agudos como síndrome del túnel del carpo, ginecomastia, retención de líquidos e hiperglucemia, que resultaron tan graves como para que un número apreciable de personas abandonara esos estudios. El asunto más decepcionante, sin embargo, fue que no se observaron efectos positivos de la administración de GH sobre la fuerza muscular, consumo máximo de oxígeno ni capacidad funcional. Por el contrario, cuando la GH se administraba junto con entrenamiento en ejercicios de resistencia, se registró un efecto positivo significativo sobre la masa y fuerza muscular que no se diferenciaba del observado con placebo, lo que indica que la GH no aporta nada a los efectos beneficiosos del ejercicio.^{197,198} Un ejemplo representativo de un estudio bien controlado¹⁹⁹ de administración de GH en hombres ancianos no seleccionados está recogido en la [tabla 28.2](#).

La seguridad y eficacia de GH en los ancianos sanos fueron revisadas en un estudio sistemático de 31 artículos que describían 18 poblaciones de estudio bien definidas.²⁰⁰ Un total de 220 participantes que recibieron GH durante 107 persona-años completaron el estudio. La media de edad de los participantes era de 69 años y tenían sobrepeso (IMC medio 28 kg/m²). La dosis diaria inicial de GH (media: 14 µg/kg de peso corporal) y duración del tratamiento (media: 27 semanas) eran variables. La masa grasa global se redujo en 2,1 kg, y la masa corporal magra aumentó en 2,1 kg en los tratados con GH, mientras que las concentraciones de colesterol total disminuyeron en 0,29 mmol/l. Resultó decepcionante que no se observaran cambios constantes en la fuerza muscular, actividad física ni resultados psicosociales.

La GH se asocia con efectos adversos notables.²⁰⁰ Presentamos los detalles de un estudio controlado con placebo especialmente bien realizado de mujeres ($n = 57$) y hombres ($n = 74$) sanos para mejorar el conocimiento de lo que puede esperarse:²⁰¹ la GH administrada por vía subcutánea con una dosis inicial de 30 µg/kg tres veces por semana, y después reducida a 20 µg/kg durante 26 semanas se asociaba con síndrome del túnel del carpo en el 38% de las mujeres frente al 7% de las que recibieron placebo, y en el 24% de los hombres (comparado con 0% en el grupo de placebo); edemas en el 39% de las mujeres (placebo, 0%) y el 30% de los hombres (placebo, 12%) y artralgias en el 46% de las mujeres (7% en el caso del placebo) y en el 41% de los hombres (placebo, 0%). Resultó preocupante que 18 hombres tratados con GH desarrollaran intolerancia a la glucosa o diabetes, comparados con siete hombres en el grupo sin tratamiento.²⁰¹

En un ECA, Blackman et al.²⁰¹ estudiaron los efectos sinérgicos de una combinación de GH y esteroides sexuales en hombres y mujeres ancianos sanos. Se observó un ligero aumento de la masa corporal magra y la fuerza muscular en hombres ancianos tratados con GH y

TABLA 28.2 Efectos de la administración de hormona del crecimiento en ancianos sanos

Parámetro	CAMBIO MEDIO EN LAS VARIABLES		
	GH ($n = 26$)	Placebo ($n = 26$)	Valor p
IGF-1 (ng/ml)	119,2	7,6	< 0,0001
Peso y composición corporal			
Peso, kg	0,5	1	> 0,2
Masa magra, %	4,3	-0,1	< 0,001
Masa grasa, %	-13,1	-0,3	< 0,001
Contenido mineral óseo, %	0,9	-0,1	0,05
Espesor de la piel, %	13,4	1,1	0,09
Fuerza muscular, %			
Extensión de la rodilla	3,8	1,3	> 0,2
Flexión de la rodilla	10	8,2	> 0,2
Agarre de la mano	-1,5	3,8	0,11
Consumo máximo de oxígeno, %	2,5	-2	> 0,2

Se administró GH, 30 µg/kg tres veces por semana durante 6 meses a 52 hombres sanos de 69 años con capacidad funcional bien mantenida pero con concentraciones bajas de IGF-1.

GH, hormona del crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1.

Tomado de Papadakis MA, Grady D, Black D, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med.* 1996;124:708-716.

testosterona, pero no en mujeres que recibieron GH y estrógenos. En un estudio de hombres ancianos sanos, la administración conjunta de GH en dosis bajas y testosterona también resultaba en cambios ligeramente beneficiosos (fuerza muscular, calidad de vida), comparado con GH o testosterona individualmente.²⁰² En un estudio parcialmente controlado con placebo de 112 hombres ancianos, la administración de testosterona y GH humana recombinante no parecía empeorar el riesgo cardiometabólico en ancianos sanos tras 4 meses.²⁰³ Los primeros estudios demostraron que la GH en dosis farmacológicas previene los efectos de la autofagia de las enfermedades agudas sobre la masa muscular.²⁰⁴ Es necesaria una confirmación, no obstante, antes de que la GH se gane un puesto en el tratamiento de los estados catabólicos agudos de los ancianos frágiles.

Otros componentes de la regulación del eje GH/IGF-1 son eficaces para activar la secreción de GH e IGF-1. Los derivados de acción prolongada del péptido hipotalámico hormona liberadora de la hormona del crecimiento, administrados dos veces al día por vía subcutánea durante 14 días a hombres ancianos sanos de 70 años aumentaron las concentraciones de GH e IGF-1 hasta las encontradas en personas de 35 años.⁵¹ Estos estudios indican que la somatopausa está inducida principalmente por el hipotálamo y que los somatotropos hipofisarios mantienen su capacidad de sintetizar y secretar concentraciones elevadas de GH.

Dos secretagogos de GH (GHS) miméticos de la grelina también han demostrado ser capaces de restablecer las concentraciones de GH e IGF-1 en ancianos hasta los valores de adultos jóvenes.²⁰⁵ La grelina, un péptido octanoilado de 28 aminoácidos, estimula la secreción de GH a través de un receptor endógeno definido de GHS, pero también tiene actividad orexígena.²⁰⁶ Estos GHS aumentaban ligeramente la masa libre de grasa sin modificar la masa grasa, fuerza y función muscular ni calidad de vida,²⁰⁷ modificaban la composición corporal y aumentaban el apetito, lo que se acompañaba de mejorías pequeñas pero significativas de algunas medidas de función física²⁰⁸ en ancianos.

La seguridad a largo plazo de activar las concentraciones de IGF-1 y GH en ancianos ha suscitado dudas por descripciones de una asociación entre concentraciones séricas de IGF-1 y riesgo de cáncer. Las personas con concentraciones elevadas de IGF-1 (o concentraciones bajas de IGFBP-3) en el intervalo normal amplio tienen un riesgo mayor de cáncer de próstata, colon y mama.²⁰⁹⁻²¹¹ Estos estudios epidemiológicos, junto con datos experimentales, indican que el sistema de IGF-1 está implicado en el desarrollo y la progresión de tumores. Sin embargo, aún no se ha establecido una relación causal entre concentraciones de IGF-1 y riesgo de cáncer, y las posibles intervenciones médicas dirigidas a aumentar la bioactividad de IGF-1 en ancianos se llevarán a cabo en la mayoría de los casos hacia el final de la vida, presumiblemente sin el tiempo necesario para afectar al desarrollo o progresión de tumores.

Conclusiones

Durante el proceso del envejecimiento, la actividad del eje GH/IGF-1 disminuye. No está claro si los cambios en la composición corporal y la capacidad funcional están relacionados directamente. La administración de GH en ancianos causa un aumento de la masa corporal magra y una pérdida apreciable de masa grasa. Sin embargo, el tratamiento

con GH no mejora ni la fuerza muscular ni la capacidad funcional de los ancianos, a pesar de restablecer las concentraciones circulantes de IGF-1 a valores de adultos jóvenes. Además, la mayoría de los regímenes de GH causan efectos adversos apreciables, y la seguridad a largo plazo respecto al desarrollo y la progresión de tumores sigue siendo incierta. Los miméticos de grelina orales también restablecen las concentraciones de GH e IGF-1 en la población anciana, además de aumentar el apetito. En un estudio, tras 2 años de administración, se observó una ligera mejoría funcional.

En el futuro próximo, los estudios clínicos con esas moléculas activas por vía oral en ancianos frágiles o ancianos con concentraciones de IGF-1 claramente reducidas, o ambos, deberían ser capaces de delinear la función precisa del eje GH/IGF-1 en el proceso del envejecimiento. En esos estudios hay que hacer mucho hincapié en los temas de seguridad. En el momento actual no hay datos científicos para recomendar la intervención médica o de otro tipo sobre el eje GH/IGF-1 como tratamiento anti-envejecimiento, con el fin de prolongar la vida o rejuvenecer a ancianos sanos.^{212,213} Solo los pacientes ancianos con déficit de GH causado por enfermedades orgánicas, como adenomas hipofisarios, se benefician claramente del tratamiento sustitutivo con GH.²¹⁴

Concepto de envejecimiento exitoso

Hay una variación considerable en los efectos del envejecimiento sobre las personas sanas: algunas muestran más alteraciones relacionadas con la edad en las funciones fisiológicas y otras presentan pocas o ninguna. Se ha indicado que podría ser útil diferenciar entre patrones habituales y exitosos de envejecimiento.²¹⁵ Los factores genéticos, el estilo de vida y las inversiones de la sociedad en un entorno seguro y saludable son aspectos importantes de envejecer con éxito.²¹⁶ Tradicionalmente el proceso del envejecimiento, incluido el desarrollo de fragilidad física hacia el final de la vida, se ha considerado fisiológico e inevitable.

Recientemente ha quedado patente, no obstante, que quizás no sea obligatorio aceptar el estereotipo tan desalentador del envejecimiento como proceso inalterable de deterioro y pérdida.²¹⁵ A medida que las expectativas de vida aumenten aún más en las próximas décadas, el objetivo global debería ser «un aumento de los años de vida sana con un intervalo pleno de capacidad funcional en cada fase de la vida».²¹⁷ Esa comprensión de la morbilidad puede lograrse adaptando medidas del estilo de vida, pero varios aspectos del proceso de envejecimiento del sistema endocrino invitan al desarrollo de programas de intervención médica universal que ofrezcan tratamientos sustitutivos crónicos con una o más hormonas destinados a retrasar el proceso del envejecimiento y permitir a los humanos vivir más tiempo en un estado relativamente indemne.²¹⁸ Sin embargo, desafortunadamente, en el momento actual tenemos que concluir que las intervenciones hormonales con esteroides sexuales, DHEA, GH y/o agonistas de la grelina orales tienen efectos muy limitados sobre la capacidad física en los ancianos, mientras que sus efectos adversos son con frecuencia muy importantes.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

SECCIÓN VII

Metabolismo

mineral

- 29. Hormonas y trastornos del metabolismo mineral
- 30. Osteoporosis: aspectos básicos y clínicos
- 31. Raquitismo y osteomalacia
- 32. Cálculos renales

29

Hormonas y trastornos del metabolismo mineral

F. RICHARD BRINGHURST, MARIE B. DEMAY Y HENRY M. KRONENBERG

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Biología básica del metabolismo mineral: funciones de los iones minerales, [1196](#)

Hormona paratiroidea, [1198](#)

Calcitonina, [1210](#)

Vitamina D, [1211](#)

Factor de crecimiento fibroblástico 23, [1216](#)

Homeostasis del calcio y del fosfato, [1217](#)

Valoración de laboratorio del metabolismo mineral, [1218](#)

Trastornos hipercalcémicos, [1220](#)

Trastornos hipocalcémicos, [1238](#)

Trastornos del metabolismo del fosfato, [1248](#)

Trastornos del metabolismo del magnesio, [1251](#)

PUNTOS CLAVE

- La hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) regulan en conjunto las concentraciones de calcio y fósforo en el torrente sanguíneo para mantenerlas relativamente constantes y ligeramente por encima del producto de solubilidad inherente del calcio y del fósforo. Estas hormonas actúan principalmente en células del intestino, riñón, hueso y glándulas paratiroides.
- El hiperparatiroidismo primario y la hipercalcemia paraneoplásica son las causas más frecuentes de hipercalcemia. Todas las causas de hipercalcemia pueden agruparse como dependientes de PTH o independientes de PTH.
- Los trastornos hipocalcémicos pueden clasificarse de manera práctica como relacionados con la PTH, relacionados con la vitamina D o trastornos diversos.
- Los trastornos asociados a una concentración sanguínea anómala de fósforo están causados normalmente por nefropatías.
- Los trastornos del magnesio reflejan por lo general anomalías de la entrada de magnesio a través del intestino, excreción de magnesio por el riñón o desplazamientos entre los compartimentos intracelular y extracelular.

Biología básica del metabolismo mineral: funciones de los iones minerales

El calcio (Ca) y el fósforo (P) son los constituyentes principales del hueso y en conjunto representan el 65% de su peso. De hecho, el hueso contiene casi todo el calcio y el fósforo, y más de la mitad del magnesio del cuerpo humano. Las cantidades cuantitativamente menores de cada uno de estos iones en el líquido extracelular y en el interior de las células tienen papeles fisiológicos cruciales ([fig. 29.1](#)).

El 99% del calcio corporal total reside en el hueso, y el 99% de este se localiza dentro de la estructura cristalina de la fase mineral. El 1% restante del calcio óseo puede intercambiarse rápidamente con el calcio extracelular; este calcio se distribuye por igual entre los líquidos intracelular y extracelular. El calcio extracelular es el sustrato principal para la mineralización del cartilago y del hueso, pero también actúa

como cofactor de numerosas enzimas extracelulares, entre las que destacan las enzimas de la cascada de la coagulación, y como fuente de iones calcio que actúan como moléculas de señalización en una gran diversidad de procesos intracelulares. Algunos de estos procesos son la automaticidad del nervio y del músculo; la contracción del músculo cardíaco, esquelético y liso; la liberación de neurotransmisores y distintos tipos de secreción endocrina y exocrina.

En la sangre, aproximadamente el 50% del calcio total está unido a proteínas, principalmente la albúmina y globulinas. La concentración sérica de calcio iónico es 1,2 mmol/l (5 mg/dl) aproximadamente, y esta fracción iónica es biológicamente activa y está regulada por mecanismos hormonales. Un gradiente químico muy alto (es decir, 10.000:1), incrementado por el elevado potencial eléctrico negativo, favorece la entrada de calcio en las células a través de los canales de calcio porque la concentración de calcio libre citosólico intracelular normal es de tan solo 100 nM. Este gradiente se mantiene por la conductancia limitada

	iones calcio	iones fosfato
Extracelular		
Concentración total, en suero libre	$2,5 \times 10^{-3} \text{ M}$ $1,2 \times 10^{-3} \text{ M}$	$1 \times 10^{-3} \text{ M}$ $0,85 \times 10^{-3} \text{ M}$
Funciones	Mineral óseo Coagulación sanguínea Excitabilidad de membrana	Mineral óseo
Intracelular		
Concentración	10^{-7} M	$1-2 \times 10^{-3} \text{ M}$
Funciones	Señal para: • Activación neuronal • Secreción hormonal • Contracción muscular	• Función estructural • Enlaces de alta energía • Regulación de proteínas mediante fosforilación

• **Figura 29.1** Distribución y función del calcio y el fosfato. Obsérvense las diferencias notables entre las concentraciones intracelulares y extracelulares del ion calcio, y las funciones considerablemente diferentes del calcio y del fosfato en el interior de las células.

de los canales de calcio en reposo y por la salida de calcio dependiente de energía al líquido extracelular mediante trifosfatasa de adenosina (ATPasas) con afinidad alta por Ca^{2+} y H^+ e intercambiadores sodio-calcio ($\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$) de afinidad baja.

Más de 99% del calcio intracelular se encuentra en forma de complejos en el interior del compartimento mitocondrial, unido a la membrana plasmática interna, o asociado a las membranas internas del retículo endoplásmico y en otros compartimentos. La liberación de calcio desde los compartimentos unidos a membrana transduce señales celulares y está regulada estrictamente. Los mecanismos responsables de los movimientos del calcio intracelular entre el citosol y estas regiones secuestradas se conocen mejor ahora gracias a la identificación de receptores específicos de moléculas de señalización calciótropas como el receptor trifosfato de inositol (IP_3) y los receptores de rianodina.

El fosfato tiene una distribución más amplia que el calcio en tejidos distintos del hueso. El 85% del fosfato está en la fase mineral del hueso, y el resto se localiza en forma orgánica o inorgánica a lo largo de los compartimentos extracelular e intracelular. En el suero humano, el fosfato inorgánico (P_i) está presente en una concentración de 1 mmol/l aproximadamente y está casi por completo en forma iónica como H_2PO_4^- o HPO_4^{2-} . Solo un 12% del fosfato sérico está unido a proteínas, y una fracción adicional pequeña forma complejos laxos con calcio, magnesio y otros cationes. Las concentraciones de fosfato libre intracelular son parecidas por lo general a las del líquido extracelular (es decir, 1-2 mmol/l), aunque el potencial eléctrico negativo interior de la célula crea una necesidad energética considerable para el movimiento de fosfato al interior de las células. Este proceso se consigue por lo general mediante cotransporte sodio-fosfato impulsado por el gradiente de sodio transmembrana. Se han clonado varios cotransportadores de sodio-fosfato; distintas células y tejidos emplean diferentes especies de estos transportadores con características reguladoras distintas.

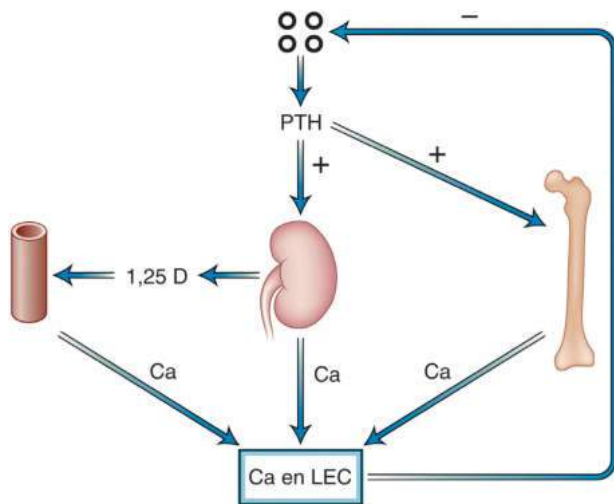
El fosfato orgánico es un elemento clave de casi todas las clases de moléculas estructurales, informativas y efectoras que son esenciales para los procesos genéticos, del desarrollo y fisiológicos. El fosfato es un constituyente integral de los ácidos nucleicos, fosfolípidos, hidratos de carbono complejos, intermediarios glucolíticos, fosfoproteínas estructurales, de señalización y enzimáticas, y cofactores nucleótidos para enzimas y proteínas G. La necesidad de las grandes cantidades de fosfato incorporadas a los constituyentes celulares durante la proliferación celular explica por qué las concentraciones sanguíneas de

fosfato están reguladas por el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), además de la regulación por hormonas de la mineralización ósea. Tienen una importancia especial los enlaces éster-fosfato de alta energía presentes en moléculas como trifosfato de adenosina (ATP), difosfoglicerato y fosfato de creatina, que almacenan energía química. El fosfato tiene un papel especialmente prominente como sustrato clave o región de reconocimiento en numerosas cascadas reguladoras de cinasa y fosfatasa. El fosfato citosólico regula por sí mismo también de manera directa varias reacciones intracelulares cruciales, como las implicadas en el transporte de glucosa, producción de lactato y síntesis de ATP. A la vista de estos papeles diversos, no es sorprendente que los trastornos de la homeostasis del fosfato asociados a depleción grave de fosfato intracelular provoquen un deterioro global y profundo de la función de los órganos. Obsérvese que ninguno de estos papeles del fosfato intracelular implica acciones del calcio intracelular. La razón por la que analizamos estos resultados en conjunto es únicamente su relación íntima en la regulación de la mineralización ósea fuera de las células.

El magnesio es el cuarto catión más abundante en el organismo. Casi la mitad está en el hueso, y la otra mitad en el músculo y en otros tejidos. Hasta la mitad del magnesio en el hueso no está secuestrado en la fase mineral, sino que puede intercambiarse libremente con el líquido extracelular y, por tanto, puede servir como amortiguador de los cambios en la concentración extracelular de magnesio. Menos del 1% de todo el magnesio corporal está en el líquido extracelular, donde la concentración de magnesio es 0,5 mmol/l, aproximadamente. La concentración sérica normal de magnesio es de 0,7 a 1 mmol/l, un tercio unido a proteínas, un 15% formando complejos laxos con fosfato u otros aniones y un 55% como ion libre. Más del 95% del magnesio intracelular está unido a otras moléculas, entre las que destaca el ATP, y cuya concentración es de 5 mmol/l, aproximadamente. La concentración de magnesio libre citosólico intracelular es de 0,5 mmol/l aproximadamente (es decir, 1.000 veces mayor que la de calcio) y se mantiene por un antiportador de sodio-magnesio activo. Se desconoce el mecanismo(s) de entrada de magnesio en las células, supuestamente a favor de un gradiente electroquímico, aunque se han obtenido algunos indicios de canales regulados.¹

El magnesio intracelular, igual que el fosfato, es necesario para una amplia variedad de funciones celulares. Es un cofactor esencial en las reacciones enzimáticas, como las mismas vías glucolítica, cinasa y fosfatasa en las que participa el fosfato. El magnesio estabiliza de manera directa las estructuras de diversas macromoléculas y complejos, como el ácido desoxirribonucleico (ADN), el ácido ribonucleico (ARN) y los ribosomas; es un activador clave de muchos transportadores iónicos acoplados a ATPasa y tiene un papel directo en el metabolismo oxidativo mitocondrial. Como consecuencia, el magnesio es esencial para el metabolismo energético y para el mantenimiento de un medio intracelular normal. El magnesio extracelular es esencial para una excitabilidad neuromuscular y una conducción nerviosa normal, y muchas de las consecuencias clínicas de la carencia o del exceso de magnesio reflejan anomalías de estas funciones.

Las concentraciones extracelulares de calcio y fosfato están reguladas de una manera coordinada que refleja los papeles del calcio y del fosfato en la mineralización ósea. Las concentraciones de estos iones en los líquidos corporales están cerca de las concentraciones que pueden causar una precipitación espontánea en los tejidos blandos. De hecho, se han desarrollado mecanismos complejos, la mayoría poco conocidos, para evitar la precipitación de fosfato de calcio en los tejidos y para permitir el depósito regulado de calcio y fosfato en el hueso.² La importancia de los iones minerales para la fisiología celular normal y para la integridad ósea queda reflejada en los potentes mecanismos de control endocrino desarrollados para mantener sus concentraciones extracelulares dentro de unos límites relativamente estrechos. Los apartados siguientes describen las estructuras, los controles secretores, las acciones y las interacciones de la



• **Figura 29.2** Circuito de retroregulación calcio-hormona paratiroidea (PTH) que regula la homeostasis del calcio. Cuatro órganos –las glándulas paratiroideas, el intestino, los riñones y el hueso– determinan juntos los parámetros de la homeostasis del calcio. –, efecto negativo; +, efecto positivo; 1,25 D, 1,25-hidroxivitamina D; LEC, líquido extracelular.

hormona paratiroidea, la calcitonina, la 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ o calcitriol) y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), las hormonas principales que intervienen en la homeostasis iónica mineral. Los apartados siguientes tratan una amplia variedad de trastornos clínicos que acompañan a las anomalías en este sistema hormonal.

Hormona paratiroidea

La hormona paratiroidea (PTH) es la hormona peptídica que regula minuto a minuto la concentración de calcio iónico en la sangre y en los líquidos extracelulares. La PTH se une a receptores de superficie celular en el hueso y el riñón, desencadenando así respuestas que aumentan el calcio sanguíneo (fig. 29.2). La PTH aumenta también la síntesis renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, la forma hormonalmente activa de la vitamina D, que actúa después en el intestino para incrementar la absorción del calcio alimentario, además de impulsar la entrada de calcio en la sangre desde el hueso y el riñón. El aumento resultante del calcio sanguíneo (y de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) actúa de manera retrógrada sobre las glándulas paratiroideas para disminuir la secreción de PTH. Las glándulas paratiroideas, los huesos, los riñones y el intestino son por tanto órganos esenciales que participan en la homeostasis del calcio mediada por la PTH.

Biología de la glándula paratiroidea

Las glándulas paratiroideas aparecieron por primera vez en la historia evolutiva con la salida de los anfibios del mar y el cambio de depender de las branquias a depender solo del hueso, el intestino y el riñón para mantener la homeostasis extracelular del calcio. Los reptiles, las aves y los mamíferos tienen glándulas paratiroideas que aparecen como especializaciones epiteliales a partir del endodermo de los sacos faríngeos. Aunque los peces carecen de glándulas paratiroideas propiamente dichas, sí que poseen varios genes relacionados con la PTH, dos o más de los cuales pueden intervenir en la homeostasis del calcio.³

Las células principales paratiroideas tienen tres propiedades vitales para su función homeostática: la primera es que secretan PTH con rapidez en respuesta a cambios del calcio sanguíneo; la segunda es que pueden sintetizar, procesar y almacenar grandes

cantidades de PTH de manera regulada, y la tercera es que las células paratiroideas se multiplican cuando reciben una estimulación crónica. Estas propiedades funcionales permiten una adaptación a corto, medio y largo plazo, respectivamente, a los cambios en la disponibilidad de calcio.

Biosíntesis de la hormona paratiroidea

La PTH, una proteína de 84 aminoácidos en los mamíferos, se sintetiza como precursor de mayor tamaño, hormona preproparatiroidea (prepro-PTH); con la eclosión de la secuenciación del genoma en la década pasada, se ha secuenciado el gen en varias especies (v. secuencias en Genbank: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5741>), desde los peces hasta los humanos. La figura 29.3 muestra las secuencias representativas de la prepro-PTH. Estas secuencias prepro-PTH comparten una secuencia de señal o «pre-» de 25 residuos y una secuencia «pro-» de seis residuos. La secuencia de señal, junto con la secuencia pro corta, dirige la proteína en la vía secretora (fig. 29.4). Durante el tránsito a través de la membrana del retículo endoplásmico, la secuencia de señal se escinde y se degrada con rapidez. La importancia de la secuencia de señal en la secreción normal de PTH queda ilustrada por el hipoparatiroidismo hereditario en familias portadoras de mutaciones en la secuencia de señal de la prepro-PTH.⁴⁻⁶

No se conoce por completo el papel de la secuencia pro corta; puede ayudar a que la secuencia de señal actúe de manera eficiente y a asegurar la escisión precisa del precursor.⁷ Después de la escisión de la secuencia pro, la PTH madura (1-84) se concentra en gránulos y en vesículas secretorias. Un subtipo de gránulo morfológicamente distinto contiene PTH y las proteasas catépsina B y catépsina H. Esta colocalización de proteasas y PTH en los gránulos secretorios explica probablemente la observación de que parte de la PTH secretada por las glándulas paratiroideas son fragmentos PTH carboxiterminales. No se secretan fragmentos aminoterminales de la PTH. Aunque todavía no están bien definidas las funciones posibles de los fragmentos carboxiterminales de la PTH, estos fragmentos no activan el receptor PTH/PTHrP (proteína relacionada con PTH) e incluso pueden bloquear la resorción ósea⁸ (v. más adelante). La degradación intracelular de la PTH nueva sintetizada puede ser un mecanismo regulador importante. En presencia de hipercalcemia, la secreción de PTH disminuye mucho, y la mayor parte son fragmentos carboxiterminales.⁹

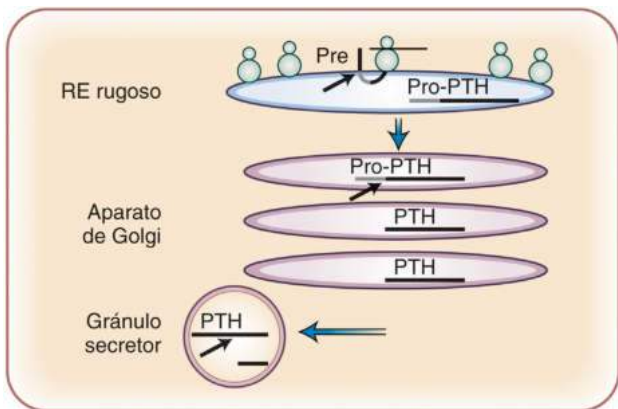
Secreción de hormona paratiroidea

Aunque las catecolaminas, el magnesio y otros estímulos pueden influir en la secreción de PTH, el regulador principal de PTH es la concentración sanguínea de calcio iónico. El aumento de la concentración sérica de calcio iónico disminuye la secreción de PTH (fig. 29.5A). La curva dosis-respuesta es sigmoidea. Las propiedades de las células paratiroideas determinan la conformación de la curva sigmoidea, pero no solo determinan el punto de la curva que representa un estado de equilibrio fisiológico en una persona. Este punto, generalmente entre el punto medio y el punto más bajo de la curva, está determinado por la intensidad de la respuesta a la PTH de los órganos de actuación a la PTH.¹⁰ La figura 29.5C (línea continua) muestra cómo sube la concentración de calcio de una persona en respuesta a un aumento de la PTH; la curva sigmoidea de las glándulas paratiroideas es la línea discontinua. En estado de equilibrio, las concentraciones sanguíneas de PTH y de calcio de una persona representan la intersección de estas dos líneas.

La curva sigmoidea pone de manifiesto propiedades fisiológicas importantes de las glándulas paratiroideas. La tasa de secreción mínima es baja, pero no cero. La tasa de secreción máxima representa la reserva de la capacidad paratiroidea para responder a la hipocalcemia. Este sistema parece diseñado para responder con más intensidad a la hipocalcemia que a la hipercalcemia, porque los valores de personas sanas en estado de equilibrio están en la región inferior de la curva sigmoidea.

	PRE	↓ PRO ↓	PTH
	-31	-6	+1 +10
Humana	M IPAKDMAKVMIVMLA I CF L TK S D G	K SV K K R	S V S E I Q L M H N
Bovina	M MSAKDMVKVMIVMLA I CF L ARS D G	K SV K K R	A V S E I Q F M H N
Porcina	M MSAKDTVKVMIVMLA I CF L ARS D G	K P I K K R	S V S E I Q F M H N
Rata	M MSASTMAKVMILMLA V CF L TQ A D G	K P V K K R	A V S E I Q L M H N
Canina	M MSAKDMVKVMIVM F A I CF L AK S D G	K P V K K R	S V S E I Q F M H N
Pollo	M T S T K N L A K A I V I L A I C F F T N S D G	R P M M K R	S V S E M Q L M H N
	+20	+30	+40
Humana	L G K H L N S M E R V E W L R K K L Q D V H N F V A L G A P L A P R D A G S S Q R P R K		
Bovina	L G K H L S S M E R V E W L R K K L Q D V H N F V A L G A S I A Y R D G S S S Q R P R K		
Porcina	L G K H L S S L E R V E W L R K K L Q D V H N F V A L G A S I V H R D G S S S Q R P R K		
Rata	L G K H L A S V E R M Q W L R K K L Q D V H N F V S L G V Q M A A R E G S Y Q R P T K		
Canina	L G K H L S S M E R V E W L R K K L Q D V H N F V A L G A P I A H R D G S S S Q R P L K		
Pollo	L G E H R H T V E R Q D W L Q M K L Q D V H...S A L ED A R T Q R P R N		
	+60	+70	+80
Humana	K E D N V L V E...S H E K S L G E A..... D K A D V N V L T K A K S Q		
Bovina	K E D N V L V E...S H Q K S L G E A..... D K A D V D V L I K A K P Q		
Porcina	K E D N V L V E...S H Q K S L G E A..... D K A A V D V L I K A K P Q		
Rata	K E E N V L V D...G N S K S L G E G..... D K A D V D V L I K A K S Q		
Canina	K E D N V L V E...S Y Q K S L G E A..... D K A D V D V L T K A K S Q		
Pollo	K E D I V L G E I R N R R L L P E H L R A A V Q K S I D L D K A Y M N V L F K T K P .		

• **Figura 29.3** Secuencias de la hormona preproparatiroidea de seis especies. Los residuos completamente conservados se muestran en negrita. Las flechas indican los puntos de escisión de la secuencia de señal («pre-») y de la secuencia «pro-». Los números empiezan en el residuo +1 de la hormona paratiroidea madura (PTH); debido a los huecos, los números corresponden solo a la secuencia mamífera y no a la del pollo. Los aminoácidos se indican con un código de una letra: A, Ala; R, Arg; N, Asn; D, Asp; C, Cys; Q, Gln; E, Glu; G, Gly; H, His; I, Ile; L, Leu; K, Lys; M, Met; F, Phe; P, Pro; S, Ser; T, Thr; W, Trp; Y, Tyr; V, Val.



• **Figura 29.4** Procesamiento intracelular de la hormona preproparatiroidea (prepro-PTH). Las flechas diagonales indican puntos de escisión por enzimas que generan pro-PTH en el retículo endoplásmico (RE) rugoso, PTH en el aparato de Golgi y fragmentos carboxiterminales de la PTH en el gránulo secretor.

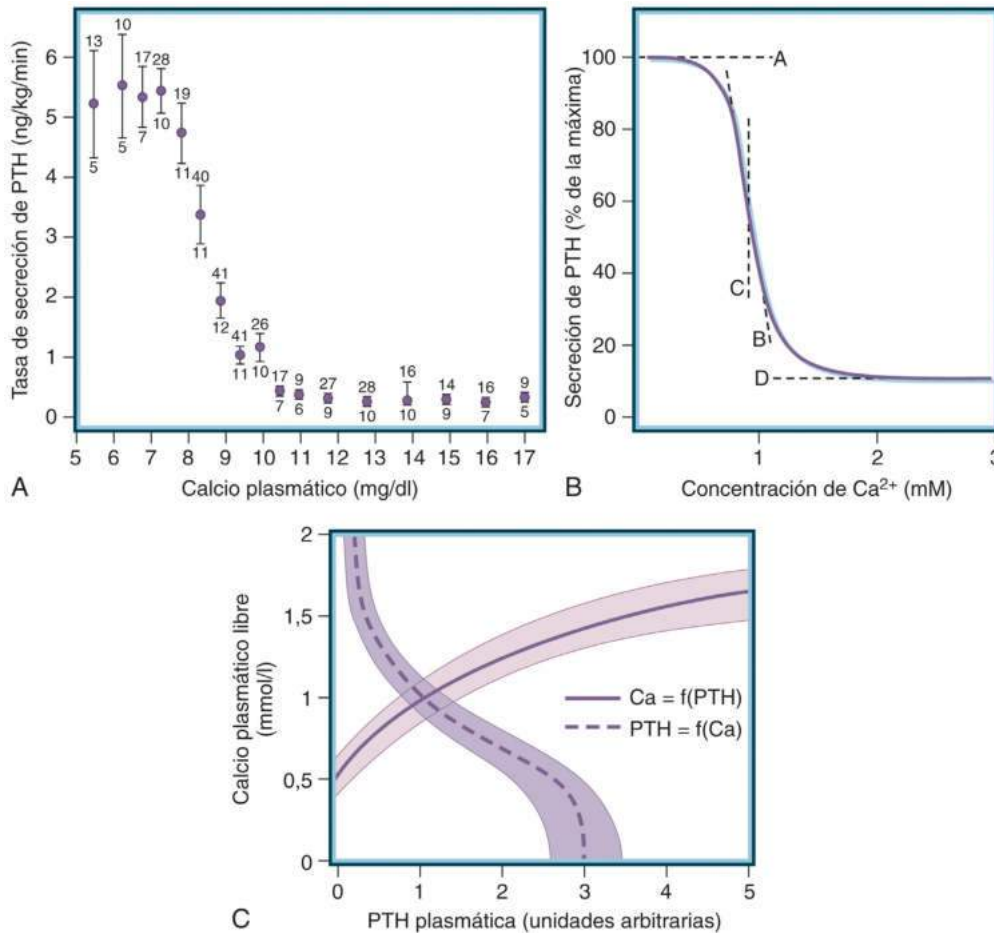
Varios estudios fisiológicos en el ser humano han confirmado esta relación sigmoidea y han puesto de relieve que la célula paratiroidea responde tanto a la concentración absoluta de calcio en sangre como a la velocidad de descenso de la concentración de calcio. Por tanto, las concentraciones de PTH suben brevemente más durante un descenso brusco del calcio sanguíneo que durante un descenso más gradual. Esta propiedad de las células paratiroideas ofrece protección adicional contra la hipocalcemia rápida.

Están empezando a conocerse los determinantes bioquímicos y celulares de la curva de respuesta sigmoidea de las glándulas paratiroideas. Un receptor sensible al calcio (CaSR) paratiroideo en la superficie de la célula paratiroidea forma parte de la familia de receptores acoplados

a la proteína G.¹¹ La secuencia del receptor hace pensar que cruza la membrana plasmática siete veces, igual que otros receptores de la familia de receptores ligados a la proteína G (fig. 29.6). Un dominio extracelular grande se asemeja a dominios parecidos en los receptores de glutamato metabótrópos encefálicos, así como a proteínas periplásmicas bacterianas diseñadas para unirse a ligandos pequeños, como los cationes. Este dominio se ha sometido a cristalización, y se han detectado puntos de unión para calcio, fosfato y otros ligandos.¹² El receptor se expresa en varios tipos celulares y se ha observado que activa la fosfolipasa C (PLC) y que bloquea la estimulación de la producción del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), igual que hace en las células paratiroideas normales.

La prueba más convincente de la identidad del CaSR paratiroideo ha sido la observación de que mutaciones en el gen del receptor causan enfermedades humanas características. Las mutaciones inactivadoras causan hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), una enfermedad con detección defectuosa del calcio (v. más adelante),¹³ mientras que las mutaciones activadoras causan hipoparatiroidismo familiar con hipercalcemia.¹⁴ Además, los ratones modificados genéticamente para tener una sola copia funcional del gen *CASR* tienen también los defectos previsibles en la detección paratiroidea al calcio.¹⁵ Es importante señalar que los compuestos calcimiméticos que activan el CaSR clonado inhiben la secreción de PTH en el ser humano y son útiles para tratar el hiperparatiroidismo secundario.^{16,17} A pesar del aumento enorme del conocimiento de cómo activa el CaSR paratiroideo el calcio extracelular, se sabe poco sobre el mecanismo por el que esta activación disminuye la secreción de PTH.

El CaSR está expresado ampliamente. La expresión en los túbulos renales y en células productoras de calcitonina de la glándula tiroidea contribuye a la homeostasis del calcio, mientras que la expresión en órganos como el encéfalo apunta a papeles diversos para la señalización del calcio. La desactivación del CaSR en los osteoblastos de ratones muestra que este receptor regula la diferenciación y la mineralización del osteoblasto.¹⁸ La observación de que el CaSR responde también a concentraciones fisiológicas de ciertos aminoácidos¹⁹ indica que la



• **Figura 29.5** Secreción de hormona paratiroidea (PTH). **A.** Respuesta secretora de las glándulas paratiroideas bovinas a las alteraciones provocadas en la concentración plasmática de calcio. Se administró cloruro cálcico o ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) a los terneros y se evaluó la secreción de PTH cuantificando la concentración de PTH en el drenaje venoso paratiroideo. Los símbolos y las *barras verticales* indican que la tasa secretora (media \pm DE) en la concentración de calcio varía entre 1 y 0,5 mg/100 ml. El número de terneros y de muestras se indican, respectivamente, mediante números debajo y encima de las barras. **B.** Curva sigmoidea generada por la ecuación $Y = ([A - B]/[1 + (X/C)^E]) + D$. Dicha curva puede definirse mediante cuatro parámetros: la tasa secretora máxima (A), la pendiente de la curva en su punto medio (B), la concentración de calcio en el punto medio (denominada a menudo punto de ajuste) (C), y la tasa secretora mínima (D); la importancia de A, B, C y D se describe en el texto. **C.** Relaciones entre concentración de calcio y de PTH cuando se trata cada una como variable independiente. La *línea discontinua* representa la relación sigmoidea entre el calcio y la PTH cuando el calcio es la variable independiente. Esta curva es igual que en **A** y **B**, pero está girada a un lado porque los ejes están invertidos. La *línea continua* representa la relación entre el calcio y la PTH cuando la variable independiente es la PTH; los valores de esta curva se obtienen de las mediciones realizadas durante la infusión de PTH a animales paratiroidectomizados. Los datos reales son escasos; por tanto, las curvas deben considerarse ilustrativas. (**A**, tomado de Mayer GP, Hurst JG. Sigmoidal relationship between parathyroid hormone secretion rate and plasma calcium concentration in calves. *Endocrinology*. 1978;10:1037–1042; **B**, modificado de Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56:572–581; **C**, tomado de Parfitt AM. Calcium homeostasis. In Mundy GR, Martin TJ, eds. *Physiology and Pharmacology of Bone*. Berlin: Springer-Verlag; 1993.)

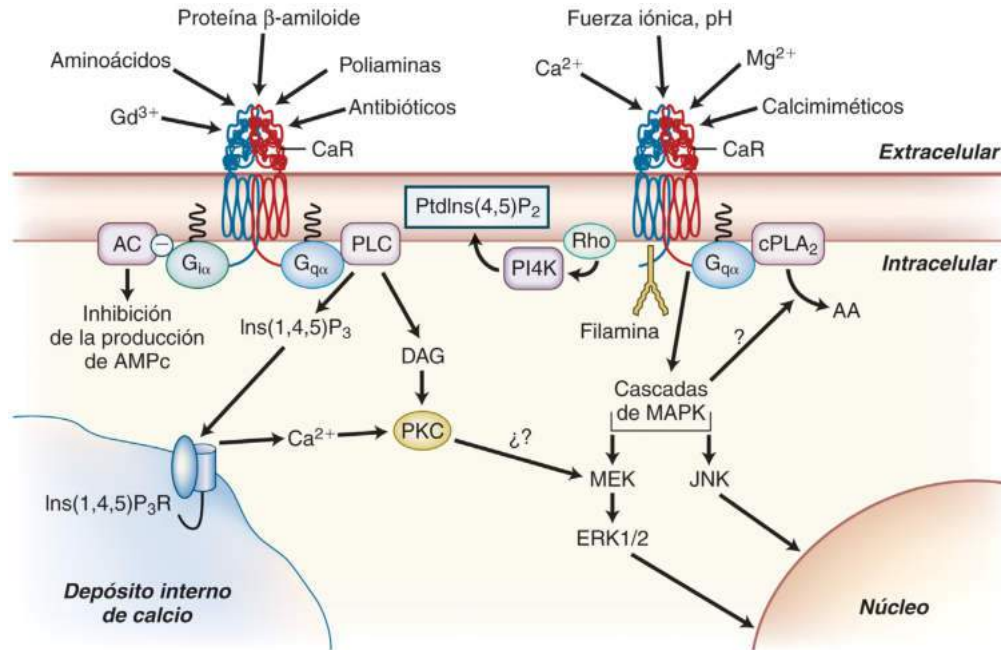
expresión de CaSR en el intestino, las glándulas paratiroideas y otros órganos puede facilitar la asimilación de diversos nutrientes.

Regulación del gen de la hormona paratiroidea

La regulación minuto a minuto de las concentraciones sanguíneas de PTH puede explicarse por los dos mecanismos que ya hemos analizado –regulación de la secreción de PTH por CaSR y amplificación de esta regulación mediante degradación intracelular de la hormona

almacenada–. En un plazo de tiempo prolongado, la célula paratiroidea también regula la expresión del gen PTH.

Aunque la 1,25(OH)₂D₃ –forma activa de la vitamina D– carece de efecto directo en la secreción de PTH, reduce intensamente la transcripción del gen PTH.²⁰ Sin embargo, al administrar 1,25(OH)₂D₃ a animales con hipocalcemia crónica no se produce esta supresión de la transcripción, probablemente porque la hipocalcemia disminuye el número de receptores de vitamina D (VDR) en las células paratiroideas



• **Figura 29.6** Señalización por el receptor detector de calcio. Numerosos agonistas activan el receptor detector de calcio (*CaR*) y ponen en marcha vías intracelulares. AA, ácido araquidónico; AC, adenilato ciclasa; *AMPc*, monofosfato de adenosina cíclico; *cPLA*₂, fosfolipasa citosólica A₂; DAG, diacilglicerol; *ERK*, cinasa regulada por señal extracelular; *G*_{iα} y *G*_{qα}, subunidades α de proteínas G heterotriméricas de tipo i y q, respectivamente; *Ins(1,4,5)P*₃, inositol-1,4,5-trifosfato; *Ins(1,4,5)P*₃R, receptor de inositol-1,4,5-trifosfato; *JNK*, cinasa Jun aminoterminal; *MAPK*, proteína cinasa activada por mitógenos; *MEK*, cinasa MAPK; *PI4K*, fosfatidilinositol 4-cinasa; *PKC*, proteína cinasa C; *PLC*, fosfolipasa C; *PtdIns(4,5)P*₂, fosfatidilinositol-4,5-difosfato. (Tomado de Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4:530–538.)

o porque la hipocalcemia aumenta la expresión de calreticulina en las glándulas paratiroides.²¹ El potencial de la hipocalcemia para sobreponerse a los efectos de una concentración alta de 1,25(OH)₂D₃ es una defensa importante, porque proporciona un mecanismo seguro para que la célula paratiroidea sintetice cantidades elevadas de PTH y de 1,25(OH)₂D₃ al mismo tiempo, cuando se necesitan ambas.

El calcio regula también la biosíntesis de PTH. Estudios *in vivo* muestran que en las ratas la hipocalcemia aguda produce, en 1 h un aumento del ARN mensajero (ARNm) PTH. Por el contrario, la hipercalcemia provoca un cambio escaso o nulo en este ARNm de PTH. Por tanto, en circunstancias normales, la inhibición de la biosíntesis de PTH por el calcio es casi máxima, igual que sucede con la secreción de PTH. Las glándulas paratiroides están preparadas para responder a un descenso del calcio con mucha más rapidez que ante un ascenso. Se desconoce el mecanismo del aumento de ARNm de PTH en respuesta a la hipocalcemia; modelos experimentales diferentes indican una regulación a nivel de transcripción génica, traducción de ARNm y estabilidad de ARNm. Este último mecanismo es el que mejor se conoce a nivel molecular.²² En la célula paratiroidea, la isomerasa peptidilo-prolilo Pin 1 se une y activa la proteína reguladora del corte y empalme de homología K (KSRP), una proteína de unión a ARN que desestabiliza ARNm de PTH. Los ratones sin Pin 1 tienen una concentración alta de ARNm de PTH y de PTH, y ratas hipocalcémicas y ratas con nefropatía crónica tienen una concentración baja de Pin 1. Por tanto, Pin 1 y KSRP regulan la concentración de ARNm de PTH en circunstancias fisiológicas normales y patológicas, y participan en los efectos del calcio y del fosfato en la estabilidad de ARNm de PTH.²³

Desde hace décadas se sabe que el aumento del fosfato estimula la secreción de PTH principalmente mediante disminución de las concentraciones sanguíneas de calcio y de 1,25(OH)₂D₃. Además, varios estudios *in vitro*^{24,25} e *in vivo*²⁶ han demostrado que el fosfato puede

aumentar la secreción de PTH de manera directa, con independencia de su efecto en el calcio y en la 1,25(OH)₂D₃ sanguíneos. El fosfato aumenta mucho la secreción de PTH después de un pequeño retraso y probablemente actúa esencialmente mediante regulación de la concentración de ARNm de PTH. No se conocen los mecanismos mediante los que las células paratiroides perciben el fosfato, pero los efectos de la hipofosfatemia y la hiperfosfatemia sobre el ARNm de PTH se producen a través de la regulación de la estabilidad de dicho ARNm, mediante cambios en la unión de proteínas a la región no codificadora 3' del ARNm utilizando mecanismos muy parecidos a los que se emplean en el caso del calcio.²⁷ El FGF23, una importante hormona reguladora del fosfato (v. más adelante), activa los receptores de FGF de tipo 1 y sus correceptores, Klotho, presentes en las células paratiroides, inhibiendo de esta forma la síntesis de PTH,²⁸ aunque es posible que la transmisión de señales a través de FGF23 sin la intervención de Klotho también sea importante.²⁹ En la insuficiencia renal, se encuentran elevadas las concentraciones de FGF23 y de PTH. Esta paradoja (ya que el FGF23 inhibe la secreción de PTH) puede deberse a la regulación negativa de los receptores de FGF de tipo 1 y Klotho de las células paratiroides en la insuficiencia renal.^{30,31}

Regulación del número de células paratiroides

Las células paratiroides se dividen durante el crecimiento de los animales jóvenes, pero se multiplican poco en la etapa adulta.³² Sin embargo, el número de células paratiroides puede aumentar de manera notable en presencia de hipocalcemia, una concentración baja de 1,25(OH)₂D₃, hiperfosfatemia o uremia, o durante un crecimiento neoplásico.

El calcio, que actúa a través del CaSR paratiroideo, limita la proliferación paratiroidea. El comportamiento de las glándulas paratiroides en pacientes que carecen de las dos copias del gen *CASR* es compatible

con esta hipótesis. Estos recién nacidos presentan hiperparatiroidismo primario grave con hiperplasia difusa de las glándulas paratiroides que supuestamente se han desarrollado por una activación insuficiente del CaSR paratiroideo por el calcio extracelular. Además, la administración del compuesto calcimimético NPS R-568, que activa el CaSR directamente, impide la proliferación celular paratiroidea en la uremia experimental.

Se conoce peor el papel de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, independiente del calcio sanguíneo, que el papel del calcio en la regulación de la proliferación celular paratiroidea. En muchos estudios *in vivo* se ha observado que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ puede alterar considerablemente el número de células paratiroides en distintas circunstancias, pero estos estudios no lograron eliminar por completo los efectos de los cambios transitorios del calcio sanguíneo. La supresión mediante $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ³³ de la proliferación de células paratiroides en cultivo hace pensar que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ puede inhibir de manera directa la multiplicación celular paratiroidea. En la insuficiencia renal experimental, la acción de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ para suprimir el aumento de expresión de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF) y de factor de crecimiento transformante α (TGF- α) paratiroides que ocurriría en caso contrario puede explicar parcialmente la disminución de la proliferación celular paratiroidea.³⁴ No obstante, la acción de la vitamina D a través de VDR no es esencial para regular el número de células paratiroides porque el calcio solo puede evitar la hiperplasia celular paratiroidea en ratones modificados sin VDR.³⁵ La hipocalcemia y la insuficiencia renal experimental activan el complejo mTORC1, y esta intensificación de la señalización por parte de mTOR es necesaria para que se produzca la proliferación de células paratiroides que se observa.³⁶

Aunque la capacidad para aumentar el número de células paratiroides en respuesta a un estímulo fisiológico es un mecanismo de defensa importante contra la hipocalcemia, es una respuesta lenta que no es reversible con facilidad. Cuando desaparece la necesidad de un aumento del número de células paratiroides (p. ej., después de trasplante renal por uremia), el hiperparatiroidismo persistente puede causar problemas clínicos molestos durante los meses y años siguientes. No se conocen bien los mecanismos para disminuir el número de células paratiroides.

Desarrollo de las glándulas paratiroides

Los genes implicados en la formación de células paratiroides durante el desarrollo pueden regular también la síntesis de PTH y el número de células paratiroides a lo largo de la vida, y pueden estar mutados en el hiperparatiroidismo hereditario humano;³⁷ por tanto, el conocimiento del desarrollo de las células paratiroides puede tener implicaciones clínicas diversas. Aunque se desconocen en gran parte los mecanismos genéticos usados para generar células principales paratiroides durante el desarrollo, ha quedado clara la importancia de varios genes específicos. Estudios de desactivación genética en ratones han mostrado que los factores de transcripción *hoxa3*,³⁸ *pax1*,³⁹ *pax9*,⁴⁰ y *Eya1*⁴¹ son necesarios para formar las glándulas paratiroides y otros muchos derivados de los sacos faríngeos, como el timo (analizado por Liu et al.⁴²). Otro factor de transcripción, *Tbx1*, regulado por el factor paracrino del desarrollo, *sonic hedgehog*, se expresa pronto en el desarrollo paratiroideo y es crucial para el desarrollo de las células paratiroides. En el ser humano y en el ratón, la haploinsuficiencia del factor de transcripción *Tbx1* es responsable probablemente de muchas de las anomalías presentes en el síndrome de DiGeorge, como el hiperparatiroidismo.⁴³ A pesar de que estos factores de transcripción son esenciales para la generación inicial de células paratiroides, para la supervivencia continua de estas células es necesario otro factor de transcripción, el *gcm2* en el ratón y el *GCMB* en el ser humano.⁴² Además, los ratones o los seres humanos⁴⁴ sin *gcm2* y *GCMB*, respectivamente, no tienen glándulas paratiroides. En ambas especies, la delección de *gcm2* o *GCMB* (el equivalente humano) es muy específica para regular el crecimiento paratiroideo porque no se han observado anomalías en

otros tejidos. Los estudios sobre el hiperparatiroidismo humano han permitido descubrir los papeles probables de otros factores de transcripción en el desarrollo paratiroideo. Otro factor de transcripción, *MafB*, depende de la expresión de *GcmB* y también es importante para el funcionamiento paratiroideo.⁴⁵ La delección de una copia de *MafB* en ratones origina glándulas paratiroides ectópicas y, en la edad adulta, la supresión del hiperparatiroidismo secundario en un modelo de insuficiencia renal.⁴⁶ *Sox3* es un factor de transcripción expresado en los sacos faríngeos que origina células paratiroides. Los seres humanos con hiperparatiroidismo ligado al cromosoma X tienen una inserción-delección cerca del extremo del gen *SOX3*, un hallazgo que indica un papel importante de *Sox3* en el desarrollo paratiroideo.⁴⁷ Las personas con mutaciones en el gen que codifica el factor de transcripción *GATA3* tienen un síndrome de hiperparatiroidismo, sordera neurosensorial y anomalías renales cuando solo está mutada una copia del gen.⁴⁸ *GATA3* actúa de forma sinérgica con *GcmB* y *MafB*, estimulando la expresión de los genes de la PTH.⁴⁹

Metabolismo de la hormona paratiroidea

Los primeros radioinmunoanálisis para PTH demostraron que las formas moleculares de PTH en la circulación eran diferentes de las presentes en las glándulas paratiroides. La descripción del metabolismo de la PTH y de sus fragmentos ha aclarado los orígenes y la importancia de las moléculas de PTH inmunorreactivas (PTH_i) en el torrente sanguíneo.⁵⁰ Como ya se ha explicado, las glándulas paratiroides secretan PTH (1-84) y fragmentos carboxiterminales de PTH; la proporción de secreción de PTH inactiva/activa aumenta cuando sube el calcio sanguíneo. La PTH (1-84) intacta secretada es metabolizada ampliamente por el hígado (70%) y por el riñón (20%) y desaparece de la circulación con una semivida de 2 min. Este metabolismo periférico rápido de la PTH no cambia con concentraciones muy diversas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o calcio en sangre. Menos de 1% de la hormona secretada encuentra su camino hacia los receptores PTH o a los órganos de actuación fisiológicos. Estas características del metabolismo de la PTH aseguran que la concentración sanguínea de PTH esté determinada principalmente por la actividad de las glándulas paratiroides y que la concentración de PTH pueda responder con rapidez a cambios pequeños en la tasa de secreción de la hormona.

En el hígado, una pequeña cantidad de PTH se une a receptores de PTH con importancia fisiológica, pero la mayor parte de la PTH intacta se escinde, inicialmente después de los residuos 33 y 36, probablemente mediante catepsinas. En el riñón, una pequeña cantidad de PTH intacta se une a receptores de PTH fisiológicos, pero la mayor parte de la PTH intacta se filtra en el glomérulo y después se une a una proteína luminal unida a la membrana grande, la megalina;⁵¹ esta unión provoca la internalización y la degradación de la PTH por los túbulos.⁵² Los fragmentos carboxiterminales se depuran también de manera eficiente mediante filtración glomerular. De hecho, el riñón es el único órgano conocido de depuración de los fragmentos carboxiterminales de PTH; si la filtración glomerular (FG) disminuye, se acumula gran cantidad de estos fragmentos. Incluso si la función renal es normal, la semivida de los fragmentos carboxiterminales de PTH es varias veces mayor que la de la PTH (1-84). Por consiguiente, la concentración de fragmentos carboxiterminales en la circulación es mayor que la de PTH intacta, a pesar de que la PTH intacta es por lo general la forma principal de PTH secretada por las glándulas paratiroides.

El análisis detallado de los fragmentos de PTH mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y técnicas inmunológicas ha identificado fragmentos de PTH de longitud casi completa sin los primeros aminoácidos de la hormona, pero con la mayoría o toda la secuencia hormonal restante.⁵³ Estos fragmentos definidos incompletamente por ahora los secretan las glándulas paratiroides y se forman mediante metabolización periférica de la hormona.

No pueden estimular la producción de AMPc por el receptor PTH/PTHrP porque carecen de la porción aminoterminal de la PTH, y excepto en la insuficiencia renal, circulan en cantidades pequeñas. No obstante, la posible actividad biológica de estos y otros fragmentos de PTH, posiblemente mediante receptores novedosos, sigue siendo un campo de investigación activo. Los experimentos con PTH (7-84) indican que estos fragmentos carboxiterminales amplios pueden tener efectos potentes *in vivo*, oponiéndose a los de la PTH intacta (v. más adelante).^{8,54,55}

Acciones de la hormona paratiroidea

Acciones de la hormona paratiroidea en el riñón

Estimulación de la reabsorción de calcio

Los túbulos renales reabsorben casi todo el calcio presente en el filtrado glomerular inicial. Un 65% o más se reabsorbe en la región contorneada proximal y en los túbulos rectos mediante una vía paracelular pasiva.⁵⁶ Los cambios del gradiente de voltaje transepitelial, determinados en gran medida por la tasa de reabsorción de sodio, regulan la tasa de transporte de calcio en el túbulo proximal, y la PTH altera poco el flujo de calcio en esta región. La mayor parte del calcio restante se reabsorbe más distalmente –20% del filtrado inicial en la rama ascendente gruesa cortical (RAGc) del asa de Henle y 10% en los túbulos conectores y contorneados distales—. En la RAGc, la reabsorción del calcio es también principalmente pasiva y paracelular, aunque puede haber cierto grado de transporte transcelular activo de calcio. Para que el movimiento paracelular de calcio y de magnesio sea eficiente es necesaria la expresión de una proteína de la unión intercelular hermética específica, la paracelina 1, denominada también claudina 16; la mutación de los genes de paracelina está asociada a un trastorno poco frecuente con pérdida renal de calcio y magnesio.⁵⁷ La reabsorción de calcio se inhibe considerablemente por diuréticos del asa, como la furosemida, porque el transporte paracelular en la RAGc está impulsado por un gradiente de voltaje transepitelial luminal positivo determinado por reabsorción activa de Na-K-Cl₂. El CaSR, identificado inicialmente en las glándulas paratiroideas, también se expresa en la RAGc. Cuando se activa por una concentración sanguínea alta de calcio o de magnesio, este receptor inhibe la reabsorción de Na-K-Cl₂ en la RAGc y, de este modo, la reabsorción paracelular de calcio. Este es un mecanismo independiente de las glándulas paratiroideas para regular el manejo renal del calcio en respuesta directa a cambios en la concentración sanguínea de calcio.

Aunque la PTH estimula poco la reabsorción paracelular de calcio en la RAGc, el punto principal de regulación hormonal de la reabsorción renal de calcio es la región distal de la nefrona, que normalmente reabsorbe casi todo el 10% restante del calcio filtrado mediante un mecanismo específico de transporte activo transcelular. Como se muestra en la figura 29.1, la concentración intracelular de calcio es muy baja, de alrededor de 150 nM, comparada con las concentraciones milimolares en el filtrado glomerular y en la sangre. El calcio entra en las células tubulares distales desde la luz tubular gracias a un gradiente electroquímico muy favorable a través de canales selectivos (TRPV5 y TRPV6) presentes en la membrana apical de las células en el túbulo contorneado distal y en el túbulo colector. El calcio intracelular inhibe la actividad de estos canales, pero esto disminuye por la unión ávida del calcio a la calbindina D28K, que amortigua de manera efectiva el calcio citosólico y lo transporta a la membrana basolateral. Ahí, el calcio se expulsa mediante procesos activos en los que participa principalmente el intercambiador sodio-calcio NCX1 y una bomba de calcio impulsada por ATP (PMCA).⁵⁸ La PTH estimula el transporte de calcio activo en túbulo contorneado distal y en el túbulo colector aumentando varios de estos componentes, como TRPV5, calbindina D28K y NCX1, tanto de manera directa como indirecta, mediante un aumento de la síntesis de 1,25(OH)₂D₃.⁵⁸ La PTH aumenta mucho el flujo de calcio a través

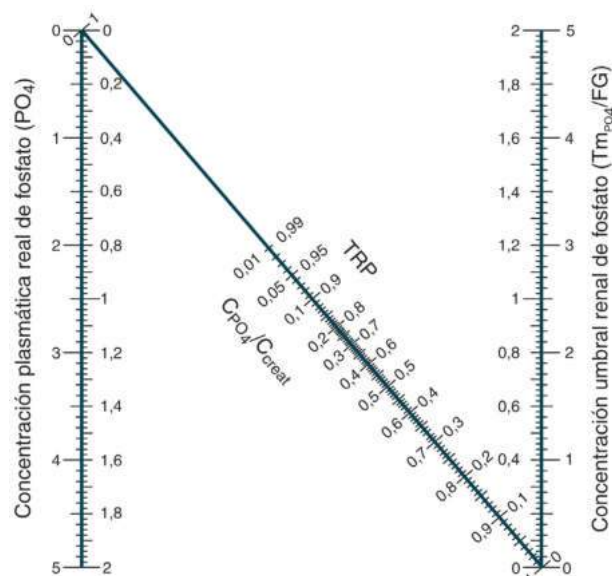
de TRPV5, estimulando la fosforilación mediante una proteína cinaasa A (PKA) de un residuo de TRPV5 que en caso contrario se une a la calmodulina y de este modo cierra el canal.⁵⁹

La cantidad final de calcio en la orina refleja todos los procesos de reabsorción tubular enumerados pero también depende esencialmente de la carga filtrada inicial de calcio. Todas las acciones de la PTH aumentan la concentración sanguínea de calcio de manera que en estados de exceso de PTH la carga de calcio filtrada es alta. En estas circunstancias es probable que la cantidad total de calcio en la orina final sea alta porque la carga filtrada inicial es alta, a pesar de que la PTH aumenta la reabsorción tubular distal de calcio.

Inhibición del transporte de fosfato

La reabsorción de fosfato tiene lugar principalmente en los túbulos renales proximales, que recuperan alrededor del 80% de la carga filtrada. Cierta cantidad adicional de fosfato (8-10%) se reabsorbe en el túbulo distal (pero no en el asa de Henle), por lo que queda alrededor de un 10-12% para la excreción en la orina. Por tanto, la reabsorción tubular fraccionaria global normal de fosfato (TRP) es de 90%, aproximadamente, aunque el *umbral de fosfato* (TmP/FG) es un indicador más fiable del manejo renal del fosfato que puede calcularse a partir de la TRP aplicando un normograma (fig. 29.7) basado en estudios de infusiones experimentales de fosfato en personas sanas y en pacientes con diversas enfermedades que alteran la excreción de fosfato.⁶⁰

La PTH inhibe considerablemente la reabsorción de fosfato tanto en los túbulos proximales como en los distales, pero el efecto proximal es más pronunciado. El fosfato se reabsorbe por vía transepitelial. El transporte desde el filtrado glomerular al interior celular está mediado por cotransportadores de sodio-fosfato (NaPi) específicos, algunos de los cuales se han clonado y se han descrito de manera extensiva.⁶¹



• **Figura 29.7** Nomograma utilizado para determinar la concentración umbral de fosfato (Tm_{PO_4}/FG) a partir de la concentración plasmática de fosfato y de la reabsorción fraccionaria de fosfato filtrado (TRP) o la excreción fraccional de fosfato filtrado ($1 - TRP$, o $C_{PO_4}/C_{creat.}$). La concentración umbral renal de fosfato es la que distingue mejor entre manejo renal de fosfato normal y anómalo, porque la concentración sanguínea de fosfato influye en el manejo renal de fosfato. C , aclaramiento; $creat.$, creatinina; FG , filtración glomerular; TRP , reabsorción tubular de fosfato. (Tomado de Walton RJ, Bijvoet OLM. Nomogram of derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet*. 1975;2:309-310.)

La baja concentración intracelular de sodio impulsa el cotransporte de sodio y fosfato, a pesar de que el fosfato se desplaza mediante un gradiente electroquímico. En respuesta a la PTH disminuye la velocidad máxima ($V_{m\acute{a}x.}$) de cotransporte sodio-fosfato porque los cotransportadores NaPi (NaPi-IIa y NaPi-IIc) son secuestrados con rapidez (en 15 min) al interior de las vesículas endocíticas subapicales y después se liberan a los lisosomas y sufren proteólisis.⁶² El AMPc y la PKA intervienen en el descenso rápido del transporte de fosfato en respuesta a la PTH, pero para una supresión prolongada del transporte de fosfato por la PTH es necesaria también la activación de la PLC por el receptor PTH.⁶³ Esta respuesta a la PTH depende de factores reguladores del intercambio Na^+/H^+ (NHERF), que interactúan físicamente con el receptor PTH/PTHrP y con los transportadores NaPi-II y controlan el tipo de señalización del receptor PTH.^{64,65} Por el contrario, en el hipoparatiroidismo es muy alta la expresión de ARNm y de proteína NaPi.

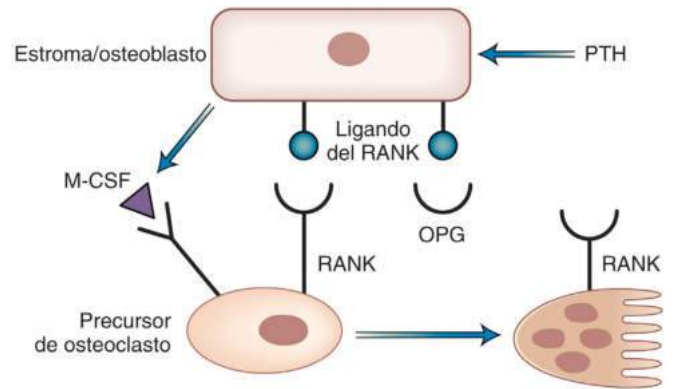
El consumo alimentario de fosfato regula también de manera recíproca la expresión y la actividad de los cotransportadores NaPi y, de este modo, la absorción tubular proximal de fosfato por un mecanismo independiente de PTH. La restricción alimentaria de fosfato, por ejemplo, produce una estimulación de la reabsorción de fosfato que puede contrarrestar los efectos de la PTH en el túbulo proximal. Es probable que esta regulación alimentaria de la expresión NaPi esté mediada por FGF23⁶⁶ (v. más adelante).

Otros efectos renales de la hormona paratiroidea

La PTH estimula la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el túbulo proximal mediante una inducción rápida de la transcripción del gen 25-hidroxivitamina D ($25[\text{OH}]\text{D}$) 1α -hidroxilasa, un efecto que puede contrarrestarse por hipercalcemia o por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Las interacciones entre $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y PTH en la regulación del gen $25(\text{OH})\text{D}$ 1α -hidroxilasa implican fosforilación mediada por PKA de un factor de transcripción activador y desmetilación mediada por proteína cinasa C de ADN en dirección 5' del gen $25(\text{OH})\text{D}$ 1α -hidroxilasa.⁶⁷ La PTH inhibe la transcripción tubular proximal del gen $25(\text{OH})\text{D}$ 24 -hidroxilasa y antagoniza el aumento de actividad 24 -hidroxilasa por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. (Véase la explicación en «Metabolismo de la vitamina D»). La PTH inhibe la reabsorción tubular proximal de sodio, agua y bicarbonato, principalmente mediante inhibición del intercambiador Na^+/H^+ apical (NHE3) y la Na^+/K^+ -ATPasa basolateral. Además, la PTH estimula la gluconeogénesis tubular proximal y actúa directamente en los podocitos glomerulares para disminuir la FG tanto en la nefrona individual como en el riñón completo.

Acciones de la hormona paratiroidea en el hueso

Las acciones óseas de la PTH son complejas porque actúan en varios tipos de células de manera directa e indirecta. Durante años se ha considerado que la acción ósea principal de la PTH es la liberación ósea de calcio mediante estimulación de la resorción ósea. Sin embargo, esto es solo una parte de la historia. De hecho, la administración de PTH por cualquier vía aumenta tanto la resorción ósea mediante un incremento del número de osteoclastos como la formación ósea mediante un incremento del número de osteoblastos. La acción predominante depende de la dosis y de la vía de administración de la PTH. Si se administra PTH de manera continua predomina la resorción ósea y el resultado neto es la liberación ósea de calcio y un descenso de la masa ósea. Por tanto, esta acción de la PTH contribuye al aumento del calcio sanguíneo observado en la enfermedad, hiperparatiroidismo primario. De modo parecido, la administración de una forma soluble del ligando del receptor activador del factor nuclear κB (RANKL), un mediador principal del aumento de la resorción ósea osteoclástica por la PTH (fig. 29.8), aumenta también el número de osteoclastos. Pero la administración de RANKL disminuye la masa ósea más todavía que la PTH porque la administración continua de PTH aumenta más el número de osteoblastos que el RANKL.⁶⁸



• **Figura 29.8** Regulación de la osteogénesis y de la actividad osteoclástica por la línea celular osteoblástica. La hormona paratiroidea (PTH) actúa en los receptores PTH/proteína relacionada con la PTH (PTHrP) presentes en los precursores de los osteoblastos para aumentar la producción de factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y de ligando del receptor activador del factor nuclear κB (RANK), y para disminuir la producción de osteoprotegerina (OPG). El M-CSF y el ligando del RANK estimulan la producción de osteoclastos y aumentan la actividad de los osteoclastos maduros mediante unión al RANK. La OPG bloquea la interacción entre el ligando del RANK y el RANK.

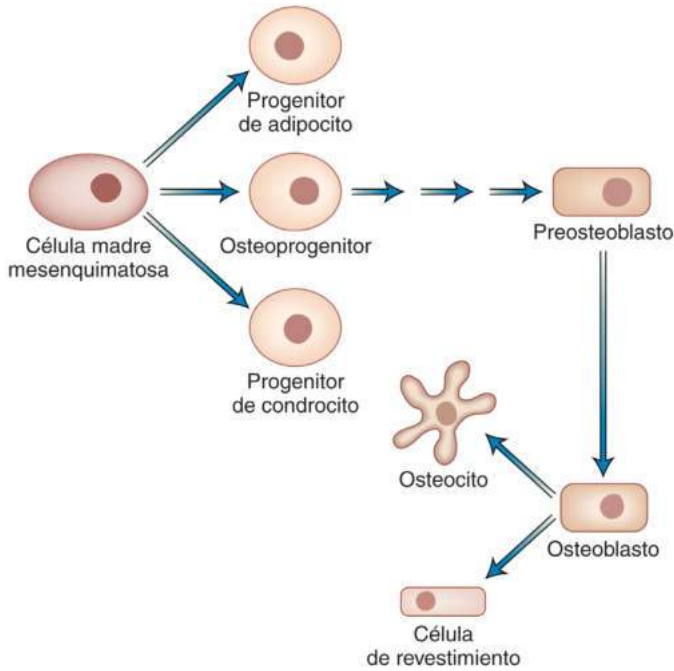
Este hallazgo hace pensar que una razón teleológica de que la PTH aumente la formación ósea es que esta acción específica de la PTH puede ayudar a conservar la masa ósea durante períodos prolongados de estimulación de la PTH.

Aumento de la formación de hueso por la PTH

La administración de dosis bajas de PTH o de fragmentos amino-terminales activos de PTH mediante inyección subcutánea diaria produce un aumento neto de la masa ósea, con efectos transitorios en el calcio sanguíneo. No se conocen bien los mecanismos de estos efectos divergentes de la PTH pero sin duda reflejan la variedad de tipos celulares en el hueso que responden directamente a la PTH, los plazos de tiempo diversos de estas respuestas y los efectos indirectos de la PTH causados por respuestas autocrinas y paracrinas a la PTH.⁶⁹

La figura 29.9 ilustra las células de la línea del osteoblasto (v. capítulo 30). Es probable que los osteoblastos procedan de células madre mesenquimatosas pluripotentes que pueden diferenciarse en condrocitos, adipocitos, osteoblastos y otros tipos celulares.^{70,71} Las células perivasculares en el interior del hueso humano pueden reconstruir hueso con capacidad de hematopoyesis después de su trasplante subcutáneo en ratones;⁷² estas células pueden representar bien un grupo de células madre osteoblásticas *in vivo*. En el linaje del osteoblasto, las células osteoprogenitoras comprometidas se dividen, se convierten en células estromales preosteoblásticas (que mantienen la capacidad de división) y después se convierten en osteoblastos. Los osteoblastos ya no pueden dividirse y son células cuboides presentes en la superficie ósea que depositan hueso nuevo de manera activa. Estas células pueden rodearse por sí mismas de matriz ósea nueva y emitir numerosas expansiones dendríticas, convirtiéndose en osteocitos. Los osteoblastos pueden también dejar de sintetizar matriz y permanecer en la superficie ósea como células de revestimiento óseo. No todos los preosteoblastos ni los osteoblastos maduran; un número variable muere por apoptosis o muerte celular programada.⁷³

La administración de PTH puede influir en el movimiento de células a través del linaje del osteoblasto.⁶⁹ La administración de PTH *in vivo*, continua o intermitente, aumenta la superficie y el número de osteoblastos y la tasa de formación ósea. La administración de PTH incrementa el número y la velocidad de diferenciación de los primeros precursores de los osteoblastos en un modelo de ratón para el trazado



• **Figura 29.9** Línea celular osteoblástica. Todos los precursores de los osteoblastos pueden proliferar; los osteoblastos se transforman en osteocitos y en células de revestimiento sin proliferación adicional. Las células de revestimiento pueden cambiar a una función osteoblástica después de la estimulación por la hormona paratiroidea. En cada etapa de la línea, la muerte celular apoptótica es un destino alternativo probable.

genético de linajes.⁷⁴ La administración intermitente de PTH a ratas disminuye el número de células de revestimiento óseo y aumenta el número de osteoblastos activos;⁷⁵ estudios posteriores con ratones marcados genéticamente hallaron que la PTH convierte las células de revestimiento óseo en osteoblastos activos.⁷⁶ Además, el descenso de la tasa de apoptosis de osteoblastos tras la administración intermitente de PTH aumenta el número de osteoblastos.⁷³

La administración continua de PTH a ratas, imitando el hiperparatiroidismo primario, produce una acumulación en la médula ósea de células fibroblásticas positivas para fosfatasa alcalina proliferantes que imitan probablemente los hallazgos de la osteítis fibrosa en el hiperparatiroidismo primario. Al detener la administración de PTH, desaparecieron las células fibroblásticas y aparecieron osteoblastos recién proliferados, lo que hace pensar que muchas células fibroblásticas eran precursores osteoblásticos.⁷⁷

Además de modificar el número de osteoblastos, la PTH cambia la actividad de los osteoblastos maduros mediante diversos mecanismos. Al añadir PTH a cráneos *in vitro*, disminuye la síntesis por los osteoblastos de colágeno I y de otras proteínas de la matriz. Esta acción puede reflejar, en parte, la acción de la PTH para dirigir el factor de transcripción del osteoblasto esencial Runx2 hacia la destrucción proteosómica.⁷⁸ Sin embargo, el efecto más evidente *in vivo* de la PTH es el aumento de la formación ósea por los osteoblastos, probablemente mediante acciones indirectas de la PTH en vías autocrinas y paracrinas. La estimulación de las células osteoblásticas por la PTH provoca una liberación de factores de crecimiento como IGF-1, FGF2 y anfirregulina por estas células.⁷⁹ La PTH disminuye también la síntesis de *dickkopf1*⁸⁰ y de esclerostina,⁸¹ inhibidores de la señalización Wnt;⁸² es previsible que estas acciones aumenten las acciones anabólicas de las proteínas Wnt en los osteoblastos. La esclerostina es sintetizada fundamentalmente por los osteocitos, lo que implica que estas células responden a la PTH y regulan la actividad de los osteoblastos vecinos. Además, la liberación de estos factores de crecimiento por esta matriz después de la resorción ósea causada por la PTH puede aumentar la

formación ósea y llevar células osteoblásticas a zonas de formación ósea porque la matriz ósea contiene abundantes factores de crecimiento osteoblásticos.⁸³ Por tanto, diversas acciones directas e indirectas de la PTH pueden aumentar la producción de hueso.

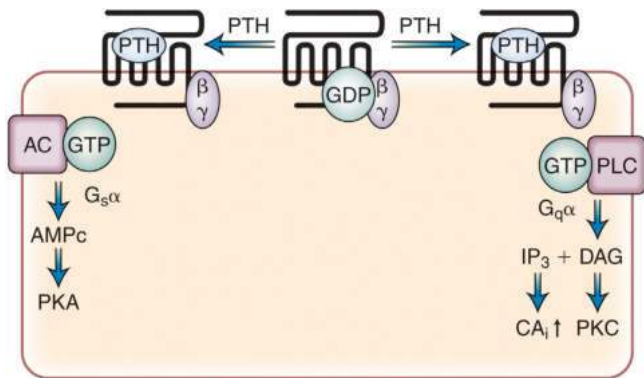
Aumento de la resorción ósea por PTH

De manera sorprendente, los osteoclastos, las células responsables de la resorción ósea derivadas de precursores hematopoyéticos, no tienen receptores PTH en su superficie. En su lugar, las células de la línea osteoblástica, como preosteoblastos, osteoblastos y osteocitos, envían señales a los precursores osteoclasticos para que se fusionen y formen osteoclastos maduros. Esta señalización estimula también los osteoclastos maduros para resorber hueso y evitar la apoptosis (v. fig. 29.8). Dos proteínas de la superficie celular, el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el RANKL, son cruciales para la estimulación de la osteoclastogénesis,⁸⁴ y el RANKL es esencial para la activación de los osteoclastos maduros. El factor de crecimiento M-CSF (o CSF1) se expresa como proteína secretada y como proteína de superficie celular; la PTH estimula la producción de ambas formas.⁸⁵ El RANKL—denominado también ligando de osteoprotegerina (OPGL), factor diferenciador osteoclastico (ODF) y TRANCE—es un miembro unido a la membrana de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF); la PTH también aumenta su síntesis. El RANKL se une a su receptor, RANK, un miembro de la familia de receptores TNF. El RANK está presente tanto en precursores osteoclasticos como en osteoclastos maduros. La unión del RANKL al RANK puede bloquearse mediante osteoprotegerina (OPG), otro miembro de la familia de receptores TNF. La OPG (denominada también OPCIF y TR1) circula y también es secretada por las células de la línea osteoblástica. La PTH disminuye la síntesis y la secreción de OPG por estas células. De este modo, la PTH incrementa la resorción ósea, mediante un aumento del RANK y un descenso de OPG local en el hueso.

La activación de los receptores PTH produce también liberación de calcio por el hueso mediante un mecanismo menos conocido denominado osteólisis osteocítica. Los osteocitos pueden liberar directamente mineral de la matriz que les rodea. Estas células producen proteínas asociadas a la resorción ósea por parte de los osteoclastos, como anhidrasa carbónica de tipo 2, catepsina K y fosfatasa ácida resistente al tartrato.⁸⁶ Por ejemplo, en ratones durante la lactancia, las lagunas que rodean los osteocitos liberan calcio; esta liberación depende de los osteocitos que expresan receptores PTH/PTHrP.⁸⁷ Se sabe poco de la importancia cuantitativa de la osteólisis osteocítica frente a la resorción ósea osteoclastica en diferentes circunstancias.

Bases moleculares de la acción de la hormona paratiroidea

Desde que se descubrió que la PTH estimula la secreción de AMPc en orina,⁸⁸ se ha creído que la PTH actúa mediante activación de una cascada de segundos mensajeros intracelulares. Esta hipótesis conductora, en su forma actual, señala que todas las acciones de la PTH son consecuencia de la unión de la hormona a un receptor sobre la membrana plasmática de los tejidos de actuación. Este receptor forma parte de una familia amplia de receptores ligados a la proteína G que cruzan la membrana plasmática siete veces (fig. 29.10). La unión de la hormona en el exterior de la membrana causa cambios de conformación en la disposición de siete hélices transmembrana que activan la capacidad de los receptores para liberar difosfato de guanosina (GDP) de la subunidad α de una proteína G unida al receptor. A continuación, la proteína G se une al trifosfato de guanosina (GTP) en lugar de al GDP. Después, la subunidad α de la proteína G que se une a GTP se separa de las subunidades $\beta\gamma$, y a continuación las subunidades separadas de la proteína G modulan la actividad de enzimas y canales. La actividad de estas enzimas y canales afecta después a las proteínas de manera anterógrada, conduciendo por último a las respuestas fisiológicas de las células óseas y renales.

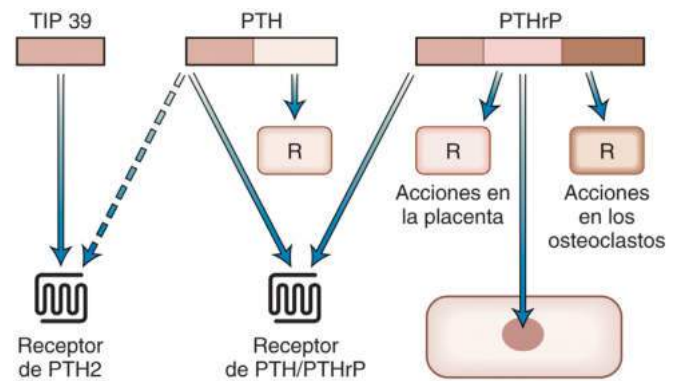


• **Figura 29.10** Los receptores de hormona paratiroidea (PTH)/proteína relacionada con la PTH (PTHrP) actúan como intercambiadores de nucleótidos. La unión de la PTH al receptor produce un intercambio de trifosfato de guanosa (GTP) por difosfato de guanosa (GDP) unido a subunidades α de la proteína G ($G_{s\alpha}$). Las subunidades $G_{s\alpha}$ unidas a GTP se liberan del receptor y de las subunidades $\beta\gamma$ y después activan los efectores. La $G_{s\alpha}$ activa la adenilato ciclasa (AC), dando lugar a la formación de monofosfato de adenosina (AMPc), que a continuación activa una proteína quinasa A (PKA). La $G_{q\alpha}$ y las subunidades α relacionadas activan la fosfolipasa C (PLC). La PLC hidroliza el fosfatidilinositol-1,4,5-trifosfato para generar diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3). Después, el DAG activa la proteína quinasa C (PKC), y el IP_3 activa un receptor en las vesículas microsómicas que dirigen el movimiento de calcio (CA_i) de las vesículas microsómicas al citosol.

Receptores de hormona paratiroidea y de proteína relacionada con la hormona paratiroidea

Se ha detectado ADN codificador del receptor PTH/PTHrP en tejidos de muchas especies, como la rata, la zarigüeya, el ser humano, el cerdo, *Xenopus* (sapo) y el pez cebra,⁸⁹ e incluso de algunos insectos.⁹⁰ La secuencia predeterminada de aminoácidos del receptor y el mapeo directo de epítomos insertados indican que el receptor cruza la membrana plasmática siete veces, pero la secuencia no es muy parecida a las secuencias de la mayoría de los receptores ligados a proteína G conocidos. Este receptor es un miembro de una subfamilia distinta de receptores muy relacionados denominada familia B. La mayoría de estos receptores se unen a péptidos de 30 a 40 aminoácidos de longitud. Entre los miembros conocidos están los receptores de la familia de los péptidos secretina (secretina, péptido intestinal vasoactivo [VIP], glucagón, péptido similar al glucagón, hormona liberadora de hormona del crecimiento [GHRH], péptido activador de adenilato ciclasa hipofisaria, péptido inhibidor gástrico), hormona liberadora de corticotropina (CRH), calcitonina y hormonas diuréticas de insectos relacionadas con la CRH. El receptor PTH/PTHrP se parece más a los receptores del grupo secretina. El gen que codifica el receptor PTH/PTHrP tiene una estructura compleja, con 13 intrones que interrumpen la secuencia codificadora.

El receptor PTH/PTHrP es el mediador de muchas de las acciones de la PTH y la PTHrP. El receptor PTH/PTHrP clonado se une con la misma afinidad a fragmentos aminoterminales de PTH y PTHrP. La expresión del receptor es alta en el riñón y en los osteoblastos del hueso, pero también está presente en otros tejidos, como el músculo liso, el encéfalo y diversos tejidos fetales, que se cree que son más tejidos de actuación para la PTHrP que para la PTH. Cuando se elimina el receptor PTH/PTHrP de ratones, los ratones mutantes resultantes muestran alteraciones tanto en la homeostasis del calcio como en los efectos locales de la PTHrP sobre las placas de crecimiento óseas, por ejemplo.⁹¹ Las mutaciones del receptor de los seres humanos también son compatibles con esta hipótesis (v. más adelante). No obstante, el diagrama de la acción de la PTH mostrado en la **figura 29.10** debe considerarse una descripción simplificada. Es poco probable que todas las acciones de la PTH puedan explicarse mediante interacciones con



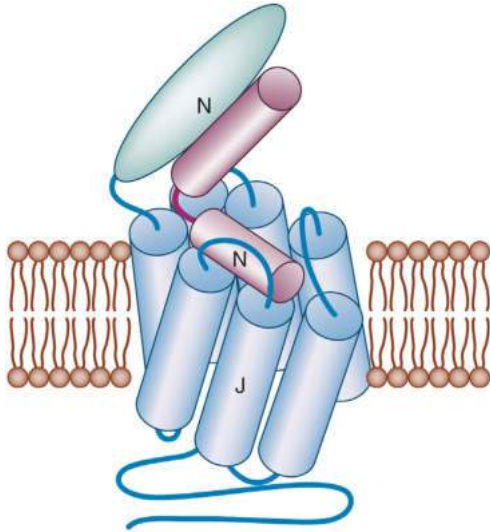
• **Figura 29.11** Sistema de ligandos y receptores (R) de la hormona paratiroidea (PTH). La PTH y la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) son muy parecidas en la región aminoterminale; el péptido tuberoinfundibular de 39 residuos (TIP 39) tiene una relación más distante. Aunque solo se han clonado los receptores de PTH/PTHrP y PTH2, las acciones biológicas indican que hay receptores específicos para la porción carboxiterminal de la PTH, así como receptores diferentes para la región central de la PTHrP y para una región más distal de la PTHrP. La PTHrP está presente también en los núcleos, donde puede tener una acción directa.

el receptor PTH/PTHrP clonado: algunos fragmentos de PTH que no se unen al receptor pueden tener actividad biológica.⁹² Además, la región carboxiterminal de la PTH (1-84) se une a una proteína de superficie celular distinta del receptor PTH/PTHrP.

Se ha clonado un segundo receptor PTH, que puede activarse mediante PTH pero no por PTHrP, denominado receptor PTH2 (PTH2R). Este receptor se expresa en muchos tejidos, como el encéfalo, el músculo liso y el endotelio vascular, en células endocrinas del tubo digestivo y en el espermatozoide. Sin embargo, no se expresa en los osteoblastos ni en los túbulos renales. Aunque la PTH activa con intensidad el PTH2R en el ser humano, en las ratas y en otras especies, lo activa poco. Además, se ha identificado un ligando novedoso denominado TIP39 (péptido tuberoinfundibular de 39 residuos) y se ha observado que es un activador potente de PTH2R. TIP39 se parece poco a PTH y a PTHrP y es probable que sea un activador de PTH2 con importancia fisiológica. Se desconoce el papel funcional de PTH2R, pero puede participar en muchas acciones de TIP39 en el encéfalo y en los testículos; estudios en ratones con genes desactivados implican a TIP39 en la regulación de las respuestas al estrés⁹³ y en el desarrollo de las células germinales.⁹⁴ Los dos PTHR clonados, así como distintos receptores para fragmentos de PTHrP (v. más adelante), forman parte probablemente de una red compleja de ligandos y receptores (**fig. 29.11**).

Implicaciones funcionales de la estructura de la hormona paratiroidea

Dos avances importantes han permitido ordenar los conceptos relativos a la manera en que la PTH activa el receptor PTH/PTHrP. En primer lugar, ya está claro que todos los receptores acoplados a proteínas G presentan una flexibilidad estructural que les permite interactuar con sus ligandos utilizando múltiples conformaciones.⁹⁵ Esta multiplicidad de conformaciones les permite unirse a ligandos muy parecidos entre sí de maneras diferentes, y generar así señales con distintas consecuencias. En segundo lugar, ya se dispone de las estructuras de varios receptores de la familia B en presencia de agonistas, antagonistas y proteínas G, y que han sido descifradas mediante técnicas de alta resolución. Estas estructuras son compatibles con gran parte de los trabajos previos sobre su funcionalidad y han sentado las bases racionales de muchas observaciones.⁹⁶ Todos poseen en su extremo amino un gran dominio extracelular que se une a los extremos carboxílicos de sus respectivos ligandos. La estructura cristalina de este dominio extracelular del receptor PTH/PTHrP se une de esta manera a regiones del extremo



• **Figura 29.12** Unión del péptido PTH (1-34) de la hormona paratiroidea (PTH) al receptor de PTH/proteína relacionada con la PTH (PTHrP). El dominio aminoterminal (N) extracelular del receptor (en verde) se une rápidamente a la porción carboxiterminal del ligando. El dominio J del receptor, que contiene dominios transmembrana y bucles asociados, se une al dominio aminoterminal del ligando (cilindro rosa marcado con N). Esta unión es más lenta y puede precisar cambios conformacionales tanto en el ligando como en el receptor. Estos cambios conformacionales producen a continuación activación de la proteína G, internalización del receptor y otras acciones. (Por cortesía de Tom Gardella.)

carboxílico de la PTH (1-34) o de la PTHrP (1-36).^{97,98} Las estructuras de los receptores de la familia B que han sido descifradas ponen de manifiesto que la unión de la región del extremo carboxílico de los ligandos sitúa a la región del extremo amino de estos mismos ligandos en una posición adecuada para que puedan interactuar con la región del receptor consistente en siete dominios transmembrana y sus correspondientes bucles extracelulares (fig. 29.12). El extremo amino del ligando modifica así la conformación del sexto dominio transmembrana y permite la interacción entre el receptor y las proteínas G que han de ser activadas. Los fragmentos aminoterminales de la PTH tan cortos como la PTH (1-34) tienen al menos la misma potencia que la PTH (1-84) intacta.⁸⁹ Los primeros residuos de PTH son especialmente importantes para desencadenar un cambio conformacional en el receptor que activa G_s y la adenilato ciclasa. Las secuencias responsables de la activación transmembrana de G_s componen la mayoría de los 13 primeros residuos de la PTH; estos son los residuos muy conservados entre la PTH y la PTHrP. A concentraciones altas, la PTH (1-14) puede activar por sí misma el receptor PTH/PTHrP. Este dominio de activación interactúa con los dominios transmembrana del receptor y los de los bucles extracelulares. Cuando los nueve primeros residuos de la PTH forman un enlace covalente con los dominios transmembrana del receptor y los bucles extracelulares del receptor, pueden activar el receptor. Un análogo de PTH (1-14) también puede activar G_q , que a su vez activa la PLC.⁹⁹ Estos datos, más la observación de que un análogo de PTH modificado en la posición 1 pierde selectivamente su capacidad para activar la PLC,¹⁰⁰ demuestran que la región aminoterminal de la PTH es esencial para activar G_s y G_q . Las regiones más distales de la PTH (1-34) pueden activar la proteína cinasa C y pueden aumentar la concentración intracelular de calcio mediante mecanismos que todavía no se han aclarado por completo.

Activación de segundos mensajeros

No se sabe con precisión cómo la unión de la PTH a los dominios extracelulares del receptor PTH/PTHrP conduce a la activación de proteínas G. Las estructuras cristalinas de las porciones trans-

membrana de otros receptores de la familia B se parecen a las de los receptores de la familia A (de rodopsina), que han sido estudiados más extensamente, pero difieren en que el bolsillo potencial de unión a ligandos péptidos es mayor, formando una V en visión lateral, con dominios transmembrana (TMD) 1, 6 y 7 formando una rama de la V y TMD 2 a 5 formando la otra rama. Esta estructura propuesta, con TMD 1 adyacente a TMD 6 y 7 es coherente con la conducta de ciertos receptores PTH/PTHrP mutantes.^{101,102} Supuestamente, la unión de PTH a varias regiones diferentes del receptor cambia las relaciones de los dominios transmembrana,¹⁰³ de manera que se altera la interacción de los tres bucles intracelulares y de la cola carboxiterminal del receptor con proteínas G.

Los receptores con ciertas mutaciones puntuales en el segundo, sexto y séptimo dominio transmembrana pueden activar G_s incluso sin estimulación hormonal. Estos receptores mutantes se descubrieron analizando los receptores PTH/PTHrP en pacientes con condrodisplasia metafisaria de Jansen.¹⁰⁴ Los pacientes con esta enfermedad tienen signos de hiperactividad paratiroidea (hipercalcemia, hipofosfatemia y concentraciones altas de $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ y AMPc urinario) y una concentración baja de PTH y PTHrP. Estos pacientes presentan anomalías del crecimiento, que probablemente reflejan los efectos de tipo PTHrP inadecuadamente energéticos sobre el cartílago en crecimiento. Las mutaciones, todas cerca del fondo de la estructura predefinida en forma de V de los dominios transmembrana,¹⁰⁵ deben cambiar la conformación de la porción intracelular del receptor de un modo parecido al efecto de la unión de la PTH al receptor normal. La observación de que la activación inapropiada del receptor PTH/PTHrP en la condrodisplasia de Jansen causa todas las anomalías metabólicas observadas en el hiperparatiroidismo primario es una de las piezas más persuasivas de las pruebas que indican que el receptor PTH/PTHrP clonado interviene, de hecho, en las acciones de la PTH en el hueso y en el riñón en el ser humano *in vivo*.

Tanto la PTH como la PTHrP se pueden unir al receptor PTH/PTHrP de la superficie de las células diana, dando lugar a su activación. Sin embargo, a partir de ese momento, los destinos de los diferentes complejos ligando-receptor son completamente distintos.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ La PTH, pero no así la PTHrP, es internalizada en forma de vesículas, junto con el receptor PTH/PTHrP, la β -arrestina, la $G\alpha_s$ y la adenilato ciclasa. Cabe destacar que, una vez en el seno de estas vesículas, la PTH puede transmitir señales durante más tiempo que la PTHrP, que pierde su capacidad de señalización al ser internalizada. Algunos análogos de la PTH pueden seguir transmitiendo señales durante horas en virtud de su estabilización y señalización intracelular. La fuerza y la resistencia a los ácidos de la unión entre la PTH y sus receptores es probablemente la razón que explica las diferentes propiedades de la PTH y la PTHrP, pero estas diferencias y sus implicaciones funcionales son, en la actualidad, objeto de intensa investigación.

Segundos mensajeros y efectos distales de la hormona paratiroidea

La activación de varias proteínas G por la PTH plantea preguntas sobre los papeles individuales de cada segundo mensajero y sus posibles interacciones. La importancia del AMPc como mediador de las acciones fisiológicas de la PTH se ha demostrado en estudios *in vivo*⁸⁸ e *in vitro*.¹⁰⁹ Además, los pacientes con pseudohipoparatiroidismo de tipo I, en los que no aumenta la concentración urinaria de AMPc en respuesta a la PTH, tienen una resistencia renal evidente a la PTH (v. más adelante).

La activación de la PLC, con activación concomitante de proteína cinasa C y síntesis de IP_3 , puede contribuir también a las acciones fisiológicas de la PTH, como inhibición del cotransporte sodio-fosfato¹¹⁰ y estimulación de $25(\text{OH})\text{D}$ 1α -hidroxilasa.¹¹¹ Los ratones con receptores PTH/PTHrP mutantes que no pueden activar la PLC tienen un retraso leve del desarrollo óseo,¹¹² anomalías en los cartílagos de crecimiento cuando la proteína G_s está también defectuosa en los cartílagos de crecimiento,¹¹³ y se producen anomalías del manejo

renal de fosfato cuando siguen una dieta pobre en calcio.¹¹⁴ Cuando se administran péptidos PTH a estos ratones mutantes, su respuesta de fosfato es normal al principio, pero si se prolonga la administración se produce un defecto en el manejo del fosfato.⁶³ Cuando se administra una dosis alta de PTH a estos mismos ratones, presentan también un defecto en la generación de la acumulación previsible de células estromales en la médula ósea (osteítis fibrosa) que presentan los ratones sanos después de la administración prolongada de PTH.¹¹⁵ Por tanto, las acciones óseas y renales de la PTH que precisan activación de la PLC se ven con más claridad con una concentración alta de PTH mantenida cierto tiempo.

La estimulación de una u otra proteína G por el receptor PTH/PTHrP puede variar en diferentes tipos de células e incluso en regiones distintas de la misma célula.¹¹⁰ En algunas circunstancias, esta elección puede estar influida por las interacciones del receptor PTH/PTHrP con proteínas estructurales intracelulares, como NHERF1 y NHERF2 (factor regulador del intercambiador Na⁺/H⁺). La unión del receptor PTH/PTHrP a NHERF está dirigida por los cuatro últimos aminoácidos en la secuencia del receptor. Esta unión, especialmente prominente en la superficie apical de las células tubulares proximales renales, por ejemplo, puede cambiar la proteína G activada por el receptor PTH/PTHrP de predominantemente G_s a predominantemente G_i.¹¹⁶

Respuesta de las células de actuación a la hormona paratiroidea

Las respuestas fisiológicas a la PTH dependen no solo de la concentración sanguínea de PTH, sino también de la reactividad de las células de actuación a la PTH. Esta reactividad puede modificarse mediante exposición previa a la PTH o mediante exposición a otras hormonas y factores paracrin. La reactividad puede modificarse mediante alteraciones casi en cualquier paso de la respuesta celular a la PTH.

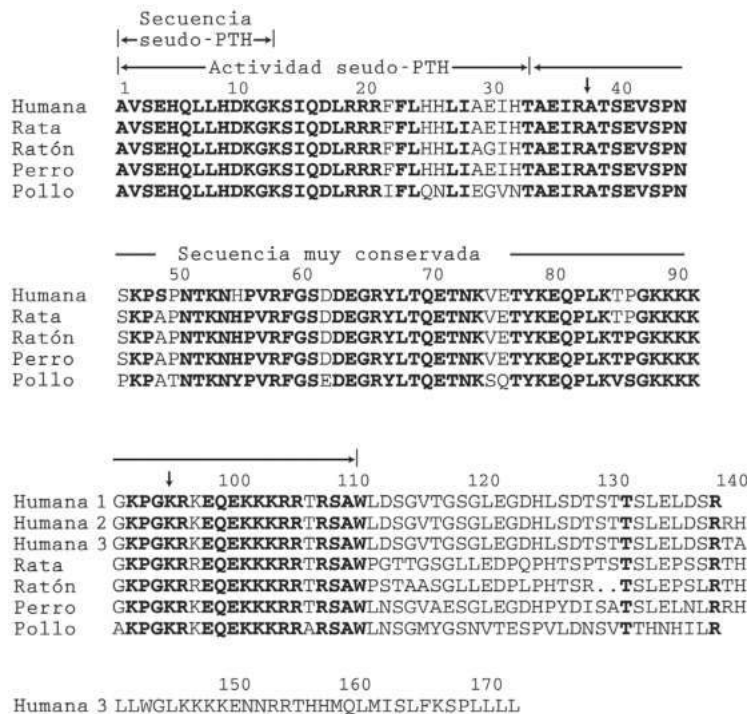
Los reguladores principales de la expresión del gen del receptor PTH/PTHrP son PTH y 1,25(OH)₂D₃, que pueden disminuir el ARNm del receptor PTH/PTHrP en ciertas células de actuación. En algunas circunstancias, la PTH baja la cantidad de receptor inmuno-reactivo y funcional en la superficie celular sin modificar las concentraciones de ARNm de PTH/PTHrP. Este descenso refleja internalización inducida por ligando y degradación de los receptores. La internalización del receptor se estimula mediante unión a PTH, que provoca fosforilación de serinas específicas presentes en la cola citoplásmica del receptor e internalización subsiguiente dirigida por la unión de la β-arrestina al receptor.^{117,118}

Proteína relacionada con la hormona paratiroidea

La PTHrP se descubrió porque la secreción de PTHrP por una amplia variedad de tumores contribuye a la hipercalcemia humoral del cáncer. Por esta razón, los estudios iniciales sobre la PTHrP en el ser humano y en animales destacaron la similitud en la estructura y en las propiedades entre esta molécula y la PTH. Sin embargo, estudios posteriores mostraron pronto que la PTHrP, a diferencia de la PTH, se forma en una amplia variedad de tejidos, en los que actúa localmente de manera que puede tener poca importancia para la regulación del calcio sanguíneo.

Estructura del gen y de la proteína

Se han identificado las secuencias de la PTHrP en varias especies, desde los peces al ser humano^{119,120} (fig. 29.13). En el ser humano, el



• **Figura 29.13** Secuencias de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) de cinco especies. Los residuos conservados por completo están en *negrita*; obsérvese el alto grado de conservación del residuo 111. Las flechas indican los puntos de escisión interna después de los residuos 37 y 95, lo que da lugar a la formación de PTHrP (38-94) amida y PTHrP (38-95). No se muestra otro punto de escisión que origina PTHrP (38-101) y probablemente PTHrP (107-139).¹²⁰ Las tres secuencias humanas representan proteínas sintetizadas por ARN mensajeros empalmados alternativamente y difieren solo después del residuo 139. Los aminoácidos están indicados con el código de una letra (v. fig. 29.3).

corte y empalme alternativo de ARN forma transcritos que codifican tres proteínas diferentes de 139, 141 y 173 residuos que difieren solo a partir del residuo 139.

La inspección de estas secuencias indica que la PTHrP tiene varios dominios funcionalmente diferentes. Ocho o nueve de los 13 primeros residuos de la PTHrP son idénticos a los de las secuencias conocidas de la PTH de mamíferos. Estas secuencias constituyen el conocido dominio de «activación» de la PTH, que interacciona con la región del dominio transmembrana del receptor (v. anteriormente), y son esenciales para que la PTHrP pueda activar los receptores PTH/PTHrP.

Las secuencias también están muy conservadas en la PTHrP (14-34). Aunque estas secuencias se parecen poco a la región correspondiente de la PTH, pueden desplazar la PTH del receptor PTH/PTHrP y, en la estructura cristalina del dominio aminoterminal del receptor PTH/PTHrP, se unen a puntos de contacto superpuestos pero diferentes.⁹⁸

La porción restante de la molécula PTHrP no se parece a las secuencias correspondientes en la PTH. No obstante, los residuos 35 a 111 de la PTHrP están sorprendentemente bien conservados, con tan solo nueve residuos diferentes entre las secuencias de mamíferos y de las de pollos. Esta conservación de la secuencia es bastante más pronunciada que la observada en la porción carboxiterminal de la PTH, lo que hace pensar que esta región de la PTHrP tiene funciones importantes y específicas. Esta región contiene también una señal de localización nuclear que se ha demostrado que es funcional en cultivos celulares.¹²¹ Después del residuo 111, las secuencias de PTHrP varían mucho de especie a especie.

Hay varios puntos intercalados en las secuencias PTHrP que contienen uno o varios residuos básicos que pueden actuar como puntos de escisión postraduccional (v. fig. 29.13). Un análisis extenso de los fragmentos de PTHrP en tumores, líneas celulares y células transfectadas ha mostrado que varios de estos puntos son, en realidad, señales de escisión funcional. La PTHrP se escinde después de la arginina en el residuo 37; esta escisión, seguida de escisión por carboxipeptidasas, genera un fragmento PTHrP (1-36) pseudo-PTH además de fragmentos PTHrP (38-94) amida, PTHrP (38-95) y PTHrP (38-101).¹²² También se han detectado más fragmentos carboxiterminales de PTHrP en las células. Algunos fragmentos como PTHrP (107-139) y PTHrP (107-111) pueden poner en marcha cascadas cinasa intracelulares y alterar la masa ósea *in vivo*,¹²³ aunque aún no se han determinado los papeles fisiológicos de ninguno de los fragmentos carboxiterminales de la PTHrP.

En la sangre de pacientes con hipercalcemia humoral del cáncer se han encontrado varias especies inmunorreactivas de PTHrP que pueden corresponder a los fragmentos de PTHrP en las células y en medios de cultivo tisulares y celulares, pero la identificación de estas especies inmunorreactivas diferentes es incompleta (v. más adelante). Es posible que la PTHrP de longitud completa no circule, porque una columna de inmunofinidad aminoterminal específica no logró determinar la inmunoreactividad carboxiterminal del suero de pacientes con hipercalcemia paraneoplásica.¹²⁴

Funciones de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea

Las primeras acciones identificadas de la PTHrP fueron acciones pseudo-PTH asociadas a la hipercalcemia humoral del cáncer. En esta entidad patológica, la PTHrP actúa como hormona; el tumor la secreta al torrente sanguíneo y después actúa en el hueso y en el riñón para subir la concentración de calcio (v. más adelante).¹²⁵ Se desconoce si la PTHrP circula en una concentración suficientemente alta en adultos sanos para contribuir a la homeostasis normal del calcio. En presencia de metástasis óseas por cáncer de mama, la PTHrP producida localmente puede subir el nivel de calcio sérico sin hacerlo necesariamente con la concentración sanguínea de PTHrP. La expresión de la PTHrP

por los tumores contribuye también a la caquexia observada en pacientes con cáncer y estimula la «coloración marrón» de los adipocitos en modelos de tumor.¹²⁶

La PTHrP actúa como hormona calciótropa durante la vida fetal y en la lactancia. Los fetos de ratones sin gen PTHrP transportan calcio 45 (⁴⁵Ca) de manera ineficiente a través de la placenta. Esta acción de la PTHrP necesita solo la región central de la PTHrP e interviene probablemente en ello un receptor distinto del receptor PTH/PTHrP. Las porciones aminoterminal de PTHrP y PTH pueden ser capaces también de aumentar el transporte placentario de calcio, porque la PTH (1-84) puede incrementar también el transporte placentario de calcio en ratones sin el gen PTH.¹²⁷

El segundo período de las acciones humorales de la PTHrP es la lactancia. En ratones, la secreción de PTHrP por la mama al torrente sanguíneo aumenta la resorción ósea.¹²⁸ A continuación, el calcio activa el CaSR en el tejido mamario, aumenta el movimiento del calcio hacia la leche y disminuye la expresión de PTHrP en la mama.¹²⁹ Por tanto, la PTHrP contribuye probablemente a la notable pérdida ósea, en gran medida reversible, durante la lactancia en el ser humano, que solo se modifica mínimamente por el aporte complementario de calcio.¹³⁰ Las pérdidas óseas se deben tanto a un incremento de la resorción ósea mediada por osteoclastos como a la actividad de los osteocitos que reabsorben la matriz que los rodea y que han de ser activados previamente mediante el receptor PTH/PTHrP (osteólisis osteocítica).⁸⁷ Una exageración de este papel de la PTHrP durante la lactancia puede explicar la presencia infrecuente de hipercalcemia y de concentración alta de PTHrP en embarazadas y mujeres lactantes.¹³¹ También se secreta una cantidad elevada de PTHrP en la leche humana, aunque se desconoce su papel.

La mayoría de las acciones de la PTHrP son paracrinas o autocrinas probablemente.¹³² La PTHrP se sintetiza en un momento u otro de la vida fetal en casi todos los tejidos. Su papel en el desarrollo del hueso fetal queda demostrado por las anomalías llamativas observadas en ratones modificados genéticamente sin el gen PTHrP. Estas anomalías indican que la PTHrP mantiene normalmente los condrocitos proliferando en columnas ordenadas, retrasando así la diferenciación de los condrocitos.¹³³ La PTHrP bloquea las acciones de los factores de transcripción Mef2 y Runx2 para activar la diferenciación del condrocito mediante conducción al núcleo de desacetilasas de histona de clase IIa.¹³⁴ El papel de la PTHrP en otros muchos tejidos fetales puede implicar del mismo modo regulación de la proliferación y de la diferenciación. La expresión generalizada de PTHrP en la vida fetal subyace probablemente en la expresión de PTHrP en una amplia variedad de cánceres. Como ocurre con frecuencia en el cáncer, la expresión de PTHrP representa el reinicio de un patrón fetal de expresión génica.

Muchos tejidos adultos sintetizan PTHrP. En tejidos como la piel, el pelo y la mama, es probable que la PTHrP regule la proliferación y la diferenciación celular. También se sintetiza PTHrP en respuesta al estiramiento en el músculo liso de los vasos sanguíneos y del tubo digestivo, útero y vejiga urinaria y actúa de manera autocrina para relajar el músculo liso.¹³⁵ La PTHrP se expresa ampliamente también en las neuronas del sistema nervioso central; se desconoce su función en el encéfalo, pero puede proteger las neuronas de la excitotoxicidad mediante disminución del flujo a través de los canales de calcio dependientes de voltaje; un mecanismo análogo puede explicar el papel de la PTHrP en la relajación del músculo liso.

En muchas acciones de la PTHrP interviene el receptor PTH/PTHrP. En otras, como la activación del transporte placentario de calcio, interviene en parte un receptor distinto probablemente, y en otras acciones en las células óseas participa probablemente otro receptor sensible a porciones más distales de la PTHrP. Van en aumento los indicios que señalan que algunas acciones de la PTHrP implican acciones nucleares directas de la PTHrP.¹³⁶ Por tanto, es probable que tanto la PTH como la PTHrP utilicen varios mecanismos para estimular las células (v. fig. 29.11).

Péptido	Especies	Secuencia	
CT	Humana	CGNLST C MLGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP	-NH ₂
	Salmón 1	CS--- C V--KLS-ELH-LQTY-R-NT-SGT-	-NH ₂
	Salmón 2	CS--- C V--KLS-DLH-LQTF-R-NT-AGV-	-NH ₂
	Salmón 3	CS--- C M--KLS-DLH-LQTF-R-NT-AGV-	-NH ₂
CGRP	Humana α	ACDTAT C VTHRLAGLLSRSGGVVKNFVPTNVGSKAF	-NH ₂
	Humana β	- C N--- C -----S-----	-NH ₂
	Salmón	- C N--- C -----DF-N-----GNS-----	-NH ₂
Amilina	Humana	ACDTAT C VTHRLAGLLSRSGGVVKNFVPTNVGSKAF	-NH ₂
DM		YRQSMN F QGLRS F GC R FG T CTVQ K LAHQI Y Q F TDKDKDN V APRSKI S PQ G Y	-NH ₂
IMD	Humana	TQAQLLRV G CVL G T C QVQNL S HR L WQ L MG P AG R Q S AP V DP S SP H SY G	-NH ₂
CRSP-1	Porcina	SCNTAT C M T HR L V G LLSRSGSMVRSNLLPTKMGFKV F G	-NH ₂
CRSP-2	Porcina	- C --- S C V -- K M T - W ----- V A K N- F M-- N V D S- I L	-NH ₂
CRSP-3	Porcina	- C --- I C V -- K M A - W ----- V - K N- F M- I N-- S - V L	-NH ₂

• **Figura 29.14** Secuencias de aminoácidos de calcitonina (CT), péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), amilina, adrenomedulina (ADM), intermedina (IMD) y proteínas estimulantes del receptor de calcio (CRSP) de especies seleccionadas. Las *C en negrita* representan los residuos cisteína que forman los enlaces disulfuro fundamentales para la estructura secundaria de estos péptidos. Los otros residuos conservados se indican con una *línea discontinua* (v. fig. 29.3 para el código de una letra de los aminoácidos).

Calcitonina

La calcitonina tiene un papel importante en la regulación del calcio sanguíneo en los peces y un papel apreciable en los roedores; sin embargo, persisten las dudas sobre la importancia de la calcitonina en la homeostasis humana del calcio.

La existencia de una segunda hormona reguladora del calcio, además de la PTH, se demostró por primera vez durante estudios de perfusión de las glándulas tiroidea/paratiroides de perros.¹³⁷ Una perfusión rica en calcio provocó un descenso rápido del calcio plasmático, incluso más rápida que después de la paratiroidectomía. Esto hizo pensar que el calcio había estimulado la secreción de una hormona que bajó el calcio sanguíneo. Después se demostró que esta hormona desconocida, denominada *calcitonina* por su papel regulador del «tono» o concentración de calcio, estaba elaborada por la glándula tiroidea, no por las glándulas paratiroides. La calcitonina está presente en las células no foliculares de la tiroides, denominadas células C, que proceden de la cresta neural.¹³⁸ En los peces, la localización de las células C en órganos separados condujo a la identificación rápida de la calcitonina en estos cuerpos ultimobranciales en el cazón, el salmón y otras especies. La identificación del origen glandular de la calcitonina permitió aislar cantidades suficientes de calcitonina para el análisis de la secuencia¹³⁹ y estudios de su estructura y función biológica.

Síntesis y secreción

La calcitonina es un polipéptido de 32 aminoácidos con un enlace disulfuro intracatenario formado por las cisteínas en las posiciones 1 y 7 (fig. 29.14). Estos dos residuos cisteína, junto con la amida de prolina carboxiterminal y otros seis residuos, son los únicos aminoácidos conservados en las calcitoninas de distintas especies. El enlace disulfuro y los residuos amida prolina son importantes para la función de la molécula, aunque se han obtenido análogos biológicamente activos sin enlaces disulfuro. Es interesante destacar que la calcitonina de pez es más potente en los mamíferos que la hormona mamífera. El péptido maduro procede de la zona central del precursor de 136 aminoácidos. El gen de la calcitonina humana, localizado en el brazo corto del cromosoma 11, contiene 6 exones, que se empalman alternativamente de manera específica de tejido para formar ARNm que

codifica la calcitonina o el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) (v. fig. 29.14). El ARNm que codifica la calcitonina se obtiene empalmado juntos los cuatro primeros exones¹⁴⁰ y representa más de 95% de los transcritos maduros en las células C tiroideas. El corte y empalme de los tres primeros exones a los exones 5 y 6 forma un ARNm que codifica un péptido α CGRP de 37 aminoácidos. El ARNm que codifica α CGRP se expresa en varios tejidos y es el único transcrito maduro del gen de calcitonina detectado en el tejido neural. Un segundo gen CGRP codifica β CGRP estrechamente relacionado. En el ser humano, la secuencia predeterminada del péptido maduro difiere de α CGRP solo en tres aminoácidos (v. fig. 29.14). El gen β CGRP está presente también en el cromosoma 11; su distribución tisular es la misma que la de α CGRP.

La síntesis y la secreción de calcitonina están muy reguladas. Los estudios en un modelo porcino han puesto de relieve una relación lineal entre la secreción de calcitonina y la concentración de calcio en el medio.¹⁴¹ Los estudios en cultivos celulares con ionóforos de calcio y bloqueantes de los canales de calcio demuestran que la concentración de ion calcio en el interior de la célula C determina su tasa de secreción.¹⁴² El CaSR clonado de células paratiroides también se expresa en las células C y contribuye a la regulación de la secreción de calcitonina.¹⁴³ Otros secretagogos de calcitonina son glucocorticoides, CGRP, glucagón, enteroglucagón, gastrina, pentagastrina, pancreocimina y β -adrenérgicos.¹⁴⁴ El papel fisiológico de las hormonas digestivas en la regulación de la calcitonina es dudoso; sin embargo, se ha señalado que intervienen en la regulación de la hipercalcemia posprandial. La somatostatina, secretada también por las células C tiroideas, inhibe la secreción de calcitonina. Estudios *in vivo*¹⁴⁵ e *in vitro*¹⁴⁶ han demostrado que la 1,25(OH)₂D₃ disminuye la concentración de ARNm de calcitonina mediante un mecanismo transcripcional.

La calcitonina, administrada durante poco tiempo, disminuye la reabsorción tubular de calcio¹⁴⁷ y reduce la resorción ósea mediada por osteoclasto mediante una acción directa en los osteoclastos.¹⁴⁸ En roedores la calcitonina interviene en la regulación de la hipercalcemia posprandial¹⁴⁹ y en la respuesta ósea a la lactancia.¹⁵⁰ Los estudios en ratones con desactivación genética de la calcitonina muestran un aumento al doble de la tasa de formación ósea en ausencia de la hormona, acompañada de resistencia a la pérdida ósea inducida por ovariectomía.¹⁵¹ En ratones con delección heterocigótica¹⁵² u homocigótica del receptor de calcitonina, se observa también un incremento de la

formación de hueso.¹⁵³ Se cree que este incremento de la formación de hueso se debe a la ausencia de la inhibición mediada por la calcitonina de la secreción de esfingosina-1-fosfato, que induce la formación de hueso.¹⁵³

Sin embargo, sigue sin aclararse el papel fisiológico de la calcitonina en el ser humano. El efecto de la calcitonina en la densidad ósea se estudió en pacientes con hipercalcitoninemia prolongada secundaria a carcinoma medular tiroideo (CMT) y en pacientes con tiroidectomía subtotal sin reserva secretoria de calcitonina.¹⁵⁴ Las concentraciones anómalas de calcitonina no influyen en la densidad ósea de la columna lumbar ni del radio distal. Además, a largo plazo, la administración de una dosis alta de calcitonina exógena no causó anomalías fisiológicas.¹⁵⁵

En muchos efectos de la calcitonina participa un receptor de superficie celular acoplado a proteína G de la familia de receptores PTH/secretina.^{156,157} El ARNm que codifica este receptor está presente en muchos tejidos como el riñón, el encéfalo y osteoclastos. El acoplamiento de este receptor a diferentes proteínas G activa la adenilato ciclasa o la PLC; en algunas circunstancias, esto es dependiente del ciclo celular.¹⁵⁸

Familia de la calcitonina: péptido relacionado con el gen de calcitonina, amilina, adrenomedulina, péptidos estimulantes del receptor de calcitonina e intermedina

Se ha observado que el CGRP, la amilina, la adrenomedulina, el péptido estimulante del receptor de calcitonina 1 (CRSP1) y la intermedina tienen puntos de unión de afinidad alta en las membranas celulares, y estudios de desplazamiento indican que existen varios subtipos de receptores para estos ligandos relacionados. Sin embargo, la clonación de receptores específicos para estos ligandos es difícil porque los receptores funcionales son heterodímeros entre receptores acoplados a proteína G y proteínas transmembrana individuales de la familia RAMP (proteínas modificadoras de la actividad del receptor).^{159,160} La interacción del receptor parecido al receptor de calcitonina, un pariente del receptor de calcitonina, con RAMP1 da lugar a un receptor CGRP, mientras que las interacciones de RAMP2 y RAMP3 con el mismo receptor parecido al receptor de calcitonina generan receptores adrenomedulina. La interacción de RAMP1 con el receptor de calcitonina da lugar a un receptor amilina.¹⁶¹ Se ha demostrado que los receptores CGRP presentan sesgos de señalización dependientes del ligando y de RAMP entre las vías $G\alpha_s$, $G\alpha_i$ y $G\alpha_{q/11}$.¹⁶²

Se cree que el CGRP actúa como neurotransmisor y vasodilatador en vez de como hormona. Esta hipótesis se ve reforzada por el hecho de que inhibición de la señalización de receptores CGRP mediante anticuerpos monoclonales reduce la frecuencia de las migrañas en individuos predispuestos a ellas,^{163,164} y porque se ha observado que los ratones que carecen de α CGRP presentan una presión arterial media elevada.¹⁶⁵ Estudios inmunohistoquímicos de CGRP en el encéfalo y en el sistema nervioso periférico indican que este neuropéptido tiene también un papel importante en las funciones sensitiva y motora integradora.

Se han identificado tres péptidos relacionados estructuralmente en el encéfalo porcino (v. fig. 29.14). Estos péptidos estimulantes del receptor de calcitonina (CRSP) se expresan también en la glándula tiroidea. El CRSP1, homólogo al 60% de α CGRP a nivel aminoácido, se une al receptor de calcitonina, y estimula de manera dependiente de la dosis la producción de AMPc, e inhibe la osteoclastogénesis.¹⁶⁶ En consonancia con esta observación, la administración de CRSP1, igual que la de calcitonina, baja el calcio sérico. No se han identificado los receptores para CRSP2 y CRSP3.¹⁶⁷

La amilina es muy homóloga al CGRP y a la calcitonina (v. fig. 29.14). Aunque se ha observado que la amilina tiene acciones óseas, la presencia de amilina en el páncreas de pacientes con diabetes

mellitus de tipo 2 hace pensar en un papel etiológico de este péptido en este trastorno.¹⁶⁸ En la actualidad están usándose análogos de este péptido en la diabetes mellitus de tipo 2 porque la amilina ralentiza el vaciado gástrico, aumenta la saciedad y atenúa el aumento postprandial de glucagón, y se están investigando para el tratamiento de la obesidad. La administración de amilina inhibe la pérdida ósea asociada a ovariectomía y a diabetes mellitus causada por estreptozotocina en ratas.^{169,170} La ablación dirigida de amilina en ratones disminuye la masa ósea por aumento de la resorción ósea.¹⁵² También se ha comprobado que la amilina reduce el consumo de alimentos e inhibe la secreción ácida gástrica, protegiendo contra la aparición de úlceras en numerosos modelos experimentales.¹⁷¹

La adrenomedulina (v. fig. 29.14) tiene efectos vasodilatadores parecidos a los del CGRP. Además de activar los receptores CGRP, la adrenomedulina se une a receptores específicos en el sistema vascular.¹⁷² Los ratones sin adrenomedulina mueren a la mitad de la gestación.¹⁷³ La haploinsuficiencia de RAMP2, que regula la unión de adrenomedulina al receptor de calcitonina, produce hiperprolactinemia, retraso del desarrollo óseo y descenso de la densidad mineral ósea.¹⁷⁴ A diferencia de otros miembros de la familia, la adrenomedulina no inhibe la formación ni la actividad del osteoclasto.¹⁶⁶ Queda por aclarar el papel fisiológico de la adrenomedulina en el esqueleto.

La intermedina (adrenomedulina 2), el miembro más nuevo de esta familia (v. fig. 29.14), se identificó mediante cribado de homología de las etiquetas de secuencia expresadas. Se expresa principalmente en la hipófisis y en el tubo digestivo. La intermedina puede señalar mediante receptores CGRP y compite con CGRP por la unión al receptor.¹⁷⁵ Sin embargo, a diferencia del CGRP y la adrenomedulina, la intermedina es un agonista no selectivo de los correceptores RAMP.

Calcitonina en la enfermedad humana

Varias neoplasias endocrinas producen calcitonina y, por tanto, puede servir como marcador tumoral. Las concentraciones de calcitonina basal y estimulada por pentagastrina se han usado para identificar y hacer un seguimiento a los pacientes con riesgo o con carcinoma medular de tiroides (v. capítulo 42), aunque los pacientes con hemodiálisis crónica pueden tener una concentración basal y estimulada anómala.¹⁷⁶ También es posible una secreción ectópica de calcitonina por otros tumores, como insulinomas, vipomas y cánceres de pulmón. Los pacientes en estado grave, como los que sufren quemaduras por inhalación,¹⁷⁷ síndrome de shock tóxico¹⁷⁸ o pancreatitis,¹⁷⁹ pueden tener también una concentración elevada de calcitonina.

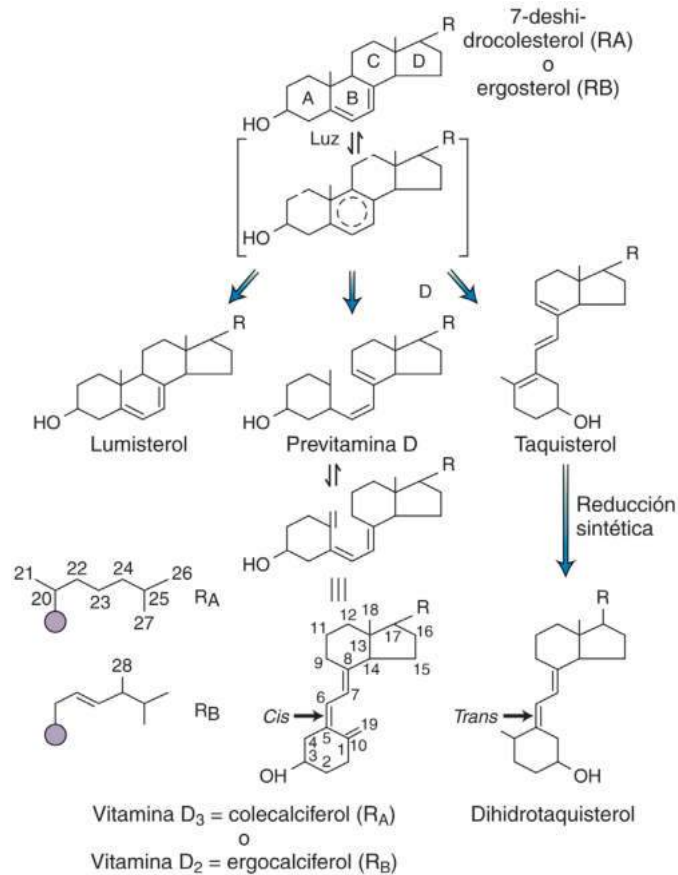
Usos terapéuticos

La observación de que la calcitonina inhibe la resorción ósea osteoclastica ha propiciado su uso terapéutico en varios trastornos asociados a una resorción ósea excesiva, como la osteoporosis y la enfermedad de Paget. También se ha usado la calcitonina por su efecto analgésico en pacientes con fracturas vertebrales por aplastamiento, metástasis osteolíticas o dolor por miembro fantasma.^{180,181} Ya no se recomienda para tratar la osteoporosis por los efectos más beneficiosos de otros fármacos, porque puede aumentar el riesgo de cáncer en pacientes tratados con calcitonina de salmón y porque su eficacia es escasa.¹⁸²

Vitamina D

Metabolismo de la vitamina D

La vitamina D no es una vitamina verdadera, porque no es necesario el aporte complementario nutricional en el ser humano con una exposición solar adecuada. Cuando se expone a la radiación ultravioleta, el



• **Figura 29.15** Precursores de la vitamina D y productos de reacción alternativos. Se muestra el sistema de numeración de los carbonos de la vitamina D y las estructuras diferentes de la vitamina D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalfiferol), así como la estructura del dihidrotaquistero, un producto sintético que no se origina *in vivo*. Obsérvese que el grupo 3-hidroxi del dihidrotaquistero está en configuración pseudo-1-hidroxi. Esto puede explicar la potencia relativamente alta del dihidrotaquistero en trastornos asociados a baja actividad 1 α -hidroxilasa.

precursor cutáneo de la vitamina D, 7-desidrocolesterol, sufre una escisión fotoquímica del enlace de carbono entre los carbonos 9 y 10 del anillo esteroide (fig. 29.15). El producto resultante, previtamina D, es termolábil y durante un período de 48 h sufre una reordenación molecular dependiente de la temperatura que da lugar a la producción de vitamina D. Otra posibilidad es que este producto termolábil puede isomerizarse en dos productos biológicamente inertes: lumisterol y taquistero. Esta fotoisomerización alternativa impide la producción de cantidades excesivas de vitamina D durante una exposición prolongada al sol. El grado de pigmentación cutánea, que aumenta en respuesta a la exposición solar, regula también la conversión de 7-desidrocolesterol en vitamina D mediante el bloqueo de la penetración de los rayos ultravioletas.

La otra fuente de vitamina D es la alimentación. Los ancianos, los internados en centros sanitarios y los que viven en climas fríos obtienen probablemente la mayor parte de su vitamina D de los alimentos. Sin embargo, la disminución de la exposición solar de la población general aumenta la importancia de un consumo alimentario adecuado de vitamina D. La carencia de vitamina D es un trastorno prevalente y se ha comprobado que contribuye de manera notable a la osteopenia y al riesgo de fractura. Las fuentes alimentarias principales de vitamina D son los productos lácteos enriquecidos, aunque la falta de control de este enriquecimiento provoca una variación amplia en la cantidad de vitamina D aportada.¹⁸³ Otras fuentes alimentarias son la

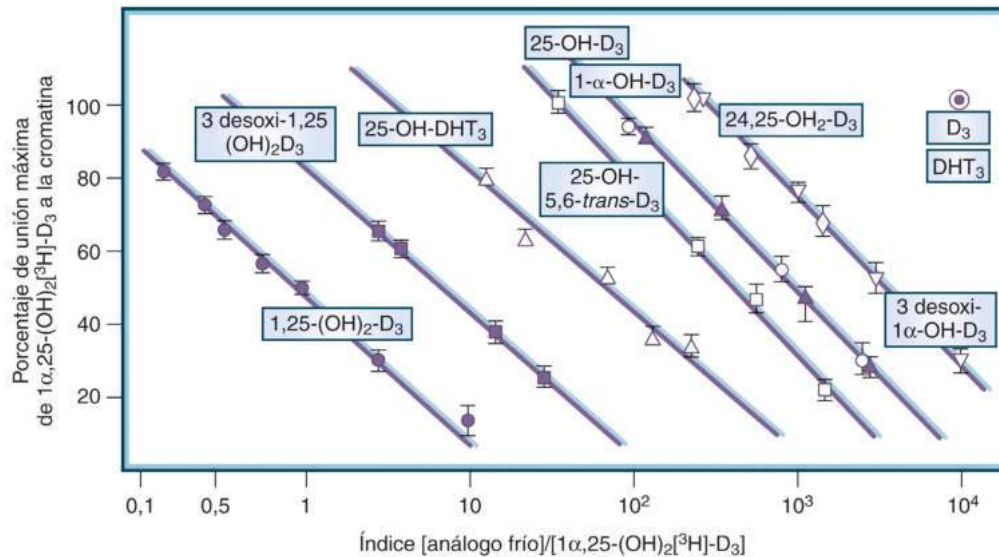
yema de huevo, los aceites de pescado y los cereales enriquecidos. La vitamina D de origen vegetal se encuentra en forma de vitamina D₂, mientras que la de origen animal es vitamina D₃ (v. fig. 29.15). Estas dos formas tienen potencias biológicas equivalentes y se activan con la misma eficiencia por las hidroxilasas en el ser humano. Aunque se ha demostrado que la vitamina D₃ incrementa más eficazmente las concentraciones de 25-hidroxivitamina D,¹⁸⁴ este efecto depende del genotipo y de la concentración de la proteína fijadora de vitamina D (VDBP).¹⁸⁵

La vitamina D se absorbe por los linfáticos y entra en la circulación unida principalmente a la VDBP, aunque una fracción de la vitamina D circula unida a la albúmina. La VDBP humana es una α -globulina de 52 kDa sintetizada en el hígado. La proteína tiene una afinidad alta por 25(OH)D pero también se une a la vitamina D y a 1,25(OH)₂D₃. Alrededor del 88% de la 25(OH)D circula unida a VDBP, 0,03% está libre y el resto circula unida a la albúmina. El 85% de la 1,25(OH)₂D₃ se une a VDBP, el 0,4% circula libre y el resto unida a la albúmina. Los ratones sin la VDBP son más propensos a los efectos secundarios de la 1,25(OH)₂D₃ así como a la carencia alimentaria de vitamina D.¹⁸⁶ Se ha postulado que los polimorfismos de la proteína fijadora de vitamina D son la causa de las diferencias en las concentraciones de vitamina D en determinadas poblaciones, como los afroamericanos o los finlandeses.¹⁸⁷ No obstante, la determinación de las concentraciones de 25(OH)D libre en varias poblaciones diferentes indica que el anticuerpo monoclonal que se utilizó en dicho estudio puede dar lugar a resultados engañosos.¹⁸⁸

Los estudios llevados a cabo en pacientes con carencia de megalina y en ratones con el gen de la megalina inactivado demuestran que la VDBP experimenta filtración glomerular y es reabsorbida a través de una vía dependiente de la megalina en los túbulos renales proximales. Se necesitan más estudios para determinar la importancia de esta vía en el metabolismo de la vitamina D y los tejidos en los que la endocitosis dependiente de megalina tiene un papel importante.

En el hígado, la vitamina D sufre 25-hidroxilación por una enzima parecida al citocromo P450 presente en las mitocondrias y en los microsomas. La semivida de la 25(OH)D es de 2 a 3 semanas, aproximadamente. La 25-hidroxilación de la vitamina D no tiene una regulación estricta; por tanto, las concentraciones sanguíneas de 25(OH)D reflejan la cantidad de vitamina D que entra en la circulación. Si la concentración de VDBP es baja, como en el síndrome nefrótico, también baja la concentración de 25(OH)D circulante. La semivida de la 25(OH)D se acorta cuando aumenta la concentración de su metabolito activo, 1,25(OH)₂D₃.

El último paso en la producción de la hormona activa es la 1 α -hidroxilación renal de 25(OH)D en 1,25(OH)₂D₃. La semivida de esta hormona es de 6 a 8 h, aproximadamente. Igual que la 25-hidroxilasa, la 1 α -hidroxilasa en el túbulo contorneado proximal es una oxidasa de función mixta parecida al citocromo P450, pero a diferencia de la 25-hidroxilasa, la 1 α -hidroxilasa está muy regulada. La PTH y la hipofosfatemia son los inductores principales de esta enzima microsómica, mientras que el calcio, la 1,25(OH)₂D₃ y el FGF23 la bloquean.^{189,190} Análogos de los ratones sin FGF23, los ratones con mutaciones inactivadoras del correceptor FGF23, α -Klotho, una proteína de membrana de tipo I con homología con β -glucosidasas, presentan hipercalcemia como consecuencia de un aumento de la concentración de 1,25(OH)₂D₃. Igual que los ratones con anulación de FGF23, los ratones con anulación Klotho tienen una concentración alta de 1 α -hidroxilasa¹⁹¹ y su fenotipo mejora mediante el deterioro de la acción de 1,25(OH)₂D₃. En estudios en animales *in vitro* se ha observado que otras hormonas como el estrógeno, la calcitonina, la hormona del crecimiento y la prolactina aumentan la actividad 1 α -hidroxilasa; sin embargo, no se ha determinado la importancia clínica de estas observaciones. Se ha observado que el ketoconazol disminuye la concentración de 1,25(OH)₂D₃ de manera dependiente de la dosis, supuestamente mediante interferencia en la actividad 1 α -hidroxilasa.



• **Figura 29.16** Potencia relativa de los análogos de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($1,25$ -dihidroxitamina D_3) en unión competitiva a los receptores de vitamina D en la mucosa intestinal del pollo. Se muestran las pendientes (de izquierda a derecha) de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($1,25$ -dihidroxitamina D_3), 3 desoxi- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (3 desoxi- $1,25$ -dihidroxitamina D_3), 25-OH-DHT_3 (25 -hidroxidihidrotaquisterol), $25\text{-OH-5,6-trans-D}_3$ (25 -hidroxi- $5,6$ -transvitamina D_3), 25-OH-D_3 (25 -hidroxivitamina D_3), $1\alpha\text{-OH-D}_3$ (1α -hidroxivitamina D_3), $24,25\text{-OH}_2\text{-D}_3$ ($24,25$ -dihidroxitamina D_3), 3 desoxi- $1\alpha\text{-OH-D}_3$ (3 desoxi- 1α -hidroxivitamina D_3), D_3 (vitamina D_3); DHT_3 (dihidrotaquisterol). (Tomado de Proscal DA, Okamura WH, Norman AW. Structural requirements for the interaction of $1\alpha,25\text{-(OH)}_2$ -vitamin D_3 with its chick intestinal system. *J Biol Chem.* 1975;250:8382–8388.)

La enzima 1α -hidroxilasa se expresa también en los queratinocitos, en la capa trofoblástica de la placenta y en los granulomas, como los granulomas sarcoides, entre otros muchos tejidos. En el tejido granulomatoso, el gen de la 1α -hidroxilasa expresado es idéntico al expresado en el riñón, pero no está regulado por PTH, fosfato, calcio o metabolitos de la vitamina D en estas células. Sin embargo, la activación de los macrófagos con interferón γ^{192} o con ligandos que activan el heterodímero de receptores de tipo *Toll* 1 y 2,¹⁹³ aumenta la expresión de la 1α -hidroxilasa en los macrófagos, mientras que el tratamiento de la hipercalcemia asociada a la sarcoidosis con glucocorticoides, ketoconazol¹⁹⁴ o cloroquina¹⁹⁵ baja la concentración sérica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. La activación de VDR en macrófagos humanos induce la catelicidina, un péptido antimicrobiano, y aumenta la destrucción de *Mycobacterium tuberculosis* intracelular.¹⁹³ Por tanto, el exceso patológico de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en la sarcoidosis puede representar una exageración de una respuesta paracrina fisiológica de los macrófagos tisulares. Esta acción puede considerarse un modelo de otras muchas acciones de la vitamina D en las que predomina la producción local de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ frente a la de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ circulante.

La $25(\text{OH})\text{D}$ y la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pueden hidroxilarse por la vitamina D 24-hidroxilasa, presente en la mayoría de los tejidos como el riñón, el cartílago y el intestino. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aumenta la actividad 24-hidroxilasa, induciendo así su propio metabolismo. Los metabolitos 24-hidroxilados de la vitamina D, $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$, no tienen papeles biológicos importantes aparte de la inactivación de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Los ratones y los seres humanos con genes no funcionales de la 24-hidroxilasa presentan hipercalcemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis, debido a efectos tóxicos de la vitamina D.^{196,197}

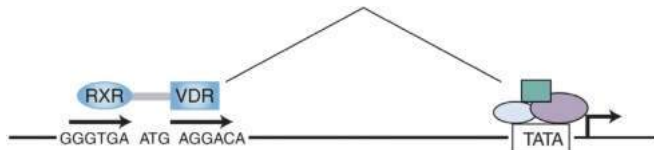
La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se metaboliza también a varios productos inactivos mediante 23- o 26-hidroxilación, y oxidación y escisión de cadena lateral. Esta última escisión de cadena lateral, que da lugar a la formación

de ácido calcitrico, se produce en el hígado y en el intestino, mientras que la inactivación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se produce mediante 24-hidroxilación en una amplia variedad de tejidos de actuación. Además, los metabolitos polares de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se excretan en la bilis. Algunos de estos metabolitos se desconjugan en el intestino y se reabsorben a la circulación enterohepática.

Acciones de la vitamina D

Receptores de vitamina D

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ desempeña sus funciones biológicas mediante la unión a un receptor nuclear, que a continuación regula la transcripción de ADN en ARN. Entre los otros receptores nucleares, el VDR es el más parecido a los receptores de ácido retinoico, triyodotironina y retinoide X (RXR). La afinidad del receptor por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es alrededor de tres órdenes de magnitud mayor que por otros metabolitos de la vitamina D (fig. 29.16). Aunque la $25(\text{OH})\text{D}_3$ es menos potente en un sustrato molar, su concentración sérica es aproximadamente de tres órdenes de magnitud mayor que la de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Sin embargo, su concentración libre es de solo dos órdenes de magnitud mayor que la de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Por tanto, en circunstancias normales, es poco probable que la $25(\text{OH})\text{D}_3$ contribuya de manera importante a la homeostasis del calcio. Dado que la afinidad de la VDBP por la $25(\text{OH})\text{D}_3$ es mayor que por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, en estados de intoxicación por vitamina D (asociada a una concentración alta de $25(\text{OH})\text{D}_3$), la concentración libre de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aumenta porque la $25(\text{OH})\text{D}$ la desplaza de la VDBP. Por tanto, la $25(\text{OH})\text{D}$ puede tener un papel en el síndrome clínico de intoxicación por vitamina D tanto por sus efectos biológicos directos, cuando está presente a concentración tóxica, como por el aumento de la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ libre. En circunstancias normales se cree que la $25(\text{OH})\text{D}$ no tiene ningún papel en la homeostasis de ion mineral; sin embargo, la activación local de



• **Figura 29.17** Activación transcripcional por 1,25-dihidroxitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃). Un heterodímero del receptor X retinoide (RXR) y del receptor de vitamina D (VDR) se une al par de secuencias hexaméricas separadas por tres bases interpuestas (ATG). Las flechas indican que los hexámeros presentes en el gen de la osteocalcina de rata regulado al alza son variantes de una secuencia de consenso, repetida aquí con orientaciones idénticas (repeticiones directas). Tras la unión al ADN, el heterodímero RXR-VDR facilita la formación de un complejo de iniciación de la transcripción que se une al ADN en la secuencia TATA y cerca de esta.

esta prohormona puede contribuir a la función de barrera y a la respuesta inmunitaria del huésped.

El VDR actúa formando un heterodímero con el RXR, uniéndose a elementos ADN, y atrayendo coactivadores de manera dependiente del ligando. Estos coactivadores vinculan el complejo receptor al aparato de transcripción basal, regulando así la transcripción de genes diana. En la mayoría de los casos, los elementos que aumentan la respuesta a la vitamina D contienen repeticiones hexaméricas separadas por tres bases (fig. 29.17).¹⁹⁸ El mecanismo de represión transcripcional por la vitamina D varía. Por ejemplo, los heterodímeros VDR-RXR reprimen los genes de 1 α -hidroxilasa y renina mediante el bloqueo de la función de otros factores de transcripción,^{199,200} y es necesaria la interacción del VDR con el antígeno Ku, actuando como factor de transcripción, para la represión transcripcional del gen hPTHrP.²⁰¹

Se ha observado que los glucocorticoides disminuyen la expresión del gen VDR en líneas celulares de osteosarcoma, mientras que la 1,25(OH)₂D₃ aumenta su expresión en muchos tipos celulares. Sin embargo, en el túbulo contorneado proximal renal, la 1,25(OH)₂D₃ baja la concentración de VDR. Se ha señalado que este descenso disminuye la activación de la 24-hidroxilasa renal por 1,25(OH)₂D₃ y, por tanto, protege la 1,25(OH)₂D₃, recién sintetizada frente a la inactivación local.²⁰²

La 1,25(OH)₂D₃ tiene también algunos efectos biológicos demasiado rápidos para que participe en el mecanismo transcripcional. Estas acciones llamadas no genómicas, como un aumento rápido del calcio intracelular, activación de la fosfolipasa C y apertura de los canales de calcio, se observan en varios tipos celulares a los pocos minutos de la exposición a la 1,25(OH)₂D₃. Otros datos que apoyan la hipótesis de que las acciones no genómicas son independientes del receptor clásico son la identificación de puntos de unión específicos para la 1,25(OH)₂D₃ en la superficie antiluminal de las células intestinales²⁰³ y una discordancia entre la afinidad de los distintos análogos de la vitamina D por el receptor nuclear y su potencia en estas acciones no genómicas. Sin embargo, tanto la acumulación intracelular rápida de GMPc asociada a VDR como el aumento rápido del calcio intracelular en respuesta a la 1,25(OH)₂D₃, dependen de la presencia de un receptor nuclear intacto, porque no se observan estos efectos en células de pacientes o de ratones con mutaciones de VDR.²⁰⁴ No obstante, la unión de la 1,25-dihidroxitamina D a los receptores PDIA3/Erp57 de la superficie celular provoca un rápido aumento de la captación de calcio por parte de los enterocitos, que desaparece mediante la delección de este receptor.²⁰⁵ Todavía no se ha determinado la importancia fisiológica de las acciones no genómicas de los metabolitos de la vitamina D.²⁰⁶

La mayoría de los tejidos expresan VDR y se ha observado que regula la función y la diferenciación celular en muchos tipos celulares. No obstante, el efecto fisiológico más destacado de la vitamina D, actuando a través del VDR, es la regulación del transporte intestinal de calcio. Esto queda reflejado con más claridad en el fenotipo de los pacientes

y de los ratones con VDR mutantes (raquitismo hereditario resistente a la vitamina D):^{35,207} las anomalías considerables de la mineralización ósea pueden corregirse sorteando el defecto en la absorción intestinal de calcio.²⁰⁸⁻²¹⁰

Absorción intestinal de calcio

Con una alimentación normal, el aporte diario de calcio es de 700 a 900 mg. Se absorbe alrededor de 30-35% de este calcio; sin embargo, las pérdidas por secreción intestinal de calcio determinan una absorción neta diaria de 200 mg aproximadamente. Aunque la vitamina D es el determinante hormonal principal de la absorción intestinal de calcio, la biodisponibilidad de iones de mineral en la luz intestinal puede variar por distintos factores locales y componentes de los alimentos. La absorción de calcio y magnesio empeora en la carencia de sales biliares, estados de esteatorrea con ácidos grasos libres no absorbidos y alimentación con mucha fibra o fitato. El ácido gástrico es necesario para la disociación del calcio presente en componentes aniónicos de los alimentos o en preparados farmacológicos de sales de calcio. La administración de sales de calcio con las comidas, sobre todo en pacientes con aclorhidria, varias veces al día o de sales más solubles como el citrato de calcio son medidas frecuentes para aumentar la biodisponibilidad de calcio.

Se cree que el calcio se absorbe por dos vías: una vía transcelular saturable y una vía paracelular insaturable. La vía transcelular depende de la 1,25(OH)₂D₃. Aunque existe controversia sobre la necesidad de vitamina D para la absorción paracelular de calcio, muchos datos indican que esta hormona también potencia esta vía.²¹¹ De manera destacada, la 1,25(OH)₂D₃ aumenta la expresión de claudina 2 y claudina 12, que contribuyen a la absorción intestinal de calcio y se cree que forman canales paracelulares entre células adyacentes.²¹²

El mecanismo más estudiado de absorción intestinal de calcio es la vía transcelular. Se cree que esta vía tiene tres pasos: entrada de calcio en el enterocito (el paso limitante de la tasa), transporte a través de la célula y salida a través de la membrana basolateral.²¹³

Entrada en el enterocito

La 1,25(OH)₂D₃ estimula la síntesis de varias proteínas del borde en cepillo, como la proteína de unión a calcio de la membrana intestinal, la fosfatasa alcalina del borde en cepillo y una Ca²⁺/Mg²⁺-ATPasa de afinidad baja. La actividad de estas proteínas se correlaciona con el transporte activo de calcio; sin embargo, no se ha confirmado una relación causal. En el duodeno, yeyuno, riñón y otros tejidos se expresan dos canales de calcio, TRPV5 y TRPV6, miembros de la subfamilia del receptor vainilloide de potencial transitorio que contiene seis dominios que cruzan la membrana. Se cree que el TRPV6 tiene un papel crucial en la absorción intestinal de calcio, y a 1,25(OH)₂D₃ aumenta su expresión, así como la de TRPV5.²¹⁴ Los estudios en ratones sin TRPV5 demuestran que este canal es responsable principalmente de la reabsorción renal de calcio, porque los ratones sin TRPV5 tienen un aumento, no un descenso, de la absorción intestinal de calcio debido a la concentración elevada de 1,25(OH)₂D₃ circulante.²¹⁵ Al entrar en el enterocito el calcio se une a componentes del complejo del borde en cepillo subyacente a la membrana plasmática. La calmodulina se redistribuye al borde en cepillo en respuesta a la 1,25(OH)₂D₃ y puede tener un papel en este proceso, igual que la calbindina D9k, una proteína de unión a calcio inducible por 1,25(OH)₂D₃.

Transporte transcelular

El efecto mejor estudiado de la vitamina D en el enterocito es la inducción de la síntesis de calbindina D9k, una proteína de unión al calcio intestinal. Esta proteína tiene una estructura mano EF que permite la unión de dos iones calcio por molécula. La afinidad de la calbindina por el calcio es aproximadamente cuatro veces mayor que la de los componentes de unión al calcio del borde en cepillo, por lo

que el calcio se transfiera de manera preferente a la calbindina. La calbindina amortigua la concentración de calcio libre intracelular durante la absorción de calcio. Se asocia a los microtúbulos y puede tener un papel en el transporte de calcio a través del enterocito. No obstante, estudios llevados a cabo en ratones que carecían de TRPV6 y de calbindina D9k conservan un 40% de la capacidad de transporte de calcio mediado por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, lo que indica que es posible que otros genes sensibles a hormonas desempeñen un papel importante o compensatorio.²¹⁶ Algunos orgánulos como las mitocondrias, el aparato de Golgi y el retículo endoplásmico actúan también como depósitos del calcio intracelular.

Salida del enterocito

El transporte de calcio a través de la superficie antiluminal del enterocito, el último proceso implicado en la absorción intestinal de calcio, depende de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. El mecanismo principal de salida de calcio es la bomba de Ca^{2+} dependiente de ATP inducible por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (PMCA1b). La afinidad de la bomba por el calcio es aproximadamente 2,5 veces mayor que la de la calbindina. Con un consumo elevado de calcio puede actuar también en la transferencia de calcio a través de la membrana basolateral un intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ independiente de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Acciones en las glándulas paratiroides

Se ha observado que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regula la transcripción génica y la proliferación celular en las glándulas paratiroides. Esta hormona inhibe también la proliferación de células paratiroides dispersas en cultivo, pero no se ha determinado la contribución relativa del calcio y de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en la regulación de la proliferación de las células paratiroides *in vivo*. Los ratones normocalcémicos sin VDR funcionales tienen una concentración sérica normal de PTH y unas glándulas paratiroides de tamaño normal, lo que demuestra que las acciones genómicas de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no son esenciales para la homeostasis celular paratiroidea.²¹⁰ Sin embargo, se ha observado que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ disminuye la transcripción del gen PTH tanto *in vivo* como *in vitro*. Esta acción se ha aprovechado en el uso de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ para tratar el hiperparatiroidismo secundario asociado a insuficiencia renal crónica (v. explicaciones en «Biosíntesis de la hormona paratiroidea» y «Carencia de vitamina D»).

Acciones en el hueso

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tiene numerosos efectos en el hueso. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es un regulador transcripcional principal de las dos proteínas más abundantes en la matriz ósea: bloquea la síntesis de colágeno de tipo I y estimula la síntesis de osteocalcina. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estimula la diferenciación de los osteoclastos a partir de precursores de células madre monocito-macrófago *in vitro* y aumenta la resorción ósea osteoclástica a dosis altas *in vivo* mediante estimulación de la producción del RANKL (denominado también factor diferenciador osteoclástico) por los osteoblastos.²¹⁷ Es destacable el hecho de que la supresión específica de los receptores de vitamina D en los osteoblastos origina un aumento de la masa ósea asociado a una resorción ósea inadecuada por la baja expresión del RANKL.²¹⁸ De acuerdo con esto, y a pesar de los numerosos efectos de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en la biología ósea *in vitro*, los estudios *in vivo* en ratas con carencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y en ratones sin VDR funcionales^{35,208} indican que las consecuencias óseas principales de la carencia de hormona y de receptor pueden corregirse si se normaliza la homeostasis del ion mineral. Además, se ha comprobado que las infusiones parenterales de calcio curan las lesiones osteomalácicas en niños con VDR mutantes.²⁰⁹ Estas observaciones hacen pensar que el papel principal de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el hueso es crear el microambiente apropiado para la mineralización ósea mediante estimulación de la absorción intestinal de calcio y fosfato.

Otras acciones de la vitamina D

Se han estudiado menos los efectos de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el transporte de fosfato que en el transporte de calcio. Se ha observado que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ impulsa la absorción intestinal de fosfato eficiente por sí misma e induce también la expresión de la hormona fosfatúrica FGF23.⁶⁶

Una de las características clínicas más sorprendentes y menos comprendidas de la carencia profunda de vitamina D es la acentuada miopatía proximal. Mientras que en algunos estudios se ha observado la expresión de VDR en las fibras musculares esqueléticas,²¹⁹ tanto la expresión como las funciones que desempeña este receptor en los músculos siguen siendo motivo de controversia. Pese a todo, el tratamiento *in vitro* con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ incrementa la captura de $25(\text{OH})\text{D}^{219}$ y de aminoácidos por parte de las células musculares y altera el metabolismo de los fosfolípidos. Se ha demostrado que la administración de vitamina D aumenta la concentración de tropomiosina C, una proteína muscular fijadora de calcio que desempeña un papel en el acoplamiento excitación-contracción y que incrementa la velocidad de captura del calcio por parte del retículo sarcoplásmico. Se ha observado que la repleción de vitamina D en los adultos con carencia grave de esta vitamina induce una mejoría de la fuerza muscular, que va acompañada de un incremento de la actividad mitocondrial puesto de manifiesto mediante espectroscopia por resonancia magnética (RM) con fosfato 31.²²⁰ Los ratones que carecen del gen del receptor de vitamina D muestran retraso en la diferenciación de los mioblastos;²²¹ sin embargo, se sabe poco acerca del papel directo que desempeña la vitamina D en la fisiología muscular normal. La miopatía que acompaña a la carencia de vitamina D se caracteriza por concentraciones normales de creatina cinasa (CK), electromiograma (EMG) revelador de miopatía, y el hallazgo en las biopsias de pérdida de miofibrillas, infiltración grasa y fibrosis intersticial. La miopatía desaparece días o semanas después del reemplazo de vitamina D y no guarda relación alguna con la normalización de la homeostasis de los iones minerales; no obstante, en estudios llevados a cabo en ratas con carencia de vitamina D, se ha demostrado que el mantenimiento de concentraciones normales de iones minerales impide que aparezca la miopatía.²²² La carencia de vitamina D también se ha relacionado con la miopatía inducida por estatinas.²²³ Al contrario de lo que pudiera deducirse de estos estudios, que parecen indicar que la vitamina D ejerce efectos beneficiosos sobre la función muscular, se ha demostrado que la administración mensual de 60.000 UI de vitamina va asociada a un incremento de las caídas en personas mayores de 70 años.²²⁴

Aunque los receptores de vitamina D se expresan extensamente, no se comprenden bien las implicaciones clínicas de estos hallazgos. No obstante, en estudios recientes se ha demostrado que las mujeres con concentraciones de vitamina D superiores a 30 ng/ml en las fases iniciales y finales del embarazo presentan menor riesgo de preeclampsia.²²⁵ También se ha demostrado que la administración prenatal de suplementos de vitamina D reduce el riesgo de desarrollo de asma en las primeras etapas de la niñez.²²⁶

Análogos de la vitamina D

La apreciación de que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ impulsa la diferenciación celular e inhibe la proliferación celular ha llevado a intentar obtener análogos nuevos que conserven estos efectos sin causar hipercalcemia. Se ha comprobado que varios análogos tienen efectos antiproliferativos en las células sanas y en las neoplásicas *in vitro* y en xenoinjertos en ratones inmunodeprimidos.²²⁷ Además, los análogos de la vitamina D son sinérgicos con la ciclosporina para prevenir el rechazo de células de los islotes trasplantadas en un modelo murino.²²⁸ Los análogos no hipercalcémicos inhiben la síntesis y la secreción de PTH en las ratas, en dosis que estimulan la absorción intestinal de calcio menos que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. En la actualidad, estos análogos se usan para

prevenir y tratar el hiperparatiroidismo asociado a enfermedad renal crónica.²²⁹ Los efectos antiproliferativos de la vitamina D se han aplicado clínicamente en el tratamiento de la psoriasis.²³⁰ Aunque se usan de manera predominante análogos con menor actividad calcémica, pueden producir crisis hipercalcémicas después de un uso tóxico excesivo.

No se conoce por completo la fisiología subyacente en los diferentes efectos biológicos de estos análogos. La afinidad alterada por la VDBP, la metabolización por tejidos de actuación,²³¹ y los efectos en la atracción de coactivadores por el VDR pueden contribuir a las propiedades específicas de los análogos de la vitamina D.²³²

Factor de crecimiento fibroblástico 23

FGF23 en las enfermedades humanas

La búsqueda del factor hormonal causante de la hipofosfatemia que presentan los pacientes con osteomalacia de origen tumoral (OOT; v. capítulo 31) llegó a su conclusión al identificarse el mecanismo molecular que provoca el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (RHAD) en los seres humanos.²³³ Los análisis de ligamiento de los familiares afectados identificaron una mutación del gen codificador de FGF23 como el sustrato del RHAD. La mutación en las personas afectadas anula una unidad de reconocimiento de proteasa RXXR que se cree que es responsable de la escisión y de la inactivación de FGF23.^{234,235} El ADNc que codifica el FGF23 determina un péptido de 251 aminoácidos en el que los 24 primeros forman un péptido de señal. Los estudios con FGF23 recombinante demuestran que el péptido maduro de longitud completa es necesario para su actividad biológica y que el punto de escisión mutado en los pacientes con RHAD es responsable de su inactivación. La escisión del FGF23 se impide mediante inhibición de furina, lo que hace pensar que la enzima responsable es una convertasa proproteína afín a la subtilisina.

El análisis de tumores procedentes de pacientes con OOT pone de manifiesto un aumento espectacular de la expresión de ARNm de FGF23.²³⁶ En un número considerable de estos tumores se observan fusiones fibronectina:FGFR1 o fibronectina:FGF1, que se cree que son la causa de la sobreproducción de FGF23.²³⁷ Se ha comprobado que las concentraciones elevadas de FGF23 de los pacientes con OOT se normalizan tras la extirpación del tumor, lo que va acompañado de la desaparición de la hipofosfatemia característica de este trastorno.^{238,239} El FGF23 también es la causa de las pérdidas renales de fosfato que se observan en la hipofosfatemia ligada al cromosoma X. Se han descrito concentraciones elevadas de FGF23 en trastornos que se caracterizan por mosaicismo somático, como la displasia fibrosa y los síndromes del nevo epidérmico y del nevo congénito melanocítico de gran tamaño. La secuenciación de exomas en estos últimos individuos ha puesto de manifiesto la existencia de mutaciones somáticas activadoras en *HRAS* y *NRAS*, aunque no está claro cómo conduce esto al incremento de la concentración de FGF23.²⁴⁰ Por el contrario, los pacientes con el síndrome infrecuente de calcinosis tumoral presentan hiperfosfatemia y depósitos de fosfato cálcico en los tejidos blandos. Algunos de estos pacientes tienen mutaciones puntuales en el gen de FGF23 que alteran el procesamiento de la proteína, con una concentración sanguínea baja de la hormona y una concentración alta de fragmentos inactivos.²⁴¹⁻²⁴³ Otras personas afectadas tienen mutaciones en el correceptor α -Klotho FGF23 o en GALNT 3, que en condiciones normales *O*-glucosila el FGF23.^{244,245} Por tanto, las enfermedades humanas con aumento o descenso de la actividad del FGF23 indican que este factor es un regulador importante del metabolismo del fosfato.

Acciones del FGF23

En modelos murinos de sobreexpresión y ablación se han obtenido indicios de que el FGF23 es una hormona nueva que tiene un papel

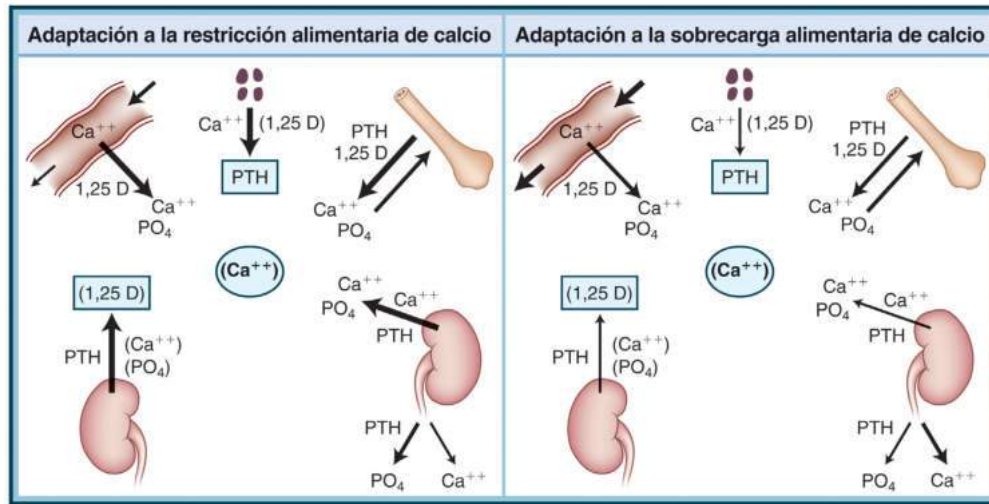
clave en la homeostasis del fosfato. La sobreexpresión de FGF23 o la administración de FGF23 a animales produce hipofosfatemia²³⁵ y disminuye la 1α -hidroxilación de $25(\text{OH})\text{D}$,^{190,246} reproduciendo así los hallazgos observados en pacientes con OOT. Las investigaciones en ratones con ablación dirigida del FGF23 han mostrado que la producción endógena de esta hormona es fundamental para la homeostasis normal del fosfato y la regulación del metabolismo de la vitamina D.^{247,248} La ausencia de FGF23 disminuye la excreción renal de fosfato y produce hiperfosfatemia en las 2 primeras semanas de vida. Los ratones afectados presentan también hipercalcemia por una concentración alta de $1,25\text{-}1,25\text{-dihidroxivitamina D}$ como consecuencia de la ausencia del efecto supresor normal del FGF23 en la $25(\text{OH})\text{D}$ 1α -hidroxilasa.¹⁹⁰ La ablación del FGF23 produce muerte prematura asociada a mineralización ectópica de tejidos blandos, como el riñón. La alteración de la acción de la $1,25\text{-dihidroxivitamina D}$ en estos animales impide la aparición de hipercalcemia y aumenta la supervivencia, lo que indica que la muerte prematura es una consecuencia directa de la alteración de la homeostasis del ion mineral y no un efecto específico del FGF23 en el desarrollo o en la maduración.²⁴⁹

El FGF23 disminuye el transporte de fosfato dependiente de Na en las vesículas de la membrana del borde en cepillo renal e intestinal.²⁵⁰ Se ha observado que baja la concentración de los transportadores de fosfato dependientes de Na IIa, IIb y IIc, regulando de este modo tanto el transporte renal de fosfato como el intestinal.²⁵¹⁻²⁵³ El FGF23 reduce la concentración circulante de $1,25\text{-dihidroxivitamina D}$, tanto mediante disminución de la concentración de ARNm para la $25(\text{OH})\text{D}$ 1α -hidroxilasa renal como mediante el incremento de la expresión de la 24-hidroxilasa , la enzima clave en la inactivación de la $1,25\text{-dihidroxivitamina D}$.¹⁹⁰ El FGF23 activa el receptor FGF 1 en presencia de una proteína transmembrana de paso único α -Klotho que actúa como coreceptor.²⁵⁴ Los ratones con desactivación Klotho tienen la misma hiperfosfatemia y concentración alta de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que los ratones sin FGF23,¹⁹¹ lo que demuestra que posee un papel crítico como mediador en las acciones del FGF23.

En la insuficiencia renal crónica, las concentraciones de FGF23 presentan correlación con el incremento de masa del ventrículo izquierdo. Se ha demostrado que el FGF23 ejerce efectos directos sobre las células miocárdicas,²⁵⁵ pero, además, promueve la absorción de sodio en los túbulos renales distales, contribuyendo así a la hipertensión.²⁵⁶ Las concentraciones elevadas de FGF23 en situaciones de hipofosfatemia, como las que se observan en seres humanos²⁵⁷ y en ratones con hipofosfatemia ligada al cromosoma X y en ratones con mutaciones del gen *DMP1*,²⁵⁷ no dan lugar a hipertrofia cardíaca, lo que indica que para ello puede que sean precisas interacciones cooperativas entre el fosfato y el FGF23.

Regulación del FGF23

El fósforo alimentario, el fósforo sérico y la $1,25\text{-hidroxivitamina D}$ aumentan la concentración de FGF23 circulante.^{66,258,259} La hormona paratiroidea incrementa la concentración del ARNm de FGF23, pero también promueve la ruptura de la furina, lo que atenúa sus efectos sobre sus órganos diana.²⁶⁰ También se ha demostrado que la carencia de hierro incrementa la expresión de FGF23 en el hueso mediante un mecanismo dependiente de la eritropoyetina y el factor inducible por hipoxia (HIF) 1α .^{261,262} Es interesante el hecho de que los ratones en los que se han suprimido específicamente los receptores de vitamina D en los condrocitos presentan mayores concentraciones de FGF23 circulante, lo que podría indicar que los condrocitos expresan un represor de la producción de FGF23 regulado por la vitamina D.²⁶³ Además, los estudios con ratones con mutaciones en los genes *PHEX* o *DMP1* demuestran que estos genes inhiben la expresión de FGF23.^{248,264} Se ha propuesto que las mutaciones en *PHEX* y en *DMP1* modifican el punto de ajuste de la producción de FGF23 inducida por fosfato extracelular.²⁶⁵ Las concentraciones de FGF23 circulante aumentan



• **Figura 29.18** Respuestas homeostáticas a las variaciones en el contenido alimentario de calcio. Se muestran las respuestas homeostáticas principales a la restricción o a la sobrecarga alimentaria de calcio. El grosor de las flechas indica la actividad relativa del transporte o de los mecanismos secretores, mientras que la cantidad de hormonas o de iones transportados está relacionada con el tamaño de sus anotaciones. Los paréntesis indican una regulación inhibitoria. Obsérvese que la concentración extracelular de calcio se mantiene bien, aunque en las dos circunstancias intervienen mecanismos subyacentes distintos (v. detalles en texto). 1,25 D, 1,25-dihidroxivitamina D₃; PTH, hormona paratiroidea.

espectacularmente en las lesiones renales agudas²⁶⁶ y como respuesta a la inflamación inducida por lipopolisacárido (LPS). En este último caso, el bazo se convierte en una de las fuentes principales de FGF23 circulante, lo que demuestra la importancia de las contribuciones no óseas a las concentraciones de hormonas circulantes.²⁶⁶

En pacientes con insuficiencia renal crónica, se ha demostrado que el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario viene precedido de un incremento de las concentraciones de FGF23, por lo que la determinación de estas concentraciones podría servir para predecir qué individuos desarrollarán este trastorno.²⁶⁷ El tratamiento de los pacientes dializados con clorhidrato de sevelamer y carbonato cálcico reduce, al mismo tiempo, las concentraciones de fosfato y de FGF23, lo que implica que la base fisiopatológica de las elevadas concentraciones de FGF23 en esta población son los incrementos de la concentración sérica o de la absorción intestinal de fosfato.²⁶⁸ Teniendo en cuenta el incremento de las concentraciones de FGF23 en el suero que se observan en la carencia de hierro y en presencia de eritropoyetina, una cuidadosa vigilancia de las reservas de hierro de los pacientes con insuficiencia renal crónica y la utilización limitada de eritropoyetina también podrían servir para atenuar los incrementos de FGF23 sérico. Por tanto, el FGF23 se ha revelado como regulador esencial de la homeostasis normal del fosfato y de la 1,25(OH)₂D₃. El fosfato y la 1,25(OH)₂D₃ incrementan las concentraciones de FGF23; este FGF23 actúa después sobre los túbulos renales proximales, inhibiendo la síntesis de 1,25(OH)₂D₃ y reduciendo la reabsorción de fosfato.

Homeostasis del calcio y del fosfato

Las concentraciones citosólicas intracelulares de calcio, fósforo y magnesio difieren mucho, como se ha explicado antes, y sus funciones fisiológicas en el interior de las células son diversas y poco relacionadas entre sí (v. fig. 29.1). Por el contrario, las concentraciones de estos iones minerales en el líquido extracelular son bastante parecidas (1-2 mmol/l), y aquí es donde tienen interacciones importantes, tanto con las células como entre sí, fundamentales para la mineralización ósea, la función neuromuscular y la homeostasis normal de los iones minerales. En concreto, el calcio y el fosfato extracelulares, están tan

cerca de los límites de solubilidad que es necesaria una regulación muy precisa de sus concentraciones para evitar una precipitación difusa de cristales de fosfato cálcico en los tejidos.

Las concentraciones séricas y los equilibrios corporales totales de los iones minerales se mantienen en límites estrechos mediante mecanismos homeostáticos interactivos. La PTH, la 1,25(OH)₂D₃ y el FGF23 regulan las concentraciones de iones minerales y las concentraciones de iones minerales regulan la secreción de PTH, 1,25(OH)₂D₃ y FGF23, y estas hormonas pueden regular la producción de las otras. Los detectores de calcio en las glándulas paratiroides regulan la secreción de PTH mediante un control de la concentración sanguínea del calcio iónico, y los renales ajustan la reabsorción tubular de calcio, con independencia de la PTH o de la 1,25(OH)₂D₃. Por el contrario, no se conocen los mecanismos de detección de fosfato necesarios para la homeostasis. La actividad de estos mecanismos homeostáticos puede apreciarse teniendo en cuenta los ejemplos siguientes de cómo se adapta el organismo a los cambios en el aporte de calcio (fig. 29.18).

Por ejemplo, la restricción de calcio alimentario va seguida de un aumento de la eficiencia de la absorción intestinal de calcio. Este aumento de la eficiencia se produce mediante una secuencia de respuestas homeostáticas en las que el descenso del calcio iónico sanguíneo activa la secreción de PTH, la PTH aumenta la síntesis de 1,25(OH)₂D₃ por los túbulos proximales renales, y la 1,25(OH)₂D₃ actúa a continuación de manera directa en los enterocitos para aumentar el transporte transcelular activo de calcio. El incremento de la absorción intestinal de calcio es la respuesta más importante cuantitativamente a la restricción de calcio, pero también tienen lugar otros mecanismos homeostáticos que limitan el impacto de esta restricción. La PTH aumenta la reabsorción tubular renal de calcio, un efecto que incrementa por el aumento de la expresión estimulada por 1,25(OH)₂D₃ de la calbindina D28K en los túbulos distales. La reabsorción de calcio aumenta también de manera directa por cualquier tendencia a la hipocalcemia, detectada por el CaSR en el asa de Henle (y probablemente también en la nefrona distal) que regulan los movimientos transepiteliales de calcio con independencia de la PTH y de la 1,25(OH)₂D₃.

El impacto de la restricción alimentaria de calcio disminuye alrededor de un 15% mediante liberación de calcio del hueso en respuesta a la PTH y a la 1,25(OH)₂D₃. El incremento concomitante

de la resorción ósea neta causa una liberación de fosfato y calcio al líquido extracelular. La absorción intestinal de fosfato aumenta también por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Estas cargas de fosfato son problemáticas, porque el fosfato baja directamente el calcio iónico en el líquido extracelular, disminuye la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e inhibe de manera directa la resorción ósea. Estos efectos potencialmente negativos del fosfato se anulan por la potente acción fosfatúrica de la PTH y del FGF23, cuya secreción se estimula por fosfato, calcio y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Por último, los efectos del calcio en la secreción de PTH y el efecto supresor directo de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en la síntesis de PTH y de receptores PTH evitan la posibilidad de secreción incontrolada de PTH, que provoca una resorción ósea excesiva y una hipofosfatemia grave. Como consecuencia de estas respuestas homeostáticas, las personas con restricción de calcio mantienen unas concentraciones séricas de calcio y de fosfato casi normales pero tienen un aumento de la absorción intestinal de calcio, un incremento de la resorción ósea y osteopenia progresiva, un aumento de la reabsorción tubular renal de calcio, un descenso de la reabsorción tubular de fosfato, una excreción urinaria baja de calcio, una excreción urinaria alta de fosfato y unas concentraciones séricas altas de PTH y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

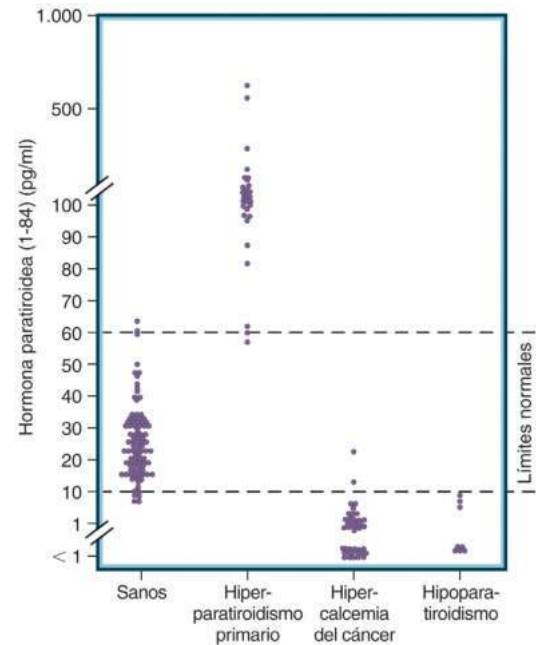
Las cargas de calcio ocasionan una serie de adaptaciones opuestas: supresión paratiroidea, inhibición de la síntesis renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, disminución del transporte activo intestinal de calcio, aumento de la excreción renal de calcio y disminución de la excreción renal de fosfato (secundaria al hipoparatiroidismo funcional), y una disminución de la resorción ósea de calcio suficiente para permitir un balance óseo de calcio positivo. El descenso de la absorción intestinal de calcio es el principal mecanismo de defensa frente a la sobrecarga de calcio, pero este mecanismo puede verse sobrepasado por un consumo extraordinariamente alto de calcio debido a la persistencia de la absorción pasiva de calcio independiente de la vitamina D. Además, el aporte extraintestinal, como la administración intravenosa de calcio o una resorción ósea neta excesiva (por inmovilización o cáncer), puede sobrepasar con rapidez las adaptaciones homeostáticas limitadas que quedan cuando se sortea la supresión de la absorción intestinal de calcio. En estas circunstancias, el riñón, no el intestino, se convierte en la defensa principal contra la hipercalcemia, y la homeostasis del calcio se hace muy dependiente de una función renal adecuada. Si la función renal empeora en estas circunstancias, como ocurre con frecuencia clínicamente, puede producirse una hipercalcemia grave con depósito patológico de calcio fuera del hueso.

Valoración de laboratorio del metabolismo mineral

Hormona paratiroidea

Las dificultades principales para medir la PTH sanguínea han sido la concentración baja de PTH circulante y la presencia de fragmentos inactivos de PTH mucho más abundantes que la molécula PTH intacta con actividad biológica. La determinación de los fragmentos inactivos no supone un problema si la proporción de moléculas de PTH inactivas y activas permanece constante. Sin embargo, si esta proporción cambia en respuesta a los cambios en la filtración glomerular y en la actividad secretora de las glándulas paratiroides (v. «Secreción de hormona paratiroidea» y «Metabolismo de la hormona paratiroidea», anteriormente). Por consiguiente, los radioinmunoanálisis de PTH carecían de sensibilidad y no conseguían medir de manera directa la hormona con actividad biológica.

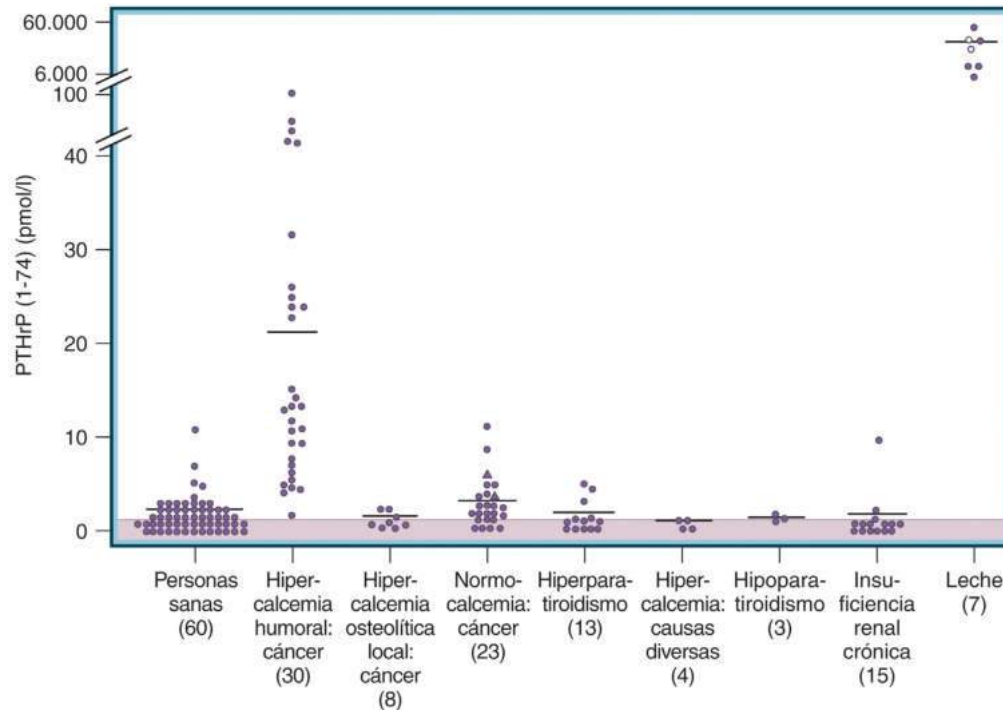
Por estos motivos, los primeros radioinmunoanálisis se han sustituido por análisis en dos puntos que requieren la presencia en la misma molécula de las secuencias aminoterminal y carboxiterminal



• **Figura 29.19** Hormona paratiroidea (PTH) inmunorreactiva intacta determinada mediante análisis inmunoradiométrico en dos puntos en personas sanas y en tres grupos de pacientes diferentes. Obsérvese cierta superposición entre las personas sanas y los pacientes con hiperparatiroidismo primario, que no está presente entre los pacientes con hipercalcemia por hiperparatiroidismo primario y los pacientes con hipercalcemia paraneoplásica. (Tomado de Segre GV. Advances in techniques for measurement of parathyroid hormone: current applications in clinical medicine and directions for future research. *Trends Endocrinol Metab.* 1990;1:243–247.)

de la PTH (1-84) de longitud completa.²⁶⁹ Los análisis son suficientemente sensibles para detectar la PTH en todas las personas sanas. Estos análisis han demostrado una escasa variación circadiana de la concentración de PTH y cierto grado de pulsatilidad en la secreción de PTH, pero estas variaciones no han interferido en la utilidad diagnóstica de las mediciones de PTH realizadas al azar. Algunos estudios han detectado un pequeño aumento de la concentración de PTH con la edad, pero otros, no. A diferencia de los primeros radioinmunoanálisis, los análisis en dos puntos demuestran la ausencia virtual de coincidencia en las concentraciones de PTH entre pacientes con hiperparatiroidismo primario y con hipercalcemia no paratiroidea (fig. 29.19). El uso de análisis en dos puntos ha facilitado mucho el diagnóstico porque esta distinción es el problema más importante en el contexto clínico.

Este panorama sencillo se complicó al observar que la mayoría de los análisis en dos puntos detectan cantidades pequeñas de fragmentos de PTH grandes que no se extienden a la región aminoterminal de la PTH.²⁷⁰ Estos fragmentos se acumulan en cantidades considerables en pacientes con insuficiencia renal. Estas observaciones han permitido utilizar análisis en dos puntos que emplean anticuerpos específicos para los cuatro primeros aminoácidos de la PTH y de este modo no detectar fragmentos grandes de PTH. Aunque es razonable pensar que estos análisis pueden ser especialmente útiles en circunstancias clínicas concretas, su utilidad es dudosa por el momento. Por ejemplo, no tienen ventajas frente a los análisis en dos puntos antiguos iniciales para diagnosticar el hiperparatiroidismo primario.²⁷¹ Estos análisis detectan un pico pequeño de inmunorreactividad PTH que también detectan los anticuerpos contra la región carboxiterminal de la PTH pero no los análisis de PTH «intacta» habituales, probablemente por una modificación postraduccional de la PTH en la región PTH



• **Figura 29.20** PTHrP (1-74) plasmática determinada mediante análisis inmunoradiométrico en dos puntos en distintos grupos de pacientes y en personas sanas. Se muestran también las concentraciones de PTHrP en la leche humana (*círculos sólidos*) y en la leche de vaca (*círculos huecos*). Dos pacientes con cáncer y calcio normal (*triángulos sólidos*) acabaron presentando hipercalcemia. La zona sombreada indica una concentración baja indetectable con este análisis. PTHrP, proteína relacionada con la hormona paratiroidea. (Adaptado de Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, et al. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med.* 1990;322:1106–1112.)

(15-20).²⁷² La inmunoreactividad PTH detectada con el anticuerpo contra la PTH (1-4) es especialmente alta en pacientes con cáncer paratiroideo comparados con los pacientes con hiperparatiroidismo primario benigno, debido probablemente a la detección de esta forma inusual de PTH.²⁷³

Proteína relacionada con la hormona paratiroidea

La determinación de PTHrP en el suero plantea varias dificultades. La concentración de PTHrP en el torrente sanguíneo, incluso en algunos pacientes con hipercalcemia paraneoplásica mediada por PTHrP, es baja, y la definición molecular de los fragmentos circulantes biológicamente activos es incompleta. A pesar de estos problemas, varios grupos de investigadores han elaborado análisis para la PTHrP que pueden ser útiles para evaluar a un subgrupo de pacientes hipercalcémicos. Los radioinmunoanálisis para la región aminoterminal de la PTHrP y los análisis en dos puntos para la región aminoterminal y central de la PTHrP¹²⁴ distinguen las personas sanas y los pacientes con hipercalcemia de otro tipo de la mayoría de los pacientes con hipercalcemia humoral paraneoplásica (fig. 29.20). Cuando se cuantifican con los análisis más recientes, las concentraciones de PTHrP son altas en casi todos los pacientes con hipercalcemia paraneoplásica sin metástasis óseas y en la mayoría de los pacientes con hipercalcemia y metástasis óseas.

En algunos pacientes, el análisis de la PTHrP ha ayudado a distinguir un cáncer oculto de otras causas de hipercalcemia independiente de PTH. No obstante, la utilidad de los análisis de la PTHrP en la práctica clínica es limitada porque el diagnóstico de cáncer como causa de

la hipercalcemia suele ser clínicamente evidente y para diagnosticar el hiperparatiroidismo primario puede utilizarse el análisis de la PTH.²⁷⁴

Calcitonina

Hay varios tipos de análisis para medir la calcitonina sérica. Las mediciones están basadas en radioinmunoanálisis con anticuerpo individual o doble o en enzoinmunoanálisis, varios de los cuales son suficientemente sensibles para detectar la carencia de calcitonina.²⁷⁵ Se han descrito interferencias en las determinaciones de calcitonina en individuos con anticuerpos heterófilos.²⁷⁶ Se cree que el monómero de calcitonina es la molécula con actividad biológica; por este motivo, algunos investigadores creen que la extracción de las formas multiméricas antes del radioinmunoanálisis consigue una determinación más sensible y específica de la concentración sérica de calcitonina. Sin embargo, se piensa que los análisis con anticuerpo doble proporcionan la misma información con menos manipulación de la muestra. El único uso clínico del análisis de calcitonina es como marcador tumoral, principalmente en el carcinoma medular de la glándula tiroidea.

Metabolitos de la vitamina D

Existen varios métodos que no emplean ligandos radiactivos para la determinación de las concentraciones de metabolitos de la vitamina D. Estos métodos han mostrado una gran variabilidad en determinaciones repetidas, lo que puede conducir a errores al evaluar la situación de los individuos en lo que respecta a la vitamina D.^{277,278} Por tanto, va en aumento el uso de la espectrometría de masa para medir la concentración de 25(OH)D. Con independencia de la técnica usada, se ha

detectado la necesidad de un organismo central para aplicar criterios uniformes con el fin de homologar estos análisis y a los laboratorios que los llevan a cabo. El National Institute of Standards and Technology de EE. UU. ha elaborado unas directrices de referencia estándar con este objetivo.²⁷⁹

Las concentraciones de 25(OH)D se correlacionan mejor con los signos y síntomas de la carencia de vitamina D que las concentraciones de 1,25(OH)₂D₃. Las mediciones de 25(OH)D reflejan con más precisión los depósitos corporales de vitamina D porque la 25-hidroxilación de la vitamina D no tiene una regulación estricta. Por tanto, ante la sospecha de carencia de vitamina D debe medirse este metabolito.

Las mediciones de 1,25(OH)₂D₃ deben reservarse para los pacientes en los que se sospecha una 1 α -hidroxilación excesiva o deficiente. Puede haber una concentración alta de 1,25(OH)₂D₃ en sarcoidosis, linfomas, síndrome de Williams e intoxicación por metabolitos 1 α -hidroxilados (v. «Hipercalemia independiente de las glándulas paratiroides»). La alteración de la 1 α -hidroxilación puede contribuir a la hipocalcemia en pacientes con disfunción renal, osteomalacia oncogena y defectos hereditarios del metabolismo de la vitamina D (v. «Trastornos hipocalcémicos»).

Factor de crecimiento fibroblástico 23

En la actualidad hay dos tipos de inmunoanálisis para medir el FGF23 sérico en el ser humano. Un análisis con dos anticuerpos policlonales dirigidos contra epítomos C-terminales²⁸⁰ detecta la mayoría, si no todas, de las formas circulantes de FGF23 pero no distingue entre la hormona activa intacta y el fragmento escindido, que se cree que carece de actividad biológica. Los análisis de la hormona intacta son análisis en emparedado típicos con anticuerpos contra la región C-terminal y N-terminal de la hormona.²³⁵ Se ha observado que estos últimos análisis son más útiles para estudiar los efectos del fosfato alimentario en la concentración de FGF23 en el ser humano, y por eso se cree que permiten una determinación más precisa de la concentración de la hormona circulante con actividad biológica.²⁸¹

Trastornos hipercalcémicos

Hipercalcemia dependiente de las glándulas paratiroides

Es útil distinguir dos tipos de hipercalcemia: 1) hipercalcemia asociada a disfunción de las células paratiroides, y 2) hipercalcemia a pesar de una supresión paratiroidea apropiada. Esta distinción es especialmente útil en el ámbito clínico porque destaca la importancia del análisis de la PTH en el proceso diagnóstico del paciente hipercalcémico. Las anomalías de las glándulas paratiroides se asocian a hipercalcemia en tres trastornos: 1) hiperparatiroidismo primario; 2) hipercalcemia hipercalcémica familiar, y 3) hipercalcemia por litio.

Hiperparatiroidismo primario

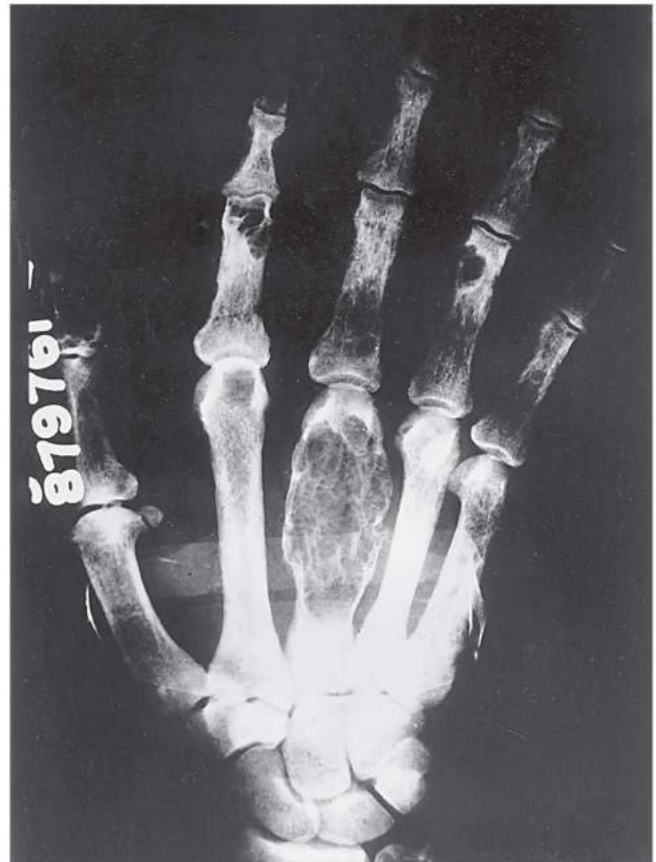
En el hiperparatiroidismo primario, una anomalía primaria del tejido paratiroideo provoca una secreción inadecuada de PTH. Por el contrario, el aumento de la secreción de PTH como respuesta apropiada a la hipocalcemia se denomina hiperparatiroidismo secundario. La concentración sérica inapropiadamente alta de PTH en el hiperparatiroidismo primario, de hecho, produce una reabsorción renal excesiva de calcio, fosfaturia y síntesis de 1,25(OH)₂D₃, así como un aumento de la resorción ósea. Estas acciones de la PTH producen un fenotipo bioquímico característico con hipercalcemia e hipofosfatemia, pérdida de hueso cortical, hipercalcemia y las distintas secuelas clínicas de la hipercalcemia crónica. El hiperparatiroidismo primario está causado con más frecuencia (75-80%) por la presencia de uno o más adenomas

en unas glándulas paratiroides previamente sanas, aunque en un 20% de los pacientes puede haber una hiperplasia difusa de todas las glándulas paratiroides o, con menos frecuencia (< 1-2%), puede haber un carcinoma paratiroideo.²⁸²⁻²⁸⁵

Hiperparatiroidismo primario clásico

La enfermedad ósea denominada «osteítis fibrosa quística» fue descrita por primera vez por von Recklinghausen en 1891, pero el nexo etiológico entre esta enfermedad y las neoplasias paratiroides se descubrió en 1925, cuando Mandl observó una mejoría clínica después de extirpar un adenoma paratiroideo de un hombre joven con enfermedad ósea. En las primeras descripciones clínicas del hiperparatiroidismo primario, la enfermedad surgió como un trastorno característicamente poco frecuente con una tasa considerable de morbimortalidad, en la que casi todos los pacientes afectados presentaban una afectación ósea o renal sintomática, radiográfica considerable o ambas.

La afectación ósea en el hiperparatiroidismo primario clásico refleja un aumento llamativo y generalizado de la resorción ósea osteoclástica, que se acompaña de sustitución fibrovascular de la médula ósea y aumento de la actividad osteoblástica. La imagen radiográfica (fig. 29.21) se caracteriza por una *desmineralización generalizada* del hueso, con engrosamiento del patrón trabecular (por resorción osteoclástica de las trabéculas más pequeñas); *resorción subperióstica* característica, a menudo más notoria en las falanges de las manos, que produce una imagen en dientes de sierra y otra irregular de la cortical externa subperióstica; *quistes óseos*, habitualmente múltiples, con líquido seroso



• **Figura 29.21** Radiografía de la mano de un paciente con hiperparatiroidismo primario grave. Obsérvese la remodelación considerable por recambio óseo intenso en el tercer metacarpiano, añadida a los signos generalizados de resorción subperióstica, endóstica y trabecular. (Por cortesía de Fuller Albright Collection, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.)

pardo, localizados con más frecuencia en la región medular central de la diáfisis de los metacarpianos, costillas o pelvis y que pueden expandirse y romper la cortical suprayacente; *osteoclastomas* o *tumores pardos*, formados por numerosos osteoclastos multinucleados («células gigantes») mezclados con células estromales y matriz, localizados con más frecuencia en las regiones trabeculares de mandíbula, huesos largos y costillas; y *fracturas* patológicas.

El cráneo puede presentar una imagen radiográfica en «sal y pimienta» con un moteado fino y pérdida de definición de las corticales internas y externas. Las radiografías dentales muestran generalmente erosión o desaparición de la lámina dura por resorción subperióstica, a menudo con extensión al hueso mandibular subyacente. La erosión y la desmineralización del hueso cortical pueden producir desaparición radiográfica en algunos huesos, entre los que destacan los penachos de las falanges distales de las manos, la cortical inferolateral del tercio distal de las clavículas, la región distal del cúbito, el borde inferior del cuello femoral y del pubis, y la cara medial de la tibia proximal. Las correlaciones clínicas de estos cambios pueden ser dolor óseo intenso espontáneo y a la palpación, «arqueamiento» de los hombros, cifosis y pérdida de altura, y colapso de las costillas laterales y la pelvis con «tórax en quilla» y deformidades triradiadas, respectivamente.

Las manifestaciones renales del hiperparatiroidismo primario grave clásico son nefrolitiasis cálcica recurrente, nefrocalcinosis y anomalías funcionales renales que van desde un deterioro de la capacidad de concentración a una insuficiencia renal avanzada. Los signos y síntomas asociados son dolor lumbar recurrente, poliuria y polidipsia. En el hiperparatiroidismo primario, ninguna característica individual de la enfermedad por cálculos permite distinguirlo del asociado a otras causas más frecuentes de cálculos renales de calcio. La litiasis suele ser recurrente y grave, y en algunos pacientes, los cálculos pueden estar formados completamente por fosfato cálcico, en vez de oxalato puro o de mezclas de oxalato y fosfato observados con más frecuencia en otros trastornos. En los pacientes diagnosticados antes de 1965, la frecuencia de nefrolitiasis asociada a hiperparatiroidismo primario era de un 60-80% (en la actualidad es < 25%), pero en estudios de pacientes no seleccionados realizados en los últimos 50 años el hiperparatiroidismo primario es la causa de menos del 5% de todos los cálculos renales de calcio.

Otras características clínicas asociadas al hiperparatiroidismo primario grave clásico son calcificaciones conjuntivales, queratopatía en banda, hipertensión (50%), signos y síntomas digestivos (anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento o dolor abdominal), enfermedad ulcerosa péptica y pancreatitis aguda o crónica. Se mantiene la controversia sobre si el hiperparatiroidismo primario aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica y de pancreatitis. Aunque el hiperparatiroidismo se asocia a un riesgo más alto de hipertensión, la paratiroidectomía no corrige la hipertensión.

Los signos y los síntomas del hiperparatiroidismo primario pueden ser consecuencia de la afectación del hueso (fractura, dolor óseo) o de los riñones (cólico renal, insuficiencia renal), enfermedad ulcerosa péptica, pancreatitis o de la propia hipercalcemia (debilidad, apatía, depresión, poliuria, estreñimiento, coma). La presencia y la gravedad de los síntomas neuropsiquiátricos, en concreto, se correlaciona mal con la concentración sérica de calcio, aunque algunos pacientes con hipercalcemia grave están completamente asintomáticos. Las personas ancianas tienen más probabilidad de presentar dichos síntomas. Un síndrome neuromuscular peculiar, descrito por primera vez en 1949 pero excepcional en la actualidad, consiste en debilidad proximal simétrica y alteración de la marcha, con atrofia muscular, anomalías electromiográficas características, hiperreflexia generalizada y fasciculaciones linguales.²⁸⁶

Hiperparatiroidismo primario contemporáneo

El espectro clínico del hiperparatiroidismo primario cambió de manera sustancial a principios de la década de los setenta con la introducción

del cribado bioquímico sérico múltiple sistemático, que sacó a la luz un grupo numeroso de pacientes con enfermedad asintomática, previamente insospechada. Por ejemplo, en Rochester, Minnesota, la incidencia anual de la enfermedad aumentó bruscamente de 0,15 a 1,12 por 1.000 personas entre la era precribado (1965-1974) y 1975, el año siguiente al inicio del cribado sistemático.²⁸⁷ La incidencia es máxima en la sexta década de la vida y es una enfermedad infrecuente en menores de 15 años. Es de dos a tres veces más frecuente en las mujeres, que son ligeramente mayores que los hombres en el momento del diagnóstico. Después, la incidencia de hiperparatiroidismo primario ha bajado; es probable que este descenso de la incidencia no sea simplemente un efecto residual del «barrido de la población», porque ha permanecido baja cuando se han realizado comprobaciones periódicas en Rochester más recientemente entre 1992 y 2001, con una incidencia de 0,21 por 1.000.²⁸⁸

La apreciación de una enfermedad leve o asintomática puede disminuir todavía más en el futuro debido a la falta de incentivos económica para hacer un cribado bioquímico sérico sistemático en atención primaria. Por otra parte, la insistencia en la hipercalcemia manifiesta como criterio diagnóstico puede subestimar la incidencia real de la enfermedad. Por ejemplo, cuando se determinó el calcio y la PTHi sérica en un grupo numeroso de mujeres suecas a las que se realizó un cribado mamográfico sistemático, la prevalencia de hiperparatiroidismo primario insospechado, definido con criterios combinados como calcio sérico normal-alto y PTHi alta o normal-alta, fue del 2,1%.²⁸⁹ Dos tercios de estas mujeres (72/109) eran normocalcémicas (10-10,4 mg/dl), aunque la densidad ósea era baja en el grupo en conjunto y se confirmó la enfermedad histológicamente en el 98% de las 61 tratadas quirúrgicamente. Además, la práctica generalizada de evaluar la concentración de PTH en pacientes con osteoporosis ha permitido identificar pacientes con una concentración alta de PTH y normocalcemia.²⁸⁹ Muchos de estos pacientes tenían hipercalcemia durante el seguimiento.

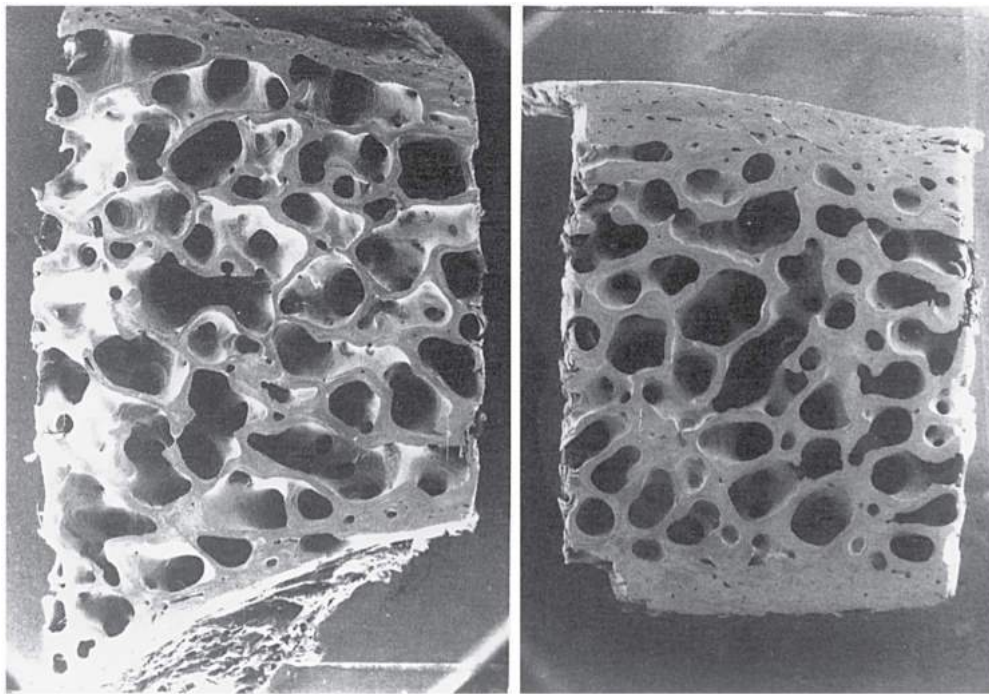
De manera previsible, pocos pacientes tienen signos o síntomas manifiestos de la enfermedad clásica y por tanto se consideran asintomáticos, porque en la actualidad el hiperparatiroidismo primario se diagnostica habitualmente de manera fortuita. Por ejemplo, solo un 2% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario residentes en Olmsted County, Minnesota, y solo el 17% de 121 pacientes estudiados en un centro universitario de referencia en la ciudad de Nueva York tenían síntomas de la enfermedad clásica.^{287,291} En la mayoría de ellos, el síntoma relevante era la urolitiasis. Sin embargo, muchos médicos creen que la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático y una concentración sérica de calcio mínimamente alta presentan en realidad distintos síntomas neuropsiquiátricos o de otro tipo que pueden mejorar con tratamiento quirúrgico curativo.²⁹² Sin embargo, estos síntomas, como fatigabilidad, debilidad, pérdida de memoria, depresión, somatización, polidipsia, poliuria y dolor osteoarticular, son frecuentes en personas sanas. En estudios aleatorizados de pequeño tamaño sobre tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario (v. más adelante), los efectos de dicho tratamiento en la calidad de vida han sido contradictorios.^{290,293-295} Esta sigue siendo una cuestión fundamental, porque la introducción de técnicas quirúrgicas menos invasivas y problemas como las fracturas, el cáncer y el riesgo de mortalidad han bajado el umbral para recomendar tratamiento quirúrgico a muchos pacientes con esta enfermedad (v. más adelante). A lo largo de este capítulo, el término *hiperparatiroidismo primario asintomático* se refiere a pacientes sin signos ni síntomas de la enfermedad clásica, tengan o no cualquiera de los síntomas poco llamativos mencionados antes.

Sigue sin conocerse por completo la evolución natural del hiperparatiroidismo primario asintomático sin tratamiento, como se detecta en la actualidad. Pocos pacientes presentan un avance de la enfermedad, reflejado por ascensos extremos del calcio sérico o urinario, aparición de disfunción renal o nefrocalcinosis, o empeoramiento de la osteopenia durante muchos años de observación.²⁹¹ Por el contrario, la pérdida

ósea cortical tardía observada en el cuello femoral y en el radio distal en un pequeño número de pacientes sin tratamiento quirúrgico a los que se realizó un seguimiento durante 15 años demuestra la importancia de un seguimiento continuo de estos pacientes.²⁹⁶ Además, se ha observado un aumento del riesgo de mortalidad, principalmente por enfermedad cardiovascular, durante un seguimiento ampliado de grupos extensos de pacientes con hipercalcemia crónica (y supuesto hiperparatiroidismo primario) identificados mediante cribado de salud de la población en Suecia,²⁹⁷ y se han realizado observaciones parecidas durante un seguimiento ampliado de pacientes con hiperparatiroidismo tratados quirúrgicamente.²⁹² Se ha implicado la asociación de hipertensión, hiperuricemia e intolerancia a la glucosa, junto con la propia hipercalcemia, como factores que contribuyen a este incremento del riesgo.²⁹¹ En el hiperparatiroidismo primario se han observado también calcificación cardíaca anómala e hipertrofia ventricular izquierda (reversible mediante paratiroidectomía).²⁹⁸ El aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular puede ser una característica exclusiva del hiperparatiroidismo grave, porque solo estaba presente en los pacientes del cuartil más alto de calcio sérico en el estudio en Olmsted County, que por lo demás presentaban un descenso global del riesgo de muerte.²⁹⁹ También se observó un aumento del riesgo de cáncer del 40% en 4.163 pacientes suecos tratados quirúrgicamente más de 1 año antes por hiperparatiroidismo primario (supuestamente sintomático).³⁰⁰ Se ha señalado que este probable aumento del riesgo de mortalidad y de cáncer, incluso si se confirma, puede aplicarse solo a los que presentan un hiperparatiroidismo primario más grave que la forma asintomática observada por lo general en la actualidad.²⁹¹

Las anomalías óseas en el hiperparatiroidismo primario leve contemporáneo son bastante menos llamativas que las asociadas a la forma clásica. En el análisis histológico se observa un aumento del número de ciclos de remodelación activados. Este aumento de la

tasa de remodelación incrementa de manera inevitable el volumen ambiental del espacio de remodelación y, por tanto, la porosidad del hueso, porque la fase de formación ósea reparadora en cada punto de remodelación dura más tiempo que la fase resortiva inicial. El volumen de hueso mineralizado puede disminuir todavía más, permanecer estable o incluso aumentar (a pesar de un incremento del espacio de remodelación) según el grado y la extensión del aumento asociado de la actividad osteoblástica y del equilibrio local resultante entre formación y resorción ósea neta. Por razones desconocidas por ahora, el equilibrio alcanzado entre aumento de resorción y formación de hueso en el hiperparatiroidismo primario no depende solo de la gravedad del hiperparatiroidismo sino también de la localización en el esqueleto. Por tanto, en el hueso cortical puede predominar la resorción neta de hueso endóstico mientras que en el hueso trabecular puede producirse una aposición neta de mineral, cuando se analiza mediante biopsia de la cresta ilíaca^{301,302} (fig. 29.22). Por tanto, la densidad mineral ósea puede bajar hasta 10-20%, sobre todo en zonas con predominio de hueso cortical como la diáfisis del radio.³⁰³ Por el contrario, estudios con absorciometría por rayos X de energía doble (DXA) demuestran una conservación relativa de la masa ósea vertebral en el hiperparatiroidismo primario.³⁰⁴ A pesar de este indicio de conservación de la masa ósea trabecular en el hiperparatiroidismo primario, la incidencia de fractura vertebral es más alta.^{305,306} La explicación de esta paradoja puede estar relacionada con anomalías en la microarquitectura trabecular (y cortical) que pueden detectarse mediante tomografía computarizada (TC) cuantitativa periférica de resolución alta o evaluando la puntuación de hueso trabecular durante las mediciones DXA.^{307,308} Estas anomalías reflejan cambios en la microestructura de lámina a columna que debilitan el hueso y supuestamente son responsables del aumento del riesgo de fractura vertebral. Estos defectos mejoran después de una paratiroidectomía satisfactoria.³⁰⁹



• **Figura 29.22** Muestras de biopsia de la cresta ilíaca de un paciente con hiperparatiroidismo primario (*izquierda*) y de una persona sana (*derecha*) observadas con microscopio electrónico de barrido. Obsérvense las corticales delgadas que contrastan con la conservación del hueso trabecular en el paciente. (Tomado de Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, et al. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:930-938.)

En la actualidad solo un 10-25% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario sufren cálculos renales, aunque puede detectarse cierto grado de disfunción renal, bien un descenso considerable del aclaramiento de creatinina o un deterioro de la capacidad de concentración o de acidificación hasta en un tercio de los pacientes con enfermedad asintomática. Estas anomalías renales no son progresivas en la mayoría de los pacientes.^{291,310} Ningún parámetro de gravedad de la enfermedad prevé una FG estimada más baja.³¹¹ Sin embargo, la asociación de cálculos renales e hiperparatiroidismo primario se considera por lo general una indicación de paratiroidectomía, porque el tratamiento quirúrgico satisfactorio previene habitualmente una litiasis sintomática.^{291,292} Por otra parte, en la actualidad es imposible predecir de manera fiable, mediante determinaciones en sangre y orina, qué pacientes asintomáticos con hiperparatiroidismo presentarán nueva litiasis. Los pacientes que forman cálculos tienen más probabilidad de ser hipercalcémicos que de no serlo, pero menos de un tercio de los pacientes hipercalcémicos con hiperparatiroidismo presentan cálculos.

Etiología y patogenia

Los adenomas paratiroides están causados por mutaciones en el ADN de las células paratiroides; estas mutaciones confieren una ventaja proliferativa o de supervivencia a las células afectadas en comparación con sus vecinas normales.^{312,313} Como consecuencia de esta ventaja, el descendiente de una célula paratiroidea concreta, un clon de células, sufren una expansión clonal para producir un adenoma.

Las células paratiroides de adenomas paratiroides individuales carecen de varias regiones cromosómicas. Estas deleciones genéticas reflejan probablemente la deleción de genes supresores tumorales. Estos locus cromosómicos incluyen porciones del cromosoma 1p-pter (en el 40% de los adenomas), 6q (en el 32% de los adenomas), 15q (en el 30% de los adenomas) y 11q (en el 25-30% de los adenomas). Muchas de estas deleciones 11q se asocian, en el cromosoma 11 sin deleción, a mutaciones en el gen que codifica la transcripción del factor menina, el gen mutado en la neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN1). Por tanto, este gen está implicado también con frecuencia en mutaciones somáticas en pacientes con adenomas paratiroides esporádicos. También se han observado mutaciones somáticas en los genomas mitocondriales de una parte de los adenomas de células principales y se han observado incluso con más frecuencia en los denominados adenomas acidófilos, que se sabe que tienen mitocondrias con una morfología anómala.³¹⁴ La presencia generalizada de mutaciones somáticas en los adenomas paratiroides esporádicos, detectables solo porque muchas células de un tumor contienen la misma deleción, es la prueba más sólida de que los adenomas paratiroides son expansiones clonales de células mutantes.

La ciclina D1, denominada inicialmente PRAD1, fue el primer protooncogén relacionado con el hiperparatiroidismo recurrente que se descubrió.³¹⁵ Este gen se descubrió en el punto de rotura de una inversión en el cromosoma 11 en un adenoma paratiroideo. Esta inversión causó la yuxtaposición de la región reguladora de los genes PTH y del ADN codificador de ciclina D1. Como consecuencia, se sobreexpresó el gen de ciclina D1. La ciclina D1 es un regulador importante de la transición de la fase G₁ del ciclo celular (después de la mitosis) a la fase S (asociada a síntesis de ADN) y está mutado o amplificado en una variedad amplia de cánceres. La ciclina D1 está sobreexpresada en alrededor de un 20% de los adenomas paratiroides, pero se han observado reordenaciones del gen ciclina D1 solo en un 5% de los adenomas. La sobreexpresión de ciclina D1 en las glándulas paratiroides de ratones transgénicos provoca la formación de adenomas paratiroides e hipercalcemia durante muchos meses.³¹⁶ El fenotipo de estos ratones demuestra que la sobreexpresión de ciclina D1 puede causar hiperparatiroidismo primario. La ciclina D1 permite que las proteínas cinasas dependientes de la ciclina ejerzan sus funciones. Más recientemente, en adenomas paratiroides esporádicos se han detectado mutaciones tanto de línea germinal como somáticas de

genes de inhibidores de las proteínas cinasas dependientes de la ciclina (que codifican las proteínas p21, p15, y p18), lo que indica que estos genes pueden actuar como supresores de tumores.³¹⁷ El gen mutado en la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, que codifica la menina, también presenta mutaciones exclusivamente en los tumores de una proporción sustancial de tumores paratiroides esporádicos (revisado por Costa-Guda y Arnold³¹⁸).

Los avances en la tecnología de secuenciación del ADN han permitido secuenciar casi todos los exones del genoma humano, y tres grupos de expertos han realizado este tipo de secuenciación de exoma completo.³¹⁹⁻³²¹ El hallazgo más sorprendente de estos estudios (con secuenciación de 43 tumores en total) fue que estos tumores presentaban un promedio de cinco mutaciones de exoma por tumor (con excepción de un tumor con 110 mutaciones asociadas a una mutación en el gen de protección de telómeros [*POT1*], que se sabe que aumenta la inestabilidad genética). Esta cifra es bastante menor que la de mutaciones observadas generalmente en los cánceres o incluso en los tumores benignos que han sido secuenciados. En ambos estudios, el 35% de estos tumores portaban mutaciones en el gen *MEN1*, asociadas a menudo a deleción del segundo gen *MEN1*. Ningún otro gen estaba mutado frecuentemente en esta serie, aunque se observó por segunda vez una mutación de un oncogén conocido, una mutación activadora en *EZH2*, cuando se analizaron series más numerosas de tumores en busca de esa mutación.³¹⁹ En un estudio reciente de secuenciación del exoma completo en 24 cánceres paratiroides se ha demostrado que estos tumores presentan una frecuencia de mutaciones mucho mayor que los adenomas paratiroides; hasta la fecha, parece que los genes mutantes en el cáncer paratiroideo son diferentes de los que presentan mutaciones en los adenomas paratiroides.³²²

Como es previsible en una enfermedad causada por mutaciones en el ADN, los adenomas paratiroides son más frecuentes en pacientes tratados con radioterapia cervical décadas antes, con una relación directa entre aumento de exposición a la radiación e incremento del riesgo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no tienen un antecedente claro de exposición a mutágenos específicos. Un indicio interesante de que las anomalías en la fisiología de la vitamina D pueden predisponer a hiperparatiroidismo primario procede de la observación de que los pacientes con adenomas paratiroides tienen más probabilidades que otros de heredar un alelo concreto del gen VDR.³²³ Estos pacientes tienen tumores con una concentración especialmente baja de ARNm codificador de VDR. No obstante, en los adenomas paratiroides no se han observado mutaciones en las regiones codificadoras del gen que codifica el VDR.³²⁴

Se desconoce la causa de la hiperplasia paratiroidea primaria esporádica. En esta enfermedad no está presente el estímulo conocido de la proliferación celular paratiroidea, una concentración sanguínea baja de calcio o de 1,25(OH)₂D₃. Supuestamente, algún otro estímulo fuera de las glándulas paratiroides o una anomalía genética presente en las cuatro glándulas paratiroides causa una proliferación celular inapropiada. Se han observado anomalías de este tipo en varias formas hereditarias de hiperplasia paratiroidea (v. más adelante), pero la mayoría de los casos de hiperplasia paratiroidea no presentan agrupación familiar.

La distinción teórica entre adenoma como proliferación clonal e hiperplasia como crecimiento policlonal es clara. Sin embargo, en algunas circunstancias puede producirse expansión clonal en el contexto de una proliferación no clonal previa. El ejemplo más claro de esta complicación se ha encontrado en las glándulas grandes asociadas a insuficiencia renal grave. En muchas de estas glándulas extirpadas quirúrgicamente por hipercalcemia u osteopatía grave dependiente de las glándulas paratiroides se han observado signos de proliferación clonal como complicación de una hiperplasia secundaria. Cabe señalar que el tipo de anomalías cromosómicas en estos tumores clonales difiere del observado en los adenomas paratiroides en ausencia de insuficiencia renal.³²⁵ Pueden actuar mecanismos análogos en varias de las circunstancias asociadas a estímulos de la proliferación celular paratiroidea, como la hipofosfatemia ligada al cromosoma X y el tratamiento

prolongado con litio. Además, dado que los tumores clonales pueden aparecer en el seno de una hiperplasia paratiroidea *secundaria*, también pueden hacerlo en el seno de una hiperplasia paratiroidea *primaria*³²⁶ y en la MEN1.³²⁷

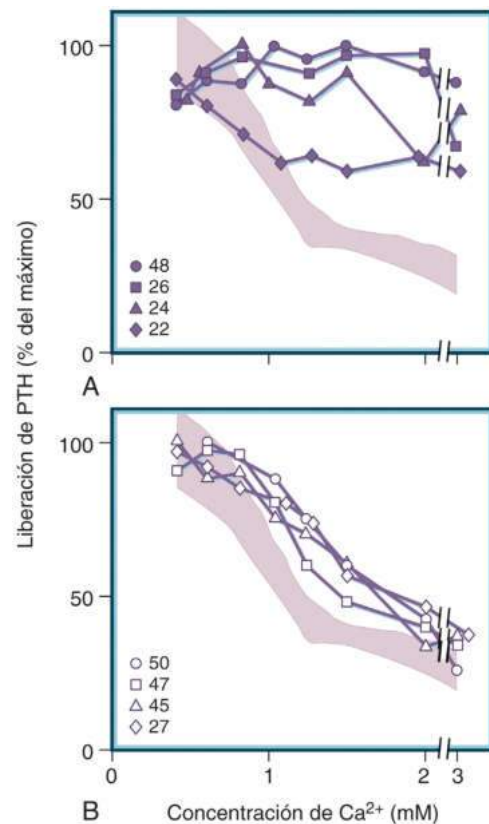
La distinción entre adenoma e hiperplasia tiene importancia clínica porque la extirpación de una glándula anómala debe curar un adenoma paratiroideo, mientras que para tratar de manera satisfactoria la hiperplasia paratiroidea es necesario extirpar varias glándulas. Por desgracia, no es sencillo distinguir un adenoma de una hiperplasia o del tejido paratiroideo normal en el análisis histopatológico. Los anatomopatólogos distinguen las glándulas paratiroides normales de las anómalas por el aumento de tamaño y la escasez de grasa en las glándulas anómalas. Se ha intentado distinguir un adenoma de una glándula hiperplásica individual basándose en las características morfológicas, pero no se han identificado criterios completamente fiables.³²⁸ La formación de neoplasias clonales en tumores originalmente hiperplásicos puede explicar parte de la dificultad para el diagnóstico histopatológico.

El aumento del número de células no es la única anomalía en el hiperparatiroidismo primario. La capacidad de las células paratiroides normales para inhibir la secreción de PTH en respuesta a la hipercalcemia puede proteger a una persona sana frente a la hipercalcemia prolongada, incluso si se produce un aumento moderado del número de células paratiroides. Por desgracia, las células paratiroides en los adenomas paratiroides tienen con frecuencia anomalías en su reactividad al calcio, con un desplazamiento del punto de ajuste hacia la derecha (fig. 29.23). Este desplazamiento del punto de ajuste, combinado con el componente que no puede inhibirse de la secreción de PTH, conduce a un estado de equilibrio nuevo en el que tanto la concentración de PTH como la concentración sanguínea de calcio son más altas de lo normal. Está empezando a conocerse el sustrato molecular de la reactividad anómala de las células paratiroides. Las células paratiroides de los adenomas responden a cambios en el calcio extracelular con un incremento menor de lo normal del calcio intracelular, y disminuye la cantidad de proteína CaSR en la superficie celular.³²⁹ Quizás de manera sorprendente, en los adenomas paratiroides no se han encontrado mutaciones en el gen que codifica la proteína CaSR. En un modelo experimental en el que la sobreexpresión de ciclina D1 produce un hiperparatiroidismo primario,³¹⁶ la disminución de la expresión de CaSR tiene lugar solo después de un aumento de la proliferación celular durante cierto tiempo. Por tanto, la disminución de la expresión de CaSR en los adenomas paratiroides es probablemente una respuesta secundaria que se produce durante la formación del tumor. El *gmc2*, un regulador del desarrollo, es un regulador confirmado de la expresión del gen *CASR* en las células paratiroides.³³⁰

Hiperparatiroidismo primario hereditario

Aunque son poco frecuentes, las formas hereditarias de hiperparatiroidismo tienen importancia clínica por varias razones. El tratamiento de los tumores paratiroides encontrados en los síndromes paratiroides familiares difiere a menudo del aplicado en el hiperparatiroidismo primario esporádico. Además, las manifestaciones extrapariroides de los síndromes hereditarios pueden precisar tratamiento y el conocimiento de la agrupación familiar debe propiciar un cribado familiar sistemático.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (v. capítulo 42). La MEN1 está causada por mutaciones inactivadoras en el gen supresor tumoral que codifica la menina.³³¹ La menina es un factor de transcripción expresado de manera generalizada que forma parte de un complejo que actúa sobre la histona H₃ para la metilación,³³² y de este modo causa expresión de inhibidores del ciclo celular en los islotes pancreáticos y en otros tejidos.³³³ La menina interacciona con muchas proteínas nucleares y no se sabe cuáles son las interacciones importantes en la patogenia de la MEN1.³³⁴ Es poco frecuente la presencia de mutaciones en los genes que codifican inhibidores cinasa dependientes de la ciclina, como



• **Figura 29.23** Patrones anómalos de secreción de hormona paratiroidea (PTH) por las células preparadas de glándulas adenomatosas y estimuladas con distintas concentraciones de calcio en cultivo de tejidos. La zona sombreada muestra el patrón de liberación de PTH (± 1 DE) por células paratiroides humanas sanas. El panel A muestra el patrón de cuatro pacientes con escasa supresión por calcio de la secreción de PTH. El panel B muestra el patrón de cuatro pacientes con mecanismo relativamente intacto de supresión por calcio de la secreción de PTH. Incluso en este grupo, el punto de ajuste para la supresión por calcio se desplaza a la derecha. (Tomado de Brown, EM. Calcium-regulated parathyroid hormone release in primary hyperparathyroidism: studies in vitro with dispersed parathyroid cells. *Am J Med.* 1979;66:923–931.)

p27, en pacientes con MEN1 sin mutaciones en la menina;³³⁵ algunas han dado nombre a esta variante, *MEN4*, que se asocia principalmente a tumores paratiroides e hipofisarios.³³⁶ Estos pacientes también pueden albergar tumores neuroendocrinos pancreáticos, gonadales, suprarrenales, renales y tiroideos.^{337,338} Aunque la MEN incluye tumores en las glándulas paratiroides, adenohipófisis e islotes pancreáticos, los tumores paratiroides son mucho más frecuentes que los otros; el 95% de los pacientes presenta finalmente hiperparatiroidismo. La mayoría de estos tumores paratiroides tienen mutaciones en ambas copias del gen menina; una mutación se hereda y la segunda se produce en las células paratiroides cuya progenie forma el tumor.

El inicio de la hipercalcemia se produce en la segunda y tercera décadas de la vida, aunque algunos pacientes la presentan en la primera década. La hipercalcemia nunca se presenta al nacer o en la lactancia. La enfermedad afecta a las cuatro glándulas paratiroides, pero dicha afectación puede ser asimétrica y aparentemente asincrónica. Aparte de la edad más temprana en el momento del diagnóstico, el cuadro clínico se parece por lo general al hiperparatiroidismo primario esporádico, probablemente con una pérdida de densidad ósea algo más pronunciada.³³⁹ Una complicación frecuente es que la hipercalcemia puede aumentar mucho la concentración de gastrina

y la sintomatología en pacientes que también tienen gastrinomas. El tratamiento de la enfermedad paratiroidea en estas circunstancias puede simplificar mucho el tratamiento de la hiperacidez gástrica. Después del tratamiento quirúrgico paratiroideo, es más frecuente el hiperparatiroidismo y el hiperparatiroidismo recurrente que en otras formas de hiperparatiroidismo.³⁴⁰ El momento y el tipo de tratamiento quirúrgico son factores más complejos que en el hiperparatiroidismo primario esporádico. La mayor parte de los expertos coinciden en que la enfermedad paratiroidea recidiva finalmente, sobre todo si se extirpan menos de tres glándulas. Algunos cirujanos prefieren realizar una paratiroidectomía subtotal y otros la paratiroidectomía total con implantación en el antebrazo de una pequeña cantidad de tejido paratiroideo.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2a (v. capítulo 42). La enfermedad paratiroidea es por lo general tardía e infrecuente (5-20%) en la MEN2a, una enfermedad caracterizada por la asociación de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. La enfermedad paratiroidea suele ser leve y puede ser asintomática.³³⁸ En algunas familias es más frecuente el hiperparatiroidismo; sin embargo, estas familias tienen las mismas mutaciones en el gen *RET* que las familias sin hiperparatiroidismo frecuente. Durante la intervención quirúrgica se ha observado tanto hiperplasia como adenoma paratiroideo. Se ha planteado la posibilidad de progresión de hiperplasia a adenoma en la MEN2a porque se ha observado hiperplasia paratiroidea asintomática durante la intervención quirúrgica tiroidea. El diagnóstico y el tratamiento del hiperparatiroidismo son parecidos a los del hiperparatiroidismo primario esporádico, pero la hiperplasia es más frecuente. Se desconoce la patogenia del hiperparatiroidismo, pero el gen *RET*, mutado en casi todos los casos de MEN2a, se expresa en las células paratiroideas,³⁴¹ por lo que una expresión anómala de *RET* en las células paratiroideas puede causar directamente la formación de un tumor paratiroideo. En la MEN2b, la variante asociada a neuromas mucosos, no se produce hiperparatiroidismo.

Síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular. Los pacientes con síndrome de hiperparatiroidismo hereditario-tumor mandibular³⁴² presentan adenomas paratiroideos que pueden ser múltiples y habitualmente son quísticos. Estos tumores se asocian a menudo pero no siempre a tumores mandibulares fibrosos sin relación con el hiperparatiroidismo. Es importante recordar que muchos tumores paratiroideos son malignos a diferencia de la MEN1 y MEN2. Las familias afectadas pueden presentar también tumor de Wilms y poliquistosis renal. El gen mutado en este síndrome, denominado *CDC73* o *HRPT2*, codifica una proteína nuclear, la parafibromina.³⁴³ La parafibromina forma parte del complejo PAF, evolutivamente muy conservado, que se une a la polimerasa ARN II, regula la estructura de la cromatina y regula la expresión génica.³⁴⁴⁻³⁴⁶ La parafibromina se une a la β -catenina y puede participar en la señalización de la vía Wnt y en la señalización Notch, pero se desconoce si estas propiedades de la parafibromina están relacionadas con su función supresora tumoral.³⁴⁷ Muchos pacientes con cáncer paratiroideo aparentemente esporádico tienen mutaciones inactivadoras en la parafibromina.³⁴⁸ En un estudio de secuenciación del exoma completo sobre cáncer paratiroideo esporádico, 8 de los 17 pacientes que participaron presentaban mutaciones en *CDC73*; la mitad de los pacientes con mutaciones en *CDC73* también presentaban mutaciones de línea germinal, aunque su presentación era aparentemente la propia de pacientes con enfermedad esporádica.³²² Estos hallazgos indican que todos los pacientes con cáncer paratiroideo han de ser sometidos a la detección de mutaciones de línea germinal en *CDC73*.

Tratamiento del hiperparatiroidismo primario

La estrategia de tratamiento del hiperparatiroidismo primario ha evolucionado en paralelo con la presentación cambiante de la enfermedad. La única oportunidad de curación permanente es la extirpación quirúrgica de la glándula anómala, una medida que fue sin duda apropiada en

casi todos los pacientes a los que se diagnosticó una forma grave clásica de la enfermedad hace muchos años y sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes que presentan cálculos renales recurrentes, nefrocalcinosis, osteopatía clínicamente manifiesta o hipercalcemia grave.

Por el contrario, la elección de tratamiento quirúrgico frente a tratamiento médico en pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático sigue siendo un tema de discusión abierto y candente. Los partidarios del tratamiento quirúrgico señalan la mejoría previsible de la densidad mineral ósea (en la cadera y en la columna vertebral) y de la hipertrofia ventricular izquierda; el aumento del riesgo de fractura, de mortalidad cardiovascular, de cáncer y de síntomas neuropsiquiátricos asociados al hiperparatiroidismo primario; y la introducción reciente de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas efectivas (v. más adelante). Los partidarios de la observación destacan la ausencia de avance de la enfermedad en la mayoría de los pacientes asintomáticos; el riesgo pequeño pero real de fracaso quirúrgico y de complicaciones postoperatorias la probabilidad de que el aumento del riesgo de mortalidad y de cáncer en pacientes con una enfermedad relativamente grave no sea aplicable a los pacientes con hiperparatiroidismo primario leve asintomático; la dificultad para atribuir síntomas neuropsiquiátricos aunque sean imprecisos al trastorno paratiroideo; la falta de pruebas (o las pruebas en contra) de que la hipertensión y el aumento del riesgo de cáncer, fractura o mortalidad cardiovascular, incluso si están presentes, mejoran con una paratiroidectomía efectiva; y la disponibilidad de técnicas sensibles para controlar el estado de la enfermedad en los pacientes sin tratamiento quirúrgico.²⁹¹

Por desgracia, no se han llevado a cabo estudios prospectivos con muchos pacientes y una potencia estadística suficiente para comparar los resultados en pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático asignados al azar a tratamiento quirúrgico o médico. No obstante, tres estudios comparativos aleatorizados con menos pacientes pero muy instructivos sobre tratamiento quirúrgico frente a observación permiten extraer algunas conclusiones sobre marcadores indirectos de la enfermedad.²⁹³⁻²⁹⁵ Los tres estudios mostraron un aumento de la densidad ósea en la columna vertebral y en la cadera en el grupo de tratamiento quirúrgico; estos aumentos eran parecidos a los logrados con bisfosfonatos en el hiperparatiroidismo primario (v. más adelante). Dos de los tres estudios mostraron una mejora escasa de algunos indicadores de calidad de vida, pero la ausencia de enmascaramiento de los estudios dificulta la interpretación de estos hallazgos. Todos los hallazgos de estos estudios se han notificado con posterioridad después de 2 años o menos. A pesar de la utilidad de estos estudios, sus limitaciones han forzado el inicio de estudios observacionales para elaborar recomendaciones preliminares basadas en datos limitados.

Dichas recomendaciones provisionales proceden de una serie de reuniones científicas: la Consensus Conference patrocinada por los NIH, celebrada en 1990, seguida de actualizaciones más informales en 2002, 2008 y 2014.³⁴⁹ La conclusión principal de este grupo fue que en el hiperparatiroidismo sintomático está indicado el tratamiento quirúrgico y siempre hay que considerarlo como opción apropiada en el hiperparatiroidismo asintomático, pero en muchos pacientes con enfermedad asintomática es apropiado realizar un seguimiento sin necesidad de tratamiento quirúrgico durante muchos años. Los pacientes apropiados para la observación médica no deben tener signos de deterioro de la integridad ósea ni de la función renal, no deben tener antecedente de urolitiasis ni síntomas digestivos ni neuropsiquiátricos, y deben cumplir los criterios enumerados en la tabla 29.1.³⁵⁰ En la actualidad dichos pacientes suponen al menos un 50% de los que presentan hiperparatiroidismo primario.

Por el contrario, el tratamiento quirúrgico puede ser preferible si el paciente lo desea aunque esté asintomático, si la probabilidad de un seguimiento continuo es baja, si es probable que otras enfermedades concurrentes compliquen el tratamiento u oculten un avance

TABLA 29.1 Indicaciones de tratamiento quirúrgico en el hiperparatiroidismo primario

Manifestaciones clínicas notorias de la enfermedad
Cálculos renales o nefrocalcinosis
Fracturas o signos radiográficos típicos de osteítis fibrosa
Enfermedad neuromuscular típica
Hipercalcemia sintomática o potencialmente mortal
Calcio sérico > 1 mg/dl por encima del límite superior normal
Aclaramiento de la creatinina < 60 ml/min, presencia de cálculos en radiografía, TC o ecografía
Calcio urinario > 400 mg/día más otros índices bioquímicos urinarios de riesgo de cálculos
Densidad mineral ósea baja (puntuación $T \leq -2,5$) en cualquier hueso ^a
Presencia de fractura vertebral en la radiografía o mediante análisis de fractura vertebral en DXA
Antecedente de fractura por fragilidad
Edad baja (< 50 años)
Dudas sobre seguimiento médico adecuado

^aPuntuación $Z \leq -2,5$ en mujeres premenopáusicas y en hombres < 50 años.

DXA, absorciometría por rayos X de energía doble; TC, tomografía computarizada.

Modificado de Bilezikian JP, Khan AA, Potts Jr JT, Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:335-339. Basado en las recomendaciones de Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism de los NIH, 2014.

sustancial de la enfermedad, o si el paciente es relativamente joven (< 50 años). Esta última recomendación refleja la ausencia de información fiable sobre la evolución natural de la enfermedad a lo largo de muchas décadas de seguimiento; el coste acumulado del seguimiento médico, que empieza a ser más alto que el del tratamiento quirúrgico a los 5 a 10 años; y algunos datos que indican que las personas jóvenes tienen más probabilidades de presentar una enfermedad progresiva.³⁵¹ Por el contrario, la edad como factor único no se consideró una contraindicación para la paratiroidectomía, porque esta técnica quirúrgica se ha empleado con resultados excelentes y una tasa de mortalidad perioperatoria de 1-3% en muchos pacientes bien seleccionados y mayores de 75 años. La hipertensión no se consideró una indicación de tratamiento quirúrgico porque se cree que no es un signo de hiperparatiroidismo primario leve y porque no suele mejorar con la paratiroidectomía.

Aunque las recomendaciones de la Consensus Conference y las modificaciones posteriores proporcionan un marco teórico útil para tomar decisiones, no hay datos procedentes de estudios clínicos con muchos pacientes que avalen dichas recomendaciones. En una serie de 52 pacientes asintomáticos seleccionados para tratamiento no quirúrgico basándose principalmente en los criterios de la Consensus Conference de 1990 a los que se realizó seguimiento durante 10 años, alrededor del 25% presentaron una o más de las nuevas indicaciones de tratamiento quirúrgico.²⁹¹ Los pacientes que no cumplen los criterios de tratamiento quirúrgico de la Consensus Conference pueden presentar el mismo aumento posquirúrgico de la densidad ósea que los que sí los cumplen.³⁵² Algunos expertos han insistido en que la presencia de osteopenia vertebral basal, un hallazgo inusual en el hiperparatiroidismo primario, debe incluirse en los criterios de tratamiento quirúrgico³⁵³ y que también debe considerarse tratamiento quirúrgico en las mujeres posmenopáusicas con pérdida ósea vertebral en el contexto de un hiperparatiroidismo primario.²⁹¹

Un problema frecuente es la dificultad para determinar si algunos síntomas imprecisos pero molestos e incómodos como cansancio, letargo, debilidad (sin debilidad muscular objetiva) y depresión se deben

al hiperparatiroidismo y por tanto deben considerarse «relevantes» a la hora de valorar la decisión de tratamiento quirúrgico. La mayor parte de los médicos no recomiendan de manera habitual la paratiroidectomía basándose solo en estos síntomas, aunque en ocasiones se observa una respuesta notable al tratamiento quirúrgico. La disponibilidad de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas avanzadas ha bajado el umbral para considerar el tratamiento quirúrgico en pacientes con discapacidad considerable causada por estos síntomas. Algunos expertos recomiendan, en determinados pacientes, un intento limitado de tratamiento médico para bajar el calcio sérico (calcimiméticos; v. más adelante) e intentar prever así la respuesta sintomática a la curación quirúrgica.

Seguimiento médico del hiperparatiroidismo primario. Las recomendaciones actualizadas de la Consensus Conference de los NIH indican que los pacientes sin tratamiento quirúrgico precisan un seguimiento exhaustivo, con determinación anual del calcio sérico, del aclaramiento de creatinina calculado y determinación periódica de la densidad mineral ósea a intervalos de 1 a 2 años. La región más apropiada para medir la densidad ósea es la que refleja principalmente cambios en el hueso cortical (antebrazo distal), aunque también se ha subrayado la importancia de hacer un seguimiento de la densidad ósea vertebral,²⁹¹ y los criterios actuales reconocen la importancia de una pérdida ósea considerable en cualquier región.³⁵⁰

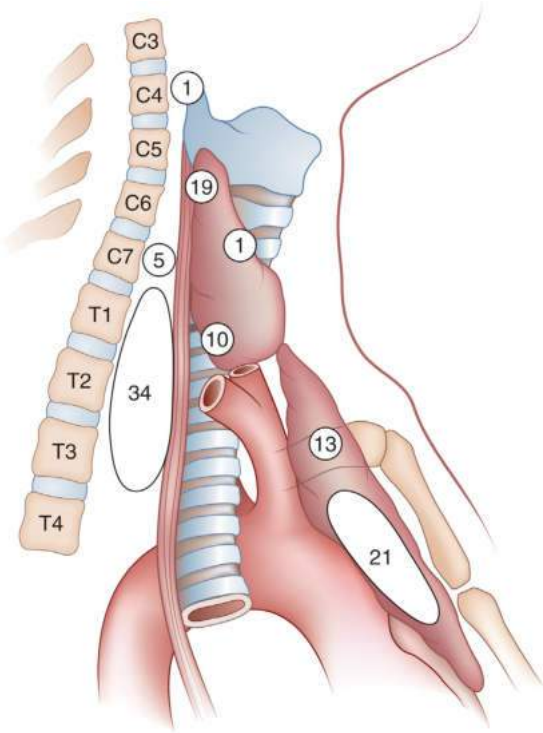
Hay que informar a los pacientes con tratamiento no quirúrgico que deben mantener una hidratación adecuada, evitar los diuréticos y la inmovilización prolongada, y solicitar asistencia sanitaria de inmediato si presentan vómitos o diarrea considerables. No debe restringirse el consumo alimentario de calcio.

No se conoce el objetivo de un tratamiento farmacológico efectivo del hiperparatiroidismo, pero continúan los estudios sobre hormonas sexuales y moduladores selectivos del receptor de estrógenos, bisfosfonatos y calcimiméticos. Los estrógenos y los gestágenos pueden disminuir el calcio y el fósforo séricos, el calcio y la hidroxiprolina urinarios, y los signos histológicos de resorción ósea activa en mujeres con hiperparatiroidismo primario, aunque algunos problemas de seguridad han limitado estas opciones terapéuticas en mujeres posmenopáusicas.

Los bisfosfonatos intravenosos se han empleado con éxito en el tratamiento urgente de la hipercalcemia por hiperparatiroidismo primario, y varios estudios han mostrado que el tratamiento con alendronato oral durante 1 año o más mejora la densidad ósea en la columna vertebral y en la cadera, con un efecto transitorio en la PTH y el calcio séricos.^{354,355} Los calcimiméticos son una clase farmacológica nueva que, mediante sensibilización del CaSR al calcio extracelular, pueden disminuir la secreción de PTH. El cinacalcet, el primer calcimimético aprobado para neutralizar el hiperparatiroidismo secundario en la nefropatía, baja la PTH y el calcio séricos en el hiperparatiroidismo primario (y en algunos pacientes con carcinoma paratiroideo), pero no se ha observado una mejora de la densidad ósea en estos pacientes.³⁵⁶

Por tanto, en los pacientes en los que no está indicado el tratamiento quirúrgico de un hiperparatiroidismo primario asintomático, el tratamiento con bisfosfonatos por vía oral puede mejorar la densidad ósea sin empeorar otras características de la enfermedad, al menos durante un seguimiento de 2 años, y el cinacalcet puede estabilizar el calcio sanguíneo. Se desconoce si estos fármacos o cualquier otro tratamiento médico son una alternativa al tratamiento quirúrgico beneficiosa a largo plazo.

Tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario. La paratiroidectomía es una técnica segura y muy efectiva de tratamiento definitivo del hiperparatiroidismo primario. Las complicaciones más graves del tratamiento quirúrgico, la parálisis de la cuerda vocal y el hipoparatiroidismo permanente, tienen una incidencia del 1 y 4%, respectivamente en manos de cirujanos expertos, aunque estas cifras pueden subir mucho si los cirujanos tienen menos experiencia. Estas complicaciones son más frecuentes en pacientes que precisan



• **Figura 29.24** Localización ectópica de 104 glándulas paratiroides detectadas durante una reoperación por hiperparatiroidismo primario. (Tomado de Wang C-A. A clinical and pathological study of 112 cases. *Ann Surg.* 1977;186:140-145.)

una paratiroidectomía subtotal por hiperplasia o la resección de un carcinoma. El porcentaje de curación del hiperparatiroidismo primario mediante tratamiento quirúrgico es del 95% como mínimo en las mejores manos.^{357,358} Aparte de la inexperiencia del cirujano, la causa habitual de fracaso inicial del tratamiento quirúrgico («enfermedad persistente») es la presencia de hiperplasia paratiroidea desapercibida (a menudo muy asimétrica) o de tejido paratiroideo ectópico (p. ej., glándulas intratiroides, retroesofágicas, no descendidas o mediastínicas)³⁵⁹ (fig. 29.24). Hasta una de cada cinco glándulas paratiroides puede tener una localización ectópica, y esto es más probable en las glándulas supernumerarias. La enfermedad recurrente, definida como la que aparece después de un intervalo mínimo de 6 a 12 meses de normocalcemia, tiene una incidencia variable de 2-16%. El hiperparatiroidismo recurrente se origina por lo general en glándulas hiperplásicas no extirpadas y en pocas ocasiones la causa puede ser un carcinoma paratiroideo, un segundo adenoma o una «paratiromatosis» multicéntrica o miliar provocada por la siembra local inadvertida de tejido paratiroideo (habitualmente hiperplásico) en el cuello durante una intervención quirúrgica paratiroidea previa.^{282,360}

En el pasado había un acuerdo amplio sobre que la mejor técnica era la exploración cervical bilateral en la que se identificaban las cuatro paratiroides y se extirpaban todas las glándulas aumentadas de tamaño. Con esta técnica, los estudios de localización paratiroidea preoperatoria antes de la exploración cervical inicial son superfluos, porque incluso el valor predictivo positivo de la mejor prueba de imagen (gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi) es bastante más bajo que la tasa de éxito de cirujanos expertos sin ayuda de pruebas de imagen previas.^{282,361}

La introducción de la gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi preoperatoria, que puede localizar con precisión un 80-90% de los adenomas únicos que suponen el 75-85% de los casos, ha renovado el interés por las exploraciones unilaterales dirigidas, que acortan la estancia en

el quirófano y en la sala de reanimación postoperatoria, disminuyen el número de cortes congelados necesarios, producen bastantes menos complicaciones postoperatorias y pueden realizarse con más facilidad empleando técnicas mínimamente invasivas (incluso con anestesia local y sedación intravenosa) que permiten el alta el mismo día.³⁶² La gammagrafía con sestamibi puede identificar también el adenoma mediastínico ocasional y permite evitar una exploración cervical innecesaria. Por otra parte, la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la gammagrafía con sestamibi son bajos (< 50%) en presencia de una enfermedad multiglandular (hiperplasia y adenomas dobles), y por tanto, esta prueba puede pasar por alto con frecuencia la presencia de enfermedad bilateral.³⁵⁸ Para disminuir esta tasa de fracaso, que es inaceptablemente alta en comparación con la exploración bilateral, se utiliza con frecuencia la imagen ecográfica preoperatoria complementaria o la TC de resolución alta con administración de contraste dinámico (TC cuatridimensional [TC-4D])³⁶³ (con o sin biopsia con aguja), y se han elaborado análisis intraoperatorios rápidos de PTH para verificar la extirpación efectiva.³⁶⁴ Un descenso $\geq 50\%$ a los 10 min respecto al valor inicial puede indicar una extirpación efectiva de todo el tejido paratiroideo hiperfuncionante porque la semivida de la PTH intacta en la sangre es muy corta (< 2 min). Este método ha resultado útil en pacientes con adenomas únicos, pero puede generar confusión en los pacientes con enfermedad multiglandular a menos que se apliquen criterios de curación más rigurosos (descenso > 90% o incluso normalización de PTHi).³⁶⁵

En la actualidad, la imagen preoperatoria permite considerar una paratiroidectomía unilateral invasiva en alrededor del 70% de los pacientes que antes del tratamiento quirúrgico se calificaban de hiperparatiroidismo primario esporádico por un adenoma solitario. Las tasa de curación quirúrgica en los pacientes bien seleccionados son parecidas a las de la exploración cervical bilateral (95-97%),³⁵⁸ aunque un estudio reciente en el que todos los pacientes seleccionados para una disección cervical bilateral inmediata demostró una incapacidad para identificar la enfermedad multiglandular en el 16% de estos pacientes.³⁶⁶ Los pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad multiglandular, como los que presentan una MEN1 o los menores de 30 años, precisan una exploración cervical bilateral.³⁶⁷ Las opciones para los pacientes con hiperplasia son resección limitada de las glándulas visiblemente anómalas, paratiroidectomía subtotal con crioconservación de tejido y paratiroidectomía subtotal con autotrasplante inmediato (en el antebrazo) de parte del tejido extirpado. En pacientes con MEN1, las consideraciones relacionadas con las tasas de recidiva (30-50% o más con seguimiento a largo plazo) y la evolución a partir de ese momento frente a la morbilidad potencial del hipoparatiroidismo quirúrgico suelen ser favorables a la paratiroidectomía subtotal como técnica más apropiada en la actualidad.

La incidencia de carcinoma paratiroideo en el hiperparatiroidismo primario es menor de 1%,²⁸⁵ pero esta posibilidad debe tenerse muy en cuenta en los pacientes con un hiperparatiroidismo excepcionalmente grave, una masa palpable en el cuello, disfonía, signos intraoperatorios de invasión local o hipercalcemia recurrente.³⁶⁸ Incluso así, pocas veces se sospecha un carcinoma paratiroideo antes de la intervención quirúrgica y a menudo se pasa por alto el diagnóstico durante la intervención quirúrgica inicial. Cuando se detecta la enfermedad, hay que intentar por todos los medios extirpar el tumor en bloque. Sin embargo, la incidencia de recidiva local se aproxima al 50% y las metástasis a distancia, sobre todo pulmonares, pueden estar precedidas de hiperparatiroidismo grave recurrente.³⁶⁹ La búsqueda de mutaciones de parafibromina en todos los pacientes con cáncer paratiroideo puede facilitar el consejo familiar porque las familias con estas mutaciones pueden presentar cáncer paratiroideo aparentemente esporádico y aislado.³⁴⁸

El tratamiento postoperatorio inmediato de la paratiroidectomía se centra en confirmar el éxito del tratamiento quirúrgico y en un seguimiento intensivo del paciente para detectar hipocalcemia sintomática y complicaciones agudas infrecuentes pero potencialmente

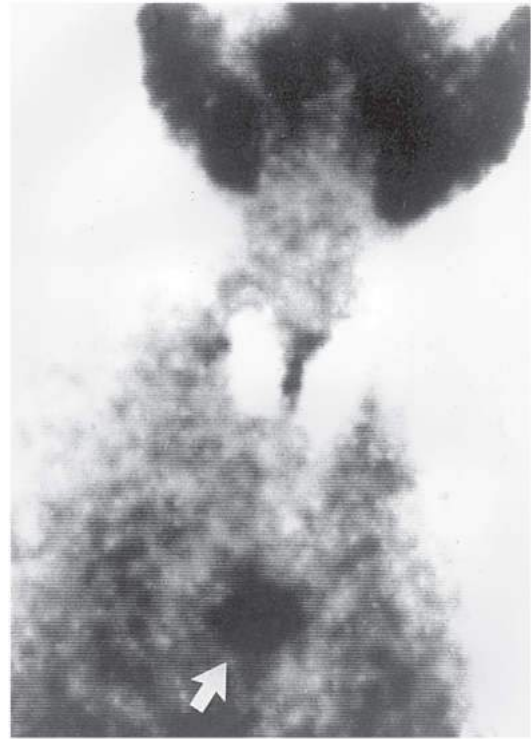
graves como hemorragia, parálisis de cuerda vocal o laringoespasma. Después de una resección satisfactoria de un adenoma paratiroideo, la concentración sérica de PTH intacta baja rápidamente, a menudo hasta una concentración indetectable, con una semivida de desaparición de 2 min aproximadamente, mientras que el calcio sérico alcanza por lo general un valor mínimo entre 24 y 36 h. La PTH sérica se normaliza en 30 h, pero la determinación de la respuesta secretora paratiroidea a la hipocalcemia indica que no se normaliza por completo hasta que pasan varias semanas.³⁷⁰

En el pasado, los pacientes seguían por lo general una dieta pobre en calcio hasta que se confirmaba la normalización del calcio sérico, se mantenían las ampollas de calcio inyectable y otras precauciones anticonvulsivas a la cabecera del paciente, se determinaba el calcio sérico cada 12 h como mínimo hasta que se estabilizaba y la hipocalcemia se trataba de inmediato con calcio intravenoso (bolo de 90 mg, 50-100 mg/h) u oral (1,5-3 g/día). Este método ya no es apropiado para la mayoría de los pacientes, que reciben el alta hospitalaria a las pocas horas de un tratamiento quirúrgico limitado. Se emplean suplementos orales de calcio de manera habitual tan pronto como se recupera la ingestión oral y se añaden dosis pequeñas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (0,5-1 $\mu\text{g}/\text{día}$) en pacientes con adenomas grandes e hiperparatiroidismo grave o en los que la fosfatasa alcalina estaba alta antes del tratamiento quirúrgico, es decir, los pacientes en los que es previsible una necesidad sorprendente de calcio, a menudo durante muchas semanas después del tratamiento quirúrgico, mientras remineralizan su esqueleto. Este síndrome de «hueso hambriento» se asocia a hipocalcemia, hipofosfatemia y excreción urinaria baja de calcio.

El calcio sérico debe comprobarse a intervalos de varios días para guiar el ajuste del tratamiento con calcio y vitamina D según sea necesario para conseguir un resultado estable. En los pacientes con hipocalcemia persistente durante más de varios días hay que determinar la PTH sérica para descartar la posibilidad de hiperparatiroidismo postoperatorio. Es aconsejable mantener el aporte complementario de calcio durante 1 año como mínimo porque existen indicios de que la densidad mineral ósea sigue aumentando durante este plazo de tiempo después de una paratiroidectomía satisfactoria.²⁹¹

En los pacientes con hiperparatiroidismo persistente o recurrente la conducta se basa en el conocimiento de que la hiperplasia o el carcinoma paratiroideo, el tejido paratiroideo ectópico o supernumerario, y el hipoparatiroidismo posquirúrgico y otras complicaciones de una intervención quirúrgica adicional son más frecuentes.^{359,361} La primera cuestión que hay que abordar es si está indicado el tratamiento quirúrgico. Cuando no se identifica inicialmente un supuesto adenoma, se mantienen habitualmente las indicaciones originales de tratamiento quirúrgico, aunque en algunos pacientes no es apropiada una intervención quirúrgica más agresiva, como una esternotomía media, por una enfermedad concurrente. Los pacientes con hiperplasia paratiroidea pueden haber logrado una mejoría clínica sustancial, incluso después de una paratiroidectomía incompleta, pero es muy probable que los pacientes con MEN1 presenten un avance adicional de su enfermedad.

Se recomienda realizar estudios de localización preoperatorios en los pacientes con enfermedad persistente o recurrente después de la primera intervención quirúrgica. La gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi tiene la máxima sensibilidad y precisión, pero otras pruebas de imagen (ecografía, TC, resonancia magnética [RM]) pueden aportar información adicional o confirmatoria.³⁷¹ El sestamibi localiza los nódulos tiroideos, que pueden estar asociados a la enfermedad paratiroidea en un 20-40% de los pacientes, aunque tiende a eliminarse del tejido tiroideo mucho antes que de las glándulas paratiroideas. El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi puede combinarse con gammagrafía con ^{123}I para mejorar la distinción entre glándulas paratiroideas y nódulos tiroideos, o con tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) para conseguir una precisión de localización imposible con imagen plana (fig. 29.25). Por otra parte, es posible que la gammagrafía con sestamibi no consiga detectar glándulas pequeñas (la captación está relacionada



• **Figura 29.25** Gammagrafía de sustracción con tecnecio 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibi y yodo-123 (^{123}I) de un paciente con hiperparatiroidismo persistente después de dos intervenciones quirúrgicas previas infructuosas. La flecha señala un adenoma paratiroideo, que produce un aumento de la captación de radiomarcador en la ventana aortopulmonar. (Tomado de Thule P, Thakore K, Vansant J, et al. Preoperative localization of parathyroid tissue with technetium-99m sestamibi ^{123}I subtraction scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:77-82.)

con el tamaño glandular y con la concentración de PTH³⁷²) ni varias glándulas anómalas en pacientes con hiperplasia paratiroidea, la causa más frecuente de hiperparatiroidismo posquirúrgico persistente.^{358,373} El uso de TC-4D con reconstrucción anatómica multiplano sincrónica con contraste tiene más sensibilidad que la gammagrafía con sestamibi sola para localizar tejido paratiroideo funcional en candidatos a reintervención quirúrgica.³⁷⁴

También se han empleado técnicas más invasivas, como la arteriografía y la obtención de muestra venosa selectiva para la determinación de la PTH.^{375,376} La aspiración con aguja fina guiada por ecografía o TC del tejido paratiroideo sospechoso puede utilizarse para obtener confirmación citológica o inmunoquímica antes del tratamiento quirúrgico, y la ecografía intraoperatoria ha sido útil en algunos pacientes para localizar glándulas cervicales o intratiroideas.³⁶¹ El éxito de la resección toracoscópica asistida con vídeo de lesiones mediastínicas confirmadas^{348,377} es una opción menos invasiva que la esternotomía media para esta causa relativamente frecuente de hiperparatiroidismo persistente.

La necesidad de estas técnicas quirúrgicas depende de la experiencia del cirujano original y de la confianza en una exploración cervical inicial apropiada. Por ejemplo, en las reoperaciones realizadas en un hospital, más de la mitad de las glándulas paratiroideas hiperplásicas que habían pasado «desapercibidas» en los pacientes explorados previamente por un cirujano con mucha experiencia estaban en el mediastino o en otra localización ectópica, mientras que más del 90% de los pacientes remitidos por cirujanos menos expertos tenían glándulas paratiroideas en una localización anatómica normal en el cuello.²⁸²

Después de un tratamiento quirúrgico satisfactorio del hiperparatiroidismo primario, la masa ósea aumenta por lo general hasta un

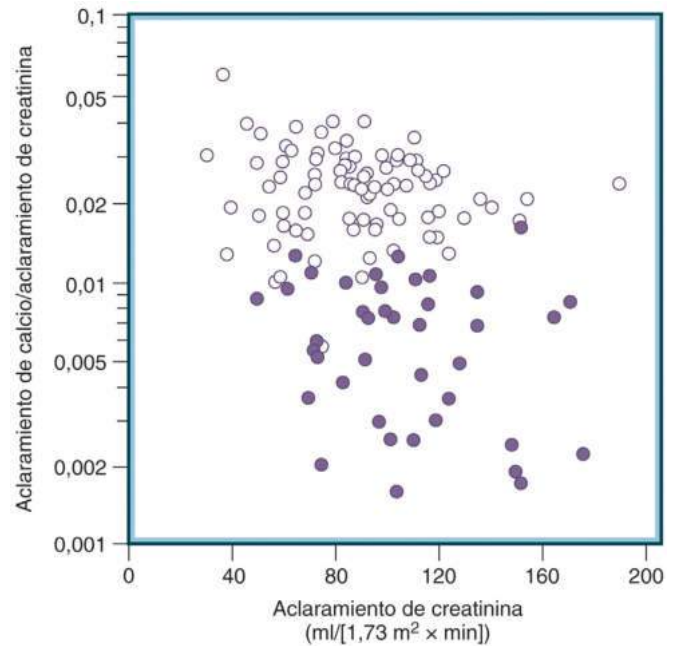
5-10% en el primer año en regiones con abundante hueso trabecular (columna vertebral, cuello femoral), mientras que el aumento en las regiones con hueso cortical (radio distal) es más imprevisible.^{378,379} El aumento en las regiones trabeculares puede continuar durante varios años, hasta el 12-15% después de 10 años, aunque es posible que no se consiga una densidad mineral ósea normal. Este aumento, más aparente en los pacientes con una masa ósea preoperatoria más baja, puede estar relacionado en parte con una remineralización rápida del volumen de remodelación ósea previamente aumentado,³⁵² pero el aumento continuo durante varios años indica también un incremento más prolongado de la formación ósea neta y del volumen óseo total.²⁹¹

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

La HHF, denominada también de manera apropiada *hipercalcemia benigna familiar*, es en la mayoría de las familias un trastorno hereditario autosómico dominante causado con más frecuencia por mutaciones del gen *CASR* presente en las glándulas paratiroides, el riñón y otros órganos (v. anteriormente la explicación sobre detección de calcio). Las mutaciones, que causan pérdida de función parcial o completa del CaSR, provocan un desplazamiento del punto de ajuste de las células paratiroides para el calcio.³⁸⁰ Como consecuencia, se necesita una concentración sanguínea de calcio mayor de lo normal para inhibir la secreción de PTH. Además, la función anómala del CaSR en la rama ascendente renal produce reabsorción de calcio independiente de PTH y la consiguiente hipocalciuria. En una minoría de los pacientes se han observado mutaciones en otros dos genes de la vía de señalización activados por el CaSR. Uno codifica la subunidad α de la proteína G heterotrimérica G_{11} ³⁸¹ que participa en la respuesta a la activación del CaSR y el otro está en el gen *AP2S1* que codifica la subunidad α del complejo de proteína adaptadora 2, una proteína de soporte necesaria para la formación de las cavidades revestidas de clatrina necesarias para internalizar el CaSR.³⁸² En la HHF, las mutaciones en *AP2S1* son considerablemente más frecuentes que las mutaciones en G_{11} ;^{383,384} la hipercalcemia de los pacientes con mutaciones en *AP2S1* es especialmente intensa, y estos individuos pueden presentar también retraso en el desarrollo y disfunciones cognitivas.³⁸³

La presencia de un gen del receptor de detección del calcio normal y de otro anómalo provoca con frecuencia un trastorno clínico muy leve, aunque el receptor actúa como dímero, y ciertas mutaciones pueden empeorar la función del alelo normal. Pocos pacientes que heredan genes *CASR* mutantes de ambos progenitores presentan al nacer hiperparatiroidismo primario grave potencialmente mortal y casi siempre necesitan tratamiento quirúrgico paratiroideo inmediato. En otra variante genética, se ha descrito una forma familiar de hipercalcemia dependiente del CaSR asociada a otros trastornos autoinmunitarios, como el hipotiroidismo de Hashimoto y la celiacía, en las que los autoanticuerpos dirigidos contra el detector antagonizan la identificación de calcio por las paratiroides y los túbulo renales.^{385,386}

La HHF se manifiesta al nacer por hipercalcemia. Aunque existe cierta controversia, la mayoría de los observadores señalan que el trastorno asociado a mutaciones del receptor de detección del calcio normalmente no produce síntomas y que los síntomas patentes representan un sesgo de comprobación. Las excepciones posibles son la presencia de condrocalcinosis y probablemente pancreatitis. La concentración sanguínea de calcio suele ser menor de 12 mg/dl, pero puede ser más alta. El fosfato es bajo, como en el hiperparatiroidismo primario. La concentración sanguínea de magnesio es normal-alta o ligeramente alta. La concentración de PTH es inapropiadamente normal para el grado de hipercalcemia y a veces es un poco alta. El calcio urinario es bajo habitualmente, pero una mutación nueva en la cola intracelular del receptor se ha asociado a hipercalcemia, posiblemente por una disfunción renal leve.³⁸⁷



• **Figura 29.26** Índice de excreción urinaria de calcio en función del aclaramiento de creatinina. Cada punto representa la media de varias determinaciones en un paciente con hipercalcemia hipocalciúrica familiar (círculos sólidos) o con hiperparatiroidismo primario clásico (círculos huecos). Los datos están basados en los valores promedio de excreción en orina de 24 h y muestras de suero en ayunas. (Tomado de Marx SJ, Attie MF, Levine M, et al. The hypocalciuric or benign variant of familial hypercalcemia: clinical and biochemical features in fifteen kindreds. *Medicine*. 1981;60:397-412.)

Cuando la enfermedad se manifiesta en el adulto puede ser difícil distinguirla del hiperparatiroidismo primario. No obstante, la distinción entre HHF e hiperparatiroidismo primario es fundamental. Los pacientes jóvenes con hiperparatiroidismo primario suelen recibir tratamiento quirúrgico curativo. Por el contrario, la hipercalcemia reaparece siempre después del tratamiento quirúrgico de la HHF, a menos que se deje al paciente hipoparatiroideo mediante extirpación de todo el tejido paratiroideo. Por tanto, el tratamiento quirúrgico está contraindicado en la HHF, excepto en los pacientes excepcionales con hipercalcemia sintomática grave. Ningún parámetro sanguíneo o urinario es fiable por completo para distinguir entre estos dos trastornos, pero el cociente entre aclaramiento de calcio y aclaramiento de creatinina distingue a la mayoría de los pacientes con HHF de los pacientes con hiperparatiroidismo primario.³⁸⁸ La figura 29.26 muestra que este cociente separa los dos grupos, con una superposición escasa entre ambos. Sin embargo, dado que el hiperparatiroidismo primario es mucho más frecuente que la HHF, la mayoría de los pacientes con valores cerca del límite de 0,01 del cociente entre aclaramiento de calcio y aclaramiento de creatinina tendrán hiperparatiroidismo primario y no HHF.³⁸⁹ Por consiguiente, es posible³⁹⁰ que a muchos de estos pacientes se les realice, sobre todo antes del tratamiento quirúrgico paratiroideo, una secuenciación de sus genes *CASR*, un análisis disponible en la actualidad. La información con más utilidad clínica es la presencia de hipercalcemia en un lactante de la familia; dicha hipercalcemia temprana no se produce en la MEN1. Además, un antecedente de calcio sanguíneo claramente normal, bastante más bajo que el presente, hace improbable la HHF si no hay otra causa, como una carencia grave de vitamina D, de un cambio en el calcio sanguíneo. La concentración sanguínea de calcio de los pacientes que ocasionalmente presentan síntomas se suele poder reducir mediante la administración de cinacalcet, un fármaco calcimimético.³⁹¹

Efecto secundario del litio

El tratamiento de los trastornos afectivos bipolares con litio produce frecuentemente un aumento ligero y persistente del calcio sanguíneo.^{392,393} La determinación del calcio iónico ha mostrado que el calcio iónico es el indicador más sensible del efecto del litio y que estaba alto en el 24% de los pacientes consecutivos de un estudio transversal.³⁹⁴ Después de varios años de tratamiento se produce con frecuencia un incremento evidente de la concentración de PTH y un aumento de tamaño moderado de las glándulas paratiroides detectado mediante ecografía. Por lo general, cuando se suspende el tratamiento con litio, la PTH y el calcio sanguíneo se normalizan en varios meses. Pocos pacientes presentan una hipercalcemia considerable y un hiperparatiroidismo evidente. Durante la intervención quirúrgica se observa enfermedad de una o de varias glándulas, con una proporción mayor de enfermedad multiglandular que en el hiperparatiroidismo primario sin tratamiento con litio.^{395,396}

El tratamiento de los pacientes con hipercalcemia leve por litio es complicado. Igual que los pacientes con hiperparatiroidismo primario leve, los pacientes que toman litio toleran por lo general una hipercalcemia leve sin síntomas perceptibles. Puede hacerse un seguimiento con protocolos parecidos a los recomendados en pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático. Sin embargo, en estos pacientes hay que poner mucha atención a la capacidad de concentración de la orina porque la diabetes insípida nefrótica asociada al tratamiento con litio puede causar deshidratación y empeoramiento súbito de la hipercalcemia. Una hipercalcemia considerable obliga a suspender el tratamiento con litio, si es posible, sustituyéndolo por psicofármacos más modernos. Si persiste la hipercalcemia al retirar el litio, las decisiones sobre el tratamiento quirúrgico deben seguir las mismas directrices que en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

El litio sube el punto de ajuste de la secreción de PTH cuando se añade a células paratiroides aisladas *in vitro*. El punto de ajuste de la secreción de PTH *in vivo* también se desplaza a la derecha en pacientes que han tomado litio durante varios años. Un desplazamiento correspondiente de la concentración extracelular de calcio necesaria para aumentar la concentración intracelular de calcio³⁹⁷ indica que el litio interfiere en la acción del CaSR paratiroideo.

Hipercalcemia independiente de las glándulas paratiroides

En este trastorno la secreción de PTH disminuye de manera adecuada. La concentración de PTH, medida mediante análisis en dos puntos, siempre es menor de 25 pg/ml y generalmente menor de lo normal o indetectable. La mayoría de los pacientes afectados tienen hipercalcemia paraneoplásica, aunque la hipercalcemia independiente de las glándulas paratiroides puede estar presente también en otras circunstancias.³⁹⁸

Hipercalcemia paraneoplásica

El diagnóstico de hipercalcemia paraneoplásica suele ser fácil.¹²⁵ La mayoría de los cánceres producen hipercalcemia solo cuando están muy avanzados; el diagnóstico se hace evidente después de realizar pruebas ordinarias, guiadas por la anamnesis y la exploración física. Los pacientes con hipercalcemia paraneoplásica mueren habitualmente 1-2 meses después de detectarse la hipercalcemia. Los pacientes presentan los signos y síntomas típicos de hipercalcemia: confusión, polidipsia, poliuria, estreñimiento, náuseas y vómitos. Son relativamente frecuentes los cambios bruscos del estado mental, que conducen al coma, probablemente por la rapidez de la hipercalcemia y la avanzada edad de los pacientes afectados. El diagnóstico puede pasar desapercibido porque las manifestaciones suelen solaparse con las del cáncer subyacente y porque la albúmina sérica baja hace que la concentración sanguínea de calcio total sea aparentemente normal, a pesar de un aumento del calcio iónico. A pesar de que el pronóstico

global sea desalentador, es importante diagnosticar la hipercalcemia paraneoplásica.

El tratamiento es sencillo y efectivo a corto plazo habitualmente; dicho tratamiento puede mejorar mucho los síntomas del paciente durante varias semanas e incluso puede ganar tiempo para aplicar medidas terapéuticas dirigidas al tumor subyacente, si es tratable. El tratamiento consiste en hidratación, seguida de denosumab o bisfosfonato intravenoso (v. «Tratamiento de la hipercalcemia grave»). Solo un tratamiento efectivo de la neoplasia subyacente puede influir de manera notable en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con hipercalcemia maligna.

Aunque los mecanismos pueden ser múltiples en un paciente determinado, sigue siendo útil distinguir la hipercalcemia asociada a afectación ósea local de la causada por mecanismos humorales. En todos los pacientes, la resorción ósea tiene un papel fundamental en la patogenia.

Hipercalcemia osteolítica local

La hipercalcemia causada por tumores que invaden el hueso es más evidente en el mieloma y en algunas pacientes con cáncer de mama. Hay pocos datos de que las propias células tumorales resorban hueso. Se cree que los osteoclastos activos cercanos a las células tumorales son los responsables principales de la resorción ósea.³⁹⁹ Las células de mieloma y las células de la médula ósea asociadas a las células de mieloma secretan numerosas citocinas y quimiocinas capaces de estimular la resorción ósea, como la proteína inflamatoria de macrófago 1 (MIP1), la linfotóxina (factor de necrosis tumoral β) e interleucinas 1 β , 3 y 6. Estos factores aumentan la expresión del RANKL, (v. fig. 29.8) en la superficie de células estromales de la médula ósea y estimulan la formación y la actividad de los osteoclastos. El RANKL está presente también en la superficie de las células de mieloma y por eso estas células pueden estimular directamente la producción y la actividad de los osteoclastos. El aumento de la resorción ósea no solo libera calcio a la circulación sino que además debilita la estructura ósea. El hueso se debilita todavía más debido a la supresión de la formación ósea por la secreción de *dickkopf* 1, un inhibidor de la señalización Wnt, por las células de mieloma.⁴⁰⁰⁻⁴⁰² En pacientes con mieloma, el tratamiento intravenoso intermitente con bisfosfonato o denosumab inhibe la resorción y disminuye la incidencia de dolor óseo, fractura e hipercalcemia.⁴⁰³

No se conoce por completo la patogenia de la hipercalcemia en el cáncer de mama. La mayoría de las pacientes con hipercalcemia y cáncer de mama presentan metástasis óseas extensas; este hallazgo hace pensar que pueden ser importantes algunos factores producidos en el hueso por las células tumorales metastásicas. Las células del cáncer de mama sintetizan muchas citocinas capaces de estimular la resorción ósea por los osteoclastos.⁴⁰⁴ Puede ser especialmente importante el papel de la PTHrP producida por el tumor.⁴⁰¹ La mayoría de las pacientes con cáncer de mama e hipercalcemia tienen una concentración sanguínea alta de PTHrP. Esta PTHrP circulante, así como la PTHrP producida en el hueso por las células tumorales metastásicas, puede producir la hipercalcemia. Los tumores mamarios primarios con tinción PTHrP tienen más probabilidad de causar metástasis óseas que los que no presentan tinción PTHrP; esta PTHrP puede ser crucial para producir metástasis líticas. Los modelos animales indican que el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), liberado de la matriz ósea mediante resorción osteoclástica estimulada por PTHrP, puede aumentar todavía más la secreción de PTHrP por las células tumorales. Esta última puede aumentar también por estrógeno, lo que explicaría la aparición ocasional de hipercalcemia después de iniciar tratamiento con estrógeno o con tamoxifeno en esta enfermedad.⁴⁰⁵

Hipercalcemia humoral del cáncer

En 1941, Albright fue el primero en proponer que un factor humoral afín a la PTH era la causa de la hipercalcemia en pacientes con cáncer

pero pocas o ninguna metástasis ósea.⁴⁰⁶ Cuatro décadas después, los análisis bioquímicos demostraron que estos pacientes tienen una concentración sanguínea de calcio alta y de fosfato baja, y una concentración urinaria de AMPc alta igual que en el hiperparatiroidismo primario, pero sin una concentración de PTHi alta.⁴⁰⁷ La estimulación de la producción de AMPc se usó como análisis para purificar finalmente la PTHrP en tumores humanos asociados a hipercalcemia humoral del cáncer.⁴⁰⁸

Hay bastantes indicios de que la PTHrP interviene en la hipercalcemia humoral del cáncer en la mayoría de los pacientes. Como se ha explicado antes, la PTHrP se une al receptor PTH/PTHrP e imita todas las acciones de los fragmentos aminoterminales de la PTH. La concentración sanguínea de PTHrP es alta en la mayoría de los pacientes con tumores sólidos e hipercalcemia. En modelos animales de hipercalcemia humoral del cáncer, los anticuerpos anti-PTHrP pueden invertir la hipercalcemia.⁴⁰⁹

Sin embargo, las acciones agudas de la PTHrP no explican todos los hallazgos en pacientes con hipercalcemia del cáncer. La PTHrP administrada de manera intensiva aumenta la concentración sanguínea de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mediante estimulación de la 1α -hidroxilasa renal, aunque la estimulación es menor que con PTH.⁴¹⁰ No obstante, los pacientes con hipercalcemia humoral del cáncer suelen tener una concentración baja de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.⁴⁰⁷ Este hallazgo es especialmente desconcertante, porque los tumores humanos de pacientes con una concentración elevada de calcio y PTH pero baja de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estimulan la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ después de trasplantarlos a ratones atímicos.⁴¹¹ Las explicaciones posibles de la baja concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en los pacientes son una activación débil de la 1α -hidroxilasa en el ser humano por la PTHrP, combinada con inhibición de la 1α -hidroxilasa por la hipercalcemia⁴¹² o por productos tumorales.

Otra discrepancia entre las acciones agudas de la PTHrP y los hallazgos en pacientes con hipercalcemia paraneoplásica es la tasa de formación ósea. En la fase aguda, la infusión de PTHrP a ratas, igual que la de PTH, aumenta la formación ósea.⁴¹³ No obstante, la formación ósea es mucho menor de lo normal en pacientes con hipercalcemia paraneoplásica. La explicación de este efecto puede ser la acción de otras citocinas, la inmovilización o la presencia de determinados fragmentos de PTHrP con propiedades nuevas.

Los tumores asociados con más frecuencia a hipercalcemia tumoral son cáncer epidermoide pulmonar, de cabeza y cuello, esofágico, de cuello uterino, vulvar y espinocelular cutáneo; cáncer de mama, cáncer renal y cáncer vesical. Los feocromocitomas benignos o malignos, los tumores de células de los islotes y los carcinoides pueden producir también un exceso de PTHrP, que causa hipercalcemia. El linfoma de linfocitos T agresivo asociado a infección por el virus linfotrópico de linfocitos T humano de tipo 1 (HTLV1) es el único cáncer hematológico asociado a la producción excesiva de PTHrP e hipercalcemia.

La caquexia acompaña con frecuencia a la hipercalcemia del cáncer. En modelos experimentales, la administración de un anticuerpo monoclonal anti-PTHrP mejora la caquexia, no solo por un descenso del calcio sanguíneo sino también por un bloqueo de la capacidad de la PTHrP para convertir tejido adiposo blanco en tejido adiposo pardo generador de calor.¹²⁶

Es poco probable que la PTHrP sea la única causa de la hipercalcemia humoral del cáncer. Como se ha señalado antes, muchas citocinas producidas por tumores pueden estimular la resorción ósea. En varios modelos experimentales se ha observado que las acciones de estas citocinas son sinérgicas con las de la PTHrP. Además, en pacientes hipercalcémicos con linfoma no hodgkiniano, la concentración sanguínea de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ era más alta de lo previsible,⁴¹⁴ y estos pacientes tienen una sensibilidad anómala a la administración de 25-hidroxivitamina D.⁴¹⁵ Es necesario determinar la importancia relativa de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, las citocinas, la PTHrP y la inmovilización en estos pacientes hipercalcémicos. Solo una minoría de los pacientes

con linfoma no hodgkiniano presentan elevaciones claras de la PTHrP o de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.⁴¹⁶

En pocos casos clínicos publicados los tumores malignos secretan PTH y no PTHrP.^{125,417} Aunque en la actualidad está confirmado este fenómeno, conviene subrayar que en casi todos los pacientes con cáncer y una concentración alta de PTH la causa del hiperparatiroidismo es un hiperparatiroidismo primario concurrente, no la producción ectópica de PTH.

Intoxicación por vitamina D

Para causar hipercalcemia se necesitan dosis extremadamente altas de vitamina D, del orden de 100.000 unidades diarias, porque la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ está regulada de manera estricta. En EE. UU. solo es posible emplear estas dosis bajo prescripción médica; por tanto, la mayoría de los casos de intoxicación por vitamina D son yatrógenos. A veces se produce una ingestión accidental. En todo el mundo, incluido EE. UU., y especialmente en la era de Internet y del entusiasmo generalizado acerca de las potenciales propiedades de la vitamina D, se han ido describiendo cada vez más casos de intoxicaciones por vitamina D debidas al uso de preparados que contenían mucha más cantidad de vitamina que la que afirmaba el fabricante.⁴¹⁸ Los pacientes presentan náuseas, vómitos, debilidad y alteración del nivel de conciencia. La hipercalcemia puede ser grave y prolongada debido al almacenamiento de vitamina D en la grasa. Como es previsible, disminuye la concentración de PTH, y la concentración de $25(\text{OH})\text{D}$, poco regulada y que refleja la cantidad de vitamina D ingerida, es muy alta. Por el contrario, la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es solo ligeramente alta, puede ser normal o incluso baja. Los pequeños cambios de la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se deben a la disminución de la 1α -hidroxilasa renal por la PTH y a una concentración alta de fosfato, calcio, FGF23 y de la propia $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Si la hipercalcemia se asocia a una concentración normal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ la causa es dudosa pero puede reflejar la acción directa de la $25(\text{OH})\text{D}$ y posiblemente de otros metabolitos de la vitamina D, capaces de unirse débilmente al receptor $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o que pueden sufrir una 1α -hidroxilación local por 1α -hidroxilasas extrarrenales. Es destacable que la vitamina D causa hipercalcemia en ratones que carecen del gen 1α -hidroxilasa,⁴¹⁹ lo que indica que la $25(\text{OH})\text{D}$ y otros metabolitos, cuando están presentes en cantidades altas, son suficientes para causar hipercalcemia. Además, los metabolitos débiles de la vitamina D pueden desplazar la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ de la VDBP circulante y aumentar la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ libre activa.^{420,421}

La hipercalcemia de la intoxicación por vitamina D se debe al aumento de la absorción intestinal de calcio y al efecto directo de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ para incrementar la resorción ósea. Por tanto, en casos graves, puede ser útil añadir un bisfosfonato al tratamiento mediante hidratación y eliminación del calcio alimentario.

Sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas

La sarcoidosis puede asociarse a hipercalcemia y, con más frecuencia todavía, a hipercalcemia.⁴²² Los pacientes hipercalcémicos tienen una concentración alta de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que causa probablemente la hipercalcemia, aunque en algunos pacientes puede contribuir una producción excesiva de PTHrP y citocinas que resorben hueso. Como es previsible, en la hipercalcemia dependiente de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aumenta la absorción intestinal de calcio y disminuye la concentración de PTH. Además, la hipercalcemia y la concentración alta de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ disminuyen con tratamiento con glucocorticoides. La síntesis desregulada de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, presente incluso en un paciente anéfrico, no tiene lugar en el riñón sino en los granulomas sarcoides. La extirpación de una gran cantidad de tejido granulomatoso puede invertir la hipercalcemia. Además, los macrófagos sarcoides aislados pueden sintetizar $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a partir de $25(\text{OH})\text{D}$ igual que los macrófagos normales estimulados por el interferón γ o después de la activación de receptores de tipo *Toll*. Estos macrófagos expresan el

gen que codifica la 25(OH)D 1 α -hidroxilasa idéntica presente en el riñón. La síntesis local de 1,25(OH)₂D₃ por los macrófagos activados y la activación de VDR en esas células es un sistema paracrino que activa mecanismos antibacterianos como parte de la acción normal de los macrófagos.¹⁹³

Sin embargo, el aumento extraordinario del número de macrófagos activados en la sarcoidosis provoca un incremento del calcio sanguíneo en estos pacientes. Estos pacientes tienen una sensibilidad excepcional a la vitamina D y pueden presentar hipercalcemia en respuesta a la radiación ultravioleta o a la administración oral de vitamina D. Las anomalías del metabolismo del calcio solo se observan por lo general en pacientes con enfermedad activa y una elevada carga corporal total de granulomas clínicamente evidente. No obstante, los pacientes sin enfermedad pulmonar manifiesta pueden tener hipercalcemia. Además, pueden detectarse anomalías mínimas del metabolismo de la vitamina D incluso en pacientes con una sarcoidosis poco activa.

La hipercalcemia se asocia también a otras enfermedades granulomatosas, como tuberculosis, micosis y beriliosis, y se ha observado en la granulomatosis de Wegener, infección por *Pneumocystis jirovecii* asociada a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), necrosis grasa del recién nacido⁴²³ e, incluso, asociada a reacciones granulomatosas de cuerpo extraño extensas.³⁹⁸ Los pacientes con enfermedad de Crohn presentan ocasionalmente hipercalcemia con aumento de la concentración de 1,25(OH)₂D₃ pero suelen tener una concentración alta de 1,25(OH)₂D₃ con una concentración de calcio normal y una masa ósea baja, asociadas a un aumento de la producción de 1,25(OH)₂D₃ en los macrófagos intestinales.⁴²⁴ En un análisis de 101 pacientes con hipercalcemia y una concentración alta de 1,25(OH)₂D₃ en Australia, la mitad de los pacientes tenía sarcoidosis y la otra mitad neoplasias malignas hematológicas, otras infecciones u otras causas.⁴²⁵

Pérdida de función de CYP24A1

CYP24A1 codifica la vitamina D 24-hidroxilasa, que inactiva de forma regulada 1,25-(OH)₂D. La pérdida homocigótica de este gen provoca hipercalcemia infantil idiopática, que suele ser una enfermedad grave que aparece en las primeras etapas de la niñez. No obstante, la forma de presentación es muy variada, y algunos pacientes no se detectan hasta las últimas fases de la niñez o incluso hasta la edad adulta, con hipercalcemia, cálculos renales y nefrocalcinosis.⁴²⁶

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo puede causar hipercalcemia leve.⁴²⁷ La concentración sanguínea de calcio pocas veces supera los 11 mg/dl, pero una cuarta parte de los pacientes tiene elevaciones ligeras. Los pacientes tienen una concentración baja de PTH y de 1,25(OH)₂D₃ e hipercalcemia. La hipercalcemia está causada por acción directa de la hormona tiroidea para estimular la resorción ósea.⁴²⁸ Los β -bloqueantes pueden invertir la hipercalcemia.⁴²⁹

Intoxicación por vitamina A

El consumo excesivo de vitamina A (retinol) produce un síndrome de piel seca, prurito, cefalea por pseudotumor cerebral, dolor óseo y, a veces, hipercalcemia. La hipercalcemia se produce solo con un consumo 10 veces mayor de la cantidad diaria recomendada (CDR) (5.000 UI/día). Algunos derivados de la vitamina A, como la isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico) y la tretinoína (ácido todo-*trans*-retinoico), usados para tratar el acné y la leucemia promielocítica aguda, pueden producir un síndrome idéntico.^{430,431} Las radiografías pueden mostrar una calcificación perióstica característica. La hipercalcemia está causada probablemente por la acción de los retinoides para estimular la resorción ósea. El diagnóstico se hace por la asociación de un antecedente de consumo excesivo de retinoides con el

síndrome característico y unos resultados anómalos en las pruebas funcionales hepáticas; una concentración alta de vitamina A confirma el diagnóstico. El tratamiento consiste en hidratación y, si es necesario, glucocorticoides o bisfosfonatos.

Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal puede estar asociada a la hipercalcemia. El calcio sanguíneo se eleva parcialmente como consecuencia de la hemoconcentración y del aumento de la concentración de albúmina, pero también puede ser alta la concentración de calcio iónico.⁴³² La concentración de PTH y de 1,25(OH)₂D₃ es baja o normal-baja.⁴³³ En este estudio, la hipercalcemia estaba causada por una combinación de entrada de calcio en el espacio vascular, procedente probablemente del hueso, y una disminución del aclaramiento renal.

Diuréticos tiacídicos

Los diuréticos tiacídicos no producen hipercalcemia por sí mismos, pero pueden empeorar la hipercalcemia del hiperparatiroidismo primario o por cualquier otra causa que aumente la entrada de calcio en el torrente sanguíneo no inhibida por la hipercalcemia. El mecanismo de la hipercalcemia puede implicar la acción de los diuréticos tiacídicos para incrementar la reabsorción tubular proximal de calcio como consecuencia secundaria de la acción directa de las tiacidas en el túbulo distal.^{434,435} Es previsible que la disminución del aclaramiento renal de calcio aumente el calcio sanguíneo en el ser humano solo de manera transitoria, porque lo normal es que la hipercalcemia inhiba la secreción de PTH y normalice el calcio sanguíneo. Sin embargo, en presencia de hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis, consumo excesivo de calcio o cualquier otra causa de una carga de calcio alta y fija, la administración de una tiacida subirá la concentración sanguínea de calcio.

Como predice este modelo, la administración de una tiacida produce una hipercalcemia crónica en pacientes con fisiología paratiroidea alterada pero no en personas sanas.⁴³⁶ La administración de una tiacida en el hiperparatiroidismo primario empeora la hipercalcemia y en el hipoparatiroidismo facilita el mantenimiento de la normocalcemia cuando se administra conjuntamente con 1,25(OH)₂D₃ y calcio.

Síndrome lactoalcalino

La tríada de hipercalcemia, alcalosis metabólica e insuficiencia renal puede ser consecuencia de un consumo masivo de calcio y de alcalinos absorbibles. Este síndrome se describió por primera vez cuando se usaban grandes cantidades de leche y bicarbonato sódico para tratar la enfermedad ulcerosa péptica. Al cambiar el tratamiento de la úlcera por antiácidos no absorbibles y supresores de la secreción ácida, bajó mucho la incidencia del síndrome lactoalcalino. Sin embargo, el aumento reciente del uso de carbonato cálcico para tratar la dispepsia y la osteoporosis ha provocado una reaparición de este síndrome.^{437,438} La mayoría de los pacientes tienen un antecedente de consumo de varios gramos de calcio al día en forma de carbonato cálcico. Algunos estudios indican que menos de 4 g de calcio al día, una cantidad inferior a la calculada hasta ahora, pueden causar un síndrome lactoalcalino, probablemente por un consumo más alto de vitamina D que en el pasado.⁴³⁹ No se conoce con detalle la patogenia de este síndrome pero puede estar implicado un círculo vicioso en el que la alcalosis disminuye el aclaramiento renal de calcio y la hipercalcemia ayuda a mantener la alcalosis. La nefrocalcinosis, la diabetes insípida nefrótica, el descenso de la FG asociado a hipercalcemia y la hipovolemia por los vómitos pueden causar una insuficiencia renal, que puede ser grave. La concentración de PTH, medida con los análisis en dos puntos disponibles en la actualidad, es baja siempre en los pacientes hipercalcémicos, igual que la concentración de 1,25(OH)₂D₃. Después de la eliminación del calcio mediante hidratación o diálisis, si es

necesaria, la función renal se normaliza generalmente, a menos que el trastorno haya sido grave y prolongado.

Inmovilización

La inmovilización puede producir una resorción ósea suficiente para causar hipercalcemia. La inmovilización está causada habitualmente por lesión medular espinal o escayolado extenso por fracturas, pero también puede estar relacionada con otros trastornos como la enfermedad de Parkinson.⁴³⁴ La hipercalcemia es frecuente después de la inmovilización por un traumatismo, si se analiza prospectivamente, y suele ser asintomática.⁴⁴⁰ La hipercalcemia por inmovilización predomina en los jóvenes o en pacientes con otras causas de un recambio óseo alto, como enfermedad de Paget o fracturas múltiples. La hipercalcemia y la pérdida ósea sustancial son más frecuentes que la hipercalcemia. Después de una lesión medular espinal, la hipercalcemia es máxima a los 4 meses y puede persistir más de 1 año. Disminuye la concentración de PTH y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; las biopsias óseas muestran un aumento de la resorción y un descenso de la formación ósea. Se han utilizado bisfosfonatos y denosumab para revertir la hipercalcemia y la hipercalcemia por inmovilización.

Insuficiencia renal

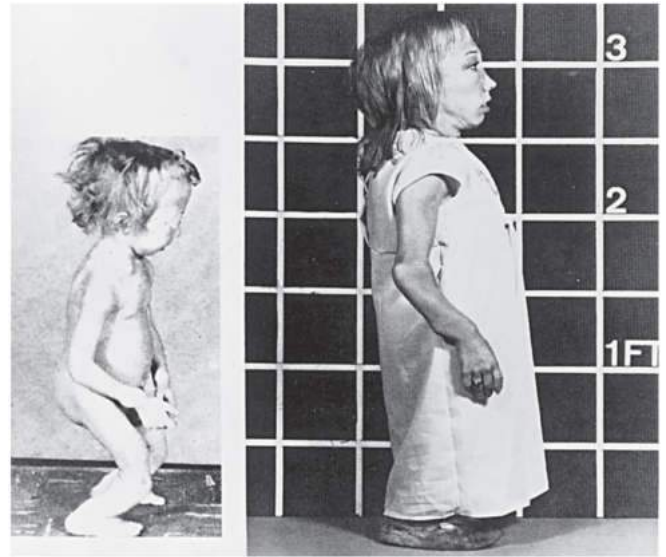
Después de una rabiomólisis, durante la fase oligúrica de una insuficiencia renal aguda, puede producirse una hipocalcemia grave por hiperfosfatemia aguda y depósito de calcio en el músculo.⁴⁴¹ La concentración de PTH es alta, en respuesta a la hipocalcemia. En la fase diurética siguiente puede producirse hipercalcemia. La hipercalcemia está causada por movilización de los depósitos de calcio y, en algunos pacientes, por la concentración alta de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ observada en ocasiones.⁴⁴²

En la insuficiencia renal crónica la hipercalcemia puede ser consecuencia de un hiperparatiroidismo terciario o puede aparecer durante el tratamiento de la osteopatía aplásica asociada a una concentración baja de PTH y en ocasiones a efectos secundarios del aluminio.

Síndrome de Williams

Este síndrome es un trastorno congénito en el que la estenosis aórtica supraavalvular se asocia a cara de elfo y retraso mental.⁴⁴³ Puede aparecer hipercalcemia transitoria durante los primeros 4 años de vida, aunque, como grupo, los pacientes con síndrome de Williams presentan concentraciones de calcio más elevadas de lo normal, generalmente en la parte alta del rango de normalidad.⁴⁴⁴ Los lactantes con hipercalcemia tienen un aumento de la absorción intestinal de calcio y un incremento asociado de la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, que se corrige al normalizar el calcio sanguíneo.⁴⁴⁵ La concentración de $25(\text{OH})\text{D}$ es normal. La hipercalcemia puede corregirse por lo general mediante la modificación de la alimentación y, si es necesario, con bisfosfonatos.⁴⁴⁶

El análisis molecular ha revelado el origen del componente de tejido conjuntivo del síndrome de Williams. Este es un síndrome de gen contiguo con deleciones de uno o varios genes. La estenosis aórtica supraavalvular aislada se asocia a deleción o translocación de la región distal del gen de elastina. El síndrome de Williams, con más anomalías diversas del tejido conjuntivo y retraso mental, se asocia a deleciones más amplias que afectan al gen de elastina y a un gen que codifica la proteína cinasa LIM-cinasa 1. Un gen en la región de deleción del síndrome de Williams codifica una proteína nuclear, el factor de transcripción del síndrome de Williams, que forma parte de un complejo de remodelación de cromatina grande que puede unirse a VDR y modificar la transcripción de los genes reactivos al VDR.⁴⁴⁷ Por dicha razón, este gen es un candidato firme a un gen asociado a hipercalcemia transitoria en este trastorno. Sin embargo, no hay ninguna prueba genética de que este gen sea el responsable de la hipercalcemia ni ningún vínculo entre este gen y la hipercalcemia.



• **Figura 29.27** Paciente con condrodisplasia metafisaria de Jansen a los 5 y a los 22 años de edad. Obsérvense la talla baja, la cara característica y la región metafisaria deformada de los huesos largos. (Tomado de Frame B, Poznanski AK. Conditions that may be confused with rickets. In DeLuca HF, Anastas CS, eds. *Pediatric Diseases Related to Calcium*. New York: Elsevier; 1980:269–289.)

Condrodisplasia metafisaria de Jansen

Es una enfermedad poco frecuente en la que las personas afectadas presentan en la infancia talla baja e hipercalcemia (fig. 29.27). Los análisis bioquímicos sanguíneos indican un hiperparatiroidismo, con calcio alto, fosfato normal-bajo, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ alta, fosfatasa alcalina alta y concentración urinaria alta de hidroxiprolina, pero la concentración de PTH disminuye.⁴⁴⁸ Una organización anómala de los condrocitos en los cartílagos de crecimiento produce un defecto generalizado de la formación ósea endocondral. Las metafisis están desestructuradas y raquílicas en las radiografías. Los huesos pueden tener signos de osteítis fibrosa quística. La activación constitutiva de los receptores PTH/PTHrP, debida a cinco mutaciones puntuales diferentes en tres aminoácidos de los dominios transmembrana del receptor, es la causa de los hallazgos propios de este trastorno.^{104,449,450} Las anomalías en los análisis bioquímicos séricos están causadas por acciones del receptor en el hueso y en el riñón parecidas a la PTH; un paciente tenía una concentración sanguínea alta de FGF23.⁴⁵¹ La alteración del cartílago de crecimiento es consecuencia de acciones parecidas a las de la PTHrP del receptor en el cartílago de crecimiento.

Abordaje del paciente hipercalcémico

La evaluación diagnóstica del paciente hipercalcémico depende mucho del cuadro clínico y del conocimiento de que el hiperparatiroidismo primario es al menos dos veces más frecuente que todas las demás causas juntas (tabla 29.2). Estas consideraciones son más relevantes todavía en las personas aparentemente sanas en las que la hipercalcemia es un hallazgo fortuito o bien es una hipercalcemia leve, estable o de larga duración (es decir, años). Por ejemplo, más del 90% de los pacientes ambulatorios remitidos al endocrinólogo para evaluar una hipercalcemia tienen un hiperparatiroidismo primario. En más del 50% de los pacientes graves u hospitalizados, la causa es un cáncer. Sin embargo, el diagnóstico diferencial no suele ser difícil porque la hipercalcemia paraneoplásica se presenta por lo general en el contexto de un cáncer avanzado clínicamente evidente.

TABLA 29.2 Causas de hipercalcemia**Hipercalcemia dependiente de las glándulas paratiroides**

Hiperparatiroidismo primario
 Hiperparatiroidismo terciario
 Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
 Hipercalcemia por litio
 Autoanticuerpos antirreceptor detector de calcio

Hipercalcemia independiente de las glándulas paratiroides

Neoplasias
 Dependientes de PTHrP
 Otros síndromes humorales
 Enfermedad osteolítica local (incluye metástasis)
 Exceso de PTHrP (no neoplásica)
 Exceso de acción de vitamina D
 Consumo excesivo de vitamina D o análogos de vitamina D
 Análogos de vitamina D tóxicos
 Enfermedad granulomatosa
 Síndrome de Williams
 Tirotoxicosis
 Insuficiencia suprarrenal
 Insuficiencia renal
 Insuficiencia renal aguda
 Insuficiencia renal crónica con osteopatía aplásica
 Inmovilización
 Enfermedad de Jansen
 Fármacos
 Intoxicación por vitamina A
 Síndrome lactoalcalino
 Diuréticos tiazídicos
 Teofilina

PTHrP, proteína relacionada con la hormona paratiroidea.

Es importante distinguir la hemoconcentración o la presencia infrecuente de paraproteína de unión al calcio o de hipercalcemia asociada a trombocitosis (por liberación de calcio intracelular *in vitro*) de una elevación real del calcio iónico sérico (fig. 29.28), porque la hipercalcemia se detecta habitualmente como un aumento del calcio sérico total. La presencia de hipercalcemia debe confirmarse mediante determinación directa del calcio iónico, y debe repetirse el calcio total, junto con albúmina, electrolitos, globulina, urea, creatinina y fosfato. Ante de realizar pruebas diagnósticas más caras para identificar la causa es prudente repetir dos veces como mínimo la determinación del calcio sérico total e iónico, mejor en ayunas y sin oclusión venosa, sobre todo si la hipercalcemia es leve.

Una anamnesis y una exploración física meticolosas, combinadas con medidas para valorar si es una alteración crónica, como buscar resultados previos de determinaciones bioquímicas séricas múltiples ordinarias, indican con frecuencia el diagnóstico probable. El fosfato sérico es bajo con frecuencia en el hiperparatiroidismo, pero dado que este hallazgo es frecuente también en los cánceres secretores de PTHrP, la presencia de hipofosfatemia no es útil para distinguir estas dos posibilidades. Sin embargo, si el fosfato sérico es normal o alto después de corregir la deshidratación, hay que sospechar con más firmeza la posibilidad de hipercalcemia independiente de PTH o de PTHrP. El aumento de la fosfatasa alcalina y del cloro sérico observado a menudo en el hiperparatiroidismo primario no puede utilizarse con fiabilidad en el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia. Los elementos importantes de la anamnesis en pacientes hipercalcémicos son las preguntas sobre cálculos renales o fracturas; pérdida de peso; dolor óseo o dorsalgia; cansancio o debilidad; tos o disnea; enfermedad ulcerosa o pancreatitis; consumo de vitaminas,

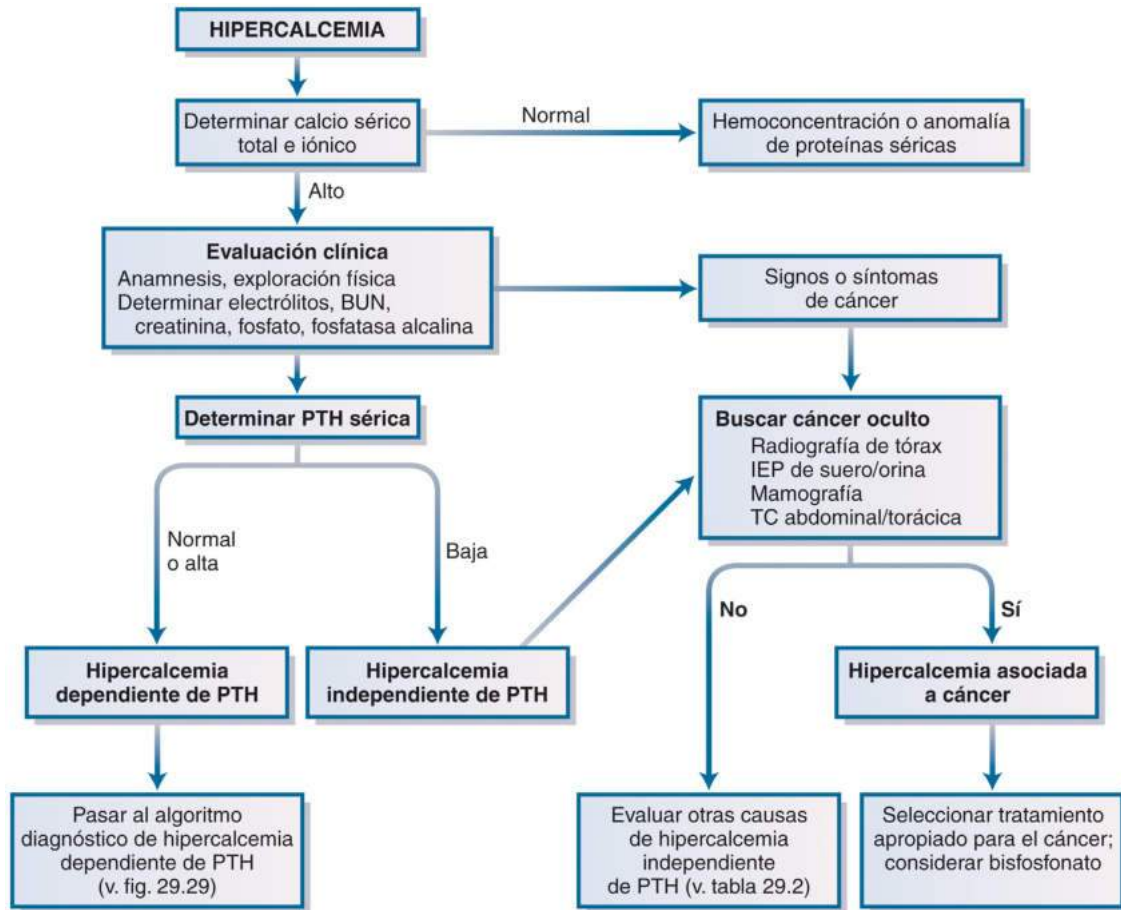
preparados de calcio, litio o tiazidas; fechas de las mamografías y radiografías de tórax más recientes; y un antecedente familiar de hipercalcemia, cálculos renales, enfermedad ulcerosa, endocrinopatía o tumores de cabeza o cuello. Con independencia de la PTH sérica, los signos clínicos muy indicativos de cáncer obligan a pasar directamente a la búsqueda de un tumor subyacente, porque el cáncer es una causa frecuente de hipercalcemia y puede coexistir con un hiperparatiroidismo primario.

La prueba individual más importante para el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia es la determinación de la PTH sérica, preferiblemente con un análisis en dos puntos específicos para la molécula intacta con actividad biológica (v. fig. 29.19). Se han introducido nuevos análisis de la PTH que excluyen los fragmentos grandes circulantes de esta hormona sin los residuos aminoterminales necesarios para activar el receptor PTH/PTHrP, pero no se ha determinado si son más útiles que los análisis ordinarios de «PTH intacta». ^{452,453} Una elevación persistente de la PTH sérica en presencia de una hipercalcemia verdadera siempre es anómala y casi siempre indica la existencia de un hiperparatiroidismo primario. Las excepciones que pueden estar asociadas también a una concentración alta de PTH son HHF, secreción paratiroidea autónoma asociada a hiperparatiroidismo secundario (hiperparatiroidismo terciario), hiperparatiroidismo por litio y, excepcionalmente, secreción ectópica de PTH por una neoplasia maligna o autoanticuerpos anti-CaSR en pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias, un trastorno adquirido que imita la HHF. ^{385,386}

Sin embargo, el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario se complica por el hecho de que algunos pacientes no tienen hipercalcemia y sí PTHi alta. Con los análisis actuales de la PTH, la concentración de PTH puede estar en el intervalo normal (normal-alto) hasta en el 10% de los pacientes con hipercalcemia e hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, esta concentración de PTH es inapropiada en presencia de hipercalcemia y confirma el diagnóstico de hipercalcemia dependiente de PTH. De hecho, muchos de estos pacientes presentan una PTH sérica muy alta si se repite el análisis, sobre todo si antes se restringe el calcio alimentario. Como se ha explicado antes, algunos pacientes pueden tener un calcio sérico en el intervalo normal-alto (> 10 mg/dl), y una PTH alta o normal-alta. Este puede ser un hallazgo fortuito en una persona asintomática o en el curso de la evaluación de una osteopenia o una urolitiasis recurrente. En los pacientes con un calcio sérico normal-alto persistente y una PTHi normal-alta deben realizarse análisis periódicos y, mientras, reciben un diagnóstico provisional de hiperparatiroidismo y deben evaluarse como corresponde.

En pacientes con hipercalcemia dependiente de PTH (fig. 29.29), el calcio y la creatinina deben medirse en orina de 24 h y en una muestra de suero simultánea para medir la excreción urinaria total de calcio (mg/día) y el índice de aclaramiento de calcio (Ca)/creatinina (Creat.) en orina (U) y en suero (S): $U_{Ca}/S_{Ca} \times S_{Creat.}/U_{Creat.}$. Una excreción diaria de calcio inferior a 100 mg/día, o un índice de aclaramiento inferior a 0,01, obligan a considerar una HHF, especialmente en pacientes menores de 40 años, pacientes con un antecedente familiar de HHF o pacientes con una concentración sérica normal de PTHi. Una excreción urinaria de calcio mayor de 4 mg/kg/día o un índice de aclaramiento mayor de 0,02 descartan de manera efectiva una HHF. En la HHF, el fosfato sérico es normal o ligeramente bajo, el magnesio sérico puede ser ligeramente alto y la 1,25(OH)₂D₃ sérica es normal o baja (a diferencia del hiperparatiroidismo primario).

Es posible hacer un diagnóstico definitivo de HHF, como en los síndromes de MEN, si se confirma la presencia de mutaciones en los genes relacionados, aunque estos estudios no son siempre informativos (supuestamente por mutaciones en intrones y en otras regiones no analizadas) y suelen ser innecesarios. La identificación de mutaciones del gen *RET* es en la actualidad un elemento esencial de la evaluación de familias con MEN2, porque esta información es la más efectiva



• **Figura 29.28** Algoritmo terapéutico para el paciente con hipercalcemia. *BUN*, nitrógeno ureico en sangre; *IEP*, inmunolectroforesis; *PTH*, hormona paratiroidea; *TC*, tomografía computarizada.

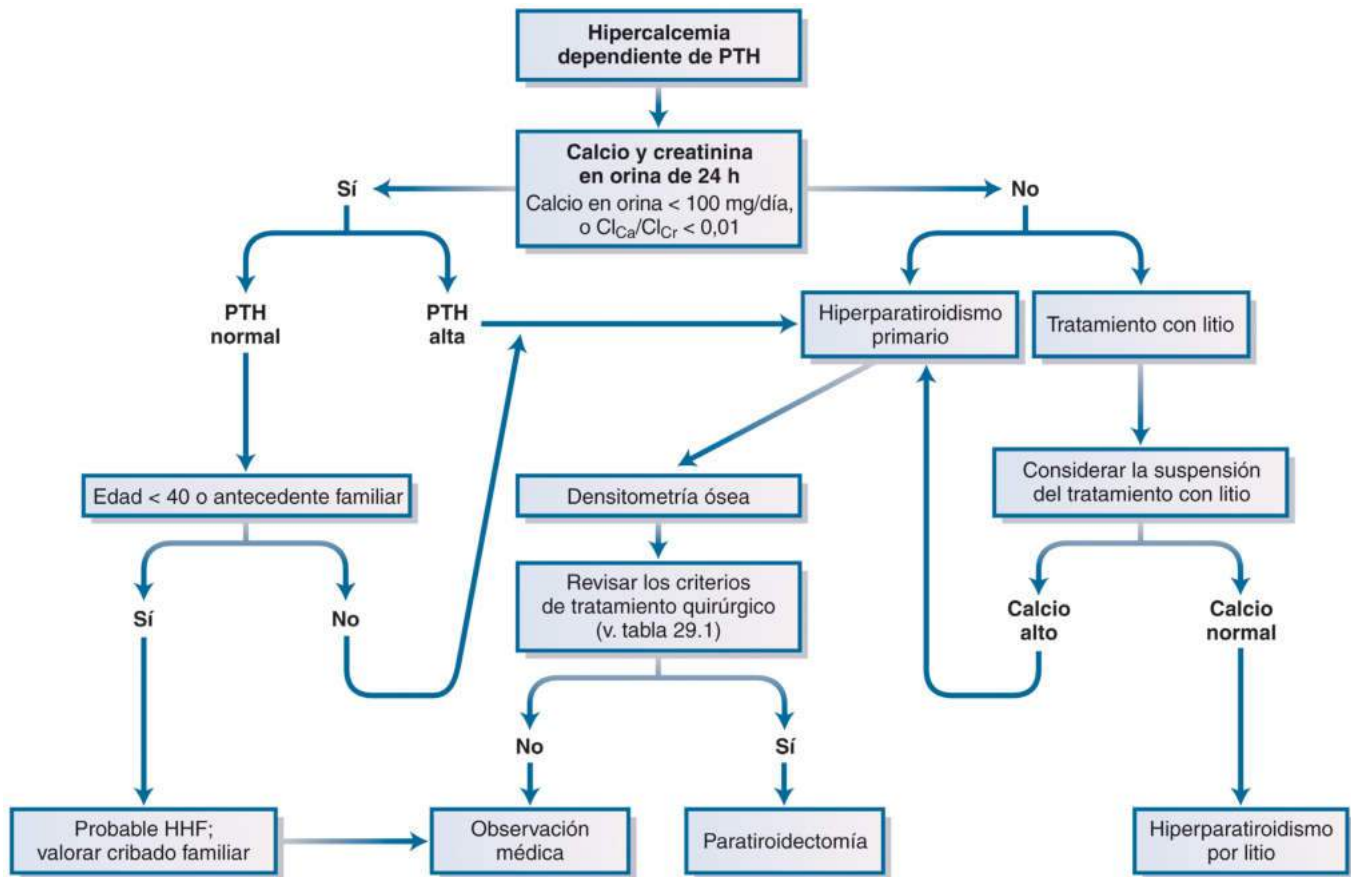
para guiar la decisión de tiroidectomía preventiva con el fin de evitar el cáncer medular de tiroides. Por el contrario, la identificación de mutaciones del gen *MEN1* no ha permitido aplicar medidas preventivas efectivas; por tanto, el análisis genético puede ser útil solo para consejo genético en familias con *MEN1*. Incluso para este fin, la comprobación incompleta de las mutaciones disminuye la efectividad de estos análisis.

En pacientes con sospecha de hiperparatiroidismo por litio, una prueba de retirada de litio, si es factible clínicamente, puede confirmar el diagnóstico o indicar la presencia de hiperparatiroidismo primario persistente. Los pacientes con hiperparatiroidismo primario precisan una densitometría ósea, mejor en regiones con abundante hueso cortical y trabecular (antebrazo o cadera y columna lumbar, respectivamente), para ayudar a tomar la decisión respecto al tratamiento quirúrgico. También es conveniente una evaluación de estos síndromes en menores de 40 años o con un antecedente familiar de hipercalcemia (u otras manifestaciones de *MEN*). Los pacientes que no cumplen los criterios de paratiroidectomía precisan un seguimiento médico, igual que los pacientes con *HHE*. En los pocos pacientes con autoanticuerpos anti-*CaSR*, la hipercalcemia puede responder a los glucocorticoides.³⁸⁶

Una concentración sérica de *PTH* baja o indetectable indica la presencia de una hipercalcemia no paratiroidea y precisa una evaluación detallada de cáncer o de otras causas de hipercalcemia independiente de *PTH* (v. tabla 29.2). Solo los cánceres de mama y pulmón causan más del 50% de todas las hipercalcemias asociadas

al cáncer. Las pruebas diagnósticas más útiles para detectar la causa de una hipercalcemia no paratiroidea son mamografía, radiografía de tórax con o sin *TC*, *TC* abdominal e inmunolectroforesis en suero y orina. Aunque en la mayoría de las hipercalcemias asociadas al cáncer intervienen mecanismos humorales, especialmente la secreción de *PTHrP*, las metástasis óseas son frecuentes, en concreto en el cáncer de mama. Por tanto, la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc es útil por lo general para detectar este síndrome e identificar los huesos vulnerables a la fractura. La utilidad de las mediciones de la *PTHrP* sérica se limita a la situación inusual en la que la *PTH* sérica está disminuida pero no puede demostrarse con facilidad un cáncer subyacente. La hipercalcemia asociada a *PTHrP* es infrecuente durante el embarazo y la lactancia, mediante secreción por neoplasias benignas o asociada a hiperplasia linfóide en el lupus eritematoso o en el virus de la inmunodeficiencia humana (*VIH*).³⁹⁸

En ausencia de un cáncer manifiesto, hay que buscar causas infrecuentes de hipercalcemia.³⁹⁸ La intoxicación por vitamina D o vitamina A puede descartarse cuantificando la 25(OH)D y los retinoides séricos, respectivamente. Es posible una hipercalcemia con 1,25(OH)₂D₃ alta en varios trastornos, como la sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, linfomas de linfocitos B y de linfocitos T (incluyendo los linfomas asociados al sida) y, con poca frecuencia, en la enfermedad de Crohn, en el síndrome de necrosis grasa subcutánea neonatal o en neoplasias epiteliales como el cáncer de pulmón. Muy pocos pacientes con hipercalcemia idiopática grave y absorción excesiva de calcio alimentario pueden tener una hipercalcemia leve dependiente



• **Figura 29.29** Algoritmo terapéutico para el paciente con hipercalcemia dependiente de hormona paratiroidea. *Cl*, aclaramiento; *HHF*, hipercalcemia hipercalcúrica familiar; *PTH*, hormona paratiroidea.

de la alimentación. El tratamiento excesivo del hipoparatiroidismo o de otros trastornos con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oral o con análogos tópicos del metabolito activo en la psoriasis es evidente en la anamnesis. En pacientes con hipertiroidismo puede ser útil medir la hormona estimulante de la tiroides (TSH) sérica, especialmente en pacientes mayores que pueden tener síntomas menos llamativos, porque un 10 y un 30% tienen hipercalcemia e hipercalcúria, respectivamente. La insuficiencia suprarrenal y el feocromocitoma producen habitualmente signos clínicos característicos, pero para el diagnóstico definitivo hay que hacer pruebas diagnósticas apropiadas. Las enfermedades granulomatosas están inicialmente entre los trastornos más frecuentes subyacentes a una hipercalcemia idiopática.

Causas de hipercalcemia grave

Pocas veces es necesario un tratamiento urgente de una hipercalcemia grave aguda, definida por lo general como una concentración sérica de calcio mayor de 14 mg/dl ($> 3,5$ mmol/l). Esto es así porque la mayoría de los pacientes con hipercalcemia tienen un hiperparatiroidismo primario, en el que la hipercalcemia es generalmente crónica y leve. En el hiperparatiroidismo primario pueden ocurrir a veces episodios de hipercalcemia grave aguda (crisis paratiroidea), habitualmente en pacientes con adenomas paratiroideos grandes y una concentración muy alta de PTH. En estas circunstancias, la hipercalcemia grave puede estar relacionada con deshidratación provocada por diarrea, vómitos persistentes o tratamiento diurético, recuperación de una intervención quirúrgica grave, inmovilización, consumo de grandes cantidades de sales de calcio por vía oral, hemorragia o rotura de una neoplasia quística paratiroidea o carcinoma paratiroideo.

La hipercalcemia grave aguda es más frecuente en pacientes con cáncer, en los que una resorción ósea acelerada aumenta mucho la carga de calcio filtrada. La consiguiente hipercalcemia profunda altera la reabsorción tubular renal de sodio, que provoca una depleción progresiva de volumen extracelular, baja la FG, disminuye el aclaramiento renal de calcio y aumenta todavía más la hipercalcemia. En muchos de estos pacientes, una concentración alta de PTHrP circulante complica el problema porque imita la acción de la PTH para aumentar la reabsorción tubular distal de calcio.

Características clínicas de la hipercalcemia grave

Habitualmente, las indicaciones de tratamiento urgente de la hipercalcemia están más relacionadas con la presencia de signos clínicos de hipercalcemia que con la concentración sérica absoluta de calcio, aunque pocos médicos dudarían en tratar a los pacientes con un calcio sérico total mayor de 14 mg/dl ($> 3,5$ mmol/l). Muchos pacientes con hipercalcemia leve previa se hacen sintomáticos cuando la concentración sérica de calcio supera los 12 mg/dl (> 3 mmol/l). Es importante recordar que la hipoalbuminemia puede ocultar un aumento considerable del calcio iónico. Los síntomas más frecuentes de la hipercalcemia grave son consecuencia de alteraciones funcionales del sistema nervioso central y digestivo, como cansancio, debilidad, letargo, confusión, coma (infrecuente), anorexia, náuseas, dolor abdominal (por pancreatitis, con poca frecuencia) y estreñimiento. También es frecuente la presencia de poliuria, nicturia y polidipsia.

El dolor óseo es frecuente pero normalmente está causado por metástasis subyacentes. Puede haber arritmias cardíacas, en especial

TABLA 29.3 Tratamiento de la hipercalcemia grave

Tratamiento	Dosis habitual	Frecuencia
Rehidratación	2-4 l/día de NaCl al 0,9% i.v.	Una vez al día × 1-5 días
Furosemida	20-40 mg i.v. (después de rehidratación)	Cada 12-24 h
Pamidronato	60-90 mg i.v. durante 2-4 h	Una vez
Zoledronato	4 mg i.v. durante 15-30 min	Una vez
Denosumab	60 mg s.c.	Semanal
Calcitonina	4-8 UI/kg s.c.	Cada 12-24 h
Nitrato de galio	200 mg/m ² i.v. durante 24 h	Una vez al día × 5 días
Glucocorticoides	200-300 mg de hidrocortisona i.v.	Una vez al día × 3-5 días
	40-60 mg de prednisona p.o.	Una vez al día × 3-5 días
Diálisis		

i.v., intravenosa; *p.o.*, oral; *s.c.*, subcutánea.

bradiarritmias o bloqueo cardíaco; puede potenciar los efectos secundarios digitálicos y puede haber elevación del segmento ST, que se corrige al tratar la hipercalcemia. Los pacientes con un desenlace mortal por hipercalcemia aguda grave pueden presentar coma, hipotensión, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, calcificación de tejidos blandos generalizada, insuficiencia cardíaca o trombosis venosa, especialmente de las venas renales.

Tratamiento de la hipercalcemia grave

La primera decisión que debe tomarse en el tratamiento de la hipercalcemia aguda grave es si hay que tratarla o no. Esto puede ser cuestionable en el paciente con un cáncer intratable muy diseminado, cuando se han agotado las demás medidas para combatir el cáncer y el paciente ha decidido que no se traten las complicaciones. En caso contrario, como se ha explicado antes, los pacientes sintomáticos o con una concentración sérica de calcio por encima de 14 mg/dl deben tratarse de manera intensiva habitualmente. El tratamiento consiste a menudo en hidratación y administración de un bisfosfonato intravenoso (tabla 29.3). La calcitonina puede ser útil como medida transitoria al principio del tratamiento, y en algunos pacientes pueden estar indicados los glucocorticoides o la diálisis.¹²⁵

Reposición de volumen

Si está indicado el tratamiento, la prioridad es corregir la depleción de volumen extracelular presente casi siempre, normalmente con suero fisiológico a un ritmo de 2 a 4 l/día. La intensidad de la rehidratación debe estar relacionada con el estado de volumen del paciente y con el riesgo de causar o de empeorar una insuficiencia cardíaca congestiva o una ascitis. Hay que suspender los diuréticos, en especial las tiacidas. El uso de furosemida o de otros diuréticos del «asa» potentes para favorecer la calciuresis puede empeorar la depleción de volumen extracelular si se realiza demasiado pronto en el curso del tratamiento.

Gracias a la disponibilidad de otras medidas muy efectivas para tratar la hipercalcemia, probablemente es mejor evitar estos fármacos, excepto en circunstancias en las que una rehidratación intensiva no mejora la hipercalcemia grave o puede causar una insuficiencia cardíaca congestiva. En cualquier caso, no se recomienda una calciuresis prolongada mediante suero fisiológico sin la introducción temprana de un fármaco antirresortivo efectivo y en última instancia es inútil.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos intravenosos inhiben con rapidez la resorción ósea y en la actualidad son el tratamiento más apropiado de la hipercalcemia grave que se sabe o que se sospecha que está causada principalmente por resorción ósea osteoclástica.¹²⁵ Por ejemplo, no deben utilizarse bisfosfonatos en pacientes con síndrome lactoalcalino porque es probable una hipocalcemia después del tratamiento.⁴⁵⁴ El pamidronato y el zoledronato están aprobados por la FDA para tratar la hipercalcemia del cáncer y son los fármacos más utilizados en EE. UU., aunque en otros países se han empleado con éxito el ibandronato y el clodronato. La tolerabilidad de estos fármacos es óptima en general, pero pueden producir dolor o tumefacción en la zona de inyección, febrícula 1-2 días después de la administración, linfopenia transitoria e hipomagnesemia o hipofosfatemia leve. El calcio sérico suele bajar en 24 h y alcanza el punto más bajo en la semana siguiente a una inyección única, momento en que la concentración de calcio puede ser normal en el 70-90% de los pacientes tratados. Los bisfosfonatos intravenosos pueden ser nefrotóxicos, pero todavía no se dispone de datos clínicos para regular su uso en pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con una insuficiencia renal moderada (FG > 30 ml/min), frecuente en presencia de hipercalcemia grave, la mayoría de los médicos emplean una dosis ordinaria (v. tabla 29.3) —probablemente a la mitad o menos de la velocidad de administración habitual—. En pacientes con una insuficiencia renal más grave, probablemente es mejor evitar los bisfosfonatos, y la diálisis puede ser una opción más apropiada (v. más adelante). La duración de la respuesta al tratamiento con bisfosfonato intravenoso es muy variable, y oscila entre 1-2 semanas y varios meses. Según las circunstancias clínicas, pueden estar indicados nuevos ciclos de tratamiento que pueden ser efectivos.

Denosumab

El denosumab, un anticuerpo monoclonal anti-RANKL, es efectivo en la hipercalcemia asociada a cáncer, incluso en pacientes resistentes a los bisfosfonatos.⁴⁵⁵ El denosumab es una alternativa óptima a los bisfosfonatos intravenosos en pacientes con insuficiencia renal, pero igual que los bisfosfonatos, implica un riesgo pequeño de osteonecrosis mandibular. La dosis habitual es de 60 mg por vía subcutánea una vez a la semana durante 1 mes, seguida de 60 mg una vez al mes.

Calcitonina

La calcitonina, que inhibe directamente la función osteoclástica, puede utilizarse con otros fármacos antirresortivos para conseguir una regulación más rápida de la hipercalcemia grave. Sin embargo, la calcitonina consigue pocas veces un descenso del calcio sérico de más de 1 a 2 mg/dl y su eficacia dura pocos días como máximo, probablemente por la disminución del número de receptores en las células de actuación en el hueso y en el riñón. Sus ventajas principales son un inicio de acción más rápido que los bisfosfonatos (varias horas) y su capacidad para aumentar directamente la excreción renal de calcio. La tolerabilidad de la calcitonina es óptima en general, pero puede producir náuseas transitorias, vómitos, cólicos abdominales, rubefacción y reacciones cutáneas locales.

Otras medidas terapéuticas para la hipercalcemia grave

Se ha abandonado casi por completo el uso de otros antirresortivos como el nitrato de galio, la plicamicina (mitramicina) y el fosfato

intravenoso (en pacientes con hipofosfatemia grave) para tratar la hipercalemia grave, aunque un estudio aleatorizado demostró que el nitrato de galio puede ser más efectivo que el bisfosfonato para regularizar la hipercalemia del cáncer.⁴⁵⁶ La reposición oral o enteral de fosfato es apropiada en pacientes con hipofosfatemia considerable (< 2,5 mg/dl), siempre que se haga un seguimiento intensivo del fosfato sérico y de la función renal. Los glucocorticoides orales o intravenosos pueden estar indicados en la fase inicial en pacientes con sospecha de hipercalemia dependiente de vitamina D, como los que presentan linfoma o enfermedad granulomatosa. La respuesta a los glucocorticoides puede ser más lenta que a los bisfosfonatos. El tratamiento con infliximab ha sido efectivo en pacientes con hipercalemia asociada a enfermedad de Crohn.⁴⁵⁷

En pacientes con insuficiencia renal grave, asociada o no a cardiopatía, en los que no es factible una rehidratación con suero salino ni la calciuresis asociada y en los que probablemente es mejor evitar los bisfosfonatos, la medida más apropiada puede ser la diálisis con un dializado con calcio bajo o cero. En los pacientes con hiperparatiroidismo primario conocido e hipercalemia grave intercurrente (tormenta paratiroidea) puede estar indicada una paratiroidectomía urgente (después de la estabilización médica inicial).

En la actualidad se encuentran en fase de desarrollo medidas novedosas para tratar la hipercalemia grave. Un tratamiento disponible para el carcinoma paratiroideo es el cinacalcet, un calcimimético, que puede ser efectivo en algunos pacientes,⁴⁵⁸ y es posible que los anticuerpos monoclonales anti-PTHrP sean útiles para regularizar la hipercalemia dependiente de PTHrP.⁴⁵⁹

Trastornos hipocalcémicos

Presentación clínica

Los síntomas y signos clínicos predominantes de la hipocalcemia son irritabilidad neuromuscular, con parestesias peribucuales, hormigueo en los dedos de las manos y los pies, y tetania espontánea o latente. La tetania puede provocarse mediante percusión del nervio facial debajo del arco cigomático, que produce contracciones del músculo facial del mismo lado (signo de Chvostek) o mediante presión oclusiva durante 3 min con un manguito de presión arterial que provoca espasmo carpiano, en ocasiones muy doloroso (signo de Trousseau) (fig. 29.30). Estos signos son muy útiles para diagnosticar la hipocalcemia y hacer un seguimiento de las respuestas terapéuticas.

La hipocalcemia produce también anomalías electrocardiográficas, como prolongación del intervalo QT y cambios llamativos del complejo QRS y del segmento ST que pueden imitar un infarto agudo de miocardio o una anomalía de conducción. Las arritmias ventriculares son una complicación infrecuente de la hipocalcemia, pero se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva, que se corrige al normalizar el calcio sérico. En la hipocalcemia grave o durante un descenso agudo del calcio sérico, puede haber también convulsiones de tipo gran mal o laringoespasmo. La hipocalcemia crónica se asocia a síntomas y signos más leves de irritabilidad neuromuscular e incluso puede ser asintomática. La hipocalcemia prolongada asociada a hiperfosfatemia (en la carencia o en la resistencia a la PTH) puede causar calcificación de los núcleos basales,⁴⁶⁰⁻⁴⁶³ y, en ocasiones, trastornos extrapiramidales. Además, los depósitos de ion mineral en el cristalino pueden dar lugar a la formación de una catarata. La hipocalcemia crónica, si se asocia a hipofosfatemia, como en la carencia de vitamina D, se asocia a anomalías del cartilago de crecimiento en niños (raquitismo) y defectos en la mineralización del hueso nuevo (osteomalacia) (v. capítulo 31). Estos hallazgos no aparecen en la hipocalcemia del hipoparatiroidismo. La hipocalcemia sintomática grave es una emergencia que precisa asistencia inmediata para evitar convulsiones y la muerte por laringoespasmo o por causas cardíacas.

El calcio sérico total comprende el calcio libre (con actividad biológica) y el calcio unido a proteína; la principal proteína de unión es



• **Figura 29.30** Signo de Trousseau. (Tomado de Burnside JW, McGlynn TJ. *Physical Diagnosis*. 17th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1987:63.)

la albúmina (explicado anteriormente). Por tanto, no es posible interpretar las mediciones del calcio total sin una determinación simultánea de la albúmina. Los estudios en pacientes hipoalbuminémicos con cirrosis han permitido elaborar una fórmula para corregir el calcio total basándose en la concentración de albúmina (un descenso del calcio de 0,8 mg/dl por cada descenso de 1 g/dl de la albúmina). Sin embargo, ninguna fórmula es exacta para evaluar el calcio en los pacientes en estado grave. Esto es así probablemente por la variedad de factores que pueden aumentar la unión a proteína y disminuir la fracción de calcio total presente en forma de ion libre, como alcalosis, aumento de la concentración de ácidos grasos libres circulantes e infusiones de lípidos. Por tanto, si se sospecha hipocalcemia en presencia de una enfermedad aguda y de hipoalbuminemia grave hay que medir el calcio iónico.

Las causas más frecuentes de hipocalcemia crónica son la carencia de PTH o de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o la resistencia a los efectos biológicos de estas hormonas reguladoras del calcio (tabla 29.4).

Trastornos relacionados con las glándulas paratiroides

La hipocalcemia asociada a disfunción paratiroidea puede distinguirse de otras causas de hipocalcemia mediante análisis ordinarios. El calcio sérico baja debido a la ausencia de resorción ósea y de reabsorción de calcio urinario mediada por la PTH. El fosfato sérico sube por la disminución del aclaramiento renal. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ está baja porque la PTH y la hipofosfatemia estimulan la $25(\text{OH})\text{D}$ 1α -hidroxilasa renal. Por tanto, disminuye mucho la absorción intestinal de calcio mediada por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, que empeora la hipocalcemia. La concentración de PTH medida con análisis en dos puntos (v. fig. 29.20) es baja por lo general pero puede ser inapropiadamente normal si se mantiene cierto grado de producción de PTH. La concentración de PTH es alta en los síndromes asociados a resistencia a los efectos biológicos de la PTH.

Trastornos paratiroides congénitos o hereditarios

Varios síndromes infrecuentes asociados a hipoparatiroidismo congénito o hereditario aparecen de manera esporádica o con distintos tipos de herencia, lo que hace pensar en causas múltiples. Se ha observado que la mutación de un factor de transcripción específico de las glándulas paratiroides, el homólogo B omitido en células gliales (GCMB)

TABLA 29.4 Causas de hipocalcemia**Trastornos relacionados con las glándulas paratiroides****Ausencia de glándulas paratiroides o de PTH**

Congénitos

- Síndrome de DiGeorge
- Hipoparatiroidismo autosómico o ligado al cromosoma X
- Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo I
- Mutaciones del gen PTH

Hipoparatiroidismo posquirúrgico

Trastornos infiltrantes

- Hemocromatosis
- Enfermedad de Wilson
- Metástasis

Hipoparatiroidismo después de ablación tiroidea con yodo radiactivo

Alteración de la secreción de PTH

Hipomagnesemia

Alcalosis respiratoria

Mutaciones activadoras del detector de calcio o *GNA11***Resistencia del órgano de actuación**

Hipomagnesemia

Seudohipoparatiroidismo

- Tipo 1
- Tipo 2

Trastornos relacionados con la vitamina D

Carencia de vitamina D

- Ausencia alimentaria
- Malabsorción

Pérdida acelerada

- Alteración de la recirculación enterohepática
- Fármacos anticonvulsivos
- Mutación *CYP3A4*

Alteración de la 25-hidroxilación

- Hepatopatía
- Isoniacida
- Mutación de *CYP2R1*

Alteración de la 1 α -hidroxilación

Insuficiencia renal

Raquitismo dependiente de vitamina D de tipo I

Osteomalacia oncogénica

Resistencia del órgano de actuación

- Raquitismo dependiente de vitamina D de tipo II
- Fenitoína

Otras causas

Depósito excesivo en el esqueleto

Cánceres osteoblásticos

Síndrome del hueso hambriento

Alteración de la resorción ósea

Carencia de vitamina D

Bisfosfonatos

Inhibición del RANKL

Quelación

Foscarnet

Infusión de fosfato

Infusión de hemoderivados con citrato

Infusión de medios de contraste con EDTA

Flúor

Hipocalcemia neonatal

Prematuridad

Asfixia

Madre diabética

Madre hiperparatiroidea

Madre con déficit de vitamina D

Osteopetrosis maligna infantil

VIH

Fármacos

Carencia de vitamina D

Hipomagnesemia

Alteración de la respuesta a la PTH

Enfermedad grave

Pancreatitis

Síndrome del shock tóxico

Pacientes en unidad de cuidados intensivos

CYP2R1, citocromo P450, familia 2, subfamilia R, miembro 1; *CYP3A4*, citocromo P450, familia 3, subfamilia A, miembro 4; *EDTA*, ácido etilendiaminetetraacético; *GNA11*, subunidad α 11 de la proteína G; *PTH*, hormona paratiroidea; *RANKL*, ligando del receptor activador del factor nuclear κ B; X, cromosoma X.

(cromosoma 6p23) expresado en las células secretoras de PTH de las glándulas paratiroides en desarrollo, causa hipoparatiroidismo familiar en el ser humano y en el ratón.⁴⁴ La anomalía genética responsable del hipoparatiroidismo recesivo ligado al cromosoma X es una delección/ inserción de ADN cerca del gen *SOX3* en Xq26-Xq27.⁴⁷ En el estudio de una segunda familia se detectaron mutaciones en el gen *FHL1* (cuatro dominios y medio de tipo LIM 1), que resultaron ser la causa molecular del fenotipo.⁴⁶⁴

En varias enfermedades, el hipoparatiroidismo se asocia con anomalías múltiples del desarrollo embrionario en la región cervical/torácica. El síndrome de DiGeorge aparece de manera esporádica y se asocia a un defecto embriológico en la forma del tercer, cuarto y quinto sacos branquiales, con ausencia de glándulas paratiroides. De hecho, el síndrome de DiGeorge puede ser una neurocrestopatía, porque la ablación de la cresta neural cefálica premigratoria en embriones de pollo produce el mismo fenotipo.⁴⁶⁵ También se ha demostrado la contribución de genes homeosecuencia al desarrollo paratiroideo y su posible relación con el síndrome de Di George por ausencia de tejido tímico y paratiroideo, acompañada de anomalías cardíacas y craneofaciales, en ratones sin el gen homeosecuencia *hoxa3*.⁴⁶⁶ El síndrome de DiGeorge se asocia con frecuencia a otras anomalías

congénitas en un síndrome definido por el acrónimo CATCH 22 (defecto cardíaco, cara anómala, hipoplasia tímica, paladar hendido [*cleft*], hipocalcemia y deleciones 22q11).⁴⁶⁷ La microdelección de 22q.21-q11.23 y una translocación equilibrada t(2;22)(q14;q11) indican que en este síndrome puede ser patógeno un gen en el cromosoma 22q11. En estudios recientes se ha comprobado que el locus afectado es el gen *TBX1*, ya que las mutaciones puntuales en este gen dan lugar al síndrome de DiGeorge.⁴⁶³ Se ha observado que varios pacientes con síndromes de DiGeorge y velocardiofacial no tienen anomalías detectables en 22q11, sino deleciones 10p terminales o deleciones 10p13/10p14 intersticiales, lo que indica que los dos locus pueden ser críticos para el desarrollo de las estructuras del saco branquial. Las deleciones terminales de 10p acompañadas de hipoparatiroidismo pueden subdividirse en la región crítica DiGeorge II (10p13-14) y en una región más telomérica (10p14-10pter), en las que la mutación del factor de transcripción GATA3 causa síndrome de hipoparatiroidismo, sordera neurosensible y anomalía renal (HSR).⁴⁶⁸ Los estudios llevados a cabo en modelos de ratón han puesto de manifiesto que GATA3 regula la expresión de GCM2 (el homólogo en el ratón de GCMB) y es esencial para el desarrollo de las glándulas paratiroides.⁴⁶⁹ La base genética del síndrome de Kenny-Caffey de tipo 1, que

se caracteriza por hipoparatiroidismo, estatura extraordinariamente baja, retraso mental y dismorfia, son las mutaciones que afectan a la proteína chaperona TBCE, que es necesaria para que la tubulina α se pliegue correctamente y para la formación de heterodímeros α - β de tubulina.⁴⁷⁰ Por el contrario, el síndrome de Kenny-Caffey de tipo 2, que se transmite con carácter autosómico dominante y se caracteriza por baja estatura, hipoparatiroidismo y osteocraneostenosis, se debe a mutaciones en *FAM111A*, un gen cuya función no se conoce y que codifica regiones con actividad proteasa.⁴⁶¹

El hipoparatiroidismo familiar se asocia a candidiasis mucocutánea, enfermedad de Addison y otros trastornos inmunitarios en el síndrome poliglandular autoinmunitario autosómico recesivo, tipo I, causado por mutaciones en el gen regulador autoinmunitario (*AIRE*)^{471,472} (v. capítulo 43). Se ha identificado a NALP5 como antígeno paratiroideo específico en pacientes afectados.⁴⁷³ El hipoparatiroidismo puede asociarse también a miopatías mitocondriales como la carencia de proteína trifuncional mitocondrial⁴⁷⁴ y el síndrome de Kearns-Sayre.⁴⁷⁵ Otras formas hereditarias de hipoparatiroidismo pueden ser un defecto aislado o pueden asociarse a otras alteraciones como linfedema, dismorfismo, y anomalías renales y cardíacas.

Anomalías en el gen de la PTH

Se han encontrado defectos específicos en el gen de la PTH en pocos familiares con hipoparatiroidismo congénito. Estos defectos son mutaciones puntuales en el péptido de señal^{4,5} y en una frontera de intrón, que alteran el proceso de corte y empalme,⁴⁷⁶ así como una mutación homocigótica en el exón 2 del gen de la PTH, que produce una terminación prematura del transcrito.⁴⁷⁷ En el hipoparatiroidismo familiar también se ha descrito una mutación homocigótica en el aminoácido 25 de la PTH (1-84).⁴⁷⁸

Destrucción de las glándulas paratiroides

La causa más frecuente de hipocalcemia crónica es el hipoparatiroidismo posquirúrgico. Puede ocurrir después de la extirpación de todo el tejido paratiroideo durante una tiroidectomía y una disección cervical radical por cáncer o después de una interrupción accidental de la vascularización de las glándulas paratiroides durante una intervención quirúrgica de cabeza y cuello. Después de la paratiroidectomía es frecuente el hipoparatiroidismo transitorio por lesión reversible de las glándulas normales restantes. Una lesión vascular o quirúrgica, o la extirpación involuntaria de todo el tejido paratiroideo pueden causar hipoparatiroidismo permanente. En pocos pacientes, el hipoparatiroidismo transitorio puede estar causado por un infarto espontáneo del tejido autónomo en el hiperparatiroidismo primario.⁴⁷⁹ El hipoparatiroidismo es una complicación infrecuente de la ablación con yodo radiactivo de la glándula tiroidea por enfermedad de Graves.⁴⁸⁰

El hipoparatiroidismo puede estar causado también por enfermedades infiltrantes de las glándulas paratiroides. Esto se produce en enfermedades por sobrecarga de hierro, como la hemocromatosis y en pacientes con talasemia mayor que han recibido numerosas transfusiones.⁴⁸¹ El depósito de cobre en la enfermedad de Wilson⁴⁸² puede causar también disfunción paratiroidea. Las metástasis paratiroides pueden causar hipoparatiroidismo, pero es infrecuente, supuestamente por la necesidad de afectación de las cuatro glándulas antes de que aparezca un hipoparatiroidismo apreciable.

Alteración de la secreción de PTH

La secreción anómala de PTH por las glándulas paratiroides puede causar hipoparatiroidismo funcional. Esto se ve con frecuencia en la hipomagnesemia grave,⁴⁸³ en la que puede haber también resistencia a la PTH de los órganos de actuación. Estas dos anomalías son reversibles mediante la reposición de magnesio^{484,485} (v. «Trastornos del metabolismo del magnesio»).

La alcalosis respiratoria crónica produce hiperfosfatemia y descenso de la concentración de calcio iónico acompañada de alteración

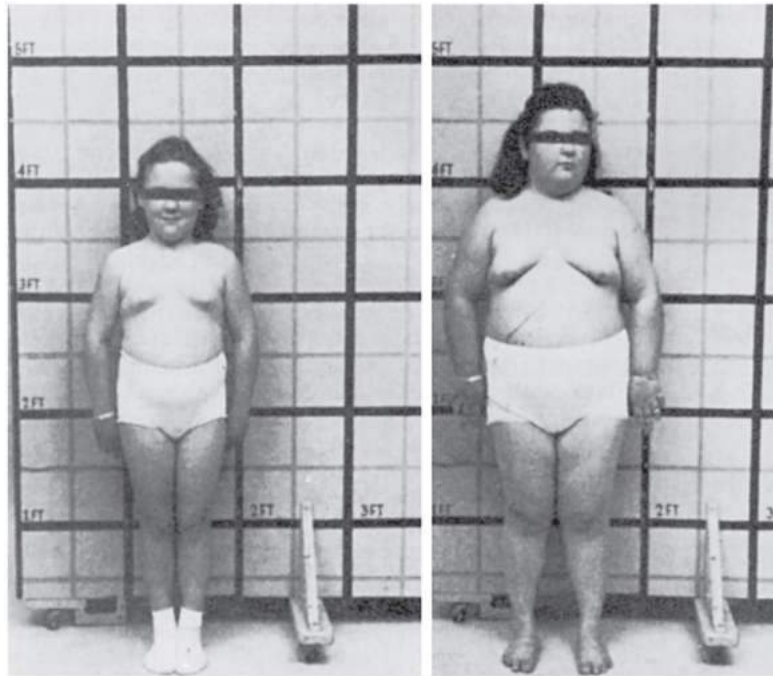
de la reabsorción renal de calcio y de una concentración normal inapropiada de PTH.⁴⁸⁶ Este fenotipo bioquímico indica una anomalía en la secreción de PTH y una resistencia renal a la PTH. En el perro, la alcalosis aguda inhibe también la secreción de PTH.⁴⁸⁷

Las mutaciones activadoras en el CaSR causan hipocalcemia autosómica dominante de tipo 1 (ADH1) asociada a una concentración normal inapropiada de PTH. Este síndrome puede verse también en pacientes con anticuerpos activadores contra este receptor.⁴⁸⁸ Se ha demostrado que la ADH2 se debe a mutaciones que refuerzan el funcionamiento de la subunidad $\alpha 11$ de la proteína G (*GNA11*).³⁸¹ El síndrome clínico es variable; los pacientes presentan hipocalcemia y convulsiones, mientras que los familiares afectados solo pueden diagnosticarse después con hipocalcemia asintomática.¹⁴ A diferencia de los pacientes con mutaciones inactivadoras del detector de calcio, las personas homocigóticas afectadas con ADH1 no tienen un fenotipo más grave. La presencia de hiper calciuria supone una dificultad característica para el tratamiento médico. El tratamiento con metabolitos de la vitamina D produce a menudo un aumento notable de la excreción renal de calcio, asociado a calcificación renal y a disfunción renal subsiguiente. Basándose en estas observaciones, se ha señalado que las personas asintomáticas no precisan tratamiento y que el objetivo del tratamiento en personas con hipocalcemia sintomática debe limitarse a mejorar los síntomas, no a conseguir la normocalcemia. El tratamiento con calcio y metabolitos de la vitamina D debe asociarse al uso de diuréticos tiacídicos para disminuir la excreción renal de calcio, así como para lograr un volumen urinario adecuado para bajar la concentración urinaria de calcio.

Seudohipoparatiroidismo

Las formas idiopáticas y hereditarias de resistencia de la PTH se denominan pseudohipoparatiroidismo (SHP). Hay dos tipos principales de SHP: tipo I, caracterizado por una respuesta anómala fosfatúrica y de AMPc a la PTH, y tipo II, con respuesta normal de AMPc pero con respuesta fosfatúrica anómala. Albright describió en 1942 los primeros casos de resistencia a la PTH comprobada. Estos pacientes tenían hipocalcemia e hiperfosfatemia, así como otras alteraciones que en la actualidad se denominan osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA). Estas alteraciones son talla baja, cara redonda, acortamiento del cuarto y de otros metacarpianos y osificaciones subcutáneas (figs. 29.31 y 29.32). La administración de PTH a estos pacientes no provocó una diuresis de fosfato ni un aumento del calcio sérico. Más adelante se demostró que los pacientes hipocalcémicos con características de OHA tenían una concentración alta de PTH y que las infusiones de PTH no estimularon la producción renal de AMPc. Esta ausencia de estimulación de la producción de AMPc hizo pensar en un defecto en el receptor PTH o en su transducción de señal mediada por AMPc. La determinación del AMPc en orina después de una infusión de PTH (1-34) sintética puede utilizarse para hacer el diagnóstico de resistencia a la PTH.⁴⁸⁹

La presencia variable de OHA y de resistencia renal a la PTH ha llevado a subclasificar el pseudohipoparatiroidismo (tabla 29.5). El tipo Ia se caracteriza por OHA y actividad $G\alpha_s$ baja (~50% de la normal). Se ha observado un descenso de la actividad $G\alpha_s$ en varios tejidos, como el riñón, fibroblastos, linfocitos transformados, plaquetas y eritrocitos. En los fibroblastos de muchos pacientes con SHPIA se observan concentraciones bajas (50%) de ARNm de $G\alpha_s$, y en numerosas familias y pacientes aislados se han detectado mutaciones inactivadoras en los exones de 1 a 13 de *GNAS*, el gen que codifica $G\alpha_s$. Los cambios epigenéticos parecidos a los que se observan en el SHPIB (v. más adelante) desempeñan un papel etiológico en una subpoblación de pacientes con SHPIA.⁴⁹⁰ También se han detectado mutaciones en *PRKARIA*, *PDE3A* y *PDE4D* en individuos con acrodisostosis y presentación clínica parecida a la de los pacientes con OHA sin anomalías en *GNAS*; no obstante, la mayor parte de estos pacientes no presentan o presentan una resistencia muy leve a la PTH.⁴⁹¹



• **Figura 29.31** Hija (izquierda) y madre (derecha) con pseudohipoparatiroidismo y osteodistrofia hereditaria de Albright.

Aproximadamente, la mitad de los pacientes con SHP1A presentan alteraciones cognitivas, que parecen deberse a la carencia de $G\alpha_s$ y no a la hipocalcemia crónica, ya que los pacientes con otros tipos de hipocalcemia no presentan estas anomalías cognitivas. La carencia de $G\alpha_s$ en el SHP1A puede asociarse no solo a resistencia a la PTH sino también a resistencia a otras hormonas como TSH, glucagón y gonadotropinas, que provoca disfunción tiroidea y gonadal. Paradójicamente, se han identificado dos hombres sin relación entre sí con SHP1A y pubertad precoz independiente de las gonadotropinas. Se cree que la mutación puntual de $G\alpha_s$ hallada en estas personas da lugar a una proteína que es inestable a 37 °C y, por tanto, confiere resistencia renal a la PTH. Sin embargo, a la temperatura más baja de los testículos, la proteína no se degrada. En estas circunstancias, la proteína mutada pero estable tiene actividad constitutiva y estimula las células de Leydig de manera parecida a los efectos óseos de las mutaciones de G_s en el síndrome de McCune-Albright (v. capítulo 26).⁴⁹²

Los individuos con SHP1A presentan también disminuciones del consumo de energía en reposo⁴⁹³ y de la sensibilidad a la insulina,⁴⁹⁴ que pueden contribuir al desarrollo de diabetes.

El término pseudopseudohipoparatiroidismo (pseudo-SHP) hace referencia a las personas con fenotipo OHA, pero que presentan parámetros bioquímicos normales. Los pacientes con pseudo-SHP suelen aparecer en las mismas familias a las que pertenecen los que padecen SHP1A, pero nunca en hermanos de estos, ya que siempre heredan las mismas mutaciones en *GNAS* que afectan a los exones que codifican $G\alpha_s$ y que poseen los familiares que presentan resistencia a la PTH.⁴⁹⁵ Cuando la mutación en *GNAS* procede del padre, los pacientes presentan pseudopseudohipoparatiroidismo; cuando el alelo mutante procede de la madre, presentan SHP1A.^{496,497} Esta pauta, en la que el fenotipo depende del progenitor transmisor de la mutación, se denomina *impronta genética*; los ratones en los que se ha eliminado selectivamente *Gnas* también presentan esta impronta.⁴⁹⁸ Además del fenotipo OHA, la transmisión de mutaciones paternas que afectan a los exones 1 a 13 de *GNAS* da lugar a un notable retraso del crecimiento intrauterino, lo que indica que algún ARNm transcrito a partir del locus *GNAS* paterno podría guardar alguna relación con el crecimiento y el desarrollo fetal.⁴⁹⁹



• **Figura 29.32** Radiografía de la mano de un paciente con pseudohipoparatiroidismo y osteodistrofia hereditaria de Albright. Se observa acortamiento del cuarto metacarpiano.

TABLA 29.5 Tipos de pseudohipoparatiroidismo

Trastorno	Respuesta de AMPc urinario a la PTH	Respuesta de PO ₄ urinario a la PTH	Otra resistencia hormonal	OHA	Fisiopatología
Seudohipoparatiroidismo IA	Baja	Baja	Sí	Sí	Mutación o anomalía de sellado de G α_s
Seudoseudohipoparatiroidismo	Normal	Normal	No	Sí	Mutación de G α_s
Seudohipoparatiroidismo IB	Baja	Baja	Infrecuente	No	Anomalía de sellado del locus <i>GNAS1</i>
Seudohipoparatiroidismo IC	Baja	Baja	Sí	Sí	Función normal de G α_s , anomalía de sellado
Seudohipoparatiroidismo II	Normal	Baja	No	Infrecuente	Carencia de vitamina D o distrofia miotónica

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; G α_s , subunidad α de la proteína G; *GNAS1*, proteína fijadora de nucleótidos de guanina, polipéptido estimulante de la actividad α de tipo 1; OHA, osteodistrofia hereditaria de Albright; PO₄, fosfato; PTH, hormona paratiroidea.



• **Figura 29.33** Locus *GNAS*. Se muestra una representación esquemática del locus *GNAS*, con los cuadros negros que indican los exones para STX16, NESP55 (*NESP*), el transcrito no codificante (*A/S*) NESP55, XL α_s (*XL*), *A/B*, y G α_s (*Gs α*). Las flechas indican el punto de inicio y la dirección (hacia 3' o hacia 5') de la transcripción. Los genes transcritos maternamente (M) están indicados con flechas encima de los genes oportunos, mientras que los transcritos paternamente (P) están indicados debajo. La expresión de XL α_s , *A/B* y *A/S* es del alelo paterno, mientras que el transcrito NESP55 expresado es materno. Las deleciones entre los exones 4 y 6 o, menos frecuentemente, entre los exones 2 y 4, junto con la de sus correspondientes intrones, en la región que contiene el gen de STX16, van asociadas a anomalías de la impronta en *GNAS*. La punta de flecha debajo del locus G α_s indica que en los túbulos renales solo se expresa el alelo materno.

La observación de un fenotipo en una mutación con pérdida de función heterocigótica que afecta a G α_s contrasta con los hallazgos en ratones con deleciones dirigidas de los otros genes G α (G α_{i2} , G α_o , G α_q , G α_{11} , G α_{13}) en los que se observa un fenotipo solo en el estado homocigótico.⁵⁰⁰ El hecho de que el gen *GNAS* esté sellado en ciertos tejidos ha resuelto parcialmente la duda de este fenotipo dominante. Es destacable el hecho de que los ratones en los que se ha eliminado selectivamente uno de los exones 1 de *GNAS* son incapaces de expresar ARNm de G α_s en la corteza renal cuando el gen mutante procede de la madre, pero la expresión cortical es normal cuando el gen mutante procede del padre. Esta impronta no se observa en la médula interna; esto es compatible con la observación de que los ratones (y los pacientes) presentan resistencia a la PTH, pero no a la hormona antidiurética.⁴⁹⁸

El pseudohipoparatiroidismo de tipo IB (SHP1B) se presenta con hipocalcemia, concentraciones elevadas de PTH y ausencia de incremento de la producción urinaria de AMPc tras la infusión de PTH. No obstante, en la mayoría de los pacientes no va acompañado de ninguna de las características clínicas de la OHA ni se asocia a concentraciones anormales de G α_s en los fibroblastos. Aunque es frecuente una ligera resistencia a la TSH,⁵⁰¹⁻⁵⁰³ la resistencia renal a la PTH es la característica más prominente del SHP1B; por ello, diferentes investigadores habían postulado que este síndrome se debía a una anomalía aislada del receptor de PTH. Sin embargo, tras la búsqueda de mutaciones en los exones codificadores del gen de dicho receptor, no fue posible poner de manifiesto ninguna anomalía funcional del receptor en los pacientes afectados.⁴⁴⁹ Más adelante, se identificó una familia con una mutación homocigótica en la secuencia codificadora del gen de la PTH, que daba lugar a una cierta resistencia a la PTH y a dificultades cognitivas, pero sin que se comprobase la funcionalidad del receptor mutante.⁵⁰⁴ Son necesarios más estudios para aclarar qué influencia tiene la mutación

del receptor sobre la presentación clínica en esta familia. Las manifestaciones del SHP1B sobre los órganos diana son variables; algunos individuos afectados muestran hiperactividad de la PTH en el hueso y resistencia a la PTH en los túbulos renales proximales. En cultivos de células de tipo osteoblasto procedentes de un paciente con esta enfermedad se observó una respuesta de AMPc normal tras la estimulación con PTH, pese a la falta de respuesta renal.⁵⁰⁵

El locus al que se atribuyen las formas hereditarias de SHP1B transmitidas con carácter autosómico dominante se encuentra situado en el cromosoma 20q13.3,⁵⁰⁶ la misma región que contiene el gen *GNAS* que codifica G α_s . El defecto de metilación que se detecta más frecuentemente en estos pacientes con SHP1B es la ausencia de metilación en el exón *A/B*, que conduce a una disminución de la expresión de G α_s en los túbulos renales proximales y, en consecuencia, a la resistencia a la hormona que se observa.⁵⁰⁷ Mientras que las formas familiares (15-20%) se transmiten con carácter autosómico dominante,^{508,509} la otra forma de transmisión de la enfermedad es con la impronta característica del SHP1A. El SHP1B autosómico dominante se debe, en la mayoría de los casos, a deleciones heterocigóticas maternas en STX16 o *GNAS*, que van asociadas a la ausencia de metilación solo en el exón *A/B* o a la ausencia de metilación en tres promotores maternos de *GNAS*, respectivamente. No se conocen las mutaciones que causan la forma esporádica del SHP1B (excepto en unos pocos casos de disomía monoparental paterna en 20q⁵⁰¹), aunque se trata de la forma más frecuente de la enfermedad y se caracteriza también por anomalías relacionadas con la impronta en el locus *GNAS*.^{502,507,510} El locus *GNAS* da lugar a múltiples productos de transcripción (fig. 29.33), entre los que se encuentra G α_s , cuyos dos alelos se expresan simultáneamente en la mayoría de los tejidos, pero en los túbulos renales proximales, la glándula tiroidea, las gónadas, la hipófisis, y tal vez en

otros tejidos solo se expresa el producto de transcripción materno. Por el contrario, los productos de transcripción de *XL α s*, A/B y (A/S) antisentido son de origen paterno, mientras que el de *NESP55* es de origen materno. En la mayoría de una serie extensa de familias que fueron sometidas a análisis de ligamiento, se detectó la delección de una región de 3 kb, aproximadamente a 220 kb de *GNAS* en dirección al centrómero, además de una delección superpuesta en otra familia.^{511,512} Estas delecciones suponen la pérdida de varios exones de *STX16*, que codifican la sintaxina 16, una proteína que interviene en el tráfico intracelular, así como sus intrones asociados. Aunque el desarrollo de SHP1B guarda relación con la transmisión de este defecto genético materno y con la ausencia de metilación en el distante exón A/B de *GNAS*, el propio *STX16* no presenta impronta genética.⁵¹² También se han detectado otras delecciones en esta región en pacientes con SHP1B autosómico dominante, como la del ADN que codifica *NESP55*, un péptido neurosecretor semejante a la cromogranina, y la de dos exones antisentido no codificadores en *GNAS*.⁵¹²⁻⁵¹⁴ La herencia por vía materna de estas delecciones origina una impronta anormal en este locus.

Aunque la mayoría de los casos esporádicos de SHP1B no están asociados a delecciones en *STX16* o *NESP55/AS*, sí que lo están siempre con anomalías de la metilación del exón A/B de *GNAS*. Además de los defectos de metilación en la región A/B, también se observan incrementos del grado de metilación en *NESP55*, y la pérdida de metilación de XL y del promotor del producto de transcripción de A/S. Algunos casos esporádicos de SHP1B presentan el mismo haplotipo materno *GNAS* que un hermano o una hija no afectados por la enfermedad, lo que descarta la región *GNAS* como locus causante de este trastorno.⁵¹⁵ Es probable que exista otro locus genético que sea el causante de la anomalías de la metilación tanto en los casos esporádicos como en algunos casos de SHP1B familiar. Todavía no se sabe con certeza si se llegará a identificar un locus común que constituya la base genética de la mayoría de los casos de SHP1B.

Se han detectado varios pacientes con OHA y resistencia a la PTH con una actividad normal de $G\alpha_s$; este subgrupo se ha denominado *SHP1C*. No obstante, estos pacientes presentan mutaciones que afectan al extremo carboxílico de $G\alpha_s$; la actividad de $G\alpha_s$ determinada en eritrocitos es normal en estos casos, pero la activación a través de receptores es defectuosa.⁵¹⁶ En análisis adicionales de los patrones de metilación de A/B, XL, A/S y *NESP55* en 26 pacientes con una actividad normal de $G\alpha_s$, se han puesto de manifiesto en seis de ellos patrones de metilación anómalos al menos en una de estas regiones de *GNAS* metiladas diferencialmente, lo que abre la posibilidad de que estos individuos sean realmente casos esporádicos de SHP1B.⁵¹⁷

En el SHP2, las infusiones de PTH aumentan normalmente el AMPc urinario; sin embargo, la PTH no produce una respuesta fosfatúrica.⁵¹⁸ Este síndrome, igual que el SHP1B, carece de signos de OHA y no se han descrito casos familiares. La edad de inicio es variable, desde la lactancia a la vejez, lo que indica que es un defecto adquirido o que el fenotipo bioquímico puede ponerse de manifiesto por anomalías intercurrentes. Un subgrupo de pacientes con distrofia miotónica tiene las características bioquímicas de SHP2, un grado de resistencia a la PTH en consonancia con el grado de expansión de las repeticiones CTG patógenas en el gen proteína cinasa mionina. Es posible observar un fenotipo bioquímico similar en la carencia de vitamina D.⁵¹⁹ Minagawa et al. publicaron tres casos de recién nacidos sin signos de raquitismo y con niveles normales de vitamina D con un SHP2 transitorio que se resolvió alrededor de los 6 meses de edad.⁵²⁰ Propusieron que la respuesta de la PTH sigue un proceso de maduración durante el desarrollo fetal y neonatal. Se han detectado mutaciones heterocigóticas en *PRKARIA*, el gen que codifica la subunidad reguladora de PKA, en varios pacientes con acrodisostosis no relacionados entre sí, que presentaban un fenotipo esquelético parecido al de la OHA y un fenotipo bioquímico compatible con SHP2. Las mutaciones en este gen alteran la respuesta de la proteína cinasa A ante la estimulación

con AMPc, lo que es compatible con la respuesta urinaria normal de AMPc a la PTH que se observa en el SHP2.⁵²¹ Por tanto, el SHP2 puede ser un trastorno clínico heterogéneo asociado a defectos en la respuesta de la PTH distal al AMPc o en el que interviene otra vía de transducción de la señal.⁵²²

Al contrario que los túbulos proximales, que presentan resistencia a la PTH en el SHP1A y en el SHP1B, los osteoblastos formadores de hueso que se aíslan a partir de pacientes con SHP1A y SHP1B⁵⁰⁵ muestran una respuesta normal de AMPc a la PTH. Esto indica que la hipocalcemia en el SHP no es secundaria a resistencia esquelética, sino consecuencia de la resistencia renal a la PTH y de las bajas concentraciones de $1,25(OH)_2D_3$ asociadas. Por tanto, la hipocalcemia se produce en el ámbito de unas respuestas relativamente normales del hueso y de los túbulos renales distales (reductores de la calciuria) frente a la PTH.⁵²³ La falta de activación de la vitamina D se traduce en una disminución de la absorción intestinal de calcio y en osteomalacia, dos factores que acentúan aún más la hipocalcemia. A su vez, la carencia de $1,25(OH)_2D_3$ y la consiguiente hipocalcemia pueden alterar la respuesta fosfatúrica a la PTH, pero no la de AMPc urinario;⁵²⁴ por tanto, es esencial realizar estudios para confirmar el diagnóstico de SHP2 en pacientes normocalcémicos con concentraciones normales de vitamina D. En investigaciones recientes se ha demostrado que, pese a la presencia de hiperparatiroidismo secundario, la densidad ósea específica de cada región no está reducida en el SHP1A, y la densidad mineral ósea corporal total es mayor de lo normal.⁵²⁵ Se ha afirmado que los pacientes con SHP1B presentan cambios esqueléticos compatibles con enfermedad paratiroidea ósea que responden al tratamiento.^{526,527} Además, se ha descrito osteoesclerosis en dos hermanos con SHP1B debido a una delección en *STX16*, con puntuaciones lumbares Z de +5,4 y +4,9 asociadas a un incremento del espesor cortical y de la velocidad de formación del hueso en las superficies trabecular y endocortical en biopsias de cresta ilíaca.⁵²⁸

Trastornos relacionados con la vitamina D

La hipocalcemia secundaria a carencia de vitamina D o a resistencia a los efectos biológicos de la $1,25(OH)_2D_3$ se distingue con facilidad de la hipocalcemia del hipoparatiroidismo mediante una evaluación clínica y de laboratorio ordinaria. La causa principal de hipocalcemia en la carencia de vitamina D es la disminución de la absorción intestinal de calcio. Si la función renal es normal, la hipocalcemia de la carencia de vitamina D, a diferencia de la del hipoparatiroidismo, se acompaña de hipofosfatemia y de aumento del aclaramiento renal de fosfato. Este aumento del aclaramiento de fosfato es consecuencia directa del hiperparatiroidismo compensador (secundario). El hiperparatiroidismo es una consecuencia del estímulo hipocalcémico para la secreción de PTH y de la estimulación de la expresión del gen PTH y de la proliferación celular paratiroidea causada por la hipocalcemia (v. «Biosíntesis de la hormona paratiroidea»). Por tanto, la determinación de la PTH y del fosfato sérico es muy útil para distinguir estos trastornos del hipoparatiroidismo. El hiperparatiroidismo secundario aumenta la movilización de calcio desde el hueso, la reabsorción renal de calcio y la 1α -hidroxilación renal de la $25(OH)D$. En la carencia grave de vitamina D, el aumento de la concentración de PTH no incrementa la resorción ósea, probablemente porque los osteoclastos no resorben osteoide sin mineralizar.

En la carencia grave de vitamina D la concentración de $1,25(OH)_2D_3$ es baja por lo general; pero en la carencia moderada de vitamina D, la estimulación de la 1α -hidroxilasa renal por la PTH puede mantener una concentración normal o incluso alta de $1,25(OH)_2D_3$. Esta concentración elevada de $1,25(OH)_2D_3$ refleja la acción de la PTH en la 1α -hidroxilasa renal. La ineficacia de una concentración elevada de $1,25(OH)_2D_3$ total para normalizar el calcio sérico puede explicarse por un aumento de la unión de este metabolito a VDBP cuando la concentración de $25(OH)D$ es muy baja o puede ser consecuencia de una activación local anómala de $25(OH)D$.

Carencia de vitamina D

La ausencia de radiación solar y el consumo deficiente o la alteración de la absorción de vitamina D pueden provocar una carencia de vitamina D porque las dos fuentes de vitamina D son los alimentos y la síntesis cutánea después de la radiación ultravioleta (UV). La preocupación creciente por la relación entre radiación solar y cáncer de piel ha limitado la exposición al sol y ha incrementado el uso de cremas solares con un factor de protección solar (FPS) alto, con el consiguiente aumento de la dependencia de la vitamina D presente en los alimentos. Según el informe publicado en 2010 por el Institute of Medicine de EE. UU., la cantidad diaria recomendada de vitamina D para individuos de 1 a 70 años es de 600 UI, y de 800 UI para los mayores de 70 años. No obstante, pueden ser necesarias cantidades superiores para mantener concentraciones adecuadas de vitamina D durante el embarazo,⁵²⁹ en personas con enfermedades subyacentes y en personas mayores u obesas.^{530,531} La ingesta de vitamina D necesaria para mantener concentraciones adecuadas depende también de las variantes genéticas de las enzimas que intervienen en el metabolismo de la vitamina D, como CYP2R1 y CYP24A1, así como de las de los receptores de vitamina D y de la proteína fijadora de vitamina D.^{532,533} La vitamina D está presente en muchos alimentos, tanto de origen vegetal como animal. Además, muchos alimentos procesados, sobre todo con cereales, están enriquecidos con vitamina D. Aunque también se han enriquecido con vitamina D los productos lácteos, la cantidad real de vitamina D no se correlaciona bien con el objetivo buscado.¹⁸³ La vitamina D de origen vegetal es D₂ y la de origen animal es D₃. Estas dos formas de la vitamina D se metabolizan del mismo modo y se utilizan para enriquecer los alimentos.

El Institute of Medicine ha definido la «suficiencia» de vitamina D como una concentración por encima de 50 nmol/l (> 20 ng/ml); sin embargo, en personas con trastornos como enfermedad intestinal, síndrome de intestino corto, derivación intestinal y obesidad o en la vejez puede ser necesaria una concentración más alta para mejorar la absorción intestinal de calcio. Aunque los ancianos que salen poco al exterior tienen más riesgo, varios estudios han demostrado que la carencia de vitamina D es prevalente en la población general (evaluado por Thomas y Demay⁵³⁴). La importancia clínica de esta carencia de vitamina D se ha confirmado en un estudio que demostró que la administración de vitamina D (800 UI/día) a la población anciana ambulatoria disminuye la concentración sérica de PTH así como la incidencia de fractura de cadera.⁵³⁵ De forma parecida, un meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados realizados entre 2011 y 2015 avala la utilización de calcio y vitamina D para la prevención de fracturas.⁵³⁶ La malabsorción es también una causa importante de carencia de vitamina D en todos los grupos de edad. La absorción de la vitamina D depende de su emulsificación por los ácidos biliares, porque es una vitamina liposoluble. Cualquier causa de malabsorción o el síndrome del intestino corto (incluida la cirugía de derivación para tratar la obesidad mórbida) pueden causar una carencia de vitamina D; por tanto, en pacientes con una concentración baja de 25(OH)D hay que descartar una malabsorción grasa.

Pérdida acelerada o inactivación de vitamina D

La 25(OH)D y la 1,25(OH)₂D₃ se secretan con sales biliares y pasan a la circulación enterohepática; por tanto, una enfermedad intestinal puede causar también carencia de vitamina D por pérdidas excesivas. En pacientes con medicación antiepiléptica o para la tuberculosis puede aumentar el metabolismo de la vitamina D y bajar la concentración sanguínea de 25(OH)D. El fenobarbital, la primidona, la fenitoína,⁵³⁷ la rifampicina y la glutetimida⁵³⁸ aceleran la inactivación hepática de la vitamina D.

Se ha detectado una mutación en CYP3A4 en dos individuos no relacionados entre sí con raquitismo de aparición temprana y una respuesta anómala a los metabolitos de la vitamina D. Esta mutación incrementa espectacularmente la capacidad de CYP3A4 para inactivar los metabolitos de la vitamina D.⁵³⁹

Alteración de la 25-hidroxilación de la vitamina D

La vitamina D absorbida sufre una 25-hidroxilación en el hígado; por tanto, una lesión parenquimatosa hepática grave puede provocar una carencia de 25(OH)D. La carencia grave de vitamina D como consecuencia de una hepatopatía es infrecuente, porque el grado de destrucción hepática necesario para alterar la 25-hidroxilación es incompatible con una supervivencia a largo plazo. Sin embargo, se ha observado que la isoniacida disminuye la 25-hidroxilación de la vitamina D.⁵⁴⁰

Los estudios llevados a cabo con personas con mutaciones en CYP2R1 han puesto de manifiesto que este gen codifica la 25-hidroxilasa más importante en los seres humanos. La presentación clínica y bioquímica y las respuestas terapéuticas avalan la existencia de un defecto hereditario de la 25-hidroxilación.

Alteración de la 1α-hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D

El último paso en la activación de la vitamina D es la hidroxilación de la 25(OH)D por la 1α-hidroxilasa renal para formar 1,25(OH)₂D₃. Por tanto, una lesión parenquimatosa renal puede causar una carencia del metabolito activo de la vitamina D. La 1α-hidroxilación se altera si el aclaramiento de creatinina baja a 30-40 ml/min, aproximadamente. A diferencia de la insuficiencia hepática, en la insuficiencia renal la diálisis permite la supervivencia a largo plazo; por tanto, la carencia de 1,25(OH)₂D₃ como consecuencia de una alteración de la 1α-hidroxilación renal es una entidad clínica frecuente e importante. Las consecuencias metabólicas de la insuficiencia renal crónica en las glándulas paratiroides y en el hueso son complejas. La alteración de la 1α-hidroxilación renal disminuye la absorción intestinal de calcio y produce hipocalcemia. La disminución del aclaramiento de fosfato asociada a la insuficiencia renal aumenta la concentración sanguínea de fosfato y por consiguiente el FGF23 circulante; esto, a su vez, baja todavía más la 1,25(OH)₂D₃ y el calcio. El hiperparatiroidismo secundario resultante incrementa la liberación de calcio y de fosfato por el hueso; sin embargo, debido a la insuficiencia renal, la PTH no tiene un efecto fosfatúrico. Como consecuencia, la concentración sérica de fosfato sube todavía más. Los fijadores de fosfato se utilizan para reducir la concentración sanguínea de fosfato; entre ellos se encuentran los antiácidos que contienen calcio y la resina intercambiadora fijadora de potasio sevelamer. La administración de calcio disminuye también el estímulo hipocalcémico para la secreción de PTH. El tratamiento con 1,25(OH)₂D₃ es fundamental para la absorción de este calcio y debe iniciarse pronto en la evolución de la insuficiencia renal (cuando el aclaramiento de creatinina baja de 30-40 ml/min) para evitar el hiperparatiroidismo secundario, con seguimiento adecuado para evitar la hipercalcemia. Cuando se produce un hiperparatiroidismo secundario puede ser necesaria una dosis farmacológica de 1,25(OH)₂D₃, por vía oral o intravenosa, o calcimiméticos⁵⁴¹ para inhibir la transcripción del gen PTH y la proliferación celular paratiroidea.

La concentración de 1,25(OH)₂D₃ puede ser baja también en pacientes que toman ketoconazol y en los que presentan RHAD, hipofosfatemia ligada al cromosoma X y OOT, enfermedades asociadas a un aumento de la concentración de FGF23 (v. capítulo 31).¹⁹⁰

Se ha descrito en varias familias un defecto hereditario poco frecuente de la activación de la vitamina D. A nivel bioquímico, el raquitismo con carencia de seudovitaminas D se caracteriza por hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario. Las únicas anomalías metabólicas que la distinguen de la carencia alimentaria de vitamina D son las concentraciones normales o altas de vitamina D y 25(OH)D asociadas a una concentración baja de 1,25(OH)₂D₃.^{542,543} La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo y aparece en lactantes con raquitismo, osteomalacia y convulsiones.⁵⁴⁴ La clonación del gen de la 1α-hidroxilasa ha confirmado que una mutación en este gen es la causa molecular de la enfermedad y que, como era de esperar,

la enfermedad remite con la administración de dosis fisiológicas de metabolitos 1α -hidroxilados de la vitamina D.⁵⁴⁵

Resistencia a la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ del órgano de actuación

Otro trastorno hereditario infrecuente, caracterizado por la resistencia a los efectos biológicos de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, se ha descrito en varias familias. Este trastorno, denominado raquitismo hereditario resistente a la vitamina D (RHRD), se caracteriza también por una herencia autosómica recesiva. Su presentación bioquímica, con hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo secundario, es parecida a la carencia de vitamina D, pero con una concentración alta de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. El sustrato molecular de esta enfermedad es la mutación del gen VDR, que altera la reactividad del órgano de actuación. La mayoría de las mutaciones descritas afectan al dominio de unión al ADN del receptor. Estas mutaciones disminuyen la afinidad del receptor por sus elementos de respuesta en genes diana que altera la regulación de estos genes. También se han descrito mutaciones en los dominios de unión a hormona y de unión al coactivador del receptor nuclear en familiares con RHRD.⁵⁴⁶

La presentación clínica del RHRD es variable; sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan durante la lactancia raquitismo, hipofosfatemia y convulsiones, aunque también se ha observado la presentación al final de la adolescencia. Algunos familiares presentan alopecia total, que se produce en los dos primeros años de vida. El hallazgo de alopecia en ratones con mutaciones de VDR⁵⁴⁵ confirma que la alopecia se debe a la alteración del gen VDR.

No existe un tratamiento ideal del RHRD debido a la resistencia del órgano de actuación al metabolito activo de la vitamina D. Se han administrado dosis farmacológicas de vitamina D, $25(\text{OH})\text{D}$, $24,25(\text{OH})\text{D}$ y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ con la intención de superar esta resistencia del órgano de actuación,⁵⁴⁷ con efectos variables. En los pacientes en los que la hipocalcemia y la osteomalacia son resistentes a estas medidas terapéuticas, se han utilizado infusiones parenterales de calcio para curar las lesiones osteomalácicas.²⁰⁹ Los estudios en ratones con ablación de VDR han demostrado que el mantenimiento de una homeostasis normal del ion mineral previene todas las complicaciones de la ablación VDR excepto la alopecia.^{208,210} Basándose en estas observaciones, los pacientes con mutaciones de VDR deben tratarse pronto y de manera intensiva para prevenir las anomalías óseas y la hiperplasia paratiroidea. Por lo general es necesario tratamiento durante toda la vida, aunque se han descrito remisiones espontáneas sin tratamiento. No se conoce bien la fisiopatología de las remisiones espontáneas, porque el defecto genético subyacente persiste. Es probable que estas llamadas remisiones reflejen una homeostasis del calcio compensada cuando se cubren las necesidades del esqueleto en crecimiento. A favor de esta hipótesis está un artículo de una recaída en una embarazada, seguida de una remisión después del parto.⁵⁴⁸

La fenitoína causa resistencia del órgano de actuación a los efectos biológicos de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, además de que acelera el catabolismo hepático de los metabolitos de la vitamina D. Se ha comprobado que la fenitoína disminuye la absorción intestinal de calcio en ratas *in vivo*⁵⁴⁹ y la resorción ósea mediada por PTH y por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ *in vitro*. La quimioterapia con 5-fluorouracilo y dosis bajas de leucovorina causa hipocalcemia en un 65% de los pacientes, asociada a un descenso rápido de la concentración plasmática de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.⁵⁵⁰

Otras causas de hipocalcemia

Depósito óseo excesivo

El depósito excesivo de calcio en los huesos puede estar relacionado con metástasis osteoblásticas, condrosarcomas,⁵⁵¹ o con el síndrome del hueso hambriento. Este síndrome produce hipocalcemia, hipocalciuria e hipofosfatemia prolongadas después de paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario (v. «Hiperparatiroidismo primario»). La

hipocalcemia es consecuencia de la remineralización de un esqueleto sometido a los efectos de resorción ósea de la PTH durante un período prolongado. El síndrome del hueso hambriento puede observarse también después del tratamiento de otras enfermedades asociadas a una resorción ósea excesiva. Se ha descrito después de tratamiento con yodo radiactivo de un paciente con enfermedad de Graves.⁵⁵²

Resorción ósea anómala

La administración de fármacos que alteran la resorción ósea mediada por osteoclastos, como los bisfosfonatos y el denosumab, puede producir hipocalcemia. Se cree que la carencia de vitamina D es un factor de riesgo de hipocalcemia importante asociado a los tratamientos inhibidores de la resorción ósea.

Quelación

Se han observado descensos del calcio iónico con foscarnet, un análogo de pirofosfato usado como antiviral,⁵⁵³ probablemente por la formación de un complejo entre el calcio iónico y este fármaco.

La hiperfosfatemia, por administración de fosfato o por destrucción rápida de tejido blando (p. ej., rabdomiólisis, quimioterapia de cánceres hematológicos), puede producir una hipocalcemia grave por formación directa de complejos y precipitación del calcio en el hueso o en los tejidos blandos, por inhibición de la resorción ósea y por bloqueo de la síntesis renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (v. «Hiperfosfatemia»).

Las infusiones masivas de hemoderivados con citrato pueden causar hipocalcemia, supuestamente porque el citrato forma complejos con el calcio en el plasma del receptor.⁵⁵⁴ También pueden causar hipocalcemia los medios de contraste radiográfico con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) en dosis altas. Se ha observado hipocalcemia por formación de complejos de calcio y flúor en las quemaduras⁵⁵⁵ y en la ingestión⁵⁵⁶ por ácido fluorhídrico.

Hipocalcemia neonatal

La hipocalcemia neonatal afecta a lactantes de madres hiperparatiroides, lactantes de madres diabéticas, lactantes prematuros y lactantes con asfixia en el parto. La causa de la hipocalcemia en los lactantes de madres diabéticas es multifactorial probablemente. La prematuridad no es responsable por sí misma del aumento de la incidencia.⁵⁵⁷ La respuesta de los lactantes prematuros y de los lactantes de madres diabéticas a la PTH exógena indica que la causa del aumento de la hipocalcemia en estos dos grupos de pacientes puede ser, en parte, un hipoparatiroidismo funcional.^{557,558} La hipocalcemia en lactantes de madres hiperparatiroides es secundaria supuestamente a la hipercalcemia materna que, de hecho, disminuye la función paratiroidea fetal.⁵⁵⁹ La hipocalcemia neonatal afecta también a la prole de madres con carencia de vitamina D y a niños con osteopetrosis infantil maligna.^{560,561}

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La hipocalcemia es seis veces más prevalente en pacientes infectados por el VIH que en la población general.⁵⁶² Aunque la hipocalcemia es con frecuencia una consecuencia del tratamiento antirretroviral y antibiótico/antimicótico, la carencia de vitamina D y la hipomagnesemia son frecuentes también en pacientes con sida. También se ha detectado disminución de la respuesta paratiroidea a la hipocalcemia (v. capítulo 44).

Enfermedad grave

La hipocalcemia es frecuente en pacientes en estado muy grave y se cree que refleja la supresión de las glándulas paratiroides, el fallo de activación de la vitamina D, quelación o secuestro de calcio y/o

hipomagnesemia. Sin embargo, en algunos pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI) con o sin infección se ha observado una concentración basal alta de PTH o un aumento de la respuesta secretora de PTH para bajar el calcio sérico, que demuestran el origen multifactorial de la hipocalcemia.⁵⁶³ En este y en otros estudios había una correlación entre concentraciones de citocinas e hipocalcemia, que indica que estos compuestos inflamatorios pueden participar en la redistribución de calcio en el espacio intracelular y en otros compartimentos. Se ha observado que la interleucina 1 (IL-1) aumenta la expresión del receptor sensible al calcio en las células paratiroides y baja la secreción de PTH y el calcio sérico en ratas a las que se inyectan estas citocinas.⁵⁶⁴ La pancreatitis aguda grave se asocia a la hipocalcemia con frecuencia y es un indicador de pronóstico desfavorable. La hipocalcemia aparece poco después del inicio de la pancreatitis y se asocia a un incremento de la concentración de PTH, lo que hace pensar que la función paratiroidea es normal. Durante mucho tiempo se creyó que esta hipocalcemia es secundaria al depósito de «jabones de calcio» formados por calcio y ácidos grasos. A favor de esta hipótesis, los análisis en un paciente con una fístula pancreática han demostrado hipocalcemia (4,3 mg/dl) en presencia de una concentración alta de calcio (26 mg/dl) y de ácidos grasos en el líquido ascítico.⁵⁶⁵ Estudios posteriores en un modelo de rata han apoyado este hallazgo y han demostrado que el oleato tiene una alta capacidad de unión de calcio.⁵⁶⁶ Sin embargo, otras investigaciones en un modelo porcino de pancreatitis experimental han demostrado que la hipocalcemia no se produce si se realiza una tiroidectomía a los animales antes de provocar la pancreatitis.⁵⁶⁷ Este hallazgo sugiere un papel de la calcitonina en el desarrollo de hipocalcemia con pancreatitis aguda, aunque varios estudios clínicos indican una concentración normal de calcitonina en personas hipocalcémicas con pancreatitis.⁵⁶⁸ Se ha detectado hipocalcemia grave con hipercalcinemia e hipofosfatemia en el shock tóxico, la septicemia y en pacientes en estado muy grave.⁵⁶⁹ Igual que en la pancreatitis aguda, esta hipocalcemia se acompaña habitualmente de un aumento de la concentración sérica de PTH, y el grado de hipocalcemia es un indicador de pronóstico desfavorable. Es probable que el mecanismo de la hipocalcemia en estos pacientes sea heterogéneo pero no se ha definido con claridad.

Tratamiento de la hipocalcemia

La hipocalcemia aguda es una emergencia que precisa asistencia inmediata. Si hay síntomas de irritabilidad neuromuscular y se provoca un espasmo carpopedio durante la exploración física o si hay cambios en el electrocardiograma (ECG), está indicado el tratamiento con calcio intravenoso hasta que desaparezcan los signos y los síntomas de hipocalcemia. Hay que administrar alrededor de 100 mg de calcio elemental durante un período de 10 a 20 min (tabla 29.6). Si es insuficiente para mejorar los signos clínicos de hipocalcemia, puede administrarse una infusión de 100 mg/h a los adultos durante varias horas con un control intensivo de la concentración de calcio. En la hipocalcemia asociada a hipomagnesemia, también es necesario reponer el magnesio. El magnesio se administra por vía intravenosa, 100 mEq durante 24 h en la fase aguda. Hay que comenzar a administrar de inmediato óxido de magnesio por vía oral para reponer los depósitos corporales porque la mayor parte del magnesio parenteral se excreta en la orina. En los pacientes con insuficiencia renal hay que administrar dosis más bajas y tomar precauciones (v. «Trastornos del metabolismo del magnesio»).

El tratamiento de la hipocalcemia debe ir dirigido al trastorno subyacente. En todos los casos, debe iniciarse la sustitución con calcio exógeno (1-3 g diarios de calcio elemental, de fuentes alimenticias o suplementos orales). El carbonato de calcio es el preparado más barato pero precisa acidificación para una absorción eficiente. Esto es importante en pacientes con aclorhidria y en los que toman fármacos supresores de la producción ácida gástrica. A este respecto es destacable

la capacidad amortiguadora del ácido del carbonato cálcico. Por este motivo, se recomienda que los pacientes que tomen complementos de carbonato cálcico lo hagan repartidos en varias dosis de 1 g o menos. En estos casos, el calcio debe tomarse con alimentos o con bebidas cítricas para aumentar la absorción.

En pacientes con carencia o resistencia a la vitamina D, el metabolito de la vitamina D elegido depende del trastorno subyacente. Si está alterada la 1α -hidroxilación, como en la insuficiencia renal, el hipoparatiroidismo (o la resistencia a la PTH) o en los síndromes de raquitismo dependiente de vitamina D, deben administrarse metabolitos que no precisan modificación (0,25-1 μ g/día de calcitriol o 2,5-5 mg/día de doxercalciferol). Si el problema es un consumo alimentario escaso o un aumento de las pérdidas, debe administrarse vitamina D y el tratamiento debe dirigirse al trastorno subyacente. La repleción inicial de las reservas se puede conseguir mediante la administración de 50.000 UI diarias de vitamina D durante entre 1 y 3 semanas, seguida de una dosis diaria de mantenimiento que exceda considerablemente la cantidad diaria recomendada. En pacientes con resistencia a la vitamina D, como los que están siendo tratados con fenitoína, pueden ser necesarias 5.000 UI diarias o más como tratamiento de mantenimiento. La administración sublingual sirvió para restaurar eficazmente las reservas de un paciente con malabsorción debida a enfermedad de Crohn.⁵⁷⁰ En las personas que no padecen trastornos crónicos, una vez que haya finalizado el tratamiento de la enfermedad de base y las reservas corporales hayan sido restauradas, una dosis de entre 800 y 1.200 UI debería ser suficiente como tratamiento de mantenimiento.

Los pacientes precisan un seguimiento intensivo para evaluar la respuesta al tratamiento y para evitar las complicaciones de este. El calcio sérico debe controlarse con frecuencia (a diario en la hipocalcemia grave, a intervalos semanales en la hipocalcemia moderada) durante la primera semana para 1 mes de tratamiento. Al mismo tiempo que se corrige la hipocalcemia debe producirse un descenso de la concentración sérica de PTH conforme se soluciona el hiperparatiroidismo secundario. A las 2 a 4 semanas de iniciar el tratamiento hay que determinar la PTH sérica y la excreción de calcio en orina de 24 h. El calcio urinario refleja el efecto del tratamiento en la capacidad del paciente para absorber calcio y la captación neta de calcio por el hueso. Un calcio urinario bajo indica incumplimiento terapéutico, absorción deficiente del calcio o aumento de la captación ósea. Además, el calcio urinario proporciona información importante en la que basar las modificaciones terapéuticas para evitar la nefrolitiasis. Una vez conseguida la normalización del calcio sérico y urinario y el descenso de la concentración de PTH, debe iniciarse la transición de un tratamiento sustitutivo intensivo a un tratamiento de mantenimiento para prevenir la hipercalcemia y la nefrolitiasis. Estos mismos parámetros deben controlarse 1 y 3 meses después de un cambio de dosis para valorar el efecto de la intervención terapéutica. En este momento puede controlarse también la fosfatasa alcalina. La concentración de fosfatasa alcalina puede aumentar pronto después de iniciar el tratamiento por la curación de las lesiones osteomalácicas; sin embargo, a los 3 o 4 meses de iniciar el tratamiento, es normal una clara tendencia a la baja. La fosfatasa alcalina y la PTH pueden permanecer elevadas de 6 a 12 meses después de iniciar el tratamiento y esto no debe causar alarma, siempre que estén bajando y que los demás parámetros indiquen que el tratamiento es efectivo.

El tratamiento del hipoparatiroidismo es parecido al de la carencia de vitamina D con la excepción de que estos pacientes tienen alterada la 1α -hidroxilación de la $25(\text{OH})\text{D}$ y, por tanto, precisan tratamiento con metabolitos 1α -hidroxilados. También ha sido autorizado el tratamiento con PTH (1-84). Este tratamiento corrige la hipocalcemia con menos excreción urinaria de calcio que el tratamiento con calcio y calcitriol, pero es caro y precisa administración parenteral. Por tanto, los elementos principales del tratamiento siguen siendo el calcio y los metabolitos 1α -hidroxilados de la vitamina por vía oral. Es necesario un seguimiento del calcio sérico y urinario igual que en el tratamiento

TABLA 29.6 Preparados terapéuticos de iones minerales

Compuesto	PM ^a	FORMULACIONES DISPONIBLES							
		CONTENIDO DE ION MINERAL		PREPARADOS ORALES			PREPARADOS PARENTERALES		
		mg/g	mmol/g	Compuesto	mg/g	mmol/g	Compuesto	mg/g	mmol/g
Calcio									
Carbonato Ca	100	400	10	1.250 mg ^b	500 mg	12,5 mmol			
Fosfato Ca	310	383	9,6	1.565 mg	600 mg	15 mmol			
Acetato Ca	158	253	6,3	668 mg ^b	167 mg	4,2 mmol			
Citrato Ca	498	210	6	950 mg ^b	200 mg	5 mmol			
Lactato Ca	218	130	4,6	650 mg ^b	84 mg	2,1 mmol			
Glucobionato Ca		64	1,7	5 ml	115 mg	2 mmol			
Gluconato Ca	430	93	2,3	1.000 mg ^b	93 mg	2,3 mmol	10% sol.	93 mg/10 ml	2,3 mmol/10 ml
Gluceptato Ca	488	82	2				22% sol.	90 mg/5 ml	2,3 mmol/10 ml
Cloruro Ca	147	273	6,8				10% sol.	273 mg/10 ml	11,2 mmol/ml
Magnesio									
Óxido Mg	40	603	24,8	400 mg ^b	241 mg	9,9 mmol			
Gluconato Mg	450	54	2,2	500 mg	27 mg	1,1 mmol			
Cloruro Mg	203	120	4,9	535 mg	64 mg	2,6 mmol	20% sol.	24 mg/ml	1 mmol/ml
Sulfato Mg	246	99	4,1				50% sol. ^b	49 mg/ml	2 mmol/ml
Fósforo^c									
Fosfato Na/K (neutro)				Cápsula	250 mg	8,1 mmol			
Fosfato K (neutro)				Cápsula	250 mg	8,1 mmol	sol.	94 mg/ml	3 mmol/ml
Fosfato Na (neutro)							sol.	94 mg/ml	3 mmol/ml

^aLos pesos moleculares (PM) mostrados son para la forma química habitual, incluyendo moléculas de agua (p. ej., MgSO₄ • 7 H₂O).

^bHay otras formulaciones. Las mostradas están aprobadas en EE. UU.

^cLos preparados de fosfato contienen mezclas amortiguadas de iones monobásicos (H₂PO₄⁻) y dibásicos (HPO₄²⁻); por tanto, el contenido de fósforo se especifica en milimoles. Los fosfatos orales contienen 7 mEq de sodio y potasio por cápsula (forma Na/K) o 14 mEq de potasio por cápsula (forma K). Las soluciones parenterales contienen habitualmente 4 mEq de sodio o potasio por mililitro.

PM, peso molecular; sol., solución.

Datos tomados de *Drug Facts and Comparisons*. St. Louis: Facts and Comparisons; 1995.

de la carencia de vitamina D. Estos pacientes deben mantener este tratamiento durante toda su vida; por tanto, es necesario un seguimiento exhaustivo para evitar complicaciones renales o hipercalcémicas. El objetivo del tratamiento debe ser mantener el calcio sérico en un nivel bajo normal sin causar una hipercalcúria manifiesta. Son frecuentes las dificultades para lograr estos objetivos terapéuticos porque la PTH tiene un papel importante en la reabsorción renal de calcio. En estos casos, es posible disminuir las pérdidas renales de calcio añadiendo al tratamiento un diurético tiacídico. Se ha demostrado que el tratamiento sustitutivo con PTH (1-34) también es eficaz para el tratamiento del hipoparatiroidismo.⁵⁷¹

Una de las frustraciones encontradas a menudo al tratar a los pacientes con hipoparatiroidismo es la respuesta fluctuante a una pauta terapéutica aparentemente estable. Se observan episodios de

hipercalcemia ocasionales sin una causa perceptible. Por esta razón, el calcio sérico debe controlarse cada 3 meses para permitir una suspensión temporal de la 1,25(OH)₂D₃, si se observa una tendencia a la hipercalcemia. Afortunadamente, la semivida de este metabolito es corta, por lo que suele ser efectiva la suspensión durante unos días o 1 semana con reanudación en una dosis más baja.

Todos los pacientes que toman metabolitos de la vitamina D y calcio deben conocer las posibles complicaciones de este tratamiento. Es importante explicar muy bien al paciente los síntomas leves de la hipocalcemia. Es fundamental que estos pacientes sepan que el calcio debe controlarse con más frecuencia durante enfermedades intercurrentes que pueden alterar la absorción de calcio o su estado de hidratación, para evitar la hipocalcemia o una hipercalcemia grave.

TABLA 29.7 Causas de hiperfosfatemia**Alteración de la excreción renal de fosfato**

Insuficiencia renal
 Calcinosis tumoral familiar
 Endocrinopatías
 Acromegalia
 Hipoparatiroidismo
 Seudohipoparatiroidismo
 Heparina

Aumento del fosfato extracelular**Administración rápida de fosfato (intravenosa, oral, rectal)**

Sales de fosfato
 Fosfenitoína
 Anfotericina B liposómica

Lisis o catabolismo celular rápido

Estados catabólicos
 Lesión tisular
 Hipertermia
 Lesiones por aplastamiento
 Hepatitis fulminante
 Lisis celular
 Anemia hemolítica
 Rabdomiólisis
 Síndrome de lisis tumoral

Desplazamientos transcelulares de fosfato

Acidosis metabólica
 Acidosis respiratoria

Trastornos del metabolismo del fosfato**Hiperfosfatemia**

La concentración sérica de fosfato está regulada principalmente por la reabsorción tubular proximal renal de fosfato, que se produce por la actividad integrada de los cotransportadores dependientes de sodio principales (NaPi-IIa y NaPi-IIc). Estos últimos están regulados a la baja de manera estricta por la hormona paratiroidea y el FGF23, ambos estimulados por el fosfato. De este modo, en ausencia de cargas filtradas de fosfato extraordinarias, la capacidad de los riñones sanos para excretar fosfato no se satura con facilidad. Por consiguiente, la presencia de hiperfosfatemia indica por lo general disfunción renal, hipoparatiroidismo, acción defectuosa del FGF23, flujo enorme de fosfato al líquido extracelular o alguna combinación de estos factores (tabla 29.7).

La causa más frecuente de hiperfosfatemia es la insuficiencia renal aguda o crónica en la que la FG es tan baja que la carga diaria habitual de fosfato no puede excretarse para mantener una concentración sérica normal de fosfato a pesar de una inhibición máxima de la reabsorción de fosfato en las restantes nefronas funcionales. En el hipoparatiroidismo (o en el SHP), el fosfato sérico puede alcanzar una concentración de 6 a 8 mg/dl por pérdida del efecto inhibitorio tónico de la PTH en la reabsorción de fosfato, aunque el aumento de la concentración de FGF23 puede impedir un incremento adicional del fosfato sérico.⁵⁷² La hiperfosfatemia del hipoparatiroidismo se debe solo parcialmente a la propia ausencia de PTH. La hipocalcemia puede empeorar más el aclaramiento de fosfato en este contexto, y la corrección de la hipocalcemia mediante tratamiento con metabolitos de la vitamina D y calcio oral puede

bajar el fosfato sérico, por ejemplo, a pesar de que la concentración de PTH permanece baja.⁵⁷³

Otras circunstancias en las que disminuye la excreción tubular renal de fosfato, en ausencia de insuficiencia renal, son acromegalia,⁵⁷⁴ tratamiento crónico con heparina y calcinosis tumoral familiar.⁵⁷⁵ La calcinosis tumoral familiar puede estar causada por mutaciones inactivadoras en el FGF23 o en la GalNAc-T3 glucosiltransferasa ligada a O, que glucosila el FGF23 en su punto de escisión donde actúan proteasas de tipo furina, inhibiendo así esta escisión.⁵⁷⁶ En ausencia de GalNAc-T3 aumenta la escisión de FGF23.⁵⁷⁷⁻⁵⁷⁹ Por tanto, la elección del análisis del FGF23 es importante para diagnosticar calcinosis tumoral. Las mutaciones de FGF23 y GalNAc-T3 responsables pueden hacer que la molécula sea más propensa a la degradación proteolítica, de manera que la concentración sanguínea de fragmentos carboxilo (o inactivos) puede ser bastante alta frente a la concentración baja de FGF23 intacto (bioactivo).⁵⁷⁸ Los pacientes afectados pueden tener hiperostosis focal; calcificaciones ectópicas periarticulares lobuladas grandes, en especial alrededor de los hombros o caderas; hiperfosfatemia por aumento de la reabsorción tubular renal de fosfato; aumento de la 1,25(OH)₂D₃ sérica a pesar de una PTH sérica normal o baja; y aumento de la absorción intestinal de calcio, en consonancia con el incremento de la concentración sérica de 1,25(OH)₂D₃. Este trastorno puede manifestarse en la infancia o en la vida adulta, es más frecuente en afroamericanos y dura toda la vida, con tendencia a la progresión de las calcificaciones tumorales en las regiones afectadas. A diferencia del incremento de 1,25(OH)₂D₃ en el suero, la hiperfosfatemia no es un hallazgo constante en la calcinosis tumoral, aunque suele ser más grave en los pacientes con calcificaciones prominentes. A pesar de la hiperfosfatemia crónica, estos pacientes no presentan hiperparatiroidismo secundario, supuestamente por el incremento de la concentración de 1,25(OH)₂D₃ y por la hiperreabsorción intestinal de calcio. El tratamiento es problemático, aunque se han logrado algunos resultados satisfactorios con antiácidos quelantes de fosfato, restricción de calcio, calcitonina y acetazolamida.⁵⁸⁰

La hiperfosfatemia puede estar causada por administración rápida y excesiva de preparados terapéuticos con fosfato o de fármacos con alto contenido en fosfato (fosfenitoína, anfotericina B liposómica), sobre todo si está alterada la función renal⁵⁸¹ o por salida rápida de fosfato de las células, provocada con más frecuencia por lesión mecánica o agresión metabólica. La mayor parte de los pacientes con hiperfosfatemia asociada a sobrecarga intestinal de fosfato son niños que han recibido laxantes o enemas con fosfato, o ancianos con disfunción renal que toman laxantes con fosfato como preparación para la colonoscopia.⁵⁸² La hiperfosfatemia por liberación citolítica de fosfato intracelular puede ser bastante desmesurada, con una concentración sérica ≥ 20 mg/dl. Este trastorno se describió inicialmente como complicación de la quimioterapia de inducción rápida para ciertos cánceres hematológicos (síndrome de lisis tumoral), aunque puede producirse también por lesión celular asociada a traumatismo, hipertermia, infección grave, hemólisis, rabdomiólisis o acidosis metabólica.⁵⁸³ Con poca frecuencia, una hiperfosfatemia aparente puede reflejar un artefacto de medición causado por paraproteínas en el mieloma.⁵⁸⁴

Con mucha frecuencia, la hiperfosfatemia es leve y asintomática, aunque la hiperfosfatemia crónica es un factor importante en la aparición de un hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal progresiva. Las manifestaciones clínicas de la hiperfosfatemia aguda grave están relacionadas principalmente con la hipocalcemia acompañante, causada por formación de precipitados insolubles de fosfato cálcico. Por tanto, puede producir tetania, calambres musculares, parestesias y convulsiones, y puede asociarse a otras anomalías metabólicas (hiperpotasemia, acidosis, hiperuricemia) que coexisten con frecuencia. La precipitación generalizada de fosfato cálcico en los tejidos blandos puede producir disfunción orgánica, en particular insuficiencia renal.⁵⁸²

Las medidas terapéuticas para la hiperfosfatemia son escasas. La expansión de volumen puede ayudar a mejorar la FG en síndromes agudos. Es importante identificar y evitar el aporte exógeno de fosfato, y los antiácidos con hidróxido de aluminio quelantes de fosfato pueden ser útiles para disminuir la absorción intestinal de fosfato y quelar el fosfato secretado en el intestino. La hemodiálisis es la técnica más efectiva y debe considerarse pronto en la hiperfosfatemia grave, especialmente en el síndrome de lisis tumoral y sobre todo si no es posible tratar de manera adecuada la hipocalcemia sintomática por temor a provocar una calcificación de tejido blando generalizada.

Hipofosfatemia

Etiología

La hipofosfatemia puede estar causada por uno o más de tres mecanismos generales (tabla 29.8): incremento de las pérdidas urinarias por disminución de la reabsorción tubular renal neta de fosfato; desplazamientos rápidos del fosfato desde el líquido extracelular al espacio intracelular o a la fase mineral del hueso; o, con escasa frecuencia, restricción intensa y selectiva de fosfato alimentario, como puede ocurrir por el consumo crónico de dosis altas de antiácidos que contienen aluminio no absorbible. El ayuno o la inanición no causan hipofosfatemia de manera directa, aparentemente porque se moviliza suficiente fosfato del tejido blando y del hueso catabolizado para mantener el fosfato sérico, incluso durante la restricción calórica prolongada.⁵⁸⁵ La inanición causa carencia de fosfato y, por tanto, predispone a la consiguiente hipofosfatemia al reiniciar la alimentación.⁵⁸⁶

La hipofosfatemia crónica puede rastrearse habitualmente hasta una pérdida renal de fosfato persistente. El incremento de la PTH sérica por cualquier motivo (que no sea una insuficiencia renal), como en el hiperparatiroidismo primario o en el hiperparatiroidismo secundario por carencia de calcio o de vitamina D, produce una inhibición de la reabsorción tubular de fosfato e hipofosfatemia en ayunas. El aclaramiento de fosfato aumenta también en la hipercalcemia del cáncer asociada a PTHrP, pero cuando estos pacientes presentan hipercalcemia grave, la hipofosfatemia puede quedar oculta inicialmente por la depleción de volumen subyacente y la FG alterada. El tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa como imatinib y nilotinib causa hipofosfatemia, al menos en parte, por inhibición de la formación de osteoblastos y osteoclastos, con descenso del calcio sérico y estimulación de un hiperparatiroidismo secundario.⁵⁸⁷⁻⁵⁸⁹ Cuando la hipomagnesemia grave altera la secreción de PTH, la administración intravenosa rápida solo de magnesio, sin atención concurrente a la hipocalcemia coexistente, puede provocar fosfaturia masiva e hipofosfatemia en pacientes con depleción de fosfato subyacente.

El descubrimiento de que las mutaciones con ganancia de función en el FGF23 causan raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante inauguró una nueva época en el conocimiento de la homeostasis del fosfato.⁵⁹⁰⁻⁵⁹² El aumento del FGF23 se produce también en la hipofosfatemia autosómica recesiva (HPAR), causada por mutaciones en los genes que codifican la proteína de la matriz de la dentina 1 (DMP1) y la FAM20C. La DMP1 se expresa también en los osteocitos y supuestamente regula la producción local de FGF23.⁵⁹³ La FAM20C es una cinasa secretada que fosforila el FGF23 cerca del punto de escisión por la furina; esta fosforilación es necesaria para inactivar la escisión por una proteasa de tipo furina. Los inmunoenálisis de FGF23⁵⁹⁴ han detectado que el FGF23 circulante alto es una «fosfatona» responsable de la disminución de la reabsorción del fosfato y de la concentración sérica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el trastorno más frecuente, el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (RHX), en los síndromes del nevo epidérmico y OOT, infrecuentes pero característicos, y en el 50% aproximadamente de los pacientes con síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa del hueso) que presentan hipofosfatemia.^{590-592,595-597} Estos trastornos comparten

un fenotipo bioquímico común, que puede incluir una disfunción tubular proximal más generalizada, con aminoaciduria y proteinuria leve. El calcio sérico es generalmente normal o normal-bajo, el calcio urinario es bajo con frecuencia, la PTH es normal o solo ligeramente alta, y la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es normal inapropiadamente. En el cuadro clínico predominan debilidad, dolor óseo y otros síntomas atribuibles al raquitismo o a la osteomalacia asociados (v. capítulo 31). El incremento del FGF23 puede tener también un papel en la alteración de la reabsorción de fosfato observada en un 20% de los pacientes con cálculos renales de calcio e hipercalcemia idiopática con hipofosfatemia en ayunas,⁵⁹⁸ aunque pocos de estos pacientes pueden ser portadores de mutaciones en el cotransportador de sodio-fosfato NaPi-IIa.⁵⁹⁹

El aclaramiento renal de fosfato puede empeorar en el contexto de un trastorno tubular renal más generalizado, como el síndrome(s) de Fanconi u otros asociados a enfermedades sistémicas, como amiloidosis, enfermedad de Wilson o cistinosis (v. tabla 29.8). Además de mutaciones NaPi-IIa, se han observado mutaciones inactivadoras en el cotransportador NaPi-IIc, expresado también en el túbulo proximal y regulado por PTH y FGF23, responsables de un trastorno infrecuente denominado *raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia*, en el que la pérdida tubular renal de fosfato causa un aumento apropiado de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sérica y la consiguiente hipercalcemia.^{600,601} Otras causas de deterioro de la reabsorción tubular renal de fosfato son la diuresis osmótica asociada a diabetes mal regulada, el alcoholismo, el hiperaldosteronismo y la exposición a algún fármaco o toxina de una amplia variedad (v. tabla 29.8). No está clara la patogenia de la pérdida de fosfato que se produce después de una hepatectomía parcial o de un trasplante renal, pero pueden estar implicados mecanismos humorales.^{602,603}

TABLA 29.8 Causas de hipofosfatemia

Disminución de la reabsorción tubular de fosfato

Exceso de PTH o de PTHrP

- Hiperparatiroidismo primario
- Hipercalcemia del cáncer dependiente de PTHrP
- Hiperparatiroidismo secundario
 - Carencia/resistencia de vitamina D
 - Inanición o malabsorción de calcio
 - Imatinib
 - Corrección selectiva rápida de hipomagnesemia grave

Exceso de FGF23 o de otras «fosfatonas»

- Raquitismo hipofosfatémico familiar (RHF)
- Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (RHAD)
- Hipofosfatemia autosómica recesiva (HFAR)
- Síndrome de osteomalacia de origen tumoral (OOT)
- Síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa)
- Síndrome del nevo epidérmico
- Después de trasplante hepático o renal
- Hipercalcemia idiopática

Nefropatía intrínseca

- Síndrome(s) de Fanconi, otros trastornos tubulares renales
 - Cistinosis
 - Amiloidosis
 - Síndrome hemolítico urémico
 - Carencia de magnesio
 - Mutaciones de NaPi-IIa
 - Mutaciones de NaPi-II2c (RHHH)
- Enfermedad de Wilson
- Mieloma múltiple
- Toxicidad por metal pesado
- Recalentamiento o hipertermia

(Continúa)

TABLA 29.8 Causas de hipofosfatemia (cont.)**Otras**

Diabetes con regulación deficiente, alcoholismo	
Hiperaldosteronismo	
Después de hepatectomía parcial	
Después de trasplante renal	
Fármacos o toxinas	
Etanol	Dosis altas de estrógenos
Acetazolamida, otros diuréticos	Ifosfamida
Dosis altas de glucocorticoides	Cisplatino
Bicarbonato	Suramina
Tolueno	Foscarnet
Metales pesados (Pb, Cd)	N-metilformamida
Calcitonina	Bisfosfonatos
Tenofovir	Paraquat

Desplazamientos del fosfato extracelular al interior de las células o del hueso**Desplazamientos intracelulares agudos**

Glucosa, fructosa, glicerol intravenosos
Tratamiento con insulina para hiperglucemia, cetoacidosis diabética
Catecolaminas (adrenalina, salbutamol, terbutalina, dopamina)
Parálisis periódica tirotóxica
Alcalosis respiratoria aguda, intoxicación por salicilatos, gota aguda
Septicemia por gramnegativos, síndrome de shock tóxico
Recuperación de acidosis, ayuno, anorexia nerviosa, insuficiencia hepática
Proliferación celular rápida
Crisis blástica leucémica
Tratamiento intensivo con eritropoyetina, G-CSF

Formación ósea neta acelerada

Después de paratiroidectomía
Metástasis osteoblásticas
Tratamiento de la carencia de vitamina D
Tratamiento antirresortivo de enfermedad de Paget grave

Alteración de la absorción intestinal de fosfato

Antiácidos con aluminio

FGF23, factor de crecimiento fibroblástico 23; *G-CSF*, factor estimulador de colonias de granulocitos; *PTH*, hormona paratiroidea; *PTHrP*, proteína relacionada con la hormona paratiroidea; *RHHH*, raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia.

La entrada rápida de fosfato extracelular en las células es la causa de la hipofosfatemia que aparece rápidamente durante la administración de glucosa intravenosa, el tratamiento de la hiperglucemia con insulina, la administración de catecolaminas (hipertensores o broncodilatadores), la parálisis periódica hipertiroidea, la alcalosis respiratoria intensa, el síndrome de realimentación después de inanición o la acidosis grave, la recuperación de una insuficiencia hepática aguda (en la que la hipofosfatemia es un factor de pronóstico favorable conocido⁶⁰⁴), u otras circunstancias que implican proliferación celular rápida, como una crisis blástica leucémica o la respuesta a los factores de crecimiento hematopoyéticos. En estas circunstancias, la hipofosfatemia es más pronunciada que en presencia de una depleción de fosfato subyacente, como en el hiperparatiroidismo o en la carencia de vitamina D, o después de una malnutrición prolongada, alcoholismo o glucosuria. La captación acelerada de fosfato en las células es especialmente frecuente en el postoperatorio o en pacientes con quemaduras o traumatismos, en los que puede verse favorecida por una concentración alta de

catecolaminas circulantes y empeorada por una alcalosis respiratoria, fiebre, expansión de volumen, septicemia o hiperpotasemia concurrente. En estados de formación ósea neta muy acelerada, como el síndrome del hueso hambriento que se produce inmediatamente después de una paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario o terciario, durante el tratamiento inicial de una carencia grave de vitamina D o de la enfermedad de Paget, o en algunos pacientes con metástasis óseas osteoblásticas extensas, puede haber hipofosfatemia además de hipocalcemia.

Características clínicas

La trascendencia clínica de la hipofosfatemia depende de la presencia y del grado de depleción de fosfato subyacente. Lamentablemente, el estado de la reserva corporal total de fósforo, y más en concreto de la reserva intracelular crítica, está reflejado solo indirectamente por la concentración de fosfato en el líquido extracelular, que contiene menos del 0,5% del fósforo corporal. Por tanto, aunque generalmente se usa la concentración sérica de fosfato para definir la hipofosfatemia como grave (< 1-1,5 mg/dl, < 0,3-0,5 mmol/l), moderada (1,5-2,2 mg/dl, 0,5-0,7 mmol/l) o leve (2,2-3 g/dl, 0,75-1 mmol/l), el fosfato sérico puede ser normal o incluso alto (dependiendo de la función renal) en presencia de una carencia notable de fosfato intracelular. Por el contrario, puede estar bajo cuando el fosfato intracelular es relativamente normal, como sucede después de un movimiento brusco de fosfato extracelular a las células.

La prevalencia global de hipofosfatemia grave en pacientes hospitalizados es menos del 1%, mientras que puede detectarse hipofosfatemia moderada o leve en un 2-5%.⁶⁰⁵ La hipofosfatemia afecta con más frecuencia a pacientes en estado muy grave, alcohólicos u otras personas malnutridas, diabéticos descompensados y a pacientes con trastornos pulmonares o infecciosos.⁶⁰⁵

Las manifestaciones clínicas de la hipofosfatemia grave son variadas. Entre las más frecuentes están distintos síntomas neuromusculares, desde letargo progresivo, debilidad muscular y parestesias a parálisis, coma e incluso la muerte, según el grado de depleción de fosfato. La confusión, la debilidad profunda, la parálisis, las convulsiones y otras secuelas importantes afectan solo por lo general a los pacientes con una concentración sérica de fosfato por debajo de 0,8-1 mg/dl.⁶⁰⁶ Los datos bioquímicos de lesión muscular aparecen en 1 a 2 días en más de un tercio de los pacientes con una concentración sérica de fosfato menor de 2 mg/dl.⁶⁰⁷ También puede haber una rhabdomiólisis patente, sobre todo en presencia de alcoholismo crónico con malnutrición y depleción de fosfato subyacentes.^{608,609} Sin embargo, cuando se detecta el fosfato sérico suele ser alto por las grandes cantidades de fosfato celular liberado por el músculo dañado. La insuficiencia respiratoria reversible por debilidad muscular respiratoria puede impedir la retirada satisfactoria del soporte ventilatorio.^{610,611} La hipofosfatemia intensa puede causar disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y arritmias ventriculares, pero es posible que no sean notables si el fosfato sérico es mayor de 1,5 mg/dl.⁶¹² La corrección de una hipofosfatemia moderada (< 2 mg/dl) en pacientes con shock séptico causó un aumento notable de la presión arterial así como de la función ventricular izquierda y del pH arterial.⁶¹² Los efectos hematológicos de la hipofosfatemia grave son hemólisis, disfunción plaquetaria con hemorragia y alteración de la función leucocítica (fagocitosis y lisis).⁶¹³ Los eritrocitos tienen más fragilidad; alteración de la composición de la membrana, rigidez y microesferocitosis; y disminución de la concentración de ATP y 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).⁶¹³ El descenso del 2,3-DPG eritrocítico altera la disociación de la oxihemoglobina y puede reducir el aporte de oxígeno a los tejidos. Este problema, combinado con la hemólisis acelerada, puede provocar un aumento notable del gasto cardíaco. El bloqueo de la glucólisis celular se produce con una concentración sérica de fosfato entre 1 y 2 mg/dl.⁶¹⁴ Estos pacientes pueden presentar también intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina.⁶¹⁵

Tratamiento

La hipofosfatemia es más frecuente en pacientes con una enfermedad aguda o muy grave. Por tanto, a menudo es difícil saber si la hipofosfatemia es responsable de las manifestaciones de la disfunción multiorgánica presente en muchos de estos pacientes. Por ejemplo, aunque se ha demostrado una disminución de los fosfatos orgánicos de energía alta intracelulares durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética y la reposición de fosfato consigue una recuperación más rápida de la concentración eritrocítica de 2,3-DPG, la opinión está dividida entre si el tratamiento con fosfato en estas circunstancias acelera la recuperación, previene complicaciones o disminuye la tasa de mortalidad.^{616,617} No obstante, la mayoría de los expertos coinciden en la actualidad en que debe aplicarse un límite relativamente bajo de tratamiento porque la hipofosfatemia grave se asocia, en distintas circunstancias clínicas, a disfunción neuromuscular, cardiovascular y hematológica grave reversible al menos parcialmente mediante reposición de fosfato.⁶¹²

La decisión de corregir la hipofosfatemia de manera urgente debe estar guiada por la gravedad estimada del déficit celular de fosfato, la presencia de signos o síntomas indicativos de depleción de fosfato, y el estado clínico global del paciente. También hay que tener en cuenta la presencia de insuficiencia renal (un riesgo de la hiperfosfatemia iatrogénica), la administración concomitante de glucosa intravenosa (sola o como componente de soluciones de hiperalimentación) y la posibilidad de empeorar la hipocalcemia coexistente.

Hay pocos datos de estudios clínicos para calcular la dosis apropiada y la velocidad de administración de fosfato. En pacientes sin insuficiencia renal grave o hipocalcemia, la administración de fosfato intravenoso a un ritmo de 2 a 8 mmol/h de fósforo elemental durante 4 a 8 h corrige frecuentemente la hipofosfatemia sin provocar hiperfosfatemia ni hipocalcemia.^{605,618-620} En la **tabla 29.9** se muestran las directrices recomendadas según el fosfato sérico. Es fundamental hacer un seguimiento del calcio y del fosfato séricos cada 6 a 12 h durante y después del tratamiento con fosfato, para detectar efectos desfavorables y porque muchos pacientes precisan infusiones adicionales por hipofosfatemia recurrente en las 24 a 48 h de una reposición aparentemente satisfactoria.⁶¹⁹ La hipofosfatemia menos aguda o menos grave debe tratarse con complementos orales (o enterales) de fosfato si es posible, por lo general en una dosis de 1 a 2 g/día (de fosfato elemental) de fosfato potásico o sódico neutro repartida tres o cuatro veces al día (v. **tabla 29.6**). Sin embargo, en muchos pacientes la administración oral de fosfato está limitada por síntomas digestivos como náuseas o diarrea.

Trastornos del metabolismo del magnesio

El cuarto catión extracelular más abundante, el magnesio, tiene un papel fisiológico fundamental igual que el calcio, en concreto en la función neuromuscular, pero también como componente de la fase mineral del hueso. El magnesio intracelular es esencial para el metabolismo energético, como cofactor del ATP y de numerosas enzimas y transportadores, lo que se refleja en los efectos clínicos globales de los trastornos de la homeostasis del magnesio. La hipomagnesemia y la hipermagnesemia son trastornos electrolíticos frecuentes presentes hasta en el 20% de los pacientes hospitalizados y en el 30-40% de los pacientes ingresados en la UCI.⁶²¹

Hipermagnesemia

La homeostasis del magnesio se mantiene principalmente mediante una regulación de la reabsorción tubular de magnesio en el asa de Henle.¹ Una carga filtrada de magnesio alta no suele causar hipermagnesemia, excepto en pacientes con insuficiencia renal avanzada, porque los riño-

TABLA 29.9 Tratamiento urgente de la hipofosfatemia^a

Factores que hay que considerar

Grado de hipofosfatemia
 Probabilidad de depleción de fosfato subyacente
 Estado clínico del paciente
 Función renal
 Calcio sérico
 Tratamiento parenteral concurrente (glucosa, hiperalimentación)

DIRECTRICES

PO ₄ sérico (mg/dl)	Velocidad de infusión (mmol/h)	Duración (h)	PO ₄ total (mmol)
< 2,5	2	6	12
< 1,5	4	6	24
< 1	8	6	48

^aLas cifras son para una persona de 70 kg. La mayor parte de los preparados disponibles en EE. UU. proporcionan 3 mmol/ml de fosfato sódico o potásico. PO₄, fosfato.

nes sanos pueden excretar con facilidad una cantidad alta de magnesio (500 mEq/día).⁶²² El aumento de la carga de magnesio en estos casos puede proceder del consumo de una cantidad alta de sales de magnesio por vía oral, por lo general como laxante o antiácido, o por isquemia o necrosis tisular extensa en pacientes con traumatismo, septicemia, parada cardiorrespiratoria, quemaduras o shock.⁶²² (**tabla 29.10**). La hipermagnesemia puede estar causada por administración parenteral de sales de magnesio, como al usar magnesio para tratar la preeclampsia o como relajante uterino.⁶²³ Los lactantes de estas madres con hipermagnesemia pueden presentar también hipermagnesemia transitoria, asociada a supresión paratiroidea y síntomas neuroconductuales.^{624,625} El uso de preparados orales de magnesio como laxantes puede causar hipermagnesemia si aumenta la absorción por íleo, obstrucción o perforación intestinal.⁶²⁶

Las manifestaciones clínicas más prominentes de la hipermagnesemia son vasodilatación y bloqueo neuromuscular, que pueden implicar inhibición de la transmisión neuromuscular pre- y postsináptica.⁶²⁷ Los signos y los síntomas no aparecen generalmente a menos que el magnesio sérico supere 4 mEq/l.⁶²² La hipotensión, a menudo resistente a los hipertensores y a la expansión de volumen, puede ser uno de los primeros signos de hipermagnesemia progresiva.^{627,628} El letargo, las náuseas y la debilidad, acompañados de disminución o abolición de los reflejos tendinosos profundos, pueden progresar a estupor o coma con insuficiencia respiratoria o cuadriparesia si la concentración sérica supera los 8-10 mEq/l. Es frecuente la hipomotilidad digestiva o el íleo. Puede haber rubefacción facial y dilatación pupilar. La hipotensión puede asociarse a bradicardia relativa paradójica, y pueden ser notorios otros efectos cardíacos, como prolongación de los intervalos PR, QRS y QTc, aparición de bloqueo cardíaco y, en última instancia, asistolia cuando la concentración sérica se aproxima a 20 mEq/l.

La hipermagnesemia activa los CaSR en las glándulas paratiroideas, inhibiendo así la secreción de PTH,⁶²⁹ y en los túbulos renales, disminuyendo la reabsorción tubular de calcio y magnesio. La hipocalcemia grave se opone al efecto de la hipermagnesemia en la secreción de PTH, por lo que la PTH sérica puede permanecer en el intervalo normal pero inapropiado para la concentración sérica de calcio.⁶³⁰

TABLA 29.10 Causas de hipermagnesemia**Consumo excesivo de magnesio**

Laxantes, antiácidos, enemas
 Ahogamiento en el Mar Muerto
 Administración parenteral de magnesio
 Irrigantes urológicos ricos en magnesio
 Obstrucción o perforación intestinal después de la ingestión de magnesio

Movilización rápida desde los tejidos blandos

Traumatismo
 Shock, septicemia
 Parada cardíaca
 Quemaduras

Alteración de la excreción de magnesio

Insuficiencia renal
 Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

Otras

Insuficiencia suprarrenal
 Hipotiroidismo
 Hipotermia

Para que el tratamiento de la hipermagnesemia sea efectivo es necesario identificar e interrumpir el aporte de magnesio, además de aplicar medidas para incrementar el aclaramiento de magnesio del líquido extracelular. El uso de laxantes o de enemas sin magnesio para acelerar la eliminación del magnesio ingerido por el tubo digestivo, combinado con una hidratación intravenosa intensiva, ha sido efectivo generalmente para corregir la hipermagnesemia. En los pacientes resistentes al tratamiento, sobre todo en los que tienen insuficiencia renal avanzada, puede ser necesaria la hemodiálisis. Se han utilizado infusiones intravenosas de calcio (100-200 mg) como antídoto efectivo de la hipermagnesemia, y hay ejemplos en los que esta medida ha sido útil aparentemente, al menos de manera temporal.^{622,627,631}

Hipomagnesemia

La hipomagnesemia puede estar causada por alteración de la absorción intestinal de magnesio o, con más frecuencia, por pérdidas digestivas excesivas por diarrea, preparación intestinal para colonoscopia o intervención quirúrgica, o drenaje prolongado. En muchos pacientes, la hipomagnesemia refleja una reabsorción tubular renal de magnesio defectuosa, pero también puede haber desplazamientos rápidos al interior de las células, otras pérdidas extrarrenales o incorporación al hueso nuevo (tabla 29.11). Es posible que las concentraciones séricas de magnesio total o iónico no reflejen bien el contenido corporal total de magnesio ni el estado de magnesio del compartimento intracelular en tejidos fundamentales como el músculo, porque solo un 1% del contenido corporal de magnesio está en el líquido extracelular.⁶³² Por tanto, es posible que los pacientes con carencia de magnesio tisular no presenten una hipomagnesemia aparente⁶³³ pero pueden tener una retención anómala (> 50% en 24 h) del magnesio administrado en infusión, una prueba que puede emplearse para evaluar el estado del magnesio.⁶³⁴

Etiología**Causas intestinales de hipomagnesemia**

No se produce una carencia alimentaria selectiva de magnesio y es muy difícil provocar una depleción experimental de magnesio con

dietas deficientes en magnesio, probablemente porque la conservación renal de magnesio es muy eficiente. Puede perderse una gran cantidad de magnesio en los estados de diarrea crónica (este líquido puede contener > 10 mEq/l de magnesio) o por fístulas intestinales o drenaje digestivo prolongado.⁶³⁵ Con más frecuencia, el magnesio queda retenido en el interior de jabones de ácidos grasos en trastornos asociados a malabsorción crónica.⁶³⁶ Los estudios de un trastorno autosómico recesivo infrecuente, la hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HHS) identificaron la proteína de canal potencial receptor transitorio TRPM6, en forma de heterooligómero con la proteína de canal relacionada estrechamente con TRPM7, como mediador molecular clave del transporte de magnesio transepitelial intestinal (y tubular renal).⁶³⁷

Causas renales de hipomagnesemia

Alrededor del 60% de la reabsorción renal de magnesio se produce en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, y otro 5-10% se reabsorbe en los túbulos distales.¹ Estudios sobre la patogenia de varios trastornos genéticos asociados a pérdida renal de magnesio han identificado vías clave de reabsorción de magnesio en estas regiones (v. tabla 29.11). Por tanto, en la hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis, las mutaciones con pérdida de función en el gen claudina 16 que codifica la proteína paracelina 1 (o en el gen relacionado claudina 19), un componente de las uniones herméticas entre células epiteliales adyacentes, empeoran selectivamente la reabsorción paracelular de magnesio (y calcio) en respuesta al gradiente de voltaje transepitelial.^{57,638}

En el síndrome de Bartter, las mutaciones inactivadoras en cualquiera de los varios transportadores implicados en la reabsorción de cloruro sódico en la rama ascendente causan pérdida de sal, alteran el gradiente de voltaje, y de manera parecida alteran la reabsorción paracelular de magnesio y calcio.⁶³⁹⁻⁶⁴¹ En la hipocalcemia autosómica dominante, las mutaciones que aumentan la sensibilidad de los CaSR a los agonistas catiónicos causan hipomagnesemia, así como hipocalcemia, mediante supresión inapropiada dependiente de CaSR de la secreción de PTH y de la reabsorción tubular renal de catión.⁶⁴²

En el síndrome de Gitelman, las mutaciones inactivadoras en el cotransportador de NaCl (NCC) luminal sensible a tiacida expresado en los túbulos contorneados distales producen pérdida de cloruro sódico y de magnesio, en este caso con hipocalciuria.^{639-641,643} No está claro cómo altera la reabsorción de magnesio (transcelular) en ese segmento el deterioro de la actividad NCC, aunque ratones con NCC desactivado (o ratones sanos tratados con tiacidas) tienen menos expresión tubular distal de la proteína de canal TRPM6 necesaria para el transporte normal de magnesio a través de la membrana apical.⁴³⁴

Las mutaciones en FXD2 subunidad γ de la Na^+/K^+ -ATPasa basolateral tubular distal alteran del mismo modo la reabsorción de sal y de magnesio en ese punto y son responsables en algunos pero no en todos los casos de pérdida renal de magnesio aislada.^{644,645} Una forma de hipomagnesemia renal autosómica recesiva está causada por mutaciones inactivadoras en el gen EGF, que probablemente explica también por qué la hipomagnesemia puede ser una complicación del tratamiento con cetuximab, un anticuerpo monoclonal antirreceptor EGF.⁶⁴⁶ Otro síndrome genético con pérdida renal de magnesio e hipocalciuria (como en el síndrome de Gitelman), y por tanto supuestamente también con disfunción tubular renal, asociado a hipertensión e hipercolesterolemia, está ligado a una mutación en el ARNt mitocondrial.⁶⁴⁷ Otras causas genéticas infrecuentes de pérdida tubular distal de magnesio son las mutaciones en los canales K (Kv1.1 o Kir4.1) que alteran los gradientes de voltaje necesarios para una reabsorción eficiente de magnesio.⁶⁴⁸

Con mucha frecuencia, la pérdida renal de magnesio está relacionada con una anomalía adquirida en la reabsorción tubular de magnesio. En personas sanas, la reabsorción de magnesio es casi completa a los pocos días de provocar una carencia alimentaria de

TABLA 29.11 Causas de hipomagnesemia**Alteración de la absorción intestinal de magnesio**

Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria
Síndromes de malabsorción

Incremento de las pérdidas intestinales de magnesio

Vómitos o diarrea persistentes
Preparación intestinal (colonoscopia, intervención quirúrgica)
Drenaje o fistulas intestinales

Alteración de la reabsorción tubular renal de magnesio**Síndromes genéticos con pérdida de magnesio**

Síndrome(s) de Bartter
Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis
Hipocalcemia autosómica dominante
Síndrome de Gitelman
Pérdida renal de magnesio aislada
Hipomagnesemia con hipertensión e hipercolesterolemia
Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria

Nefropatía adquirida

Enfermedad tubulointersticial
Postobstrucción, necrosis tubular aguda (fase diurética)
Trasplante renal

Fármacos y toxinas

Etanol
Digoxina
Diuréticos (del asa, tiacidas, osmóticos)
Cisplatino
Ciclosporina
Tacrolímús
Cetuximab
Interleucina 2
Pentamidina
Aminoglucósidos
Foscarnet
Anfotericina B

Anomalías endocrinas y metabólicas

Expansión del volumen de líquido extracelular
Hiperaldosteronismo (primario, secundario)
Secreción inadecuada de hormona antidiurética
Diabetes mellitus
Hipercalcemia
Depleción de fosfato
Acidosis metabólica
Hipertiroidismo

Otras

Hipotermia
Síndrome de Sézary
Lesión encefálica aguda
Quemaduras por fluoruro de hidrógeno

Desplazamientos rápidos de magnesio fuera del líquido extracelular**Redistribución intracelular**

Recuperación de cetoacidosis diabética
Síndrome de realimentación
Corrección de acidosis respiratoria
Catecolaminas
Parálisis periódica hipertiroidica

Formación ósea neta acelerada

Después de paratiroidectomía
Metástasis osteoblástica
Tratamiento de la carencia de vitamina D
Tratamiento con calcitonina

Otras pérdidas

Pancreatitis
Transfusiones sanguíneas
Quemaduras extensas
Sudoración excesiva
Embarazo (tercer trimestre) y lactancia

magnesio experimental, incluso antes de que el magnesio sérico baje de manera considerable.⁶⁴⁹ Por tanto, el hallazgo de que más de 1 mEq/día de magnesio urinario en un paciente con una hipomagnesemia clara indica un defecto en la reabsorción tubular renal de magnesio. Las causas de la pérdida tubular primaria adquirida son distintos trastornos tubulointersticiales, recuperación de una obstrucción o de una necrosis tubular aguda, trasplante renal, distintas endocrinopatías, alcoholismo y exposición a ciertos fármacos (v. tabla 29.11).

La hipomagnesemia o depleción de magnesio por reabsorción renal deficiente puede estar presente en diversas endocrinopatías, como hiperaldosteronismo, hipertiroidismo y trastornos asociados a hipercalcemia, hipercalciuria o depleción de fosfato.⁶³⁴ En el hiperparatiroidismo primario, la PTH aumenta la reabsorción tubular de magnesio, pero esta acción se contrarresta por el efecto tubular directo de la hipercalcemia. Como consecuencia, en el hiperparatiroidismo primario el magnesio sérico habitualmente es normal o solo ligeramente bajo.⁶⁵⁰ En el hipoparatiroidismo, el magnesio sérico y el urinario son bajos. La depleción de magnesio en el hipoparatiroidismo es coherente con la pérdida de la acción renal de retención de magnesio de la PTH y con el efecto estimulador de la absorción intestinal de magnesio de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.⁶⁵¹

La diabetes es uno de los trastornos que con más frecuencia se asocian a la hipomagnesemia.^{652,653} La gravedad de la hipomagnesemia en la diabetes se correlaciona con los índices de glucosuria y con una regulación deficiente de la glucemia,⁶⁵⁴ lo que indica que las pérdidas urinarias de magnesio basadas en la glucosuria pueden explicar parcialmente la depleción de potasio. La corrección rápida de la hiperglucemia con insulina hace que el magnesio entre en las células y puede bajar todavía más la concentración extracelular de magnesio durante el tratamiento.

El alcoholismo es otro cuadro clínico muy frecuente en el que se produce hipomagnesemia. La depleción de magnesio en el alcoholismo puede estar causada en parte por una carencia alimentaria de magnesio, inanición y cetosis, y pérdidas digestivas por vómitos o diarrea, pero es probable que el factor más importante sea un efecto magnesúrico agudo del consumo de alcohol.⁶⁵⁵ Este efecto del alcohol es más notorio durante la porción ascendente de la curva de alcoholemia y puede estar relacionado con una supresión transitoria de la secreción de PTH.⁶⁵⁵ Otros factores que pueden contribuir a la hipomagnesemia en el alcoholismo son pancreatitis, malabsorción, hiperaldosteronismo secundario, alcalosis respiratoria y aumento de las catecolaminas plasmáticas, que incrementan el secuestro intracelular de magnesio.⁶³⁴

Se han identificado varios fármacos causantes de una reabsorción tubular renal de magnesio deficiente y de hipomagnesemia.⁶³⁴ Estos fármacos son diuréticos (en especial diuréticos del asa), digoxina, cisplatino, cetuximab, pentamidina, ciclosporina, tacrolímús, interleucina 2, aminoglucósidos, foscarnet y anfotericina B. Lo más frecuente es que la hipomagnesemia farmacógena sea leve y reversible, en particular si se asocia a tratamiento diurético. En más de la mitad de los pacientes tratados con cisplatino aparece una hipomagnesemia a los días o semanas, y alrededor de la mitad de los que la presentan tienen hipomagnesemia persistente durante meses o incluso años después. La mediana de duración de la hipomagnesemia en los pacientes tratados con cisplatino es de 2 meses aproximadamente, pero se ha observado la recuperación hasta 2 años después del tratamiento.⁶⁵⁶ El cisplatino puede causar una nefropatía más global e insuficiencia renal urémica, pero la pérdida de magnesio puede ser una anomalía funcional aislada.

Otras causas de hipomagnesemia

El magnesio, igual que el fosfato, es un ion intracelular importante, y por tanto es posible que haya desplazamientos considerables de magnesio desde el compartimento extracelular durante la recuperación de la acidosis respiratoria crónica o de la cetoacidosis aguda, después de una realimentación, después de administrar soluciones de hiperalimentación y en respuesta a un incremento de las catecolaminas circulantes.⁶³⁴ Pueden producirse otras pérdidas rápidas de magnesio extracelular durante períodos de formación ósea neta muy acelerada (después de una paratiroidectomía, durante la recuperación de la carencia de vitamina D, con metástasis osteoblásticas) o con pérdidas cuantiosas por pancreatitis, cirugía con circulación extracorporeal,⁶⁵⁷ transfusión masiva,⁶⁵⁸ quemaduras extensas, sudoración excesiva, embarazo o lactancia.

Consecuencias de la hipomagnesemia

La mayoría de los signos y síntomas de la hipomagnesemia reflejan alteraciones de la función neuromuscular: tetania, hiperreflexia, signos de Chvostek y de Trousseau, temblores, fasciculaciones, convulsiones, ataxia, nistagmo, vértigo, coreoatetosis, debilidad muscular, apatía, depresión, irritabilidad, *delirium* y psicosis.⁶³⁴ Los pacientes no están sintomáticos por lo general a menos que el magnesio sérico baje de 1 mEq/l, pero es posible que la presencia de síntomas, igual que el magnesio intracelular, no se correlacionen bien con el magnesio sérico. Puede haber arritmias auriculares o ventriculares, así como diversas anomalías electrocardiográficas—prolongación del intervalo PR o QT, aplanamiento o inversión de la onda T, o rectificación del segmento ST—.⁶³⁴ La hipomagnesemia aumenta también la sensibilidad miocárdica a la intoxicación digitalica.⁶⁵⁹

La hipomagnesemia provoca alteraciones importantes en la homeostasis de ion mineral y de potasio que agravan el síndrome clínico con frecuencia. Los seres humanos o los animales con restricción de magnesio presentan hipocalcemia, hipocalciuria, hipopotasemia (por alteración de la reabsorción tubular de potasio) y un balance positivo de calcio y sodio.^{649,660} No es posible lograr una corrección duradera de la hipocalcemia o de la hipopotasemia solo mediante administración de calcio o de potasio, respectivamente, pero ambas anomalías responden a la administración de magnesio.^{636,661}

El mecanismo de la hipocalcemia en estas circunstancias puede ser multifactorial. Es frecuente una concentración sérica de PTH baja o inapropiadamente normal, a pesar de la hipocalcemia, e indica un defecto en la secreción de PTH,⁶⁶² causado por el incremento de la señalización por proteínas G asociadas a CaSR, inhibidas normalmente por el magnesio, en el interior de las células paratiroides.⁶⁶³ Otros datos indican que la hipomagnesemia puede empeorar también la acción de la PTH en las células de actuación en el hueso y en el riñón, aunque algunos estudios han observado una respuesta normal y este aspecto sigue siendo controvertido.^{483,484,661,662,664}

La resistencia a la vitamina D es también una característica de los estados hipomagnésicos.^{665,666} Este trastorno se debe principalmente al deterioro de la 1α -hidroxilación renal de la $25(\text{OH})\text{D}$, aunque también puede estar implicada la resistencia tisular a la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.^{651,667} La concentración sérica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es baja habitualmente durante la hipomagnesemia, que puede estar causada por la propia depleción de magnesio, insuficiencia paratiroidea o carencia de vitamina D concomitante.⁶⁶⁸⁻⁶⁷⁰ Sin embargo, la causa principal de la hipocalcemia en estos pacientes no es probablemente la carencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, porque la hipocalcemia puede corregirse rápidamente (de horas a días) mediante administración de magnesio solo, bastante antes del incremento de la concentración sérica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.^{668,669}

Tratamiento de la hipomagnesemia

Los pacientes con hipomagnesemia leve y asintomática pueden tratarse con sales de magnesio por vía oral (p. ej., MgCl_2 , MgO , $\text{Mg}[\text{OH}]_2$), habitualmente en varias dosis diarias hasta alcanzar 40-60 mEq (480-720 mg)/día (v. tabla 29.6). Las dosis más altas producen diarrea en ocasiones, pero generalmente no es un problema. El preparado de gluconato (54 mg de magnesio por gramo) puede causar menos diarrea.⁶³⁴ Los pacientes con malabsorción o pérdidas urinarias de magnesio persistentes pueden precisar tratamiento oral crónico para evitar una depleción recurrente de magnesio. Aunque la absorción intestinal de magnesio está muy alterada en la insuficiencia renal,⁶⁷¹ el magnesio oral debe administrarse con mucha precaución en esta circunstancia, sobre todo en pacientes que reciben tratamiento concomitante con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

La hipomagnesemia sintomática o grave (< 1 mEq/l), especialmente si se asocia a hipocalcemia, indica habitualmente un déficit de magnesio de al menos 1 a 2 mEq/kg y precisa tratamiento inmediato con sales de magnesio parenterales. No es aconsejable usar MgSO_4 intramuscular porque las inyecciones son dolorosas y aportan relativamente poco magnesio (2 ml de MgSO_4 al 50% aportan solo 8 mEq de magnesio, frente a un déficit de magnesio habitual de más de 100 mEq). Además, dado que los iones sulfato no retenidos aumentan también la excreción urinaria de calcio, es probable que el gluconato o el cloruro de magnesio sean los preparados más apropiados para tratamiento parenteral inicial en pacientes que también pueden presentar hipocalcemia. En pacientes adultos con hipomagnesemia y una función renal normal, suele ser necesaria una velocidad de infusión de 2-4 mEq/h (50-100 mEq/día) para mantener el magnesio sérico entre 2-3 mEq/l.^{630,662,666} Puede administrarse de manera segura hasta 100 mEq/día durante 2 días sin que el magnesio sérico supere 4 mEq/l, mientras que dosis de 200 mEq/día pueden aumentar el magnesio sérico hasta 4,5-5,5 mEq/l y por tanto, son excesivas.⁶⁷² En pacientes con convulsiones activas u otras indicaciones urgentes, puede administrarse un bolo lento de 10 a 20 mEq, seguido de una velocidad de infusión más alta (10-15 mEq/h) solo durante la primera o las dos primeras horas. Los pacientes con una función renal normal pueden excretar con facilidad más de 400 mEq/día de magnesio en la orina sin presentar hipermagnesemia, pero incluso una insuficiencia renal leve puede disminuir mucho la excreción de magnesio. Por tanto, en pacientes con disfunción renal hay que bajar a la mitad o a un tercio las dosis de los complementos de magnesio y debe efectuarse un seguimiento periódico meticuloso del magnesio sérico.

Es importante tener presente que una fracción amplia del magnesio administrado por vía parenteral puede excretarse en la orina, incluso en pacientes con una carencia notable de magnesio. Muchos de estos pacientes excretan hasta un 50-75% del magnesio administrado, mientras que en personas sanas este porcentaje se aproxima al 100%.⁶³⁶ Además, normalmente es necesario mantener el tratamiento con magnesio durante 3 a 5 días para conseguir una reposición adecuada del déficit habitual de 1 a 2 mEq/kg porque el equilibrio entre la reserva intracelular y extracelular de magnesio es relativamente lento. El seguimiento de la excreción urinaria de magnesio es una medida

más fiable del acercamiento a la reposición completa, en especial después de cambiar a tratamiento por vía oral, porque el magnesio sérico puede normalizarse bastante antes de conseguir la reposición de los depósitos tisulares.

En el contexto clínico habitual de la hipomagnesemia hay que tener en cuenta la necesidad de aporte complementario de calcio, potasio y fosfato. También coexiste con frecuencia una carencia de vitamina D que debe tratarse con vitamina D o 25(OH)D oral o parenteral. No es necesario utilizar 1,25(OH)₂D₃, porque no acelera la recuperación, y en realidad puede empeorar la hipomagnesemia mediante la supresión de la secreción de PTH, por lo que aumenta la

excreción renal de magnesio.⁶⁷³ El tratamiento parenteral inicial con magnesio en pacientes con hipocalcemia puede producir una hipofosfatemia brusca mediante una estimulación rápida de la secreción de PTH. Esto suele ser más problemático en los pacientes con depleción de fosfato subyacente (malabsorción, alcoholismo, diabetes), en los que puede provocar una disfunción neuromuscular aguda, y puede evitarse mediante tratamiento concomitante con calcio intravenoso.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Contexto histórico, 1256

Biología ósea, 1257

Remodelación ósea y su regulación, 1267

Epidemiología de la osteoporosis y de las fracturas, 1275

Patogenia de la osteoporosis, 1283

Método de tratamiento de la osteoporosis, 1291

PUNTOS CLAVE

- La importancia funcional del hueso se ha revaluado después de los descubrimientos recientes. Además del soporte mecánico evidente y del depósito de mineral bien conocidos, el tejido mesenquimatoso mineralizado también secreta péptidos esenciales para la regulación del fosfato circulante y metabolismo energético global. Ahora tenemos una evaluación más detallada del esqueleto y de su papel en el mantenimiento de la homeostasis mineral y metabólica.
- La osteoporosis condiciona decisivamente la calidad de vida y la mortalidad, debido a su influencia negativa sobre la resistencia ósea. En las tres últimas décadas se han estudiado con profundidad los factores de riesgo de fracturas. Hay algoritmos disponibles en la red a los que se puede acceder fácilmente y con los que se puede predecir el riesgo de fracturas a largo plazo; constituyen buenas herramientas para la evaluación de pacientes. Por otra parte, en la actualidad se dispone de marcadores bioquímicos de la remodelación ósea y de técnicas de imagen que permiten evaluar el metabolismo y la estructura ósea, respectivamente, y que se utilizan para detectar precozmente el riesgo de fracturas.
- Los avances en el conocimiento de los mecanismos que originan pérdidas óseas han acelerado el desarrollo de fármacos con buena relación coste-efectividad para la prevención de fracturas. Además, los estudios que se encuentran en curso en la actualidad parecen indicar que pronto se dispondrá de nuevos fármacos más eficaces para el tratamiento de la osteoporosis. Es curioso que el diagnóstico y el tratamiento de la osteoporosis sigan siendo un asunto que muchas veces se pasa por alto; desgraciadamente, aún son pocos los pacientes que se benefician del nivel de conocimientos y de tecnología de que se dispone para diagnosticar y tratar esta enfermedad.
- Al contrario de lo que ocurre con las opciones terapéuticas que existen para el tratamiento de otros trastornos crónicos, el tratamiento de la osteoporosis es único, en el sentido de que la administración de dosis semanales, mensuales, bianuales o incluso anuales puede ser suficiente para que el tratamiento tenga éxito.

Contexto histórico

La osteoporosis se caracteriza por un descenso de la masa ósea, alteración de la calidad ósea, y propensión a la fractura en hombres y mujeres. Antes se consideraba esta enfermedad en el contexto de un síndrome caracterizado por dorsalgia, fracturas vertebrales y disminución de la mineralización en las radiografías simples. En el pasado, el método aplicado a los pacientes con estas características se centraba en identificar las causas secundarias de pérdida de masa ósea, y en tratar las fracturas con medidas ortopédicas y analgesia.¹ Sin embargo, con la introducción de las determinaciones de la densidad ósea, el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas y una mayor concienciación general, la osteoporosis se convirtió en una enfermedad primaria con manifestaciones múltiples y adecuada para ser tratada mediante prevención e intervención intensiva. Durante este período se logró un avance considerable en el conocimiento de la patogenia compleja de la enfermedad.^{2,3} Además, se han conseguido avances notables en la definición del papel de la remodelación ósea en la fisiología normal, en particular para definir el proceso de adquisición ósea máxima.⁴ Recientemente,

se descubrió que el esqueleto es un órgano endocrino que regula la homeostasis metabólica mediante liberación de péptidos específicos del hueso que modulan el transporte de glucosa, el equilibrio de fosfato y la función muscular.

Además de estos descubrimientos, empezó a surgir un acuerdo en la firmeza de la asociación entre densidad mineral ósea (DMO) baja y riesgo de fractura, y sobre la importancia de aspectos cualitativos del esqueleto como determinantes adicionales del riesgo de fractura.^{5,6} Nuevas técnicas de imagen han abierto una ventana a la microestructura ósea, y estos avances permiten a los investigadores en la actualidad conocer mejor las numerosas enfermedades y fármacos asociados a la fragilidad ósea.^{7,8} También se han dado pasos importantes en el conocimiento de la epidemiología de esta enfermedad y en la repercusión económica de las fracturas en los pacientes y en la sociedad. El concepto que ha surgido es que la osteoporosis es una enfermedad con un grado considerable de riesgo de morbimortalidad.^{9,10} Los avances en este campo han llevado al desarrollo de fármacos capaces de incrementar la masa ósea y de mejorar la calidad del hueso, que han demostrado su eficacia para reducir la incidencia de fracturas. Desde 1995, cuando la Food and

Drug Administration (FDA) de EE. UU. comenzó a autorizar el uso de nuevos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis, se ha producido un notable descenso en la incidencia de fracturas en la población de EE. UU. Desgraciadamente, a lo largo de los últimos años, esta tendencia positiva se ha invertido, y se ha generado mucho interés en lo que se ha denominado la «crisis del tratamiento de la osteoporosis».¹¹ Aunque la incidencia de efectos adversos es baja, su importancia ha hecho que se minusvaloren los enormes beneficios que obtienen la mayoría de los pacientes en lo que respecta a la prevención de fracturas, y ha llevado a los médicos a prescribir estos fármacos menos de lo que sería deseable y a los pacientes a ser reacios a utilizarlos. Por tanto, un método sistemático para conocer y tratar esta enfermedad debe tener en cuenta la fisiología de la remodelación ósea y los procesos que alteran la unidad ósea básica, así como en el uso adecuado de las herramientas disponibles para el diagnóstico y tratamiento.

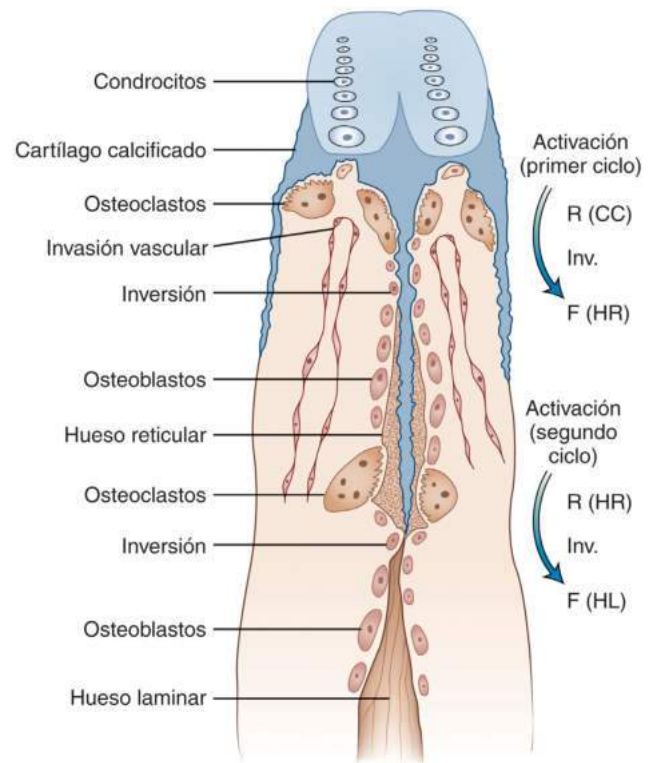
Biología ósea

Estructura y función del esqueleto

El esqueleto es uno de los sistemas de órganos de mayor tamaño del organismo, formado por una matriz mineralizada y una unidad de remodelación celular muy activa que contiene osteoblastos, osteoclastos, osteocitos, adipocitos y células de revestimiento. La función más obvia del esqueleto es proporcionar integridad estructural al organismo, de tal manera que pueda llevar a cabo una compleja actividad locomotora manteniendo al mismo tiempo un peso corporal mínimo. Además de su función estructural, el esqueleto actúa también como depósito mineral que asegura el mantenimiento de la concentración sérica de calcio y de fosfato mediante procesos de remodelación normales y secreción de factores específicos del hueso, como el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23). Con la misma importancia, el esqueleto es el lugar principal de la hematopoyesis, manteniendo un nicho dentro de los elementos óseos trabeculares formado por osteoblastos, adipocitos, células reticuloendoteliales, sinusoides, y células madre y estromales mesenquimatosas en un entorno hipóxico. Este nicho proporciona células progenitoras que pueden responder a la lesión en cualquier región corporal para procesos de reparación fundamentales. De manera destacable, el esqueleto adulto contiene un depósito adiposo enorme, que supone el 10-15% de todo el tejido grasoso corporal. Por tanto, está claro que las alteraciones en la función metabólica o estructural del esqueleto tienen implicaciones sustanciales en la salud global del organismo.¹²

Embriología y anatomía

El desarrollo del esqueleto empieza pronto en la vida embrionaria. El proceso comienza por la condensación de células mesenquimatosas que se diferencian en una estructura cartilaginosa. Después puede producirse la formación ósea mediante uno de dos mecanismos: endocondral (es decir, mediante la formación de un entramado de cartílago y la participación de osteoblastos que depositan matriz ósea verdadera sobre la matriz cartilaginosa, seguido de recambio de la matriz y de las células impulsado por los osteoclastos) o intramembranoso, en el que los precursores mesenquimatosos se diferencian en osteoblastos formadores de hueso que depositan matriz sin un molde de cartílago.¹³ El crecimiento de los huesos largos y de las vértebras implica formación ósea endocondral. Las células de cartílago en el cartílago de crecimiento proliferan y se hipertrofian; los condrocitos hipertróficos dirigen a continuación la mineralización de su matriz y, junto con la acción de los osteoclastos, degradan parcialmente su matriz. Los vasos sanguíneos invaden el cartílago y los osteoblastos cubren las espículas de cartílago mineralizado para formar hueso esponjoso o trabecular denominado con frecuencia *esponjosa primaria*. Estas estructuras se resorben y se sustituyen por láminas trabeculares formadas completamente por hueso, denominadas *esponjosa secundaria*



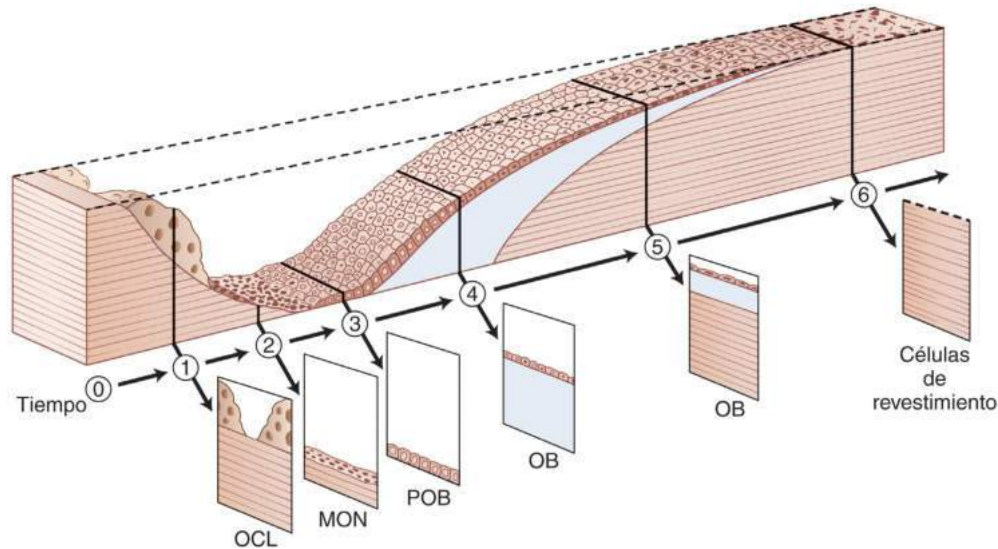
• **Figura 30.1** Pasos de la formación ósea endocondral. CC, cartílago calcificado; F, formación; HL, hueso laminar; HR, hueso reticular; Inv., inversión; R, resorción. (Modificado a partir de Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 2nd ed. New York, NY: Lippincott-Raven; 1993:3-9. Copyright 1993, American Society for Bone and Mineral Research.)

(fig. 30.1). Este proceso se produce en los extremos de los huesos largos y en el cuerpo de las vértebras.

La formación ósea intramembranosa se produce junto con el molde del cartílago en los huesos planos, como el cráneo, la escápula y el ilion, y sobre la superficie exterior de los huesos largos, causando aposición perióstica y expansión. En las fases iniciales de la adquisición intramembranosa se forma hueso reticular, con fibrillas desordenadas de colágeno de tipo I y una red de osteocitos desorganizada que después se organiza conforme se forma hueso laminar por capas orientadas de osteoblastos. Como se explicó antes, la diferencia principal entre la osificación endocondral y la intramembranosa es que esta última no utiliza cartílago calcificado como molde directo para los osteoblastos.

El hueso cortical es el hueso denso presente en la diáfisis de los huesos largos, supone hasta el 80% de la masa del esqueleto, determina su forma y aporta gran parte de su fortaleza. Durante el crecimiento óseo longitudinal, la formación ósea endocondral y perióstica por aposición determinan la longitud y la anchura de los huesos.⁴ El hueso cortical nuevo adquiere su forma mediante un proceso denominado *modelación*, en el que la actividad osteoblástica no está acoplada a la resorción ósea osteoclástica. La modelación provoca cambios en la forma del hueso fundamentales para determinar su fortaleza, está notablemente influida por fuerzas mecánicas y aumenta durante el brote de crecimiento adolescente.⁴ Al aumentar la longitud de los huesos, la cortical ancha formada justo por debajo del cartílago de crecimiento debe modificarse por el proceso de modelación/resorción para permitir a estos huesos aumentar de longitud al tiempo que mantienen y amplían la estructura tubular estrecha de la diáfisis.

La remodelación ósea es un elemento fundamental de la actividad ósea que proporciona elasticidad y estabilidad. Es el proceso que define la masa ósea adulta y su mantenimiento (fig. 30.2). La remodelación



• **Figura 30.2** Reconstrucción tridimensional de la secuencia de remodelación en el hueso trabecular humano. 1, resorción ósea inicial con osteoclastos (OCL). 2, resorción ósea tardía con células mononucleares (MON). 3, fase de inversión con preosteoblastos (POB). 4, formación inicial de matriz por osteoblastos (OB). 5, formación ósea tardía con mineralización. 6, ciclo de remodelación finalizado con conversión en células de revestimiento. (Tomado de Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev.* 1986;7:379–408. Copyright 1986 by The Endocrine Society.)

está organizada temporalmente para mantener un equilibrio entre el hueso formado y el resorbido. Las unidades multicelulares básicas (UMB) llevan a cabo la remodelación ósea y están formadas por osteoblastos, osteoclastos, células de revestimiento óseo y osteocitos. La remodelación es más activa en el hueso esponjoso o trabecular que en el hueso cortical.¹⁴ En animales de menor tamaño, como los roedores, el hueso cortical puede persistir como hueso laminar. En los animales de mayor tamaño y en el ser humano, el hueso cortical laminar es sustituido de manera gradual mediante remodelación haversiana para formar osteonas cilíndricas. El inicio de la remodelación ósea está dirigido por factores endocrinos, paracrinos y autocrinos. Se cree que el osteocito, que se comunica mediante liberación de factores a través de canalículos diminutos, envía señales a las células de revestimiento y a los osteoblastos.¹⁵ A continuación, estas células pueden enviar señales para atraer osteoclastos a la zona de remodelación donde se produce la resorción ósea. Después se liberan proteínas de la matriz que, combinadas con factores procedentes de los osteoclastos, regulan la diferenciación de los osteoblastos, la síntesis de colágeno y en última instancia la mineralización de la matriz.

Matriz ósea y mineral

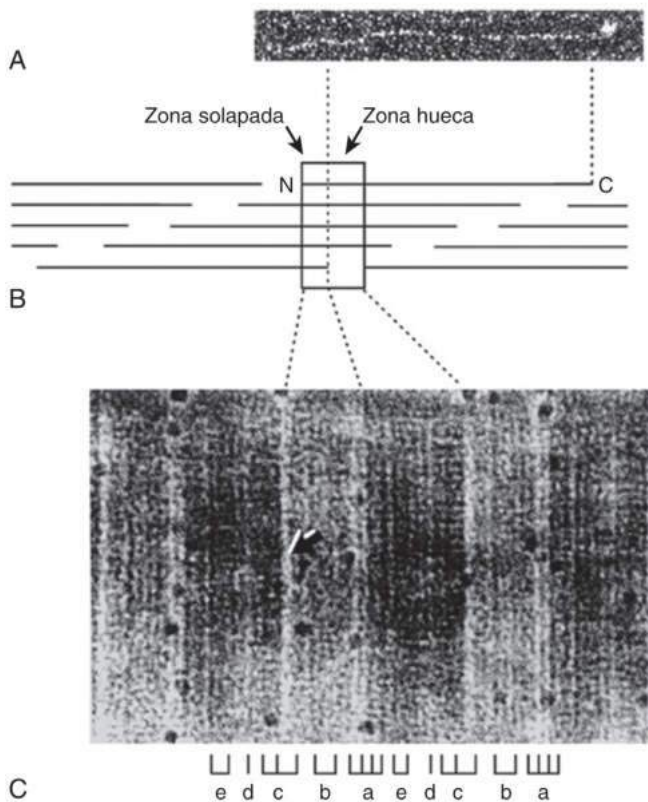
La matriz ósea contiene fibras de colágeno de tipo I depositadas en capas con distintas orientaciones, una parte de la cual puede estar desordenada en el esqueleto mamífero, pero aun así contribuye a la fortaleza de la matriz (figs. 30.3 y 30.4). La matriz contiene otras proteínas, como otros tipos de colágeno que pueden ser importantes en la interacción del colágeno de tipo I con proteínas no colágenas en el interior de la matriz. Las proteínas no colágenas, como la osteocalcina y varios proteoglicanos, representan alrededor del 10% del contenido proteico total del hueso y pueden dirigir la formación de fibras, mineralizar el hueso, regular la adhesión de células óseas a su matriz y desempeñar un papel en la función de las células formadoras de hueso y de las células encargadas de la resorción ósea.

La composición proteica de la matriz puede variar, en especial entre el hueso reticular y el laminar.¹⁶ Las proteínas van desde las proteínas adhesivas de células grandes (p. ej., trombospondina, fibronectina), con

masas moleculares mayores de 400 kDa, hasta las proteínas γ -carboxiladas dependientes de vitamina K pequeñas (p. ej., proteína Gla de la matriz y osteocalcina), que son proteínas de unión al calcio de 6 kDa. La osteocalcina puede estar carboxilada parcial o totalmente según el número de residuos de ácido glutámico en el interior de la molécula que cambian a ácido glutámico γ -carboxilado por enzimas dependientes de la vitamina K; la γ -carboxilación incompleta puede reflejar la acción de inhibidores como la warfarina o la acción de procesos de descarboxilación. La matriz ósea libera osteocalcina infracarboxilada (GLU13-OCN) durante la resorción ósea (v. más adelante). Algunas proteínas no colágenas (p. ej., biglicano, decorina, sialoproteína ósea, osteopontina, osteoadherina) son muy ácidas y tienen un papel importante en la señalización y en la matriz del nicho hematopoyético. Además de secuencias de adhesión celular, estas proteínas contienen distintas cantidades de hidratos de carbono y se denominan *glucoproteínas* o *proteoglicanos*. Las proteínas no colágenas del hueso están a menudo muy fosforiladas, lo que les permite unirse al calcio, y regular así la mineralización. Las manipulaciones genéticas en modelos experimentales en ratones han proporcionado información importante sobre la función de las proteínas no colágenas. Por ejemplo, las mutaciones nulas del gen de la osteonectina causaron osteopenia en algunos estudios, lo que indica que esta proteína de la matriz puede ser importante para el mantenimiento de la estructura ósea normal.¹⁷ Sin embargo, se ha observado que la delección del gen de la osteocalcina aumenta la masa ósea.¹⁸

Los ratones con anulación de la osteocalcina tienen también una composición corporal y un fenotipo de sensibilidad a la insulina llamativos.¹⁹ Principalmente los estudios de laboratorio de Karsenty, confirmados en la actualidad por otros grupos, han demostrado que la matriz ósea libera GLU13-OCN que puede unirse a un receptor acoplado a la proteína G en la superficie de las células β y de los adipocitos.²⁰ Esto aumenta la producción de insulina y el transporte de glucosa en los adipocitos. Es más, la propia insulina puede estimular la liberación de GLU13-OCN por la matriz. Esta actividad necesita la coparticipación de los osteoclastos, integrando la remodelación ósea en la regulación de la sensibilidad a la insulina. La señalización

Estructura fibrilar y monomérica del colágeno de tipo I



• **Figura 30.3** Estructura fibrilar y monomérica del colágeno de tipo I. **A.** Mediante microscopía electrónica de sombreado rotatorio el procolágeno (≈ 300 nm long.) se ve como una hélice triple en forma de cuerda a la que se adhieren los dominios carboxiterminal (C) (a la derecha) y aminoterminal (N). **B.** Modelo de Chapman de la fibrilla de colágeno. El diagrama muestra la disposición de los monómeros de tropocolágeno dentro de la fibrilla de colágeno, respecto a la localización del patrón de tinción de fibrilla zona superpuesta y zona hueca. Las moléculas de tropocolágeno se ven como barras horizontales y la polaridad de todos los monómeros en la fibrilla está indicada por marcas N (NH_2 terminal) y C (COOH terminal) en un monómero. **C.** Microfotografía electrónica de complejos de fibrilla de colágeno de tipo I fijada con glutaraldehído y heparina-oro, en la que las fibrillas se ven mediante tinción con acetato de uranio. Las letras bajo la microfotografía muestran las posiciones de las bandas de fibrilla teñidas positivamente, después de la notación aceptada. Las líneas entrecortadas entre el modelo molecular en **B** y la microfotografía electrónica muestran las zonas correspondientes superpuesta y hueca. La localización de las partículas de heparina-oro respecto a la estructura molecular de la fibrilla puede medirse dentro de cada período de 67 nm, empezando en el centro del límite izquierdo de la zona de solapamiento (origen, *flecha*) y extendiéndose al centro del borde derecho. Las partículas de heparina-oro se ven como objetos circulares presentes principalmente en la región de las bandas «a» de las fibrillas. (Tomado de San Antonio JD, Lander AD, Karnovsky MJ, Slayter HS. Mapping the heparin-binding sites on type I collagen monomers and fibrils. *J Cell Biol.* 1994;125:1179–1188 by copyright permission of The Rockefeller University Press.)

de la insulina en los osteoblastos disminuye la osteoprotegerina (OPG) mediante la proteína caja *forkhead* (FOXO1), aumentando de este modo la osteoclastogénesis y en última instancia, la resorción ósea. El aumento consiguiente de la actividad osteoclástica crea las condiciones necesarias para la descarboxilación mediada por ácido de los residuos γ -carboxiglutamato^{21,22} (fig. 30.5). Este fue el primero de varios estudios notables que demostraron la naturaleza endocrina del esqueleto, en este caso mediante liberación de proteínas de la matriz. Lo que es más importante, este hallazgo permitió conocer

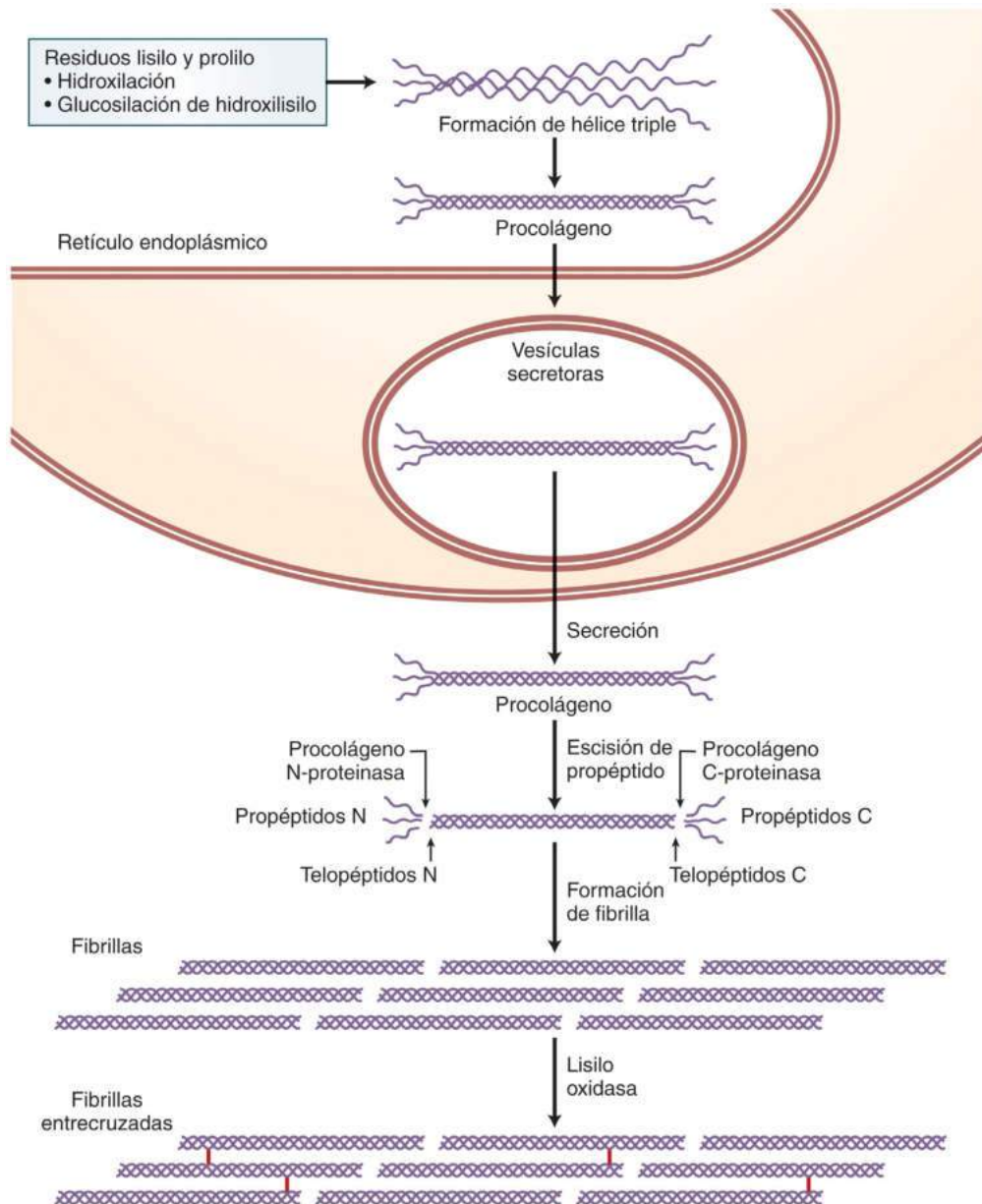
todavía mejor el papel del esqueleto en la regulación del metabolismo energético.

Síntesis de colágeno

El colágeno de tipo I es la proteína más abundante de la matriz ósea. Es una molécula insoluble, con forma de tubo, rígida, formada por dos cadenas $\alpha 1$ y una cadena $\alpha 2$ ^{23,24} (v. fig. 30.4). Las cadenas de colágeno consisten en tripletes repetidos de aminoácidos, con la glicina en cada tercera posición y un contenido alto de prolina y lisina. Las dos cadenas $\alpha 1$ y la cadena $\alpha 2$ forman una hélice triple estabilizada mediante hidroxilación de los residuos prolina y lisina, y necesita ácido ascórbico. El colágeno se sintetiza como propeptina soluble con extensiones no helicoidales grandes en los extremos carboxiterminal (C) y aminoterminal (N). El procolágeno contiene también enlaces disulfuro intercadenas C-terminales que ayudan a iniciar la formación de la estructura de hélice triple. El procolágeno se libera en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso, se comprime en las vesículas de Golgi y se secreta fuera de la célula. Después, los extremos peptídicos del procolágeno se eliminan mediante peptidasas específicas para producir moléculas de colágeno insoluble maduro, que se estabilizan todavía más mediante puentes transversales intramoleculares e intermoleculares. Los puentes transversales principales del colágeno están formados por residuos lisina e hidroxiprolina, que en última instancia forman estructuras anulares piridinio (fig. 30.6). Además, se producen entrecruzamientos no enzimáticos como consecuencia de reacciones que dan lugar a productos finales de glucosilación avanzada (AGE), como la pentosidina. Al ir avanzando la edad, y especialmente en presencia de diabetes mellitus, este proceso es más pronunciado, y afecta a la estructura y a las funciones del colágeno de tipo I en el hueso.²⁵

Mineralización

El mineral óseo está formado por cristales de hidroxiapatita imperfectos de pequeño tamaño que contienen carbonato, magnesio, sodio y potasio además de calcio y fosfato. La mineralización se produce por dos mecanismos diferentes, uno fuera de la célula, catalizado por la fosfatasa alcalina, y otro en las vesículas de la matriz, acelerado por la enzima fosfo¹.²⁶ Ambas enzimas son cruciales para una mineralización adecuada. La primera aumenta la degradación de pirofosfato, un inhibidor de la precipitación calcio-fosfato, y la última acelera la disponibilidad de fosfato en el interior de la matriz, actuando en la fosfocolina y en la fosfoetanolamina. La mineralización inicial del cartílago calcificado y del hueso reticular se produce probablemente mediante las vesículas de la matriz.²⁶ Los osteoblastos y los condrocitos liberan estos corpúsculos unidos a la membrana que contienen fosfatasa alcalina y pueden formar un nido para la cristalización en presencia del fosfato adecuado. Por el contrario, en el hueso laminar las fibras de colágeno están muy comprimidas y se ven pocas vesículas de matriz. La mineralización no sucede de inmediato tras el depósito de colágeno y hay una capa de 10 a 100 μm de osteoide sin mineralizar entre el frente de mineralización y el osteoblasto. Para la mineralización pueden ser necesarios cambios en la compresión de las fibrillas y en la composición de las proteínas no colágenas. Un grupo de proteínas denominadas SIBLING (glucoproteína ligada a N, ligando de unión a integrina, pequeña) sintetizadas en los osteocitos (p. ej., osteopontina, proteína de la matriz de dentina 1 [DMP1], sialoproteína ósea y fosfoglicoproteína extracelular de la matriz [MEPE]), tiene un papel esencial en el depósito de calcio en la matriz ósea. Las SIBLING combinadas con varias endopeptidasas, como el homólogo de endopeptidasa, regulador del fosfato ligado al cromosoma X (PHEX), modulan el metabolismo del fosfato mediante la regulación de la síntesis de FGF23, pero influyen también en la osteoclastogénesis y en el metabolismo energético.^{27,28} La mineralización de las fibrillas de colágeno empieza en las zonas huecas de las fibrillas de calcio, donde hay más espacio para que se acumulen los iones inorgánicos (v. fig. 30.3). Para la mineralización se necesita calcio, fosfato y fosfatasa alcalina. Este proceso empeora en circunstancias como carencia de vitamina D, consumo muy bajo de calcio, hipofosfatemia,



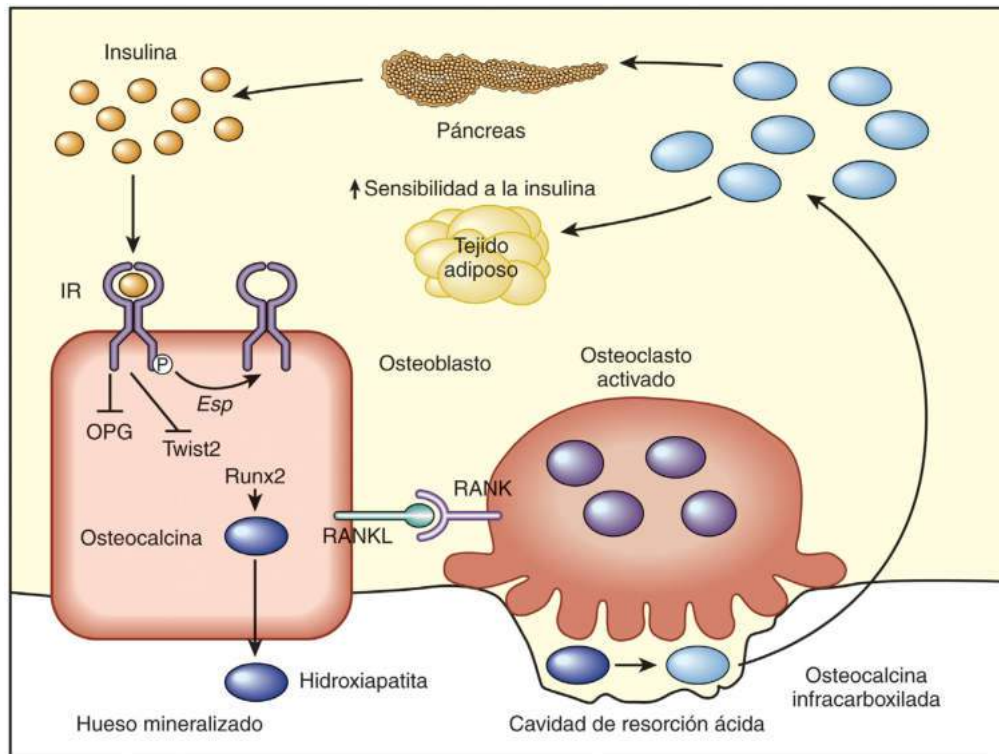
• **Figura 30.4** Diagrama esquemático de las diferentes modificaciones postraduccionales y ensamblado del colágeno de tipo I en fibrillas. (Modificado de Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genet.* 2004;20:33–43 y Viguier-Carrin S, Garnerio P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int.* 2006;17:319–336, con autorización.)

mutación en el gen que codifica la fosfatasa alcalina y, sobre todo, por el pirofosfato inhibidor de la mineralización.²⁹ El signo característico de la inframineralización en una biopsia ósea es el aumento del osteoide (es decir, colágeno recién sintetizado sin mineralizar en la superficie ósea), y la inframineralización más llamativa se produce en el síndrome de hipofosfatasa por ausencia de fosfatasa alcalina inespecífica total. Un estudio reciente con fosfatasa alcalina recombinante ha obtenido resultados alentadores al conseguir una mineralización completa del esqueleto y una mejora de la calidad de vida de los pacientes con hipofosfatasa.³⁰

Degradación de colágeno por osteoblastos y osteocitos

Durante el proceso de remodelación ósea, un grupo de proteasas denominadas *colagenasas* escinden y degradan el colágeno. Son metalo-

proteinasas de la matriz (MMP) que pueden iniciar la escisión de las fibrillas de colágeno con un pH neutro y son esenciales en el proceso de degradación del colágeno, descomposición de la matriz y remodelación ósea. Se han identificado tres colagenasas en el hueso: colagenasa 1 (MMP1), 2 (MMP8) y 3 (MMP13).³¹ Los osteoblastos humanos expresan los genes de la colagenasa 1 y 3 (*MMP1* y *MMP3*). Los osteoblastos en reposo secretan pequeñas cantidades de colagenasa, y los cambios en la síntesis de colagenasa se correlacionan con cambios en la resorción ósea. La colagenasa tiene una función crucial en la remodelación ósea. Los ratones con deleciones del gen de colagenasa 3 o mutaciones en el gen del colágeno de tipo I $\alpha 1$ ³² tienen resistencia a la escisión por la colagenasa 3 y no se produce resorción ósea después de la exposición a la hormona paratiroidea (PTH).³³ La síntesis de colagenasa por los osteoblastos está regulada por hormonas y citocinas



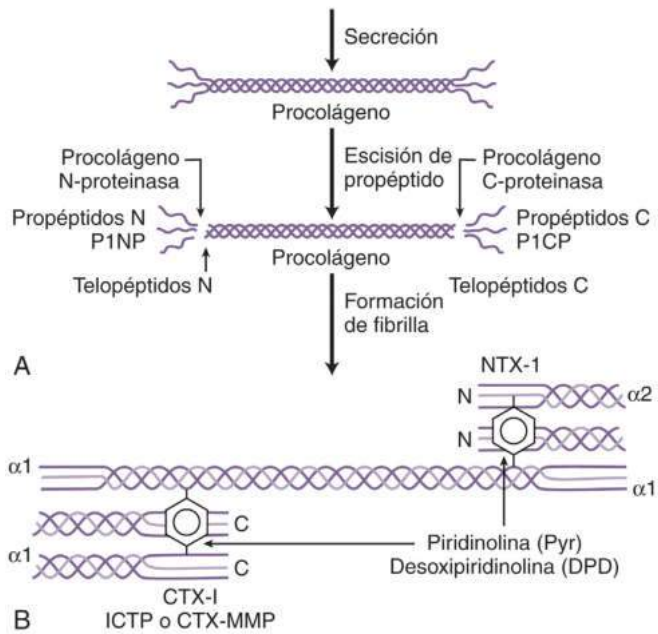
• **Figura 30.5** Regulación de la energía y recambio óseo por el eje insulina/osteocalcina. Un bucle de regulación anterógrada indirecta vincula el recambio óseo con la regulación de energía como propusieron Ferron et al.²² y Fulzele et al.²¹ La insulina activa la remodelación ósea (es decir, aumenta la formación ósea por los osteoblastos y la resorción por los osteoclastos), que a su vez libera osteocalcina no carboxilada de la matriz ósea a la circulación. Esto aumenta la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina de los adipocitos. Una fosfatasa de tirosina, OST-PTP, codificada por el gen *Esp*, se une al receptor de insulina (IR) y reduce su activación mediante desfosforilación. El factor de transcripción Twist2 es un inhibidor anterógrado crucial de la diferenciación osteoblástica. La osteoprotegerina (OPG) es un inhibidor específico de osteoblasto del ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL) que actúa como receptor señuelo para bloquear la resorción ósea. La hidroxipatita es el componente mineral del hueso. (Tomado de Rosen CJ, Motyl KJ. No bones about it: insulin modulates skeletal remodeling. *Cell*. 2010;142[2]:198-200.)

en el microambiente óseo que actúan mediante mecanismos transcripcionales y postrcripcionales.³⁴ Conviene señalar que la escisión por colagenasa es un fenómeno obligatorio y temprano, pero que la mayor parte de la degradación del colágeno durante la remodelación la realizan los osteoclastos que secretan protones y enzimas (p. ej., catepsina K) que solubilizan el mineral y degradan la matriz. La escisión de fragmentos de colágeno provoca su excreción urinaria, que puede determinarse con análisis sensibles para fragmentos N-terminales o C-terminales (v. más adelante).

Datos recientes indican la participación de los osteocitos en algunos pasos de la remodelación. Los osteocitos son osteoblastos que han alcanzado su diferenciación final y se alojan en el interior de la matriz ósea pero que tienen receptores para la PTH y actividad metabólica. Estas células se organizan en una unidad funcional denominada *osteona*, que contiene una red compleja de ramificaciones que comunica con la superficie ósea y participa probablemente en la detección mecánica. Los osteocitos contienen abundante ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL), que aumenta la diferenciación de los osteoclastos, sobre todo durante períodos de aumento de la demanda de calcio, como la lactancia, o justo después de la carencia de estrógenos. Es más, los osteocitos pueden secretar enzimas que degradan directamente la matriz ósea mediante un proceso denominado *osteólisis osteocítica*, probablemente mediante elaboración de fosfatasa ácida y colagenasas. Se mantiene el debate sobre si los osteocitos secretan también fosfatasa alcalina y participan en la remodelación ósea normal.

Células de revestimiento óseo, osteoblastos y osteocitos

El hueso está formado por *osteoblastos*, células con el grado máximo de diferenciación que no presentan mitosis y tienen muchas características específicas (fig. 30.7). Los osteoblastos proceden de células mesenquimatosas en el microambiente óseo.³⁵ Algunos precursores osteógenos pueden pasar a la circulación, sobre todo durante el crecimiento o después de una lesión; proceden del tejido óseo y es dudosa su contribución a la formación ósea. Las células osteoprogenitoras, o preosteoblastos, se multiplican y diferencian en osteoblastos activos con distintas características fenotípicas.³⁶ Por ejemplo, los osteoblastos producen hueso reticular en la fase inicial de desarrollo y durante la reparación, mientras que los osteoblastos maduros producen hueso laminar. La actividad osteoblástica cambia durante la formación ósea. Algunas células son altas, están muy amontonadas y producen gran cantidad de matriz en una zona pequeña; otras son más planas y producen matriz a un ritmo más lento en una zona más amplia. No obstante, todos los osteoblastos diferenciados comparten ciertas características. Están conectados por uniones intercelulares comunicantes y contienen una red densa de retículo endoplásmico rugoso y un complejo de Golgi grande, y secretan proteínas colágenas y no colágenas de manera orientada. Algunos productos, como la osteocalcina, se sintetizan casi de manera exclusiva por los osteoblastos y los osteocitos. Una proporción amplia de la osteocalcina procedente de los osteoblastos se deposita en la matriz y después se libera durante la remodelación ósea. Por este motivo, los cambios de la concentración sérica de osteocalcina



• **Figura 30.6 A.** Durante la formación ósea, la molécula de colágeno de tipo I se sintetiza como procolágeno y después se escinden los propéptidos aminoterminal (N) y carboxiterninal (C) (P1NP y P1CP, respectivamente). La parte central de la molécula, la hélice triple de colágeno, se incorpora a la matriz ósea. **B.** Durante la resorción ósea se forman diferentes productos de la degradación del colágeno de tipo I: moléculas entrecruzadas [Pyr], desoxipiridinolina [DPD], telopéptidos entrecruzados C-terminal y N-terminal generados por la catepsina K [CTX-I y NTX-I], respectivamente) y telopéptido C-terminal generado mediante metaloproteinasas [ICTP o CTX-MMP]. (Modificado a partir de Szulc P, Kaufman JM, Delmas PD. *Biochemical assessment of bone turnover and bone fragility in men. Osteoporos Int.* 2007;18:1451–1461.)

reflejan el recambio óseo más que la propia formación ósea. Como ya se ha explicado, GLU13-OCN puede ser una hormona endocrina que favorezca la secreción de insulina y aumente la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos.

Los osteoblastos maduros tienen una capacidad limitada para producir matriz, y la formación ósea se mantiene por la llegada de nuevas poblaciones celulares a la superficie ósea. El número y la función de los osteoblastos están determinados por hormonas, factores de crecimiento locales y citocinas. Algunos actúan como mitógenos celulares típicos y aumentan la población de células preosteoblásticas, y otros modifican la función de las células maduras o aumentan la formación de osteocitos.³⁷ El destino final de los osteoblastos maduros varía. Pueden morir por apoptosis, pueden integrarse en la matriz y convertirse en osteocitos, o pueden transformarse en células de revestimiento planas, que sintetizan pocas proteínas y cubren un porcentaje amplio de la superficie del hueso con una capa citoplásmica delgada (es decir, célula de revestimiento óseo) (v. fig. 30.7).

Las células de revestimiento óseo son planas y tienen aspecto fibroblástico. Estudios recientes han empezado a esclarecer el papel de estas células de revestimiento como participantes más activas en la unidad de remodelación, de manera parecida a los osteocitos en vez de como células completamente inactivas. Por ejemplo, las células de revestimiento óseo expresan *osterix* (Sp7), un factor de transcripción importante para la diferenciación del osteoblasto. Además, estas células se comunican mediante canaliculos pequeños con osteocitos integrados en la matriz y expresan marcadores de diferenciación parecidos. En respuesta a la PTH, que estimula la remodelación ósea, las células de revestimiento óseo se diferencian en osteoblastos y forman una reserva celular necesaria durante la aceleración del recambio en el interior de la

unidad de remodelación.³⁸ Las células del revestimiento óseo expresan también genes característicos de células madre, lo que podría indicar que la diferenciación de los osteoblastos puede retroceder o que estas células constituyen otro reservorio de progenitores óseos o incluso de tejido adiposo (v. más adelante).

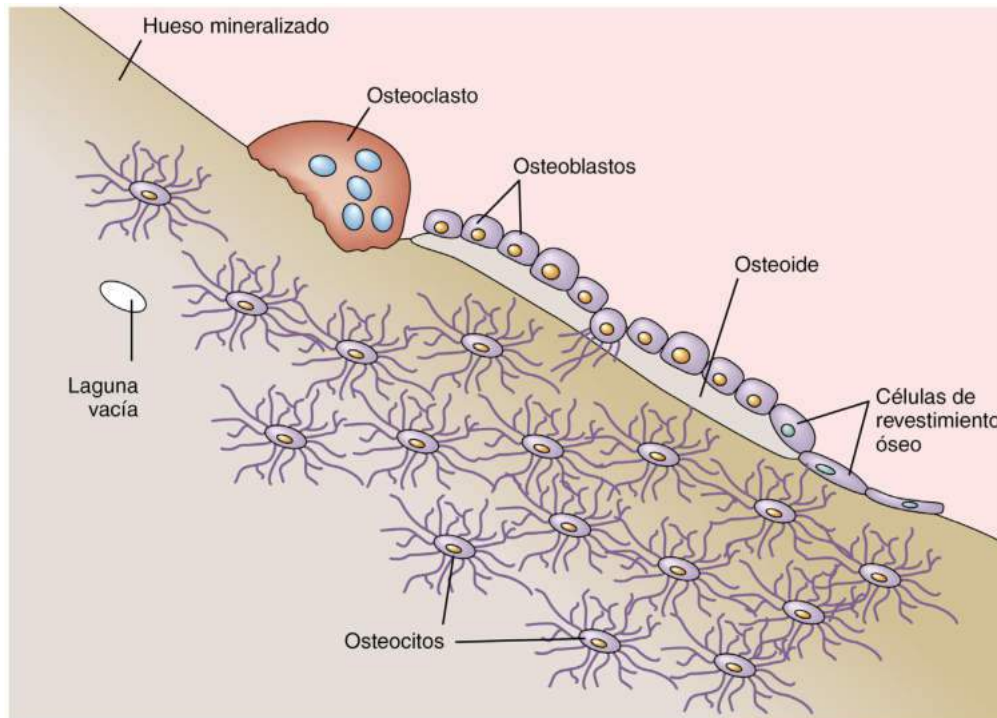
El estroma de la médula ósea contiene células pluripotentes que pueden diferenciarse en diversas células de la línea mesenquimatosas, como osteoblastos, condrocitos y adipocitos³⁵ (fig. 30.8). El fenotipo celular definitivo depende de factores presentes en el microambiente celular, grado de hipoxia, características bioquímicas y metabólicas de estas células, y sus efectos en las señales intracelulares y en la expresión génica. Los tipos y los números de los factores de transcripción son proteínas nucleares que se unen al ADN para regular la transcripción génica. Algunos pueden determinar el destino de las células indiferenciadas, pero el proceso es complejo y comprende determinantes metabólicos como una maquinaria mitocondrial y glucolítica suficiente.³⁹

El CCAAT/proteínas de unión al amplificador β y δ y el receptor γ activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR γ) desempeñan un papel fundamental en la diferenciación de las células en adipocitos, mientras que el factor de transcripción relacionado con runt 2 (RUNX2) tiene un papel importante en la diferenciación de las células en osteoblastos.^{40,41} La alteración dirigida del gen *RUNX2* provoca una maduración desorganizada de los condrocitos y una ausencia completa de formación ósea por detención del desarrollo osteoblástico.⁴²

El *osterix* (Sp7) es otro factor de transcripción necesario para la formación ósea endocondral e intramembranosa. Está regulado por RUNX2 y se cree que es la fase siguiente de la diferenciación osteoblástica. Los ratones con anulación de *Sp7* no consiguen un esqueleto mineralizado debido a una detención en las últimas fases de diferenciación osteoblástica. Las interacciones entre factores nucleares son pasos comunes en la regulación de la transcripción y de la diferenciación.⁴³ El *osterix* se asocia y colabora con el factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT), un factor de transcripción que regula la osteoblastogénesis y la osteoclastogénesis.⁴⁴ Los CCAAT/proteínas de unión pueden interactuar con RUNX2 y con la familia de proteínas del factor de transcripción activador (ATF)/proteína de unión al elemento de respuesta de monofosfato de adenosina cíclico. El ATF4 tiene un papel importante en la función osteoblástica, y su actividad está regulada por una proteína de unión a la región de conexión a la matriz nuclear, SATB2, que interactúa con ATF4 y RUNX2 para regular la diferenciación osteoblástica.⁴⁵

La conversión de osteoblastos en osteocitos implica un cambio de actividad metabólica y la creación de una red amplia de expansiones pseudodendríticas que comunican con las de los osteocitos adyacentes y de las células de la superficie ósea (fig. 30.9). Tanto los osteoblastos como las células de revestimiento óseo contienen expansiones celulares conectadas con los osteocitos subyacentes mediante canaliculos pequeños. Al finalizar la mineralización con el osteocito rodeado de hueso mineralizado, estas expansiones conservan las conexiones entre osteocitos y permiten al menos dos características cruciales para la unidad multicelular. La primera es que el sincitio ampliado con su red canalicular extensa que permite la difusión rápida de moléculas pequeñas desde el espacio medular óseo, además de uniones célula a célula que permiten el transporte del citoplasma de un osteocito directamente al de otro, es importante para mantener la viabilidad de los osteocitos. La segunda es que permite un intercambio constante de información en forma de factores secretados entre la superficie endocortical y la matriz para regular la remodelación y la posible atracción de precursores como las células de revestimiento óseo (fig. 30.10; v. fig. 30.9).

Al principio, los osteocitos pueden seguir sintetizando colágeno y participan en la mineralización. Más adelante, la función principal del sincitio osteocito-osteoblasto puede ser detectar las fuerzas mecánicas.⁴⁶ Los osteocitos detectan probablemente la deformación ósea y



• **Figura 30.7** Microestructura de una superficie ósea trabecular de remodelación activa. El osteoclasto inicia el ciclo de remodelación mediante resorción de una zona de matriz ósea, seguido de inmediato por la diferenciación osteoblástica y producción de osteoide (matriz ósea sin mineralizar) para sustituir el hueso resorbido. Durante este proceso, una pequeña proporción de los osteoblastos se diferencian más para convertirse en osteocitos, encerrándose a sí mismos en el interior de la matriz ósea en fase de mineralización y uniéndose a la red de osteocitos. Las superficies óseas maduras contienen células de revestimiento óseo cuyo origen y función siguen siendo dudosos. (Tomado de DiGirolamo DJ, Clemens TL, Kousteni S. The skeleton as an endocrine organ. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8[11]:674–683.)

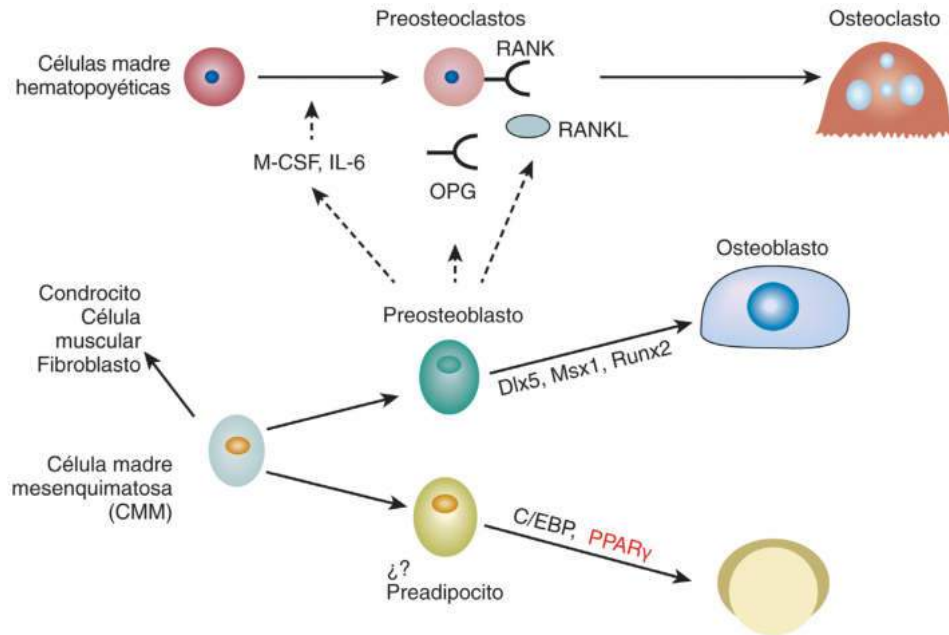
los desplazamientos de líquido, y envían señales para la remodelación adaptativa del tamaño y la forma del hueso.⁴⁶ Se ha planteado la hipótesis de que las deformaciones pequeñas producen sobrecarga por cizallamiento de líquido en los canales entre los osteocitos. Este efecto puede producir señalización intracelular mediante cambios en los canales iónicos o en la producción de moléculas con actividad biológica. Las regiones con daño óseo microscópico contienen osteocitos apoptóticos que pueden emitir señales para el inicio de la remodelación ósea por los osteoclastos y la consiguiente retirada del hueso dañado.²³

Las células de la línea osteoblástica son importantes para formar hueso y para iniciar la resorción ósea. Tanto los osteoblastos maduros como los osteocitos pueden tener un papel activador de la resorción. La mayor parte de los factores hormonales que estimulan la resorción ósea actúan en células de la línea osteoblástica. Estimulan la síntesis y probablemente la liberación de RANKL y de factor estimulador de colonias 1 (CSF1), fundamentales para la osteoclastogénesis.^{46,47} Los osteoblastos producen también otros factores que regulan la resorción ósea, como citocinas, prostaglandinas y factores de crecimiento locales. En cultivos celulares parece necesario el contacto entre células osteoblásticas y células hematopoyéticas para la formación de osteoclastos (fig. 30.11). Los osteoblastos, como se ha explicado, pueden intervenir también en el inicio de la resorción ósea mediante liberación de colagenasas, otras metaloproteinasas y el activador del plasminógeno. Estas enzimas pueden eliminar las proteínas de la superficie del hueso, que impiden el acceso de los osteoclastos a la matriz mineralizada. Los osteoblastos influyen también en el desarrollo y el mantenimiento de la médula ósea mediante la producción de factores de crecimiento, citocinas y

quimioquinas que regulan el crecimiento y el desarrollo de células hematopoyéticas.

Diferenciación y función del osteoclasto

Los osteoclastos provienen de progenitores hematopoyéticos y son de origen mieloide. Las células madre hematopoyéticas dirigidas por citocinas y probablemente por interacciones célula a célula expresan factores de transcripción que definen su compromiso en la línea osteoclástica (fig. 30.12). El CSF1 (CSF de macrófagos [M-CSF]) es la principal citocina reguladora de la multiplicación y el desarrollo en la médula ósea de células progenitoras con capacidad de diferenciación en osteoclastos. La expresión del factor de transcripción SPI1 (denominado antes *PU.1*) es necesaria también para el desarrollo de la célula precursora osteoclástica.⁴⁸ En la médula ósea, la célula precursora osteoclástica es multipotente y puede diferenciarse en monocitos-macrófagos, células dendríticas o preosteoclastos.⁴⁹ Estos últimos se fusionan para formar osteoclastos multinucleados muy diferenciados que resorben hueso. Los osteoclastos presentan también otras características destacables, como su elevado número de mitocondrias, la capacidad para realizar sus actividades en presencia o ausencia de oxígeno y su susceptibilidad a la apoptosis.⁵⁰ El avance a través de la vía osteoclástica está influido por varias hormonas locales y generales como la 1,25-hidroxivitamina D (1,25[OH]₂D₃), prostaglandinas y las citocinas interleucina 1 (IL-1), IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF). Los OsteoMac son macrófagos en la unidad de remodelación ósea y pueden ser importantes para la formación de una cavidad sobre la unidad de remodelación ósea, para eliminar proteínas degradadas y para la presentación de un antígeno. Además, los macrófagos residentes



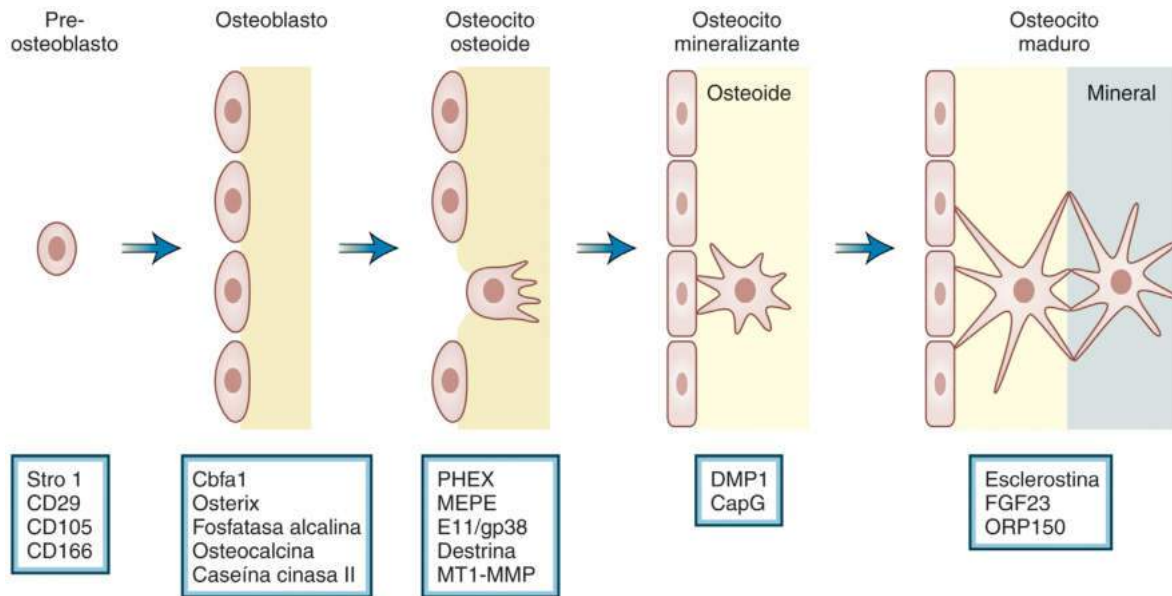
• **Figura 30.8** Para que una célula madre mesenquimatosas se convierta en osteoblasto es necesaria la activación de varios factores clave como el factor Runx2, la BMP2, el TGF- β y el factor de transcripción Sp7 (osterix), aunque no se ha esclarecido del todo la secuencia completa de sucesos en esta cascada. Por el contrario, para conseguir la diferenciación completa en adipocito, hay dos grupos de factores críticos presentes en las células madres mesenquimatosas que deben activarse: C/EBP α , β y δ , y PPAR α , γ 2 y δ . La activación del PPAR γ 2 por ligandos endógenos (p. ej., prostaglandina J₂, ácidos grasos de cadena larga y oxidados) o exógenos (rosiglitazona) cambia drásticamente la asignación de células madre mesenquimatosas hacia la vía adipocítica y lejos de la línea de osteoblasto. *In vitro*, este cambio se define como asignación *bien/o*: *bien* la célula se convierte en célula grasa o se convierte en célula ósea, pero no ambos. Los adipocitos pueden liberar citocinas inflamatorias y las células grasas producen también hormonas circulantes como leptina, adipina, adiponectina y resistina. Las *flechas continuas* indican redes de regulación confirmadas y las *flechas discontinuas* representan posibles vías reguladoras. C/EBP, CCAAT/proteínas de unión potenciadoras; Dlx5, *homeobox* menos distal 5; IL, interleucina; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; Msx1, homólogo *homeobox* MSH 1; OPG, osteoprotegerina (superfamilia de ligando del factor de necrosis tumoral, miembro 11); PPAR, receptor activado por el proliferador de peroxisoma; RANK, receptor del activador del factor de transcripción nuclear κ B (superfamilia de ligando del factor de necrosis tumoral, miembro 11a); RANKL, ligando del RANK (superfamilia de ligando del factor de necrosis tumoral, miembro 11); Runx2, factor de transcripción relacionado con runt 2; TGF- β , factor de crecimiento transformante β . (Tomado de Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2[1]:35-43.)

del hueso, u OsteoMac, pueden intervenir en la eliminación de los osteoblastos «viejos».

Se ha descubierto la naturaleza de los productos celulares de la línea osteoblástica, que regulan directamente la formación y la función de los osteoclastos.⁴⁷ El estimulador principal de la formación de osteoclastos es el RANKL, un miembro de la superfamilia de proteínas TNE. Esta proteína se identificó originalmente como producto de los linfocitos T activados, pero también es un estimulador fundamental de la osteoclastogénesis sintetizado por células mesenquimatosas, preosteoblastos, osteocitos y condrocitos hipertróficos. Prácticamente todos los compuestos que aumentan la formación de osteoclastos, como PTH, 1,25(OH)₂D₃, prostaglandinas y numerosas citocinas, estimulan la producción de RANKL en las células de la línea osteoblástica. Los ratones con carencia de RANKL no forman osteoclastos y tienen osteopetrosis. Por el contrario, la inyección de RANKL en los ratones estimula la formación de osteoclastos y la resorción ósea pero puede estar asociada a un aumento de la adiposidad en la médula ósea. El RANKL se produce como proteína de la membrana; en linfocitos T activados, el RANKL se escinde de la membrana celular y se libera como factor soluble.⁵¹ No está claro si en las células de la línea osteoblástica ocurre lo mismo, pero hay algunos indicios de que en las células neoplásicas que metastatizan en el hueso se produce escisión y liberación de RANKL soluble.

La OPG es un inhibidor natural de la osteoclastogénesis; es un receptor soluble de RANKL que se une a su ligando e impide la interacción de RANKL con su receptor análogo, RANK. La OPG se produce de manera generalizada. En cultivos de médula ósea, varios estimuladores de la resorción, como PTH, 1,25(OH)₂D₃ y prostaglandina E₂ (PGE₂), inhiben la producción de OPG. Para estos factores, existe una relación recíproca entre estimulación RANKL e inhibición OPG que activa la osteoclastogénesis y aumenta la resorción. Los ratones con carencia de OPG tienen osteoporosis, mientras que los ratones con sobreexpresión de OPG tienen una masa ósea alta. Estos hallazgos, combinados con los observados en ratones con carencia de RANKL y en ratones a los que se inyecta RANKL, demuestran que la resorción ósea por osteoclastos está regulada de manera estricta por las acciones combinadas de RANKL y OPG.

El receptor activo de RANKL es RANK, un miembro de la superfamilia del receptor TNF. Los osteoclastos y sus células precursoras inmediatas expresan RANK, y esta expresión está causada por M-CSF.⁵² La unión de RANKL a RANK activa una serie de vías intracelulares que activan el NF- κ B y la proteína cinasa activada por mitógenos, así como el NFAT y la familia de proteína activadora 1 (AP1) de factores de transcripción. Los factores asociados al receptor TNF (TRAF), y en particular el TRAF6, son ligasas ubiquitina E3 que se unen a RANK



• **Figura 30.9** Expresión de marcadores durante el paso de osteoblasto a osteocito. El osteocito puede ser el descendiente del osteoblasto productor de matriz, que desciende de la célula madre mesenquimatoso, de la que se sabe que expresa marcadores como Stro1, CD29, CD105 y CD166. Los osteoblastos productores de matriz expresan Cbfa1 y osterix, necesarios para la diferenciación osteoblástica, seguidos de fosfatasa alcalina y colágeno, necesarios para la producción de osteoide. El osteoblasto maduro produce la osteocalcina y el osteocito mantiene su expresión. Por algún mecanismo desconocido, algunas células empiezan a integrarse en el osteoide y comienzan a emitir prolongaciones dendríticas, lo que mantiene las conexiones con las células que ya están integradas y con células sobre la superficie ósea. Algunas moléculas como E11/gp38 y MT1-MMP intervienen en la formación de dendritas/canaliculos, mientras que otras moléculas como la destrina y CapG regulan el citoesqueleto. El homólogo de endopeptidasa regulador de fosfato ligado al cromosoma X (PHEX), la fosfoglicoproteína de la matriz extracelular (MEPE) y la proteína de la matriz de dentina 1 (DMP1) regulan la biomineralización y el metabolismo mineral, y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) regula la excreción renal de fosfato. El FGF23 es alto no solo en los osteocitos de animales hipofosfatémicos sino también en los de ratas sanas. La esclerostina es un marcador del osteocito maduro y un regulador negativo de la formación ósea. ORP150 puede conservar la viabilidad de esta célula en un medio hipóxico. (Reproducido a partir de Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26[2]:229-238.)

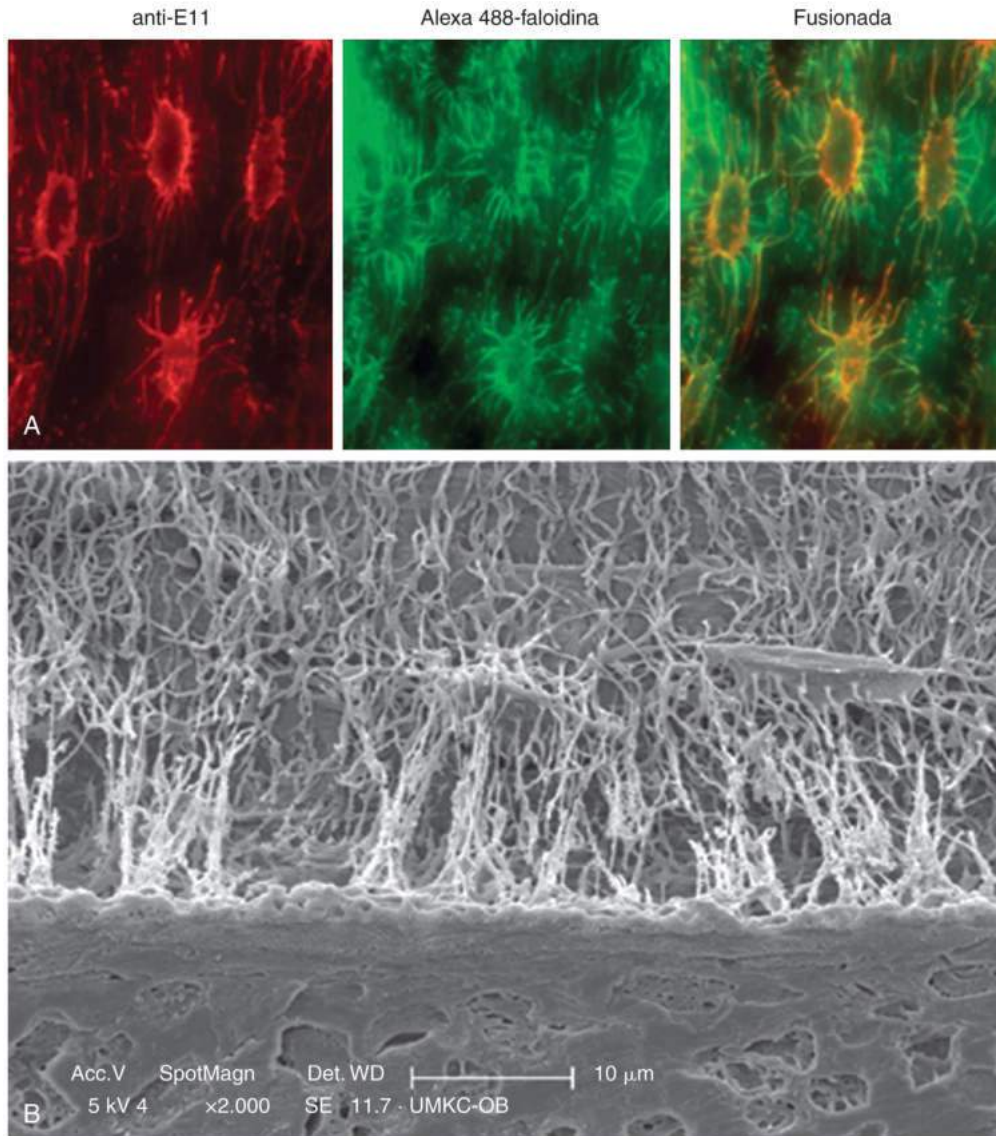
en el interior de la célula y participan en las respuestas RANK. Los ratones con carencia de TRAF6, igual que los ratones con carencia de RANK, presentan osteopetrosis. Además de sus efectos óseos, el sistema RANK/RANKL interviene en la función linfocítica, en las funciones cutáneas de barrera, y en el desarrollo de las mamas y de los ganglios linfáticos. Los osteoclastos maduros expresan RANK, y el tratamiento de estas células con RANK inhibe la apoptosis y estimula la actividad resorptiva.⁵³

Además del RANKL, el M-CSF es fundamental para la formación de los osteoclastos. Los ratones con carencia de M-CSF tienen osteopetrosis y pocos osteoclastos.⁵⁴ En cultivos de células precursoras osteoclasticas aisladas, es necesaria la presencia de M-CSF y de RANK para formar osteoclastos maduros. El M-CSF aumenta la producción de RANK en precursores osteoclasticos e inhibe la apoptosis de precursores osteoclasticos y de osteoclastos maduros. El receptor para M-CSF, receptor CSF1 (CSF1R; anteriormente C-FMS), está presente en precursores osteoclasticos y en osteoclastos maduros.⁵² La unión de CSF1R a M-CSF pone en marcha la actividad tirosina cinasa en el receptor, que inicia una serie de fenómenos anterógrados intracelulares.

Para el desarrollo de los osteoclastos es necesaria una serie de moléculas coactivadoras. Estas moléculas son miembros de la familia del motivo de activación del inmunorreceptor citoplásmico basado en tirosina (ITAM), como la subunidad γ del receptor Fc (FcR γ) y la proteína de activación DNAX 12 (DAP12). Las proteínas ITAM interactúan con las proteínas del receptor en la membrana celular

de las células precursoras osteoclasticas. La búsqueda de receptores asociados a estos adaptadores ITAM en células mieloides ha identificado al menos dos candidatos que se asocian al receptor FcR γ (receptor asociado al osteoclasto [OSCAR] y receptor pseudoinmuno-globulínico pareado) y dos que lo hacen con DAP12 (el receptor activador expresado por células mieloides 2 [TREM2] y la proteína reguladora de señal β 1 [SIRPB1]). Los ratones con carencia de FcR γ y de DAP12 tienen osteopetrosis y formación deficiente de osteoclastos a pesar de su capacidad para expresar RANKL, RANK, M-CSF y CSF1R.^{44,55} Esta vía de señalización responde a ligandos que todavía no se han determinado genéticamente; junto con RANK, estimula la acumulación intracelular de calcio, necesaria para la desfosforilación del NFAT; esto permite el transporte del NFAT al núcleo, donde actúa como factor de transcripción.

La formación de células multinucleadas pseudoosteoclasticas *in vitro* requiere la presencia de precursores hematopoyéticos y células de la línea mesenquimatoso/osteoblasto en el interior del nicho.⁵⁶ *In vivo* y en cultivos con hueso desvitalizado, los preosteoclastos mononucleares se adhieren a la superficie ósea y forman osteoclastos multinucleados mediante fusión.⁵⁷ La acumulación de núcleos adicionales en los osteoclastos mediante fusión continúa probablemente mientras la célula realiza una resorción activa. El ciclo vital del osteoclasto es corto. Al quedar inactivos, los osteoclastos mueren por apoptosis. Las hormonas que aumentan la resorción ósea pueden retrasar la apoptosis, y los inhibidores de la resorción la aceleran, probablemente. No se conocen por completo los mecanismos que limitan la extensión de la resorción



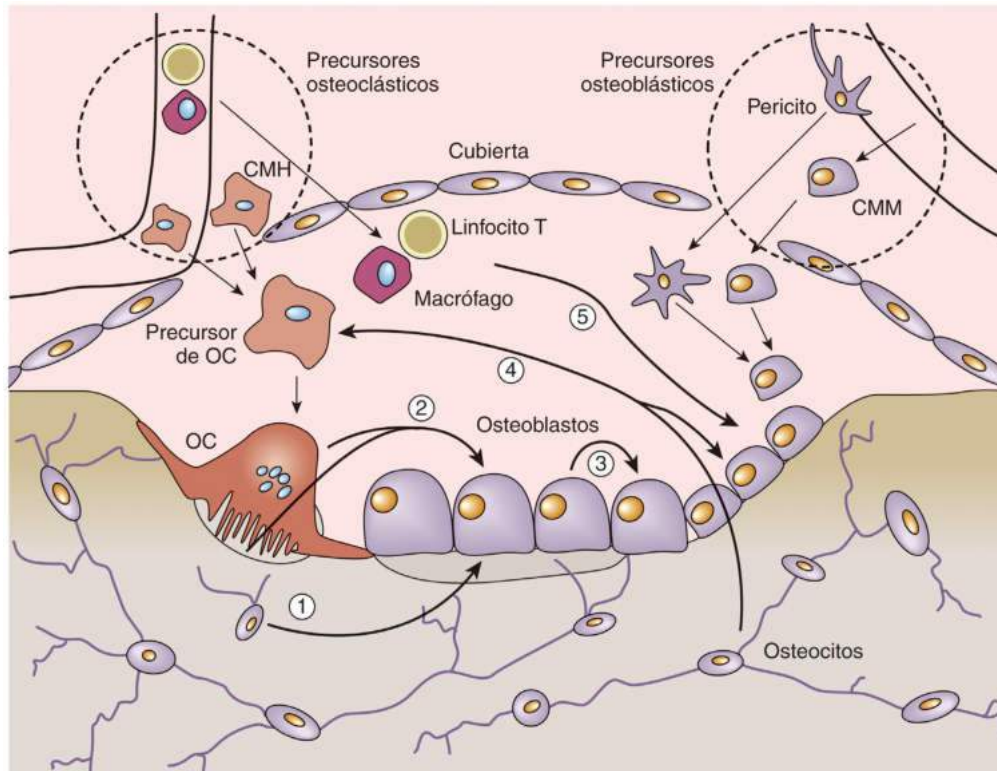
• **Figura 30.10** **A.** Visualización de los osteocitos iniciales en fase de integración. Mediante inmunotinción anti-E11 y visualización del citoesqueleto de actina mediante tinción Alexa 488 para faloidina, pueden verse el osteocito en fase de integración y el osteocito inicial en un cráneo murino de 12 días. La imagen fusionada muestra que la mayoría de E11 está sobre la superficie celular y a lo largo de las expansiones dendríticas. Además, si se mira de cerca, las dendritas que acaban en la superficie celular tienen un extremo bulboso de función desconocida. Esta estructura debe contactar con las células en la superficie ósea. **B.** Muestra murina incrustada en resina tratada con ácido en la que se observa una laguna osteocítica que emite canaliculos a la superficie ósea. Obsérvense las superficies rugosas de los canaliculos hacia la superficie ósea y la superficie lisa de los canaliculos alejados de la superficie ósea, lo que indica una diferencia entre canaliculos formados y en formación. Ambas series de imágenes demuestran la complejidad de esta red y el contacto de los osteocitos con la superficie ósea. (**A**, proporcionado por la Dra. Sarah Dallas, University of Missouri at Kansas City, MO; **B**, tomado de Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26[2]:229–238.)

osteoclástica, pero pueden estar implicados la inhibición por iones calcio, que se acumulan bajo la superficie de resorción osteoclástica, o factores inhibidores locales, como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), liberados y activados durante la resorción.

El osteoclasto maduro es una célula singular y muy especializada (fig. 30.13). Habitualmente contiene de 10 a 20 núcleos, pero en la enfermedad de Paget y en los tumores de células gigantes del hueso hay osteoclastos gigantes hasta con 100 núcleos. El gran tamaño de los osteoclastos es crucial probablemente para su función resorptiva. La prueba más convincente procede de estudios de la proteína transmembrana específica de célula dendrítica (DC-STAMP), porque la

inhibición de esta proteína o su carencia total en ratones se asocia a la generación de osteoclastos mononucleares con actividad resorptiva deficiente.⁵⁸

La propiedad resorptiva ósea de los osteoclastos depende de su capacidad para aislar una región de la superficie ósea respecto al líquido extracelular y producir un entorno local capaz de disolver el mineral óseo y degradar la matriz. El osteoclasto debe polarizarse y producir una membrana basolateral opuesta al espacio de resorción, que facilita la excreción de los productos de resorción (v. fig. 30.13). El aparato resorptivo tiene una zona de borde ondulado central, que secreta hidrogeniones y enzimas proteolíticas, rodeada por una zona clara



• **Figura 30.11** Vías de comunicación intercelulares en el interior de la unidad multicelular básica que comprenden todos los pasos del proceso de remodelación ósea. 1, señales estimuladoras e inhibitoras de los osteocitos a los osteoblastos (p. ej., oncostatina M [OSM], péptido relacionado con la hormona paratiroidea y esclerostina). 2, señales estimuladoras e inhibitoras de los osteoclastos a los osteoblastos (p. ej., factor de crecimiento transformante β derivado de la matriz y factor de crecimiento similar a la insulina 1, CT-1 secretada, Sema4D y S1P). 3, señalización en la línea osteoblástica (p. ej., efrina B2 y EphB4, Sema3a, péptido relacionado con la hormona paratiroidea, OSM). 4, señales estimuladoras e inhibitoras entre las líneas osteoblástica y osteoclastica (p. ej., ligando del receptor del activador del factor nuclear κ B, Sema3B, Wnt5a y osteoprotegerina). 5, señales de las células de la médula ósea a los osteoblastos (p. ej., OSM derivada de macrófago, interleucinas derivadas de linfocitos T y ligando del receptor del activador del factor nuclear κ B). CMH, célula madre hematopoyética; CMM; célula madre mesenquimatosa; OC, osteoclasto. (Tomado de Sims NA, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep.* 2014;3:481.)

o de sellado en una estructura denominada *podosoma*. El podosoma contiene actina filamentosa unida a la integrina $\alpha_v\beta_3$, y ancla la célula a la superficie ósea. El osteoclasto se adhiere al hueso mediante la interacción de integrinas en el podosoma con proteínas no colágenas como la vitronectina y la osteopontina en la matriz.

La acidificación del espacio de resorción junto con la membrana de borde ondulado requiere que los osteoclastos tengan una bomba protonica vacuolar (H^+ -ATPasa [adenosina trifosfatasa]) y un canal de cloro con carga acoplada a la secreción H^+ a través de la membrana ondulada para conservar la neutralidad electrónica.^{59,60} Estas bombas H^+ -ATPasa osteoclasticas se parecen a las bombas protonicas vacuolares que acidifican los orgánulos intracelulares, pero en los osteoclastos se exteriorizan para aumentar la concentración extracelular de hidrogeniones en el espacio de resorción (v. fig. 30.13). Los hidrogeniones se disocian del ácido carbónico, sintetizado por la anhidrasa carbónica II; el bicarbonato generado mediante esta disociación se elimina de la célula mediante intercambio cloro-bicarbonato en la membrana basolateral del osteoclasto. Las bombas iónicas pueden transportar el calcio disuelto desde la superficie ósea hasta el líquido extracelular a través de la célula.

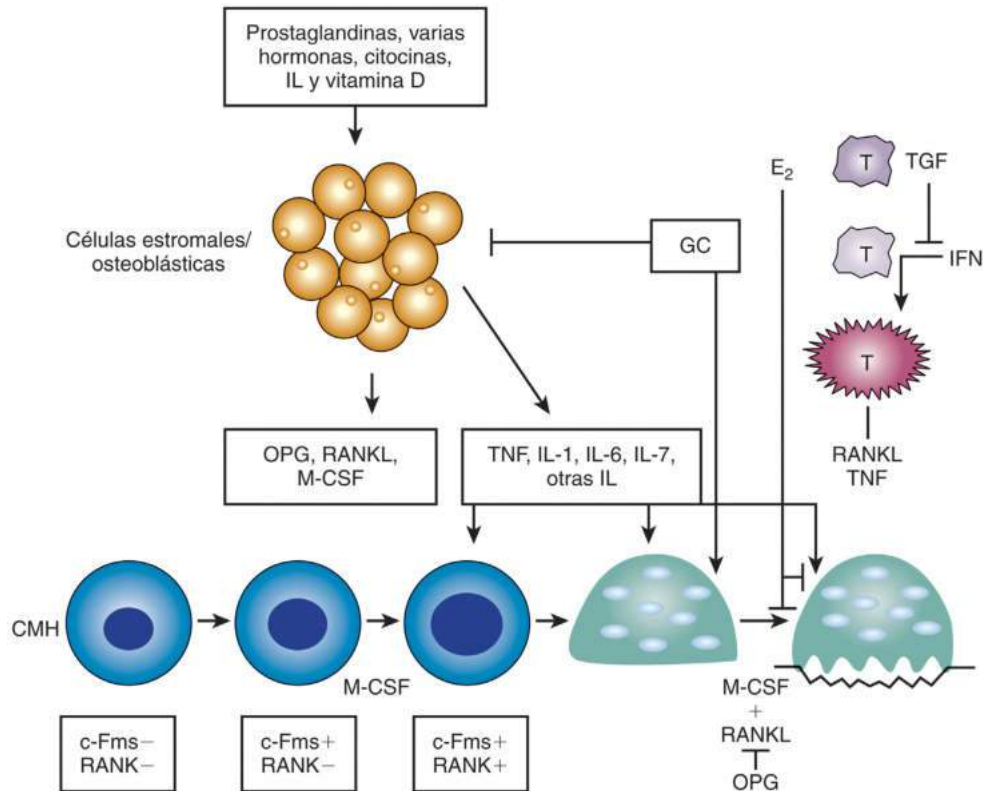
Sin embargo, el calcio puede llegar también al líquido extracelular directamente si la zona de sellado está alterada. Las enzimas proteolíticas producidas por el osteoclasto son enzimas lisosómicas y metaloproteina-

sas.⁶¹ Las proteasas lisosómicas pueden degradar el colágeno con el pH bajo presente en la zona límite ondulada. La más importante de estas proteasas es la catepsina K, probablemente.⁶² También se han detectado metaloproteinasas en la zona de resorción, activas con un pH neutro.⁶³ Los productos de la resorción se transportan a través de la membrana límite ondulada y se excretan a través de la membrana basolateral del osteoclasto mediante un proceso denominado *transcitosis*.⁶⁴ En el hueso trabecular, los osteoclastos resorben característicamente hasta una profundidad escasa y después se desplazan lateralmente para producir zonas de resorción irregulares en forma de lámina denominadas *lagunas de Howship*. En la remodelación cortical, el trayecto de la resorción dirigida es más largo, debido probablemente a la renovación de osteoclastos por las células hematopoyéticas que llegan a esta zona a través del conducto de Havers.

Remodelación ósea y su regulación

Perspectiva general de la remodelación

La masa ósea adulta está determinada por dos procesos: la adquisición de la masa ósea máxima durante la adolescencia y la pérdida ósea consiguiente después de la madurez. Los cambios de la masa ósea están causados por procesos fisiológicos y fisiopatológicos en el ciclo de



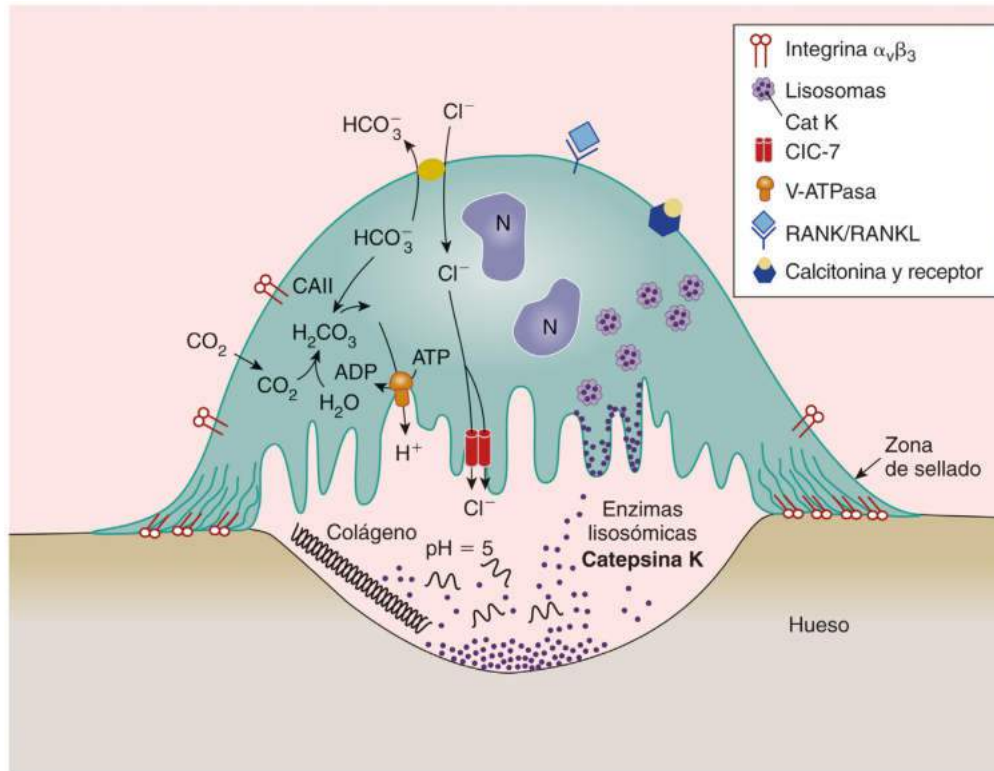
• **Figura 30.12** Papel de las citocinas, las hormonas, los glucocorticoides y las prostaglandinas en la formación del osteoclasto. Bajo la influencia de otras citocinas (datos no mostrados), las células madre hematopoyéticas (CMH) se comprometen con la línea mieloide, expresan c-Fms y receptor del activador del factor nuclear κ B (RANK), los receptores para el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el ligando RANK (RANKL), respectivamente, y se diferencian en osteoclastos. Las células mesenquimatosas de la médula ósea responden a diversos estímulos, secretando una mezcla de proteínas pro- y antiosteoclastógenas, entre las últimas principalmente osteoprotegerina (OPG). Los glucocorticoides (GC) inhiben la resorción ósea indirectamente pero probablemente también actúan en los osteoclastos y en sus precursores. El estrógeno (E_2), mediante un mecanismo complejo, inhibe la activación de los linfocitos T, disminuyendo su secreción de RANKL y de factor de necrosis tumoral α (TNF- α); los esteroides gonadales inhiben también la diferenciación y la vida media de los osteoblastos y de los osteoclastos. Un factor clave regulador de la resorción ósea es el índice RANKL/OPG. *IFN*, interferón; *IL*, interleucina; *M-CSF*, factor estimulante de colonias de macrófagos; *TGF*, factor de crecimiento transformante. (Tomado de Rosen CJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell; 2013:2–33, Copyright 2013, American Society for Bone and Mineral Research.)

remodelación ósea, y esto puede causar fragilidad ósea a largo plazo.⁶⁵ Los períodos más vulnerables en las mujeres son el crecimiento lineal acelerado en la adolescencia (10-16 años) y más adelante, habitualmente justo después de la menopausia (45-60 años). La pérdida ósea masculina es mucho más gradual pero también está determinada por la adquisición máxima y por la pérdida asociada a la edad.

El ciclo de remodelación ósea es un proceso acoplado estrictamente mediante el que se resorbe hueso al mismo ritmo que se forma hueso aproximadamente. Las UMB constituyen la unidad de remodelación del hueso y, como se explicó antes, contienen osteoclastos, osteoblastos, osteocitos y células de revestimiento óseo.⁶⁶ El nicho de la médula ósea contiene estas células y elementos hematopoyéticos, adipocitos, células reticuloendoteliales que revisten los sinusoides y células estromales mesenquimatosas (v. fig. 30.11). La activación del ciclo de remodelación tiene dos funciones en el esqueleto adulto: 1) aportar calcio de inmediato, o a largo plazo, al espacio extracelular, y 2) dotar de elasticidad y fortaleza al esqueleto. Si se desacopla el proceso de remodelación de manera que la resorción supera a la formación, se pierde hueso. Sin embargo, durante la adquisición máxima de hueso, la formación supera a la resorción, con una ganancia neta de hueso.

La remodelación es más pronunciada en el hueso trabecular (p. ej., columna vertebral, calcáneo y fémur proximal), el compartimento óseo con más actividad metabólica. Los elementos trabeculares están rodeados frecuentemente por una cubierta que engloba la UMB y contiene una red capilar que aporta nutrientes y células que pueden identificarse como OsteoMac. Aunque el hueso trabecular se remodela con más frecuencia que el hueso cortical, también es muy vulnerable a las alteraciones por factores locales o generales que pueden causar desequilibrios considerables en el recambio óseo.

El ciclo de remodelación ósea empieza por la activación de los osteoblastos en reposo sobre la superficie del hueso, y de las células de revestimiento óseo (v. fig. 30.11). Se ha debatido mucho sobre la señal inicial para la remodelación y sobre su origen (general o local). Los daños microscópicos o los cambios de fuerza detectados por el osteocito pueden iniciar la señal de remodelación, pero es probable que factores locales secretados por osteoblastos, osteoclastos o células de revestimiento puedan iniciar también el proceso. Dicha señal iniciadora va seguida de una serie de productos secretados por los osteoblastos que actúan en los osteoclastos y sus precursores. Estas señales intercelulares atraen y diferencian células multinucleadas a partir de células



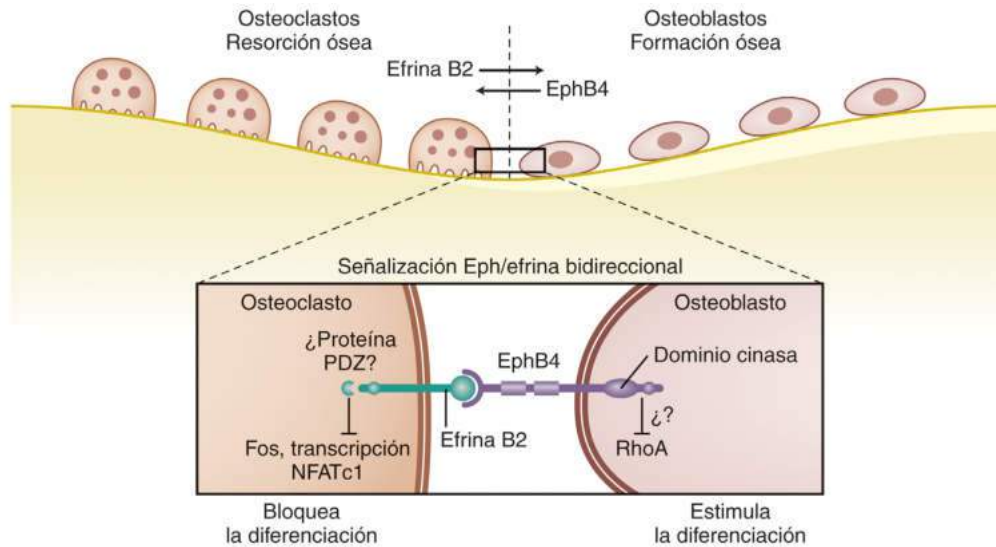
• **Figura 30.13** Representación esquemática de un osteoclasto en fase de resorción. El osteoclasto acidifica las lagunas de resorción mediante la secreción de iones H^+ y Cl^- para la desmineralización, y de cathepsina lisosómica K para la degradación del colágeno de tipo I. *ADP*, difosfato de adenosina; *ATP*, trifosfato de adenosina; *ATPasa*, adenosina trifosfatasa; *CLC-7*, canal de cloro 7; *RANK*, receptor del activador del factor nuclear κB ; *RANKL*, ligando RANK. (Tomado de Rodan SB, Duong LT. Cathepsin K—a new molecular target for osteoporosis. *IBMS Bonekey*. 2008;5:16–24.)

hematopoyéticas.⁶⁷ Después de la remodelación ósea por osteoclastos, se liberan en el microambiente componentes de la matriz como TGF- β y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), además de colágeno, osteocalcina, calcio y otras proteínas y componentes minerales. Los factores de crecimiento liberados por la remodelación contribuyen a la atracción de osteoblastos nuevos a la superficie ósea, que inician el proceso de síntesis de colágeno y de biomineralización. Además, las citocinas liberadas por los osteoclastos activados como proteína morfógena ósea (BMP) 7, Wnt 10b y esfingosina-1-fosfato pueden estimular la osteoblastogénesis en secuencia inversa.⁶⁸ Las efrinas, que actúan como ligandos y como receptores, contribuyen también a este mecanismo de señalización bidireccional⁶⁹ (fig. 30.14). En los adultos sanos puede haber hasta dos millones de zonas de remodelación activas en un momento dado, y se calcula que cada año se remodela casi un cuarto de todo el hueso trabecular. En general, la remodelación dura solo de 10 a 13 días, mientras que la formación es mucho más compleja y puede durar hasta 3 meses (v. fig. 30.2). En circunstancias ideales, al final del ciclo la cantidad de hueso resorbido es igual a la de hueso formado de nuevo.

Aunque un 80% de la masa ósea es hueso cortical, el área de la superficie de hueso cortical es solo un quinto de la de hueso esponjoso. Es más, en el hueso esponjoso y en las superficies endólicas del hueso cortical hay más células precursoras osteoclasticas. Por consiguiente, el recambio es mayor en estas superficies que en el hueso perióstico, que normalmente presenta poca remodelación. Sin embargo, en el hiperparatiroidismo puede activarse la remodelación subperióstica, y la superficie perióstica contiene preosteoblastos que pueden activarse más adelante en la vida y causar un incremento del diámetro perióstico de los huesos largos relacionado con la edad.⁷⁰ Esta expansión periós-

tica puede mantener la fortaleza ósea y compensar las pérdidas en las superficies endólicas y en el hueso esponjoso.⁷¹

Varios componentes clave del ciclo de remodelación son sensibles a alteraciones generales y locales, que pueden ocasionar cambios perjudiciales en la masa ósea. En concreto, la activación de la remodelación por los osteoblastos y la atracción de osteoclastos son los dos puntos más vulnerables del ciclo. A menudo, los cambios generales en las hormonas circulantes como la carencia de estrógeno, el exceso crónico de PTH o el hipertiroidismo sobrecargan el ciclo de remodelación de manera que no es posible mantener el acoplamiento de los dos procesos. Este desequilibrio se debe a la diferencia cronológica entre la remodelación, que generalmente tiene lugar en una UMB durante 2 semanas aproximadamente, y la formación, que puede tardar hasta 12 semanas en mineralizar por completo la matriz recién sintetizada. De manera previsible, el osteocito es la tercera célula alterada en ciertos trastornos. La remodelación ósea implica un acoplamiento de la remodelación y la formación sin cambio neto de la masa ósea. También pueden dañarse los osteocitos porque responden a las fuerzas o a la sobrecarga mecánica mediante comunicación con los osteoblastos y con las células de revestimiento óseo⁷² (v. fig. 30.11). De hecho, la apoptosis de los osteocitos puede contribuir a la osteoporosis senil directamente o mediante elaboración de péptidos sistémicos. De manera interesante, la remodelación puede finalizar también con el osteocito, porque produce la proteína *esclerostina*, que inhibe la actividad osteoblastica mediante antagonismo de las vías Wnt/proteína relacionada con el receptor de lipoproteína (LRP) 5 y BMP.¹⁵ Se han sintetizado anticuerpos monoclonales que se unen a la esclerostina, y al menos uno se encuentra en la actualidad en estudios de fase III para disminuir el efecto inhibitorio de esta proteína en la diferenciación de los osteoblastos y aumentar así la masa ósea.^{73,74}



• **Figura 30.14** Señalización efrina-Eph y homeostasis ósea. Los osteoclastos son responsables de la resorción de un paquete localizado de hueso y cuando cesa su actividad, acude un equipo de osteoblastos a la zona de resorción, donde proliferan, se diferencian y reforman el paquete del hueso. **Recuadro**, la señalización efrina-Eph anterógrada de los osteoclastos a los osteoblastos puede ser responsable de dirigir la formación del paquete óseo nuevo, y la señalización efrina-Eph inversa puede ser responsable del cese de la resorción ósea continua por los osteoclastos. (Modificado a partir de Mundy GR, Elefteriou F. *Boning up on ephrin signaling*. *Cell*. 2006;126[3]:441-443.)

Como se ha explicado anteriormente, durante la menopausia se produce un desacoplamiento de la remodelación por restricción de estrógeno o en respuesta a los flujos endógenos de PTH, estimulación por citocinas, oleada de hormona del crecimiento, exceso de glucocorticoides o cambios del calcio sérico. La restricción de estrógeno sigue siendo uno de los elementos más frecuentes e importantes del aumento de la tasa de remodelación. Aunque la formación ósea puede «compensarlo» al principio, la duración de cada componente del ciclo de remodelación favorece claramente la resorción frente a la formación porque el proceso de aposición de hueso nuevo precisa la interacción de varios procesos⁷² (v. fig. 30.2). Sin embargo, sigue sin estar claro por qué el descenso de la concentración de estrógenos, un fenómeno presente durante los años de la menopausia, causa una pérdida ósea rápida en un porcentaje relativamente bajo de mujeres que entran en la menopausia.⁷⁵ Pueden ser importantes otros factores, como la conversión periférica de testosterona en estradiol, que es más intensa en personas obesas, el aumento de la producción suprarrenal de andrógenos, y/o determinantes genéticos, además de otras señales locales. Aunque no se han identificado las causas genéticas de la pérdida ósea rápida en el ser humano, los ratones tienen determinantes hereditarios potentes que alteran la tasa de pérdida ósea por carencia de estrógeno y asociada a la edad.^{76,77} Con el avance de la edad, e independientemente del sexo, es normal que se produzca un desequilibrio negativo en la remodelación ósea, al ir aumentando el número de células envejecidas en el hueso. Estas células envejecidas muestran cambios notables en sus perfiles de cromatina y en su secretoma. Su presencia en el microentorno tisular puede ponerse de manifiesto mediante la detección de un incremento de la expresión del marcador biológico p16Ink4a. Las moléculas proinflamatorias forman parte del conjunto de péptidos con actividad paracrina y endocrina que secretan las células envejecidas, lo que produce un entorno negativo tanto a nivel local como sistémico. Los osteocitos, que son las células más abundantes en el tejido óseo, pueden adquirir el fenotipo envejecido. En estudios experimentales se ha conseguido eliminar estas células mediante el transgén «suicida»

INK-ATTAC, que codifica una caspasa inducible de tipo 8 expresada de forma específica por las células envejecidas. Los investigadores observaron mejoría en la masa y en la microestructura ósea, así como en las propiedades biomecánicas del hueso. Estos resultados se reforzaron mediante la eliminación farmacológica de las células envejecidas mediante un «compuesto senolítico», que también revirtió el deterioro óseo de ratones viejos. Además, estos resultados concuerdan con datos previos que indicaban que la eliminación de las células envejecidas puede ser beneficiosa para el sistema cardiovascular, la sensibilidad a la insulina y la fragilidad, abriendo así la puerta al desarrollo de nuevas estrategias para prevenir las enfermedades degenerativas asociadas al envejecimiento.⁷⁸

La naturaleza de la interacción osteocito-osteoblasto-osteoclasto es uno de los campos de investigación más activos (v. fig. 30.11). Las señales externas (p. ej., PTH, hormona del crecimiento, IL-1, restricción de estrógeno) para las células estromales y los osteoblastos en reposo hacen que estas células liberen citocinas (es decir, interleucinas [p. ej., IL-1, IL-6 e IL-11], además de M-CSF, TNF y TGF- β) que potencian la función de atracción y diferenciación de las células gigantes multinucleadas destinadas a convertirse en células que resorben hueso.⁷⁹ Sin embargo, una de las vías más importantes en la interacción osteoblasto-osteoclasto es la relación RANKL-OPG.⁴⁷

El sistema OPG, RANKL y RANK, que influye en la diferenciación de los osteoclastos, además de los efectos del M-CSF en la proliferación de los osteoclastos, es el vínculo fundamental entre osteoclastos y osteoblastos. También ha propiciado la síntesis de anticuerpos anti-RANKL que, después de estudios clínicos satisfactorios en el ser humano, se han convertido en fármacos para inhibir la remodelación ósea. El denosumab es el primer anticuerpo monoclonal anti-RANKL aprobado por la FDA estadounidense, los organismos reguladores europeos y el Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee para tratar la osteoporosis posmenopáusica y las metástasis óseas, debido a su eficacia notable para prevenir las fracturas de cadera y vertebrales.⁸⁰ Se administra semestralmente y disminuye un 80-90% la remodelación

ósea. El seguimiento a largo plazo de los estudios de fase III originales muestra una mejora significativa de la masa ósea en la columna vertebral y en la cadera a los 10 años, con conservación de la eficacia anti-fractura y pocas o ninguna reacción adversa.⁸¹ Después de 10 años de tratamiento, el incremento de la masa ósea fue del 21,7% en la columna lumbar, del 9,2% en el conjunto de la cadera y del 9% en el cuello femoral, y la DMO se incrementó continuamente a lo largo de todo el tratamiento.⁸¹ No obstante, la interrupción del tratamiento da lugar a una rápida inflexión de la curva de DMO, indicativa de pérdidas importantes de hueso. La magnitud de la reducción de la DMO después de una interrupción del tratamiento de 17 meses fue del 8,1 y del 8,4% en la columna lumbar y en el conjunto de la cadera, respectivamente, los que corresponde al 35,5% del incremento total en la columna y del 103,3% en la cadera.⁸² El denosumab está aprobado también para tratar a las mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas, y es el único fármaco que disminuye el número de fracturas en los hombres con cáncer de próstata en tratamiento con supresión de andrógenos.^{83,84}

Los osteoblastos no solo envían señales a los osteoclastos durante la remodelación sino que también depositan colágeno y organizan la mineralización de las lagunas resorbidas previamente en la matriz ósea. Estas funciones complejas están ligadas a la diferenciación de células estromales mesenquimatosas y de células de revestimiento óseo, que se convierten en osteoblastos y permanecen en la superficie del espacio de remodelación.⁸⁵ La diferenciación de las células estromales en osteoblastos, en vez de en adipocitos, es un paso crucial en la formación ósea y necesita una serie de factores que potencian la diferenciación (v. fig. 30.8). Uno de los impulsores principales de este proceso es RUNX2, un factor de transcripción fundamental para la vía diferenciadora inicial de las células estromales en hueso en lugar de en grasa.^{86,87} La regulación de RUNX2 y de sus efectos anterógrados se ha convertido en un campo de estudio importante porque los investigadores han empezado a analizar vías novedosas para potenciar la formación ósea y disminuir la adipogénesis en la médula ósea. Sin embargo, está claro que en este contexto los preadipocitos o los preosteoblastos pueden tener una plasticidad sustancial, de manera que es probable que el modelo previo ilustrado en la figura 30.8 no represente realmente el estado de las células mesenquimatosas en el interior del nicho medular óseo.

Durante la activación de los osteoblastos en reposo, las células maduras sintetizan colágeno de tipo I, otros tipos de colágeno menores, proteínas no colágenas de la matriz y una serie de factores de crecimiento como IGF-1, IGF-2 y TGF- β . De hecho, todos son necesarios para la atracción adicional de células formadoras de hueso.⁸⁸ Además, los osteoblastos depositan factores de crecimiento en la matriz ósea, donde se almacenan en formas inactivas (p. ej., TGF- β , IGF-1 e IGF-2) y se liberan durante los ciclos de remodelación subsiguientes. El destino de los osteoblastos en la secuencia de remodelación está determinado por varios factores locales y generales. Los osteoblastos pueden diferenciarse todavía más en osteocitos, convertirse en células de revestimiento óseo inactivas en la superficie ósea o morir mediante apoptosis.⁸⁵ Como se ha explicado antes, los osteocitos pueden participar en la resorción ósea de la cortical mediante secreción de RANKL para estimular la osteoclastogénesis y también pueden participar en la osteólisis osteocítica, que puede producirse durante la lactancia y en otros estados con demanda alta de calcio.⁸⁹

La vía de señalización Wnt/ β -catenina es uno de los reguladores principales de la formación ósea y un posible intermediario del mecanostato. Las proteínas Wnt pertenecen a una familia grande de proteínas que se unen a receptores *frizzled* y activan varias vías en el interior de las células. Cuando las Wnt se unen también a varios correceptores LRP5, LRP6 y, probablemente, LRP4, se pone en marcha la vía de señalización denominada intrínseca.⁹⁰ La activación de esta vía se produce mediante una vía de señalización intracelular compleja en la que participa la β -catenina, que se traslada al núcleo y estimula la transcripción de genes mediante interacciones co-

operativas con factores de transcripción TCF/Lef. La esclerostina (el producto del gen *SOST*), una proteína osteocítica específica que inhibe la formación ósea y otro inhibidor Wnt importante, *dickkopf1* (*Dkk1*), actúan por unión a LRP5 y LRP6, bloqueando de este modo la señalización Wnt.⁹¹

Reguladores locales de la remodelación

La identificación de reguladores locales producidos en el propio hueso supone un avance importante en la biología ósea.^{92,93} Estos factores locales pueden sintetizarse en las células óseas o las células hematopoyéticas adyacentes, y pueden interactuar entre sí y con hormonas sistémicas. Son cruciales en la reparación del daño óseo y en respuesta a las fuerzas mecánicas.

Citocinas

Las citocinas proinflamatorias IL-1 α , IL-1 β , TNF- α y TNF- β son estimuladores de la resorción ósea e inhibidores de la formación ósea potentes; por tanto, pueden intervenir en la pérdida ósea después de la retirada de estrógeno.⁷⁹ La IL-6 aumenta la osteoclastogénesis en cultivos celulares y puede participar en parte de la actividad resorptiva de la PTH. La IL-6 la sintetizan los osteoblastos y las células inmunitarias, y la PTH,⁹⁴ la PGE₂ y otros factores que aumentan la resorción ósea pueden estimular su producción. También hay datos que indican que la IL-6 podría modular la comunicación entre los osteocitos y los osteoclastos.⁹⁵

La IL-11, otro miembro de la familia de la citocina IL-6, estimula también la resorción. El LIF, otro miembro de la familia IL-6, aumenta la proliferación de precursores osteoblásticos pero después ralentiza su diferenciación en osteoblastos mineralizantes.⁹⁶ Las citocinas inflamatorias como IL-7, IL-15 e IL-17 estimulan la resorción ósea, mientras que IL-4, IL-13, IL-10 e IL-18 inhiben la resorción ósea.^{51,97-99} El interferón β y el interferón γ inhiben la resorción mediante el bloqueo de las vías de señalización RANK.¹⁰⁰ La IL-10 es un inhibidor de la osteoclastogénesis y de la resorción ósea.¹⁰¹ La IL-15 y la IL-17 estimulan la resorción, mientras que la IL-18 la inhibe mediante su capacidad para aumentar la producción de factor estimulante de CSF (GM-CSF).¹⁰² Los interferones β y γ inhiben la resorción mediante el bloqueo de las vías de señalización RANK.¹⁰⁰ Además de los efectos directos, las respuestas a las citocinas pueden bloquearse mediante inhibidores, como el antagonista del receptor IL-1 y el receptor TNF soluble, o pueden potenciarse mediante activadores como el receptor IL-6 soluble.

Factor de crecimiento transformante α y factor de crecimiento epidérmico

Estos péptidos estimulan la resorción ósea a través del mismo receptor y actúan mediante vías dependientes e independientes de prostaglandina. El TGF- α y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) son mitógenos potentes en el hueso que actúan probablemente como precursores mesenquimatosos y hematopoyéticos.^{103,104} La familia de péptidos EGF regula la migración y la adhesión celular, desempeñando un papel importante en la atracción inicial de progenitores osteoblásticos a la zona de remodelación. La señalización en los preosteoblastos por los EGF se produce a través de una red Cdc42/Rac.¹⁰⁵ En estudios *in vitro* en que se utilizaron células inmortalizadas y primarias de estroma de médula ósea, se observó que la señalización a través de receptores de EGF promueve la mecanotransducción, lo que indica que el sistema del EGF puede actuar como inductor de mecanosensibilidad en las células del estroma de la médula ósea.¹⁰⁶ Las neoplasias producen TGF- α , que puede intervenir en el aumento de la resorción ósea observado en algunos cánceres.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas son reguladores potentes del metabolismo celular óseo y las sintetizan muchos tipos de células en el esqueleto.¹⁰⁷ La

producción de prostaglandinas en el hueso está regulada por los efectos de hormonas locales y sistémicas, y por fuerzas mecánicas que actúan en la ciclooxigenasa 2 inducible. El incremento de la producción de prostaglandinas puede contribuir al aumento de la resorción ósea que se produce durante la inmovilización, al aumento de la formación ósea causado por fuerzas de impacto y a la pérdida ósea después de la retirada de estrógeno. Muchas hormonas, citocinas y factores de crecimiento que estimulan la resorción ósea aumentan también la producción de prostaglandinas. Las prostaglandinas tienen efectos bifásicos en la formación ósea. Se observa estimulación de la formación ósea *in vivo*, y en cultivos de osteoblastos inhibe la síntesis de colágeno. Las células óseas producen PGE₂, PGF_{2α}, prostaciclina y productos de lipooxigenasa (p. ej., leucotrieno B₄), que también pueden estimular la resorción ósea.

Factores de crecimiento peptídicos

Las células óseas sintetizan diversos factores de crecimiento que regulan la multiplicación, diferenciación y función de las células óseas. Estos factores de crecimiento no se sintetizan solo en las células óseas, sino que algunos están presentes en la circulación general y pueden actuar como reguladores locales y generales de la remodelación. Las células óseas sintetizan también proteínas de unión a factores de crecimiento que regulan la actividad y el almacenamiento de factores específicos y sus interacciones con otras proteínas en la matriz extracelular.⁹²

Factores de crecimiento fibroblásticos

Los FGF forman una familia amplia de polipéptidos caracterizados por su afinidad por los puntos de unión glucosaminoglucano heparina.¹⁰⁸ El FGF1 y el FGF2, estudiados a fondo, tienen propiedades mitógenas en las células de la línea osteoblástica, pero no se produce una diferenciación final en osteoblastos maduros en presencia de la familia de péptidos FGF.¹⁰⁹ De hecho, el FGF2 inhibe la señalización Wnt y la síntesis de IGF-1, que disminuye la osteoblastogénesis y la función osteoblástica.^{110,111} Experimentos *in vivo* han confirmado esta acción del FGF, pues los ratones con sobreexpresión de FGF2 son osteopélicos.¹¹² Sin embargo, los estudios en ratones con anulación *Fgf2* indican que el FGF es necesario para la formación de osteoblastos, probablemente por sus efectos iniciales en la multiplicación celular.¹¹³ El FGF puede estimular la resorción ósea por vías dependientes e independientes de prostaglandina.¹¹⁴ El FGF se une a una serie de cuatro receptores FGF con actividad tirosina cinasa intrínseca. En los vertebrados, los 22 miembros de la familia FGF tienen una masa molecular de entre 17 y 34 kDa y comparten el 13-71% de la identidad aminoácida. En distintas especies de invertebrados, los FGF conservan gran parte de la estructura génica y de la secuencia aminoácida. Los FGF tienen una afinidad alta por proteoglicanos sulfato de heparina y precisan sulfato de heparina para activar uno de los cuatro receptores FGF en la superficie celular. Durante el desarrollo embrionario, los FGF tienen diversos papeles en la regulación de la proliferación, migración y diferenciación celular. En el organismo adulto, los FGF son factores homeostáticos y actúan en la reparación tisular y en la respuesta a la lesión. Cuando su expresión es inapropiada, algunos FGF pueden contribuir a la patogénesis del cáncer.

El FGF19, el FGF21 y el FGF23 son excepcionales porque se unen a receptores FGF que se heterodimerizan con α o β -Klotho. El FGF23 lo secretan los osteocitos y se ha observado que regula la homeostasis del fósforo mediante inhibición de la actividad 1α -hidroxilasa en el riñón, suprimiendo así la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Además, el FGF23 favorece la pérdida de fósforo en el túbulo renal, actuando como hormona endocrina producida por células óseas. Las alteraciones del FGF23, como el exceso de producción o la disminución de la degradación, provocan varios síndromes caracterizados por hipofosfatemia y raquitismo/osteomalacia. El FGF21 se produce en el hígado y en los adipocitos. Es una hormona compensadora importante que estimula la PPAR α y la oxidación de ácidos grasos.¹¹⁵

El FGF21 aumenta durante la restricción calórica, la malnutrición y la lactancia. Puede causar un color marrón de los adipocitos blancos y se ha observado que en los ratones estimula la resorción ósea. Hace poco tiempo se ha observado que el FGF21 causa una resorción ósea considerable; los ratones con anulación FGF21 tienen una masa ósea alta.¹¹⁶ El incremento de producción de IGFBP1 puede promover la resorción ósea, al menos en parte, al incrementar la producción de FGF21.^{117,118}

Factores de crecimiento derivados de las plaquetas, factores de crecimiento endoteliales vasculares, factores inducibles por hipoxia y especies reactivas del oxígeno

El factor de crecimiento plaquetario (PDGF) se aisló originalmente en plaquetas humanas y se han identificado cuatro miembros de la familia del gen *PDGF*: *PDGFA*, *PDGFB*, *PDGFC* y *PDGFD*.¹¹⁹ Estos péptidos envían señales a través de la familia de receptores PDGFR. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) comparte una porción amplia de la homología de secuencia con el PDGF, y estos factores se consideran a menudo miembros de la familia PDGF/VEGF.¹²⁰

Los PDGF deben formar homodímeros o heterodímeros para tener actividad. El PDGF-AA, AB y BB son las isoformas más estudiadas en células óseas, y tienen acciones biológicas parecidas. La función principal del PDGF en el hueso es estimular la multiplicación celular, y el PDGF disminuye la diferenciación y la función de los osteoblastos.¹²¹ El PDGF estimula también la resorción ósea. En ratones, las mutaciones nulas de *Pdgfa* o *Pdgb* y sus receptores causan mortalidad embrionaria o muerte perinatal, impidiendo el estudio de la función PDGF en el esqueleto después del nacimiento.¹²² Aunque las células óseas expresan productos de los genes *Pdgfa*, *Pdgb* y *Pdggc*, la fuente principal de PDGF es la circulación general, y las células óseas se ven expuestas a PDGF después de la agregación plaquetaria. El receptor PDGF 1a (PDGFR1a) se expresa en numerosas células progenitoras en el nicho hematopoyético como los osteoblastos iniciales y los adipocitos.

El VEGFA es fundamental para la angiogénesis, y los condrocitos y los osteoblastos expresan genes *VEGFA* y del receptor VEGF.¹²³ El VEGFA es crucial para la formación de vasos sanguíneos y para la invasión de vasos en el cartílago durante el proceso de formación ósea endocondral y para la supervivencia del condrocito durante el desarrollo óseo.¹²⁴ De manera destacada, el VEGFA es necesario también para la formación ósea intramembranosa y la maduración osteoblástica.¹²⁵ La expresión de PDGF y VEGF en los osteoblastos está regulada por otros factores de crecimiento locales.

Los factores inducibles por hipoxia (HIF) se producen localmente en respuesta a una tensión de oxígeno baja en el nicho hematopoyético y son factores de transcripción intermediarios en vías que llevan a la angiogénesis, como la producción de VEGF. Los HIF estimulan también genes cruciales para la glucólisis, una vía bioquímica esencial para la generación de ATP en el nicho. En un modelo murino con HIF1 α con actividad constitutiva en osteoblastos se ha observado que se produce más hueso durante la reparación de una fractura. Por el contrario, los ratones con deficiencia de HIF1 α en los osteoblastos tenían una consolidación ósea deficiente.¹²⁶

Las especies reactivas del oxígeno (ROS), que son radicales libres que incluyen peróxidos, son productos del metabolismo celular, en particular de la fosforilación oxidativa. Estos productos se inactivan por varias enzimas que previenen el daño mitocondrial y celular. En varios modelos de envejecimiento en ratones, los cambios que se producen en el recambio óseo y en el metabolismo celular están asociados a un aumento de ROS en las células óseas.¹²⁷ La reducción de las ROS con tratamiento antioxidante puede atenuar algunos efectos en el hueso por la pérdida de esteroides gonadales.¹²⁸ Sin embargo, la generación de ROS puede ser importante para mantener cierto grado de actividad metabólica, y las diferencias en la producción de ROS pueden ser cruciales para determinar el cambio de destino entre osteoblastos y adipocitos.

Factores de crecimiento similares a la insulina

Los IGF son mitógenos que pueden aumentar también la función diferenciada del osteoblasto, sustentando la mineralización y la formación ósea.¹²⁹ Los modelos animales han demostrado que el IGF-1 local y general contribuyen a la formación ósea.^{130,131} Los ratones transgénicos con sobreexpresión IGF-1 tienen más masa ósea, mientras que los ratones con anulación de *Igf1* tienen menos formación ósea, mineralización y hueso cortical.¹³² El IGF-1 estimula el recambio óseo mediante un incremento de la osteoclastogénesis y de la remodelación ósea.¹³³ Tanto el IGF-1 como el IGF-2 se sintetizan por células óseas y se almacenan en la matriz ósea, pero el IGF-1 es un estimulador más potente de la función osteoblástica.¹²⁹ Se han identificado seis proteínas de unión a IGF en el hueso y en la circulación (IGFBP1 a IGFBP6). Las IGFBP pueden inhibir o potenciar las respuestas IGF según su concentración local respecto a la de IGF y a la presencia de proteasas que pueden escindir las IGFBP. La IGFBP2 tiene acciones sinérgicas con el IGF-1 en los osteoblastos mediante señalización a través del receptor pleótopo que fosforila PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina).¹³⁴ La PTH y la PGE₂ son inductores principales de la síntesis ósea de IGF-1 e IGFBP2, y los glucocorticoides inhiben la transcripción de IGF-1.¹²⁹ Por tanto, los IGF pueden ser intermediarios en algunos efectos de estas hormonas en la formación ósea.

Factor de crecimiento transformante β

El TGF- β pertenece a una familia de polipéptidos con una relación estrecha y distintos grados de homología estructural y efectos importantes en la función celular que solo se expresa en los mamíferos.¹³⁵ Las células óseas expresan TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3. El TGF- β tiene acciones complejas y en cierto modo contrarias en las células óseas. El TGF- β puede estimular la multiplicación celular osteoblástica y la formación ósea, pero no favorece la diferenciación osteoblástica.^{136,137} Los efectos del TGF- β dependen de la célula en la que actúan y de las condiciones experimentales. Las acciones del TGF- β en la resorción ósea han generado polémica. El TGF- β tiene un efecto bifásico en la osteoclastogénesis, pero disminuye la resorción ósea.¹³⁸ La alteración dirigida del gen murino *Tgfb1* es mortal pero no altera el desarrollo óseo.¹³⁹ El TGF- β se secreta como un complejo inactivo de peso molecular alto formado por el residuo C-terminal del precursor TGF- β y una proteína de unión a TGF- β .¹⁴⁰ La concentración de TGF- β con actividad biológica depende de los cambios en su síntesis y en su activación a partir de la forma precursora.

Proteínas morfógenas óseas y proteínas Wnt

Las BMP pertenecen a la superfamilia de polipéptidos TGF- β y se identificaron originalmente por su capacidad para causar formación ósea endocondral. Las BMP se expresan en los osteoblastos y tienen una función autocrina en la diferenciación y en la función osteoblástica.⁹² La función fundamental de las BMP es la inducción de la diferenciación osteoblástica, la osificación endocondral y la condrogenia.^{92,141} La formación y la diferenciación de los osteoblastos y osteoclastos son fenómenos coordinados; las BMP producen también osteoclastogénesis y supervivencia osteoclastica.¹⁴²

La actividad de las BMP está regulada por un grupo amplio de polipéptidos secretados que se unen a las BMP y disminuyen su acción. Estos antagonistas extracelulares de las BMP son nogina, follistatina, miostatina, gastrulación trezada, la familia cordina y la familia de proteínas Dan/Cerberus.⁹² Estas moléculas pueden unirse también a uno o dos receptores activina, ACVR2A y ACVR2B. La miostatina, de la superfamilia TGF- β , es un regulador negativo del crecimiento muscular que actúa a través de ACVR2B. Los inhibidores de estos péptidos de señalización y de sus receptores pueden aumentar la masa muscular y en algunos casos lo hacen con la masa ósea.¹⁴³

La familia Wnt de glucoproteínas ricas en cisteína secretadas, igual que las BMP, tiene un papel crucial de dirección de la osteoblastogénesis. En las células óseas, muchos miembros de la familia Wnt utilizan la vía de señalización intrínseca Wnt/ β -catenina.¹⁴⁴ En ausencia de Wnt,

las proteínas axina, poliposis adenomatosa cólica (APC) y β -catenina forman un complejo que facilita la fosforilación y la degradación de la β -catenina. La unión de las proteínas de la familia Wnt a receptores de membrana *frizzled* específicos y a sus correceptores (LRP5 y LRP6) estabiliza la β -catenina. Esto permite el traslado de la β -catenina al núcleo, donde puede regular la transcripción de genes diana. La vía de señalización Wnt/ β -catenina es primordial para la osteoblastogénesis y la formación ósea, y las Wnt y las BMP actúan de manera coordinada para regular la diferenciación celular. Las delecciones de los genes de Wnt o de β -catenina provocan la ausencia de osteogénesis y de tejido óseo, y las mutaciones inactivadoras de los correceptores Wnt causan osteopenia.¹⁴⁵ Por ejemplo, las mutaciones en LRP5 con pérdida o con ganancia de función dan lugar a enfermedades esqueléticas que se caracterizan por una masa ósea baja (osteoporosis-seudoglioma) o elevada, respectivamente.¹⁴⁷ La señalización Wnt/ β -catenina estimula la OPG, y mediante este mecanismo, las Wnt son reguladores negativos de la osteoclastogénesis.^{148,149} La actividad Wnt, igual que la de las BMP, está regulada por antagonistas extracelulares y por proteínas de señalización intracelulares.⁹³ Los antagonistas extracelulares como la esclerostina y el Dkk1 impiden las interacciones entre miembros de la familia Wnt y correceptores, aunque otras, como las proteínas relacionadas con *frizzled* solubles, se unen directamente a las Wnt y bloquean sus acciones. Estos antagonistas disminuyen la señalización Wnt, lo que reduce la función osteoblástica y la masa ósea.^{144,150} Por el contrario, la delección de la esclerostina en ratones produce un fenotipo con masa ósea alta.¹⁵¹ La esclerostina, sintetizada predominantemente por los osteocitos, está regulada por factores generales como la PTH y por fuerzas mecánicas en el hueso. La regulación precisa de la formación y la resorción ósea por la esclerostina local y circulante sigue siendo desconocida, sobre todo porque se ha observado que la concentración de esclerostina circulante tiene una relación negativa o positiva con la masa ósea y las fracturas en personas sanas y en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2).^{152,153}

Hormonas sistémicas y remodelación ósea

La remodelación se activa por factores generales y locales. Los cambios en la fuerza mecánica pueden activar la remodelación para mejorar la fortaleza ósea, y la remodelación elimina y repara el hueso que ha sufrido daño microscópico. Esto se produce especialmente en el hueso cortical y puede explicar el hecho de que la remodelación es prolongada en el esqueleto que envejece.¹⁵⁴ Sin embargo, la pérdida de osteocitos con la edad puede alterar esta respuesta.¹⁵⁵ Las hormonas sistémicas influyen en la remodelación ósea para regular el movimiento de mineral del hueso al líquido extracelular con el objetivo de mantener la concentración sérica de calcio y para mantener el crecimiento lineal. Durante el brote de crecimiento puberal, se intensifica la modelación y la remodelación ósea y se correlacionan con la concentración sérica de IGF-1, lo que refleja la participación de la hormona del crecimiento como intermediario importante de la formación ósea.¹⁵⁶ Ahora se sabe que además del eje hormona del crecimiento/IGF-1 es necesaria la presencia de testosterona y estradiol durante la adquisición ósea máxima para lograr la DMO máxima posible. La mineralización del hueso recién formado se consigue mediante activación de la vitamina D 1 α -hidroxilasa en el riñón que incrementa la absorción de calcio y la concentración de 1,25(OH)₂D₃. Por esta razón, la modelación y el cierre epifisario están modulados por hormonas sistémicas que son reguladoras del calcio y promotoras del crecimiento.

Hormonas reguladoras del calcio

Hormona paratiroidea

La PTH actúa en el hueso para estimular la resorción pero no en los osteoclastos en ausencia de células de la línea osteoblástica. Los receptores PTH son abundantes en los osteoblastos, células de revestimiento óseo y osteocitos pero no en los osteoclastos.¹⁵⁷ La PTH

actúa en los osteoblastos y causa contracción celular, estimula genes de respuesta temprana-inmediata, como c-Fos y la forma inducible de prostaglandina G/H sintasa (ciclooxigenasa), y aumenta la síntesis de intermediarios locales, IGF-1 e IL-6.^{157,158} Una concentración alta de PTH inhibe la expresión de colágeno de tipo I *in vitro*, pero la administración intermitente de PTH puede estimular la formación ósea *in vivo* o *in vitro*.¹⁵⁹ La PTH estimula la producción de RANKL e inhibe la producción de OPG por las células de la línea osteoblástica, aumentando así la osteoclastogénesis y por tanto la resorción ósea. En algunas circunstancias, la PTH aumenta la proliferación de células de la línea osteoblástica y disminuye su muerte por apoptosis.¹⁵⁷ La PTH estimula también la actividad 1 α -hidroxilasa en el riñón, incrementando de esta manera la forma activa de la vitamina D (v. explicación más adelante). En los osteocitos, la PTH estimula la producción de RANKL, inhibe la producción de esclerostina y aumenta la síntesis de FGF23. De este modo, la PTH utiliza los osteocitos para regular la remodelación ósea y la homeostasis general de calcio/fosfato. La delección del gen del receptor PTH/PTHrP (PTHR1) en las células madre mesenquimatosas de ratones da lugar a alteraciones importantes del fenotipo óseo (poca formación de hueso, incremento de la resorción ósea y aumento del tejido adiposo medular óseo [TAM]).¹⁶⁰ Además, en este mismo estudio se observó que la administración intermitente de PTH a un grupo control de ratones redujo considerablemente el TAM óseo.¹⁶⁰ Estos resultados indican que la PTH también promueve la diferenciación de las células progenitoras en osteoblastos.

Vitamina D

La forma hormonal de la vitamina D, la 1,25(OH)₂D₃, es necesaria para la absorción intestinal de calcio y fósforo y por tanto para la mineralización. Esta forma de la vitamina D tiene también efectos en el esqueleto, pero no está claro su papel fisiológico en la remodelación ósea.¹⁶¹ La vitamina D es un estimulador potente de la formación de osteoclastos en cultivos celulares porque incrementa la producción de RANKL por los osteoblastos o por células progenitoras osteoblásticas. Una concentración alta aumenta la síntesis de osteocalcina por los osteoblastos e inhibe la síntesis de colágeno y la mineralización *in vitro*.¹⁶² Una concentración más baja puede aumentar la formación ósea, pero no en la misma medida que la administración intermitente de PTH. Estudios recientes con delecciones condicionales del receptor de vitamina D (VDR) en el hueso y en el intestino han obtenido hallazgos adicionales sobre el papel fisiológico de la vitamina D en la unidad de remodelación ósea. La delección intestinal de VDR imita una alimentación con poco calcio y se asocia a pérdida ósea relacionada con aumento de la resorción ósea y descenso de su formación ósea. Sin embargo, el calcio sérico se mantiene.¹⁶² Pero en ratones en que se ha suprimido el gen *Vdr* específicamente en los osteocitos y osteoblastos maduros, no se observan alteraciones de las concentraciones circulantes de calcio, fósforo, PTH y 1,25(OH)₂D₃, ni tampoco del fenotipo óseo. Es más, los ratones carentes de VDR intestinal tienen un retraso de la mineralización por las acciones de una concentración alta de 1,25(OH)₂D₃ en las células osteoblásticas.¹⁶² Estos datos suponen un fundamento firme de causa-efecto de la acción de la vitamina D activa en la remodelación: una concentración alta de 1,25(OH)₂D₃ por aumento de la unión de la 1,25(OH)₂D₃ al VDR en los osteoblastos y estimulación de la producción de RANKL que incrementa la resorción ósea como mecanismo para proteger al organismo de un calcio sérico bajo. Ralentiza todavía más la entrada de calcio en el esqueleto mediante inhibición de la mineralización *in vitro* e *in vivo*, manteniendo así las funciones fundamentales de los mamíferos.

Calcitonina

La calcitonina inhibe la resorción ósea mediante una acción directa en el osteoclasto, pero puede tener un papel secundario en la regulación del recambio óseo en los adultos.¹⁶³ La masa ósea no se altera mucho

en los pacientes con carcinoma medular de tiroides con una producción excesiva de calcitonina, ni en los que carecen de tiroides que reciben terapia hormonal sustitutiva adecuada con una concentración baja de calcitonina.^{164,165} Los pacientes con carcinoma medular de tiroides presentan un recambio óseo alto.¹⁶⁶ Los ratones con una delección del gen de calcitonina/polipéptido α relacionado con la calcitonina (*CALCA*), responsable de la producción de calcitonina y del péptido relacionado con el transcrito suplenste del gen de calcitonina, tienen una masa ósea y una tasa de formación ósea altas.¹⁶⁷ En contraste, los ratones con una delección del gen que codifica el péptido relacionado con la calcitonina tienen la masa ósea disminuida.¹⁶⁸ Estas observaciones implican que la calcitonina influye en la formación y en la resorción ósea. Sin embargo, se desconocen los mecanismos por los que la calcitonina afecta a la formación ósea.¹⁶⁹

Otras hormonas sistémicas que influyen en la remodelación

Hormona del crecimiento

La carencia y el exceso de hormona del crecimiento tienen efectos pronunciados en el crecimiento óseo, como se ha explicado antes.^{170,171} La hormona del crecimiento aumenta la concentración circulante y local de IGF-1, que interviene en muchos de los efectos óseos de la hormona del crecimiento. El IGF-1 y la hormona del crecimiento de origen exógeno aumentan la remodelación ósea supuestamente mediante acción directa en los osteoblastos, aunque el IGF-1 está presente también en los osteoclastos, y el IGF-1 recombinante estimula la resorción ósea. Los osteocitos tienen también IGF-1,¹⁷² y se puede suponer que tienen un papel importante en la regulación de la homeostasis del fosfato mediante FGF23 durante las fases de crecimiento cruciales. La hormona del crecimiento estimula el crecimiento del cartílago, probablemente mediante un incremento de la producción local y general de IGF-1 y posiblemente mediante estimulación directa de la proliferación celular del cartílago, porque los condrocitos tienen una concentración baja de receptores de hormona del crecimiento.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides tienen efectos potentes en la remodelación ósea.¹⁷³ Los glucocorticoides disminuyen la absorción intestinal de calcio y pueden estimular la osteoclastogénesis y la resorción ósea porque aumentan la expresión de RANKL y de CSF1 en los osteoblastos.¹⁷⁴ Sin embargo, el efecto más notable de los glucocorticoides es la inhibición de la remodelación ósea mediante depleción de la población celular osteoblástica.^{175,176} Los glucocorticoides inhiben la multiplicación de precursores osteoblásticos y su diferenciación en osteoblastos maduros. Este efecto se produce en parte porque inhiben la señalización Wnt y los factores necesarios para la diferenciación osteoblástica.¹⁷⁷ En un estudio reciente en el ser humano se observó que los glucocorticoides tienen efectos diversos en la concentración sérica de dos antagonistas de la señalización Wnt: un descenso gradual de Dkk1 con un aumento sustancial de la concentración de esclerostina circulante.¹⁷⁸ Los glucocorticoides causan apoptosis de osteoblastos y osteocitos, contribuyendo al descenso del número de células formadoras de hueso.¹⁷⁹ Los glucocorticoides inhiben la función diferenciada del osteoblasto y la formación ósea mediante efectos directos en el osteoblasto y supresión de la transcripción IGF-1.¹⁸⁰

Hormonas tiroideas

En la señalización de la hormona tiroidea interviene el receptor de hormona tiroidea (TR), una molécula reguladora de la transcripción dependiente de ligando. El TR está codificado por genes α (*THRA* o *c-erbA α*) y β (*THRB* o *c-erbA β*) del receptor de hormona tiroidea, que tienen isoformas diferentes con distribución dependiente de la edad y del tejido.^{181,182} El hueso expresa isoformas TR β 1 y TR α 1, pero estudios previos indican que el TR α 1 es el intermediario principal de los

efectos de la hormona tiroidea en el esqueleto.¹⁸³ Sin embargo, el efecto neto de la hormona tiroidea es complejo y depende de las circunstancias.^{184,185} En los niños el hipertiroidismo se asocia a un aumento de la mineralización ósea y a maduración epifisaria, y el hipotiroidismo disminuye el crecimiento.¹⁸⁶ Pero, en los adultos el hipertiroidismo se asocia a pérdida ósea. Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y la diferenciación del cartilago, y aumentan la respuesta a la hormona del crecimiento. Las hormonas tiroideas aumentan la resorción y el recambio óseo, pero sus efectos en la formación ósea no son tan evidentes.¹⁸⁷ Acoplados a sus efectos en la resorción ósea, las hormonas tiroideas incrementan la transcripción de colagenasa y gelatinasa por los osteoblastos.¹⁸⁸ La tiroxina (T_4) puede incrementar también la formación ósea porque las hormonas tiroideas aumentan su remodelación. Las hormonas tiroideas tienen efectos indirectos en el metabolismo óseo mediante la inhibición de la síntesis de la hormona estimulante de la tiroides (tirotropina), que puede inhibir la formación y la supervivencia de los osteoclastos, y como consecuencia, inhibe la resorción ósea.^{187,189,180} Sin embargo, todavía se debate si la hormona estimulante de la tiroides ejerce efectos directos sobre osteoblastos y osteoclastos.

Insulina

El crecimiento óseo normal depende de una cantidad apropiada de insulina.¹⁹¹ La producción excesiva de insulina por los fetos de madres con diabetes descompensada causa un crecimiento excesivo del esqueleto y de otros tejidos, probablemente por sus acciones en IGF-1. La diabetes mellitus descompensada altera la mineralización y el crecimiento óseo. Los niños y los adolescentes con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) tienen más riesgo de menor adquisición mineral ósea y de acumulación de AGE.¹⁹² La DM2 se asocia a una masa ósea normal pero también a un aumento de la fragilidad esquelética, en parte por el incremento de la porosidad cortical y de los AGE en la matriz. *In vitro*, la insulina en concentración fisiológica estimula selectivamente la síntesis osteoblástica de colágeno mediante un mecanismo pretraduccional. La insulina puede imitar los efectos de IGF-1, pero solo a una concentración suprafiológica.¹⁰⁹ Los ratones carentes de sustrato de receptor de insulina 1, un sustrato principal de la insulina y de tirosina cinasas del receptor IGF-1, presentan una alteración de la función osteoblástica diferenciadora, osteopenia con recambio bajo y alteración de la respuesta a la PTH, que confirman el papel protagonista de la señalización de insulina e IGF-1 en el mantenimiento de la remodelación ósea.¹⁹³ Tiempo después se observó que la insulina estimula la función osteoblástica y la resorción ósea con incremento de la liberación de GLU13-OCN (v. fig. 30.5), que a su vez aumenta la sensibilidad a la insulina y la síntesis de insulina en las células de los islotes pancreáticos. Se mantiene la controversia sobre el efecto de la insulina en el transporte de glucosa en los osteoblastos, aunque la delección del receptor de insulina en los osteoblastos, mediante el promotor Cre de osteocalcina, disminuye la masa ósea y causa obesidad y resistencia a la insulina. En los seres humanos, todavía no se conoce el efecto final de la resistencia a la insulina sobre el hueso, pero hay muchos datos clínicos que apuntan a que no ejerce ningún efecto lesivo sobre la masa ósea. Tanto los trastornos pandémicos (es decir, la obesidad) como los poco frecuentes (es decir, la lipodistrofia congénita generalizada) que cursan con resistencia a la insulina van asociados a una elevada masa ósea.^{194,195} Además, no existe consenso en las publicaciones acerca de la asociación entre tejido adiposo visceral y masa ósea.¹⁹⁶ Por tanto, la carencia de insulina y la resistencia a la insulina se asocian a una formación excesiva de AGE, que participan en la aparición de la micro- y de la macroangiopatía diabética característica. Los AGE pueden alterar también la microestructura mediante efectos en la formación de puentes cruzados en el colágeno o modificaciones postraduccionales importantes del colágeno que influyen en la fortaleza del hueso. Los puentes transversales del colágeno pueden estar formados por puentes transversales divalentes inmaduros enzimáticos mediados por lisilhidroxilasa y lisiloxidasas

y por puentes transversales pirrol y piridinolina trivalentes maduros y también por otros puentes transversales no enzimáticos formados mediante oxidación o glucación (AGE), como glucosepano y pentosidina. Esta última puede alterar la mineralización y la capacidad del hueso para reparar por sí mismo el daño microscópico. Este mecanismo puede ser un nexo común con la fragilidad ósea, que es frecuente en pacientes con DM1 y DM2.^{197,198}

Hormonas gonadales

Los estrógenos y los andrógenos son cruciales para el desarrollo y el mantenimiento óseo. Las células óseas tienen receptores de estrógeno y de andrógeno, pero ha sido difícil demostrar efectos directos de los esteroides gonadales en la formación y en la resorción ósea en cultivos de células y de órganos. Las hormonas gonadales son fundamentales para el brote de crecimiento puberal, y el estrógeno es necesario para el cierre epifisario.¹⁹⁹ Además, los esteroides gonadales condicionan las diferencias esqueléticas entre los dos sexos. Los huesos de los hombres son más largos debido a la estimulación androgénica de la formación de periostio, mientras que el efecto de los estrógenos es inhibitorio.²⁰⁰ El dimorfismo esquelético debido al sexo influye en las propiedades biomecánicas del hueso y es el culpable, al menos en parte, de la mayor incidencia de fracturas por osteoporosis en las mujeres.²⁰¹ La carencia de estrógeno o andrógeno aumenta la resorción ósea *in vivo*, parcialmente mediante un incremento de la síntesis local o de la sensibilidad a las citocinas, como IL-1 e IL-6 o TNF- α , a las prostaglandinas y mediante acciones directas en los receptores de estrógeno en los osteoclastos. Los andrógenos pueden aumentar la formación ósea *in vivo*.²⁰² El efecto de los estrógenos en la formación ósea es menos evidente, según el modelo animal y la dosis de estrógeno. La tasa absoluta de formación ósea aumenta en estados de carencia de estrógeno debido a un aumento de la remodelación ósea. Sin embargo, la carencia de estrógeno causa pérdida ósea, lo que implica una carencia relativa de la formación ósea. En otras palabras, el incremento de la formación ósea en el hipostrogenismo no es de la misma magnitud que el aumento de la resorción ósea.

Epidemiología de la osteoporosis y de las fracturas

En los últimos 25 años ha avanzado mucho nuestro conocimiento de las fracturas y de sus causas, y lo mismo ha sucedido con la definición de la osteoporosis. La definición actual de *osteoporosis* fue elaborada por un comité de desarrollo de consenso internacional en 1993 como «una enfermedad caracterizada por una masa ósea baja y deterioro microestructural del tejido óseo que aumenta la fragilidad ósea y por consiguiente el riesgo de fractura».²⁰³ Esta definición refleja nuestro conocimiento del vínculo entre descenso cuantitativo del hueso, alteración de la calidad ósea y aumento del riesgo de fractura. La osteoporosis se asocia con más frecuencia a fracturas de cadera, vertebrales y de muñeca, pero también aumenta el riesgo de otras fracturas.

Fracturas

Fracturas de cadera

Las fracturas femorales proximales son una causa importante de morbimortalidad; son mucho más frecuentes en ancianos, lo que aumenta los costes de la osteoporosis. Estas fracturas se localizan con frecuencia en el cuello femoral o en la región intertrocanterea y precisan tratamiento quirúrgico. El aumento del riesgo de caída asociado al descenso de la fortaleza ósea es responsable del incremento del riesgo al avanzar la edad. Las tasas de morbimortalidad por fractura de cadera son elevadas. La tasa de mortalidad en el primer año es de 5-20%.²⁰⁴ Las fracturas producen mucha incapacidad y pérdida de independencia. Por ejemplo, se calcula que solo el 50% de las personas independientes antes de una fractura de cadera conservan la independencia 1 año después de la

fractura de cadera.²⁰⁵ Después de una fractura de cadera hay también un riesgo considerable de otras fracturas, como una segunda fractura de cadera, y por esta razón es importante considerar una valoración y un posible tratamiento adicional en pacientes con fractura de cadera (y de otros huesos).^{206,207}

Fracturas vertebrales

Las fracturas vertebrales son la manifestación más frecuente de la osteoporosis.²⁰⁸ Estas fracturas tienen distinta gravedad. Es posible que las fracturas leves, de las que solo algunas son sintomáticas, solo sean aparentes mediante radiografías u otras pruebas de imagen pero en conjunto se asocian a síntomas clínicos.^{209,210} Sin embargo, las fracturas vertebrales graves pueden causar una dorsalgia aguda intensa que puede persistir varias semanas o indefinidamente. Las consecuencias a largo plazo de las fracturas vertebrales, en particular de la acumulación de varias fracturas vertebrales, son considerables, y causan pérdida de altura, cifosis, incapacidad progresiva, deterioro de la función pulmonar, dorsalgia crónica considerable y empeoramiento global de la calidad de vida.²¹¹ También hay un aumento de la mortalidad asociado a las fracturas vertebrales.²¹² La importancia de estas consecuencias aumenta al incrementar la gravedad y el número de estas fracturas. Aunque pueden estar causadas por un traumatismo energético, en muchos pacientes se asocian a un traumatismo leve o nulo.

Las fracturas vertebrales se han considerado a menudo el distintivo de la osteoporosis y suelen producirse a una edad más temprana que otras fracturas. Las fracturas vertebrales multiplican por 5 a 10 el riesgo futuro de fracturas vertebrales adicionales y se asocian a un riesgo mucho más alto de fracturas no vertebrales, como las fracturas de cadera.^{213,214} Por tanto, igual que las fracturas de cadera, es necesaria una valoración adicional (p. ej., absorciometría por rayos X de energía doble [DXA]) y considerar la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Esto es especialmente cierto en presencia de hallazgos fortuitos en las radiografías de tórax y de abdomen realizadas por otros motivos. Muchas fracturas vertebrales observadas en las radiografías son asintomáticas y no se identifica un antecedente traumático. Esto no disminuye la importancia de la fractura respecto al riesgo futuro o a la morbilidad asociada.

Fracturas de muñeca

Las fracturas radiales distales son frecuentes en mujeres posmenopáusicas y se asocian a la osteoporosis. Sin embargo, en general tienen menos morbilidad y un coste más bajo que las fracturas de cadera o las vertebrales. La incidencia aumenta en las mujeres de edad menopáusica pero después esta ya no sube más al avanzar la edad. Este patrón puede explicarse por diferentes reacciones a la caída con la edad. Los hombres tienen una incidencia mucho más baja de fractura de muñeca.

Otros tipos de fracturas

Además de en la cadera, la columna vertebral y la muñeca, las fracturas son frecuentes en otras regiones como el brazo, la pierna, el húmero y las costillas, y se ha observado que tienen un riesgo considerable de morbimortalidad.²¹⁵ Además, están aumentando los indicios de que el riesgo de la mayoría sino de todos estos tipos de fractura es más alto en las personas con una DMO baja u osteoporosis²¹⁶ y puede disminuir mediante tratamiento de la osteoporosis.^{207,217-219} En un estudio publicado recientemente, se evaluó la relación entre mortalidad y fracturas ajenas a la cadera y a la columna vertebral en un grupo de pacientes con y sin comorbilidades.⁹ La tasa de mortalidad atribuible a cualquier fractura sin comorbilidades fue del 9,2% en las mujeres y del 5,3% en los hombres. Además, la comorbilidad incrementó de forma independiente la tasa de mortalidad; por ejemplo, una mujer que padecía una fractura de húmero y una comorbilidad presentaba una disminución de la supervivencia a 5 años parecida a la de una mujer con fractura de cadera, pero sin comorbilidades.⁹

TABLA 30.1 Categorías diagnósticas de osteoporosis basadas en las mediciones de la densidad mineral ósea y del contenido mineral óseo

Categoría	Definición
Normal	DMO \pm 1 DE de la media de referencia del adulto joven
Masa ósea baja (osteopenia)	DMO $>$ 1 DE y $<$ 2,5 DE por debajo de la media del adulto joven
Osteoporosis	DMO $>$ 2,5 DE por debajo de la media del adulto joven
Osteoporosis grave (osteoporosis establecida)	DMO $>$ 2,5 DE por debajo de la media del adulto joven en presencia de una o más fracturas por fragilidad

DE, desviación estándar; *DMO*, densidad mineral ósea.

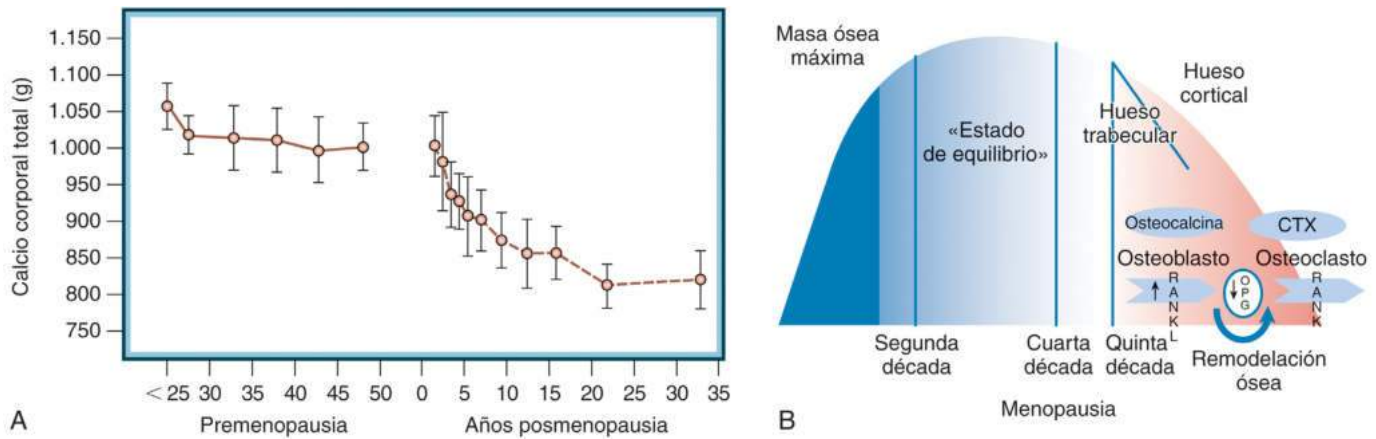
Valoraciones clínicas de la osteoporosis

Absorciometría por rayos X de energía doble

La DXA es la prueba de imagen de referencia para valorar la presencia y la magnitud de la osteoporosis. La DXA se realiza con más frecuencia en la columna vertebral y en la cadera, pero también puede hacerse en otras regiones (corporal total, radio distal). Determina una densidad de masa por área en unidades de gramos por centímetro cuadrado, no una densidad real. La International Osteoporosis Foundation (y otras organizaciones) han elaborado un sistema de clasificación de los valores DXA denominados puntuaciones T que clasifican la medición (tabla 30.1). Las puntuaciones T se calculan comparando un valor específico con un intervalo de referencia en pacientes del mismo sexo y raza. La puntuación T es el número de desviaciones estándar (DE) por debajo de los valores normales en jóvenes. Un valor por debajo de $-2,5$ DE se considera osteoporosis habitualmente. Por lo general, para el diagnóstico clínico se exploran tres regiones: DMO total de cadera, del cuello femoral y de la columna lumbar.

Los valores DXA en la cadera alcanzan el máximo generalmente alrededor de los 30 a 40 años y después empiezan a bajar (fig. 30.15). Este descenso es más rápido durante unos años en la menopausia y después vuelve a acelerarse alrededor los 65-70 años en las mujeres.²²⁰ Las determinaciones de la DMO en la columna vertebral pueden ser útiles; sin embargo, en ancianas y sobre todo en los hombres, pueden estar influidas por osteófitos, calcificación aórtica, enfermedad degenerativa y otras afecciones que aumentan la DMO vertebral aparente y por esta razón son menos fiables en mayores de 65-70 años.

Numerosos estudios (muchos de ellos prospectivos) han mostrado de manera uniforme que la DMO DXA es un factor predictivo fiable del riesgo futuro de fractura. La DMO en la cadera prevé distintos tipos de fracturas no vertebrales y vertebrales pero es especialmente pronóstica de las fracturas de cadera. Aunque el riesgo de fractura aumenta mucho al bajar la DMO, varios estudios han verificado que las fracturas osteoporóticas se producen con valores muy diversos de DMO. Lo más probable es que este fenómeno esté relacionado con la calidad ósea, un componente que no está incluido en las determinaciones DXA. La definición de la Organización Mundial de la Salud ayuda a interpretar los resultados DXA pero no es un método definitivo para diagnosticar la osteoporosis. Por tanto, la DXA es la modalidad de imagen principal para diagnosticar y tratar la osteoporosis. Puede complementarse con diversos métodos de valoración del riesgo que combinan otros factores de riesgo con la DXA (v. más adelante). Las determinaciones DXA se han unificado en cierto modo para los diferentes tipos de aparatos, pero las determinaciones



• **Figura 30.15** **A.** Adquisición, mantenimiento y pérdida de masa ósea: la pérdida de hueso trabecular empieza antes y es más intensa que la de hueso cortical. **B.** Descenso del calcio corporal total con los años a partir de la menopausia. CTX, telopéptido entrecruzado de colágeno de tipo I; OPG, osteoprotegerina; RANK, receptor del activador del factor de transcripción nuclear κ B. (Reproducido a partir de Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;142:155–170.)

de seguimiento para evaluar cambios deben realizarse con el mismo aparato si es posible.

Puntuación de hueso trabecular

La puntuación de hueso trabecular (PHT) recibió el visto bueno de la FDA en 2012, y a partir de ese momento se incorporó a la práctica clínica para la estimación del riesgo de fracturas. La PHT es una herramienta opcional que se ha incorporado a la DXA y que permite el análisis de la textura de la escala de grises en imágenes de la columna vertebral obtenidas mediante DXA, utilizando variogramas de imágenes obtenidas mediante proyecciones bidimensionales. La PHT es una medida que refleja la microarquitectura trabecular, y existen datos que indican que existe correlación entre los diversos parámetros obtenidos mediante tomografía computarizada cuantitativa (TCC) y los valores de la PHT. La asociación más fuerte es la que se observa con la DMO volumétrica trabecular en la columna lumbar, mientras que, en otras regiones, la relación entre la PHT y los parámetros que definen la microarquitectura ósea presenta mayor variabilidad. Varios estudios coinciden en que la PHT es un predictor independiente de fractura en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, así como en hombres. En un extenso estudio prospectivo llevado a cabo en Manitoba, Canadá, en el que participaron más de 29.000 mujeres posmenopáusicas que fueron sometidas a seguimiento durante casi 5 años, se comprobó la potencia de la PHT para predecir fracturas. Además, se demostró que la combinación de la DMO y la PHT proporciona una mejor estimación del riesgo de fracturas que cualquiera de las dos por separado.²²¹ En estudios llevados a cabo con muestras más reducidas en EE. UU. (Osteoporotic Fractures in Men Study [MrOs]) y en poblaciones japonesas que fueron sometidas a seguimiento durante 10 años, se obtuvieron resultados parecidos.²²² La PHT también aumenta la potencia de la predicción de fracturas cuando se usa junto al algoritmo FRAX, que se diseñó para estimar la probabilidad de fractura en un período de 10 años.²²³

Tomografía computarizada cuantitativa

Se han estudiado otras modalidades de imagen que pueden utilizarse para valorar la osteoporosis, pero la DXA sigue siendo la modalidad preferida cuando está disponible. La TCC puede realizarse en la cadera y en la columna vertebral, y los estudios han mostrado que puede pronosticar el riesgo de fractura.^{219,224,225} Hay varios tipos de programas informáticos^{226,227} para analizar las exploraciones de TCC. Una ventaja de la TCC es que permite determinar de manera específica la DMO

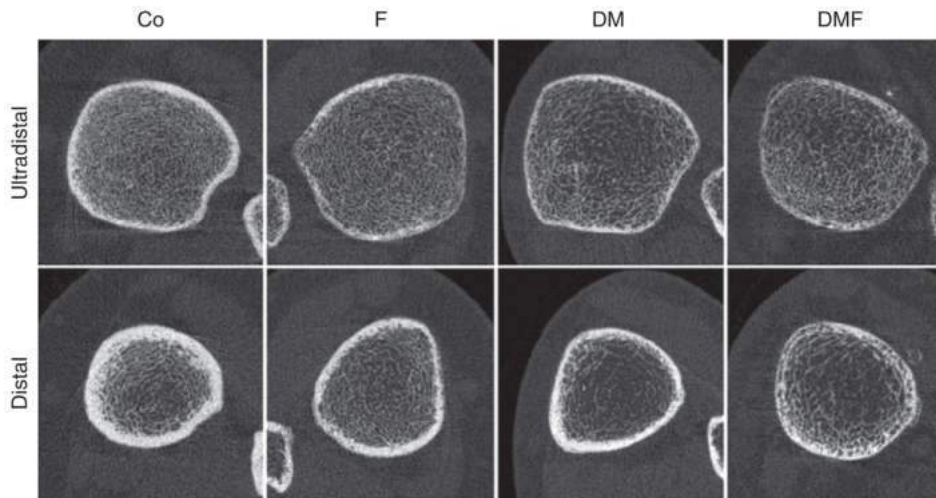
cortical y trabecular. Sin embargo, tiene desventajas (comparada con la DXA), como más exposición a la radiación, menos uniformidad entre los aparatos de tomografía computarizada y un coste más alto. Se han puesto a punto técnicas de TCC periférica (TCCp) y de TCCp de resolución alta que en la actualidad determinan la densidad ósea y la microestructura ósea (en el caso de la TCCp de alta resolución) en el radio y en la tibia. Aunque estas determinaciones pueden ser útiles en estudios de investigación para conocer mejor los efectos de enfermedades como la diabetes y de fármacos como los bisfosfonatos en la microestructura y en la calidad ósea, hay pocos indicios de sus ventajas en la práctica clínica para pronosticar el riesgo de fractura en comparación con la DXA (en la figura 30.16 se muestran ejemplos de dichas determinaciones).

Otras modalidades de imagen para valorar el riesgo son la ecografía de los dedos, del calcáneo y de la región distal de las extremidades, y la resonancia magnética del radio. La ecografía tiene valor predictivo del riesgo de fractura, pero las valoraciones longitudinales carecen de utilidad clínica.²²⁸ La resonancia magnética aporta información importante de la microestructura trabecular y cortical pero se utiliza básicamente para investigación por el coste y el tiempo de exploración prolongado.

Marcadores de recambio óseo

El equilibrio entre formación y resorción ósea es un determinante importante de la pérdida ósea y la osteoporosis. Los marcadores de recambio óseo (MRO) permiten valorar la resorción y la formación, y por esta razón pueden ser útiles para conocer estos desequilibrios en los pacientes, pronosticar el riesgo de fractura y evaluar el efecto del tratamiento. La formación ósea puede valorarse con varios marcadores bioquímicos como la fosfatasa alcalina ósea específica (BSAP), el propéptido N-terminal del procolágeno de tipo I total (P1NP) y la osteocalcina. Hasta ahora la resorción ósea se valoraba mediante el telopéptido entrecruzado N-terminal (NTX) urinario, pero en la actualidad se utiliza con más frecuencia el telopéptido entrecruzado C-terminal (CTX) sérico. Ambos son péptidos entrecruzados de colágeno valorados con anticuerpos (tabla 30.2).

Los MRO tienen varias aplicaciones clínicas posibles. Sin embargo, todas deben tener en cuenta la variabilidad analítica alta (tanto en la misma persona como entre distintos análisis y laboratorios) de estos marcadores.²²⁹ Las causas más importantes de la variabilidad en la misma persona son la variación circadiana, la alimentación, el ejercicio, la variación estacional, enfermedades como la disfunción renal y fracturas



• **Figura 30.16** Imágenes representativas de tomografía computarizada cuantitativa periférica de resolución alta de la región ultradistal (arriba) y distal (abajo) de la tibia: se muestran los tomogramas centrales de los grupos Co (izquierda), F (centro izquierda), DM (centro derecha) y DMF (derecha). La porosidad cortical es mayor en DMF (derecha). Co, controles; DM, pacientes con diabetes sin fracturas; DMF, pacientes con diabetes y fracturas; F, pacientes sin diabetes con fractura. (Tomado de Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res.* 2013;28[2]:313–324.)

recientes.²³⁰ Para pronosticar el riesgo de fractura, hay controversia sobre si los MRO pronostican la fractura con independencia de la DMO y de otros factores de riesgo, ya que algunos estudios muestran una relación positiva; sin embargo, otros estudios no han mostrado que los MRO pronostiquen la fractura de manera independiente.²³¹⁻²³³ Se ha señalado que pueden tener cierta utilidad para el seguimiento del tratamiento porque los MRO cambian mucho y rápido con tratamiento antirresortivo y también con tratamiento anabolizante. Aunque existen dudas sobre esta aplicación, puede tener cierta utilidad en pacientes con cumplimiento terapéutico dudoso.²³⁴⁻²³⁶ Se usan con más frecuencia en consultas especializadas en las que pueden ayudar a definir las causas secundarias de la osteoporosis. Los MRO son especialmente útiles cuando se determinan en grupos de pacientes durante el desarrollo de fármacos nuevos. En el ámbito de la investigación estas determinaciones permiten hacer valoraciones tempranas de la potencia de los fármacos, de sus efectos con el paso del tiempo y ayudan a determinar las dosis adecuadas.^{237,238}

Biopsia ósea

La biopsia ósea se utiliza clínicamente para valorar índices estáticos y dinámicos relacionados con la remodelación ósea. Se utiliza poco clínicamente para diagnosticar la osteoporosis pero puede ser útil para valorar el grado de mineralización (p. ej., para descartar osteomalacia), las tasas de resorción o de formación ósea y el estado global de remodelación (p. ej., para descartar osteopatía renal adinámica). Pueden aplicarse criterios universales a los índices obtenidos después de marcar el hueso mediante administración programada de tetraciclina.²³⁹ Las biopsias transilíacas las realizan los médicos especializados en osteoporosis o los traumatólogos-cirujanos ortopédicos y precisan anestesia local para hacer una biopsia con aguja gruesa, que emplea generalmente un trépano de 7,5 mm de diámetro para diagnóstico histológico óseo e histomorfometría. Una biopsia única permite determinar la tasa de aposición ósea, la superficie de mineralización, la tasa de formación ósea, las superficies erosionadas, el número de osteoblastos y de osteoclastos y la relación volumen de osteoide/volumen de hueso pero solo después del marcado periódico con tetraciclina, necesario para medir la distancia entre dos frentes de mineralización. Los intervalos de marcado varían un poco pero generalmente son de

3 días al principio (días 1-3) y de 3 a 21 días después, con 200 mg de demeclociclina tres veces al día. Varios laboratorios realizan análisis de las biopsias, pero el tiempo de análisis puede variar de 1 a varios meses. Sin embargo, las biopsias óseas son normales en la osteoporosis senil o en la posmenopáusica con cierta frecuencia, por lo que la especificidad diagnóstica es baja.

Epidemiología de las fracturas

En la figura 30.17 se muestran algunas de las características epidemiológicas fundamentales de los tres tipos principales de fracturas osteoporóticas. Estos datos muestran con mucha claridad el aumento exponencial de las fracturas vertebrales y de la cadera en las mujeres. Por ejemplo, una mujer blanca promedio de 50 años tiene un riesgo anual de fractura de cadera de un 15-20%, que aumenta progresivamente hasta después de los 80 años. Las fracturas de muñeca tienen un patrón diferente en las mujeres, con un aumento durante la menopausia que no es progresivo con el tiempo. En los hombres, el aumento exponencial de las fracturas de cadera y vertebrales con la edad tiene una evolución paralela al de las mujeres. Sin embargo, cabe destacar que el riesgo específico de edad de sufrir una fractura de cadera o vertebral es mucho más bajo en los hombres que en las mujeres (la mitad, aproximadamente), lo que subraya el papel clave del sexo en la epidemiología de las fracturas osteoporóticas. La incidencia de fracturas de muñeca en los hombres es mucho más baja que en las mujeres a cualquier edad.

La raza y la cultura influyen también en la epidemiología de la osteoporosis (fig. 30.18). En las fracturas de cadera, las personas de raza blanca tienen el riesgo más alto, los latinoamericanos y los asiáticos tienen un riesgo intermedio y los afroamericanos tienen el riesgo más bajo. Sin embargo, estas relaciones generales pueden ser con frecuencia menos pronunciadas: por ejemplo, en los asiáticos hay datos que indican que las tasas son muy bajas en regiones con estilo de vida tradicional y aumentan considerablemente al aumentar la urbanización y la adopción de un estilo de vida occidental.²⁴⁰ Las tasas de fracturas vertebrales son más difíciles de valorar, pero muchos estudios indican que estas tasas tienen menos variabilidad geográfica que las tasas de fractura de cadera.

TABLA 30.2 Marcadores de recambio óseo

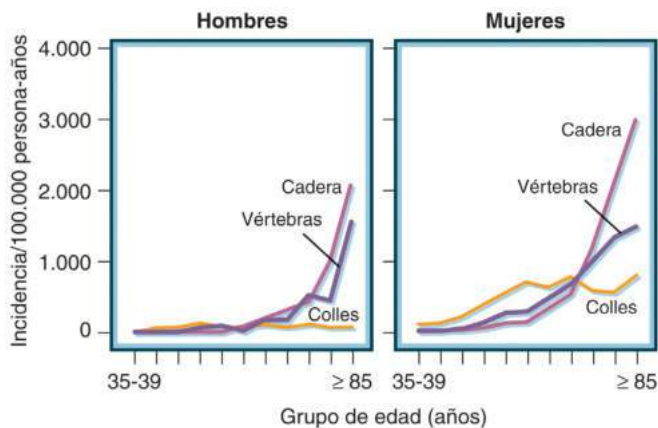
Marcador	Tejido de origen	Muestra	Método analítico	Observaciones
Formación ósea				
Fosfatasa alcalina ósea (BAP)	Hueso	Suero	Electroforesis, precipitación, IRMA, EIA, ECMA	Producto específico de osteoblastos; algunos análisis tienen hasta un 20% de reactividad cruzada con la isoenzima hepática (LAP)
Osteocalcina (OC)	Hueso, plaquetas	Suero	RIA, IRMA, EIA	Producto específico de osteoblastos; muchas formas inmunorreactivas en sangre; algunas pueden proceder de la resorción ósea
Propéptido C-terminal de procolágeno de tipo I (PICP)	Hueso, tejidos blandos, piel	Suero	RIA, EIA	Producto específico de los fibroblastos y los osteoblastos y proliferantes
Propéptido N-terminal de procolágeno de tipo I (PINP)	Hueso, tejidos blandos, piel	Suero	RIA, EIA	Producto específico de los fibroblastos y los osteoblastos proliferantes; se incorpora parcialmente a la matriz extracelular ósea
Marcadores de resorción ósea				
Marcadores relacionados con el colágeno				
Hidroxiprolina, total y dializable (Hyp)	Hueso, cartílago, tejido blando, piel	Orina	Colorimetría, HPLC	Presente en colágenos fibrilares y parcialmente en proteínas colágenas, como C1q y elastina Presente en colágeno recién sintetizado y maduro (es decir, tanto la síntesis de colágeno como la degradación tisular contribuyen a la hidroxiprolina urinaria)
Hidroxilisina-glucósidos	Hueso, tejido blando, piel, complemento sérico	Orina, suero	HPLC, EIA	En el colágeno la hidroxilisina se glucosila en distintos grados, según el tipo de tejido Glucosilgalactosil-OH-Lys en proporción alta en colágenos de tejidos blandos, y C1q Galactosil-OH-Lys en proporción alta en colágenos óseos
Piridinolina (PYD)	Hueso, tendón, cartílago, vasos sanguíneos	Orina, suero	HPLC, EIA	Colágenos, con concentración máxima en cartílago y hueso; ausente de la piel; presente solo en colágeno maduro
Desoxipiridinolina (DPD)	Hueso, dentina	Orina, suero	HPLC, EIA	Colágenos, con concentración máxima en cartílago y hueso; ausente de cartílago o piel; presente solo en colágeno maduro
Telopéptido entrecruzado C-terminal del colágeno de tipo I (ICTP, CTX-MMP)	Hueso, piel	Suero	RIA, EIA	Colágeno de tipo I, con concentración máxima en el hueso; puede proceder de colágeno recién sintetizado
Telopéptido entrecruzado C-terminal del colágeno de tipo I (CTX-I)	Todos los tejidos con colágeno de tipo I	Orina (α/β), suero (solo β)	EIA, RIA	Colágeno de tipo I, con contribución máxima probablemente del hueso; isomerización de aspartilo a β -aspartilo con el envejecimiento de la molécula de colágeno
Telopéptido entrecruzado N-terminal del colágeno de tipo I (NTX-I)	Todos los tejidos con colágeno de tipo I	Orina, suero	EIA, RIA, CLIA	Colágeno de tipo I, con contribución máxima del hueso
Péptido helicoidal $\alpha 1$ de colágeno I (HELP)	Todos los tejidos con colágeno de tipo I	Orina	EIA	Fragmento de degradación derivado de la parte helicoidal del colágeno de tipo I, cadena $\alpha 1$, AA (620-633); correlación fiel con otros marcadores de degradación del colágeno, sin ventaja ni diferencia específica respecto al resultado clínico
Proteínas no colágenas				
Sialoproteína ósea (BSP)	Hueso, dentina, cartílago hipertrófico	Suero	RIA, EIA	Glucoproteína fosforilada ácida sintetizada por osteoblastos y células afines a los osteoclastos, se deposita en la matriz extracelular ósea, puede estar relacionada con la función osteoclástica
Fragmentos de OC (uf-OC, U-Mid-OC, U-Long-OC)	Hueso	Orina	EIA	Durante la resorción ósea osteoclástica se liberan fragmentos modificados por la edad que pueden considerarse un índice de resorción ósea

TABLA 30.2 Marcadores de recambio óseo (cont.)

Marcador	Tejido de origen	Muestra	Método analítico	Observaciones
Enzimas osteoclásticas				
Fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAcP)	Hueso	Plasma sanguíneo	Colorimetría sérica, RIA, ELISA	Seis isoenzimas presentes en tejidos humanos (osteoclastos, plaquetas, eritrocitos); banda 5b predominante en el hueso (osteoclastos)
Catepsinas (p. ej., K, L)	K: principalmente en osteoclastos L: macrófago, osteoclastos	Plasma, suero	ELISA	La catepsina K, una cisteína proteasa, es fundamental en la degradación ósea por osteoclasto mediante escisión de regiones helicoidales y telopéptido del colágeno de tipo I; la catepsina K y la L escinden el dominio en bucle de la TRAcP y activan la enzima inactiva; la catepsina L tiene una función parecida en los macrófagos; en la actualidad están en fase de evaluación pruebas para determinar las catepsinas

CLIA, inmunoanálisis quimioluminiscente; *CTX-MMP*, telopéptido entrecruzado C-terminal de colágeno de tipo I generado por metaloproteinasas de la matriz; *ECMA*, inmunoanálisis electrométrico; *EIA*, inmunoanálisis enzimático; *HPLC*, cromatografía líquida de rendimiento alto; *ICTP*, telopéptido carboxiterminal de colágeno de tipo I; *IRMA*, ensayo inmunoradiométrico; *RIA*, radioinmunoanálisis; *U-Long-OC*, fragmento N-terminal largo; *U-Mid-OC*, epitopo de mesomolécula de la osteocalcina; *uf-OC*, fragmentos urinarios de osteocalcina.

Adaptado de Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(4):97–122.



• **Figura 30.17** Tasas de incidencia específica por edad de fracturas de cadera, vertebrales y de Colles en Rochester, Minnesota. (Tomado de Cooper C, Melton LJ. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab.* 1992;3:224. Copyright 1992 by Elsevier Science, Inc.)

Otro factor epidemiológico clave que interactúa con la edad, el sexo y la raza es el peso o el índice de masa corporal (IMC). Existen estudios en que se ha demostrado que una masa magra baja es un factor predictor independiente de fracturas en una cohorte de personas de 65 años alojadas en una residencia de mayores.²⁴¹ Además de la evidente relación entre músculos y huesos, hay otros factores que condicionan esta asociación, como interacciones moleculares, genéticas y endocrinas.²⁴² En general, las personas con un IMC alto tienen menos riesgo de fractura de cadera y vertebral, por varios factores, como un número más alto de células grasas que producen más cantidad de estrógeno, que es protector, y mayor almohadillado en pacientes con IMC alto, que distribuye mejor las fuerzas en caso de caída. Aunque algunos datos indican que las personas obesas tienen un riesgo más alto de fractura, la mayoría de los estudios apoyan el concepto de que un IMC alto protege frente a la mayoría de los tipos de fracturas, probablemente con excepción de las fracturas de la extremidad inferior. De manera destacada, las personas con un IMC bajo tienen un riesgo especialmente alto de fractura de cadera por varias razones, una de ellas puede ser que el IMC bajo, sobre todo en la ancianidad, puede ser un signo de fragilidad.^{243,244}

Factores clínicos de riesgo y su combinación con la densidad mineral ósea

El riesgo de fractura se ha asociado de manera uniforme a varios factores clínicos de riesgo (además de DMO, edad, sexo y raza) (tabla 30.3 y fig. 30.19). El más importante es el antecedente de fractura después de los 50 años de edad o de fractura de cadera de la madre (o del padre).²⁴⁵ Otros factores de riesgo como el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol (más de dos bebidas al día), la artritis reumatoide y el tratamiento con glucocorticoides tienen también cierta asociación a este riesgo.^{244,246} La disfunción neurológica o muscular es un factor de riesgo potente, probablemente porque aumenta la probabilidad de caída. También está consolidándose el principio de que las personas con diabetes, a pesar de que generalmente tienen un IMC más alto, tienen más riesgo de fractura y de que este riesgo es más alto que en personas sin diabetes con la misma DMO.²⁴⁷ De manera sorprendente, algunos estudios recientes indican que la obesidad puede ser un factor de riesgo de fractura en algunas circunstancias: en el estudio MrOS, se observó que para la misma DMO, los hombres ancianos obesos tenían más riesgo que los que no eran obesos.²⁴⁸

Está consolidándose el concepto de que el riesgo de fractura, igual que el riesgo de cardiopatía, es multifactorial y de que estos factores de riesgo se combinan para aumentar el riesgo.^{244,246} En los últimos años se han elaborado métodos de predicción del riesgo de fractura a 5 o 10 años mediante combinaciones de DMO y factores de riesgo. El más utilizado y accesible es el método FRAX, que comprende los factores de riesgo mostrados en la tabla 30.3 y se ha aplicado con versiones específicas del país²⁴⁹ para pronosticar el riesgo de fracturas osteoporóticas graves y de cadera. Se han propuesto otros métodos de valoración del riesgo que analizan menos factores de riesgo o factores de riesgo diferentes.²⁵⁰ Se han elaborado directrices clínicas para el tratamiento que incorporan estos métodos (se explica más adelante; v. tabla 30.3).

Prevalencia de osteoporosis e incidencia de fracturas en la población

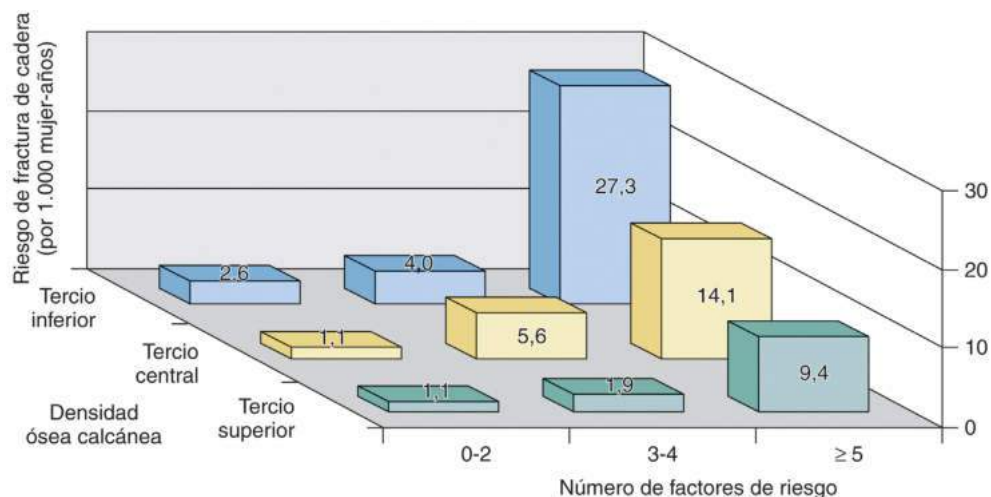
Los cálculos de la prevalencia de la osteoporosis han dependido de la definición operativa de esta enfermedad y de criterios diagnósticos apropiados, y se han basado en la prevalencia de DMO baja o en la incidencia de fractura.²⁵¹⁻²⁵³ El desarrollo y la disponibilidad clínica de la DXA han permitido basar la definición en la DMO exclusivamente. En 1992, la Organización Mundial de la Salud estableció un valor



• **Figura 30.18** Tasas de incidencia de fractura de cadera estandarizadas por edad en mujeres y hombres según el país. Los países están organizados por continente o región geográfica: Europa (*rosa oscuro*), Norteamérica (*verde*), Asia (*azul claro*), Oriente Medio (*amarillo*), Sudamérica (*morado*), Oceanía (*azul oscuro*) y África (*rojo*). (Reproducido de Cauley JA, Chalhoub D, Kassem AM, Fuleihan Gel-H. Geographic and ethnic disparities in osteoporotic fractures. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10[6]:338–351.)

TABLA 30.3 Combinaciones diferentes de factores de riesgo de fractura importantes utilizados para calcular la probabilidad individual de fractura en 10 años

FRAX	Escala Q-Fracture	Garvan
Edad	Edad	Edad
Sexo	Sexo	Sexo
Peso	Peso	
Antecedente personal de fractura (incluida vertebral)		Antecedente personal de fractura
Antecedente de fractura de cadera en progenitores	Antecedente de fractura de cadera en progenitores	
Tabaquismo actual	Tabaquismo actual (graduado)	
Glucocorticoides (equivalente a 5 mg de prednisona durante ≥ 3 meses)	Al menos dos prescripciones de corticoesteroides sistémicos en los meses previos	
Artritis reumatoide	Artritis reumatoide	
Osteoporosis secundaria, diabetes mellitus de tipo 1, osteogenia imperfecta en adultos, hipertiroidismo, hipogonadismo, malnutrición crónica y hepatopatía	Osteoporosis secundaria, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus de tipo 2, asma, hepatopatía crónica, trastornos digestivos con probabilidad de malabsorción (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad celiaca, esteatorrea, síndrome de asa ciega), hipertiroidismo, hiperparatiroidismo primario o secundario, síndrome de Cushing	
Consumo de alcohol (> 3 unidades/día)	Consumo de alcohol (> 3 unidades/día) Al menos dos prescripciones de antidepresivos tricíclicos en los 6 meses previos Al menos dos prescripciones de terapia hormonal sustitutiva (en mujeres) en los 6 meses previos Caídas previas	Antecedente de caídas
Densidad mineral ósea (opcional)		Densidad mineral ósea

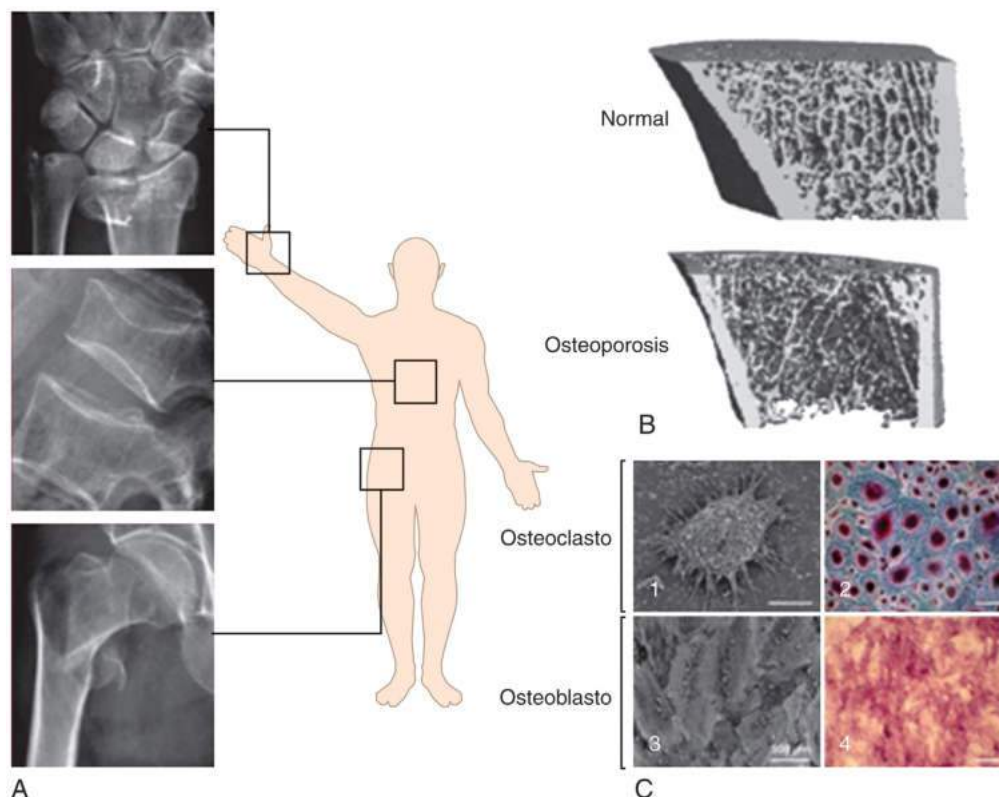


• **Figura 30.19** Riesgo anual de fractura de cadera según el número de factores de riesgo y la densidad ósea calcánea específica por edad. (Modificado a partir de Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med. 1995;332:767-773. Copyright © 1995 Massachusetts Medical Society. Reproducido con autorización.)

límite para la DMO de 2,5 DE por debajo de la media normal en el joven como criterio para calcular la prevalencia de osteoporosis y comparar poblaciones²⁵⁴ (v. tabla 30.1). El uso de la DXA en estudios epidemiológicos más extensos en las mujeres (p. ej., el Study of Osteoporotic Fractures), y en hombres (el estudio MrOs), y sobre todo en muestras de población (p. ej., el National Health and Nutrition

Examination Study) ha permitido calcular la proporción de personas con osteoporosis según la DMO.²⁵⁵⁻²⁵⁷ Los cálculos de la prevalencia global de osteoporosis varían mucho pero están alrededor de los 40 millones de estadounidenses.^{251,258}

La mayoría de los cálculos actuales basados en la incidencia de fractura indican que se producen alrededor de 300.000 fracturas



• **Figura 30.20** Osteoporosis de un vistazo. La osteoporosis es una enfermedad ósea general en la que la resorción ósea excede la formación ósea y produce cambios microestructurales. **A.** Las fracturas por fragilidad afectan generalmente la muñeca, las vértebras y la cadera. **B.** La microtomografía computarizada muestra un adelgazamiento trabecular notable del hueso osteoporótico comparado con el hueso normal. **C.** Imágenes microscópicas de los osteoclastos que resorben hueso y de los osteoblastos que forman hueso. 1, osteoclasto con su aspecto morfológico distintivo; 2, osteoclastos multinucleados teñidos con fosfatasa ácida resistente al tartrato; 3, varios osteoblastos sobre la matriz mineralizada; 4, osteoblastos teñidos con fosfatasa alcalina. (Tomado de Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011;377[9773]:1276–1287.)

de cadera al año en EE. UU. y 600.000 en Europa.^{252,253} Los cálculos más optimistas señalan que más de un millón de mujeres posmenopáusicas estadounidenses sufrirán una fractura vertebral en el transcurso de 1 año.^{251,258} Teniendo en cuenta la importancia de la fractura desde una perspectiva individual, una mujer blanca de 50 años tiene un riesgo de fractura de cadera a lo largo de su vida del 15-20% aproximadamente, un riesgo de fractura de muñeca parecido, un riesgo de fractura vertebral sintomática del 16% y un riesgo de sufrir como mínimo una fractura osteoporótica del 50% aproximadamente.²⁵⁹⁻²⁶¹ Los hombres tienen alrededor de un tercio del riesgo de fractura vertebral o de cadera a lo largo de su vida en comparación con las mujeres pero un riesgo mucho más bajo de fractura de muñeca. Combinando la prevalencia de osteoporosis basada en la presencia de fracturas osteoporóticas (p. ej., compresiones vertebrales, fracturas de muñeca, fracturas de cadera o fracturas de húmero/tibia) o en una DMO baja, se calcula que más de 40 millones de estadounidenses tienen osteoporosis.²⁶² En todo el mundo se producen alrededor de nueve millones de fracturas anuales.²⁶³

Aunque es probable que el número de fracturas aumente en EE. UU. y en Europa, este incremento será mucho más pronunciado en los países en desarrollo, sobre todo en Asia y Latinoamérica por la concurrencia de varias tendencias como el aumento de tamaño de la población, la prolongación de la esperanza de vida (hasta edades con riesgo alto de fractura) y la adopción de un estilo de vida occidental (en particular el descenso de la actividad cotidiana).^{264,265} Este aumento

provocará un incremento consiguiente de la necesidad de recursos sanitarios. Cabe destacar que los costes globales de otros tipos de fracturas juntas pueden ser más altos que los de las fracturas de cadera, aunque las fracturas de cadera son las fracturas individuales más costosas.²⁶⁶

Patogenia de la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad compleja de origen multifactorial (fig. 30.20). La característica fundamental de esta enfermedad es la fractura acompañada habitualmente de aumento de la fragilidad ósea. Aunque el objetivo principal de este capítulo son los aspectos endocrinos y metabólicos de esta enfermedad, conviene señalar que las caídas producen fracturas y que una de las causas principales de las fracturas osteoporóticas son las caídas. Las caídas son multifactoriales también, sobre todo en personas ancianas, por debilidad muscular primaria, problemas neurológicos, fármacos, carencia de vitamina D, problemas de equilibrio y episodios cardiovasculares como el síncope, que pueden provocar caídas. Por tanto, la prevención primaria de la osteoporosis obliga también a tomar medidas concretas para reducir la probabilidad de caída por cualquier motivo. En este apartado se explican las causas de desequilibrio en la unidad de remodelación ósea que conducen a una pérdida ósea secundaria con la disminución consiguiente de la DMO, que aumenta la fragilidad esquelética.

Carencia gonadal

Estrógenos

La alteración de la remodelación ósea es fundamental en el síndrome de la osteoporosis y puede adoptar muchas formas. En 1947 Fuller Albright fue el primero en apreciar la importancia de los estrógenos en el mantenimiento de la homeostasis del calcio mediante remodelación acoplada en la mujer posmenopáusica.²⁶⁷ Desde entonces se han acumulado muchos datos de estudios de intervención aleatorizados que demuestran que la reposición de esteroides gonadales (estrógeno con o sin progesterona) disminuye el recambio óseo y aumenta la masa ósea, protegiendo de este modo el esqueleto frente a las fracturas.^{202,268} Sin embargo, estos datos son solo pruebas indirectas de que las concentraciones de estrógenos son importantes como componentes patógenos del síndrome de osteoporosis. Estudios más recientes han aportado pruebas más sólidas de la asociación entre una concentración baja de estradiol y una masa ósea baja. Varios investigadores han demostrado que la concentración más baja de estradiol en mujeres posmenopáusicas (< 5 pg/ml) se asocia a la DMO más baja y a la probabilidad más alta de fractura.²⁶⁹ Además, varios estudios han mostrado que los hombres con osteoporosis tienen una concentración sérica de estradiol más baja que hombres de la misma edad sin masa ósea baja.²⁷⁰ Es más, en la actualidad se han publicado varios casos clínicos que describen mutaciones en genes que codifican la aromataasa o el receptor de estrógeno, produciendo un fenotipo de osteoporosis grave en los hombres.^{271,272} En el primer caso, la terapia sustitutiva de estrógenos en estos hombres logró un aumento notable de la DMO vertebral y en la cadera. En ambas situaciones la ausencia de estrógenos funcionales, a pesar de una concentración de testosterona normal a alta, causó un descenso muy pronunciado de la DMO.¹⁹⁹

Aunque el descenso de la concentración de estradiol contribuye al síndrome de osteoporosis, no están claros los fenómenos ni las secuencias moleculares precisas causadas por los cambios en las concentraciones hormonales del medio. En algunos modelos animales, la restricción de estrógeno se asocia a un aumento notable de la síntesis de IL-6 por células estromales y osteoblásticas. Esto coincide con hallazgos experimentales que demuestran que los estrógenos regulan la actividad transcripcional del promotor IL-6.²⁷³ Sin embargo, los resultados de otros estudios son contradictorios. En otros modelos experimentales, los cambios de TNF, IL-11 e IL-1 pueden estar asociados a un aumento de la resorción ósea.²⁷⁴⁻²⁷⁶ Se ha identificado al RANKL como un regulador principal de la diferenciación osteoclástica, y es probable que el aumento local o general contribuya al incremento rápido de la osteoclastogenia después de la retirada de los estrógenos. Por tanto, es probable que varias citocinas, en concierto con RANKL, estén activas durante la restricción de estrógenos y que todas ellas puedan acelerar el proceso de resorción ósea. Los osteoclastos expresan receptores de estrógeno y algunos indicios señalan que también son importantes las acciones directas de los estrógenos en los osteoclastos. El incremento de la resorción ósea conduce finalmente a una pérdida ósea por restricción de estrógenos, ya que las tasas de formación ósea no pueden adaptarse a las tasas elevadas de resorción ósea²⁷⁷ (v. fig. 30.15).

Andrógenos

A diferencia de los numerosos estudios sobre desacoplamiento de la remodelación ósea y pérdida ósea con una concentración baja de estradiol, hay pocos estudios que relacionen la restricción de andrógenos con la pérdida ósea en hombres y en mujeres. Los osteoblastos tienen receptores de andrógenos, y la testosterona y la dihidrotestosterona estimulan la diferenciación osteoblástica.²⁷⁸ La testosterona puede aumentar también el IGF-1 óseo y circulante. Sin embargo, estudios *in vivo* e *in vitro* en hombres han obtenido resultados contradictorios respecto a la resorción ósea. Igual que los estrógenos, los andrógenos pueden regular el promotor IL-6 y en animales de experimentación, la orquiectomía se ha asociado al incremento de la producción de IL-6

y a la pérdida ósea.²⁷⁹ Los hombres tratados mediante supresión de andrógenos para el cáncer de próstata pierden hueso rápidamente como consecuencia del aumento de la resorción ósea. Del mismo modo, los hombres hipogonadales, por insuficiencia primaria o secundaria, tienen una densidad ósea más baja que los hombres sin hipogonadismo. Al contrario que el estradiol, la testosterona puede estimular la formación ósea y este puede ser un factor adicional que contribuya a la pérdida ósea cuando está ausente en los hombres.²⁸⁰

La concentración baja de testosterona en mujeres posmenopáusicas no tiene una relación causal con una pérdida ósea rápida, pero las mujeres con más peso corporal tienen más capacidad de conversión enzimática de la testosterona en estradiol, que puede contribuir al efecto protector de la obesidad en la masa ósea, al menos en las mujeres. De manera previsible, la reposición de testosterona puede utilizarse para aumentar la DMO y la masa ósea magra porque una concentración crónica baja de andrógenos en los hombres se asocia a una disminución de la masa ósea.²⁸⁰ Sin embargo, como se ha explicado, la concentración de estradiol en los hombres puede ser un factor de riesgo de fractura más importante que la concentración de andrógenos. En resumen, la combinación de estrógenos y andrógenos determina probablemente la masa ósea máxima y el mantenimiento de la DMO en hombres y en mujeres. En hombres ancianos, la concentración de estradiol puede ser crucial para mantener la masa ósea trabecular. Para reforzar este concepto, en un estudio aleatorizado con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (para bloquear las gonadotropinas) con o sin un inhibidor de aromataasa en los hombres, los cambios en las concentraciones de estrógenos estaban asociados a la protección del esqueleto trabecular frente a la resorción ósea, mientras que las concentraciones circulantes de andrógenos estaban más relacionadas con los marcadores de formación ósea que con los de resorción.²⁰² En otro estudio, Almeida et al.²⁸¹ hallaron que en los roedores dicha protección de la masa ósea cortical por los estrógenos está mediada por el receptor de estrógeno α . Por el contrario, el receptor de andrógenos de los osteoblastos maduros era indispensable para el mantenimiento de la masa ósea trabecular en mamíferos machos pero no era necesario para los efectos anabolizantes de los andrógenos en el hueso cortical.^{278,282}

En los hombres, otros trastornos diferentes del hipogonadismo pueden contribuir a la pérdida ósea y a las fracturas, como el alcoholismo crónico, el exceso de glucocorticoides, el tabaquismo y la hipercalcemia idiopática. En los dos primeros es probable que una concentración baja de testosterona contribuya a las características patógenas del síndrome de osteoporosis, mientras que la hipercalcemia por pérdida renal causa probablemente una pérdida ósea mediante hiperparatiroidismo secundario. En los hombres hay que tener en cuenta también otras causas secundarias importantes de osteoporosis independientes de las concentraciones de andrógenos, como la enteropatía por gluten, el hiperparatiroidismo primario, el hipertiroidismo, el mieloma múltiple, linfomas o enfermedades granulomatosas que pueden presentarse con varias fracturas y una masa ósea baja²⁸³ (v. tabla 30.3).

Pérdida ósea relacionada con la edad

En las mujeres, la pérdida ósea se acelera justo después de la menopausia. Sin embargo, estudios recientes demuestran que los marcadores de resorción ósea están muy altos también más adelante. En concreto, las mujeres octogenarias y nonagenarias pierden hueso a un ritmo mayor del 1% anual en la columna vertebral y en la cadera²²⁰ (v. fig. 30.15). A diferencia de estudios previos, en la actualidad no hay duda de que las ancianas sin actividad física ni tratamiento con estrógeno tienen un riesgo muy alto de pérdida ósea y de fractura consiguiente. La patogenia de este proceso es multifactorial, aunque la carencia nutricional de calcio, que provoca hiperparatiroidismo secundario, influye de algún modo sin duda. El consumo promedio de calcio en las mujeres en la octava y novena década de su vida se calcula en la actualidad entre 800

y 1.000 mg/día. Si el consumo de vitamina D es inadecuado también y la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D es menor de 20 ng/ml o 50 nmol/l, puede producirse un hiperparatiroidismo secundario, aunque en la ancianidad hay otras causas de elevación de la PTH, como una filtración glomerular baja y un consumo insuficiente de calcio.²⁸⁴ La PTH estimula los osteoblastos y activa la secuencia de remodelación incluyendo la elaboración de varias citocinas que aceleran la resorción ósea. Por desgracia, en la mayoría de los ancianos no aumenta la formación ósea, aunque las razones no están completamente claras. En general, el hiperparatiroidismo secundario combinado con una 1,25(OH)₂D₃ alta (v. apartado «Vitamina D», más adelante) aumenta el desacoplamiento del ciclo de remodelación ósea y produce una pérdida ósea sustancial. Además, en los ancianos con consumo escaso de calcio que viven en latitudes septentrionales, los cambios estacionales de la concentración de vitamina D con descensos por debajo de 20 ng/ml pueden empeorar la pérdida ósea.^{284,285} Se mantienen las dudas sobre si el incremento de la pérdida ósea es un factor de riesgo independiente de fracturas futuras en la ancianidad, por lo que se necesitan más estudios para definir dicho riesgo.

Muchas personas mayores tienen ya una osteoporosis establecida, por lo que la carencia concomitante de vitamina D por consumo insuficiente, ausencia de exposición a la luz solar o alteración de la conversión de vitamina D en su metabolito activo puede causar osteomalacia y puede empeorar la osteoporosis preexistente.²⁸⁶ La osteomalacia puede ocasionar cambios notables en la microestructura ósea, como se ha demostrado hace poco tiempo en una cohorte alemana.²⁸⁷ Los cambios trabeculares y corticales observados en dicho estudio causaron microfisuras y aumentaron la fragilidad esquelética. Priemel et al.²⁸⁷ hallaron que más del 50% de los ancianos con una fractura de cadera tenían una carencia de vitamina D. La combinación de carencia de vitamina D y consumo inadecuado de calcio aumenta la probabilidad de pérdida ósea rápida en una población muy vulnerable. A pesar de estos hallazgos, la concentración alta de PTH en mujeres ancianas se ha asociado a pérdida ósea en algunos estudios pero no en otros. En personas ancianas se ha observado que la concentración de PTH está muy relacionada con el aumento de síntesis de IGFBP4, que inhibe la acción de IGF en las células óseas y puede aumentar la secreción de esclerostina.^{288,289} Es razonable que la PTH disminuya la actividad IGF en períodos de carencia relativa de calcio o de vitamina D porque el IGF-1 es un factor de crecimiento importante para los osteoblastos. Esto desplazaría el equilibrio de remodelación hacia el mantenimiento de la concentración intravascular de calcio con inhibición de la incorporación de calcio a la matriz esquelética. Esta respuesta tiene sentido teleológico, pero se necesitan más estudios para evaluar si el IGFBP4 sérico es un marcador fiable de la carencia de calcio en personas mayores.²⁸⁹ En resumen, quedan pocas dudas de que la insuficiencia de calcio y de vitamina D puede acelerar la pérdida ósea en la ancianidad, aunque sigue el debate sobre el límite inferior de consumo de vitamina D y calcio. Otros factores asociados a la edad, como la acumulación de ROS (observada en ratones viejos) y otras causas de lesión de las células óseas pueden contribuir también probablemente a la osteoporosis senil.²⁹⁰

Osteoporosis secundaria

La división de la osteoporosis en formas primarias y secundarias es bastante arbitraria. Por ejemplo, la osteoporosis de los pacientes con enfermedades que producen hipogonadismo al principio de la vida se considera *secundaria*, mientras que la de las mujeres con menopausia natural y la de los hombres mayores con una concentración baja de hormonas sexuales se denomina *osteoporosis primaria*. Es más, los pacientes pueden tener una combinación de osteoporosis primaria y secundaria. Aunque la mayoría de las mujeres posmenopáusicas y de los hombres mayores no tienen una causa secundaria identificable, los que sí la tienen pueden tratarse de manera más efectiva. Debe analizarse esta posibilidad en todos los pacientes.

Hay muchas causas de osteoporosis secundaria (tabla 30.4), pero aquí solo se explican algunas.

Pérdida ósea por glucocorticoides

La causa más frecuente de osteoporosis secundaria es la pérdida ósea por glucocorticoides, que suele ser consecuencia de las dosis farmacológicas utilizadas para tratar enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias. Generalmente se considera que los glucocorticoides tienen un efecto en el esqueleto dependiente de la dosis, de modo que una duración más prolongada y una dosis más alta tienen más probabilidad de causar pérdida ósea y fracturas. Sin embargo, existen sin duda grupos de pacientes más o menos sensibles a los efectos óseos de las dosis altas de glucocorticoides. Como regla clínica, las personas con aspecto cushingoide y fenotipo de redistribución grasa tienen casi siempre una masa ósea baja y fracturas. No obstante, en los pacientes con tratamiento con glucocorticoides crónico está indicado realizar determinaciones de la DMO tanto para aplicar medidas preventivas como para tomar decisiones terapéuticas.^{291,292}

Como se ha explicado anteriormente, una concentración alta de glucocorticoides circulantes tiene un impacto considerable en la adquisición y en el mantenimiento del hueso. En 1932 Harvey Cushing identificó el síndrome de exceso de esteroides endógenos, que comprende una osteopenia notable y fracturas.^{293,294} La exposición prolongada a dosis farmacológicas de glucocorticoides ocasiona una pérdida ósea sustancial y aumenta la adipogenia en la médula ósea conforme las células estromales de la médula ósea se diferencian en la línea grasa. Además de tener efectos directos en el osteoblasto y en el osteoclasto, los glucocorticoides inducen también hiperparatiroidismo e hipogonadismo secundario, alteración del metabolismo de la vitamina D, atrofia muscular e hipercalciuria. Todos estos factores contribuyen a una pérdida rápida y continua de hueso durante los primeros meses de tratamiento con glucocorticoides.^{295,296} Se ha observado que la adición de otros inmunodepresores como la ciclosporina empeora la pérdida ósea porque aumenta todavía más la resorción ósea. La prevalencia de osteoporosis postrasplante ha subido mucho debido al incremento exponencial de los trasplantes de órganos en la última década. La osteoporosis por esteroide se considera ahora la segunda causa más frecuente de descenso de la masa ósea en la población general y una de las causas más frecuentes de fracturas osteoporóticas.²⁹⁷

Los efectos de los glucocorticoides en el esqueleto son múltiples y especialmente perjudiciales porque provocan un desacoplamiento de la unidad de remodelación. Aparte de sus efectos inhibidores indirectos en el eje hipotálamico-gonadal y de la inhibición de la absorción intestinal de calcio por alteración de la producción de 1,25(OH)₂D₃, las dosis altas de esteroides pueden estimular la osteoclastogénesis, aumentar la producción de RANKL y disminuir la OPG. Esto incrementa las tasas de resorción ósea. Asimismo, los glucocorticoides tienen un efecto negativo potente en la formación ósea mediante supresión de la expresión de IGF-1 en las células óseas y por desplazamiento de las células estromales de la médula ósea a la línea grasa en lugar de la vía de diferenciación osteoblástica.²⁹² Se supone que igual que la redistribución grasa en la región supraclavicular y mediastínica es el distintivo clínico del síndrome de Cushing, el aumento de la adiposidad en la médula ósea es una característica específica de la osteopatía por glucocorticoides, casi con seguridad por aumento de la diferenciación de células estromales en adipocitos.²⁹⁵ La fortaleza ósea empeora mucho por el desacoplamiento drástico de la remodelación, y la pérdida ósea puede ser rápida en un período de tiempo corto, en especial con dosis altas de glucocorticoides. Aunque no existe un efecto real en la resorción ósea dependiente de la dosis, se cree que una dosis de prednisona tan baja como 5 mg/día puede aumentar el riesgo de fractura.²⁹⁸ De hecho, en este síndrome la DMO inicial no es un factor predictivo de fracturas y puede ser normal a menudo incluso en presencia de resorción continua y de fracturas recurrentes.²⁹⁹ El hueso trabecular es el más afectado en

TABLA 30.4 Causas de osteoporosis secundaria**Trastornos endocrinos**

Diabetes mellitus
 Hiperparatiroidismo
 Hipertiroidismo
 Síndrome de Cushing
 Hipogonadismo
 Irregularidad menstrual (incluso deportistas)
 Menopausia prematura
 Concentración baja de testosterona y estradiol en hombres
 Hiperprolactinemia
 Embarazo y lactancia

Enfermedades autoinmunitarias

Artritis reumatoide
 Enfermedad intestinal inflamatoria
 Lupus eritematoso
 Esclerosis múltiple
 Espondilitis anquilosante

Trastornos digestivos

Enfermedad celíaca
 Enfermedad intestinal inflamatoria
 Cirugía bariátrica
 Gastrectomía

Trastornos hematológicos

Leucemia y linfoma
 Mieloma múltiple
 Anemia drepanocítica
 Trastornos de la sangre y de la médula ósea
 Discrasias de células plasmáticas: mieloma múltiple y macroglobulinemia
 Trastornos mieloproliferativos; policitemia
 Talasemia

Trastornos neurológicos

Accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple
 Lesiones medulares espinales

Enfermedad mental

Depresión
 Trastornos de la conducta alimentaria

Cáncer

Mama
 Próstata

Trastornos del tejido conjuntivo

Osteogenia imperfecta
 Síndrome de Ehlers-Danlos
 Síndrome de Marfan
 Síndrome de Menkes

Trastornos farmacógenos

Glucocorticoides
 Heparina
 Antiepilépticos
 Metotrexato, ciclosporina
 Tratamiento con agonista o antagonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante
 Inhibidores de la bomba de protones
 Antiácidos con aluminio

Otras enfermedades y afecciones

Sida/VIH
 Neumopatía obstructiva crónica
 Tríada de la deportista
 Nefropatía
 Hepatopatía
 Trasplante de órgano
 Poliomielitis y síndrome pospoliomielitis
 Alimentación inadecuada, incluyendo malnutrición
 Pérdida de peso
 Lipidosis: enfermedad de Gaucher
 Escorbuto

Sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

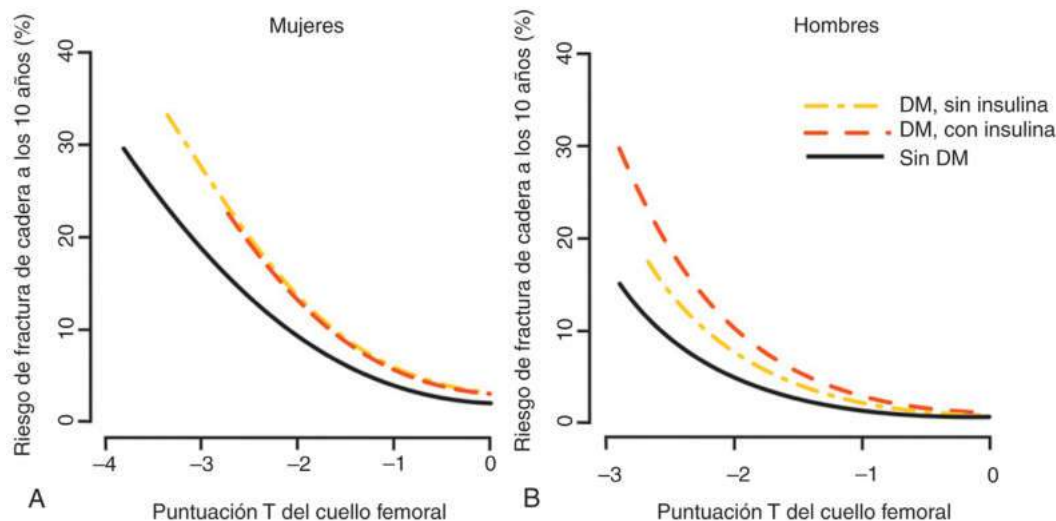
este síndrome y la DXA vertebral es el indicador más sensible de la pérdida ósea. Los marcadores de recambio óseo no son útiles en el tratamiento de estos pacientes.

El tratamiento de la pérdida ósea por glucocorticoides se centra en la enfermedad subyacente y en bajar la dosis de glucocorticoides a la pauta terapéutica más baja posible. Aparte de esto, se ha observado que varias intervenciones retrasan la pérdida ósea y previenen las fracturas. El consumo adecuado de calcio y vitamina D es crucial en todos los pacientes tratados con glucocorticoides. Sin embargo, estas medidas son insuficientes por sí mismas. La aprobación por los organismos reguladores para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis por glucocorticoides ha sido uniforme para el grupo de bisfosfonatos, como el alendronato, el risedronato y el ácido zoletrónico.³⁰⁰⁻³⁰³ Estos fármacos se administran semanalmente o cíclicamente para prevenir la pérdida ósea y bajar el riesgo de fracturas. Algunos datos esporádicos apoyan el uso de esteroides gonadales en estas circunstancias, pero está claro que los bisfosfonatos son más apropiados. En un estudio aleatorizado, la PTH (teriparatida, 20 µg/día por vía subcutánea durante 18 meses) aumentó sustancialmente la masa ósea en la cadera y en la columna vertebral, y redujo el número de fracturas vertebrales nuevas (7,2 a 3,4%), pero no de otras fracturas comparada con el alendronato.³⁰⁴ Se necesitan más

estudios para determinar su eficacia a largo plazo en esta enfermedad, sobre todo porque el hiperparatiroidismo secundario es frecuente en la osteoporosis por glucocorticoides.

Osteoporosis asociada a diabetes mellitus

La diabetes mellitus constituye un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos que tienen en común la presencia de hiperglucemia. La asociación entre diabetes mellitus y osteoporosis pone de manifiesto varias cuestiones importantes. En primer lugar, el metabolismo energético integra a todo el organismo; por ello, las enfermedades graves relacionadas con dicho metabolismo energético afectan a todos los sistemas y tejidos. En segundo lugar, la regulación endocrina del metabolismo óseo y energético no se limita a las glándulas y la regulación neuronal clásicas. Por el contrario, existe una compleja regulación mutua entre el metabolismo energético y los tejidos mesenquimatosos, tejido óseo incluido.³⁰⁵ Por último, la fragilidad ósea en la diabetes mellitus representa otro aspecto de la heterogeneidad de la enfermedad; existen importantes diferencias entre los trastornos óseos de la DM1 y la DM2. La DM1 va asociada a pérdida de tejido óseo, y se considera desde hace mucho tiempo un factor de riesgo de osteoporosis y fracturas óseas. Por el contrario, la masa ósea de los pacientes con DM2 es normal o está aumentada, lo que indica que es la calidad del hueso



• **Figura 30.21** Puntuación T de la densidad mineral ósea del cuello femoral y riesgo de fractura a los 10 años de personas de 75 años según su estado diabético y el uso de insulina. El riesgo acumulado de fracturas a los 10 años para personas de 75 años en mujeres (A) y en hombres (B) se estimó utilizando la función de supervivencia basal del modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox elevada a la potencia del riesgo relativo para cada combinación de grupo de diabéticos y puntuación T. DM, diabetes mellitus. (Tomado de Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011;305[21]:2184–2192.)

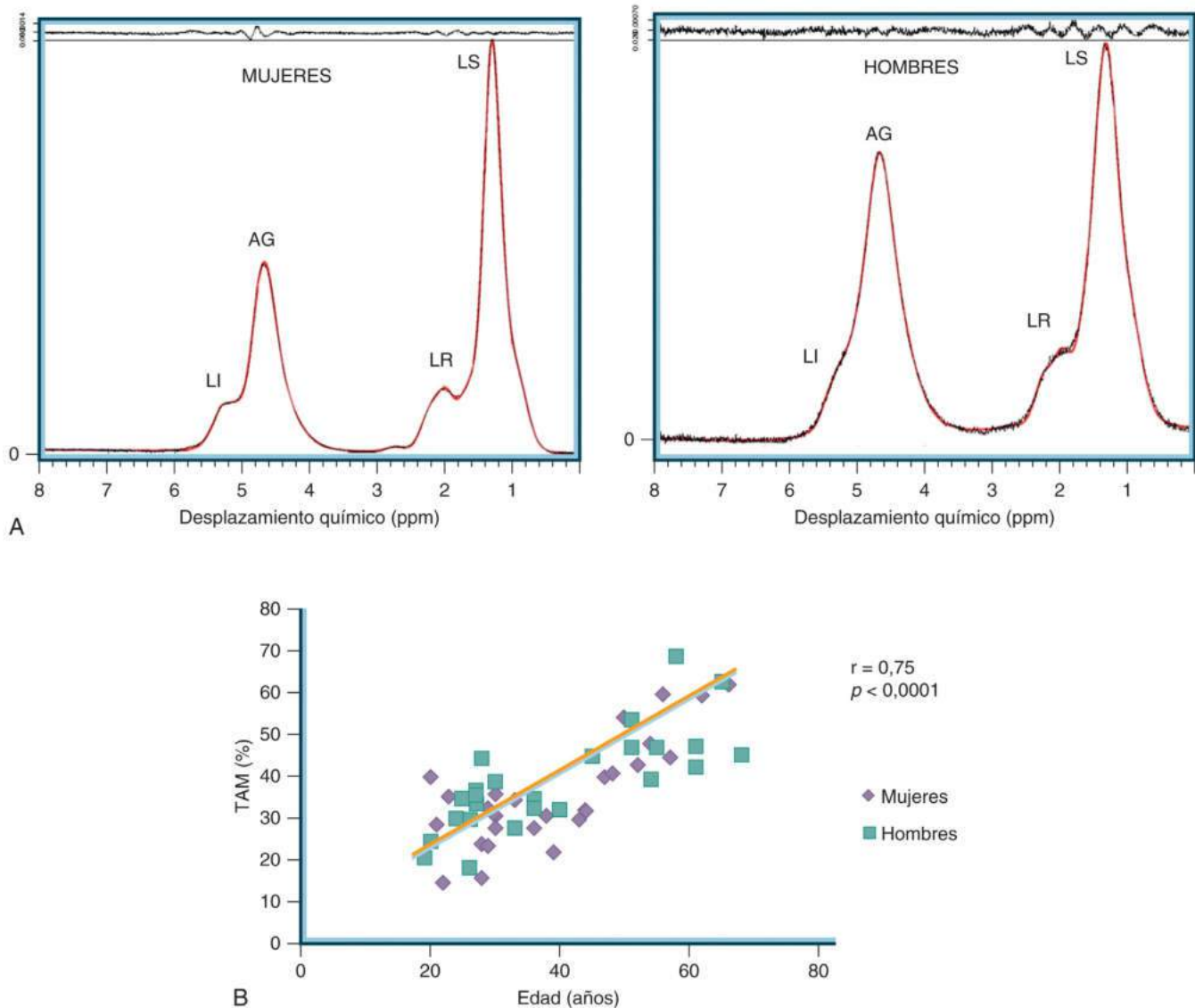
y no su cantidad la que se ve afectada y, en consecuencia, reduce la resistencia ósea en esta enfermedad.

Los hallazgos procedentes de estudios epidemiológicos llevados a cabo en las últimas décadas y que confirman un aumento espectacular de la prevalencia de la DM2 en todo el mundo son un reflejo del incremento de los residentes en EE. UU. a los que se ha diagnosticado esta enfermedad metabólica. La epidemia de «diabesidad» (obesidad y DM2) ha sido considerada la mayor epidemia de la historia de la humanidad.³⁰⁶ La DM2 es la causa de alrededor del 90% de los casos de diabetes. En términos globales, se estima que 415 millones de personas padecen diabetes, y está afectada más de una tercera parte de la población de EE. UU. Por ello, la magnitud de la importancia de la osteoporosis en la diabetes mellitus no se ha percibido completamente hasta hace muy poco, al haberse demostrado que el riesgo de fracturas no solo es mayor en la DM1, sino también en la DM2. Sin duda, el retraso en la inclusión de la DM2 entre los factores de riesgo de fractura se ha debido a la consistencia de los datos que indican que la DM2 no afecta a la masa ósea. Aunque hay estudios que indican que la velocidad de pérdida ósea se encuentra aumentada en la DM2, es prácticamente seguro que esta enfermedad afecta a la calidad del hueso y no a su cantidad. Al comparar individuos con una misma DMO, el riesgo de fractura es mayor entre los que padecen DM2 que entre los que presentan glucemias normales²⁴⁷ (fig. 30.21).

Varios hallazgos avalan el incremento de masa ósea que se observa en la DM2. En primer lugar, la obesidad, que es el determinante principal que da lugar al desarrollo de resistencia a la insulina e hiperglucemia, ejerce un efecto positivo sobre la masa ósea.³⁰⁷ La remodelación ósea es típicamente baja en la diabetes mellitus.³⁰⁸ Además, en un estudio se ha descrito la existencia de una asociación negativa entre masa ósea y concentración sérica de osteocalcina en la DM2. Lo más probable es que estos resultados signifiquen que, en la DM2, la remodelación ósea no solo se reduce, sino que esta reducción ejerce también un efecto protector sobre la masa ósea.¹⁹⁴ La hiperinsulinemia es otro elemento que protege la masa ósea en la DM2. Sin duda, otra cuestión que hay que tener en cuenta son las sorprendentes diferencias que existen en la secreción de factores de crecimiento y adipocinas en la DM1 y la DM2. La DM1 suele

ir asociada a concentraciones séricas bajas de IGF-1, mientras que esta no es una de las alteraciones hormonales propias de la DM2. No obstante, la DM2 se caracteriza por una pauta de secreción de adipocinas por parte del tejido adiposo blanco fundamentalmente inflamatoria, consistente en un incremento de las concentraciones de leptina, quemerina, resistina, TNF e interleucinas, y en una disminución de la de adiponectina. La leptina y la adiponectina ejercen complejos efectos sobre el hueso, y no se dispone aún de resultados concluyentes sobre sus efectos finales en este sentido.³⁰⁵

El paradójico incremento del riesgo de fracturas en la DM2 ha constituido un reto para investigadores y médicos a la hora de develar los mecanismos que conducen a la fragilidad ósea, cómo identificar a los individuos con riesgo, y cuáles son las mejores opciones terapéuticas para prevenir las fracturas en esta población. Mediante un modelo animal que simula la DM2, se han descubierto alteraciones estructurales del colágeno y deterioro de la resistencia ósea coincidiendo con el inicio de la hiperglucemia.³⁰⁹ El análisis de los datos puso de manifiesto un incremento de los AGE, junto con una disminución del entrecruzamiento enzimático del colágeno inmaduro en los animales diabéticos.³⁰⁹ En investigaciones clínicas, se observó que la excreción urinaria de pentosidina, un AGE, va asociada a fracturas vertebrales y de cadera en mujeres posmenopáusicas.³¹⁰ Los avances en las técnicas de imagen han permitido detectar alteraciones que antes eran indetectables con los métodos convencionales. Se ha descrito porosidad cortical en los huesos largos de pacientes con DM2.^{311,312} Aunque este hallazgo no ha sido confirmado en otros estudios, la porosidad cortical no deja de ser una de las alteraciones que puede determinar la susceptibilidad a las fracturas en personas con DM2.^{313,314} Se ha utilizado exitosamente la resonancia magnética para cuantificar el TAM y la composición de lípidos en los adipocitos medulares³⁰⁵ (fig. 30.22A). En determinadas circunstancias, como en la anorexia nerviosa, el tratamiento con glucocorticoides y el envejecimiento, existe una relación inversa entre la masa ósea y el TAM (fig. 30.22B). La cantidad de TAM resultó ser parecida en individuos con peso y glucemia normal, obesos con glucemia normal y obesos diabéticos.¹⁹⁴ No obstante, en otro estudio se observó que tanto las fracturas como la DM2 van asociadas a alteraciones de los lípidos del TAM, en concreto a un incremento de los lípidos saturados y a una disminución de los insaturados.³¹⁵ En la misma línea,



• **Figura 30.22 A.** La espectroscopia de resonancia magnética H1 permite estimar la concentración de lípidos en el TAM. En estudios recientes se ha destacado la importancia clínica de este parámetro, por ejemplo, en lo relativo a la asociación entre la presencia de lípidos saturados y las fracturas en personas diabéticas. Se muestran las diferencias en el contenido de grasa insaturada entre hombres y mujeres (mujeres > hombres). **B.** Incremento del tejido adiposo medular relacionado con la edad en un grupo de controles sanos: 53 individuos, 28 mujeres y 25 hombres; edad, mujeres: $38,8 \pm 13,2$ años y hombres: $39,7 \pm 15,6$ años; peso, mujeres: $60,4 \pm 6,4$ kg y hombres: 66 ± 8 kg; estatura, mujeres: $1,65 \pm 0,08$ m y hombres: $1,71 \pm 0,06$ m; e índice de masa corporal, mujeres: $22,1 \pm 1,8$ kg/m² y hombres: $22,3 \pm 1,9$ kg/m². AG, agua; H, hidrógeno; LI, lípidos insaturados; LR, lípidos residuales; LS, lípidos saturados; TAM, tejido adiposo medular. (Reproducido a partir de Paula FJ and Rosen CJ. Structure and function of bone marrow adipocytes. *Compr Physiol.* 2017;8[1]:315–349.)

los individuos diabéticos que padecen fracturas muestran un notable aumento de los lípidos saturados en el TAM.³¹⁵ Más recientemente, en unas investigaciones clínicas en las que se utilizó un dispositivo para microindentación *in vivo*, se observó una alteración de una propiedad del material óseo, concretamente del índice de resistencia mineral ósea (BMSi). Estos estudios también pusieron de manifiesto una asociación negativa entre el BMSi y un control metabólico deficiente de larga duración, lo que indica que existe una conexión entre enfermedad ósea y complicaciones crónicas de la diabetes.³¹³ Estas conclusiones se vieron reforzadas al detectarse también una relación inversa entre BMSi y AGE, puesta de manifiesto mediante autofluorescencia cutánea.³¹³

En conjunto, la DMO infravalora el riesgo de fracturas en las personas con DM2 (v. fig. 30.21). Objetivamente, y para un riesgo

parecido de fracturas, se ha estimado que las mujeres y los hombres con DM2 presentan puntuaciones T mayores, de 0,59 (intervalo de confianza del 95%, 0,31-0,87) y 0,38 (intervalo de confianza del 95%, 0,09-0,66), respectivamente, que los individuos con glucemias normales.²⁴⁷ Es necesario insistir en la importancia de tener en cuenta las implicaciones de las fracturas osteoporóticas en los pacientes con diabetes, debido al incremento de la morbilidad y la mortalidad que ocasionan, así como a la peor evolución de las fracturas en esta población.

De las complejas relaciones entre el metabolismo óseo y el energético surgen cuestiones como las posibles repercusiones del tratamiento para la osteoporosis sobre el metabolismo de la glucosa, por una parte, y los efectos del tratamiento antidiabético sobre la masa ósea

TABLA 30.5 Efectos de los fármacos antidiabéticos sobre el hueso de acuerdo con las investigaciones clínicas realizadas

Fármaco	BIOMARCADORES ÓSEOS			
	Formación ósea	Resorción ósea	DMO	Fracturas
Metformina	↓/=	↓/=	=/↑	↓/=
Sulfonilureas	↑/=	↓/=	SD	↓/= /↑
Tiazolidinedionas	↓↓/= /↑	↑↑/=	↓↓/=	↑↑/=
Incretina (análogo de GLP1)	=	↓↓	↑/=	=
Incretina (DPP4i)	↓/=	=	-	↓/=
Inhibidor de SGLT2	=	=/↑	=	=/↑
Insulina	=	=	=	↑

↑, aumento; ↓, disminución; =, inalterado; DPP4i, inhibidor de dipeptidilpeptidasa; GLP1, péptido similar al glucagón 1; SD, sin datos; SGLT2, cotransportador de sodio-glucosa 2.
Adaptado de Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, et al. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int.* 2015;26(8):2073–2089.

y la incidencia de fracturas, por la otra. Los osteoblastos expresan receptores de insulina, y el bloqueo de estos receptores de insulina específicamente en los osteoblastos da lugar tanto a una disminución de la masa ósea como a intolerancia a la glucosa. Dos grupos de investigación independientes han obtenido datos que indican que la osteocalcina no carboxilada es una molécula endocrina que se origina en los osteoblastos y que modula la secreción de la insulina y la sensibilidad a esta.^{21,22} La osteocalcina se produce en primer lugar en su forma carboxilada y, con la excepción del colágeno, es la proteína más abundante en la matriz ósea, desempeñando un papel en el proceso de mineralización. El entorno ácido que generan los osteoclastos para facilitar la resorción ósea promueve la descarboxilación de la osteocalcina. En varios modelos experimentales, se ha comprobado que GPRC6A, un receptor acoplado a una proteína G, es el efector pancreático de la hiperplasia de células β y de la secreción de insulina inducida por la osteocalcina no carboxilada.³¹⁶ Además, parece que la osteocalcina no carboxilada incrementa la sensibilidad a la insulina mediante la estimulación de la secreción de adiponectina en el tejido adiposo blanco.³¹⁷ No obstante, los estudios clínicos han conducido a hallazgos poco concluyentes acerca de la asociación de la osteocalcina con la sensibilidad a la insulina, así como con la tolerancia a la glucosa. Por ejemplo, las personas que presentan concentraciones circulantes bajas de osteocalcina debido al tratamiento con bisfosfonatos o denosumab no muestran una mayor incidencia de diabetes.^{318,319} Además, los pacientes con hiperparatiroidismo primario muestran resistencia a la insulina pese al incremento de la velocidad de remodelación ósea y a las elevadas concentraciones séricas de osteocalcina.³²⁰

Los fármacos antidiabéticos ejercen diferentes efectos sobre el hueso, algunos beneficiosos o neutros, y otros incluso perjudiciales.³²¹ (tabla 30.5). Por ello, es preciso adoptar una estrategia adecuada para evitar un incremento indeseable del riesgo de fracturas en estos pacientes. Las tiazolidinedionas constituyen un grupo de fármacos asociados a efectos adversos sobre la masa ósea y sobre el riesgo de fracturas. Las tiazolidinedionas son agonistas exógenos de los PPAR que inducen la diferenciación de las células mesenquimatosas del estroma de la médula ósea en adipocitos, inhibiendo la generación de osteoblastos mediante la disminución de la concentración del factor de transcripción Runx2 y de la actividad de las vías de señalización IGF-1 y Wnt. La insulina afecta de forma positiva a la masa ósea; no obstante, el tratamiento con insulina se asocia a fracturas óseas. No está todavía claro el mecanismo que da lugar a la fragilidad ósea, ni si el mayor riesgo de caídas pudiera deberse a episodios de hipoglucemia. No obstante, parece que la metformina y las sulfonilureas ejercen efectos beneficiosos o neutros

sobre el hueso. En cuanto a los inhibidores del transportador de glucosa dependiente del sodio de tipo 2, han surgido dudas acerca de los efectos de la canagliflocina sobre la salud ósea.³²² Hay varios factores que pueden originar efectos negativos de los inhibidores del transportador de glucosa dependiente del sodio de tipo 2 sobre el hueso, entre los que se encuentra la resorción ósea inducida por hiponatremia.³²³ Además, la elevación de la concentración sérica de fosfato puede estimular la secreción de PTH y, tal vez, de FGF23, lo que conduciría a pérdidas óseas.³²⁴ Los datos experimentales indican que los tratamientos a base de incretinas (inhibidores de DPP4) y agonistas de los receptores GLP1 (GLP1RA) ejercen efectos positivos sobre el hueso. Los ratones que carecen de receptores de GLP1 (GLP1R) presentan un fenotipo óseo que se caracteriza por osteopenia, incremento del número y actividad de los osteoclastos, y disminución de la resistencia ósea. Además, la administración de GLP1RA revierte las pérdidas óseas en ratas sometidas a un modelo experimental de osteoporosis por desuso.³²⁵ No obstante, no existen suficientes datos clínicos acerca de los efectos de los inhibidores de DPP4 y de los GLP1RA sobre el hueso; se requieren más estudios encaminados a aclarar las consecuencias de los tratamientos a base de incretinas sobre el riesgo de fracturas.

Factores que alteran la adquisición ósea máxima

La masa ósea máxima se adquiere entre los 10 y los 16 años de edad. Es el cenit de adquisición ósea y representa la suma de varios procesos como un aumento notable de la formación ósea.³²⁶ Los niños tienden a alcanzar el máximo 2 años después que las niñas, y su DMO es mayor que la de las mujeres en todas las regiones del esqueleto. Esta diferencia se debe en parte a una mayor área ósea transversal en hombres que en mujeres.³²⁶ La masa ósea máxima es la consecuencia de un crecimiento lineal y de una consolidación de los componentes cortical y trabecular. La adquisición es más rápida durante las últimas etapas de la pubertad y coincide con la secreción máxima de hormona del crecimiento, una concentración sérica alta de IGF-1 y una concentración creciente de estradiol y testosterona. Además, la absorción de calcio es máxima y la acumulación ósea es óptima debido a una concentración más alta de 1,25(OH)₂D₃. Estos procesos convergen durante un período relativamente corto para producir una masa ósea que después se estabiliza y luego desciende durante la fase final de la vida. Se calcula que más del 60% de la masa ósea adulta puede estar relacionada con la adquisición máxima.³²⁷ Por tanto, el conocimiento de los mecanismos responsables de una masa ósea baja debe incluir las alteraciones en la adquisición ósea máxima.

Hay varios determinantes hormonales, ambientales y hereditarios de la masa ósea máxima, como estrógeno/testosterona, hormona del crecimiento/IGF-1, calcio/vitamina D y factores genéticos desconocidos. Si alguno se perturba, puede haber alteraciones considerables de la masa ósea máxima que determinan una densidad ósea baja a lo largo de la vida. De manera previsible los esteroides gonadales son fundamentales no solo para el mantenimiento óseo sino también para la adquisición ósea. Durante la pubertad se produce un incremento de la concentración de estrógenos y de testosterona que contribuye a la consolidación de la masa ósea. El estrógeno es necesario también para el cierre epifisario. Los estudios en hombres con una mutación del receptor de estrógeno y en hombres con una carencia de aromatasa han demostrado que el estradiol es fundamental para la adquisición ósea.^{199,271,272} Estos hombres jóvenes comparten varias características fenotípicas, como talla baja, epíffisis abiertas y una masa ósea muy baja. Por tanto, debe haber un efecto umbral para el estradiol en los hombres, y este efecto debe ser dependiente del tiempo. Las conclusiones de los estudios en mujeres son parecidas. Las carencias adquiridas de estrógenos, como en la anorexia nerviosa o en la disfunción ovárica por quimioterapia, ocasionan una masa ósea máxima baja y provocan el consiguiente riesgo de osteoporosis.^{328,329} Se han obtenido hallazgos parecidos en pacientes con síndrome de Turner sin tratamiento y en hombres con síndrome de Klinefelter.^{330,331}

El ritmo de las oleadas de esteroides gonadales es crucial para la adquisición ósea porque el período en el que favorecen la formación ósea y aumentan mucho la síntesis de matriz es relativamente corto.³³² Dicho período dura probablemente menos de 3 años y aparece antes en las niñas que en los niños. Probablemente el mejor estudio que investigó esta cuestión es un análisis retrospectivo de hombres en la treintena con un inicio tardío de la pubertad (es decir, a los 17 o 18 años) pero con un análisis endocrino completo normal.³³³ Estos hombres tenían significativamente menos DMO que otros hombres de la misma edad que presentaron la pubertad a una edad normal. Estos datos indican que el ritmo y la cantidad de los esteroides gonadales son fundamentales para la adquisición ósea.

Las oleadas puberales de estrógenos y andrógenos son importantes también para preparar el eje hormona del crecimiento/IGF-1. Las concentraciones altas de ambos contribuyen a las oleadas de hormona del crecimiento que incrementan la expresión circulante y tisular de IGF-1, un factor de crecimiento crucial para la expansión y la hipertrofia del condrocito. El IGF-1 puede ser crucial también para definir el tamaño transversal del hueso, un determinante potencialmente importante de la fortaleza ósea.³³⁴ De nuevo, los estudios en personas con carencia o con resistencia a la hormona del crecimiento han mostrado que una concentración baja de IGF-1, especialmente durante la pubertad, se asocia a una masa ósea baja.^{170,335} Además, la sustitución con hormona del crecimiento humana recombinante restablece el crecimiento lineal y mejora la adquisición de masa ósea máxima. Varios estudios en animales de experimentación, incluso con cepas de ratones endogámicos, han mostrado que el IGF-1 es importante para la adquisición ósea y que el momento de concentración máxima de IGF-1 coincide con la tasa máxima de formación ósea.³³⁶ La alteración de la producción de IGF-1 por trastornos adquiridos (p. ej., anorexia nerviosa), malnutrición, pubertad diferida o diabetes mellitus puede impedir también la adquisición ósea máxima.³³⁷

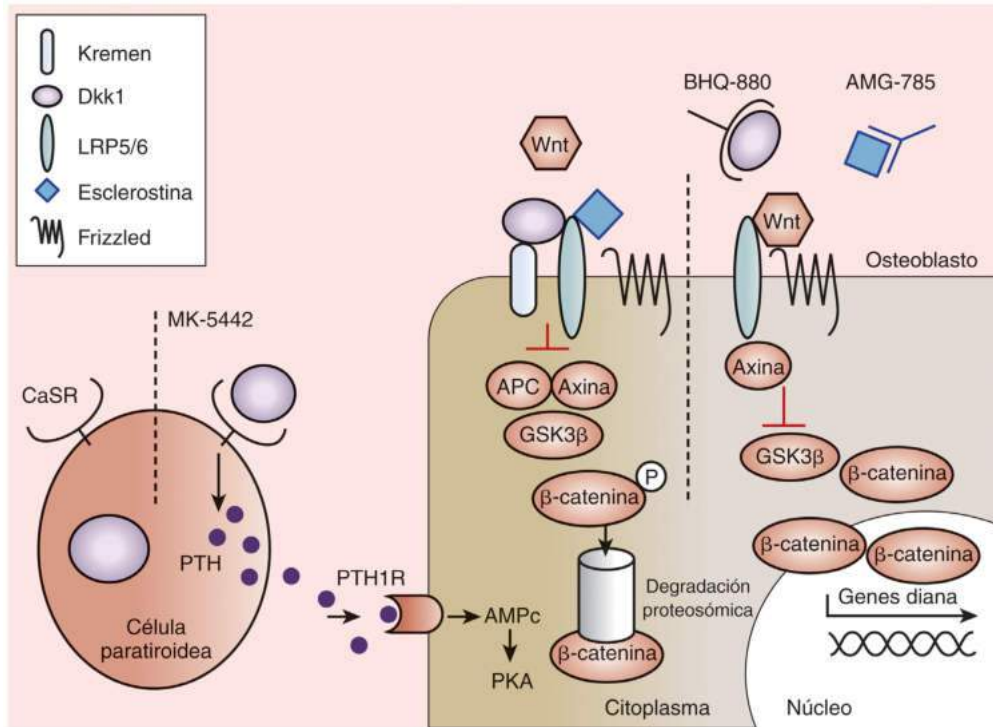
Las anomalías hormonales pueden aumentar la resorción ósea en personas mayores y también pueden alterar la capacidad de las células óseas para aumentar al máximo la formación ósea durante la adolescencia. Está claro que los niños y las niñas hipogonadales tienen una alteración de la masa ósea máxima, que provoca una DMO baja en la vida adulta.^{330,331} Un tipo de anticonceptivo con acetato de medroxiprogesterona puede disminuir la concentración de estrógenos lo suficiente en niñas adolescentes como para reducir su capacidad para adquirir la masa ósea máxima.³³⁸ Del mismo modo, es probable, aunque no se ha demostrado, que fumar durante la adolescencia puede

alterar la actividad osteoblástica y aplanar las trayectorias proyectadas para la adquisición ósea máxima.

Para mineralizar el hueso recién formado es necesaria la biodisponibilidad de calcio para la matriz esquelética. En estudios experimentales en roedores y en el ser humano está claro que las diversas reservas de calcio disponibles aumentan mucho en la pubertad. Estas reservas son la salida de calcio del tubo digestivo y la reserva de calcio disponible para la incorporación a la matriz. No es casualidad que las oleadas de hormona del crecimiento aumenten tanto el IGF-1 (incrementando así el crecimiento esquelético y la biosíntesis de la matriz) como la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (probablemente mediante inducción de actividad 1α -hidroxilasa por IGF-1), el metabolito activo de la vitamina D que aumenta mucho la absorción intestinal de calcio.³³⁹⁻³⁴¹ Aunque no hay estudios longitudinales en niños y niñas puberales con carencia prolongada de calcio, varios estudios aleatorizados comparativos con placebo (EACP) en niñas y niños puberales y prepuberales han mostrado que el aporte complementario de calcio puede aumentar la DMO.^{342,343} En un estudio en gemelos en el que uno de los gemelos recibió aporte complementario de calcio y el otro recibió placebo, la DMO radial aumentó hasta un 5% a los 3 años en los gemelos que recibieron calcio comparados con los que recibieron placebo.³⁴³ Este estudio indica que hay una interacción gen-medio considerable y que, incluso en las personas con determinantes hereditarios de una masa ósea máxima baja, el aporte complementario de calcio puede ser una medida importante y relativamente sencilla de proteger a dichas personas frente a fracturas osteoporóticas futuras.

Factores genéticos que determinan la masa ósea máxima

El determinante principal de la masa ósea máxima es la contribución genética probablemente, aunque no hay una definición clara de esta. Como se explicó antes, una masa ósea máxima baja puede ser el factor patógeno más importante en el síndrome de osteoporosis más adelante en la vida. Además, es probable que como mínimo un 50% de la masa esté determinada por factores genéticos.³⁴⁴⁻³⁴⁶ Los intentos para definir los determinantes hereditarios de la masa ósea máxima se han visto influidos por varias dificultades frecuentes también en otras enfermedades complejas como: 1) un fenotipo cuantificable; 2) heterogeneidad en una población concreta de estudio, y 3) la naturaleza poligénica del trastorno. En la era posgenómica ha quedado claro que las enfermedades complejas como la osteoporosis no pueden estar determinadas por polimorfismos de nucleótido único (SNP). Por el contrario, están causadas por la confluencia de diversas variaciones genéticas. Como es natural, el interés se ha centrado en analizar la epistasia para desvelar la red compleja implicada en las interacciones SNP múltiples, así como en la influencia del factor ambiental en la expresión génica. A pesar de estos obstáculos, en la actualidad está claro que la DMO es un fenotipo aceptable para definir los determinantes hereditarios. Además, la DMO es completamente cuantificable y por tanto apropiada para hacer análisis de caracteres complejos. Es más, la DMO tiene una distribución gaussiana en la población que permite hacer análisis en los extremos (< -2 DE o > 2 DE) de distribución de la densidad. Ahora se estudian poblaciones numerosas homogéneas y heterogéneas para identificar determinantes genéticos de la densidad ósea en el ser humano. Los genes probables identificados mediante estudios de genoma completo son RANKL, OPG, el VDR, colágeno IA1, el receptor de estrógeno, IL-1, IGF-1 y otros. Dependiendo de la cohorte, el fenotipo y el número de personas estudiadas, es probable que haya cientos de genes que contribuyen a la variación individual de la masa ósea.³⁴⁷ De hecho, en la mayoría de los estudios de asociación de genoma completo en muchas personas con cohortes de validación para confirmar los genes probables, el tamaño del efecto de la mayoría de los SNP polimorfismos de nucleótido único no codificante es del 1% como mucho. No obstante, se ha realizado un gran esfuerzo para



• **Figura 30.23** Fisiología del osteoblasto y posibles objetivos terapéuticos. El receptor detector de calcio se antagoniza mediante MK-5442 y activa descargas cortas de secreción de PTH. La unión de la PTH a su receptor aumenta las funciones del osteoblasto y la formación ósea. La presencia de antagonistas Wnt, Dkk1 y esclerostina inhibe la señalización Wnt. Dkk1 necesita formar un complejo con Kremen para unirse a LRP5/6, mientras que la esclerostina se une directamente a LRP5/6. BHQ-880 y AMG-785 son anticuerpos contra Dkk1 y esclerostina, respectivamente. Después de neutralizar Dkk1 y esclerostina, Wnt puede unirse a LRP5/6, lo que provoca una degradación de GSK3β. Como consecuencia, la β-catenina se estabiliza, acumula y desplaza al núcleo donde regula la transcripción de los genes osteoblásticos. AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; APC, poliposis adenomatosa cólica; CaSR, receptor detector de calcio; Dkk1, dickkopf 1; GSK3β, cinasa sintasa de glucógeno 3β; LRP, proteína relacionada con el receptor de lipoproteína; PKA, proteína cinasa A; PTH, hormona paratiroidea; PTH1R, receptor PTH1. (Tomado de Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. Lancet. 2011;377[9773]:1276–1287.)

combinar estudios de todo el mundo con el objetivo de aumentar la potencia estadística y detectar variantes infrecuentes que pueden proporcionar nuevas revelaciones sobre los determinantes genéticos, y lo que es más importante, esclarecer la biología de la masa ósea baja. También son útiles los estudios en gemelos para analizar fenotipos discordantes o concordantes, igual que los estudios con parejas de hermanos, aunque los resultados han sido decepcionantes.^{76,347,348}

Al principio, Johnson et al.³⁴⁹ identificaron una familia amplia con una densidad ósea muy alta y localizaron con precisión el locus en una región del cromosoma 11. Varios años después de un análisis intensivo de rendimiento alto, se identificó *LRP5* como el gen de densidad ósea alta mutado en esta familia.³⁵⁰ Este miembro de la familia del receptor de lipoproteína es importante para unirse a las Wnt, ligandos cruciales para la diferenciación celular en varios organismos. Un año antes, Gong et al.³⁵¹ habían identificado mutaciones en el gen *LRP5* en varios niños con síndrome de osteoporosis-seudoglioma. Las vías posibles que dirigen la función del osteoblasto y la mineralización mediante LRP5, un correceptor del receptor Wnt, *frizzled*, han abierto nuevos campos de investigación (fig. 30.23). Es más, se han estudiado antagonistas naturales del sistema de señalización Wnt/LRP5, como esclerostina y Dkk1, mediante ingeniería genética en ratones. En los últimos 5 años se ha estudiado ampliamente la función y los efectos alélicos de LRP5 a través de estudios de asociación de genoma completo así como en investigación aplicada. Es importante señalar que en estudios de cohortes los polimorfismos LRP5 tienen una asociación sólida a la DMO y las fracturas, en consonancia con su papel principal en la biología ósea

humana. Por tanto, esta vía debe ser importante para definir la masa ósea máxima. Sin embargo, también está claro que pronto se descubrirán otros genes porque la DMO es un carácter poligénico.

Además de la búsqueda de genes de la osteoporosis, los estudios de intervención en adolescentes han ampliado el conocimiento de la influencia ambiental en los determinantes genéticos.³⁴⁷ En otro estudio en gemelos del grupo de Indiana, los investigadores observaron que los niños lograron aumentar su masa ósea máxima mientras se mantuvo el aporte complementario de calcio durante la pubertad.³⁵² En un estudio suizo, las niñas prepuberales más jóvenes que recibieron un aporte complementario de proteínas tenían un aumento significativo de la densidad ósea vertebral, igual que una cohorte de niñas puberales que tomaron leche en polvo en Inglaterra.³⁵³ Es destacable que en esta última cohorte también aumentó considerablemente la concentración sérica de IGF-1, un signo indirecto de la existencia de un vínculo entre el estado puberal, la masa ósea y el eje hormona del crecimiento/IGF-1.³⁵³

Método de tratamiento de la osteoporosis

Un plan terapéutico integral de la osteoporosis consiste en identificar a las personas con riesgo máximo, descartar las causas secundarias de DMO baja y elegir el tratamiento apropiado. Normalmente se recomienda el cribado DXA para valorar la DMO en la cadera y en la columna vertebral para la mayoría de las mujeres mayores de 65 años y de los hombres mayores de 70 años,^{354,355} y se ha aplicado a muchas de estas personas pero no a todas. Además, está cobrando fuerza la

apreciación de que la presencia de una fractura, en especial por un traumatismo mínimo, debe ser una señal para realizar una valoración más exhaustiva del riesgo que incluya la DMO y ha conducido a un incremento rápido en el desarrollo de servicios de coordinación de fracturas en los últimos 5 años y del interés sobre su importancia por muchos grupos.^{263,354,356}

Al aumentar el convencimiento de la importancia de los factores de riesgo además de la DMO, toda valoración del riesgo debe incluir la DMO y los factores de riesgo. Estos factores pueden combinarse con facilidad en el algoritmo FRAX para obtener el riesgo global de fractura que puede ser útil, además de la DMO sola, para tomar decisiones clínicas. Las puntuaciones FRAX están disponibles en internet y en la actualidad están implementadas en los programas informáticos de la mayoría de los aparatos DXA, de modo que el médico de atención primaria puede obtener con facilidad información diagnóstica relevante en un informe.

Un algoritmo muy utilizado en EE. UU. está incluido en las directrices elaboradas por la National Osteoporosis Foundation³⁵⁴ (v. tabla 30.3), que insiste mucho en considerar el tratamiento de los pacientes con una puntuación T de DMO por debajo de $-2,5$ o con un antecedente de fractura vertebral o de cadera. En estas directrices el FRAX se usa en los pacientes con una DMO baja pero no en el intervalo osteoporótico. En otros países las decisiones terapéuticas se basan exclusivamente en el riesgo, pero los resultados de muchos estudios clínicos justifican la consideración del tratamiento de los pacientes con una puntuación T de DMO por debajo de $-2,5$ con independencia de otros riesgos.³⁵⁷⁻³⁵⁹

La toma de decisiones clínicas respecto al tratamiento farmacológico debe tener en cuenta varias advertencias. La primera es que el tratamiento de la osteoporosis puede bajar el riesgo de fractura hasta en un 50%, pero esto significa que algunas personas seguirán sufriendo fracturas a pesar del descenso. La segunda es que las intervenciones en el estilo de vida y farmacológicas pueden ser objetivos a largo plazo, por lo que en las decisiones terapéuticas hay que tener en cuenta factores como el coste, el cumplimiento y la seguridad. Los estudios indican que con bisfosfonatos orales semanales o mensuales más del 40% de las personas no mantienen el tratamiento más de 1 año. La tercera es que es relativamente frecuente que las mujeres con puntuaciones T mayores de $-2,5$ tengan fracturas por fragilidad y por tanto sufran osteoporosis según la definición de la conferencia de consenso mencionada antes.¹⁹⁸ De hecho, en la cohorte de la National Osteoporosis Risk Assessment de más de 140.000 mujeres posmenopáusicas estadounidenses, casi un tercio de las mujeres con fracturas tenían también unas puntuaciones de DMO en el intervalo bajo de DMO (puntuación T entre -1 y $-2,5$).

Medidas generales

Dieta

Calcio

El aporte complementario de calcio debe ser un complemento del tratamiento farmacológico en mujeres con osteoporosis confirmada y debe formar parte de cualquier plan de prevención para mejorar la pérdida ósea. El aumento del consumo de calcio disminuye el hiperparatiroidismo secundario observado a menudo al avanzar la edad y puede incrementar la mineralización del hueso recién formado. Los indicios de que el calcio y la vitamina D combinados o por separado bajan el riesgo de fractura en una persona osteoporótica siguen siendo relativamente controvertidos. Sin embargo, un metaanálisis reciente de estudios de intervención con calcio y vitamina D demostró un aumento escaso pero uniforme de la DMO y una disminución de las fracturas no vertebrales con la combinación de 1.200 mg de calcio y 800 unidades de vitamina D.³⁶⁰ El aporte complementario de calcio por sí solo no disminuye la incidencia de fracturas no vertebrales en mujeres con riesgo alto. Hace poco tiempo, un estudio de intervención con calcio en muchas mujeres de la Women's Health Initiative (WHI)

no demostró un descenso de las fracturas de cadera con el aporte complementario de calcio diario y 400 UI de vitamina D a todas las mujeres posmenopáusicas, pero en las mayores de 60 años la reducción del riesgo fue estadísticamente significativa.³⁶¹ Es interesante destacar que el aporte complementario de calcio en esta cohorte estaba asociado a un aumento del 17% del riesgo de cálculos renales. En la actualidad, el Institute of Medicine (IOM) recomienda un consumo total promedio de calcio de 1.200 mg/día a todas las mujeres posmenopáusicas. No hay duda de que un consumo mayor de 2.000 mg/día aumenta el riesgo de nefrocalcinosis.

Vitamina D

La vitamina D es crucial para el mantenimiento esquelético y para aumentar la absorción de calcio. La insuficiencia de esta vitamina es un problema creciente; hasta dos tercios de todos los pacientes con fracturas de cadera presentan una carencia de vitamina D. Las personas ancianas internadas son más vulnerables. Un EACP demostró una disminución del 43% de las fracturas de cadera en personas ancianas internadas, de 84 años, que tomaron calcio y vitamina D comparadas con las que tomaron placebo.³⁶² Sin embargo, estas personas tenían una concentración significativamente baja de 25(OH)D y por eso tenían más probabilidad de presentar también osteomalacia. En un estudio de población en muchos pacientes con aporte complementario de calcio y vitamina D, esta intervención no tuvo efecto en las fracturas no vertebrales,³⁶¹ pero el cumplimiento y la valoración de la concentración de vitamina D no estaban suficientemente bien verificados para descartar un efecto. Al menos un metaanálisis indica que se necesitan 800 UI/día de vitamina D y 1.200 mg de calcio al día para reducir un 10% las fracturas de cadera.³⁶⁰ El IOM recomienda un consumo promedio de 600 UI/día excepto en hombres y mujeres mayores de 70 años, para los que el IOM recomienda 800 UI de vitamina D al día. El límite superior aceptable de aporte complementario de vitamina D fijado por el IOM es de 4.000 UI/día.

Conviene destacar que el metaanálisis de la Preventive Services Task Force de EE. UU. no halló efecto del calcio y la vitamina D en el riesgo de fractura.³⁶³ Y tres revisiones sistemáticas mostraron que la vitamina D sola no modifica la DMO.³⁶⁴⁻³⁶⁶ Por tanto, si la vitamina D tiene efecto en la masa ósea y en las fracturas, probablemente se limita a las personas mayores con un riesgo alto y con un consumo bajo de calcio. Además de los posibles efectos positivos en el esqueleto del aporte complementario de vitamina D, en particular en las mujeres mayores, la vitamina D puede bajar el riesgo de caída, aunque se mantiene la controversia sobre el tamaño del efecto, como demostró un metaanálisis reciente. Es más, se duda de si el grado de expresión de VDR en el tejido muscular adulto es suficiente para intervenir en algún efecto directo. Por tanto, para la mayoría de las personas con osteoporosis, 800 UI/día de vitamina D son suficientes para mantener una concentración adecuada de 25-hidroxivitamina D. Sin embargo, en los pacientes con masa ósea baja y una concentración de 25-hidroxivitamina D deficiente o insuficiente (es decir, < 20 ng/ml), la administración de 50.000 UI de ergocalciferol (vitamina D₂) o de colecalciferol (vitamina D₃) una vez a la semana es una medida segura y efectiva de restablecer la concentración de vitamina D a un valor normal. Aún más, se debe evitar la administración de suplementos de vitamina D en bolo para prevenir fracturas, caídas y/o enfermedades cardiovasculares, debido a su ineficacia (100.000 UI mensuales de colecalciferol)^{367,368} o incluso al incremento del riesgo de caídas y fracturas (500.000 UI anuales de colecalciferol por vía oral).³⁶⁹ En la actualidad está reevaluándose el límite superior de la vitamina D para determinar si las dosis más altas tienen efectos secundarios. El límite superior de tolerabilidad en la actualidad es de 4.000 UI al día. La Preventive Services Task Force de EE. UU. no recomendó el cribado de la vitamina D en personas sanas; sin embargo, en los pacientes osteoporóticos se considera recomendable determinar una vez como mínimo la concentración sérica de 25(OH)D, en particular en las personas que inician un tratamiento con bisfosfonato.

Los análogos de la vitamina D se usan para tratar la osteoporosis desde principios de la década de los ochenta. Sin embargo, este sigue siendo un tema controvertido. Las dosis altas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aumentan la masa ósea, pero muchos pacientes presentan hipercalcemia o hipercalcemia. En dosis de $0,5 \mu\text{g}/\text{día}$, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ disminuyó la tasa de fracturas vertebrales y no vertebrales, y aumentó la densidad ósea, pero este hallazgo se obtuvo en un estudio aleatorizado con pocos pacientes. Otros estudios han observado un efecto beneficioso escaso con un margen terapéutico estrecho, en particular en relación con la función renal y la hipercalcemia. En la actualidad no se recomienda utilizar análogos de la vitamina D como tratamiento habitual de la osteoporosis. Un subgrupo de pacientes con insuficiencia renal (nefropatía crónica ≥ 3 y una concentración alta de PTH) pueden beneficiarse del aporte complementario de calcitriol, con un seguimiento muy meticuloso de la PTH sérica.

Actividad física

El reposo en cama o la inmovilidad, sobre todo en personas ancianas, puede causar una pérdida ósea rápida. Es más, el número de caídas aumenta con la edad, y también aumenta el número de caídas que producen fracturas. Un metaanálisis del Cochrane Review Group demostró que el fortalecimiento muscular, el reentrenamiento del equilibrio, la valoración del riesgo doméstico, la retirada de psicofármacos y el uso de un programa de valoración de factores de riesgo interdisciplinario son beneficiosos para proteger de las caídas.³⁷⁰ Un método alternativo es disminuir las fuerzas aplicadas a la cadera durante una caída mediante almohadillado. Se ha observado que los protectores de cadera bajan el riesgo de fractura de cadera al menos en una población, pero el cumplimiento suele ser deficiente. Un estudio más reciente demostró la falta de eficacia de estos dispositivos en mujeres mayores de una residencia asistida.³⁷¹ La actividad física regular, con ejercicios aeróbicos, de carga y de resistencia, es efectiva para aumentar la DMO vertebral y para fortalecer la masa muscular en mujeres posmenopáusicas, pero ningún estudio a gran escala ha determinado si estas intervenciones disminuyen el riesgo de fractura.

Estilo de vida

En el contexto del plan preventivo individual hay que analizar otras intervenciones como dejar de fumar y reducir el consumo de alcohol. Sin embargo, hasta ahora los estudios no han sido concluyentes respecto a la influencia de los cambios del estilo de vida en el riesgo global de fractura. A pesar de todo, algunos datos prometedores apoyan el uso del taichí para mejorar el equilibrio y disminuir las caídas y las fracturas.³⁷⁰ Los datos sobre tabaquismo y fracturas son algo contradictorios, aunque la mayoría de los investigadores tienen la idea de que fumar puede empeorar la adquisición ósea máxima en la adolescencia y puede contribuir a la pérdida ósea posmenopáusica directamente o mediante una neumopatía obstructiva crónica con hipoxia e hipercapnia.³⁷² El estilo de vida comprende también instrumentos para realizar las actividades cotidianas con atención especial a evitar las caídas y a eliminar los obstáculos para la ambulación.

Tratamiento farmacológico de la osteoporosis

Muchos datos indican que un programa de intervención intensivo puede ser satisfactorio para reducir el riesgo de fractura y mejorar la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis preexistente. Hay varias opciones farmacológicas que pueden clasificarse por su mecanismo de acción. Las dos clases principales de fármacos para la osteoporosis son: 1) *antirresortivos* (es decir, fármacos que bloquean la resorción ósea mediante inhibición de los osteoclastos), y 2) *anabolizantes* (es decir, fármacos que estimulan la formación ósea actuando principalmente en los osteoblastos).

Fármacos antirresortivos

Los antirresortivos inhiben la resorción ósea mediante supresión de la actividad osteoclástica. Ralentizar el ciclo de remodelación permite que

la formación ósea se equilibre con la resorción, aumentando de este modo la mineralización de la matriz y estabilizando la microestructura trabecular. Los antirresortivos incrementan la DMO y disminuyen el riesgo de fractura, pero su eficacia varía.

Estrógeno

La terapia sustitutiva con estrógenos se consideró durante mucho tiempo la pieza clave del tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Estudios *in vitro* e *in vivo* han apoyado la hipótesis de que esta hormona ralentiza la resorción ósea mediante inhibición de la señalización de citocina del osteoblasto al osteoclasto, aumentando así la DMO. Sin embargo, también hay datos sólidos de al menos dos grupos de que los osteoclastos tienen receptores de estrógeno y de que el estrógeno bloquea la apoptosis del osteoclasto.^{373,374}

El tratamiento con estrógeno inhibe la pérdida ósea cortical y trabecular, y la DMO aumenta generalmente un 3-5% después de 3 años.³⁷⁵ Parece que la progesterona no tiene un efecto aditivo en la masa ósea en las mujeres que también reciben estrógeno. Por el contrario, la progesterona es necesaria en la terapia hormonal sustitutiva en mujeres que conservan el útero porque impide la aparición de hiperplasia y de carcinoma endometrial. En el estudio WHI, el estrógeno y la progesterona bajaron un tercio el riesgo de fractura de cadera.²⁶⁸ Una dosis baja de estrógenos conjugados ($0,3$ o $0,45 \text{ mg}/\text{día}$) y una dosis muy baja de estradiol aumentan la DMO y han sido aprobados para la prevención de la pérdida ósea, pero no se ha confirmado la eficacia antifractura de estos preparados. La interrupción del estrógeno provoca una pérdida ósea apreciable (3-5% en el primer año), aunque hay controversia sobre si esto se traduce en un aumento del riesgo de fractura.

Se ha observado un problema considerable relacionado con los riesgos extraóseos del tratamiento prolongado con estrógeno o con estrógeno combinado con progesterona. Es especialmente preocupante el aumento del riesgo de cáncer de mama asociado al uso prolongado de estrógeno y progesterona. En el WHI, el riesgo de cáncer de mama invasivo aumentó un 26% durante un período de seguimiento de 5,2 años.²⁶⁸ Por tanto, la sustitución de estrógeno está contraindicada en la mujer con antecedentes de cáncer de mama; en todas las mujeres con terapia hormonal sustitutiva está indicada una mamografía anual. Estudios previos retrospectivos y de casos y controles indicaron que el estrógeno puede bajar el riesgo de cardiopatía isquémica; sin embargo, en el WHI, el riesgo de infarto de miocardio o de muerte por cardiopatía isquémica fue un 29% más alto en las mujeres tratadas con terapia combinada.²⁶⁸ La terapia hormonal sustitutiva multiplica por tres el riesgo de enfermedad tromboembólica.²⁶⁸ Por tanto, el uso de estrógeno solo o combinado con gestágenos para prevenir y tratar la osteoporosis ha disminuido drásticamente. Es más, la disponibilidad de fármacos antirresortivos nuevos y más efectivos para tratar la osteoporosis ha disminuido el entusiasmo por el tratamiento hormonal primario en mujeres osteoporóticas.

Moduladores selectivos del receptor de estrógeno

Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno como el tamoxifeno y el raloxifeno inhiben también la resorción ósea por los mismos mecanismos que el estradiol. Se ha demostrado que ambos disminuyen la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, pero solo el raloxifeno está aprobado por la FDA para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.

Estos dos fármacos bloquean las acciones del estrógeno en la mama pero actúan como un agonista estrógeno en el hueso; el tamoxifeno, pero no el raloxifeno, tiene propiedades agonistas de estrógeno en el útero y se asocia a un riesgo más alto de carcinoma endometrial con el uso prolongado.³⁷⁶ Ambos fármacos se han asociado a una disminución de los casos nuevos de cáncer de mama cuando se administran como profilaxis a pacientes de riesgo alto.³⁷⁷ La concentración de colesterol en lipoproteínas de densidad baja disminuye también en pacientes que reciben estos moduladores selectivos del receptor de estrógeno. El raloxifeno aumenta ligeramente la DMO vertebral (igual

que el tamoxifeno) y baja un 40% el riesgo de fractura vertebral pero no modifica el riesgo de fractura no vertebral.³⁷⁸ El tratamiento con raloxifeno puede producir sofocos, calambres en las piernas y aumento del riesgo de trombosis venosa profunda. La dosis recomendada de raloxifeno es de 60 mg una vez al día.

La selectividad tisular de estos moduladores selectivos del receptor de estrógeno y de otros en fase de investigación suscita mucho interés científico. El raloxifeno y el estradiol se unen a la misma región del receptor de estrógeno, pero producen cambios conformacionales diferentes en dicho receptor. Atraen proteínas coactivadoras y correpresoras diferentes a estos complejos receptor-ligando, y se cree que estas determinan en última instancia la actividad de complejos nucleares. Es muy probable que estos fármacos tengan una selectividad tisular considerable porque la atracción depende también del tipo de célula. Se han desarrollado fármacos nuevos para facilitar determinados complejos y reordenaciones en el núcleo; están en estudio a nivel preclínico y clínico.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son los antirresortivos más utilizados y a menudo se consideran el tratamiento de elección de la osteoporosis posmenopáusica grave. Estos fármacos son análogos del pirofosfato con sustitución de carbonos que se unen con fuerza a los cristales de hidroxiapatita. Se cree que estos fármacos reducen directamente la resorción mediante inhibición de la adhesión al osteoclasto y aumento de la muerte celular programada. Los bisfosfonatos de primera generación son el etidronato y el clodronato. Ninguno de los dos está aprobado para tratar la osteoporosis en EE. UU., pero el etidronato se utiliza fuera de indicación y en Europa. La dosis de etidronato es 400 mg/día durante 2 semanas cada 3 meses. Este fármaco tiene pocos efectos secundarios digestivos y consigue una reducción sustancial del riesgo de fractura vertebral. El alendronato y el risedronato, dos bisfosfonatos nitrogenados de segunda generación, son efectivos para reducir la resorción ósea y aumentar la DMO. En el EACP de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis confirmada, el alendronato y el risedronato bajaron casi un 50% las fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales, especialmente durante el primer año de tratamiento.^{219,379} Igual que con otros antirresortivos, el aumento de la DMO con alendronato o risedronato es responsable de una pequeña proporción de su eficacia antifractura. Por tanto, las evaluaciones DXA de seguimiento pueden subestimar considerablemente la disminución del riesgo de fractura. Estudios clínicos recientes han mostrado que estos fármacos pueden administrarse de manera segura durante 5 años como mínimo sin efecto adverso en la fortaleza ósea. Es más, la interrupción del alendronato después de 5 años produce una pérdida ósea mínima en los 5 años siguientes sin un aumento significativo del riesgo de fractura.³⁸⁰ Ambos fármacos tienen un perfil de seguridad excelente, pero la esofagitis erosiva es una complicación grave de todos los bisfosfonatos nitrogenados orales. Se ha comprobado que la administración semanal de alendronato disminuye la prevalencia de esofagitis farmacológica, con lo que en la actualidad el alendronato y el risedronato se presentan como tratamientos semanales.

La FDA ha aprobado otros dos bisfosfonatos comercializados desde 2007: ibandronato y zoledronato. El primero se administra por vía oral una vez al mes (150 mg) o por vía intravenosa cada 3 meses (3 mg).^{381,382} El ibandronato suprime la resorción ósea y baja casi un 50% la tasa de fracturas vertebrales,^{358,383} pero su eficacia en las fracturas no vertebrales es algo peor que la del alendronato o el risedronato. El cumplimiento de la posología mensual es mejor que con la administración semanal, pero los datos a largo plazo no indican que este efecto se mantenga. El ibandronato puede causar hipersensibilidad de primera dosis y también se asocia a reflujo gastroesofágico porque es un bisfosfonato nitrogenado. El zoledronato está aprobado también para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Se administra en una sola infusión intravenosa durante 15 min (5 mg) una vez al año. Estudios comparativos aleatorizados con muchos pacientes han determinado de manera inequívoca su eficacia antifractura en fracturas de cadera, vertebrales y otras no vertebrales.³⁸⁴ Hace poco tiempo

la FDA aprobó el zoledronato para la prevención de la osteoporosis mediante administración una vez cada 2 años. Ambos bisfosfonatos nuevos pueden causar efectos secundarios con la primera dosis, como artralgia, rigidez y febrícula. Estos efectos no persisten por lo general con la administración recurrente del fármaco. Sin embargo, la FDA recomienda administrar el ácido zoledrónico durante 1 h en vez de en 15 min para disminuir el riesgo, aunque escaso, de daño renal. Además, no debe emplearse en pacientes con una filtración glomerular baja (< 30 ml/min) y debe usarse con precaución en los ancianos. El zoledronato intravenoso está aprobado para tratar la hipercalcemia tumoral, el mieloma múltiple y las metástasis óseas.

Hay otros bisfosfonatos para uso fuera de indicación o en fase de estudio para tratar la osteoporosis. El pamidronato intravenoso está disponible desde mediados de la década de los noventa para tratar la enfermedad de Paget y la hipercalcemia tumoral. En la actualidad se emplea también para tratar a mujeres osteoporóticas que no toleran los bisfosfonatos orales, aunque no tiene la aprobación formal de la FDA, y no se ha confirmado su eficacia antifractura. La dosis varía entre 30 y 90 mg cada 3 a 9 meses. Este fármaco puede producir reacciones de hipersensibilidad aguda y diferida, y está contraindicado su uso en pacientes con carencia de vitamina D porque puede bajar bruscamente el calcio sérico, un problema que se aplica también al uso de ácido zoledrónico y de denosumab.

El uso generalizado de bisfosfonatos para la prevención y el tratamiento ha provocado dos tipos de reacciones adversas infrecuentes pero graves: fractura femoral subtrocantérea o atípica y osteonecrosis mandibular (ONM).^{385,386} Respecto a la primera, en muchos estudios se ha observado que las fracturas femorales atípicas están relacionadas con la duración del tratamiento con bisfosfonato y generalmente afectan a pacientes más jóvenes que los que presentan otros tipos de fracturas de cadera. Los síntomas prodrómicos de dolor en la cadera o en el muslo y engrosamiento cortical o formación de un pico asociado en la diáfisis del fémur proximal son indicadores de riesgo de estas fracturas, que con un traumatismo mínimo pueden tener consecuencias importantes en la calidad de vida y en la movilidad. Algunas directrices recomiendan un enclavado profiláctico para prevenir las fracturas en personas de riesgo alto en el fémur del mismo lado y del lado contrario. En la actualidad, no se ha realizado un cálculo preciso de la prevalencia de este tipo de fractura, pero los metaanálisis indican una relación causal con el uso de bisfosfonatos.

La prevalencia de ONM es muy baja cuando se usan bisfosfonatos en las dosis recomendadas para tratar la osteoporosis. Cuando se administran dosis mucho más altas para prevenir las complicaciones óseas del cáncer, la ONM es un problema considerable. Sin embargo, en los pacientes con osteoporosis, la prevalencia es inferior a 1 por 100.000 de los pacientes que toman bisfosfonatos orales o intravenosos, sanos, por lo demás. La ONM tiene efectos demoledores en la mandíbula que pueden precisar tratamiento antibiótico prolongado y cuidados bucales locales. Los pacientes que precisan intervenciones dentales con invasión del hueso, como implantes o extracciones dentales, tienen un riesgo más alto. Es probable que el tratamiento concomitante con glucocorticoides aumente el riesgo, y la necrosis se asocia a menudo con infección.

Calcitonina

La calcitonina es un péptido de 32 aminoácidos producido normalmente por las células C tiroideas. Los osteoclastos tienen receptores de calcitonina y la calcitonina puede inhibir rápidamente la resorción ósea. La calcitonina de salmón es más potente que la humana y es el tratamiento de elección. La calcitonina nasal y la subcutánea están aprobadas para tratar la osteoporosis posmenopáusica. Sin embargo, no hay datos a favor de un efecto intenso de esta hormona en la pérdida ósea ni de eficacia antifractura. En un EACP en mujeres con osteoporosis posmenopáusica, la calcitonina nasal en dosis de 200 UI/día bajó un tercio la incidencia de fractura vertebral.³⁸⁷ Sin embargo, defectos metodológicos en este estudio han limitado el entusiasmo por este fármaco como tratamiento primario de la osteoporosis. Como mínimo

en un estudio comparativo con placebo, la calcitonina nasal mejoró el dolor asociado a fracturas vertebrales nuevas. La dosis recomendada de calcitonina nasal es de 200 UI/día y la de calcitonina subcutánea, de 100 UI/día. Los efectos secundarios son infrecuentes con la calcitonina intranasal y consisten en obstrucción nasal y rubefacción. La administración subcutánea produce náuseas con cierta frecuencia.

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio se administra por vía oral, y estimula la absorción ósea de calcio e inhibe la resorción ósea. Se cree que tiene cierta actividad anabólica, aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto en el esqueleto al que se incorpora. En un EACP en mujeres posmenopáusicas con enfermedad confirmada, el estroncio diario bajó un 40% el riesgo de fracturas vertebrales.³⁸⁸ Sin embargo, el efecto estadísticamente significativo en las fracturas no vertebrales se limitó a un subgrupo pequeño de mujeres en el análisis no predeterminado.³⁸⁹ Datos recientes indican un posible problema de seguridad por aumento de los episodios cardiovasculares en mujeres tratadas con estroncio.³⁹⁰ Este fármaco fue aprobado originalmente por los organismos reguladores europeos pero no por la FDA.

El ranelato de estroncio se ha asociado a un incremento del riesgo de reacciones alérgicas cutáneas graves, tromboembolia venosa, accidente cerebrovascular e isquemia cardíaca. La Agencia Europea de Medicamentos ha decidido restringir el uso de ranelato de estroncio a los pacientes con osteoporosis grave que no puedan ser tratados con cualquier otro de los fármacos autorizados con este fin. La agencia también ha recordado la necesidad de vigilancia médica regular y ha recomendado interrumpir el tratamiento ante el desarrollo de problemas cardíacos o circulatorios, hipertensión arterial y angina incluidas. Como era de esperar, ha mantenido la recomendación de no utilizar ranelato de estroncio en pacientes con antecedentes de trastorno cardiovascular.

Denosumab

El denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra el RANKL, el principal factor diferenciador del osteoclasto. Este anticuerpo inhibe la formación de osteoclastos, disminuye la resorción ósea, aumenta la DMO y baja el riesgo de fractura. Como se ha explicado antes, el RANKL pertenece a la superfamilia de ligandos TNF fundamental para la función de los osteoclastos que resorben hueso. El RANKL interactúa con su receptor (RANK) en los precursores osteoclastos y en osteoclastos maduros, y la interacción RANK-RANKL produce activación, migración, diferenciación y fusión de células hematopoyéticas de la línea de osteoclasto que inician el proceso de resorción ósea. El denosumab bloquea dicha activación mediante la unión directa al RANKL. A diferencia de los bisfosfonatos, el denosumab no permanece en el esqueleto y por eso es necesario administrarlo cada 6 meses para mantener su eficacia. De hecho, la interrupción del denosumab puede causar un aumento de rebote de la resorción ósea pero no un aumento de las fracturas.³⁹¹

Uno de los estudios clínicos con 60 mg de denosumab cada 6 meses es el estudio Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) en más de 7.000 mujeres posmenopáusicas con masa ósea baja y fracturas. Este estudio, realizado para el registro del fármaco por la FDA, demostró que después de 3 años el denosumab mejoró la DMO en la columna vertebral y en la cadera comparado con el placebo (9,2 frente a 0% y 4 frente a -2%, respectivamente).⁸⁰ Además, los marcadores bioquímicos de recambio óseo disminuyeron significativamente en las pacientes con denosumab. Es importante decir que las fracturas vertebrales bajaron un 70% y las fracturas no vertebrales, incluyendo las fracturas de cadera, también lo hicieron significativamente. La ampliación del estudio FREEDOM mostró que a los 6 años la DMO siguió mejorando y el riesgo de fractura permaneció bajo.³⁹² En hombres con tratamiento de supresión de andrógenos, el denosumab disminuyó la pérdida ósea y previno las fracturas. El denosumab fue el primer fármaco biológico aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis tanto en hombres

como en mujeres. De manera sorprendente, los estudios a largo plazo (en 2015, hasta 8 años en el estudio de ampliación) no han mostrado reacciones adversas relevantes, aunque se han producido fracturas femorales atípicas.

Inhibidores de la catepsina K

La catepsina K es una proteinasa secretada por los osteoclastos que produce degradación ósea, principalmente del colágeno de tipo I (v. fig. 30.4). Además, también la originan las células neoplásicas que metastatizan en el hueso. El odanacatib, un inhibidor de la catepsina K, se ha evaluado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y se ha observado que es un inhibidor efectivo de la resorción ósea. Además, las mujeres tratadas con este fármaco en un estudio de registro de fase III con muchos pacientes mostró un aumento significativo de la DMO en la columna vertebral y en la cadera, así como una disminución de las fracturas vertebrales y no vertebrales, lo que provocó la interrupción prematura del estudio debido a su gran eficacia.³⁹³ Sin embargo, todavía no se ha determinado con claridad el perfil de seguridad del odanacatib y la FDA no lo ha aprobado aún. Cabe destacar que las mujeres tratadas con odanacatib presentan una inhibición de la resorción ósea pero sin cambios o con un aumento muy ligero de la formación ósea. Esto puede estar relacionado con el hallazgo de que este fármaco bloquea la degradación del colágeno pero no destruye los osteoclastos; por tanto, pueden mantenerse las señales de los osteoclastos a los osteoblastos, conservando así la formación ósea. Si es así, este es uno de los primeros fármacos para la osteoporosis que pueden desacoplar la remodelación de manera favorable. Un estudio complementario posterior para analizar el efecto del odanacatib en presencia de metástasis óseas de cáncer de mama demostró que redujo un marcador bioquímico de resorción ósea, el telopéptido N-terminal, de manera muy parecida a como lo hizo el ácido zoledrónico.³⁹⁴ En 2015, la compañía Merck publicó unos resultados prometedores obtenidos en el estudio Long-Term Odanacatib Fracture Trial (LOFT).³⁹⁵ En comparación con los pacientes a los que se administró placebo, los pacientes tratados con odanacatib mostraron las siguientes disminuciones de riesgo relativo: 1) el 54% de las fracturas vertebrales morfológicas nuevas o empeoramiento de las fracturas anteriores; 2) el 47% de las fracturas de cadera clínicas; 3) el 23% de las fracturas no vertebrales clínicas, y 4) el 72% de las fracturas vertebrales clínicas (en todos $p < 0,001$). Por otra parte, la compañía admitió que los episodios de lesiones cutáneas de tipo morfea y las fracturas femorales atípicas ocurrieron con más frecuencia en el grupo tratado con odanacatib que en el grupo tratado con placebo.³⁹⁶ Además, el número de episodios de accidente cerebrovascular fue mayor en el grupo tratado con odanacatib que en el grupo control. El patrocinador, Merck, decidió no someter el odanacatib a la consideración de la FDA.

Fármacos anabolizantes

En 2002 se presentó una clase nueva de fármacos contra la osteoporosis. Los denominados fármacos anabolizantes estimulan la formación ósea más que la resorción ósea. Estos fármacos pueden aumentar la remodelación ósea y contrastan claramente con los antiresortivos, que ralentizan el recambio óseo. La PTH (1-34) (teriparatida) fue el primero de esta clase farmacológica aprobado por la FDA. Hasta entonces, el prototipo de fármaco anabolizante era el fluoruro sódico, que se usó mucho en las décadas de los setenta y ochenta por su capacidad para estimular la formación de hueso nuevo. Sin embargo, en 1990 un EACP puso de manifiesto que en realidad aumentó el riesgo de fracturas vertebrales a pesar de un incremento considerable de la DMO.

Hormona paratiroidea

Se sabe desde hace varias décadas que la PTH en administración intermitente aumenta la formación ósea y la masa ósea en los mamíferos.³⁹⁷ El aumento del recambio óseo comienza por un incremento intenso de la formación ósea seguido más tarde de un aumento notable de la resorción ósea, manteniendo el acoplamiento de la unidad multicelular.

Sin embargo, una concentración alta de PTH prolongada causa pérdida ósea en el compartimento cortical como la observada en el hiperparatiroidismo primario y secundario.³⁹⁸ El desarrollo de la PTH como fármaco anabolizante se centró en definir la naturaleza intermitente de la administración, que en el caso de la teriparatida (PTH [1-34] humana) consistía en inyecciones subcutáneas diarias. La teriparatida está aprobada en casi todos los países para tratar la osteoporosis posmenopáusica porque no solo aumenta la masa ósea sino que también disminuye las fracturas. En el EACP más numeroso con teriparatida en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave, la administración subcutánea de 20 µg/día de PTH disminuyó más de 50% las fracturas vertebrales y no vertebrales y al mismo tiempo aumentó considerablemente la DMO lumbar (un 8% anual).³⁹⁹ Se obtuvieron resultados parecidos en hombres con osteoporosis tratados durante 11 meses.⁴⁰⁰ Por desgracia, el estudio con PTH en mujeres posmenopáusicas se interrumpió después de 20 meses por problemas relacionados con la aparición de osteosarcoma en ratas tratadas con dosis altas de PTH (1-34). Sin embargo, los estudios retrospectivos no han encontrado asociación entre osteosarcoma e hiperparatiroidismo primario o secundario, y solo se ha detectado un caso de osteosarcoma en más de un millón de pacientes tratados con PTH. Más recientemente se han observado efectos beneficiosos parecidos de la PTH (1-84) humana recombinante, que los ha mostrado y está aprobada para el tratamiento del hipoparatiroidismo en EE. UU.⁴⁰¹ En Europa y en Asia, pero no en EE. UU., la PTH (1-84) está aprobada para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. En la actualidad se recomienda que el tratamiento con PTH se restrinja a las personas con una osteoporosis de moderada a grave y solo durante 2 años, basándose en un estudio de efectos secundarios a largo plazo en ratas, que demostró un aumento del riesgo de osteosarcoma.

A pesar de lo atractivo que resulta utilizar un anabolizante con un antiresortivo, la mayoría de los datos indican que las combinaciones de estas clases farmacológicas no son aditivas ni sinérgicas. La PTH con bisfosfonatos iniciados juntos no aumentan la DMO más que la PTH sola en hombres ni en mujeres.^{402,403} Sin embargo, la PTH más denosumab aumenta un 13% la DMO vertebral justo al año, un incremento más pronunciado que el observado con otros fármacos.⁴⁰⁴ Esta diferencia se mantiene incluso 2 años después del tratamiento combinado. A diferencia de la interrupción de los bisfosfonatos, la interrupción de la PTH puede causar una pérdida ósea del 3-4% en el año siguiente. Este efecto postterapéutico se previene mediante la adición de un antiresortivo al suspender la PTH. En general, la tolerabilidad de la PTH es óptima, pero puede causar náuseas, rubefacción, hipotensión y una hipercalcemia leve pero asintomática (calcio sérico < 11 mg/dl). El coste y el cumplimiento son factores limitantes.

Proteína relacionada con la PTH

Desde la autorización de la teriparatida en 2002, han sido necesarios 15 años hasta la aparición en el mercado de EE. UU. de un nuevo fármaco anabolizante óseo. Se ha demostrado que la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) actúa a través de los receptores de PTH de los osteoblastos estimulando la formación de hueso nuevo, de forma análoga a como lo hace la PTH. La PTHrP actúa fundamentalmente como factor paracrino de crecimiento y diferenciación, pero también se comporta como hormona durante la lactancia normal y en la hipercalcemia del cáncer. Sin embargo, cuando se administra de forma intermitente, la PTHrP (1-36), un análogo de la PTHrP nativa, incrementa la DMO sin producir hipercalcemia significativa, de forma parecida a la PTH.⁴⁰⁵ Se han completado en Europa ensayos clínicos con PTHrP (1-36) en fase III, y se ha observado una disminución significativa de fracturas vertebrales y no vertebrales (incluidas las de cadera). En abril de 2017, el fragmento del extremo amino de un análogo del péptido relacionado con la PTH (abaloparatida) fue autorizado por la FDA para su administración subcutánea a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y alto riesgo de fracturas. La abaloparatida está indicada para mujeres posmenopáusicas con antecedentes de fractura osteoporótica, con

múltiples factores de riesgo de fracturas, o que no responden a o no toleran otras posibilidades de tratamiento. El estudio Abaloparatide Comparator Trial in Vertebral Endpoints (ACTIVE) fue un ensayo clínico aleatorizado y controlado, doble ciego, en fase III, que se llevó a cabo en 10 países. En comparación con el placebo, a los 18 meses de tratamiento, la abaloparatida incrementó significativamente la DMO en la columna lumbar (11,2 frente a 0,63%), el cuello femoral (3,6 frente a -0,43%) y la cadera total (4,18 frente a -0,1%). Más importante aún fue el hecho de que el número de nuevas fracturas vertebrales morfométricas se redujo significativamente en el grupo tratado con abaloparatida (0,58% [n = 4] frente a 4,22% [n = 30] en el grupo placebo). Además, en el estudio ACTIVE se constataron reducciones parecidas, de alrededor del 80%, de la incidencia de fracturas vertebrales en los pacientes tratados con abaloparatida o con teriparatida. Sin embargo, la abaloparatida se asoció a una reducción significativa del número de fracturas no vertebrales en comparación con el placebo, cosa que no ocurrió en el grupo tratado con teriparatida. La incidencia de hipercalcemia fue menor en las mujeres tratadas con abaloparatida (3,4%) que en las del grupo de teriparatida (6,1%).⁴⁰⁶

Futuros fármacos anabolizantes

La utilización de fármacos anabolizantes para el tratamiento de la densidad ósea baja y para la prevención de fracturas en personas muy afectadas es una opción muy atractiva (v. fig. 30.22). La remodelación ósea es una actividad cuidadosamente regulada en la que la resorción y la formación de hueso garantizan el mantenimiento de una masa ósea adecuada. Los fármacos anabolizantes óseos promueven la formación de hueso mediante el incremento del número y de la actividad de las células formadoras de este. Los avances en el conocimiento de la biología ósea han conducido al descubrimiento de péptidos paracrinos que modulan a nivel local la diferenciación de las células progenitoras en osteoblastos. La señalización Wnt promueve la diferenciación de los osteoblastos, que está sutilmente regulada mediante mecanismos intracelulares y extracelulares. Además, la señalización Wnt inhibe la generación de osteoclastos. Los osteocitos son el producto final de la diferenciación de los osteoblastos y desempeñan un papel importante al mantener inhibida constitutivamente la vía de señalización canónica Wnt/β-catenina mediante la secreción de esclerostina. La carga mecánica sobre los huesos y el tratamiento con PTH estimulan la formación de hueso mediante la regulación negativa de la esclerostina. Los osteopetrosis (es decir, la esclerosteosis y la enfermedad de van Buchem) pueden aparecer debido a mutaciones con pérdida de función del gen *SOST* y dar lugar a una masa ósea anormalmente alta. Estos estudios han impulsado el desarrollo de anticuerpos monoclonales humanizados frente a la esclerostina.

Anticuerpos monoclonales antiesclerostina

Como se ha explicado antes, los osteocitos producen esclerostina que inhibe la formación ósea mediante bloqueo de la señalización Wnt general. Los ratones con anulación de *Sost* tienen un aumento de la formación ósea y una masa ósea alta. Por tanto, la inhibición de la esclerostina debería aumentar la función osteoblástica y mejorar la masa ósea. En modelos animales y en un estudio de fase I en adultos sanos, la administración de un anticuerpo monoclonal antiesclerostina aumentó la masa ósea. Del mismo modo, en un estudio de fase II en mujeres posmenopáusicas, todas las dosis del anticuerpo monoclonal antiesclerostina (romosozumab) aumentaron la densidad ósea en la columna lumbar, de cadera total y en el cuello femoral.⁷³ En este estudio de 1 año, 419 mujeres con masa ósea baja (puntuación T entre -2 y -3,5 en la columna lumbar, cadera total o cuello femoral) fueron asignadas al azar al uso de romosozumab subcutáneo (dosis variable una vez al mes o cada 3 meses), un comparador activo, o alendronato (70 mg semanales), o teriparatida subcutánea (20 µg diarios) o inyecciones de placebo. El aumento más pronunciado de la DMO correspondió al grupo de romosozumab (210 mg mensuales; 11,3 frente a 4,1 y 7,1% en los grupos de alendronato y teriparatida,

respectivamente).⁷³ Es interesante destacar que se observó un aumento transitorio de los marcadores de formación ósea y un descenso más prolongado de los marcadores de resorción ósea, una respuesta que no se había observado con los tratamientos disponibles para la osteoporosis, que indica de nuevo que es posible desacoplar la remodelación hacia un equilibrio más favorable. La inhibición de la resorción ósea es probablemente más un efecto de la disminución de la producción de RANKL por inhibición de la vía de señalización Wnt/LRP5/6. Lo exámenes mediante TCC demostraron que los resultados positivos del romosozumab afectan al hueso trabecular de las vértebras y de la cadera total, así como al compartimento cortical de las vértebras.⁴⁰⁷ Coincidiendo con estudios previos, el análisis de elementos finitos puso de manifiesto mejorías de la resistencia de las vértebras y de la cadera total en mujeres posmenopáusicas tratadas con romosozumab.⁴⁰⁸ Los datos obtenidos indican que el romosozumab ejerce efectos beneficiosos tanto en el compartimento trabecular como en el cortical del hueso. Las comparaciones directas entre el romosozumab y otros fármacos indican que el comportamiento del primero es superior en varios aspectos. El romosozumab induce un mayor incremento de la DMO que el alendronato (70 mg semanales) y la teriparatida (20 µg diarios). La mejoría de la resistencia ósea, determinada mediante análisis de elementos finitos, fue mayor en el grupo de mujeres con osteoporosis que fueron tratadas con romosozumab que en el grupo de teriparatida. Además, parece que el romosozumab tiene más capacidad para incrementar la masa y el volumen de hueso en pacientes tratadas previamente con un bisfosfonato.⁴⁰⁹

En la actualidad, se está llevando a cabo un ensayo clínico en fase III con romosozumab, pero el fármaco no ha sido autorizado aún por la FDA.³⁴⁸ De hecho, la eficacia del romosozumab a la hora de reducir

la incidencia de fracturas se ha investigado en dos ensayos clínicos diferentes. En el primero, se compararon durante 1 año romosozumab (210 mg mensuales por vía subcutánea) y placebo, siguiendo luego ambos brazos del estudio con tratamiento no ciego con denosumab durante otro año (60 mg dos veces al año). A lo largo del período completo de 2 años, en el 75% de los casos tratados con romosozumab/denosumab se redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, y también se redujo, aunque no significativamente, la de fracturas no vertebrales.⁴¹⁰ En el segundo ensayo, los autores utilizaron el siguiente diseño: 210 mg mensuales de romosozumab por vía subcutánea o 70 mg de alendronato semanales por vía oral, administrados en modo ciego durante 12 meses, seguidos de tratamiento no ciego con alendronato en ambos grupos. En comparación con el grupo tratado solamente con alendronato, en el grupo de romosozumab/alendronato se observaron disminuciones del 48 y del 19% de fracturas vertebrales y no vertebrales, respectivamente.⁴¹¹ Se han descrito en raras ocasiones necrosis mandibular y fracturas atípicas tras el tratamiento con romosozumab. Además, preocupa la posibilidad de que pueda dar lugar a acontecimientos cardiovasculares adversos de gravedad. A lo largo del primer año, los acontecimientos adversos cardiovasculares graves atribuibles al tratamiento fueron más frecuentes en el grupo tratado con romosozumab que en el del alendronato (50 de 2.040 pacientes [2,5%] frente a 38 de 2.014 pacientes [1,9%]). Los estudios de seguridad y la finalización del estudio de fase III determinarán la utilidad de este fármaco en el tratamiento de la osteoporosis.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

Raquitismo y osteomalacia

ARTI BHAN, AJAY D. RAO, SANJAY K. BHADADA Y SUDHAKER D. RAO

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción, 1298

Perspectiva histórica, 1299

Epidemiología y demografía, 1300

Remodelación y mineralización ósea, 1300

Patogenia del raquitismo y la osteomalacia, 1301

Manifestaciones clínicas del raquitismo y la osteomalacia clásicos, 1305

Tratamiento del raquitismo y la osteomalacia nutricionales, 1308

Raquitismo debido a anomalías genéticas del metabolismo de la vitamina D, 1309

Osteomalacia de origen tumoral, 1312

Osteomalacia inducida por fármacos, 1314

Trastornos que se asemejan al raquitismo y a la osteomalacia, 1315

Conclusiones, 1317

PUNTOS CLAVE

- El raquitismo es una enfermedad ósea que afecta a niños y adolescentes en crecimiento, y que va asociada a deformidades esqueléticas características.
- La osteomalacia es un reblandecimiento generalizado de los huesos debido a cualquier causa y que puede aparecer a cualquier edad, afectando, por tanto, a niños y adultos.
- A nivel mundial, la causa más frecuente de raquitismo y osteomalacia es el insuficiente aporte nutricional de vitamina D. Sin embargo, en los países en donde los productos lácteos y otros alimentos se refuerzan de forma rutinaria con vitamina D, son relativamente más frecuentes las formas genéticas y adquiridas de raquitismo y osteomalacia.
- El raquitismo por carencia de calcio es un tipo especial de raquitismo propio de ciertas regiones mundiales. No se han descrito casos de osteomalacia por carencia de calcio en adultos.
- Hay varios tipos de raquitismo y osteomalacia de origen genético que originan pérdidas renales excesivas de fosfato, debidas a la inhibición de la reabsorción tubular de fosfato.
- Algunas formas adquiridas de raquitismo y osteomalacia se deben a la producción ectópica de factor de crecimiento fibroblástico 23, casi siempre por parte de tumores mesenquimatosos o esqueléticos benignos cuya extirpación cura la enfermedad ósea.
- Hay determinados fármacos, como el etidronato, el fluoruro sódico y los antiácidos a base de aluminio, así como la sobrecarga de hierro, que inhiben directamente el proceso de mineralización, dando lugar a tipos histológicos de osteomalacia poco frecuentes.
- Los fármacos antivíricos tenofovir y adefovir, muy utilizados en la actualidad para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la hepatitis, causan lesiones tubulares renales que dan lugar a formas adquiridas de raquitismo y osteomalacia que cursan con hipofosfatemia.
- Existen muchas enfermedades óseas poco frecuentes que se asemejan al raquitismo en las radiografías o a la osteomalacia en las biopsias óseas, pero que no responden al tratamiento con dosis convencionales de vitamina D.

Introducción

El raquitismo es un trastorno óseo específico del esqueleto en crecimiento, por lo que afecta solo a niños y adolescentes antes de la fusión epifisaria, y se asocia a deformidades esqueléticas características,¹ mientras que la osteomalacia es un reblandecimiento generalizado de los huesos debido a cualquier causa y que puede aparecer a cualquier edad, y afecta, por tanto, a niños y adultos por igual.² El raquitismo se debe a una mineralización defectuosa tanto de la matriz cartilaginosa preósea como de la matriz ósea madura, lo que limita el crecimiento lineal como consecuencia de la afectación de las placas de crecimiento. Por el contrario, la osteomalacia se debe a una mineralización defectuosa del hueso laminar maduro. Entre las cuatro enfermedades metabólicas óseas más comunes, la osteoporosis es, con mucha diferencia, la más prevalente

(v. capítulo 30), seguida a mucha distancia por la combinación de raquitismo y osteomalacia y, a continuación, por la osteítis deformante (también denominada enfermedad ósea de Paget; v. capítulo 30). Finalmente, la menos común es la osteítis fibrosa quística, la enfermedad ósea típica de los casos graves de hiperparatiroidismo primario, secundario o terciario, que rara vez se ve en EE. UU., pero que sigue siendo prevalente en otras partes del mundo donde la carencia de vitamina D es endémica^{3,4} (v. capítulo 29). En la **tabla 31.1** se comparan las características más importantes de estas cuatro enfermedades metabólicas óseas.

Poco tiempo después del descubrimiento de la vitamina D, el raquitismo y la osteomalacia se convirtieron en sinónimos de cualquier enfermedad que se puede curar mediante la administración de vitamina D. No obstante, el reciente descubrimiento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) y de su papel esencial en la homeostasis del fosfato y en el

TABLA 31.1 Comparación de las características de las cuatro principales enfermedades metabólicas óseas

Variable	Raquitismo y osteomalacia	Osteoporosis	Osteítis fibrosa	Osteítis deformante
Anomalía básica	Mineralización defectuosa de cartilago y hueso	Reposición insuficiente del hueso laminar normal	Reemplazo por entramado de tejido óseo y tejido fibroso	Entretelido óseo anormal
Prevalencia	Segunda más frecuente	Más frecuente	Rara	No rara
Calcio sérico	Normal/bajo	Normal	Alto/muy alto	Normal
Fosfato sérico	Normal/bajo/muy bajo	Normal	Frecuentemente bajo	Normal
Fosfatasa alcalina	Alta	Normal/alta	Alta/muy alta	Alta
Hormona paratiroidea	Alta	Normal/alta	Alta/muy alta	Normal
25-hidroxivitamina D	Baja/normal	Normal/baja	Frecuentemente baja	Normal/baja
Adelgazamiento cortical	Sí, excepto en la hipofosfatemia ligada al cromosoma X	Algunas veces	Sí	No
Deformidades vertebrales	Bicóncavas o en forma de pez	En cuña/comprimidas	Variable	Aumento de tamaño
Deformidades de los huesos largos	Arqueamiento y seudofracturas	Ninguna, excepto fracturas por fragilidad	Tumores pardos	Arqueamiento y fracturas por estrés

metabolismo de la vitamina D^{5,6} (v. capítulo 29) ha permitido establecer mejor las características genóticas y fenotípicas de varios tipos de formas hereditarias y adquiridas de raquitismo y osteomalacia⁵⁻⁹ (v. apartados específicos más adelante). Estas formas poco comunes de raquitismo y osteomalacia mediadas por el FGF23 no responden a las dosis convencionales de vitamina D que bastan para curar el raquitismo y la osteomalacia debidos a carencia de vitamina D y, de hecho, muchos son resistentes a dosis hasta 10 y 100 veces mayores que las dosis terapéuticas de vitamina D que se emplean para tratar el raquitismo y la osteomalacia causados por la carencia de vitamina D. Además, existen una serie de trastornos óseos hereditarios poco frecuentes que se asemejan radiográficamente al raquitismo¹⁰ o a la osteomalacia en las biopsias óseas,¹¹⁻¹⁴ aunque su patogenia es diferente de las del raquitismo o la osteomalacia relacionados con la vitamina D o la hipofosfatemia, y su respuesta al tratamiento con vitamina D o sus análogos es variable o inconsistente.^{12,13,15-17} Existen también algunas formas raras de osteomalacia adquirida que son consecuencia de los efectos adversos de diversos fármacos que impiden la mineralización ósea o inhiben la reabsorción tubular de fosfato, y que se corrigen interrumpiendo la administración del fármaco causante.

Los siguientes apartados comienzan con una perspectiva histórica del raquitismo y la osteomalacia, que es al mismo tiempo destructiva e informativa, y a la que siguen datos epidemiológicos y demográficos y explicaciones sobre el proceso de mineralización ósea normal y patológico, y la patogenia y las manifestaciones clínicas de estas enfermedades. Las estrategias de tratamiento del raquitismo y la osteomalacia debidos a carencias nutricionales se explican detalladamente, pero los aspectos específicos relacionados con los diferentes tipos y formas del raquitismo y la osteomalacia se tratarán en cada apartado concreto. Cuando proceda, se hará referencia a los tratamientos específicos para niños y adultos.

Perspectiva histórica

Raquitismo

Las primeras descripciones del raquitismo se remontan al siglo XVII y fueron realizadas por William Glisson y Daniel Whistler en 1645.¹⁸ Glisson fue también el primero en reconocer el raquitismo como una entidad diferente del escorbuto infantil, que en aquellos tiempos eran, en muchas ocasiones, enfermedades coexistentes. Aún más interesante es el hecho de

que Glisson creía que el raquitismo no era una enfermedad congénita ni hereditaria,¹⁸ aunque hoy en día se sabe que sí que existen formas de la enfermedad con estas características. A mediados del siglo XVII, el raquitismo se atribuía a la Revolución Industrial y a la creciente urbanización (probablemente debido a una menor exposición a la luz solar),¹⁹ así como a la lactancia (la leche materna tiene un contenido bajo de vitamina D).²⁰ La relación temporal entre raquitismo y exposición a la luz solar no se descubrió hasta el siglo XIX,²¹ y las «pruebas definitivas» de que la luz solar puede curar el raquitismo no se obtuvieron hasta principios del siglo XX.^{18,19} La descripción de casos de raquitismo a comienzos del siglo XX provenía exclusivamente de regiones del mundo donde la carencia de vitamina D era endémica, que eran muchas, y casi todos los casos se debían a carencia de vitamina D.²²⁻³³ El raquitismo y la osteomalacia por carencia de vitamina D han desaparecido prácticamente del mundo desarrollado, en el que los productos lácteos y otros alimentos se refuerzan de forma rutinaria con vitamina D.³⁴⁻³⁶ En consecuencia, las formas hereditarias³⁷⁻⁴⁰ y adquiridas^{8,9,41-49} de raquitismo y osteomalacia son más prevalentes en las regiones mundiales no endémicas.^{8,9,11,12,41-46,50}

Osteomalacia

Originalmente, el término *osteomalacia* hacía referencia a un reblandecimiento generalizado de los huesos que daba lugar a deformidades discapacitantes, y la primera descripción exhaustiva de su etiología y tratamiento se remonta a 1896.⁵¹ En publicaciones anteriores se había denominado a esta entidad *mollities ossium*,⁵² *osteomalacia reumática*, *sifilítica*, *senil* e incluso *neurótica*, lo que implicaba que la enfermedad era de naturaleza infecciosa o inflamatoria.⁵³ Debido a las llamativas deformidades que afectan a los huesos largos, se emplearon términos más descriptivos incluso, como *huesos en bumerán* u *osteomalacia esclerótica*, para referirse a una peculiar enfermedad que afecta casi exclusivamente a aborígenes australianos y a miembros de algunas poblaciones sudanesas.⁵⁴ Como la osteoporosis acompañaba con frecuencia a la osteomalacia, en el siglo XX se acuñó y utilizó con frecuencia el término *osteoporomalacia*.^{55,56} A principios del siglo XVIII se estableció la diferencia entre el raquitismo, que afecta fundamentalmente a las metáfisis y, en menor medida, a las epífisis, y la osteomalacia, que afecta a todo el hueso,⁵¹⁻⁵³ un concepto en el que hizo especial hincapié Fuller Albright en su clásica monografía.⁵⁷

Pommer, a finales del siglo XIX, diferenció histológicamente la osteomalacia de la osteoporosis y de la osteítis fibrosa mediante el examen de huesos de cadáveres.⁵⁸ hallazgos que fueron confirmados más tarde en seres humanos por Fuller Albright en sus elegantes estudios de equilibrio.⁵⁷ Las primeras mediciones histomorfométricas detalladas utilizando tetraciclina fueron llevadas a cabo por Harold Frost en 1966.⁵⁹ Aunque en las descripciones originales *raquitismo* y *osteomalacia* se definieron como entidades independientes, los dos términos se suelen utilizar indistintamente, lo que probablemente es correcto, con la única salvedad de que el raquitismo afecta exclusivamente a niños. Por el contrario, un hecho que puede generar más confusión es que estos términos descriptivos se han utilizado también para referirse a otros trastornos que se asemejan radiológicamente o en su fenotipo histológico óseo a las enfermedades relacionadas con la carencia de vitamina D.^{12-14,60} Esto es un error y no tiene justificación alguna, ya que puede conducir a la conclusión equivocada de que los trastornos que se asemejan al raquitismo y a la osteomalacia responderán al tratamiento con vitamina D; se ha publicado recientemente una revisión en que se subraya la importancia de ser cauto en este sentido.⁶¹

Epidemiología y demografía

A nivel mundial, las carencias nutricionales de vitamina D y de calcio siguen siendo la causa y el tipo más importante de raquitismo y osteomalacia.^{15,34,40,62-73} Al contrario de lo que ocurre con la osteoporosis (v. capítulo 30), la osteítis fibrosa (v. capítulo 29) y la osteítis deformante (v. capítulo 30), cuyas prevalencias, incidencias, epidemiología y demografía son bien conocidas, se carece de estimaciones precisas sobre la prevalencia del raquitismo y la osteomalacia. Las comunicaciones más recientes alertan sobre una tendencia al aumento de la prevalencia del raquitismo nutricional a nivel mundial, incluidas las regiones en las que se practica el refuerzo con vitamina D de los productos lácteos y otros alimentos.^{34,64-68,74-76} Las estimaciones más recientes de la prevalencia del raquitismo por carencia de vitamina D oscilan entre 2,2 de cada 100.000 personas en 1980 y 24 de cada 100.000 personas en 2000.⁶⁴ De la misma forma, es posible que la prevalencia de la osteomalacia en adultos debida a carencia de vitamina esté aumentando debido al incremento en la intervenciones de cirugía bariátrica para tratar la obesidad mórbida, que da lugar a malabsorción de la vitamina D y del calcio.^{4,62,77} Aunque no se dispone de estimaciones precisas sobre la prevalencia ni la incidencia de la osteomalacia entre individuos sometidos a cirugía bariátrica, esta ha sido la causa principal de osteomalacia en nuestro centro sanitario de Detroit, Michigan.^{4,77} Se observó una tendencia parecida tras intervenciones quirúrgicas de derivación intestinal para el tratamiento de la obesidad, hoy obsoletas,^{4,77-79} así como tras una gastrectomía (total o parcial) en pacientes con úlceras pépticas, una intervención que se practica poco hoy en día.⁸⁰⁻⁸³ La escasez de casos de raquitismo y de osteomalacia en los países desarrollados⁸⁴⁻⁸⁷ es el motivo por el que la prevalencia de formas hereditarias y adquiridas de raquitismo y osteomalacia en los países occidentales es relativamente alta.^{6-8,88,89} Se estima que la forma hereditaria más frecuente de raquitismo y osteomalacia afecta a 1 de cada 20.000 nacidos vivos.⁹⁰ Durante la última década, se han descrito cada vez más casos de osteomalacia asociada al tratamiento con los fármacos antirretrovirales tenofovir⁹ y adefovir.⁹¹ Aunque aún no se ha descrito ningún caso de raquitismo infantil asociado a tratamiento antivirico, es probable que esto se deba a la poca utilización de estos fármacos entre la población pediátrica. Por otra parte, la incidencia de raquitismo y osteomalacia debida a los efectos tóxicos de anticonvulsivos, antiácidos y aluminio se mantiene en niveles muy bajos. Por todo ello, el raquitismo y la osteomalacia no relacionados con la *nutrición* ni con los *fármacos* son especialmente prevalentes en los países desarrollados, mientras que el raquitismo y la osteomalacia relacionados con la *carencia de vitamina D y calcio* son más frecuentes en países en vías de desarrollo.

Determinados individuos y grupos étnicos son especialmente susceptibles al desarrollo de raquitismo y osteomalacia de origen nutricional. El desarrollo de raquitismo y osteomalacia asociados a la carencia de vitamina D y calcio responde a tendencias seculares y no seculares de

las poblaciones, a la localización geográfica, al grado de exposición solar y a los hábitos alimentarios locales. Los inmigrantes, especialmente los que tienen la piel más pigmentada o hábitos alimentarios específicos (vegetarianos, consumidores de cantidades altas de fitatos), que se desplazan a zonas templadas en las que la exposición solar es más limitada o reducida, presentan riesgo de desarrollar raquitismo u osteomalacia, que en estos casos se denomina osteomalacia del inmigrante.¹⁵ Dada la escasez de casos de raquitismo y osteomalacia debidos a carencia de vitamina D en los países desarrollados,^{64,67,68,74,75} en muchas ocasiones la enfermedad no se diagnostica o se diagnostica tarde.^{4,77}

Remodelación y mineralización ósea

La remodelación ósea es un mecanismo necesario mediante el que el hueso más antiguo se va reemplazando por hueso nuevo a lo largo de la vida de un individuo, y que sirve para mantener la integridad del esqueleto como órgano capaz de llevar a cabo sus funciones metabólicas y de actuar como estructura para la locomoción (v. capítulos 29 y 30). La remodelación ósea normal en individuos adultos jóvenes consiste en la eliminación de parte del hueso antiguo y en su reemplazo por la misma cantidad de hueso laminar normal, pero, con el envejecimiento y en la enfermedad, este mecanismo pierde parte de su eficiencia. En la osteoporosis, la cantidad de hueso laminar que se reemplaza es algo menor que la eliminada (v. capítulo 30); en la osteítis fibrosa debida a hiperparatiroidismo, el hueso es reemplazado por una mezcla de entramado de tejido óseo y tejido fibroso (v. capítulo 29); en la osteítis deformante, por entramado óseo anormal producido a nivel local, y en la osteomalacia, por matriz ósea no mineralizada (o tejido osteoide).⁹² Esta diferencia fundamental en la naturaleza del hueso reemplazado es la que diferencia a la osteomalacia del resto de las enfermedades metabólicas óseas más comunes (v. tabla 31.1), así como de otras enfermedades óseas poco frecuentes, como la hipofosfatasa, la fibrogenia ósea imperfecta y la osteomalacia axial, que se parecen a la osteomalacia clásica por una u otra razón (v. «Trastornos que se asemejan al raquitismo y a la osteomalacia»).

Pese a los importantes avances que se han realizado en la comprensión de la biología ósea, se sabe muy poco acerca de los mecanismos que controlan o regulan el proceso de mineralización ósea. ¿Por qué la mineralización ósea se produce únicamente en determinados tipos de tejido conjuntivo y no en otros, y cómo se regulan temporal y espacialmente los procesos de producción y mineralización de la matriz? Para que el hueso se mineralice de forma apropiada y óptima, se deben cumplir como mínimo dos requisitos principales: la síntesis de matriz ósea laminar madura por parte de los osteoblastos (v. capítulo 30) y la exposición de esta matriz laminar ósea recién sintetizada a una combinación óptima de calcio y fosfato proporcionados por el sistema homeostático mineral regulado por la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D (v. capítulo 29). Cualquier anomalía en alguno de estos componentes dará lugar a una mineralización defectuosa. En la osteomalacia clásica, la carencia de minerales, provengan de donde provengan, da lugar a la acumulación de matriz ósea no mineralizada u osteoide. Por el contrario, en el resto de los trastornos óseos parecidos a la osteomalacia (o «tipo osteomalacia»), la acumulación de osteoide es consecuencia de anomalías ajenas a estos dos componentes fundamentales. En la hipofosfatasa, se debe a una deficiencia enzimática, mientras que en la enfermedad ósea de Paget, la displasia fibrosa, la fibrogenia ósea imperfecta y, tal vez, la osteogenia imperfecta, se debe a una matriz ósea anormal, y en determinados tipos de osteomalacia inducida por fármacos (etidronato, fluoruro, aluminio y hierro), son los efectos tóxicos del fármaco los que impiden la mineralización ósea. Una buena comprensión de los diferentes mecanismos que conducen a la acumulación de osteoide en las distintas enfermedades es esencial para el abordaje clínico, ya que, al contrario de lo que pueda sugerir el término *osteomalacia*, hay muchos trastornos parecidos a la osteomalacia que no responden al tratamiento con vitamina D.

La mineralización normal de la matriz ósea se produce en dos fases. En la fase rápida, denominada *mineralización primaria*, se deposita en

pocos días o semanas entre el 75 y el 80% del contenido mineral máximo. En la segunda fase, mucho más lenta y denominada *mineralización secundaria*, el contenido mineral del hueso aumenta aún más hasta alcanzar entre el 90 y el 95% en el curso de varios meses. El 5-10% restante representa la matriz ósea recién formada, pero aún no mineralizada. Por ello, en situaciones en las que la renovación ósea es muy activa, como tras la privación de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas, en el hiperparatiroidismo (primario o secundario), en el hipertiroidismo y en la osteítis deformante, se observan superficies de osteoide superiores al 15% de las superficies óseas, un fenómeno denominado algunas veces hiperosteoidosis. No obstante, y en sentido estricto, las características histológicas del hueso y los índices de osteoide en estas enfermedades en que existe un reemplazo acelerado del hueso no se ajustan a la definición clásica de osteomalacia (v. más adelante).

Definición y evolución histológica de la osteomalacia

Sea cual sea su origen, la osteomalacia clásica por carencia de vitamina D evoluciona en tres fases. La primera fase se caracteriza por un aumento de la remodelación ósea debida a un hiperparatiroidismo secundario (HPTS), asociado a un incremento de la superficie y del volumen de osteoide, *pero no de su grosor*, con una mineralización ósea normal. Esto constituye el fenotipo histológico más temprano de la carencia de vitamina D, y se denomina osteopatía por hipovitaminosis D en fase I (OHV-I) o preosteomalacia⁸⁷ (fig. 31.1). Los huesos de pacientes con malabsorción de calcio, pero sin carencia de vitamina D, pueden presentar características histológicas parecidas, en cuyo caso se habla de HPTS. No obstante, los índices de osteoide son mucho más bajos que en la OHV-I, con algo de solapamiento (v. fig. 31.1). Tanto en la OHV-I como en el HPTS se observan pérdidas óseas fundamentalmente corticales debido a un exceso de secreción de PTH,⁹³ y los pacientes no suelen presentar síntomas en esta fase, si bien pueden experimentar fracturas por fragilidad. Las concentraciones séricas de calcio y de fosfato son normales, y la concentración sérica de fosfatasa alcalina suele estar elevada, aunque no siempre.^{62,77} La concentración sérica de 25-hidroxivitamina D es baja (< 10 ng/ml), y las concentraciones séricas de PTH y de 1,25-dihidroxivitamina D son elevadas. Los incrementos de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y de 1,25-dihidroxivitamina D están relacionados respectivamente con el incremento de la remodelación ósea y con el aumento de la actividad de la 1 α -hidroxilasa renal (v. capítulo 29) como consecuencia del HPTS. Además, a estas alturas se puede haber producido ya una pérdida de hueso cortical irreversible mediada por la PTH.⁹³

En la segunda fase, denominada OHV-II, se sigue acumulando osteoide, y aumentan la superficie del osteoide, el volumen del osteoide y el *grosor del osteoide*, pero se conserva parcialmente la mineralización, como demuestra la captación de tetraciclina en el frente de mineralización.⁸⁷ Las concentraciones séricas de PTH y de fosfatasa alcalina aumentan aún más, pero las de 1,25-dihidroxivitamina D pueden retornar a la normalidad o incluso caer por debajo de esta, dependiendo del grado de carencia de vitamina D (según la determinación de su sustrato, la 25-hidroxivitamina D) y de la elevación de la PTH. En esta fase, la concentración sérica de calcio suele disminuir hasta la franja baja de la normalidad o la hipocalcemia franca, y las concentraciones séricas de fosfato suelen ser bajas. Los pacientes pueden presentar síntomas, como dolores óseos, debilidad muscular y fragilidad o seudofracturas.

En la tercera fase, denominada OHV-III, la mineralización de la matriz ósea cesa y la acumulación de osteoide continúa hasta llegar a recubrir más del 90% de las superficies óseas. En esta fase, la hipocalcemia siempre está presente, porque el hueso recubierto de osteoide es resistente a la resorción por parte de los osteoclastos, un mecanismo necesario para el mantenimiento de una concentración sérica normal de calcio. El extenso recubrimiento con osteoide de las superficies óseas puede constituir un «mecanismo de defensa» para impedir la disolución

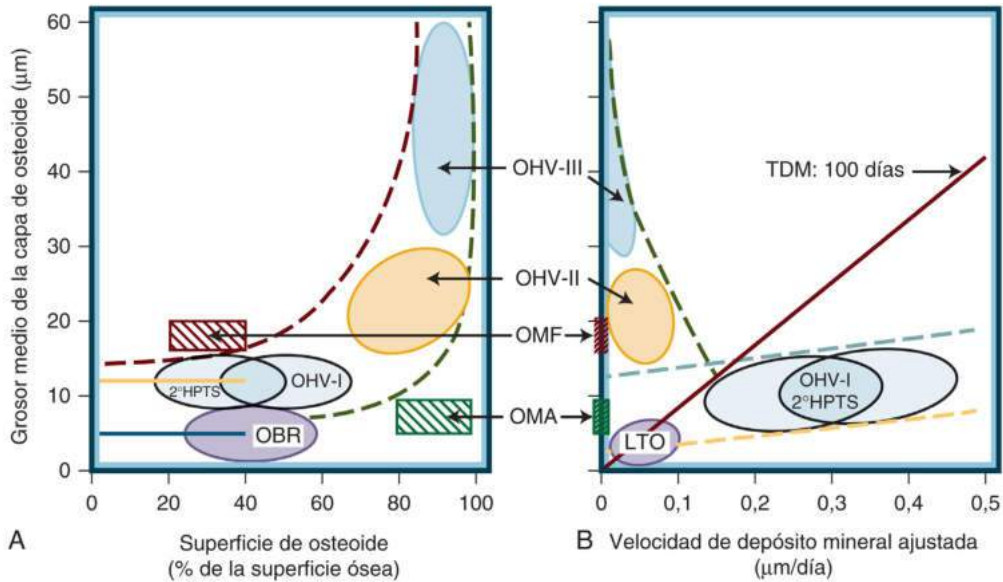
completa del hueso. Sin embargo, la fibrosis peritrabecular y de la médula ósea, característica del hiperparatiroidismo de mayor gravedad, solo aparece en la OHV-III y se puede observar en las biopsias óseas.⁴ Casi todos los pacientes presentan síntomas en esta fase, como dolor óseo difuso, debilidad muscular y seudofracturas (fig. 31.2), aunque algunos pacientes pueden presentarse solo con debilidad muscular y ausencia de dolor óseo.⁹⁴ La definición de osteomalacia por un grosor de osteoide superior a 12,5 μ m y una demora de la mineralización de más de 100 días (v. fig. 31.1) concuerda con las descripciones clínicas y radiológicas convencionales de la osteomalacia. Desgraciadamente, no existen datos de esta naturaleza sobre la evolución de las formas hereditarias o adquiridas de osteomalacia hipofosfatémica, porque la mayoría de estos pacientes acuden al médico cuando la enfermedad está ya muy avanzada, en estadios que corresponden a la tercera fase (OHV-III) de la osteomalacia por carencia de vitamina D.^{87,92}

Patogenia del raquitismo y la osteomalacia

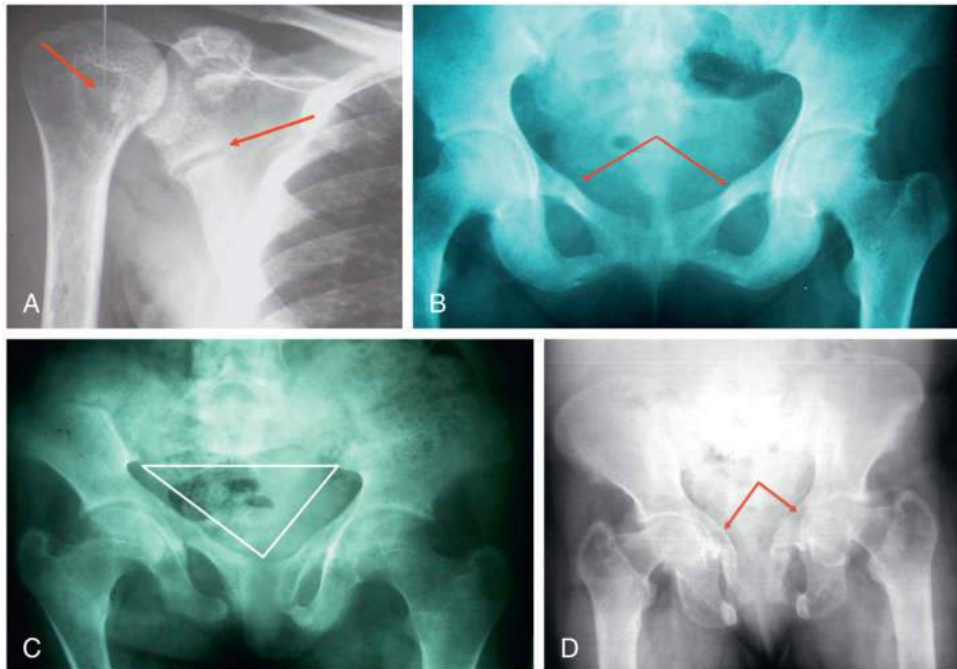
Los tres mecanismos principales que llevan al desarrollo del raquitismo y la osteomalacia son la consunción o la carencia de vitamina D, la consunción o la carencia de fosfato, y la carencia de calcio, por este orden de frecuencia.^{62,95,96} La hipofosfatemia debida a carencia nutricional de fosfato es una causa sumamente rara de raquitismo u osteomalacia, aunque se han descrito algunos casos en pacientes sometidos a nutrición parenteral total durante períodos prolongados. Si la carencia o consunción de vitamina D, sea cual sea su causa (tabla 31.2), se prolonga en el tiempo o no se trata, conduce finalmente a raquitismo y osteomalacia.⁹⁷ La consunción de fosfato, sea cual sea su causa (genética, tumoral o adquirida), es la segunda causa más común de raquitismo y osteomalacia, y es el tipo más prevalente en las regiones del mundo en las que la carencia de vitamina D no es endémica. Las dos causas más frecuentes de raquitismo y osteomalacia hipofosfatémicas son los síndromes hipofosfatémicos hereditarios^{5,7} y los tumores secretores de FGF23.⁸ Otras causas menos frecuentes de raquitismo y osteomalacia hipofosfatémicas son la utilización prolongada de antiácidos fijadores de fosfato,^{41,98} y diversos defectos tubulares renales hereditarios y adquiridos⁹⁹ (tabla 31.3). Todavía más raras, pero distinguibles histológicamente de los síndromes propios del raquitismo y de la osteomalacia debidos a carencia de vitamina D o a hipofosfatemia, son las osteomalacias atípicas y focales debidas a los efectos tóxicos de fármacos como el fluoruro sódico,^{100,101} el etidronato,¹⁰² el aluminio y el hierro, que inhiben directamente la mineralización ósea^{49,103} (tabla 31.4; v. fig. 31.1).

La carencia de vitamina D puede ser extrínseca o intrínseca. La carencia extrínseca de vitamina D se debe a una producción cutánea endógena insuficiente de vitamina D₃ o a una ingesta excesivamente pequeña en la dieta (v. tabla 31.2). La producción insuficiente de vitamina D₃ o coalfeciferol a partir de su precursor 7-deshidrocolesterol (v. capítulo 29) puede deberse a una exposición inadecuada a la luz solar o a la evitación de esta,^{21,104} a la utilización de lociones o protectores solares,^{105,106} a una pigmentación oscura de la piel,¹⁰⁷ a llevar el cuerpo excesivamente cubierto por ropa por motivos culturales^{108,109} y al envejecimiento.¹⁰⁴ Aunque la ingesta insuficiente de vitamina D no es causa frecuente de raquitismo u osteomalacia en EE. UU., sí que se han descrito algunos casos y series.^{64,84,86}

El raquitismo y la osteomalacia debidos a la consunción intrínseca de vitamina D (probablemente el término *consunción* se debería aplicar a todas las causas intrínsecas de carencia de vitamina D) suelen ser consecuencia de una deficiente absorción intestinal de vitamina D (y de calcio)^{110,111} debida a enfermedades intestinales, resección o cirugía de derivación gástrica (v. tabla 31.2). La carencia de vitamina D también puede deberse a causas hereditarias o adquiridas que provoquen anomalías o defectos de la *vitamina D 25-hidroxilasa* hepática o de la *25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilasa* presente en el riñón y otros tejidos, ya que estas son las enzimas necesarias para convertir la vitamina D en sus formas biológicamente activas,¹¹²⁻¹¹⁸ o también a un catabolismo excesivo de la vitamina D y de sus metabolitos activos, que da lugar en último término



• **Figura 31.1** Representación topográfica de las fases de la osteopatía por hipovitaminosis D (OHV-I, II y III), de la osteomalacia atípica (OMA) y de la osteomalacia (OMF). Se muestran también con fines comparativos representaciones del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) sin defectos de mineralización y de la osteoporosis de bajo reemplazo (OBR). En **A**, la localización de los siete tipos de lesiones óseas depende de la relación entre el grosor del osteoide (eje y) y la extensión de superficie ósea recubierta por el osteoide (eje x). En **B**, la localización se basa en la relación entre el grosor del osteoide (eje y) y la velocidad de depósito mineral ajustada (eje x) determinada midiendo la captación de tetraciclina (eje x). En individuos normales y en pacientes con HPTS, OHV-I y OBR, no existe relación alguna entre el grosor del osteoide y la superficie del osteoide hasta que esta superficie llega a suponer el 50 o el 60% de la superficie ósea total (*líneas rectas continuas horizontales*), momento a partir del cual la relación se convierte en hiperbólica (*líneas curvilíneas discontinuas*). Por el contrario, sí existe una relación positiva entre el grosor del osteoide y la velocidad de depósito mineral ajustada (*líneas rectas discontinuas*) en individuos normales y en pacientes con HPTS, OHV-I y OBR (**B**). La *línea oblicua discontinua* ilustra la inversión de esta relación en pacientes con osteomalacia más avanzada (OHV-II y III), y este es el rasgo particular que diferencia a la osteomalacia de todos los demás trastornos (HPTS, OBR, OMA y OMF). La *línea recta continua* representa un tiempo de demora de la mineralización de 100 días (TDM, tiempo que transcurre entre la deposición de la matriz por parte de los osteoblastos y su subsiguiente mineralización), y separa a los pacientes con osteomalacia de los que no la padecen. Las localizaciones se muestran de forma que resulten claras y simples. Obsérvese el importante solapamiento entre HPTS, OHV-I y OBR. (Modificado de Bhan A, Qiu S, Rao SD. Bone histomorphometry in the evaluation of osteomalacia. *Bone Rep.* 2018;8:125-134.)



• **Figura 31.2** Manifestaciones radiológicas de la osteomalacia. **A**. Seudofractura del omóplato y tumor pardo en el húmero proximal. **B**. Seudofracturas en las dos ramas púbicas superiores. **C**. Pelvis trirradiada debido al reblandecimiento de los huesos pélvicos. **D**. Protrusión acetabular bilateral y pelvis deforme.

TABLA 31.2 Causas de raquitismo y osteomalacia debidos a carencia de vitamina D**Extrínsecas**

Ingesta insuficiente de vitamina D en la dieta
 Poca exposición o evitación de la luz solar
 Utilización de protectores solares (especialmente los de factor de protección > 8)
 Vestimenta excesiva (velo, hiyab)
 ¿Pigmentación cutánea excesiva u oscura?

Intrínsecas

Edad avanzada, con menor producción cutánea de vitamina D
 Malabsorción debida a diversos trastornos gastrointestinales
 Gastrectomía (parcial, total o procedimiento de derivación)
 Enfermedad, resección o derivación del intestino delgado
 Enteropatía por gluten (esprúe celiaco)
 Cirrosis biliar (poco frecuente)
 Insuficiencia pancreática, fibrosis quística incluida (poco frecuente)
 Anomalías o defectos hereditarios de la enzima vitamina D 25-hidroxilasa
 ¿Inmadurez?
 ¿Hepatitis neonatal?
 ¿Cirrosis hepática?
 Defecto genético (raquitismo dependiente de vitamina D de tipo 1B)
 Anomalías o defectos hereditarios de la enzima 25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilasa
 Defecto genético (raquitismo dependiente de vitamina D de tipo 1A)
 Insuficiencia renal crónica
 Carencia de vitamina D «adquirida»
 Aumento del catabolismo debido a inducción enzimática microsómica
 Anticonvulsivos
 Carencia de calcio con hiperparatiroidismo secundario

TABLA 31.3 Causas de raquitismo y osteomalacia hipofosfatémicos**Genéticas**

Raquitismo autosómico dominante
 Raquitismo autosómico recesivo
 Raquitismo dominante ligado al cromosoma X (hipofosfatemia ligada al cromosoma X)
 Raquitismo recesivo ligado al cromosoma X
 Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia (o enfermedad de Dent)
 Neurofibromatosis
 Displasia fibrosa
 Síndrome de Fanconi hereditario (puede cursar con insuficiencia renal)

Adquiridas

Osteomalacia de origen tumoral (causa más común de osteomalacia adquirida)
 Lesión tubular renal o síndrome de Fanconi no hereditario
 Paraproteinemia
 Enfermedad de Wilson
 Galactosemia
 Tirosinemia
 Glucogenosis
 Inducido por fármacos
 Tenofovir y adefovir (segunda causa más común de osteomalacia adquirida)
 Antiácidos fijadores de fosfato
 Intoxicación por cadmio
 ¿Utilización de tetraciclinas caducadas?
 ¿Anfotericina?

a compuestos inertes.^{119,120} En sentido estricto, el raquitismo y la osteomalacia debidos a la resistencia a la vitamina D de los órganos sobre los que esta debe ejercer sus acciones^{37,38,121-123} no constituyen un estado de carencia de vitamina D ni un defecto hereditario en la vía de activación de la vitamina D (v. tablas 31.2 y 31.3). Aunque se ha propuesto que las pérdidas intestinales excesivas de 25-hidroxivitamina D a través de la circulación enterohepática o las pérdidas renales de vitamina D o de sus metabolitos debidas a proteinuria intensa (como en el síndrome nefrótico) pudieran ser causantes de consunción de vitamina D, la magnitud y el alcance de estos mecanismos en este sentido no son bien conocidos.¹²⁴⁻¹²⁶

Entre todas las causas intrínsecas de consunción de vitamina D, la malabsorción de la vitamina D es, con mucha diferencia, la causa más habitual de osteomalacia.¹¹⁰ Tanto la enteropatía por gluten como la enfermedad de Crohn se han asociado a osteomalacia debida a consunción de vitamina D.^{62,127-131} Aunque la enfermedad inflamatoria intestinal se ha asociado a disminuciones de la densidad mineral ósea (DMO), a mayor riesgo de fracturas y a retraso del crecimiento (debido probablemente a raquitismo),¹³²⁻¹³⁴ no se han descrito casos de osteomalacia debidos exclusivamente a enfermedad inflamatoria intestinal. La malabsorción grave de calcio, la malnutrición o ambas, que son frecuentes en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pueden dar lugar a HPTS, con la consiguiente pérdida de hueso cortical y el aumento del riesgo de fracturas por fragilidad (v. capítulo 30), pero sin que la consunción de vitamina D sea suficientemente grave como para originar osteomalacia.^{78,93,135} La gastrectomía total y parcial, la vagotomía y la piloroplastia,^{80,81,136-139} la resección intestinal^{125,140} y la cirugía de derivación gástrica o intestinal para tratar la obesidad mórbida^{62,80,128,138,141,142} se han asociado con consunción de vitamina D y osteomalacia (v. tabla 31.2). Debido a que la malabsorción afecta a varios nutrientes, entre los que se encuentran el calcio y la vitamina D, el fenotipo óseo va desde una simple osteopenia detectable mediante la determinación de la DMO hasta la osteoporosis con incremento del riesgo de fracturas, y hasta la osteomalacia franca según las pruebas de histomorfometría ósea. La frecuencia relativa de osteomalacia en

pacientes con varios trastornos o intervenciones quirúrgicas gastrointestinales no se conoce con exactitud, pero puede llegar a ser del 50%.^{4,77,128,135,143,144} En algunas ocasiones, el HPTS prolongado puede dar lugar a fibrosis de la médula ósea e HPTS con hipercalcemia (o hiperparatiroidismo terciario; v. capítulo 29).^{4,130,145-147}

Por el contrario, los trastornos hepáticos y pancreáticos provocan raquitismo y osteomalacia con menor frecuencia, aunque en estos pacientes es muy frecuente la osteoporosis (v. capítulo 30). Debido a la gran reserva funcional y, por tanto, a la disponibilidad de una actividad adecuada de vitamina D 25-hidroxilasa, no es habitual una consunción de vitamina D lo suficientemente grande como para provocar raquitismo u osteomalacia a pacientes con las enfermedades parenquimatosas hepáticas más habituales.¹⁴⁸⁻¹⁵² Más frecuente es que existan factores adicionales que den lugar a la consunción grave de vitamina D y, en consecuencia, a osteomalacia, como una ingesta insuficiente de vitamina D en la dieta, el tratamiento farmacológico antivirico frente a la hepatitis¹⁵³⁻¹⁵⁶ (v. «Osteomalacia inducida por fármacos») y la cirrosis biliar primaria coexistente.^{124,152,157-159} La inmadurez y la hepatitis neonatal son otras causas raras de raquitismo en niños^{2,114} y de osteomalacia en adultos,¹⁶⁰ generalmente debido a una actividad defectuosa o insuficiente de la vitamina D 25-hidroxilasa, aunque no existen pruebas que confirmen esto concluyentemente. Pese a la notable malabsorción de grasas y a la esteatorrea que presentan los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina, el raquitismo y la osteomalacia no son frecuentes en estos individuos, aunque ambas entidades han sido descritas en pacientes con fibrosis quística.¹⁶¹⁻¹⁶⁵ Los fármacos que interfieren en el paso de la 25-hidroxilación de la vía de activación de la vitamina D se explican en el apartado sobre raquitismo y osteomalacia inducida por fármacos (v. tabla 31.6).

Raquitismo por carencia de calcio

Al contrario de lo que ocurre cuando existe carencia nutricional de vitamina D y de fosfato, que provocan raquitismo y osteomalacia, en la carencia nutricional de calcio solo se han descrito convincentemente casos de raquitismo sin carencia asociada de vitamina D, como

TABLA 31.4 Anomalías más destacables en varios tipos de raquitismo y osteomalacia debidos a carencia de vitamina D

Variable	Carencia de vitamina D	Dependencia de vitamina D de tipo 1B	Dependencia de vitamina D de tipo 1A	Dependencia de vitamina D de tipo 2	Hipofosfatémicos resistentes a la vitamina D ^a
Defecto básico	Nutricional/malabsorción	Defecto de la 25-hidroxilasa	Defecto de la 1 α -hidroxilasa	Defectos del VDR	Exceso de FGF23
Locus genético	No procede	Cromosoma 11p15.2	Cromosoma 12q13.1	Cromosoma 12q12-q14	Xp22.11
Defecto enzimático	No procede	CYP2R1	CYP27B1	Defecto de los receptores	Defecto del gen <i>PHEX</i>
Calcio sérico	Bajo/normal	Bajo	Bajo	Bajo	Normal/alto
Fosfato sérico	Normal/bajo	Normal/bajo	Normal/bajo	Normal/bajo	Muy bajo
Fosfatasa alcalina	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
Hormona paratiroidea	Alta	Alta	Alta	Alta	Normal/alta
25-hidroxivitamina D	Baja	Baja/muy baja	Normal	Normal	Normal
1,25-dihidroxivitamina D	Variable	Baja/franja baja de la normalidad	Baja	Alta	Baja
Calcio urinario	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Normal/alto
Dosis de vitamina D necesaria para aliviar/curar el raquitismo ^b	1.000–2.000 UI/día Algunas semanas o meses	10.000 UI/día De por vida	10.000 UI/día De por vida	100.000 unidades/día De por vida	100.000 unidades/día De por vida
Dosis de calcitriol necesaria para aliviar/curar el raquitismo	0,04 μ g/kg al día Algunas semanas o meses	0,04 μ g/kg al día De por vida	0,04 μ g/kg al día De por vida	1-2 μ g/kg al día De por vida	1-2 μ g/kg al día y fosfato por vía oral De por vida

^aDenominados anteriormente raquitismo resistente a la vitamina D debido a las grandes dosis de vitamina D que son necesarias para curar el raquitismo; en la actualidad, se denominan raquitismo y osteomalacia hipofosfatémicos ligados al cromosoma X.

^bSe muestra solamente para poder comparar las dosis eficaces. Hoy en día, tanto el calcitriol como el alfalcaldol son fáciles de obtener y se utilizan para tratar todas las formas de raquitismo y osteomalacia dependientes de la vitamina D.

CYP, citocromo P450; *FGF23*, factor de crecimiento fibroblástico 23; *PHEX*, homólogo de la endopeptidasa reguladora de fosfato ligada al cromosoma X; *VDR*, receptor de vitamina D.

demostraban las concentraciones normales o próximas al límite bajo de normalidad de 25-hidroxivitamina D.^{1,96} Aunque se ha progresado mucho en el conocimiento del papel que desempeña el aporte de calcio en la patogenia de la osteoporosis (v. capítulo 30), no se ha descrito ningún caso de osteomalacia en adultos debido exclusivamente a carencia de calcio; son sorprendentes las diferencias que existen entre los efectos que tiene el aporte nutricional de calcio sobre el esqueleto de niños y de adultos. En el niño en crecimiento, un HPTS más grave y de duración relativamente corta debido a un aporte insuficiente de calcio puede dar lugar a características radiológicas parecidas a las del raquitismo, lo que se denomina enfermedad de latencia corta.¹⁶⁶ No obstante, un HPTS más leve durante un período más prolongado de tiempo provoca pérdida de hueso cortical, osteoporosis e incremento del riesgo de fracturas, y se denomina enfermedad de latencia larga.¹⁶⁶ Se requieren más estudios para aclarar esta aparente paradoja: por qué dos carencias nutricionales diferentes (calcio y vitamina D) producen independientemente la misma enfermedad en niños (raquitismo), pero enfermedades diferentes en adultos (osteoporosis y osteomalacia).

La malnutrición de calcio como causa de raquitismo fue propuesta por primera vez en el caso de un niño de San Francisco, California, que respondió a la infusión de calcio, pero el niño padecía aminoaciduria y la carencia de vitamina D no se pudo excluir de forma concluyente.¹⁶⁷ En un caso parecido de raquitismo en un niño italiano que residía en Toronto, Canadá, sí que se pudo excluir mediante las determinaciones bioquímicas apropiadas la carencia de vitamina D y la resistencia a esta, por lo que probablemente se trata del primer caso descrito sin ambigüedad de raquitismo por carencia de calcio.¹⁶⁸ En un estudio más exhaustivo sobre raquitismo por carencia de calcio llevado a cabo

en niños en un entorno rural sudafricano, se caracterizó más claramente esta patología como entidad independiente,¹⁶⁹ concepto que fue confirmado después por estudios adicionales llevados a cabo en Nigeria,^{96,170} India,¹⁷¹ Mongolia¹⁷² y Europa,¹⁷³ aunque muchos de los niños incluidos en estos estudios presentaban también un cierto grado de carencia de vitamina D. Parece que la ingesta diaria de más de 200 mg de calcio constituye el umbral inferior por debajo del cual existe riesgo de desarrollar raquitismo por carencia de calcio, independientemente de cuál sea la situación nutricional en lo que respecta a la vitamina D;¹ otros factores que incrementan el riesgo de raquitismo por carencia de calcio son el amamantamiento por parte de «nodrizas» y la prolongación durante mucho tiempo de la lactancia, prácticas habituales en muchos países.^{174,175} El raquitismo por carencia de calcio suele aparecer más tarde en la vida que el debido a carencia de vitamina D, y la edad media de presentación en Nigeria es de 4 años, pero oscila entre 4 y 16 años en otras series.¹ Es destacable el hecho de que el raquitismo por carencia de calcio parece que es especialmente prevalente en zonas del mundo en las que la exposición al sol es elevada.^{96,170,171,176} El raquitismo por carencia de calcio presenta características diferentes a las de otras formas de raquitismo, especialmente en adolescentes, que pueden presentar rodillas valgus sin muchas deformidades en las placas terminales.¹⁷⁷ La baja prevalencia de raquitismo por carencia de calcio en los países desarrollados puede deberse a la alta ingesta de calcio en la dieta y a un tiempo de lactancia más corto.^{176,178} No obstante, ante un niño con raquitismo y concentraciones séricas normales de 25-hidroxivitamina D, es preciso descartar la presencia de raquitismo por carencia de calcio, especialmente si la concentración sérica de calcio es baja, y la de la PTH, elevada.

Raquitismo y osteomalacia por carencia o consunción de fosfato

La carencia nutricional de fosfato es una causa muy poco frecuente de raquitismo u osteomalacia, ya que el contenido de fosfato de alimentos, frutas, verduras y productos lácteos es alto. Como la absorción intestinal de fosfato es principalmente pasiva y bastante eficiente, es muy difícil que una persona sana sufra carencia nutricional de fosfato verdadera. La concentración sérica de fosfato se mantiene dentro de un estrecho margen mediante las acciones de la PTH y el FGF23 a nivel renal^{179,180}. No obstante, la hipofosfatemia no es infrecuente en pacientes hospitalizados,¹⁸¹ con carencia de hierro¹⁸² y en los que están siendo tratados con compuestos fijadores de fosfato o antiácidos promotores de pérdidas de fosfato.^{41,43,45,98} Estas situaciones de hipofosfatemia no se prolongan lo suficiente como para producir raquitismo u osteomalacia. En consecuencia, la mayoría de los casos de raquitismo y osteomalacia hipofosfatémicos son de origen hereditario o adquiridos (v. más adelante).

Manifestaciones clínicas del raquitismo y la osteomalacia clásicos

Los síntomas y signos del raquitismo y la osteomalacia están relacionados principalmente con el sistema musculoesquelético. Con pocas excepciones (que se abordan más adelante detalladamente en los apartados correspondientes), las manifestaciones clínicas son parecidas independientemente de que la patogenia sea de naturaleza carencial, por causas hereditarias o adquiridas, o inducida por tumores o fármacos. Como el raquitismo afecta a las placas de crecimiento de las que depende el crecimiento lineal, es habitual que la estatura sea baja. Cuando la carencia nutricional comienza desde niño, y si no se trata durante largos períodos de tiempo, como es frecuente en regiones en las que las carencias de vitamina D y de calcio son endémicas, suelen aparecer deformidades esqueléticas. El raquitismo afecta a las diáfisis (arqueamiento), las metafisis (ensanchamiento, desgaste y deformación a modo de copa) y las epífisis (márgenes irregulares) de los huesos largos, mientras que la osteomalacia solamente afecta a las diáfisis de los huesos largos. Cuando la osteomalacia aparece en fases avanzadas de la vida sin que existan antecedentes de raquitismo durante la lactancia y la infancia, que es lo más habitual en los países desarrollados, las manifestaciones clínicas son sutiles y se asemejan a las de la osteoporosis debida al envejecimiento (v. capítulo 30). En general, cuanto más tarde se presente la osteomalacia, más difícil es percatarse de las claves clínicas y aumenta la probabilidad de que los síntomas se atribuyan a los dolores y padecimientos del envejecimiento. Los síntomas clínicos de presentación más frecuentes son dolor óseo, debilidad muscular, dificultad para caminar, deformidades esqueléticas y fracturas. Los espasmos carpianos y pedios, los calambres musculares y las convulsiones debidas a hipocalcemia son poco frecuentes, y más propias de niños con raquitismo que de adultos con osteomalacia. En mujeres embarazadas, la pelvis trirradiada, una complicación rara de la osteomalacia debida al reblandecimiento de los huesos pélvicos (v. fig. 31.2), puede causar dificultades u obstrucciones durante el parto; no obstante, hoy en día es muy poco frecuente, y su presencia es indicativa de enfermedad importante.

Dolor óseo

El dolor óseo de la osteomalacia es difuso, anodino, sordo, profundo y deslocalizado, y en algunas ocasiones puede ser debilitante.^{85,183-185} Se siente más en los huesos que en las articulaciones, y a menudo presenta simetría bilateral. Dada su naturaleza insidiosa, en muchas ocasiones lleva a diagnósticos incorrectos de cefalea tensional (la denominada cefalalgia osteomalácica), «angina» (dolor torácico debido a seudofracturas costales), reumatismo o fibromialgia.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ El dolor es persistente y corrosivo, se agrava al transportar objetos pesados o debido a las contracciones musculares al intentar caminar, y rara vez se alivia

tras el descanso. El dolor suele comenzar en la parte baja de la espalda y se extiende a la pelvis, las caderas, los muslos, la espalda superior y las costillas, pero no se irradia y rara vez se siente por debajo de las rodillas, salvo en casos de fragilidad o seudofracturas de la tibia o el peroné. El dolor óseo puede desencadenarse mediante presión o percusión sobre la tibia, apretando el antebrazo con el puño, comprimiendo lateralmente la pelvis o la caja torácica y comprimiendo el esternón. La tendencia del dolor a concentrarse en el esqueleto axial se debe probablemente a que el osteoide se acumula más precozmente y en mayor cantidad en el hueso esponjoso, mientras que el esqueleto apendicular, en el que abunda el hueso cortical, es más propenso a las fracturas por fragilidad. Se cree que el mecanismo del dolor óseo está relacionado con la tracción que ejerce la matriz ósea no mineralizada y excesivamente hidratada sobre el periostio. En ausencia de fracturas, los pacientes con osteoporosis casi nunca experimentan dolor óseo, mientras que, en la osteomalacia, el dolor aparece existan o no fracturas. Una importante proporción de los pacientes pueden permanecer completamente asintomáticos.⁹⁴

Debilidad muscular

La debilidad muscular proximal, especialmente en las extremidades inferiores, es la manifestación muscular más común de la osteomalacia, aunque en la exploración física también se puede detectar debilidad en los brazos. La gravedad de la debilidad muscular va desde anomalías sutiles detectables únicamente mediante una cuidadosa exploración hasta importantes discapacidades debilitantes parecidas a las de trastornos musculares más graves, que en raras ocasiones pueden producir parálisis total. En los casos más leves, es preciso diferenciar la debilidad muscular de las reticencias del paciente a mantenerse de pie o caminar por miedo a que el dolor óseo se agrave. Son bastante específicas las dificultades para levantarse de un asiento o para subir y bajar escaleras sin ayuda de los brazos. En los casos más avanzados, se observa la clásica marcha de pato, consecuencia de la combinación de la debilidad muscular y el dolor óseo. Cuando la consunción de vitamina D se va agravando durante mucho tiempo, como ocurre en las regiones en que la carencia de vitamina D y calcio es endémica, los pacientes pueden quedar completamente inmovilizados sin poder salir de la cama debido a la profunda debilidad y al dolor óseo extremo que pueden llegar a sufrir, y en algunas ocasiones se asemejan a pacientes terminales.

Pese a la gran debilidad muscular, la atrofia muscular no es frecuente, aunque, en algunas ocasiones, se han descrito pérdidas musculares leves con atrofia de las fibras de tipo II. Puede aparecer hipotonía, pero no fasciculaciones ni *clonus*. Los reflejos tendinosos profundos son normales o se encuentran aumentados. Todos estos signos clínicos son útiles para diferenciar la debilidad muscular del raquitismo y la osteomalacia de la debida a otros tipos de enfermedades musculares y miopatías. En algunos raros casos de raquitismo grave se ha descrito miocardiopatía dilatada que responde al tratamiento con vitamina D.¹⁸⁹ Cuando la concentración sérica de calcio cae por debajo de 6 mg/dl, aparecen otros síntomas musculares, como calambres y espasmos, hormigueo e insensibilidad, y convulsiones (generalmente en niños). La debilidad muscular y la atrofia se suelen atribuir a hipocalcemia y HPTS, pero ambas anomalías también están presentes en pacientes con hiperparatiroidismo primario y terciario con concentraciones elevadas de calcio sérico (v. capítulo 29). Como la debilidad muscular también es una manifestación de la osteomalacia hipofosfatémica en ausencia de hiperparatiroidismo o hipocalcemia, no están totalmente aclaradas las contribuciones relativas de la hipocalcemia, la hipofosfatemia y el hiperparatiroidismo a las manifestaciones musculares del raquitismo y la osteomalacia. En general, la debilidad muscular es más prominente en el raquitismo y la osteomalacia hipofosfatémicos, mientras que el dolor óseo es más común en la osteomalacia debida a carencia de vitamina D. Es destacable el hecho de que, aunque los pacientes con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (HLX) presentan una notable debilidad muscular, su masa ósea, tamaño y fuerza estimada de los huesos son normales o altos.^{190,191}

Deformidades esqueléticas y fracturas

Las deformidades esqueléticas son frecuentes en los niños con raquitismo, varían según la edad de presentación y pueden ser permanentes, mientras que las deformidades óseas en la osteomalacia del adulto son poco frecuentes, excepto si se deben a fracturas. Los lactantes presentan fontanelas abiertas, dolicocefalia, prominencia frontal, rosario raquíutico (debido a pseudofracturas consecutivas de múltiples costillas, frecuentemente simétricas bilateralmente), surco de Harrison (depresión lineal horizontal visible a la altura del diafragma, debida a la debilidad de los músculos torácicos), articulaciones de muñecas y tobillos hinchadas (debido a ensanchamiento de las metafisis) y maléolo doble. Una vez que el niño comienza a andar, aparecen el arqueamiento de los huesos largos, las rodillas valgus o varas, y deformidades de tipo barrido por el viento. Las deformidades esqueléticas suelen ser más acusadas en el raquitismo y la osteomalacia hipofosfatémicos de transmisión hereditaria, y afectan fundamentalmente a las extremidades inferiores, dando lugar a una estatura desproporcionadamente baja.¹⁹¹ Las fracturas por fragilidad no son raras, pero las anomalías radiológicas diagnósticas, las líneas de Looser o pseudofracturas (v. fig. 31.2), son más frecuentes en los pacientes con raquitismo u osteomalacia. Las pseudofracturas son bandas radiolúcidas lineales perpendiculares al eje longitudinal de los huesos y consisten en fracturas por estrés que pueden convertirse en fracturas totales con separación o desplazamiento; estas pseudofracturas, que pueden evolucionar a fracturas totales, suelen afectar a la región subtrocantérea del fémur o los metatarsos, los huesos que más peso soportan. Las fracturas costales también son frecuentes. Los huesos con osteomalacia de los niños que padecen raquitismo no son frágiles, sino blandos, por lo que las fracturas son menos frecuentes. Por el contrario, cuando la osteomalacia aparece en la edad adulta, son más frecuentes las fracturas habituales.

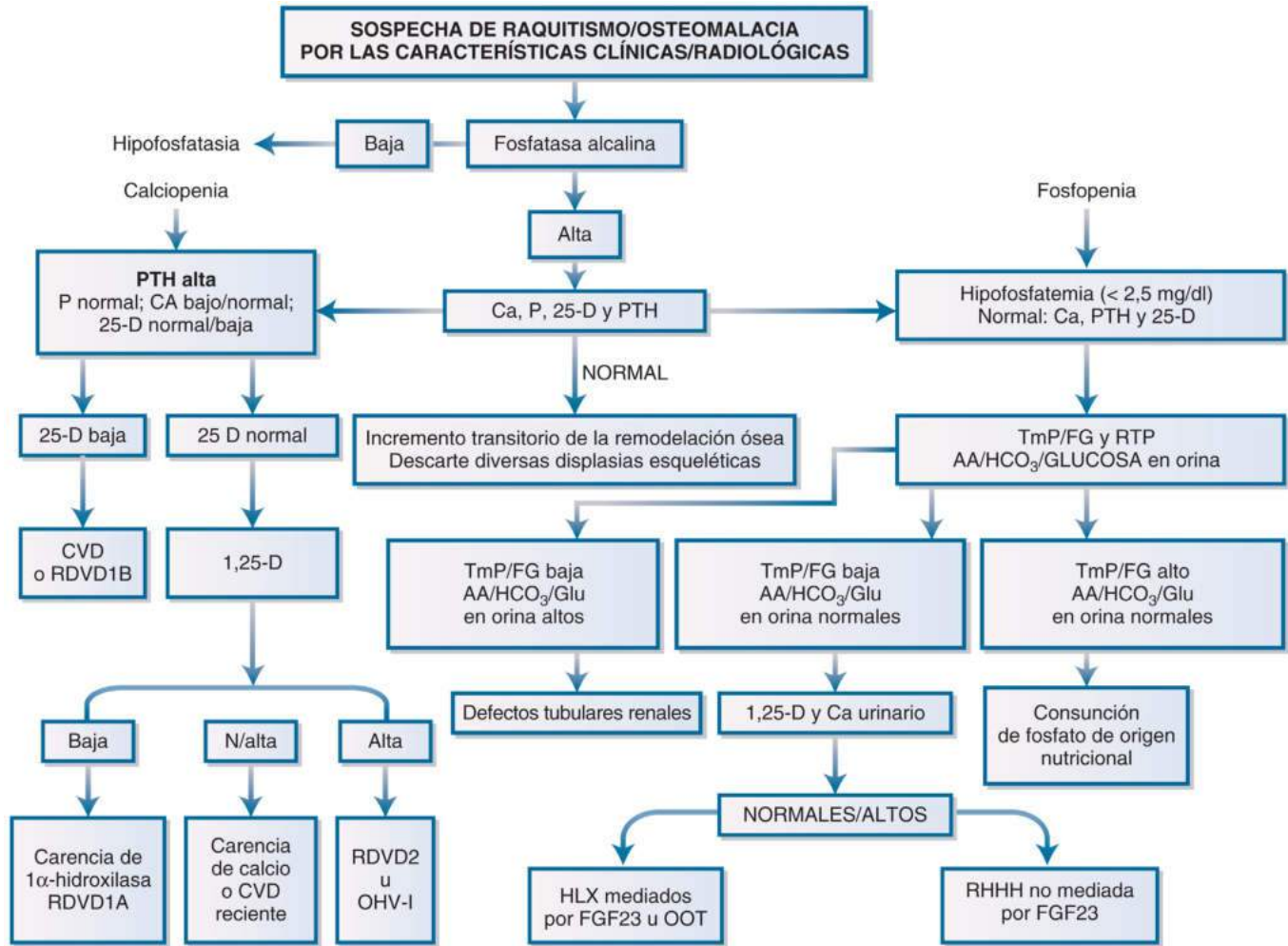
Alteraciones bioquímicas

Las anomalías bioquímicas más importantes que se observan en el momento de presentación de diversas formas de raquitismo y osteomalacia se muestran en las tablas 31.4 y 31.5. Se han publicado varias revisiones excelentes,^{62,87} por lo que a continuación se mencionan solamente las anomalías más destacadas en cada tipo de trastorno y las características diferenciales entre ellos. La alteración bioquímica más temprana y frecuente (~80-90%) en todos los tipos de raquitismo y osteomalacia es la elevación de la fosfatasa alcalina,⁷⁷ aunque algunos pacientes con osteomalacia confirmada histológicamente pueden presentar concentraciones normales de fosfatasa alcalina.⁹⁴ La hipocalcemia suele ser un hallazgo bioquímico tardío, pero aparece antes en el curso del desarrollo del raquitismo en los niños que a lo largo de la evolución de la osteomalacia en los adultos. La hipocalcemia leve o moderada (concentración sérica de calcio de 7-8,5 mg/dl) suele ser asintomática, a no ser que descienda por debajo del umbral de la sintomatología (generalmente < 6 mg/dl). Al igual que ocurre en la práctica clínica con otras anomalías bioquímicas, es la velocidad del cambio más que su magnitud la que determina el desarrollo de síntomas relevantes. Es muy importante el hecho de que el calcio sérico es siempre normal en todas las formas de raquitismo y osteomalacia hipofosfatémicos, excepto en determinados tipos de defectos tubulares renales. La concentración sérica de fosfato es bastante variable, carece de especificidad y depende de variaciones circadianas, de la ingestión de alimentos (por lo que debe ser determinada por la mañana en ayunas), de la función renal y del grado de elevación de la PTH sérica, un regulador bien conocido de la concentración sérica de fosfato;¹⁷⁹ por todo ello, el fosfato sérico en el raquitismo y la osteomalacia nutricionales puede ser normal, bajo y ocasionalmente alto, especialmente en pacientes con hipocalcemia intensa.⁹⁴ Por definición, la concentración sérica de fosfato es inferior a 2,5 mg/dl en todas las formas de raquitismo y osteomalacia hipofosfatémicos. Aunque todos los pacientes con raquitismo y osteomalacia nutricional presentan por definición concentraciones bajas de 25-hidroxivitamina D (generalmente < 10 ng/ml), no todos los pacientes con concentraciones bajas de 25-hidroxivitamina D

han de desarrollar por fuerza raquitismo u osteomalacia.^{62,87} Esta distinción es importante a la hora de diseñar el tratamiento, recalca la importancia de no asociar automáticamente una concentración baja de 25-hidroxivitamina D a osteomalacia y evita la utilización, muchas veces errónea, del término «osteomalacia bioquímica». En el raquitismo por carencia de calcio, las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D son normales o ligeramente bajas, aunque no hasta el extremo de las que se observan en el raquitismo o la osteomalacia por carencia de vitamina D. Las bajas concentraciones de 25-hidroxivitamina D se deben, en parte, a un catabolismo acelerado de esta para dar lugar a 1,25-dihidroxivitamina D, más polar y biológicamente activa, o a sus metabolitos inertes; este fenómeno se denomina en algunas ocasiones insuficiencia condicional u obligatoria de vitamina D. Las concentraciones séricas de 1,25-dihidroxivitamina D dependen de la fase en la que se encuentren el raquitismo y la osteomalacia, de la disponibilidad de su precursor (25-hidroxivitamina D) y del grado de elevación de la PTH; por tanto, la concentración sérica de 1,25-dihidroxivitamina D puede ser alta, normal o baja.^{62,77,87,143} Por el contrario, en el raquitismo y la osteomalacia hipofosfatémicos, las concentraciones séricas de 1,25-dihidroxivitamina D son bajas, aunque no siempre.^{8,88,89} Las concentraciones séricas de PTH siempre son elevadas en el raquitismo y la osteomalacia debidos a carencias nutricionales (tanto de vitamina D como de calcio), mientras que son normales en los trastornos hipofosfatémicos independientemente de su patogenia, salvo en el caso de que exista una carencia asociada de vitamina D. No obstante, la concentración de PTH va ascendiendo progresivamente a lo largo del tiempo en pacientes con raquitismo y osteomalacia hipofosfatémicos tratados con suplementos de fosfato por vía oral durante períodos prolongados de tiempo, y en algunos pacientes puede llegar a provocar hiperparatiroidismo hipercalcémico, que ha de ser tratado quirúrgicamente.¹⁹² En la figura 31.3 se presenta un algoritmo clínico basado en las anomalías bioquímicas para evaluar a pacientes con sospecha de raquitismo u osteomalacia.

Características radiológicas

Las principales manifestaciones radiológicas del raquitismo y la osteomalacia nutricionales son los cambios de la estructura ósea que se pueden observar en la radiografía simple en la actualidad (con mayor definición en las imágenes digitales), una disminución de la densidad ósea aparente en las radiografías, deformidades vertebrales (fig. 31.4) y pseudofracturas (o líneas de Looser; v. fig. 31.2). Probablemente, la primera manifestación radiológica consiste en un adelgazamiento generalizado de capa cortical de los huesos largos debido a la resorción endocortical ósea inducida por la PTH. En los casos más graves en los que el hiperparatiroidismo es extremo, se observa también resorción del hueso del subperiostio (que se aprecia especialmente bien en el aspecto radial de las falanges medias, los metacarpianos y los metatarsianos) y la presencia de tumores pardos (osteítis fibrosa quística; v. fig. 31.2) (v. capítulo 29).^{193,194} Aunque estas últimas anomalías óseas pueden desaparecer tras la administración de vitamina D, el adelgazamiento cortical persiste e incrementa el riesgo de fracturas durante el resto de la vida del paciente.^{93,195} La deformidad bicóncava y simétrica de las vértebras, que se dice que adoptan forma de pez porque se asemejan a las vértebras del bacalao, afecta a casi todas ellas. El aspecto de «boca de pez» de los espacios intervertebrales, otra alteración estructural de la columna vertebral, es consecuencia de que el hueso vertebral blando cede ante la presión de los discos intervertebrales (v. fig. 31.4A). Este aspecto característico de la columna vertebral en la osteomalacia contrasta marcadamente con las deformidades asimétricas en forma de cuña de la región anterior de las vértebras y la compresión ósea características de los pacientes con osteoporosis (v. fig. 31.4B; v. capítulo 30); cuando están presentes, las vértebras en forma de pez confirman virtualmente el diagnóstico de osteomalacia (v. fig. 31.4A). La disminución aparente y generalizada de la densidad ósea en las radiografías se manifiesta en forma de una DMO baja cuando se analiza mediante absorciometría de rayos X de doble energía. Las líneas de Looser o pseudofracturas son bandas radiolúcidas (2-5 mm

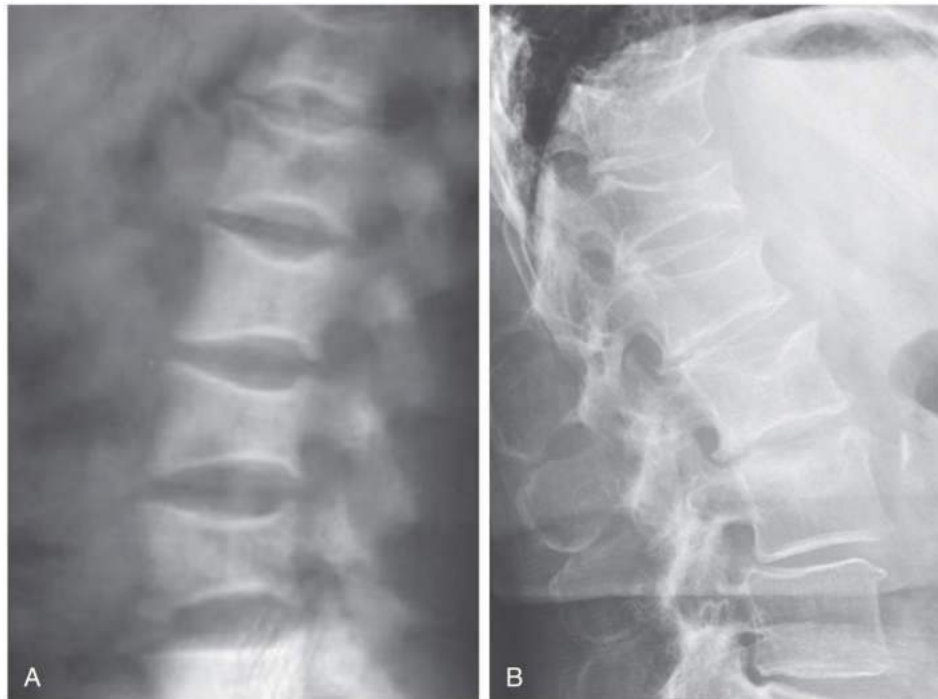


• **Figura 31.3** Algoritmo clínico sugerido según las anomalías bioquímicas para la evaluación de pacientes con sospecha de raquitismo, osteomalacia o ambos. Analitos: AA, análisis de aminoácidos urinarios; Ca, calcio sérico; 1,25-D, 1,25-dihidroxivitamina D; 25-D, 25-hidroxivitamina D sérica; Glu, glucosa en la orina; HCO₃, excreción urinaria de bicarbonato; OHV-I, osteopatía por hipovitaminosis D en fase I; P, fósforo sérico; PTH, hormona paratiroidea sérica; RTP, reabsorción tubular de fósforo; TmP/FG, reabsorción tubular máxima de fósforo/velocidad de filtración glomerular. Trastornos: CVD, carencia de vitamina D; HLX, raquitismo y osteomalacia hipofosfatémicos ligados al cromosoma X; OOT, osteomalacia de origen tumoral; RDVD, raquitismo dependiente de vitamina D; RHHH, raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia.

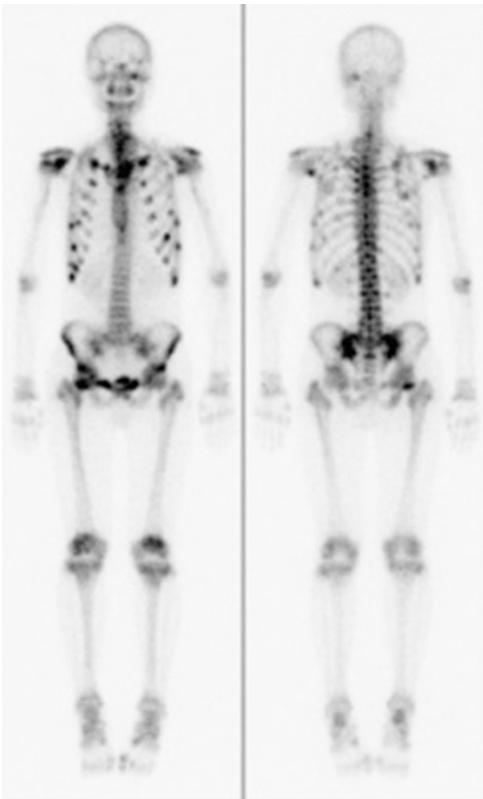
de anchura) perpendiculares al eje longitudinal del hueso o periostio, que frecuentemente presentan simetría bilateral y bordes escleróticos (síndrome de Milkman); aparecen con más frecuencia en las costillas, las ramas púbcas y el borde externo de los omóplatos (v. fig. 31.2), y más raramente en la región inferomedial de los fémures proximales y en el aspecto medial de la caña de los huesos largos. No obstante, en la enfermedad ósea de Paget, en la hipofosfatemia, en la displasia fibrosa y en las fracturas atípicas de fémur debidas a tratamientos prolongados con bisfosfonatos, se producen fracturas por insuficiencia ósea, que se denominan algunas veces equivocadamente pseudofracturas, pero este tipo de fracturas se suele producir (u originar) en la región cortical lateral de los huesos largos. Tanto las fracturas por insuficiencia ósea como las pseudofracturas pueden progresar a través de la caña del hueso hasta producir una fractura completa. Las líneas de Looser o pseudofracturas se deben a la erosión del hueso por parte de los pulsos arteriales nutrientes, lo que explica su localización cortical medial específica, y representan el tipo de fractura de estrés por insuficiencia no curada.

El aumento generalizado de captura de radionúclidos en todo el esqueleto, que se denomina superescán, es específico de trastornos asociados a incrementos de la remodelación ósea, pero es especialmente frecuente en la osteomalacia. Habitualmente, en ausencia de pseudo-

fracturas no existen anomalías focales concretas, y la captura renal de radionúclido en ausencia de disfunción renal es débil o nula, ya que la mayor parte del isótopo se retiene en el esqueleto y queda muy poco disponible para su excreción renal (fig. 31.5). Cuando están presentes, las líneas de Looser aparecen como «puntos calientes» en las gammagrafías (v. fig. 31.5). Con contadas excepciones, la mayoría de las características radiológicas de los diversos tipos de raquitismo y osteomalacia son parecidas. El adelgazamiento cortical de los huesos largos no se observa en la HLX y, de hecho, la presencia de capas corticales gruesas es la norma más que la excepción. De forma parecida, la entesopatía se produce exclusivamente en la HLX, pero no se conocen los mecanismos que conducen a su aparición. En la mayoría de las formas adquiridas de osteomalacia hipofosfatémica (inducidas por tumores o fármacos, o debidas a defectos tubulares renales), se observan adelgazamiento cortical y disminución de la DMO, probablemente como consecuencia de la pérdida ósea debida a la edad si se tiene en cuenta que el HPTS no es una de las características de las formas hereditarias o adquiridas de los trastornos que cursan con hipofosfatemia. En algunas ocasiones, en la osteomalacia debida a acidosis tubular renal, se observan en la porción media de los cuerpos vertebrales bandas horizontales relativamente radiolúcidas de esclerosis de las placas terminales vertebrales (columna



• **Figura 31.4** **A.** Deformidades bicóncavas simétricas típicas de todas las vértebras, denominadas en algunas ocasiones «vértebras de pez» por asemejarse a las de estos animales. Cuando están presentes, confirman el diagnóstico de osteomalacia de cualquier tipo. **B.** Típicas deformidades en cuña aislada y por aplastamiento propias de la osteoporosis en una mujer posmenopáusica.



• **Figura 31.5** Gammagrafía ósea característica de un paciente con osteomalacia. Obsérvese el incremento de captación de radionúclido a lo largo de todo el esqueleto, con poca o ninguna captación renal debido a que el radionúclido queda retenido en el esqueleto en proceso de intensa remodelación. Obsérvese también los múltiples puntos de captura en las costillas (*izquierda*), bilateralmente simétricos y debidos a pseudofracturas, que muchas veces se confunden con metástasis.

vertebral de Ruggier-Jersey, denominada así porque tiene el aspecto de las camisetas de los jugadores de rugby), pero esta característica es más propia de la osteodistrofia renal (v. capítulo 29).

Densidad mineral ósea

La DMO medida mediante absorciometría de rayos X de doble energía se encuentra reducida en todas las localizaciones relevantes (columna lumbar, cadera proximal y antebrazo), y la reducción es mayor en las zonas del antebrazo en las que abunda el hueso cortical. Por el contrario, la DMO de los adultos con osteomalacia con HLX en la columna lumbar es normal o incluso puede estar aumentada (v. más adelante). Las DMO bajas en pacientes con osteomalacia de origen tumoral (OOT) probablemente están relacionadas con la edad. Aunque los patrones de disminución de la DMO difieren entre los distintos tipos de osteomalacia, los hallazgos no presentan suficiente sensibilidad ni especificidad como para permitir diferenciar osteomalacia de osteoporosis. Por tanto, el método de elección para confirmar el diagnóstico de osteomalacia en casos sospechosos es la histomorfometría *in vivo* con tetraciclina como marcador.⁸⁷

Tratamiento del raquitismo y la osteomalacia nutricionales

El tratamiento del raquitismo y de la osteomalacia ha de estar basado en su patogenia. Como existen diversas estrategias terapéuticas para tratar los diferentes tipos de raquitismo y osteomalacia (nutricional, hereditaria y adquirida), en los principales apartados de este capítulo se abordan los tratamientos que difieren substancialmente entre sí. En general, no existe ninguna pauta de «dosis fija» ni de «lo mismo para todos» que sirva para tratar todas las variedades de raquitismo y osteomalacia. Hay varias cuestiones que merecen ser puntualizadas en lo que se refiere al tratamiento del raquitismo y de la osteomalacia. En primer lugar, la mayoría de las recomendaciones se basan principalmente en preferencias personales, la experiencia clínica y la disponibilidad de preparados adecuados a base de vitamina D. En segundo lugar, el raquitismo y la osteomalacia moderados

o graves relacionados con carencia de vitamina D y calcio se asocian frecuentemente a hipocalcemia y requieren, por tanto, dosis iniciales de suplementos de vitamina D y calcio muy elevadas; esto no es así en el caso de las variedades hipofosfatémicas. En tercer lugar, hay que tener presente que el alivio de los síntomas del paciente es mucho más rápido (entre unas pocas semanas y unos pocos meses) que la mejoría bioquímica, radiológica o histológica, que puede tardar meses o años en producirse. En cuarto lugar, incluso cuando aparentemente se han «curado» las anomalías clínicas, bioquímicas, radiológicas e histológicas óseas, muchos pacientes siguen presentando riesgo de fracturas debido a la pérdida irreversible de hueso cortical. En algunos pacientes con raquitismo u osteomalacia por carencia de vitamina D de larga evolución, el HPTS puede persistir,¹⁹⁶ y la pérdida de hueso se puede prolongar durante años e incluso progresar a HPTS con hipercalcemia (o hiperparatiroidismo terciario) que haga precisa la paratiroidectomía.^{146,197,198} Este proceso es parecido al desarrollo de hiperparatiroidismo terciario tras tratar prolongadamente con fosfatos por vía oral a pacientes con osteomalacia hipofosfatémica (hereditaria o adquirida),¹⁹² así como en pacientes sometidos a diálisis crónica¹⁹⁹ o a un trasplante de riñón.²⁰⁰ Por tanto, los objetivos del tratamiento no consisten únicamente en aliviar los síntomas, sino en recobrar la fuerza de los huesos mediante la mineralización del exceso de osteoide y en prevenir la pérdida de hueso corrigiendo el HPTS.

Se han propuesto varias pautas de dosificación, cada una con sus propias ventajas,²⁰¹ pero ninguna de ellas perfecta. Sea cual sea el método escogido, debe servir para conseguir los objetivos terapéuticos, y cuál de ellos se debe elegir depende en gran medida de la rapidez con que es necesario restaurar concentraciones adecuadas de vitamina D, de los estándares de práctica clínica locales, de la disponibilidad de preparados adecuados a base de vitamina D, del coste y de la posibilidad de que se produzcan lapsos de incumplimiento terapéutico. En pacientes sintomáticos con raquitismo y osteomalacia de moderados a graves, recomendamos 50.000 UI semanales de ergocalciferol (vitamina D₂) o colecalciferol (vitamina D₃) durante 8-12 semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de entre 1.000 y 2.000 unidades diarias. Aunque se han alzado voces en contra,^{202,203} no existe una gran diferencia entre la vitamina D₂ y la vitamina D₃ a la hora de recargar las reservas agotadas de vitamina D,²⁰³ y ambos tipos de vitamina D son igualmente eficaces para tratar el raquitismo y la osteomalacia. Durante el seguimiento, se deben llevar a cabo ajustes de la dosis de vitamina D de acuerdo con las concentraciones séricas y urinarias de calcio, fosfatasa alcalina, PTH y 25-hidroxivitamina D; el objetivo es mantener concentraciones de 25-hidroxivitamina D superiores a 30 ng/ml y de PTH dentro del rango de normalidad. Una vez conseguido este objetivo, se recomienda una dosis de mantenimiento de entre 1.000 y 2.000 UI diarias. Hay disponibles varias formulaciones de vitamina D (oral, sublingual e inyectable), y todas ellas presentan eficacias terapéuticas parecidas, aunque no se han llevado a cabo estudios formales en este sentido. Además, en otros países se encuentran disponibles algunos metabolitos de la vitamina D (calcidiol, calcitriol y alfalcidol), pero en EE. UU. solamente está comercializado el calcitriol. Es posible que, en caso de que esté disponible, el calcidiol (25-hidroxivitamina D₃) sea el compuesto ideal para el tratamiento, debido a su semivida más corta (~2 semanas), que es una ventaja en caso de que se desarrolle hipercalcemia durante el tratamiento, a que puede ser determinado directamente para monitorizar el tratamiento y a que la dosis se puede ajustar según la concentración sérica. Los otros metabolitos activos (calcitriol y alfalcidol) no son los más idóneos para tratar el raquitismo por deficiencia de vitamina D y la osteomalacia, aunque sí que se han utilizado con este fin. Los metabolitos activos de la vitamina D son algo más caros y no aportan ventajas sustanciales, excepto una supresión más rápida y eficaz de la PTH. Por ello, se ha propuesto tratar con calcitriol asociado a vitamina D a pacientes con las formas más graves de HPTS (concentraciones de PTH > 500 pg/ml), con malabsorción de calcio importante debida a esprúe celíaco o a cirugía de derivación gástrica, con fibrosis de médula ósea confirmada⁴ o con problemas renales. No obstante, el calcitriol no debe ser el tratamiento de primera línea ni debe usarse en monoterapia en

pacientes con raquitismo por deficiencia de vitamina D u osteomalacia. Aunque la eficacia terapéutica de todas las formulaciones es comparable, sí es cierto que hay unas que se administran más que otras.

En situaciones de malabsorción, especialmente en pacientes con resecciones del intestino delgado o sometidos a cirugía de derivación gástrica, pueden ser necesarias dosis más elevadas de vitamina D (10.000-50.000 UI/día) para reponer las reservas de vitamina D. En algunos países, pero no en EE. UU., hay disponibles formulaciones inyectables de colecalciferol de diferentes potencias (300.000-600.000 unidades), que pueden ser preferibles en determinadas circunstancias, como en pacientes afectados por malabsorción importante, tendentes al incumplimiento terapéutico o que no toleran los preparados orales. El incremento de la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D tras la administración de preparados orales es rápido en comparación con los preparados para administración parenteral. Durante los primeros meses (1-3 meses) es preciso llevar a cabo un cuidadoso seguimiento del tratamiento para descartar efectos adversos, como hipercalcemia, hipercalcemia o disfunciones renales. En algunas ocasiones, la administración de dosis elevadas de suplementos de vitamina D puede poner al descubierto un hiperparatiroidismo primario subyacente (v. capítulo 29).

La carencia de vitamina D suficientemente importante como para provocar osteomalacia va asociada siempre a una disminución de la absorción intestinal de calcio y a un balance cálcico negativo. En consecuencia, al mismo tiempo que la vitamina D, se deben administrar suplementos de calcio por vía oral en forma de entre 1.000 y 1.500 mg/día de carbonato (o citrato) de calcio divididos en varias dosis, para que las respuestas no sean solamente clínicas y bioquímicas, sino también radiológicas e histológicas. Cuando se administra un tratamiento efectivo, los síntomas de la osteomalacia empiezan a mejorar a las pocas semanas, pero para su desaparición total son necesarios varios meses y, a veces, varios años.

Aunque la mayoría de los casos de raquitismo nutricional son curables, la osteomalacia solo se puede tratar, pero nunca se cura, y requiere tratamientos de mantenimiento a largo plazo cuya naturaleza viene dada, en gran medida, por la evolución clínica y bioquímica. Antes de iniciar el tratamiento preventivo de fracturas por la osteoporosis asociada, se han de haber resuelto completamente la osteomalacia y el HPTS asociado (v. capítulo 30). Casi todos los pacientes con carencia de vitamina D debida a trastornos gastrointestinales, resecciones o derivaciones requieren tratamiento de por vida con suplementos a base de vitamina D y un seguimiento regular para descartar la reaparición de la osteomalacia debido a interrupciones del tratamiento. El incumplimiento terapéutico en el caso de los tratamientos a largo plazo no es infrecuente, ya que, ante la ausencia de síntomas clínicos, tanto el paciente como el propio médico pueden dar el trastorno por «curado» y creer que ya no es necesario prolongar el tratamiento.

Raquitismo debido a anomalías genéticas del metabolismo de la vitamina D

Raquitismo dependiente de vitamina D de tipos 1A, 1B y 2

Existen tres formas características de raquitismo debido a anomalías genéticas, en las que no funcionan correctamente las enzimas encargadas de la activación biológica de la vitamina D.²⁰⁴ En 1979 se describió un caso de osteomalacia que no respondía a la administración de dosis elevadas de vitamina D, y que fue probablemente el primer caso documentado de la existencia de una vitamina D 25-hidroxilasa defectuosa,¹⁶⁰ aunque la evidencia que se aportó no era muy convincente, y desde entonces no se ha vuelto a describir ningún otro caso parecido de osteomalacia en adultos. El primer ejemplo de raquitismo debido, probablemente, a un defecto hereditario de la 25-hidroxilasa fue el de dos hermanos con raquitismo grave pese a una ingesta adecuada de vitamina D y que respondió únicamente a dosis muy elevadas de vitamina D.¹¹⁴ Estudios genéticos recientes indican que las mutaciones en el gen *CYP2R1*,^{112,113}

que codifica la principal 25-hidroxilasa de los seres humanos, son la causa de esta forma atípica y grave de carencia de vitamina D y raquitismo, aunque en otro niño con un fenotipo parecido no se detectaron estas mutaciones.¹¹⁸ Parece que la transmisión hereditaria es de carácter tanto autosómico dominante como autosómico recesivo, y esta forma atípica y poco frecuente de raquitismo se denomina en la actualidad raquitismo dependiente de vitamina D de tipo 1B (RDVD1B).²⁰⁵ Los otros dos tipos, el raquitismo dependiente de vitamina D de tipo 1A (RDVD1A) y el raquitismo dependiente de vitamina D de tipo 2 (RDVD2), se deben respectivamente a defectos de la 25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilasa, la enzima esencial en el último paso de la activación biológica de la vitamina D,²⁰⁴ o a la resistencia de los órganos efectores finales a la acción de la vitamina D debida a la ausencia de receptores de vitamina D.²⁰⁶ El mal funcionamiento de la 1 α -hidroxilasa también puede ser adquirido, como ocurre en la enfermedad renal crónica, en diversos trastornos tubulares renales,⁹⁹ o en la producción excesiva o ectópica de FGF23, que se sabe que inhibe la actividad de la enzima 1 α -hidroxilasa.²⁰⁷ Los defectos hereditarios de la 25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilasa, RDVD1A, o pseudocarencia de vitamina D, es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente debido a mutaciones en el gen del citocromo P450 (*CYP27B1*) que codifica la 1 α -hidroxilasa y que se encuentra en el cromosoma 12q13.3, con la consiguiente disminución de la concentración sérica de 1,25-dihidroxivitamina D.^{208,209} El raquitismo se desarrolla durante el primer año de vida, y entre sus características clínicas se encuentran retraso del crecimiento, hipotonía, debilidad, convulsiones, tetania, fontanelas abiertas y fracturas patológicas, así como manifestaciones orales y dentales.²⁰⁹ Como es de esperar, el trastorno responde a la administración de dosis fisiológicas (0,04 μ g/kg al día) del metabolito activo de la vitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol, pero para curar el raquitismo son necesarias dosis mucho más elevadas (~10.000 unidades/día) de su precursor, la vitamina D; todo esto justifica la denominación de raquitismo dependiente de vitamina D. Un trastorno parecido al RDVD1A, pero aún más resistente al tratamiento con vitamina D, es el debido a defectos en los receptores de la vitamina D, denominado RDVD2.²⁰⁶ Los niños con RDVD2 presentan alopecia, un rasgo muy característico que diferencia al RDVD2 del RDVD1A y del RDVD1B. No obstante, la prevalencia de alopecia es variable, así como su extensión, que puede ir desde la afectación exclusiva de la cabeza a la del cuerpo entero, o «alopecia universal». Es destacable el hecho de que, aunque las anomalías bioquímicas y radiológicas del RDVD2 responden a la administración de altas dosis de vitamina D o calcitriol y fosfato, la alopecia no se corrige. Los receptores de vitamina D se encuentran ausentes en los fibroblastos cutáneos.²¹⁰

Las características bioquímicas y radiológicas del raquitismo dependiente de vitamina D son parecidas a las del raquitismo nutricional, excepto por el hecho de que las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D son normales en el RDVD1A y en el RDVD2, y bajas o muy bajas en el RDVD1B (v. tabla 31.4). Dada la baja o muy baja concentración de 25-hidroxivitamina D en el RDVD1B, los hallazgos bioquímicos en esta enfermedad se parecen a los del raquitismo por carencia de vitamina D (v. tabla 31.4), por lo que en estas situaciones se puede diagnosticar erróneamente raquitismo nutricional. Este raro error congénito del metabolismo de la vitamina D debido a mutaciones en el gen *CYP27B1* se puede sospechar en casos en los que existan antecedentes familiares, la ingesta de vitamina D sea adecuada, no exista respuesta clínica ni bioquímica al tratamiento estándar con vitamina D y la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D no aumente tras la administración de vitamina D.^{205,211}

Al igual que en el caso del raquitismo nutricional, tanto el RDVD1A (debido a carencia de 25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilasa) como el RDVD1B (debido a carencia de vitamina D 25-hidroxilasa) responden al reemplazo con dosis fisiológicas de calcitriol (0,04 μ g/kg al día).²⁰⁸ No obstante, los pacientes con RDVD2 requieren dosis mucho más elevadas de vitamina D o de calcitriol, debido a la resistencia a la vitamina D de los órganos efectores finales como consecuencia de defectos en los receptores.²⁰⁶ Independientemente del tipo de raquitismo dependiente de vitamina D que padezcan, todos los niños requieren suplementos adecuados de calcio y fosfato durante el tratamiento con

calcitriol para la curación del raquitismo y la supresión del HPTS. En el tratamiento a largo plazo se pueden presentar complicaciones, como hipercalcemia o hipercalcemia. Todos los pacientes deben ser sometidos a un seguimiento estrecho, regular y durante el resto su vida.

Raquitismo y osteomalacia hipofosfatémicos hereditarios

Existen varios tipos de raquitismo hereditario que antiguamente se denominaban de forma conjunta raquitismo resistente a la vitamina D debido a las grandes dosis de vitamina que es preciso administrar para curarlo.^{50,95,190,212} Estas formas poco frecuentes de raquitismo se diferencian de otros tipos de raquitismo por la manera en que se transmiten hereditariamente, por los defectos genéticos subyacentes, por la presencia de hipofosfatemia con concentraciones de calcio normales y por su dependencia o independencia del FGF23.^{6,7,95} Entre ellos, el tipo más frecuente de raquitismo y osteomalacia y el más importante clínicamente es el raquitismo y la osteomalacia con HLX.

Raquitismo autosómico dominante y recesivo

El raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (RHAD) se debe a mutaciones en el gen *FGF23*,²¹² mientras que en los raquitismos hipofosfatémicos autosómicos recesivos (RHAR) de tipos 1 y 2, las mutaciones afectan a los genes de la proteína de la matriz dentinaria (DMP1) y de la ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa de tipo 1 (*ENPP1*), respectivamente.^{212,213} En los pacientes con RHAD, existen mutaciones en varios aminoácidos (Arg¹⁷⁶ o Arg¹⁷⁹) que dan lugar a resistencia al procesamiento proteolítico. Además, el grado de hipofosfatemia presenta correlación con la concentración de FGF23 intacto.⁹⁵ Los pacientes con hipofosfatemia dependiente de FGF23 debida a mutaciones del gen *DMP1* presentan deformidades en las piernas y baja estatura durante la infancia, un fenotipo parecido al del raquitismo nutricional.^{7,95} El RHAR se suele manifestar durante la infancia, y sus características clínicas son las típicas del raquitismo⁷; sin embargo, los pacientes adultos con RHAR pueden presentar dolores óseos, fatiga, debilidad muscular y fracturas óseas de repetición.

Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, una forma rara de raquitismo hipofosfatémico hereditario denominado también complejo de la enfermedad de Dent, comprende una serie de trastornos hereditarios heterogéneos que se caracterizan por problemas en la reabsorción tubular renal proximal de tipo Fanconi.⁵⁰ Se debe a mutaciones de sentido erróneo, sin sentido, con desplazamiento del marco de lectura, o que afectan al proceso de corte y empalme que aparecen en el cromosoma Xp11.22 y X25.^{50,214,215} Se conocen dos subtipos: el tipo 1 (~50-60% de los casos), debido a mutaciones que afectan al gen del canal de cloruro de tipo 5 (*CLCN5*), que codifica un intercambiador de cloruro por protones, y el tipo 2 (~15% de los casos), debido a mutaciones que afectan al gen del síndrome oculocerebrorenal (*OCRL*), situado en un cromosoma X y que codifica la polifosfato de inositol 5-fosfatasa OCRL-1.⁵⁰ De forma parecida a otros tipos hereditarios o adquiridos del síndrome de Fanconi,^{9,156,216} la enfermedad de Dent se asocia a hipercalcemia con otras disfunciones diversas de los túbulos renales proximales, nefrocalcinosis o nefrolitiasis, proteinuria de bajo peso molecular e insuficiencia renal progresiva, pero solamente una minoría de los pacientes manifiestan raquitismo.²¹⁴ Además de la hipercalcemia y la proteinuria, la enfermedad puede ir asociada a una deficiente reabsorción tubular renal de los siguientes solutos: glucosa, fosfato, ácido úrico, potasio, bicarbonato y aminoácidos. No obstante, al contrario de lo que ocurre en todas las demás formas de raquitismo hereditario, la enfermedad de Dent es el único tipo de raquitismo hereditario que cursa con nefrocalcinosis y nefrolitiasis, y es el tipo menos común de raquitismo.

Raquitismo y osteomalacia hipofosfatémicos ligados al cromosoma X

El raquitismo con HLX (OMIM #307800) es un trastorno hereditario dominante ligado al cromosoma X, con una prevalencia aproximada de

1 de cada 20.000 nacidos vivos.⁷ Es la forma más frecuente de raquitismo hipofosfatémico hereditario, y se debe a una mutación que afecta al gen regulador de fosfato con homologías con endopeptidasas del cromosoma X (PHEX).^{6,7,95,212} PHEX se expresa sobre la superficie de huesos y dientes. Es la forma más frecuente de raquitismo hipofosfatémico mediado por FGF23, aunque sigue sin conocerse cuál es el sustrato de PHEX.²¹⁷ Se han descrito más de 300 mutaciones en el gen *PHEX* en pacientes con HLX, y estas mutaciones pueden ser *de novo* en algunos de ellos. La hipótesis que cuenta con más respaldo es que las mutaciones halladas en el gen *PHEX* de pacientes con HLX probablemente promueven la producción de FGF23 en los huesos, pero las implicaciones patógenas en lo que se refiere a la expresión clínica del trastorno no están claras.^{7,95,212,217} No obstante, la hipótesis unificadora propuesta por Jan de Beur y Levine es la más convincente, y probablemente la más relevante desde un punto de vista clínico.⁵ Merece la pena repasar estos conceptos: aunque las características fenotípicas de la OOT, la HLX y el RHAD presentan solapamientos, estos tres tipos de raquitismo comparten un rasgo fenotípico bioquímico común, la *hipofosfatemia*, que es consecuencia de una defectuosa reabsorción tubular renal de fosfato. Los datos de que disponemos en la actualidad indican que, en condiciones fisiológicas normales, la concentración de FGF23 en el suero (y probablemente en otros tejidos) está regulada mediante proteólisis dependiente de PHEX. No obstante, hay trastornos en los que el exceso de concentración circulante o de actividad del FGF23 van acompañados de una acusada disminución de la reabsorción tubular renal proximal de fosfato y de hipofosfatemia. Cuando PHEX es inactivo, como ocurre en los pacientes con HLX, el FGF23 no se degrada y se acumula en la sangre. En el RHAD, las mutaciones de sentido erróneo provocan la sustitución de aminoácidos esenciales de FGF23 y hacen que la proteína sea resistente a la proteólisis, lo que lleva a un aumento de la concentración o de la actividad del FGF23. De forma parecida, la sobreproducción ectópica de FGF23 por parte de tumores causantes de OOT (v. más adelante) puede saturar la capacidad de degradación de FGF23 por parte de enzimas proteolíticas endógenas, como PHEX. Está

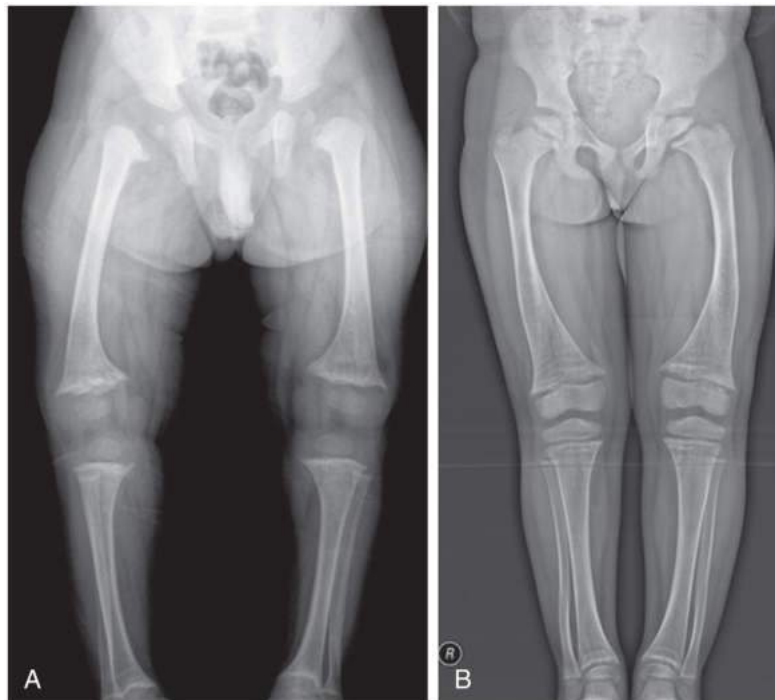
claro que el FGF23 desempeña un papel esencial en la patogenia de estas enfermedades; sin embargo, el papel fisiológico normal del FGF23 y el mecanismo o mecanismos mediante los que regula el manejo renal del fosfato o la síntesis del calcitriol no se comprenden en detalle.

Las características clínicas de la HLX son variables, y la mayoría de los pacientes presentan raquitismo durante la infancia (fig. 31.6). En la HLX que se presenta durante la infancia, son frecuentes deformidades esqueléticas, como piernas arqueadas o baja estatura. En los adultos, la HLX puede descubrirse durante un análisis bioquímico rutinario en que se ponga de manifiesto la hipofosfatemia. Los síntomas en los adultos son parecidos a los de la osteomalacia, y consisten en dolor óseo, fracturas por insuficiencia, debilidad muscular, que muchas veces es causa de discapacidad, complicaciones neurológicas relacionadas con la entesopatía y calcificaciones ectópicas. Además, muchas veces aparecen trastornos dentarios, como abscesos de raíz, debido a defectos de la dentina y a microdefectos del esmalte.²¹⁸

Hallazgos radiológicos y bioquímicos

Las características radiológicas de todos los raquitismos hereditarios son parecidas a las del raquitismo nutricional, excepto por el hecho de que la afectación de las metafisis es ligeramente asimétrica y el arqueamiento es algo más frecuente (v. fig. 31.6). Al llegar a la edad adulta, la mayoría de los pacientes son obesos y presentan una estatura desproporcionadamente baja con gran acortamiento de las extremidades inferiores. No obstante, ninguno de estos hallazgos posee la suficiente especificidad como para permitir distinguir el tipo de raquitismo, aunque la entesopatía es prácticamente exclusiva de la HLX y no suele aparecer en ninguna otra forma de raquitismo u osteomalacia.

Los hallazgos bioquímicos más frecuentes y consistentes son hipofosfatemia, pérdidas renales excesivas de fosfato puestas de manifiesto midiendo la reabsorción tubular de fosfato o la reabsorción tubular máxima de fosfato ajustada según la filtración glomerular (FG; TmP/FG), y concentraciones séricas elevadas de fosfatasa alcalina. Cuando la



• **Figura 31.6** Raquitismo nutricional por carencia de vitamina D (A) y raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (B) en un niño de raza negra y uno de raza blanca, ambos de 5 años. En los extremos de los huesos largos se observa el característico ensanchamiento, desgaste y deformación a modo de copa de las metafisis. Obsérvese el parecido entre ambas imágenes, aunque se aprecian algunas sutiles diferencias. El arqueamiento es más pronunciado y la zona cortical más gruesa en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (B), en comparación con el raquitismo nutricional (A).

enfermedad no está siendo tratada, las concentraciones séricas de calcio, 25-hidroxivitamina D y PTH son característicamente normales. En la hipofosfatemia crónica, las concentraciones séricas de FGF23 son inadecuadamente altas.

Aunque la constelación de hallazgos clínicos y bioquímicos conduce inequívocamente al diagnóstico, en el diagnóstico diferencial de la HLX se han de considerar el raquitismo nutricional, la displasia metafisaria, el arqueamiento fisiológico y otros trastornos que conllevan pérdidas renales de fosfato. En un paciente con raquitismo, hipofosfatemia crónica y concentraciones anormalmente elevadas de FGF23 en el suero, el diagnóstico más probable es el de hipofosfatemia asociada a FGF23. Teniendo en cuenta que las mutaciones *de novo* del gen *PHEX* son posibles, la inexistencia de antecedentes familiares de raquitismo no excluye definitivamente la HLX. La confirmación mediante pruebas genéticas no es un prerrequisito para el diagnóstico clínico de la HLX.

Tratamiento del raquitismo y la osteomalacia hipofosfatémicos hereditarios

Tratamientos estándar

El tratamiento estándar de la HLX en niños consiste en una combinación de metabolitos activos de la vitamina D (calcitriol o alfacalcidol) y suplementos de fosfato por vía oral.⁷ Las deformidades esqueléticas y el retraso del crecimiento pueden mejorar con el tratamiento, pero no se solucionan completamente. Estos mismos medicamentos se utilizan en personas adultas para aliviar los síntomas y mejorar los defectos de la mineralización ósea. En un estudio observacional, el tratamiento de los pacientes con HLX redujo los síntomas dolorosos y mejoró la cicatrización de las fracturas tras cirugía ortopédica, aunque ni previno ni revirtió la entesopatía.²¹⁹ En un estudio prospectivo, tras 6 años de tratamiento, se observó un aumento de los marcadores de resorción ósea, aunque sin cambios en la DMO por área en la columna vertebral ni en la cadera.²²⁰

Tratamientos novedosos

Recientemente se ha evaluado en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y en fase 1, el burosumab, un anticuerpo monoclonal humano recombinante de tipo inmunoglobulina G1 que se une a los receptores de FGF23 e inhibe su actividad.^{221,222} La administración de una única dosis de burosumab incrementó la TmP/FG y las concentraciones séricas de fosfato y de 1,25-dihidroxivitamina D.^{221,222} La concentración sérica máxima de fosfato se alcanzó entre 8 y 15 días después de la inyección subcutánea del fármaco, y retornó a su valor inicial a lo largo de los 50 días siguientes. En un estudio posterior en fase 1/2, abierto, y de determinación de dosis máxima, la administración mensual de burosumab condujo a una mejoría sostenida de la TmP/FG y de la concentración sérica de fosfato y de 1,25-dihidroxivitamina D, con un perfil de seguridad satisfactorio.^{221,222} No obstante, en el momento presente no se sabe si los resultados de estos ensayos clínicos preliminares garantizan la resolución a largo plazo de las anomalías clínicas y radiológicas del raquitismo y de la osteomalacia. En la actualidad, hay en curso varios ensayos clínicos con burosumab en pacientes con HLX y OOT.

Tratamiento a largo plazo

El tratamiento con calcitriol, un metabolito activo de la vitamina D, y suplementos de fosfato por vía oral puede dar lugar a efectos adversos a largo plazo. Puede desarrollarse hipercalcemia, con o sin hipercalcemia, que puede conducir a nefrolitiasis, nefrocalcinosis y anomalías del funcionamiento renal. La administración por vía oral de suplementos de fosfato provoca diarrea y dolor abdominal, lo que, a su vez, puede conducir a incumplimiento terapéutico. Una consecuencia indeseada del tratamiento prolongado (generalmente de varios años) con fosfatos por vía oral es el desarrollo de HPTS, que puede evolucionar a HPTS hipercalcémico (también denominado hiperparatiroidismo

terciario).²²³⁻²²⁵ Se han propuesto varias estrategias para el tratamiento del hiperparatiroidismo terciario, según el grado de hipercalcemia, la gravedad del hiperparatiroidismo y la situación clínica.^{192,224} Se han intentado la administración de cinacalcet, que produce un hiperparatiroidismo relativo, la ablación por radiofrecuencia del tumor para reducir la producción de FGF23 y la paratiroidectomía total intencionada, con resultados variables.¹⁹²

Osteomalacia de origen tumoral

La OOT fue descrita por primera vez por Robert McCance en 1947,²²⁶ pero la «definición definitiva de la entidad» fue aportada por Andrea Parker en 1959, que postuló la producción de una «sustancia inductora de raquitismo» por parte de un «granuloma reparador óseo de células gigantes», cuya extirpación curaba el raquitismo del joven afectado.²²⁷ Conviene destacar que el descubrimiento del FGF23 y la caracterización de sus funciones no se llevaron a cabo hasta varias décadas más tarde.²²⁸ El trastorno se denomina convencionalmente osteomalacia, ya que la mayoría de los casos afectan a adultos, pero también se han descrito casos de raquitismo en niños.^{226,227} Hay descritos cerca de 500 casos de OOT en las publicaciones médicas; la mayoría son de adultos con una edad media de 45 años en el momento del diagnóstico y un amplio rango de edades, y no parece que la enfermedad afecte preferentemente a alguno de los dos sexos.⁸

La OOT es un síndrome paraneoplásico poco frecuente que se manifiesta clínicamente en forma de dolor óseo inespecífico, gran debilidad muscular y fracturas.^{8,88,89,229} La patogenia está relacionada con la producción ectópica de FGF23, una hormona fosfatídica segregada por pequeños tumores mesenquimatosos.²²⁸ El sello distintivo de la OOT es la tríada de hipofosfatemia debida a pérdidas renales, concentraciones inadecuadamente bajas o normales de 1,25-dihidroxivitamina D y concentraciones elevadas o inadecuadamente normales de FGF23.^{8,207}

El FGF23 lo producen exclusivamente los osteocitos y los osteoblastos,^{6,230} y ejerce sus efectos sobre los riñones y las glándulas paratiroides, manteniendo la homeostasis normal del fosfato y regulando la síntesis y el metabolismo de la 1,25-dihidroxivitamina D.^{6,95,207} El riñón es el lugar de acción más importante del FGF23; en él regula la reabsorción tubular de fosfato y la producción de 1,25-dihidroxivitamina D.^{6,95,179,207} El FGF23 inhibe la reabsorción de fosfato dependiente de sodio y la actividad de la 1 α -hidroxilasa en el túbulo proximal, lo que da lugar a hipofosfatemia y a una producción desordenada e inadecuadamente baja de 1,25-dihidroxivitamina D. La hipofosfatemia y las concentraciones «bajas» de 1,25-dihidroxivitamina D provocan debilidad muscular y una mineralización defectuosa, respectivamente.

La OOT suele deberse a tumores de origen mesenquimatoso, denominados tumores mesenquimatosos fosfatúricos con tejido conjuntivo mixto, y, en raras ocasiones, a otro tipo de tumores, como osteosarcomas, tumores de células gigantes, tumores glómicos, carcinomas pulmonares de células pequeñas y adenocarcinomas de colon.^{8,88,89} Estos tumores tienden a ser pequeños (lo que dificulta su detección clínica), de crecimiento lento²³¹ y difíciles de localizar; aproximadamente la mitad de los tumores se encuentran en el esqueleto, y el resto, en los tejidos blandos. La histología de estos tumores pone de manifiesto células neoplásicas en forma de huso y estrella, con baja actividad nuclear y mitótica, y cuya tinción delata la presencia de FGF23.²²⁹ Aunque el FGF23 constituye el producto de secreción principal de estos tumores y la fosfatonina más común, se han descrito otras fosfatoninas, como la proteína relacionada con proteínas *frizzled* de tipo 4, el FGF7 y la fosfoglicoproteína de la matriz extracelular.

Los pacientes con OOT se suelen presentar con síntomas de debilitamiento prolongado y progresivo que pueden haber existido durante años sin haber sido diagnosticados, pero también pueden aparecer algunos pacientes que no hayan padecido estos síntomas y en los que el lento crecimiento del tumor a lo largo de los años solamente haya causado una mínima discapacidad.²³¹ Los síntomas pueden ser inespecíficos, y las quejas más frecuentes se deben a dolores óseos, fatiga,

TABLA 31.5 Anomalías clave en diversos tipos de raquitismo y osteomalacia

Variable	Carencia de vitamina D	Hipofosfatémicos resistentes a la vitamina D	Osteomalacia de origen tumoral	Osteomalacia inducida por fármacos
Defecto básico	Nutricional/ malabsorción	Defectos en el gen <i>PHEX</i> Catabolismo defectuoso de FGF23	Producción ectópica de FGF23	Lesión tubular renal Efectos directos sobre la mineralización ósea
Concentración de FGF23	No procede	Generalmente alta	Casi siempre alta	Alta/variable
Calcio sérico	Bajo/normal	Normal/alto	Normal	Variable
Fosfato sérico	Normal/bajo	Muy bajo	Bajo/muy bajo	Variable
Fosfatasa alcalina	Alta	Alta	Alta	Variable
Hormona paratiroidea	Alta	Normal/alta	Normal	Variable
25-hidroxivitamina D	Baja	Normal	Normal	Baja/normal
1,25-dihidroxivitamina D	Variable	Baja	Baja	Baja/variable
Densidad mineral ósea	Baja	Normal/alta	Frecuentemente baja	Frecuentemente baja
Estrategia terapéutica	Vitamina D + calcio	Calcitriol y fosfato Burosumab	Resección del tumor Otros tratamientos (v. texto)	Interrupción de la administración del fármaco

FGF23, factor de crecimiento fibroblástico 23; *PHEX*, homólogo de la endopeptidasa reguladora de fosfato ligada al cromosoma X.

debilidad muscular y fracturas múltiples. Muchos pacientes con OOT son diagnosticados erróneamente varias veces (atribuyéndoles enfermedades reumáticas, malignas o incluso psiquiátricas) y, en consecuencia, son tratados equivocadamente durante años hasta que se descubre el tumor causante de osteomalacia.⁸⁸

La evaluación en el laboratorio de un paciente con OOT debe comenzar con la determinación del fosfato sérico, preferiblemente en ayunas. Como la hipofosfatemia no es un hallazgo frecuente en pacientes ambulatorios, si los signos clínicos concuerdan, una concentración de fosfato inferior a 2,5 mg/dl debe despertar las sospechas. La elevación de la fosfatasa alcalina sérica refuerza estas sospechas. En la tabla 31.5 se muestran otras anomalías bioquímicas relevantes. Una vez que la hipofosfatemia ha sido detectada y confirmada, se deben llevar a cabo pruebas para estudiar con más detalle el manejo tubular de fosfato (reabsorción tubular de fosfato y TmP/FG; reabsorción tubular máxima de fosfato por unidad de FG; v. también capítulo 29), y un valor por debajo de la normalidad para cualquiera de estos dos parámetros es confirmatorio del diagnóstico de trastorno con pérdidas de fosfato.

Al igual que ocurre en los trastornos hipofosfatémicos hereditarios, en la OOT, las concentraciones séricas de calcio, 25-hidroxivitamina D y PTH son normales, pero, como en dichos trastornos hereditarios, las concentraciones de 1,25-dihidroxivitamina D son inadecuadamente «normales» o bajas (v. tabla 31.5). Es destacable el hecho de que las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina son elevadas en todos los tipos de raquitismo y osteomalacia hipofosfatémicos, aunque la remodelación ósea sea baja o inexistente; la causa de esta anomalía bioquímica no se conoce con certeza.

Las concentraciones séricas de FGF23 se encuentran elevadas en la mayoría de los pacientes con OOT, aunque no en todos, y dependen del tipo de determinación que se lleve a cabo (FGF23 intacto o fragmento C-terminal).²³² Aunque una concentración elevada de FGF23 apoya la sospecha diagnóstica, una concentración normal de FGF23 no la excluye. Los antecedentes familiares de raquitismo u osteomalacia, o la presencia de acidosis metabólica hacen improbable el diagnóstico de OOT. Además, las concentraciones séricas de FGF23 no permiten distinguir entre los diversos tipos de raquitismo y osteomalacia hipofosfatémicos. De la misma manera, hay tumores en que se puede demostrar mediante técnicas inmunohistoquímicas la expresión de FGF23, pero

que no tienen por qué provocar osteomalacia, y se denominan variantes no fosfatúricas. No se sabe si representan una entidad diferente o sencillamente la fase preclínica de la enfermedad, ya que no hay informes sobre los valores preoperatorios de concentración sérica de fosfato y FGF23 en ningún caso de los denominados tumores no fosfatúricos.²²⁹

Las manifestaciones radiológicas y las imágenes obtenidas mediante gammagrafía de OOT son parecidas a las de otros tipos de raquitismo y osteomalacia (v. más adelante), con solo algunas excepciones: al contrario que en los trastornos hipofosfatémicos hereditarios, pero al igual que en los debidos a carencias nutricionales, la DMO es baja, lo que probablemente es consecuencia de alguna combinación de pérdida ósea relacionada con la edad y una mineralización ósea anormal debida a la hipofosfatemia. Además, al contrario que en la HLX, pero al igual que en el raquitismo y la osteomalacia de origen nutricional, la entesopatía no aparece en la OOT, pero las fracturas son frecuentes. Con la excepción del elevado volumen de osteoide, que puede permanecer elevado incluso después de la «curación» clínica, los rasgos histológicos óseos son parecidos a los de otros tipos de osteomalacia.^{62,84,87}

La localización del tumor puede constituir un difícil reto, ya que la mayoría son de pequeño tamaño y se encuentran situados en localizaciones escondidas. Es precisa una detallada exploración física, seguida de pruebas de imagen si se consideran necesarias. Como muchos tumores mesenquimatosos fosfatúricos con tejido conjuntivo mixto expresan receptores de la somatostatina, una gammagrafía con octreotida puede ayudar a localizar el tumor aproximadamente en el 50% de los casos, especialmente cuando están afectadas las extremidades o el cráneo. La tomografía de emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa presenta una gran sensibilidad para la localización de estos tumores, pero puede dar lugar a resultados falsamente positivos. La tomografía de emisión de positrones con ⁶⁸galio-DOTATATE es una técnica de imagen emergente para el estudio de tumores productores de OOT, cada vez está disponible en más centros sanitarios y puede que sea la técnica de imagen de elección. Las técnicas de imagen funcionales pueden ser reforzadas con extracciones selectivas de muestras de sangre venosa para la determinación del FGF23, lo que puede confirmar la localización del tumor en casos en que las técnicas de imagen sugieren la existencia de lesiones múltiples o cuando la situación de una lesión única entraña un riesgo quirúrgico importante.^{8,89}

El tratamiento de elección para la OOT es la resección del tumor, lo que da lugar a mejoría clínica, bioquímica, radiológica e histológica. Es esencial llevar a cabo una resección quirúrgica extensa para evitar recurrencias. Las concentraciones séricas de fosfato y de FGF23, cuya semivida es de ~45 min, vuelven rápidamente a la normalidad, generalmente en las 24 h siguientes a la resección del tumor, pero la curación de la osteomalacia puede prolongarse durante varios meses. En raras ocasiones se pueden producir recurrencias con metástasis. Si los tumores no se consiguen localizar, o no es posible su resección quirúrgica, es preciso un tratamiento durante toda la vida con fosfato y calcitriol por vía oral. Para mantener la concentración sérica de fosfato en la zona baja del rango de referencia adecuado para cada edad, se recomienda la administración por vía oral de tres o cuatro dosis diarias de fosfato en las comidas y de 0,5 a 1 µg/día de calcitriol, dividido también en varias dosis. No obstante, el tratamiento prolongado con fosfato por vía oral puede conducir a HPTS y, en algunas ocasiones, a HPTS con hipercalcemia (hiperparatiroidismo terciario), que requiere intervención quirúrgica.^{192,225,233,234} En situaciones en las que el tumor no se puede localizar o extirpar, se pueden considerar otras posibles opciones de tratamiento, como la utilización de agonistas de los receptores sensibles al calcio, la ablación con radiofrecuencia del tumor o la paratiroidectomía total intencionada.^{192,235-237}

Osteomalacia inducida por fármacos

Hay diversos fármacos que se han visto implicados en la patogenia del raquitismo y de la osteomalacia, y los más importantes son los que se enumeran en la [tabla 31.6](#) junto con los mecanismos a los que se han atribuido los defectos de mineralización causados por estos fármacos. Entre ellos, los causantes con más frecuencia en la actualidad de raquitismo y osteomalacia son los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIN) tenofovir y adefovir.^{9,156} Otros fármacos que causan raquitismo y osteomalacia, aunque con menor frecuencia, son algunos anticonvulsivos, los antiácidos que contienen aluminio, los bisfosfonatos no nitrogenados y el fluoruro sódico.

El tenofovir y el adefovir, dos análogos de adenosina ITIN, son muy utilizados en la actualidad para el tratamiento de la infección por los virus de la inmunodeficiencia humana y de las hepatitis víricas. Se han descrito casos esporádicos de síndrome de Fanconi, insuficiencia renal y osteomalacia en pacientes tratados con esta clase de fármacos.^{9,156} El síndrome de Fanconi es un defecto generalizado del transporte en los túbulos renales proximales que da lugar a pérdidas de glucosa, fosfato, calcio, ácido úrico, aminoácidos, bicarbonato y otros compuestos orgánicos, y que conduce a hipofosfatemia, acidosis metabólica y glucosuria.²¹⁶ La consunción de fosfato debida a las pérdidas renales da lugar a raquitismo y osteomalacia hipofosfatémicos parecidos a los trastornos hipofosfatémicos de origen hereditario o tumoral (v. más adelante). No obstante, al contrario de lo que ocurre en otros síndromes hipofosfatémicos, las concentraciones séricas de FGF23 en la hipofosfatemia inducida por los ITIN son típicamente normales.²³⁸ En algunos estudios se ha demostrado que el tiempo que transcurre entre el inicio del tratamiento con ITIN y el desarrollo de síndrome de Fanconi oscila entre 1 y 26 meses, y la prevalencia de osteomalacia entre los pacientes tratados con estos fármacos es de alrededor del 0,5%.^{9,156} La utilización simultánea de inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir incrementa la toxicidad de los ITIN, ya que los inhibidores de la proteasa aumentan la concentración extracelular de estos fármacos.^{9,156,216} No se conoce bien el mecanismo exacto que da lugar a la nefrototoxicidad del tenofovir, pero parece que esta se debe a daños mitocondriales y a alteraciones del transportador humano de aniones orgánicos de tipo 1.²¹⁶ Las lesiones mitocondriales en el túbulo renal proximal debidas a la inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial dan lugar a una menor replicación del ADN mitocondrial y alteran el transporte molecular, la activación de la vitamina D y la acidificación de la orina.²¹⁶ Se produce una ligera disminución de la función renal que puede ser relevante en pacientes con disfunción renal previa.²¹⁶ Si se detectan precozmente, la hipofosfatemia y la disfunción renal se corrigen rápidamente tras la interrupción

TABLA 31.6 Causas de raquitismo y osteomalacia inducidas por fármacos

1. Fármacos que provocan defectos tubulares renales (síndrome de Fanconi)
 - Nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa
 - Tenofovir
 - Adefovir
 - Cidofovir
 - Inhibidor de la proteasa
 - Ritonavir
2. Fármacos que producen «carencia condicional de vitamina D»
 - Inductores del citocromo P450
 - (Aumento del catabolismo de 25-hidroxitamina D)
 - Fenitoína
 - Fenobarbital
 - Primidona
 - Carbamacepina
 - Inhibidor de la actividad enzimática
 - Valproato sódico
3. Inhibición de la 25-hidroxitamina D 1α-hidroxilasa
 - Ketoconazol
4. Inhibición de la mineralización del osteoide
 - Aluminio
 - Fluoruro
 - Hierro
 - Etidronato

de la administración del fármaco en cuestión, pero en los pacientes que han desarrollado osteomalacia es preciso el tratamiento por vía oral con fosfato y vitamina D o sus metabolitos.^{9,156}

Los anticonvulsivos, la primidona, el fenobarbital y la rifampicina, son inductores del sistema enzimático hepático de oxidasa del citocromo P450, que acelera la conversión de la vitamina D en metabolitos polares inactivos en el hígado, reduciendo la biodisponibilidad de 25-hidroxitamina D.^{239,240} La consiguiente carencia condicional de vitamina D, si es prolongada e intensa, puede conducir al desarrollo de raquitismo y osteomalacia.^{46,239,241,242} Las manifestaciones clínicas, los cambios bioquímicos y los hallazgos radiológicos e histológicos son parecidos a los de los pacientes con carencia nutricional de vitamina D, con defectos hereditarios de la 25-hidroxilasa o con RDVD1B (v. más adelante). El tratamiento con vitamina D y calcio en las mismas dosis que se recomiendan para la carencia nutricional de vitamina D suele ser eficaz (v. más adelante). Al contrario que en el caso de los ITIN, no es necesario interrumpir el tratamiento con los fármacos causantes del trastorno, pero sí que es preciso vigilar durante el resto de su vida una posible carencia de vitamina D. Aunque tanto la isoniacida como el ketoconazol inhiben la 1α-hidroxilasa renal, dando lugar a una carencia condicional de vitamina D, no se han descrito casos de raquitismo ni de osteomalacia.

Antiguamente, existía una forma de osteomalacia «resistente a la vitamina D» que afectaba exclusivamente a pacientes sometidos a hemodiálisis continua y que estaba relacionada con el uso de agua de grifo en las soluciones de diálisis y de fijadores de fosfato a base de aluminio.²⁴³⁻²⁴⁵ El aluminio se deposita preferentemente en la interfaz entre el hueso mineralizado y no mineralizado (osteoide), y altera la síntesis de la matriz y su posterior mineralización, dando lugar a una acumulación de osteoide.²⁴⁶ La osteomalacia de estas características inducida por aluminio ha desaparecido totalmente con la utilización de agua desionizada, la ósmosis inversa y la eliminación de los fijadores de fosfato a base de aluminio.^{243,244,246} Se ha descrito una forma parecida de osteomalacia debida al uso de sucralfato, otro antiácido a base de aluminio, especialmente cuando se utiliza junto con fijadores de fosfato a base de aluminio o preparados anti-diarreicos.⁴²

La osteomalacia debida al depósito de hierro es más compleja.^{247,248} Es interesante el hecho de que tanto el aluminio como el hierro se

localizan en el hueso en la interfaz entre hueso mineralizado y osteoide, y algunos pacientes tratados con infusiones de hierro desarrollan osteomalacia hipofosfatémica mediada por FGF23.^{247,248}

La osteomalacia inducida por fármacos ha sido descrita en raras ocasiones en relación con la utilización de etidronato y fluoruro sódico, generalmente en altas dosis y durante períodos prolongados, pero no se ha detectado ningún caso debido al uso de los bisfosfonatos nitrogenados de segunda generación que se encuentran autorizados en la actualidad.⁸⁷ Ni el etidronato ni el fluoruro sódico están autorizados en EE. UU. para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis (v. capítulo 30), pero sí que lo están en otros países, incluido Canadá. Además, el etidronato se administra en dosis elevadas (hasta 20 mg/kg al día) con cierto éxito para el tratamiento de trastornos óseos y minerales raros, como la displasia fibrosa, la osificación heterotópica y la miostitis osificante. Como las dosis de etidronato que se emplean para tratar estos trastornos son mucho mayores que la dosis recomendada (5 mg/kg al día) para tratar la osteoporosis y la enfermedad ósea de Paget, existe el riesgo de desarrollo de osteomalacia; el alcance exacto de esta complicación no se conoce todavía.

Las características histológicas de los defectos de la mineralización de origen yatrógeno debidos al aluminio, el hierro, el etidronato y el fluoruro sódico difieren considerablemente de las que se han explicado anteriormente para la osteomalacia debida a carencias de vitamina D y de fosfato (v. anteriormente «Definición y evolución histológica de la osteomalacia»). Al igual que en la osteomalacia por carencia de vitamina D o en la hipofosfatémica, la mineralización ósea defectuosa debida a sobrecarga de aluminio provoca una acumulación generalizada de osteoide, pero el grosor de osteoide no aumenta y, en algunas ocasiones, puede ser incluso menor. Este tipo de anomalía histológica ósea se denomina osteomalacia atípica⁸⁷ (v. fig. 31.2). La remodelación ósea es extremadamente baja, las tinciones ponen de manifiesto la presencia de aluminio en la interfaz entre el osteoide y el hueso mineralizado, lo que confirma el diagnóstico, y las lesiones óseas no responden al tratamiento con vitamina D. En la osteomalacia relacionada con la administración de etidronato y de fluoruro sódico, la acumulación de osteoide adopta un patrón parcheado, con juntas de osteoide muy gruesas distribuidas aleatoriamente a lo largo del hueso (tanto en las superficies óseas como en el hueso intersticial), un fenómeno que se denomina osteomalacia focal (v. fig. 31.2). Recientemente se ha publicado una revisión sobre la evolución de estas lesiones óseas.⁸⁷

Trastornos que se asemejan al raquitismo y a la osteomalacia

Existen otras enfermedades óseas, algunas de ellas mal caracterizadas, que se parecen al raquitismo y a la osteomalacia en uno u otro aspecto, pero todas ellas poseen características propias que permiten diferenciarlas del raquitismo y de la osteomalacia clásicos mediante técnicas radiográficas o histológicas, respectivamente. Gran parte de la confusión que se ha generado es atribuible a la utilización de los términos *raquitismo* y *osteomalacia* para referirse a trastornos de otros tipos, sin considerar los mecanismos que originan las anomalías en cada caso. Al no ajustarse estrictamente a las definiciones de *raquitismo* y *osteomalacia*, estos términos pierden relevancia clínica y pueden dar lugar a la falsa impresión de que estos trastornos tal vez respondan a la administración de vitamina D. De hecho, en el pasado, muchos de estos trastornos fueron tratados con dosis masivas de vitamina D, sin obtener grandes mejorías de la situación clínica, radiológica o histológica.

La patogenia de muchos de estos raros trastornos óseos todavía no se conoce bien. Los mecanismos que conducen al desarrollo de las anomalías radiológicas y de los defectos de mineralización son diferentes de los del raquitismo y la osteomalacia clásicos. En la mayoría de los trastornos que se enumeran en la tabla 31.6, aunque no en todos, las anomalías se deben a los efectos sobre el hueso de una cantidad excesiva de PTH o a defectos de la estructura de la matriz de colágeno óseo que impiden una mineralización normal.

En los niños con hiperparatiroidismo primario, las anomalías en las metafisis se parecen a las del raquitismo, y también es posible que el niño padezca raquitismo por carencia de vitamina D asociado un hiperparatiroidismo primario enmascarado. Las anomalías radiológicas responden a la paratiroidectomía. De la misma manera, en el HPTS grave con afectación renal terminal también se ha hecho referencia a «raquitismo» y a «osteomalacia». Cualquier trastorno que incremente la remodelación ósea inevitablemente aumenta la extensión de la superficie de osteoide (generalmente < 50% de la superficie ósea total) y, en consecuencia, el volumen de osteoide (habitualmente > 3-5% del volumen óseo total), pero el grosor del osteoide, que es el sello distintivo de la mineralización defectuosa en la osteomalacia tradicional, siempre es normal (< 12 μm). Algunos autores han utilizado el término *hiperosteoidosis* para referirse a este tipo de anomalía histológica, que aparece en trastornos asociados a un incremento de la remodelación ósea, como la osteodistrofia renal, el hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo primario y la osteítis deformante (enfermedad ósea de Paget). No obstante, la utilización de un término tan descriptivo como *hiperosteoidosis* no aporta ventaja alguna y puede aumentar la confusión en lo que respecta a nuestra comprensión de estos diversos trastornos.

En algunas enfermedades muy poco frecuentes, como la fibrogenia ósea imperfecta y la osteomalacia axial, se observan grados variables de mineralización defectuosa, pero se deben a anomalías estructurales del colágeno. Los parámetros histomorfométricos óseos en estos trastornos son sustancialmente diferentes a los de la osteomalacia clásica que hemos venido tratando hasta ahora.

Al estudiar el raquitismo y la osteomalacia, existe un trastorno óseo poco frecuente al que conviene hacer referencia. Actualmente, la hipofosfatasa es una enfermedad bastante bien caracterizada, y el tratamiento de reemplazo enzimático con asfotasa α ha sido autorizado recientemente para los casos de la enfermedad que se presentan durante la infancia. Se debe a mutaciones en el gen que codifica la fosfatasa alcalina tisular inespecífica y que «anulan la actividad» de esta enzima. Se trata de un trastorno hereditario que se transmite con carácter autosómico y para el que se han descrito hasta la fecha más de 300 defectos genéticos diferentes. Aunque los hallazgos radiológicos e histológicos se asemejan a los del raquitismo y la osteomalacia, el trastorno es fácil de diferenciar por las bajas concentraciones séricas de fosfatasa alcalina (< 40 UI/l). En el caso de niños y adolescentes, es importante utilizar rangos de referencia ajustados a la edad, y muchos laboratorios proporcionan en la actualidad un límite bajo para los rangos de referencia de la fosfatasa alcalina sérica. Como se ha señalado anteriormente, la fosfatasa alcalina sérica se encuentra elevada casi siempre en el raquitismo y la osteomalacia debidos a carencia de vitamina D y de fosfato. El arqueamiento de los huesos largos con fracturas de insuficiencia se asemeja a las características radiológicas de la osteomalacia en adultos, y los cambios en las metafisis y las epífisis se parecen a los del raquitismo en los niños (fig. 31.7A y B). La imagen radiolúcida con aspecto de lengua en las metafisis de los huesos largos, especialmente en el fémur distal, es característica de la hipofosfatasa infantil (v. fig. 31.7B). No obstante, el adelgazamiento cortical, una característica de la osteomalacia por carencia de vitamina D, no se observa en la hipofosfatasa. Además, las seudofracturas suelen aparecer en la zona cortical lateral de los huesos largos, al contrario que en la osteomalacia por carencia de vitamina D o fosfato, en que la localización es medial, pero esta característica carece de especificidad diagnóstica, porque, en algunas ocasiones, también pueden aparecer en la zona cortical medial (fig. 31.7C). Muchos pacientes adultos con una forma más leve de la enfermedad se pueden presentar aparentando osteoporosis relacionada con la edad, y la prevalencia de hipofosfatasa entre pacientes no seleccionados con osteopenia y osteoporosis no se conoce con exactitud. Se ha propuesto que la patogenia de las fracturas de fémur atípicas tras tratamientos prolongados con bisfosfonatos podría estar relacionada con una hipofosfatasa no diagnosticada, pero no hay datos convincentes en este sentido. No obstante, está claro que la «osteoporosis» de los pacientes con hipofosfatasa no debe tratarse con bisfosfonatos.



• **Figura 31.7** **A.** Características radiológicas de las extremidades inferiores de un niño con hipofosfatasa. Obsérvense las anomalías de los extremos distales (*flechas*), parecidas a las que aparecen en el raquitismo nutricional y en el hipofosfatémico ligado al cromosoma X (v. [fig. 31.4](#)). **B.** Zona radiolúcida en forma de lengua (*flecha*) en la metáfisis del fémur distal, signo radiológico característico de la hipofosfatasa. Obsérvense, además, las regiones anómalas en la metáfisis parecidas a las del raquitismo leve (v. [fig. 31.4](#)). **C.** Seudofractura (*flecha*) en la tibia. Obsérvese la similitud con las pseudofracturas propias de la osteomalacia por carencia de vitamina D (v. [fig. 31.2](#)).

El diagnóstico se ve reforzado en presencia de concentraciones séricas elevadas de vitamina B₆, fosfato de piridoxal y pirofosfato inorgánico. Las pruebas genéticas para detectar las correspondientes mutaciones no son necesarias, pero cualquier anomalía genética debe interpretarse con precaución, porque no todos los portadores manifiestan la enfermedad. El tratamiento de reemplazo con asfotasa α se encuentra disponible en la actualidad para la hipofosfatasa de aparición en la infancia. No se sabe cuántos pacientes con hipofosfatasa de aparición tardía no se detectan o son diagnosticados erróneamente de osteoporosis «común relacionada con la edad», ya que los rangos de referencia relevantes para la fosfatasa alcalina no han sido adoptados aún por muchos laboratorios clínicos. Un aspecto clínicamente importante de la hipofosfatasa no detectada del adulto es que puede dar lugar a fracturas atípicas de fémur tras tratamientos prolongados con bisfosfonatos, aunque esta cuestión aún no ha podido ser demostrada. No obstante, se debe prestar atención a las concentraciones bajas de fosfatasa alcalina (< 40 UI/l) en mujeres con osteoporosis posmenopáusica para las que se esté planteando un tratamiento de prevención de fracturas con un bisfosfonato o denosumab (v. capítulo 30).

Conclusiones

El raquitismo y la osteomalacia constituyen un grupo de trastornos debidos a diversos mecanismos patógenos, pero todos ellos responden a la administración de suplementos de vitamina D o sus metabolitos, calcio o fosfato, según proceda, a la extirpación de un tumor que produzca ectópicamente FGF23 o a la administración de anticuerpos frente a FGF23. Las anomalías clínicas, bioquímicas, radiológicas e histológicas suelen desaparecer totalmente en la mayoría de los casos, pero, en algunas formas de raquitismo y osteomalacia, es preciso un tratamiento durante el resto de la vida del paciente. En el raquitismo y en la osteomalacia nutricional, el HPTS puede persistir durante meses o años, pese a la mejoría clínica, e incrementa el riesgo de fracturas debido a la pérdida irreversible de hueso cortical que se ha producido ya antes del diagnóstico. En algunos pacientes, y especialmente en los que

padecen raquitismo y osteomalacia hipofosfatémicos, el tratamiento a largo plazo con fosfato por vía oral da lugar a HPTS hipercalcémico (o hiperparatiroidismo terciario), que requiere paratiroidectomía. En la mayoría de los pacientes, la respuesta clínica es excelente y gratificante, tanto para el paciente como para sus médicos. No obstante, hay que tener presente que el raquitismo y la osteomalacia hereditarios, así como la OOT, requieren un seguimiento del paciente durante el resto de su vida, con objeto de detectar las posibles complicaciones relacionadas con el tratamiento o la transformación maligna de los tumores causantes de la OOT.

Agradecimientos

Los autores quieren mostrar su gratitud a la Srta. Stephanie Stebens, MLIS, Sladen Library, por las búsquedas bibliográficas y la confección de las citas; a Sarah Whitehouse, editora médica, por la edición y la corrección de pruebas, y a Wendy Gill, por la preparación de todas las figuras. El capítulo está dedicado a la memoria del difunto A. Michael Parfitt, quien entre 1974 y 2015 me enseñó (S. D. R.), personalmente, todo lo que sé sobre trastornos óseos y minerales, y a la del difunto Harold Frost, del Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan, que describió por primera vez de forma detallada la histomorfometría ósea con tetraciclina en la osteomalacia. El mayor de los autores (S. D. R.) sigue trabajando en el mismo laboratorio que creó el Dr. Frost en 1954. Uno de los últimos deseos del Dr. Parfitt fue describir más detalladamente la evolución histológica de la osteomalacia y su respuesta a la vitamina D, el calcidiol y el calcitriol, pero nunca llegó a hacerlo.

Este trabajo fue financiado parcialmente por la beca AR062103 de los National Institutes of Health; fondos del Henry Ford Hospital, Fred Whitehouse Chair in Endocrinology, Diabetes, and Bone & Mineral Disorders, y la Indian Society of Bone and Mineral Research.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Epidemiología de la formación de cálculos, 1318

Patogenia de la formación de cálculos, 1319

Presentación clínica y evaluación, 1324

Tratamiento, 1329

PUNTOS CLAVE

- Numerosos factores determinan la prevalencia de cálculos renales, como el sexo, la edad y la localización geográfica del paciente.
- Los cálculos renales se forman cuando la orina se sobresatura de los componentes específicos de los elementos del cálculo.
- Numerosos trastornos hereditarios monogénicos que producen cambios en la regulación renal, ósea o intestinal del calcio, o en la detección del calcio por el receptor sensor de calcio en las

- glándulas paratiroides y en las células de los túbulos renales pueden ocasionar hipercalcemia y nefrolitiasis.
- Todos los pacientes, incluso los que tienen un cálculo único, precisan una evaluación básica para descartar una causa general de la nefrolitiasis.
- El aumento del consumo de líquidos es una medida sencilla que influye mucho en la disminución del crecimiento del cálculo y en la formación de cálculos nuevos.

La nefrolitiasis es un trastorno frecuente con una incidencia mayor de 1 caso por 1.000 pacientes por año. En el año 2000 causó dos millones de consultas médicas con un coste anual estimado de entre 2.000 y 5.500 millones de dólares solo en EE. UU.¹⁻³ La prevalencia en los países industrializados es de un 7% aproximadamente en las mujeres y de un 11% en los hombres, y parece que aumenta con el tiempo.^{4,5} La incidencia de la nefrolitiasis es máxima en la cuarta y quinta décadas de la vida y la prevalencia aumenta con la edad hasta la séptima década de la vida aproximadamente.^{5,6} La prevalencia de la nefrolitiasis en EE. UU. ha ido creciendo desde casi el 3% a finales de la década de los setenta hasta cerca del 5% en la década de los noventa, una velocidad demasiado alta como para que sea atribuible a cambios en nuestro genoma, por lo que este incremento de prevalencia ha de ser, el menos en parte, consecuencia de cambios en nuestra dieta y/o entorno.⁶

Los cálculos pueden estar formados por oxalato cálcico, fosfato cálcico, ácido úrico, fosfato amónico de magnesio (estruvita) o cistina, solos o combinados. Diversos mecanismos patógenos determinan el tipo de cálculo formado. Los cálculos sintomáticos suelen localizarse en los túbulos y en el sistema colector renal, pero también son frecuentes en los uréteres y en la vejiga.^{7,8} La tasa de recidiva de los cálculos de oxalato cálcico es de alrededor del 10-30% a los 5 años y del 50% a los 10 años y la de los cálculos de cistina, ácido úrico y estruvita es más alta.⁹⁻¹¹

Los cálculos renales ocasionan una morbilidad considerable. El dolor intenso del cólico nefrítico precisa con frecuencia ingreso hospitalario, litotricia con ondas de choque o técnicas quirúrgicas invasivas. Aunque pocas veces provoca una nefropatía terminal, la nefrolitiasis se ha asociado a nefropatía crónica en distintos grupos de pacientes.¹²⁻¹⁶ Los pacientes con cálculos renales presentan una mayor calcificación aórtica, e incluso la nefropatía crónica leve va asociada a acontecimientos

cardiovasculares adversos importantes,¹⁷⁻²⁰ especialmente en los hombres, y a un aumento de la incidencia de accidentes cerebrovasculares, especialmente en las mujeres.²¹ Los pacientes con nefrolitiasis presentan una disminución significativa de la densidad mineral ósea que conduce a fracturas.²²

El conocimiento de los mecanismos implicados en la formación de cálculos puede ayudar a orientar el tratamiento apropiado, que se sabe que disminuye sustancialmente la incidencia de nefrolitiasis y de su morbilidad asociada.

Epidemiología de la formación de cálculos

Numerosos factores determinan la prevalencia de cálculos, como edad, sexo, raza, obesidad y distribución geográfica. Los hombres tienen mayor probabilidad de presentar nefrolitiasis que las mujeres.^{5,6,23} En EE. UU., los afroamericanos, los latinoamericanos y los asiáticos tienen una probabilidad mucho más baja de tener cálculos que los blancos.⁵ La obesidad presenta correlación con el riesgo de formación de cálculos renales.²⁴⁻²⁶ Las personas que pesan más de 100 kg o que presentan un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 tienen más probabilidades de formación de cálculos renales que los que pesan menos de 68 kg o presentan un IMC comprendido entre 21 y 22,9.²⁷ La geografía puede influir también en la formación de cálculos en EE. UU., con una prevalencia decreciente de sur a norte y, en cierto grado, de este a oeste.²³ La mayor exposición a la luz solar en la región sureste puede ser responsable de las tasas altas. La exposición al sol puede concentrar la orina al aumentar las pérdidas insensibles de líquido por el sudor.^{28,29} Aunque una exposición solar más intensa debería aumentar la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), no hay indicios de un incremento consiguiente de la concentración de 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D₃] ni de que empeore la hipercalcemia.

Además de la geografía, la predisposición genética puede influir en el tipo de cálculo formado.^{28,30} Por ejemplo, los cálculos de ácido úrico están presentes hasta en el 75% de todos los casos en países mediterráneos y de Oriente Próximo, pero son menos del 10% de los casos en EE. UU. Por el contrario, más del 70% de los cálculos formados en EE. UU. contienen calcio.³¹ Son menos frecuentes los cálculos de fosfato amónico magnésico (estruvita o infección), que suponen alrededor del 10-25% de los cálculos formados, y los cálculos de cistina, que están causados por un trastorno autosómico recesivo y suponen solo alrededor del 2% de todos los cálculos formados^{6,30,32} (fig. 32.1).

Los alimentos y los medicamentos pueden influir también mucho en la formación de cálculos. En un ejemplo extremo, una epidemia de nefrolitiasis en lactantes chinos se atribuyó al consumo de melanina en la leche artificial y en la leche en polvo. La melanina, añadida de manera intencionada para aumentar el contenido proteico aparente de los concentrados, provocó la formación de partículas grandes en el riñón y causó muchos casos de nefrolitiasis y de insuficiencia renal por uropatía obstructiva.³³⁻³⁵ Otros factores alimentarios diversos pueden tener una influencia considerable en la formación y en la prevención de los cálculos renales (v. más adelante).

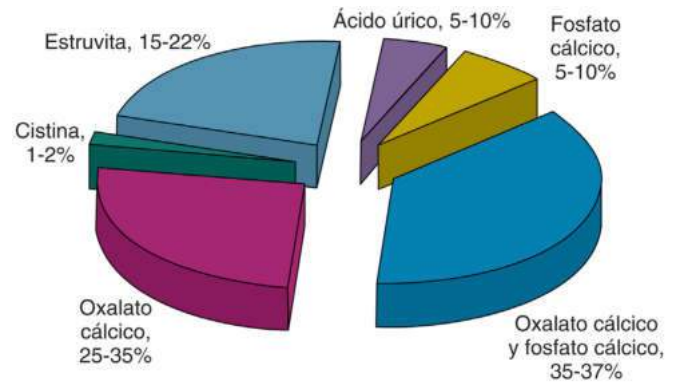
Patogenia de la formación de cálculos

Fisiología

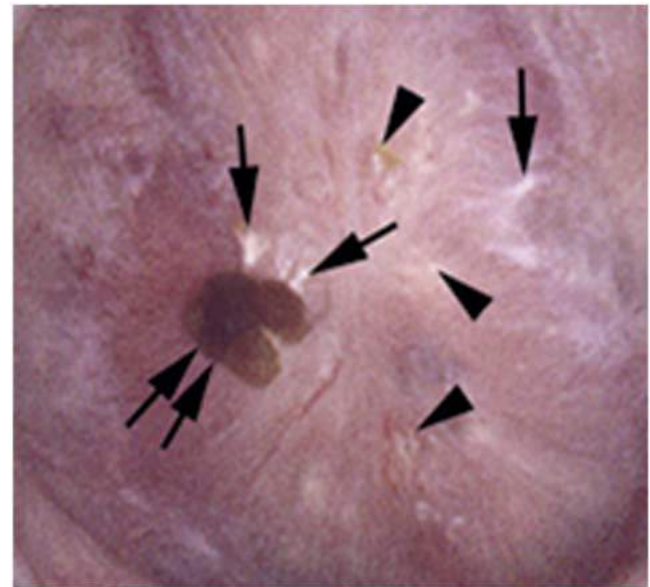
Los cálculos renales se forman cuando la orina se sobresatura de los componentes específicos del cálculo.^{7,8} La saturación depende de las actividades químicas de los iones libres como concentración iónica urinaria, pH y combinación del constituyente con otras sustancias. Por ejemplo, el aumento de la concentración urinaria de calcio o el descenso del volumen de orina incrementan la actividad de ion libre de los iones calcio en la orina. El pH urinario puede modificar también la actividad química del ion libre. Un pH urinario bajo aumenta la actividad del ion libre de los iones de ácido úrico, pero disminuye la actividad de los iones calcio y fosfato. El citrato se combina con iones calcio para formar complejos solubles y disminuye la actividad del ion libre del citrato y el del calcio no unidos. Cuando aumentan las actividades químicas del ion libre, la orina se sobresatura (también se denomina *supersaturada*). En esta circunstancia, se pueden formar cálculos nuevos o pueden aumentar de tamaño los ya presentes. En caso de descenso de la actividad del ion libre, la orina se infrasatura, los cálculos no aumentan de tamaño e incluso pueden disolverse. El producto de solubilidad en equilibrio es la actividad química del ion libre de los componentes del cálculo en una solución a la que el cálculo no aumenta de tamaño ni se disuelve.

Los cálculos se forman mediante procesos de nucleación homogénea o heterogénea. En la nucleación homogénea, la sobresaturación progresiva acaba finalmente con la formación de conglomerados pequeños por la agregación de moléculas idénticas. Estos conglomerados aumentan de tamaño para formar una fase sólida permanente, o cristales. La nucleación heterogénea se refiere a la formación de cristales sobre la superficie de un tipo de cristal diferente o sobre otras sustancias distintas, como las células. *In vivo*, este tipo de nucleación es más frecuente que la nucleación homogénea porque los cristales se forman con un nivel más bajo de sobresaturación en presencia de una fase sólida.

Después, los cristales pequeños pueden agregarse en cálculos más grandes con repercusión clínica. Los cristales se anclan por lo general al epitelio tubular renal; esto permite más tiempo para aumentar de tamaño. Este anclaje de los cristales se produce en las papilas renales, sobre zonas de fosfato cálcico intersticial presente en forma de apatita denominada *placas de Randall*³⁶⁻⁴⁰ (fig. 32.2). Los cristales de apatita pueden originarse en la membrana basal de las células tubulares en el asa estrecha de Henle y se extienden al intersticio sin dañar las propias células ni ocupar la luz de los túbulos. Una combinación de cristal de



• **Figura 32.1** Frecuencia de los distintos tipos de cálculos renales.



• **Figura 32.2** Cálculo adherido (flechas dobles) estabilizado en una región de placa blanca (flechas simples) y entremezclado con zonas pequeñas de placas blancas (flecha simple) y amarillas (puntas de flecha). (Tomado de Evan AP, Lingeman JE, Worcester EM, et al. Renal histopathology and crystal deposits in patients with small bowel resection and calcium oxalate stone disease. *Kidney Int.* 2010;78:310-317.)

apatita y de material orgánico se extiende desde la membrana basal tubular del asa de Henle hasta la superficie uroepitelial papilar, donde los cristales de oxalato cálcico u otros cristales pueden adherirse y formar cálculos. Si el cálculo rompe este anclaje en la superficie urotelial, se transporta en la orina a través del uréter y al interior de la vejiga. Si el cálculo es pequeño (generalmente < 5 mm de diámetro) puede pasar con molestias mínimas; sin embargo, si ha crecido mucho, este desplazamiento puede ser muy doloroso, y si el cálculo tiene suficiente tamaño puede obstruir el uréter por completo, anulando la función de ese riñón.

Un factor importante en la aparición de cálculos renales puede ser la ausencia de una concentración o de una actividad adecuada de los inhibidores de la cristalización en la orina.⁸ La uropontina, el pirofosfato, el citrato y la nefrocalcina son sustancias endógenas que inhiben la cristalización del calcio. Las diferencias en la cantidad o en la actividad de estos inhibidores son responsables de la variabilidad en la formación de cálculos entre personas con grados parecidos de sobresaturación urinaria.³²

Clínicamente, la mayoría de los médicos evalúan el potencial litógeno de la orina de los pacientes con cálculos midiendo la tasa de excreción de los elementos formadores de cálculos principales en masa

por unidad de tiempo (p. ej., miligramos o milimoles en 24 h). Sin embargo, está claro que el grado de sobresaturación determina mejor el potencial litógeno de la orina. En la actualidad hay programas informáticos que calculan la saturación a partir de las concentraciones de distintos elementos en la orina y del pH urinario (p. ej., Quest Diagnostics, Mayo Clinic y Litholink son laboratorios que miden la excreción de iones en la orina y calculan la sobresaturación) y determinan con más precisión el riesgo de formación de cálculos. Cualquier estimación de la saturación media infravalora la sobresaturación máxima, que puede favorecer la formación de cálculos, debido a las variaciones horarias en la excreción de agua y solutos a lo largo del día.

Alimentación

Los factores alimentarios influyen mucho en la concentración de los iones excretados. La recomendación simple a los pacientes de aumentar el consumo de líquido puede tener una repercusión notable para prevenir la formación y el aumento de tamaño de los cálculos.⁴¹⁻⁴⁴ La excreción renal de calcio incrementa al aumentar la excreción de sodio,⁴⁵⁻⁴⁷ y los pacientes hipercalcémicos suelen tener una respuesta calciúrica más pronunciada a la carga de sodio que los controles sanos.⁴⁸ La restricción alimentaria de sodio con el descenso consiguiente de la excreción urinaria de sodio disminuye la excreción de calcio y baja la sobresaturación respecto a los cálculos renales que contienen calcio. Se aconseja a los pacientes que limiten su consumo diario de sodio a un máximo de 3.000 mg (~130 mEq) para reducir la hipercalcemia.^{6,7,49}

Una reducción moderada de las proteínas animales (~1 mg/kg/día) es beneficiosa en los pacientes con nefrolitiasis. Las proteínas animales contribuyen a la formación de cálculos por varios mecanismos.^{49,50} Al metabolizar las proteínas animales se produce una acidosis metabólica leve. Para amortiguar el exceso de hidrogeniones, se resorbe calcio del hueso, y esto aumenta la carga de calcio filtrada.⁵¹ La acidosis metabólica disminuye directamente también la reabsorción tubular renal de calcio y esto aumenta todavía más la hipercalcemia.⁵¹ Además, el metabolismo de los aminoácidos presentes en las proteínas genera iones sulfato, que se combinan con iones calcio para formar complejos insolubles.^{51,52} El citrato, una base, actúa como inhibidor urinario de la formación de cálculos. El citrato forma complejos solubles con el calcio y baja la sobresaturación de oxalato cálcico y fosfato cálcico. Durante la acidosis metabólica, se reabsorbe citrato en la región proximal, disminuyendo la cantidad excretada en la orina.^{52,53} La hipopotasemia puede disminuir también la excreción de citrato. Una reducción del citrato urinario causada por proteínas animales puede favorecer la formación de cálculos de oxalato cálcico y de ácido úrico.^{48,54} De hecho, parece que la dieta Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) reduce el riesgo de formación de cálculos renales.⁵⁵⁻⁵⁷

La fructosa se ha convertido en un edulcorante muy utilizado en los alimentos procesados estadounidenses. En estudios a gran escala con cuestionarios sobre alimentos, este hidrato de carbono se ha asociado a un riesgo significativo de presentar nefrolitiasis. Aunque se desconoce el mecanismo, la fructosa es el único hidrato de carbono que puede aumentar la producción de ácido úrico, y el metabolismo de la fructosa puede aumentar la formación de cálculos.⁵⁸

Varios estudios han demostrado los beneficios de una alimentación con un contenido de calcio apropiado para la edad y el sexo en pacientes con cálculos renales.^{42,49,50,59} El calcio ingerido se une al oxalato intestinal, lo que reduce su absorción y por tanto la consiguiente excreción renal.⁴² En un estudio prospectivo a largo plazo, Borghi et al.⁴⁹ asignaron al azar pacientes formadores de cálculos a una alimentación pobre en calcio o a una alimentación con una cantidad normal de calcio pero pobre en sodio y en proteínas animales. Los dos grupos limitaron el consumo de oxalato y bebieron de 2 a 3 l de agua diarios. El grupo de hombres con una alimentación normal en calcio, baja en sodio y baja en proteínas animales tuvo una recidiva significativamente menor de

nefrolitiasis y una reducción mayor de la excreción de oxalato y de la sobresaturación de oxalato cálcico que los del grupo de la alimentación pobre en calcio.⁴⁹

Por tanto, los pacientes deben realizar un consumo de calcio apropiado para el sexo y para la edad.⁵⁰ La restricción alimentaria de calcio no es aconsejable, porque no solo aumenta el riesgo de formación de cálculos, sino que también conlleva un riesgo considerable de desmineralización ósea y de aparición de osteoporosis.^{22,60,61} Recuerde que el consumo *alimentario* de calcio se ha asociado a una incidencia más baja de cálculos renales pero el consumo de calcio en forma de *suplementos* puede empeorar la formación de cálculos en mujeres mayores. El consumo de calcio en los alimentos recomendado a hombres y mujeres es 1.000 mg de calcio elemental entre los 19 y los 50 años, y 1.200 mg a partir de entonces.⁶² Los adolescentes deben consumir 1.300 mg de calcio diarios. Debe evitarse el exceso de calcio, porque se ha demostrado que el aporte complementario de calcio y vitamina D aumenta de manera significativa el riesgo de cálculos renales en mujeres posmenopáusicas.⁶³

Patogenia de la hipercalcemia idiopática

La hipercalcemia idiopática (HI) se define como una excreción urinaria de calcio excesiva en presencia de normocalcemia y en ausencia de causas secundarias de hipercalcemia. La HI es la causa más frecuente de cálculos renales con calcio. Es un trastorno familiar; al principio se pensó que la herencia era autosómica dominante pero posiblemente sea poligénica.⁶⁴⁻⁶⁷

Se desconoce el mecanismo de la hipercalcemia en la HI. Se ha propuesto que la HI engloba tres trastornos distintos: absorción intestinal de calcio excesiva, disminución de la reabsorción tubular renal de calcio y aumento de la desmineralización ósea. En una cepa genética de ratas formadoras de cálculos hipercalcémicos, la hipercalcemia puede estar causada por un número excesivo de receptores de vitamina D intestinales que ocasionan un trastorno generalizado del transporte de calcio a todos los órganos de transporte de calcio, como el riñón, el intestino y el hueso.^{67,68} En el ser humano, observaciones recientes indican que la HI puede ser un trastorno general de la homeostasis del calcio con alteración de la regulación del transporte de calcio. El conocimiento de la homeostasis del calcio ayuda a esclarecer los mecanismos probables implicados en la HI.

Homeostasis del calcio

La homeostasis urinaria de calcio está regulada en el tubo digestivo, los riñones y el hueso por las hormonas paratiroidea (PTH) y la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (v. también explicaciones adicionales sobre la homeostasis del calcio en el capítulo 29). Alrededor del 99% del calcio en el cuerpo está en el mineral óseo. La resorción y la formación ósea diaria, que en adultos sanos, sin embarazo ni osteoporosis, debe ser igual, permiten intercambiar menos del 1% del calcio óseo con el del líquido extracelular.

Tanto la PTH como la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a concentraciones altas estimulan la liberación de calcio del mineral óseo mediante resorción ósea por osteoclastos. La entrada neta de calcio en el líquido extracelular se consigue mediante absorción desde el tubo digestivo, que se produce mediante mecanismos dependientes e independientes de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Aunque la PTH no tiene efecto directo en la absorción intestinal de calcio, una concentración alta de PTH estimula la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que a su vez aumenta la absorción. El aumento de la concentración sérica de calcio y de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibe las glándulas paratiroideas, y disminuye la secreción de PTH.

Alrededor del 60% del calcio en el líquido extracelular no está unido a proteínas y se filtra libremente por los glomérulos renales. Alrededor del 80-85% de esta cantidad se reabsorbe pasivamente en el túbulo proximal. La mayor parte del calcio restante se reabsorbe en la rama ascendente del asa de Henle y en los túbulos corticales distales mediante estimulación de la PTH. En última instancia, estos

mecanismos reabsortivos producen una excreción urinaria de calcio inferior al 2% de la carga filtrada diaria de calcio.⁶⁹ En adultos sanos sin osteoporosis, la excreción urinaria de calcio (y el calcio eliminado en el sudor) se iguala con la absorción intestinal neta de calcio, excepto durante el embarazo y la lactancia.

Mecanismos posibles de hiper calciuria idiopática

La alteración de la regulación del transporte intestinal, renal u óseo de calcio puede causar hiper calciuria. Por ejemplo, la absorción excesiva de calcio por el tubo digestivo provoca un aumento transitorio del calcio sérico. Este aumento del calcio sérico inhibe la secreción de PTH que, junto con el incremento de la carga filtrada de calcio que llega a los riñones, provoca hiper calciuria. El exceso de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tiene un efecto parecido de aumentar la absorción intestinal de calcio, pero también produce entrada de calcio en el líquido extracelular por aumento de la resorción ósea. La consecuencia es hiper calciuria incluso con una alimentación pobre en calcio o ayuno nocturno. El exceso de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibe también la secreción de PTH, lo que disminuye todavía más la reabsorción tubular renal de calcio.

Si un defecto primario de la reabsorción de calcio causa hiper calciuria, se produce un descenso de la concentración sérica de calcio que estimula la síntesis de PTH y de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. El aumento de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ incrementa la absorción intestinal de calcio y la resorción ósea. La pérdida renal de calcio persiste incluso con una alimentación pobre en calcio o ayuno nocturno.

La hiper calciuria puede estar causada también por un defecto de la reabsorción renal de fosfato. La hipofosfatemia resultante aumenta la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, que estimula la absorción intestinal de fósforo y de calcio. El aumento de la concentración sérica de calcio y de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibe la síntesis y la liberación de PTH. El aumento de la carga filtrada de calcio en presencia de inhibición de la PTH causa hiper calciuria. El incremento de la resorción ósea por una $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ excesiva aumenta la concentración sérica de calcio, que a su vez disminuye todavía más la producción de PTH. El aumento de la carga filtrada de calcio en estas circunstancias produce hiper calciuria.

Por tanto, hay varios mecanismos posibles de la hiper calciuria. ¿Algún dato humano o animal destaca un mecanismo sobre los demás? Desde una perspectiva clínica, ¿merece la pena distinguir entre los distintos mecanismos posibles en cada paciente con sospecha de HI?

Datos en el ser humano

Lemann⁷⁰ recopiló los resultados de numerosos estudios de balance de calcio en pacientes con HI y en controles normocalciúricos, y normalizó los resultados del consumo de calcio. Halló que la absorción intestinal de calcio era significativamente más alta en los pacientes con HI.

Bushinsky et al.⁸ y Coe et al.⁷¹ recopilaron también datos de estudios de balance metabólico publicados y compararon la absorción intestinal neta de calcio con la excreción urinaria de calcio en adultos hiper calciúricos y normocalciúricos. También hallaron un aumento de la absorción intestinal de calcio en los pacientes con HI pero observaron que la excreción urinaria de calcio era todavía más alta, lo que provocaba un balance neto negativo de calcio en estos pacientes. Aunque estos datos confirman que el aumento de la absorción intestinal de calcio interviene probablemente en la patogenia de la HI, los investigadores no consiguieron aclarar si este es el defecto principal o si es secundario a otra alteración, como una alteración de la regulación primaria de la reabsorción tubular renal de calcio. Otros expertos señalaron que el aumento de la absorción intestinal de calcio combinado con un descenso de la reabsorción renal de calcio indica un defecto más generalizado en la homeostasis del calcio. No obstante, el hallazgo de un aumento de la absorción de calcio hace que el incremento de la resorción ósea de calcio sea un mecanismo primario improbable de la HI, porque el aumento de la resorción ósea disminuiría la absorción intestinal de calcio mediada por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

En la mayoría de los estudios publicados, los pacientes con HI tienen una concentración sérica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ más alta que los pacientes control normocalcémicos.⁷²⁻⁷⁴ Kaplan et al.⁷⁴ determinaron que la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es más alta que los valores de referencia en alrededor de un tercio de los pacientes con HI y que la absorción intestinal de calcio era inapropiadamente alta respecto a la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Estos estudios apoyan la absorción intestinal de calcio mediada por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o un defecto primario en la reabsorción tubular de calcio como mecanismo principal de la hiper calciuria en la HI.

La concentración de PTH en pacientes con HI es normal o ligeramente más baja que en los controles.^{54,60} Este hallazgo va en contra de una disminución de la reabsorción tubular renal de calcio como defecto principal en la HI, porque con este mecanismo la hiper calciuria causaría una concentración sérica de calcio baja y una estimulación de la secreción de PTH. Este hallazgo tampoco apoya la hipótesis de que un aumento de la concentración de PTH sea el estímulo para el incremento de la concentración sérica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ observado en muchos estudios. Sin embargo, es coherente con los otros mecanismos posibles de la HI.

La masa ósea en pacientes con HI se ha evaluado con varias modalidades de imagen, como la densitometría radiográfica, la tomografía computarizada (TC) cuantitativa, la absorciometría por rayos X de energía doble y la absorciometría monofotónica, entre otras. Los estudios en pacientes con HI han mostrado por lo general un descenso de la densidad mineral ósea en comparación con los valores en controles.^{22,54,60,75} Los estudios no lograron descubrir un mecanismo uniforme del descenso leve de la densidad mineral ósea. La alteración de la regulación de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sería coherente con este hallazgo porque los efectos de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en la resorción ósea estarían atenuados por el aumento de la absorción intestinal de calcio estimulada por la hormona.

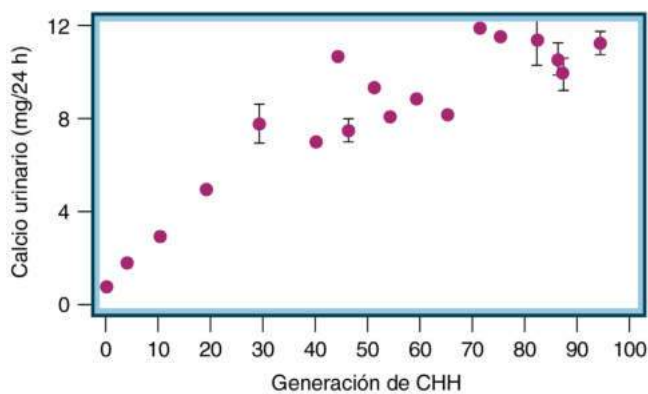
En el pasado se consideraba importante determinar si un paciente con HI tenía tendencia a una absorción intestinal de calcio excesiva (hiper calciuria absorptiva) o una excreción renal excesiva (pérdida renal).^{76,77} Los pacientes con una excreción renal de calcio excesiva se trataban con diuréticos tiazídicos y los pacientes con predominio del defecto de absorción, se trataban con una alimentación pobre en calcio. Coe et al.⁶⁰ subrayaron la validez de esta medida en un estudio en el que 24 pacientes con HI y 9 controles recibieron una alimentación pobre en calcio (2 mg/kg/día) durante más de 1 semana. Los análisis de sangre y orina mostraron una concentración sérica de calcio normal, un descenso ligero de la concentración de PTH en los pacientes con HI y ausencia de diferencia en la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. El hallazgo sorprendente fue que, mientras todos los pacientes control normocalciúricos excretaron menos calcio del que consumieron con la alimentación pobre en calcio, 16 de los 24 pacientes con HI tenían una excreción urinaria de calcio superior al consumo de calcio. Por tanto, la mayoría de los pacientes con HI que reciben una alimentación pobre en calcio tenían un balance neto de calcio negativo. No hubo una demarcación nítida entre los pacientes que excretaron una cantidad excesiva de calcio y los que no, sino que la excreción urinaria de calcio presentaba una evolución uniforme continua entre los pacientes con y sin HI en los que no había una influencia aparente de las hormonas calcémicas. Desde la perspectiva terapéutica, estos hallazgos han dejado tanto la necesidad de distinguir clínicamente los mecanismos de la HI en el ser humano como también la prescripción de una alimentación pobre en calcio en estos pacientes. Esta modificación de la alimentación es importante porque una dieta pobre en calcio puede causar un descenso peligroso de la densidad mineral ósea, sobre todo en las mujeres.^{22,61,75,78} Como se ha explicado antes (v. «Patogenia de la formación de cálculos»), una dieta pobre en calcio puede aumentar también la formación de cálculos recurrente.^{42,49,59} Por tanto, la dieta pobre en calcio para prevenir la formación recurrente de cálculos en pacientes con HI no tiene efectos beneficiosos y sí varios riesgos bien confirmados.

Ratas formadoras de cálculos con hipercalcemia hereditaria

Para explicar de manera más completa los mecanismos de la HI en el ser humano, hemos creado un modelo animal de este trastorno.^{67,79-85} Mediante más de 100 generaciones endogámicas sucesivas de la progenie más hipercalcémica de ratas Sprague-Dawley hipercalcémicas, hemos conseguido una cepa de ratas que excretan más de 10 veces calcio urinario que las ratas control Sprague-Dawney (fig. 32.3).

Comparadas con las ratas control Sprague-Dawney, las ratas con hipercalcemia hereditaria absorben bastante más calcio con una concentración alimentaria más baja de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.^{86,87} Al alimentar a estas ratas hipercalcémicas con una dieta muy pobre en calcio, la excreción urinaria de calcio permaneció alta comparada con la de las ratas control tratadas del mismo modo, lo que indica un defecto en la reabsorción renal de calcio, un aumento de la resorción ósea, o ambos,⁸⁸ de nuevo algo parecido a las observaciones en el ser humano.^{60,89} El hueso de estas ratas hipercalcémicas liberaba más calcio que el hueso de las ratas control al exponerlo a una cantidad creciente de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$,⁹⁰ y su densidad mineral ósea era más baja que la de las ratas control.⁹¹ La administración de un bisfosfonato a las ratas con hipercalcemia hereditaria genéticas alimentadas con una dieta pobre en calcio bajó significativamente la excreción urinaria de calcio.⁹² Además, durante los estudios de aclaramiento se observó un defecto primario en la reabsorción renal de calcio.⁹³ Hemos observado que aparte del intestino, tanto el hueso como el riñón de las ratas hipercalcémicas tienen un número más alto de receptores de vitamina D y de receptores de calcio.^{90,94,95}

Hay estudios en los que se ha planteado la hipótesis de que un incremento del número de receptores de vitamina D y/o de calcio podría ser el mecanismo subyacente a la hipercalcemia de las ratas.⁹⁶ Como las ratas con hipercalcemia presentan concentraciones séricas normales de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, el exceso de receptores de vitamina D lleva a pensar que estos receptores deben presentar una baja saturación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Estudiamos la hipótesis de que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induciría un incremento adicional del calcio urinario en las ratas con hipercalcemia.⁸² Tras la inyección de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, la concentración urinaria de calcio se incrementó tanto en las ratas con hipercalcemia como en los controles; sin embargo, el incremento del calcio urinario tras la administración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en las ratas con hipercalcemia fue mayor que el que se observó en el grupo control, lo que indica que el mayor número de receptores de vitamina D en las ratas con hipercalcemia da lugar a una respuesta biológica más potente. Este incremento del calcio urinario ha de proceder del intestino y/o del hueso. Para determinar si el exceso de calcio urinario procedía principalmente de la dieta o se debía a un incremento de la resorción ósea, nos preguntamos



Todos los datos proceden de estudios publicados.

• **Figura 32.3** Hipercalcemia en generaciones siguientes de ratas formadoras de cálculos con hipercalcemia hereditaria (CHH). Todos los datos son de estudios publicados.

si la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ incrementaría el calcio urinario en ratas formadoras de cálculos con hipercalcemia hereditaria (CHH) alimentadas con una dieta pobre en calcio.⁸³ Al someter a las ratas a esta dieta pobre en calcio con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, el calcio urinario de los controles se incrementó; sin embargo, el calcio urinario volvió a incrementarse significativamente más en las ratas con hipercalcemia. En las ratas con hipercalcemia alimentadas con la dieta pobre en calcio con y sin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, el calcio urinario excedió con mucho la ingesta diaria de calcio, de donde se dedujo que se estaba produciendo pérdida de mineral óseo. Para determinar qué papel desempeña la resorción ósea en el incremento de calcio urinario en estas ratas con hipercalcemia, examinamos la hipótesis de que una dieta pobre en calcio, junto con la inhibición de la resorción ósea mediante la administración del bisfosfonato alendronato, eliminaría el incremento de la hipercalcemia inducida por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en ratas CHH.⁸¹ El alendronato eliminó el incremento de calcio urinario inducido por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en las ratas control. Sin embargo, en las ratas con hipercalcemia, el alendronato redujo, pero no eliminó, la hipercalcemia inducida por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, lo que indica que la dosis máxima de alendronato no basta para evitar completamente la resorción ósea inducida por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en ratas CHH. Estos resultados confirman el papel que desempeña la resorción ósea en la hipercalcemia de las ratas CHH. Para estudiar los efectos del incremento del número de receptores de vitamina D en la respuesta ósea a la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, alimentamos a ratas con hipercalcemia y a sus correspondientes controles con abundante calcio y les inyectamos diariamente $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o excipiente solo.⁸⁰ Cuando se administró $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, se produjo un defecto de la mineralización y una pérdida de densidad mineral ósea en las ratas con hipercalcemia mayor que la que se observó en los controles que contribuyó al incremento de la hipercalcemia, lo que indica que sus huesos deberían ser más proclives a las fracturas. La potenciación del efecto de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en las ratas con hipercalcemia indica que los receptores de vitamina D que aparecen en exceso en estos animales son biológicamente activos, y sustenta nuestra hipótesis de que el exceso de receptores de vitamina D que presentan estas ratas con hipercalcemia en situación basal puede ser estimulado mediante $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ exógena.

Estos estudios indican que el incremento del número de receptores de vitamina D en las ratas con hipercalcemia puede constituir el mecanismo subyacente a su hipercalcemia, y es posible que esto también sea cierto en los seres humanos.^{68,97,98} Se ha demostrado que los monocitos circulantes de personas con HI presentan un número de receptores de vitamina D superior a lo normal.⁹⁹

Por tanto, las ratas hipercalcémicas pueden tener una anomalía general de la homeostasis del calcio. Absorben más calcio intestinal, resorben más hueso y no reabsorben bien el calcio filtrado. Debido a que cada una de las ratas hipercalcémicas forma cálculos renales, las hemos denominado ratas de CHH.^{68,97}

Genética de la hipercalcemia idiopática en el ser humano

La dificultad para determinar la genética de la HI se debe, en parte, a los numerosos factores adicionales que influyen en la formación de cálculos, como la alimentación, el medio y el sexo. Se cree que la herencia no es recesiva ni está ligada al cromosoma X porque la mitad de los pacientes con HI tienen un antecedente familiar de cálculos y los muchos que hay de sexo masculino tienen padres o hijos con este trastorno.¹⁰⁰ Numerosos trastornos hereditarios monogénicos (v. más adelante) pueden producir hipercalcemia porque están causados por una variedad de mutaciones que provocan cambios en la regulación renal, ósea e intestinal de calcio y en el receptor detector de calcio en los riñones y en las glándulas paratiroides. Ante los indicios de que la HI es un carácter complejo con varias vías para desarrollar el fenotipo de hipercalcemia, es más probable que sea un trastorno poligénico, con heterogeneidad de los locus y probablemente modificadores poligénicos.^{65,101} Lieske et al.⁶⁶ observaron que entre el 20 y el 36% de la variabilidad interindividual en la excreción de iones de los que depende

la formación de cálculos es atribuible a factores genéticos. Aunque es posible que los esfuerzos para diagnosticar la etiología exacta de la HI en un paciente concreto no sean fundamentales desde una perspectiva terapéutica, para los investigadores que intentan esclarecer la genética de la HI es esencial determinar la causa de la HI en una familia concreta.^{8,65,66,85,102} Estudios de asociación del genoma completo han puesto de manifiesto que genes asociados con los transportadores de fosfato NPT2a y NPT2c, la claudina 14, la acuaporina I y otros se asocian a nefrolitiasis cálcica.⁶⁵

Otras causas genéticas de cálculos y nefrocalcinosis

Numerosos trastornos monogénicos causan una hipercalcemia que provoca nefrolitiasis o nefrocalcinosis.^{8,65,66,85,102} Los trastornos que producen hipercalcemia mediante un aumento de la resorción ósea son osteogénesis imperfecta de tipo 1, síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 con hiperparatiroidismo, síndrome de McCune-Albright e hipofosfatemia del lactante. Los trastornos que provocan hipercalcemia por una absorción intestinal excesiva de calcio son hipofosfatemia, síndrome de Down y deficiencia congénita de lactato. Otros son hipocalcemia autosómica dominante (causada por una mutación activadora del receptor detector de calcio), síndrome oculocerebrorenal de Lowe y enfermedad de Wilson. A continuación, describimos con más detalle varios trastornos que causan hipercalcemia mediante sus efectos en los genes expresados en el riñón.

Nefrolitiasis hipercalcémica ligada al cromosoma X (enfermedad de Dent y otras)

Varias familias dispersas por el mundo tienen disfunción de los túbulos renales proximales ligada al cromosoma X, que se manifiesta con una combinación variable de trastornos como hipercalcemia, proteinuria de peso molecular bajo, nefrocalcinosis o cálculos, raquitismo hipofosfatémico e insuficiencia renal.¹⁰³⁻¹⁰⁷ Algunas personas afectadas tienen defectos en la reabsorción tubular proximal de aminoácidos, glucosa o fosfato. En la mayoría de los pacientes la PTH suele estar bastante baja y la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, alta. Las anomalías desaparecen por completo en los pacientes con trasplante renal, un hallazgo más indicativo de un trastorno tubular renal que de un proceso general. En todas las familias, el tipo de herencia es coherente con un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, por lo que los hombres resultan más afectados que las mujeres. Estas últimas tienen con frecuencia una afectación mínima, pero transmiten el trastorno a la mitad de su descendencia masculina. A lo largo del tiempo, los diversos trastornos (nefrolitiasis recesiva ligada al cromosoma X en EE. UU., enfermedad de Dent en el Reino Unido, raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado al cromosoma X en Italia, y proteinuria de bajo peso molecular asociada a hipercalcemia y nefrocalcinosis en Japón) se han relacionado con mutaciones que afectan a los genes que codifican el intercambiador Cl^-/H^+ *CLCN5*, en la mayoría de los pacientes, y/o la polifosfato de inositol 5-fosfatasa (*OCRL1*), ambos situados en el cromosoma X.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Todavía no se sabe cómo este conjunto diverso de trastornos de los túbulos proximales originan los defectos en estos genes.

Síndrome de Bartter

Este síndrome está causado por cinco mutaciones genéticas como mínimo, autosómicas recesivas predominantemente, que producen pérdida de cloruro sódico en la rama ascendente del asa de Henle.^{37,38,64,83,105} El síndrome de Bartter es una enfermedad que se transmite con carácter autosómico debida a mutaciones de *NKCC2* sensible a la bumetanida (el cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$), el *ROMK* (el canal de potasio de la médula renal externa), el *CaSR* (el receptor sensor del calcio) y el *CLC-Kb* (el canal de cloruro controlado por voltaje) o la barttina, la subunidad β de *CLC-Kb*. Estos genes, expresados en la rama ascendente del asa de Henle, causan un defecto en el transporte de sodio que disminuye la diferencia de potencial transtubular y produce un

descenso de la reabsorción paracelular de calcio en la rama ascendente del asa de Henle. La reducción consiguiente del volumen intravascular ocasiona también una alcalosis metabólica mediada por aldosterona. Por tanto, el síndrome de Bartter es parecido a la administración de dosis altas de furosemida (que actúa en *NKCC2*) y difiere del síndrome de Gitelman en que la hipercalcemia, la nefrocalcinosis y la nefrolitiasis se ven en el síndrome de Bartter pero no en el de Gitelman. Una forma autosómica dominante del síndrome de Bartter está causada por una mutación con ganancia de función en el receptor detector de calcio en las células tubulares renales. Esta mutación disminuye la reabsorción de calcio y también produce hipocalcemia por una concentración baja de PTH. El tratamiento con vitamina D y calcio puede empeorar la nefrolitiasis en este trastorno.

Hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis

La hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis es un trastorno autosómico recesivo que produce hipomagnesemia, hipercalcemia, nefrolitiasis y acidosis tubular renal distal (ATRD). También produce poliuria y nefrocalcinosis grave, y es frecuente la insuficiencia renal progresiva al final de la infancia.^{37,108-110} Este trastorno genético altera la producción de proteínas de la unión intercelular hermética, y de claudina 16 y claudina 19, que se unen para facilitar el transporte paracelular de calcio y magnesio en la rama ascendente del asa de Henle así como la reabsorción renal de calcio. En la actualidad, no existe ningún tratamiento eficaz para la hipercalcemia ni para prevenir la progresión a insuficiencia renal.

Acidosis tubular renal distal

La ATRD está causada por la disfunción de las células intercaladas α , que altera la excreción ácida.^{37,38,111-115} Esta incapacidad para acidificar la orina de manera adecuada produce acidosis metabólica, hipocitratemia, hipopotasemia, hipercalcemia, nefrocalcinosis y cálculos. La acidosis metabólica provoca la resorción de calcio y fosfato del hueso. El incremento de la carga filtrada de calcio y fosfato, junto con el aumento del pH urinario y la hipocitratemia, crean las circunstancias favorables para la formación de cálculos de fosfato cálcico. Aunque hay causas secundarias de ATRD, como síndrome de Sjögren y tratamiento con inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., acetazolamida), también existen varias razones hereditarias de ATRD.^{116,117} Algunas son autosómicas recesivas y pueden causar también pérdida de audición; otras son autosómicas dominantes. Una forma de ATRD que altera la anhidrasa carbónica II causa osteopetrosis y calcificaciones encefálicas.¹¹⁷ Los pacientes con ATRD no pueden bajar el pH urinario por debajo de 5,5 después de la ingestión de una carga de ácido. El citrato urinario está muy bajo a pesar de una concentración sérica de bicarbonato normal o ligeramente baja.

Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia

El raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia es una forma autosómica de raquitismo hipofosfatémico que se manifiesta clínicamente por hipofosfatemia secundaria a pérdida renal de fosfato.¹¹⁸⁻¹²¹ Esta enfermedad se debe a mutaciones de un transportador de solutos, el tercer miembro de la familia 34 (*SLC34A3*), que es el gen que codifica el cotransportador de sodio-fosfato dependiente del Na^+ de tipo 2c (*NPT2c*). Estos pacientes tienen un aumento de la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ causado por la hipofosfatemia, que aumenta la absorción intestinal de calcio y causa hipercalcemia. El dolor óseo, la debilidad muscular, las deformidades en las extremidades y el raquitismo remiten con la administración oral de fosfato.

Cistinuria e hiperoxaluria primaria

La cistinuria y la hiperoxaluria primaria se exponen más en el apartado «Tratamiento».

Presentación clínica y evaluación

La presentación clínica de los cálculos renales varía desde los que son asintomáticos y se descubren en una prueba de imagen ordinaria, los que producen dolor al pasar por los uréteres y hasta los que deterioran sustancialmente la función renal e incluso provocan una nefropatía terminal.^{6,7} La gravedad de la nefrolitiasis depende de los factores patógenos que contribuyen a la tasa de formación de cálculos, así como del tipo, tamaño y localización de los cálculos.

En su forma más clásica, la nefrolitiasis se manifiesta como un cólico nefrítico. Este malestar de inicio repentino se intensifica con el tiempo y se convierte en un dolor lumbar intenso, lancinante, que desaparece solo al expulsar o extraer el cálculo. El dolor se desplaza a menudo en dirección anterior a lo largo del abdomen e inferior hacia la región inguinal, los testículos o los labios mayores conforme el cálculo pasa hacia la unión ureterovesical. Puede haber hematuria macroscópica, tenesmo vesical, frecuencia miccional, náuseas y vómitos. La nefrolitiasis puede causar también un dolor abdominal sordo mal localizado. La probabilidad de expulsar un cálculo renal sin intervención alguna depende de su tamaño, y varía entre alrededor del 70% para cálculos de 5 mm o menos, el 60% para los que miden entre 5 y 7 mm, el 48% para los de entre 7 y 9 mm, y el 25% para los de 9 mm o mayores.¹²²

En diversos estudios, incluido un extenso metaanálisis, se ha demostrado que la nefrolitiasis va asociada a un incremento del riesgo de nefropatía crónica, con independencia de otros factores de riesgo, como la diabetes y la hipertensión, que son frecuentes entre los individuos con cálculos renales; no obstante, al menos en otro estudio no se observó incremento alguno del riesgo de nefropatía crónica.¹²³⁻¹²⁷ Un estudio francés mostró que la tasa de incidencia de nefropatía terminal causada por nefrolitiasis es de 3,1 casos por millón de personas al año aproximadamente,¹²⁸ y otro canadiense demostró que aunque solo el 0,8% de los pacientes con nefropatía terminal tenía nefrolitiasis, cualquier episodio de nefrolitiasis previo estaba asociado a un incremento del riesgo de nefropatía terminal (cociente de riesgos instantáneos, 2,16).¹²⁹ Las razones más frecuentes de pérdida de un riñón en formadores de cálculos eran los cálculos coraliformes, una carga de cálculos voluminosa, infección y obstrucción ureteral.¹³⁰ No obstante, en un reciente estudio en el que se incluyó a más de 10.000 pacientes, no se encontró asociación alguna entre nefrolitiasis y nefropatía crónica.¹²³

Se cree que la aparición de nefropatía crónica por nefrolitiasis está causada por una obstrucción ureteral que daña el parénquima.¹²⁵ La mayoría de los datos proceden de modelos animales e indican que la obstrucción ureteral unilateral causa una vasoconstricción renal intensa que disminuye el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular.¹³¹ Los formadores de cálculos de brushita (CaHPO_4) tienen más riesgo de fibrosis cortical,¹³² y la formación de placas de Randall en estos pacientes estaba asociada a taponamiento del conducto, muerte de las células del túbulo colector e inflamación.¹³³ Las muestras de biopsia renal en pacientes con cálculos coraliformes presentan una inflamación extensa e infiltración de macrófagos.¹³⁴ Otras enfermedades formadoras de cálculos como la hiperoxaluria primaria, la cistinuria y la enfermedad de Dent se asocian a la formación de cristales en el parénquima renal, que supuestamente ponen en marcha la consiguiente inflamación y una nefropatía crónica.¹³³

Algunos trastornos pueden causar calcificaciones parenquimatosas renales difusas denominadas *nefrocalcinosis*.^{6,38,115,135} Las calcificaciones, habitualmente de fosfato cálcico o de oxalato cálcico, pueden formarse en la corteza o en la médula. Entre las causas más frecuentes de nefrocalcinosis relacionada con cálculos están la hiperoxaluria primaria y el riñón medular en esponja.

Evaluación metabólica de los formadores de cálculos

Aunque se acepta de manera uniforme que los pacientes con varios cálculos precisan una investigación exhaustiva de la causa de la nefrolitiasis, la necesidad de evaluación del paciente con un solo cálculo es

controvertida. Esto se debe probablemente a la dificultad para determinar la rentabilidad de las evaluaciones de los cálculos y a diferencias amplias en las tasas de recidiva de los cálculos publicadas.

Los National Institutes of Health han organizado varias conferencias de consenso para solucionar estos problemas relacionados con la prevención y el tratamiento de los cálculos renales.¹³⁶ Estos grupos de expertos determinaron que todos los pacientes, incluso los que solo tienen un cálculo, precisan como mínimo una evaluación básica para descartar un mecanismo etiológico general. Los pacientes con un aumento del número o del tamaño de los cálculos (cálculos activos metabólicamente), todos los niños, todos los formadores de cálculos distintos de oxalato y los de grupos demográficos que habitualmente no son propensos a la formación de cálculos precisan una evaluación metabólica más completa.¹³⁶

Evaluación básica

La [tabla 32.1](#) contiene los elementos de la evaluación básica.^{6,7}

Anamnesis

Además de la anamnesis médica obtenida habitualmente en los pacientes nuevos, la evaluación del formador de cálculos comprende una anamnesis de los cálculos y un análisis metódico de la alimentación, consumo de líquidos y estilo de vida. También se necesitan pruebas analíticas y de imagen.

Anamnesis de los cálculos

La anamnesis de los cálculos empieza con una cronología de los episodios por cálculos: edad de incidencia del primer cálculo, tamaño y número de cálculos formados, frecuencia de expulsión, tipo de cálculo si se conoce y si los cálculos son bilaterales o unilaterales. También es útil conocer los síntomas del paciente en cada episodio, así como la necesidad y la respuesta a la intervención quirúrgica.

Esta información es útil para determinar no solo la gravedad de la nefrolitiasis sino también las claves de su origen. Por ejemplo, la nefrolitiasis que empieza a una edad temprana puede estar causada por un trastorno metabólico hereditario como la hiperoxaluria primaria o la cistinuria. Los cálculos coraliformes grandes difíciles de erradicar y con tendencia a la recidiva a pesar de una intervención quirúrgica frecuente tienen más probabilidad de estar formados por estruvita ($\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) que por oxalato cálcico. Los cálculos de cistina no se desintegran por completo mediante litotricia y por lo general son necesarias otras técnicas quirúrgicas para extraer los cálculos. En los pacientes con tendencia a formar cálculos solo en un riñón, debe explorarse la posibilidad de anomalías congénitas solo en dicho riñón, como megacáliz o riñón medular en esponja.

Anamnesis médica

Durante la anamnesis hay que preguntar por trastornos generales que pueden contribuir a la nefrolitiasis. Por ejemplo, cualquier trastorno que pueda causar hipercalcemia, como la sarcoidosis o ciertos cánceres, también pueden producir hipercalcemia. Distintos trastornos digestivos asociados a malabsorción (p. ej., celiaquía, enfermedad de Crohn) pueden causar nefrolitiasis de oxalato cálcico por una hiperoxaluria intestinal. Los pacientes con gota o con resistencia a la insulina tienen más probabilidad de presentar cálculos de ácido úrico^{30,137} ([tablas 32.2 y 32.3](#)).

Anamnesis familiar

Como ya se ha explicado, varios trastornos con formación de cálculos son hereditarios, lo que hace que la anamnesis familiar sea un componente importante de la evaluación básica. La HI puede ser un trastorno familiar. Aunque todavía no se han identificado los cromosomas ni los genes exactos, la herencia es poligénica casi seguro.

Los cálculos que aparecen en la infancia o en la etapa de adulto joven pueden estar relacionados con trastornos autosómicos recesivos como la cistinuria y la oxaluria primaria. Estos trastornos genéticos

TABLA 32.1 Evaluación básica de los formadores de cálculos

Anamnesis
Antecedente de cálculo
Antecedente médico
Antecedente familiar
Fármacos
Profesión y estilo de vida
Alimentación y consumo de líquidos
Exploración física
Pruebas analíticas
Análisis de orina
Cultivo de orina y antibiograma
Cribado de cistina
Análisis de sangre
Sodio, potasio, cloro, bicarbonato
Calcio, fósforo, ácido úrico, creatinina
Hormona paratiroidea intacta si el calcio está alto o en el límite superior normal
Concentraciones de tetrahidrodesoxicortisol, cortisol libre urinario y 25-hidroxivitamina D según sea apropiado
Análisis de los cálculos
Pruebas de imagen (elegir la modalidad apropiada según indicación; v. texto)
Tomografía computarizada helicoidal (espiral) sin contraste
Radiografía de riñones, uréteres y vejiga urinaria
Urografía intravenosa
Ecografía

Datos tomados de Monk RD, Bushinsky DA. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis. In: Johnson RJ, Fehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015:688–702.

se explican más adelante en los apartados sobre el tratamiento de los cálculos de cistina y la hiperoxaluria primaria.

La prevalencia alta de cálculos de ácido úrico en determinadas regiones del mundo hace pensar en factores de riesgo genéticos y ambientales. También se ha implicado a los genes que causan una orina excesivamente ácida o hiperuricosuria.^{30,37,65,66,78,135,138,139}

Medicación

Los fármacos pueden contribuir a la formación de cálculos por distintas vías. Los suplementos que contienen calcio, por ejemplo, pueden aumentar la cantidad de calcio absorbido y por tanto de calcio excretado.⁶³ Los diuréticos del asa pueden estimular directamente la excreción tubular de calcio y se asocian a nefrocalcinosis en recién nacidos tratados con estos fármacos.^{140,141} La acetazolamida, un diurético débil, provoca acidosis metabólica leve y alcalinización de la orina, circunstancias favorables para la formación de cálculos de fosfato cálcico. Otros fármacos uricosúricos, como los salicilatos o el probenecid pueden estar implicados en la litiasis de ácido úrico.¹⁴²

Algunos cristales o cálculos pueden estar formados completamente por fármacos precipitados, como aciclovir intravenoso, triamtereno, indinavir y distintas sulfamidas, como la sulfadiacina. El oxalato es un producto terminal del metabolismo de la vitamina C; las dosis altas aumentan la excreción de oxalato y pueden predisponer a la formación de cálculos^{143,144} (tabla 32.4).

Estilo de vida y alimentación

La profesión y el estilo de vida son aspectos de la anamnesis social que pueden ser relevantes para la formación de cálculos. Los cirujanos y los comerciales viajantes, por ejemplo, suelen reducir la ingestión de líquidos para evitar la micción frecuente a lo largo del día. Las pérdidas insensibles de líquido pueden empeorar la nefrolitiasis y pueden estar

TABLA 32.2 Causas de la formación de cálculos de calcio

Hipercalciuria
Cáncer
Enfermedades granulomatosas
Hipercalciuria idiopática
Hiperparatiroidismo primario
Hipertiroidismo
Inmovilización
Sarcoidosis
Síndrome de Cushing
Síndrome lactoalcalino
Trastornos hipercalcémicos
Fármacos (v. tabla 32.4)
Hiperoxaluria
Derivación yeyunoileal
Enfermedad de Crohn
Esprúe (enfermedad celíaca)
Hiperoxaluria alimentaria (secreción de oxalato en orina, 40-60 mg/día)
Hiperoxaluria primaria de tipos 1 y 2 (oxalato, 80-300 mg/día)
Obstrucción biliar
Oxaluria intestinal (oxalato en orina, 60-100 mg/día)
Pancreatitis crónica
Trastornos con malabsorción
Hiperuricosuria (v. tabla 32.3)
Hipocitraturia
Acidosis metabólica
Andrógenos
Ejercicio
Hipomagnesemia
Hipopotasemia
Inanición
Infección
Acidosis tubular renal (distal, tipo 1)
Anomalías anatómicas de las vías genitourinarias
Ectasia tubular
Megacáliz congénito
Riñón medular en esponja

Datos tomados de Monk RD, Bushinsky DA. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis. In: Johnson RJ, Fehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015:688–702.

relacionadas con el empleo (p. ej., trabajador de la construcción) o con las aficiones (correr, cuidar el jardín).

La evaluación sigue con un análisis metódico de la alimentación y la ingestión de líquidos. Se pide a los pacientes que repasen lo que ingieren en todas las comidas y aperitivos, con atención especial a los alimentos con mucho sodio (comida rápida, comida enlatada, sal añadida o salsa de soja) y a la cantidad de proteínas animales (v. más adelante). También se les pide que hagan una lista de sus cuatro o cinco comidas o aperitivos favoritos para valorar si también toman alimentos con mucho oxalato o purina. Muchos pacientes reciben consejos erróneos de sus médicos para evitar los alimentos con calcio. Como ya se ha explicado, esta medida aumenta el riesgo de formación de cálculos y también puede causar desmineralización ósea, un problema importante en las mujeres con cálculos.^{42,49,59}

Exploración física

Los hallazgos de la exploración física son normales en la mayoría de los pacientes con nefrolitiasis. Sin embargo, en algunos pacientes los hallazgos pueden poner de relieve un trastorno general relacionado con la nefrolitiasis. Una fístula enterocutánea, por ejemplo, puede estar asociada a la enfermedad de Crohn, una causa frecuente de hiperoxaluria intestinal. Un paciente parapléjico con una sonda permanente puede

TABLA 32.3 Factores asociados a la formación de cálculos sin calcio**Cálculos de ácido úrico**

Alimentación rica en proteínas animales
 Anemia hemolítica
 Consumo inadecuado de líquido
 Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa
 Desplazamiento de ácido úrico intracelular a extracelular
 Diarrea
 Exceso de purina en la alimentación
 Fármacos (v. tabla 32.4)
 Gota
 Hiperuricemia
 Hiperuricosuria
 Lisis tumoral
 Metabolopatías congénitas
 Obesidad
 Pérdidas insensibles excesivas
 pH urinario bajo (< 5,5)
 Predisposición genética
 Resistencia a la insulina
 Síndrome de Cushing
 Síndrome de Lesch-Nyhan
 Síndrome metabólico
 Trastornos con malabsorción
 Trastornos mieloproliferativos
 Volumen de orina bajo

Cálculos de estruvita

Bacterias productoras de ureasa
Proteus, Pseudomonas, Haemophilus, Yersinia, Ureaplasma, Klebsiella, Corynebacterium, Serratia, Citrobacter, Staphylococcus y otras
 Nunca *Escherichia coli*: no produce ureasa
 pH urinario alto (~6,5)
 Sonda vesical permanente
 Vejiga neurógena

Cálculos de cistina

Carácter autosómico recesivo
 Excreción excesiva de cistina, ornitina, lisina y arginina
 Baja solubilidad de la cistina (< 250 mg/l)

Datos tomados de Monk RD, Bushinsky DA. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis. In: Johnson RJ, Fehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015:688–702.

ser propenso a las infecciones urinarias repetidas por microorganismos productores de ureasa con la consiguiente formación de cálculos de estruvita. Los pacientes con tofos relacionados con la gota pueden presentar hiperuricosuria y cálculos de ácido úrico.^{6,7,73}

Pruebas de laboratorio

Aunque la anamnesis y la exploración física proporcionan información valiosa, a menudo resulta difícil determinar la causa metabólica de la nefrolitiasis del paciente sin datos de laboratorio. El análisis de orina es una prueba fácil y barata que aporta mucha información. Con frecuencia, la presencia de diferentes tipos de cristales puede indicar el tipo de cálculo subyacente (fig. 32.4). Por ejemplo, los cálculos de ácido úrico y de oxalato cálcico crecen más favorablemente con un pH ácido, y un pH urinario alto continuamente puede indicar nefrolitiasis de fosfato cálcico o de estruvita. La gravedad específica, si es alta, puede confirmar la sospecha de consumo líquido inadecuado.

La hematuria es frecuente en la nefrolitiasis activa. La exploración microscópica de la orina puede detectar cristales característicos. La

TABLA 32.4 Fármacos asociados a nefrolitiasis y nefrocalcinosis**Fármacos que favorecen la formación de cálculos de calcio**

Acetazolamida
 Anfotericina B
 Antiácidos (con y sin calcio)
 Diuréticos del asa
 Glucocorticoides
 Suplementos de calcio
 Teofilina
 Vitamina C
 Vitamina D

Fármacos que favorecen la litiasis de ácido úrico

Alopurinol (asociado a cálculos de xantina)
 Probenecid
 Salicilatos

Fármacos que pueden precipitar formando cristales o cálculos

Aciclovir (cuando se administra rápidamente por vía intravenosa)
 Indinavir
 Nelfinavir
 Sulfamidas
 Triamtereno

Datos tomados de Monk RD, Bushinsky DA. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis. In: Johnson RJ, Fehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015:688–702.

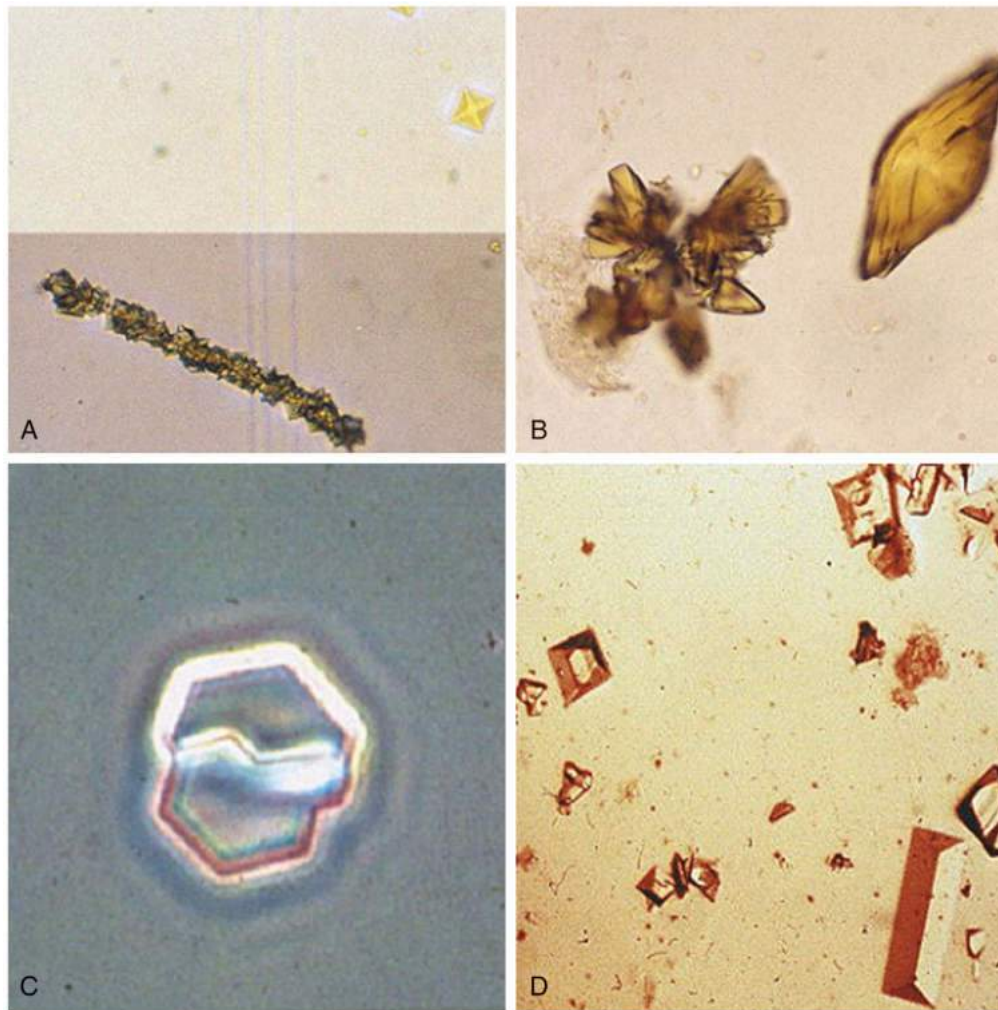
presencia de bacterias y de leucocituria asociada a un pH urinario alto (~6,5) es característica de nefrolitiasis de estruvita. En estas circunstancias hay que obtener muestras de orina para cultivo. Hay que dar instrucciones concretas al laboratorio de microbiología para identificar el microorganismo y para comprobar la presencia de bacterias productoras de ureasa a pesar de una cifra de colonias baja, porque incluso en presencia de una cifra de colonias baja (~50.000 unidades formadoras de colonias) puede producirse ureasa suficiente para formar cálculos de estruvita.¹⁴⁵

El cribado cualitativo de cistina debe realizarse en una muestra de orina. La orina se vuelve de color morado-rojo al añadir nitroprusiato sódico a una muestra que contiene cistina a una concentración por encima de 75 mg/l.¹³⁸

Los análisis de sangre recomendados en la evaluación básica son electrolitos (sodio, potasio, cloro, bicarbonato), ácido úrico, calcio, fósforo y creatinina sérica para determinar la función renal.^{73,78,111} Si la concentración sérica de calcio está alta o en el límite superior normal o si la concentración sérica de fósforo está baja o en el límite inferior normal, se determina también la concentración sérica de PTH intacta para descartar un hiperparatiroidismo primario. Una concentración sérica de bicarbonato baja indica un trastorno hipocitraturico como la acidosis tubular renal (ATR) o tratamiento con acetazolamida.

Análisis de los cálculos

Debe realizarse un análisis de los cálculos, siempre que sea posible, en los pacientes con un episodio nuevo de nefrolitiasis o en pacientes con nefrolitiasis de larga evolución que notan una diferencia en la presentación clínica o en el color, la forma o la textura del cálculo expulsado. Conocer los componentes de un cálculo puede ayudar al médico a centrarse en ciertos elementos de la anamnesis médica y en análisis de orina específicos. En la mayoría de los casos, el cálculo debe enviarse a un laboratorio externo para el análisis. Las técnicas más precisas disponibles en la actualidad para analizar los cálculos son la cristalografía mediante difracción de rayos X y la espectroscopia infrarroja.³²



• **Figura 32.4** Cristales observados en la orina de formadores de cálculos. **A.** Oxalato cálcico. **B.** Urato. **C.** Cistina. **D.** Estruvita.

Pruebas de imagen

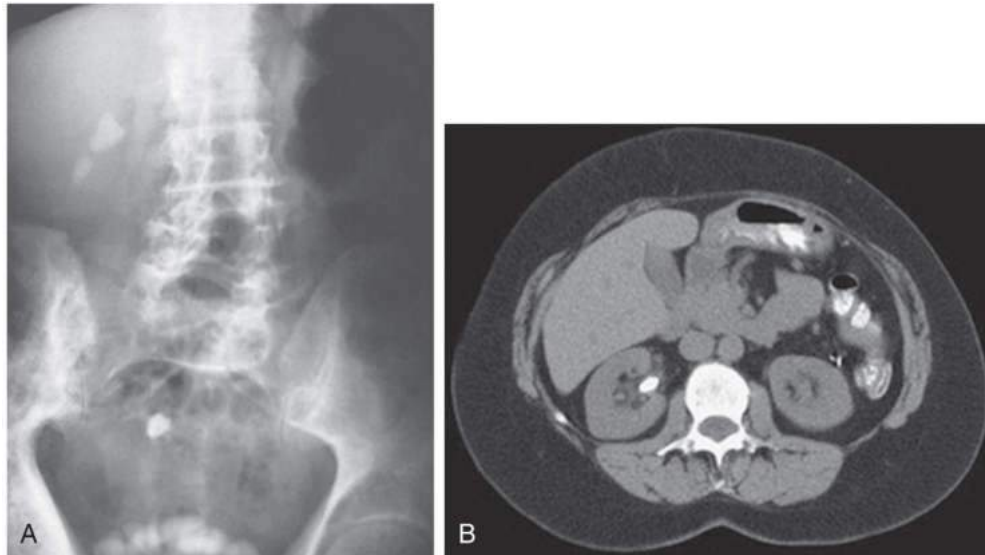
Distintas modalidades de diagnóstico por imagen pueden ayudar a determinar la localización y la magnitud de la carga de cálculos, y pueden mostrar anomalías genitourinarias que contribuyen a la formación de cálculos (fig. 32.5). En los cólicos renales agudos, la TC espiral (o helicoidal) sin contraste ha reemplazado a la urografía intravenosa (UIV) como prueba de imagen más apropiada para la detección y la localización de cálculos renales. La TC helicoidal es más sensible (95%) y específica (98%) que la UIV para detectar cálculos de todos los tipos en los riñones y en los uréteres.¹⁴⁶ Además, puede mostrar con más precisión causas de dolor lumbar y hematuria sin relación con cálculos y evita el uso de medio de contraste intravenoso. La exposición a la radiación es una desventaja de la TC y de la UIV; la exposición de los pacientes a los que se realiza una TC helicoidal puede ser el triple que la de la UIV. Por tanto, debe utilizarse con cautela, sobre todo en pacientes jóvenes con episodios frecuentes de cólico nefrítico. La TC helicoidal es más rápida, una ventaja potencial en el servicio de urgencias, pero es más cara.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ En algunos centros sanitarios se está probando la TC de baja dosis, que reduce la radiación del paciente a tan solo un tercio de la que conlleva la TC convencional, y que presenta una sensibilidad y una especificidad parecidas.¹⁴⁶

Después de la TC debe realizarse una radiografía simple de abdomen que incluya los riñones, los uréteres y la vejiga urinaria. Las radiografías simples pueden ayudar a determinar la composición de los cálculos.

Los cálculos de calcio, cistina y estruvita son radiopacos y visibles en la radiografía, mientras que los cálculos de ácido úrico y xantina son radiotransparentes.

La ecografía renal es una prueba útil para los pacientes en los que están contraindicados los medios de contraste y la radiación, como las mujeres embarazadas y los niños. Presenta casi la misma sensibilidad (84%), pero menos especificidad (53%), que la TC espiral para la detección de cálculos renales.¹⁵¹ Los cálculos ureterales se ven difícilmente en la ecografía. Se ha demostrado que los pacientes que acuden al servicio de urgencias con sospecha de nefrolitiasis y que son evaluados inicialmente con ecografía son sometidos a una menor exposición total a la radiación que los que son evaluados inicialmente con TC, sin ninguna diferencia en cuanto a efectos adversos, errores en diagnósticos importantes, puntuaciones de dolor ni visitas recurrentes a servicios de urgencias u hospitalizaciones.^{152,153}

La UIV es útil para detectar algunas anomalías genitourinarias que pueden predisponer a la nefrolitiasis, como el riñón medular en esponja y las anomalías calciales. Otra ventaja de la UIV es que la diuresis osmótica provocada por el medio de contraste puede ayudar a expulsar el cálculo durante un episodio de cólico nefrítico agudo. Una desventaja importante de la UIV es la exposición al medio de contraste radiográfico. La administración de medio de contraste debe evitarse en los pacientes con riesgo alto de nefrotoxicidad, como los ancianos; los pacientes con diabetes mellitus, proteinuria o nefropatía previa; y los pacientes con hipovolemia intravascular considerable.



• **Figura 32.5** Cálculos renales. **A.** Radiografía simple de abdomen en la que puede verse un cálculo renal radiopaco en la unión ureterovesical. **B.** Tomografía computarizada en la que se ve un cálculo grande en la pelvis renal derecha.

Dadas las numerosas ventajas de la TC y la ecografía, la UIV raras veces está indicada.

Cuando se sabe que un paciente tiene un tipo determinado de cálculo, pueden realizarse pruebas específicas de seguimiento. Por ejemplo, en un paciente con cálculos de calcio asintomáticos puede realizarse una radiografía simple de abdomen cada 6 a 12 meses para evaluar el posible aumento de tamaño o de número de los cálculos.^{6,7,78} Sin embargo, debido a la exposición a la radiación, la repetición de las pruebas de imagen debe limitarse a los pacientes en los que los hallazgos pueden modificar el tratamiento. En los pacientes asintomáticos no es muy útil comprobar el crecimiento o el desplazamiento de un cálculo si ya se ha prescrito una dieta y un tratamiento farmacológico adecuado.

Evaluación completa

La evaluación completa comprende toda la exploración básica y una muestra de orina de 24 h para determinar el volumen y la concentración de calcio, oxalato, citrato, sodio, urato, fósforo, creatinina y sobresaturación urinaria de los componentes de fase sólida frecuentes.^{6,7,111} (tabla 32.5). La creatinina se usa para valorar la idoneidad de la muestra recogida: los hombres deben excretar alrededor de 15-20 mg/kg/día de creatinina frente a 10-15 mg/kg/día de las mujeres. También hay que cuantificar la cistina en los pacientes con cálculos de cistina o en los que en análisis de orina previos no se ha determinado si hay una excreción excesiva de este aminoácido.

Hay que informar a los pacientes que deben recoger la orina de todo un día mientras realizan sus actividades habituales y beben y comen con normalidad. Se desecha la primera orina de la mañana; después, se recoge en el recipiente toda la orina durante las 24 h siguientes (incluyendo la muestra de la mañana siguiente). La recogida de orina de 24 h ideal comprende la medición y la notificación de la excreción diaria de los componentes enumerados en la tabla 32.5 y también informes de la sobresaturación de oxalato cálcico, fosfato cálcico y ácido úrico. Los pacientes deben dejar de tomar complementos multivitamínicos aproximadamente 5 días antes de la recogida de orina para evitar el efecto antioxidante de las vitaminas en la muestra de orina. En la mayoría de los casos el recipiente de recogida contiene un ácido o un antibiótico o se añade con la primera muestra de orina como conservante. Algunos laboratorios utilizan distintos conservantes

TABLA 32.5 Valores óptimos en orina de 24 h en pacientes con nefrolitiasis

Parámetro	Valor
Volumen	> 2-2,5 l
pH	> 5,5, < 7 (no precisa muestra de 24 h)
Calcio	< 300 mg o < 3,5-4 mg/kg en hombres < 250 mg o < 3,5-4 mg/kg en mujeres
Oxalato	< 40 mg
Sodio	< 3.000 mg o < 130 mEq
Ácido úrico	< 800 mg en hombres < 750 mg en mujeres
Fósforo	< 1.100 mg
Citrato	> 320 mg
Creatinina	~15 mg/kg en hombres ~10 mg/kg en mujeres para confirmar una recogida adecuada
Sobresaturación de oxalato cálcico	< 5
Sobresaturación de fosfato cálcico	0,5-2 ^a (ideal < 1)
Sobresaturación de ácido úrico	0-1 ^a

^aLos valores ideales pueden variar entre los laboratorios que realizan análisis de sobresaturación.

para los diferentes factores medidos. Los médicos deben preguntar a su laboratorio cuántas recogidas de orina de 24 h y qué conservantes son necesarios para la evaluación completa. Simplificar este proceso a una sola recogida de orina en la que se realizan todas las mediciones y se calcula la sobresaturación resultante, disponible en varios laboratorios

nacionales, mejora sin duda la adherencia y probablemente la precisión del cálculo de la sobresaturación.^{78,154}

Los pacientes que precisan una evaluación completa son todos los niños, los pacientes de raza distinta a la blanca (grupos demográficos poco propensos a la nefrolitiasis en EE. UU.), los formadores de cálculos sin calcio y los pacientes con nefrolitiasis activa metabólicamente (los cálculos activos metabólicamente son los que aumentan de tamaño o de número en 1 año).^{6,7}

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de un episodio agudo de cólico nefrítico consiste a menudo en una intervención quirúrgica para cálculos grandes que no se expulsan de manera espontánea. Los cálculos menores de 5 mm tienen una probabilidad de expulsión espontánea del 68%, mientras que en los mayores de 5 mm pero menores de 10 mm esta probabilidad es inferior al 50%.¹⁵⁵ La mayoría de los cálculos mayores de 10 mm, y muchos mayores de 5 mm, precisan intervención quirúrgica para solucionar el cólico nefrítico, la obstrucción ureteral u otros síntomas de nefrolitiasis activa clínicamente. La puesta a punto de terapias urológicas novedosas menos invasivas ha reducido mucho la necesidad de extracción quirúrgica abierta del cálculo. La terapia urológica actual comprende nefrolitotomía percutánea (NP), litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) y extracción ureteroscópica (EU). La técnica concreta utilizada varía según la localización del cálculo en el riñón o en el uréter, el tamaño, la composición, distintos factores del paciente y la experiencia quirúrgica.¹⁵⁵⁻¹⁵⁸

La NP consiste en la inserción de una larga aguja en el flanco hasta alcanzar el sistema colector renal. La vía se dilata y, mediante instrumentos adecuados, se rompe y extrae el cálculo. Aunque es un método más invasivo que la EU y la LEOC, la NP es más eficaz cuando se trata de extraer cálculos grandes (> 2 cm) o coraliformes, o cálculos que no se fragmentan adecuadamente mediante litotricia. La NP es la mejor forma de tratar los cálculos grandes, infectados, como los de estruvita, en los que es deseable la eliminación completa.^{157,158} La LEOC consiste en concentrar en el cálculo renal ondas sónicas procedentes de un aparato de litotricia situado fuera del cuerpo. Los impulsos fragmentan el cálculo en cálculos más pequeños, o «arenilla», que puede eliminarse de manera espontánea con más facilidad. Los aparatos de litotricia de nueva generación no precisan un baño de agua y a menudo necesitan menos analgesia.¹⁵⁹ Los cálculos renales menores de aproximadamente 15 mm, los cálculos en la región proximal del uréter, los cálculos en el polo renal proximal y medio, y los cálculos que no contienen cistina u oxalato cálcico monohidratado son los que mejor responden a la LEOC.^{155,157-159} La LEOC puede ser más complicada en los pacientes con cálculos de ácido úrico porque normalmente se utiliza radioscopia para visualizar los cálculos radiopacos durante la intervención. La LEOC está contraindicada relativamente en pacientes con coagulopatía y en embarazadas. Puede ser menos efectiva en los pacientes con un IMC más alto, porque para lograr un resultado satisfactorio es necesaria una distancia corta entre la piel y el cálculo.^{158,159}

En recientes metaanálisis, se ha observado que la NP es mejor que la LEOC para la extracción de la mayor parte de los cálculos ureterales, ya que da lugar a períodos más prolongados sin formación de nuevos cálculos y reduce la necesidad de tratamientos recurrentes. No obstante, genera más complicaciones, generalmente de carácter leve, y da lugar a hospitalizaciones más prolongadas.^{160,161}

La ureteroscopia, la introducción de un fibroscopio flexible o semi-rígido al interior del uréter a través de la vejiga urinaria, es una pieza clave de la extracción quirúrgica de muchos de los cálculos ureterales, sobre todo de los cálculos ureterales distales. Puede añadirse litotricia intracorpórea a la EU para fragmentar directamente los cálculos visualizados. Uno de los aparatos utilizados con más frecuencia es el litotriptor láser de holmio:itrio-aluminio-granate (YAG), que combina litotricia

neumática y ultrasónica para fragmentar los cálculos. Esta técnica consigue una tasa más alta de ausencia de cálculos.^{152,162} Las complicaciones de la LEOC y de la EU son infección urinaria, septicemia, estenosis ureteral, lesión ureteral o «acumulación lineal» de cálculos pequeños que bloquean el uréter después de la fragmentación de un cálculo más grande.

Tratamiento médico expulsivo

Otro tipo de tratamiento que acorta el tiempo de expulsión del cálculo es el tratamiento médico expulsivo. El tratamiento médico expulsivo se puede utilizar para cálculos ureterales de menos de 10 mm de diámetro durante un máximo de 6 semanas si la función renal es normal, no hay signos de infección u obstrucción y el dolor es controlable. Varios fármacos son útiles para acortar el tiempo de expulsión del cálculo y para facilitar la eliminación de cálculos más grandes.¹⁶³ En un ensayo clínico reciente se ha observado que la tamsulosina (0,4 mg/día) y el nifedipino (30 mg/día) no son eficaces a la hora de reducir la necesidad de tratamiento adicional para conseguir la expulsión del cálculo en 4 semanas.¹⁶⁴ No obstante, los metaanálisis han puesto de manifiesto los efectos beneficiosos de los bloqueantes α -adrenérgicos, como la tamsulosina, la terazosina (2-5 mg/día) o la doxazosina (4 mg/día).^{165,166} Estos fármacos disminuyen el espasmo del músculo liso ureteral y permiten que el peristaltismo ureteral desplace de manera más efectiva el cálculo. La adición de glucocorticoides puede ayudar también a eliminar el cálculo mediante una disminución de la inflamación y la tumefacción ureteral en la zona donde está alojado el cálculo. En un ensayo clínico controlado se compararon estos fármacos con controles que recibían placebo¹⁶⁷ o tratamiento ordinario como antiespasmódicos, antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. En estudios de comparación entre α -bloqueantes y antagonistas del calcio, la tamsulosina logró mejores tasas de eliminación de calcio y una expulsión más rápida que el nifedipino en algunos estudios.^{163,168,169} Ambos fármacos tienen una buena tolerabilidad en general, pero probablemente con menos hipotensión en el grupo de tamsulosina. La silodosina, un bloqueante específico de los receptores α -1A (8 mg/día), proporciona una mayor tasa de expulsiones que la tamsulosina en el caso de los cálculos ureterales distales.¹⁷⁰ Se recomienda un seguimiento clínico frecuente con una ecografía ocasional para asegurarse de que el paciente no tiene complicaciones en espera de la eliminación del cálculo.

Tratamiento médico preventivo

Este tipo de tratamiento es la pieza clave del tratamiento médico; el resto del capítulo se centra en la prevención de la recidiva del cálculo.

Tratamiento inespecífico

La mayoría de los pacientes, con independencia del tipo de cálculo, reciben consejos generales sobre modificación de la alimentación y la bebida para prevenir la formación de cálculos.^{6,7,111} Estas intervenciones no farmacológicas, que comprenden un aumento del consumo de líquidos y una restricción del sodio y de las proteínas animales, pueden disminuir la incidencia de cálculos, un resultado denominado *efecto clínico en los cálculos*.^{42,171-173} En un estudio, estas intervenciones lograron un descenso del 40% de la recidiva de cálculos durante 5 años.⁴¹

La pieza clave del tratamiento inespecífico son medidas alimentarias (v. «Alimentación» en «Patogenia de la formación de cálculos»): aumento de la ingestión de líquidos para incrementar el volumen de orina hasta 2-2,5 l, disminución del consumo de sodio a menos de 3.000 mg/día (130 mEq), descenso moderado del consumo de proteínas animales a 1 mg/kg/día aproximadamente y probablemente comer ciertas frutas o zumos con mucho citrato.^{42,45,78,171,172,174,175}

Ya no se recomienda la restricción de calcio en la alimentación porque no solo puede disminuir el contenido mineral óseo, sino que también aumenta la tasa de recidiva de los cálculos, supuestamente por disminución de la absorción intestinal de oxalato cálcico y aumento de la excreción urinaria de oxalato.⁴² En estudios retrospectivos de consumo alimentario, las mujeres y los hombres tienen menos probabilidad de formación de cálculos al aumentar el consumo alimentario de calcio. Sin embargo, los suplementos de calcio se asocian a un aumento del riesgo de cálculos en las mujeres. Por tanto, hay que recomendar a los pacientes que mantengan un consumo alimentario de calcio apropiado para la edad y el sexo, mejor sin suplementos.^{42,49,59,63,176}

Tratamiento específico adaptado a la patología específica

El tratamiento óptimo de un paciente con nefrolitiasis activa metabólicamente va dirigido a la anomalía metabólica concreta del paciente.^{8,177} Antes de prescribir fármacos para la nefrolitiasis, todos los pacientes deben aplicar las medidas inespecíficas explicadas antes. Antes de cualquier intervención terapéutica, algunos médicos evalúan la carga de cálculos del paciente mediante una prueba de imagen (radiografía simple de abdomen, TC helicoidal, UIV o ecografía). Si presenta cálculos, la eliminación posterior de cálculos no indica necesariamente un fracaso terapéutico porque es probable que simplemente el paciente esté eliminando los cálculos formados antes del tratamiento. Sin embargo, este método debe sopesarse frente al gasto y la exposición a la radiación asociada a la exploración de imagen. Nuestra opinión personal es no realizar radiografías iniciales o de seguimiento a los pacientes asintomáticos a menos que los hallazgos puedan modificar el tratamiento posterior. La evaluación básica y la completa ayudan a dirigir al médico hacia los tratamientos específicos explicados aquí.

Cálculos de calcio

La mayoría de los cálculos renales (~70%) contienen calcio (v. fig. 32.1). Más de un tercio de estos están formados por oxalato cálcico exclusivamente, y otro 7%, de fosfato cálcico exclusivamente. El resto, están formados por una combinación de oxalato cálcico con urato o con fosfato cálcico. Los cálculos suelen ser grises, marrones o pardos y pocas veces superan 1 o 2 cm de tamaño.^{78,178,179}

Las causas principales de la formación de cálculos de calcio son hipercalcemia (excreción urinaria de calcio excesiva), hiperuricosuria (excreción urinaria de ácido úrico excesiva), hipocitraturia (excreción insuficiente de citrato), ATR, anomalías congénitas genitourinarias y algunos fármacos (v. tablas 32.2 y 32.3).

Hipercalcemia. Muchos pacientes con hipercalcemia persistente se benefician de un diurético tiazídico. Esta clase farmacológica es barata y muy efectiva para reducir la excreción urinaria de calcio y la formación de cálculos.^{44,78,180} Para aumentar la eficacia de las tiazidas, los pacientes deben seguir una alimentación pobre en sodio. La excreción urinaria de calcio va en paralelo con la excreción de sodio (fig. 32.6) y reducir el consumo de sodio es esencial para reducir la hipercalcemia. Aunque para la hipertensión se usa con frecuencia la hidroclorotiazida, para la hipercalcemia es mejor la clortalidona, porque tiene una semivida más larga y se administra una vez al día. La dosis inicial es de 25 mg y puede subirse a 50 mg. En los pacientes de pequeño tamaño o en los que tienen una presión arterial baja, el tratamiento puede iniciarse con 12,5 mg.

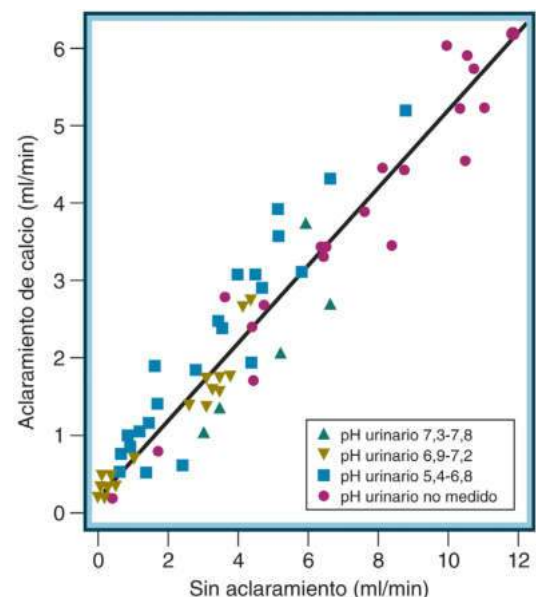
Los efectos secundarios de las tiazidas son un aumento de la concentración sérica de lípidos e hiperglucemia. En los pacientes en los que esto es un problema, como los que tienen hipercolesterolemia, otros factores de riesgo cardíaco o hiperglucemia, la indapamida (1,25-2,5 mg) es una alternativa efectiva.¹⁸¹ Este fármaco tiene menos efecto en los lípidos séricos y en la glucemia que las tiazidas.

La hipopotasemia es otro efecto secundario frecuente de las tiazidas. Los pacientes deben aumentar el consumo de alimentos con mucho potasio y se debe comprobar la concentración de potasio a los 7 a 10 días de iniciar la medicación. La hipopotasemia puede causar no solo problemas cardíacos y neuromusculares sino también hipocitraturia,

otro factor de riesgo de formación de cálculos. El suplemento de elección es potasio con una base, como citrato o bicarbonato, como anión acompañante. El citrato potásico está disponible como líquido o en pastilla con matriz de cera. Es preferible la pastilla con matriz de cera porque muchos pacientes señalan que el sabor del líquido es muy desagradable. Sin embargo, los pacientes con trastornos de malabsorción pueden absorber mejor el citrato potásico líquido. Las pastillas de citrato potásico con matriz de cera contienen 5 y 10 mEq; el aporte complementario adecuado es generalmente de 20 a 40 mEq/día en una o en varias dosis. Puede ser necesario determinar la concentración de potasio y bicarbonato en el seguimiento para ajustar mejor la dosis. Esta medicación puede causar alcalosis metabólica porque el citrato es una base, sobre todo cuando se combina con un diurético tiazídico. En esta circunstancia puede ser necesario otro tipo de suplemento de potasio (p. ej., cloruro potásico). Si persiste la hipopotasemia o si se necesitan dosis altas de suplemento, el paciente puede beneficiarse de la adición de un diurético ahorrador de potasio. Por lo general se evita el triamtereno porque puede precipitar en los cálculos. La amilorida puede iniciarse en una dosis de 5 mg o combinada con una tiazida en la misma pastilla.

A las 4 semanas de tratamiento con la medicación nueva, debe repetirse la recogida de orina de 24 h para evaluar la eficacia del tratamiento para reducir la concentración de calcio. También hay que determinar las concentraciones de sodio y de citrato en orina de 24 h. Puede ser necesario subir la dosis de tiazida para bajar la excreción de calcio por debajo de 3 a 4 mg/kg/día. Si la excreción de sodio permanece alta en conjunción con una excreción urinaria de calcio alta, hay que modificar la alimentación para reducir el sodio. Puede ser necesario más citrato potásico si la concentración urinaria de citrato o la concentración sérica de potasio siguen bajas.^{78,182}

Hiperoxaluria. El oxalato se produce principalmente mediante el metabolismo endógeno del glioxilato y, en menor medida, el del ácido ascórbico. Parte del oxalato urinario procede de la alimentación, como el que se encuentra en el ruibarbo, el coco, los frutos secos, el té y algunas verduras de hoja verde. El oxalato absorbido se excreta sin modificar en la orina y aumenta la sobresaturación urinaria res-



• **Figura 32.6** Relación entre excreción urinaria de calcio y de sodio. Este estudio muestra que la excreción urinaria de calcio y la de sodio van en paralelo. Existe una relación casi lineal entre la excreción urinaria de calcio y la de sodio, lo que hace que la restricción alimentaria de sodio sea imprescindible en el tratamiento de la hipercalcemia. (Tomado de Walser M. Calcium clearance as a function of sodium clearance in the dog. *Am J Physiol.* 1961;200:1099-1104.)

pecto al oxalato cálcico.^{72,134,183,184} La hiperoxaluria, como anomalía metabólica única, es responsable de la formación de tan solo el 5% de todos los cálculos de calcio aproximadamente, aunque es frecuente con otras anomalías urinarias que aumentan la sobresaturación.^{37,185,186}

Las tres causas principales de hiperoxaluria son el consumo excesivo de oxalato (oxaluria alimentaria), los trastornos digestivos con malabsorción (oxaluria intestinal) y la producción endógena excesiva de oxalato relacionada con deficiencia enzimática hepática (hiperoxaluria primaria).

La nefrolitiasis asociada a acidosis metabólica grave y a insuficiencia renal es frecuente en los pacientes después de la ingestión de etilenglicol, porque el etilenglicol (usado además como anticongelante en los coches), se metaboliza en oxalato.⁸

Oxaluria alimentaria. La oxaluria alimentaria produce una concentración urinaria de oxalato ligeramente alta (40-60 mg/día). Muchos alimentos ricos en oxalatos son frutas, verduras y frutos secos que se consideran beneficiosos en general. En un análisis retrospectivo, los pacientes con dietas parecidas a la dieta DASH tienen menos cálculos que los que consumen dietas muy diferentes a pesar de que la dieta DASH contiene mucho oxalato.¹⁸⁷ La dieta contiene también mucho potasio y calcio y poco sodio, factores que pueden ser más preventivos de la formación de cálculos que el efecto desfavorable del oxalato. Los pacientes con hiperoxaluria alimentaria deben recibir una lista detallada de los alimentos con mucho oxalato (tabla 32.6). El grado de restricción respecto a esta lista se determina en función de la sobresaturación urinaria y con sentido común, sobre todo porque muchos pacientes con cálculos pueden tener también hipertensión y diabetes mellitus y se benefician de una dieta rica en frutas y verduras. Los pacientes deben tomar alimentos con calcio, como un vaso de leche, cuando comen comidas con mucho oxalato. El calcio presente en la leche se une al oxalato alimentario y puede impedir su absorción.^{37,42} A los pacientes con una hiperoxaluria alimentaria grave y nefrolitiasis activa, pueden prescribirse 2 o 3 pastillas de carbonato cálcico (500-650 mg/pastilla) con las comidas ricas en oxalato. Sin embargo, esto debe hacerse con precaución por la asociación entre suplementos de calcio y cálculos renales en las mujeres de la población general (v. anteriormente «Tratamiento inespecífico»).

TABLA 32.6 Alimentos con alto contenido de oxalato

Apio
Batata
Berenjena
Cerveza (de barril, negra, rubia, <i>pilsner</i>)
Chocolate, coco
Frutas del bosque (arándanos, moras, frambuesas, fresas, zumos de estas frutas)
Frutos secos
Higos, secos
Judías (verdes y secas)
Nuez pecana, cacahuetes, mantequilla de cacahuete
Ocra
Piel de limón, lima y naranja
Pimienta negra
Pimientos verdes
Remolacha
Ruibarbo
Té negro
Tofu
Verduras verdes (repollo, achicoria, endibia, escarola, col, puerro, brotes de mostaza, perejil, acedera, espinaca, acelga, berro)

Datos tomados de Monk RD, Bushinsky DA. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis. In: Johnson RJ, Fehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015:688-702.

Oxaluria intestinal. La oxaluria entérica provoca una concentración urinaria de oxalato más alta (60-100 mg/día) que la hiperoxaluria alimentaria. Los trastornos digestivos con malabsorción, como la enfermedad de Crohn, la celiaquía, la derivación yeyunoileal, la pancreatitis crónica y la obstrucción biliar pueden causar oxaluria entérica. En estos trastornos, los ácidos grasos no absorbidos se unen al calcio en la luz intestinal, aumentando la disponibilidad de oxalato «libre» para la absorción en el colon. Además, la mucosa colónica se hace más permeable al oxalato como consecuencia de la exposición a las sales biliares no absorbidas.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰

La pieza clave del tratamiento, siempre que sea posible, es tratar el trastorno subyacente. Por ejemplo, una dieta sin gluten puede disminuir notablemente la hiperoxaluria asociada a la celiaquía. En otros trastornos (p. ej., síndrome de intestino corto quirúrgico), no es factible un tratamiento específico. En estos pacientes es posible disminuir la malabsorción y la absorción de oxalato mediante tratamiento general para la esteatorrea, como dieta pobre en grasa, colestiramina y triglicéridos de cadena media. Igual que en los pacientes con oxaluria alimentaria, debe prescribirse una dieta con restricción de oxalato y añadirse carbonato cálcico a las comidas.^{42,191} Debido a la diarrea crónica, estos pacientes tienen un riesgo considerable de un volumen de orina bajo, hipocitaturia, hipopotasemia e hipomagnesuria. La orina ácida concentrada predispone también a la formación de cálculos de ácido úrico.^{192,193} Debe insistirse en aumentar el consumo de líquidos, y con frecuencia se prescribe citrato potásico (en líquido se absorbe mejor por lo general, pero la tolerabilidad es peor en estos pacientes) y magnesio. El magnesio puede ser un inhibidor de la formación de cálculos y se administra como óxido magnésico en dosis de 400 mg por vía oral dos veces al día o como gluconato magnésico en dosis de 0,5 a 1 g vía oral tres veces al día.¹⁹⁴

Hiperoxaluria primaria. La hiperoxaluria primaria (HOP) causa nefrolitiasis por deficiencias enzimáticas hepáticas que provocan una producción endógena y una excreción masiva de oxalato.^{135,195-198} La HOP produce hiperoxaluria grave (80-300 mg/día) y también un depósito generalizado de oxalato en varios órganos y tejidos como el corazón, la médula ósea, el músculo y el parénquima renal a edad temprana. Puede causar miocardiopatía, inhibición de la médula ósea y e insuficiencia renal. En la HOP de tipo 1 (el 80% de los pacientes), la enzima hepática deficiente es la alanina glioxilato aminotransferasa (AGT) y la deficiencia está causada por una de las varias mutaciones observadas en el gen de AGT, *AGTX*. En algunos pacientes con HOP de tipo 1, la piridoxina (vitamina B₆) puede aumentar la actividad hepática, disminuyendo así la producción de oxalato. En la HOP de tipo 2 (10% de los pacientes) los pacientes carecen de D-glicerato reductasa y de glioxilato reductasa por mutaciones en el gen *GRHPR*. La HOP de tipo 3 está causada por un defecto en el gen *HOGAI* que codifica la 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa mitocondrial y supone el resto de los pacientes con HOP.¹⁹⁹

Todos los pacientes con HOP deben tratarse con medidas que disminuyan la sobresaturación de oxalato cálcico, como el aporte complementario de abundantes líquidos, citrato potásico, magnesio y ortofosfato.¹⁹⁷ El ortofosfato es un inhibidor efectivo de la cristalización de oxalato cálcico, pero debe evitarse en pacientes con filtración glomerular < 50 ml/min. La combinación de piridoxina y ortofosfato aumentó de 20 a 74% la supervivencia renal a los 20 años en pacientes con HOP I y II.^{200,201} *Oxalobacter formigenes* es una bacteria intestinal cuyo metabolismo depende del oxalato.^{144,202} En estudios con pocos pacientes, el aporte complementario de probióticos de esta bacteria a pacientes con HOP de tipo 1 disminuyó ligeramente la excreción urinaria de oxalato.^{203,204} La administración de esta bacteria, si llega a comercializarse, puede ser un tratamiento adicional de la HOP. Los pacientes con HOP e insuficiencia renal podrían beneficiarse del trasplante renal porque la diálisis no es tan efectiva con un riñón funcional para eliminar el oxalato. Después del trasplante renal deben mantenerse las medidas generales para tratar la HOP como prevención de una pérdida rápida del aloinjerto causada

por depósito de oxalato cálcico. En última instancia, en pacientes con HOP de tipo 1, el trasplante hepático puede suplir la AGT ausente y es curativo, sobre todo si se realiza antes de que se produzca una nefropatía terminal. Algunos pacientes necesitan un trasplante renal y hepático combinado.^{135,195,205}

Hiperuricosuria. Hasta un 15% de los pacientes con hiperuricosuria tienen cálculos de calcio. A diferencia de los pacientes con cálculos puros de oxalato cálcico, estos pacientes tienen normalmente una concentración urinaria alta de ácido úrico pero una concentración urinaria normal de calcio y oxalato.²⁰⁶⁻²⁰⁸ También difieren de los pacientes con cálculos puros de ácido úrico en que suelen tener un pH urinario más alto.

No está claro el mecanismo por el que el ácido úrico favorece la formación de cálculos de calcio. Los términos *nucleación heterogénea* o *epitaxia* se utilizan para describir la formación preferente de cristales de oxalato cálcico alrededor de una red de cristales de ácido úrico presente en la orina.^{72,209,210} En los últimos años se ha puesto en duda este mecanismo. Grover et al.^{211,212} han mostrado que la adición de urato sódico a la orina o a soluciones parecidas aumenta la cristalización de oxalato cálcico, con depósitos más densos y agregados, sin presencia de cristales de urato, y sin aumento de la sobresaturación de oxalato cálcico. Lo atribuyen a la «precipitación por sales», un proceso en el que la solubilidad de los electrólitos (o sales) en una solución disminuye (o aumenta la actividad iónica) por la adición de diferentes electrólitos/sales. Por tanto, el coeficiente de actividad del calcio y del oxalato debería aumentar no solo por las concentraciones de calcio y oxalato en la orina sino también por la concentración de urato. Esta teoría explicaría por qué el alopurinol es a menudo un tratamiento efectivo de la nefrolitiasis de oxalato cálcico resistente al tratamiento, incluso en ausencia de hiperuricosuria.^{213,214} Otro mecanismo posible (pero no observado en estudios) es que el urato puede disminuir la concentración o la actividad de los inhibidores urinarios de la formación de cálculos.²¹⁵⁻²¹⁷

Sea cual sea el mecanismo, el ácido úrico en forma de urato sódico es importante en la formación de cristales de oxalato cálcico. El tratamiento ha consistido por lo general en restricción de los alimentos con purina y en aumento del consumo de líquidos. Si la concentración urinaria de ácido úrico urinario se mantiene alterada con estas medidas, puede añadirse alopurinol, de 100 a 300 mg/día.^{206,207}

Hipocitratúria. El citrato, al combinarse con calcio para formar un complejo soluble, disminuye la precipitación de oxalato cálcico y de fosfato cálcico, actuando así como el inhibidor más importante de la cristalización del calcio en la orina.^{8,72,177} En algunos pacientes, la hipocitratúria es la anomalía metabólica principal en el análisis de orina de 24 h. Los factores de riesgo de hipocitratúria son consumo elevado de proteínas, hipopotasemia, acidosis metabólica, ejercicio, infección, inanición y tratamiento con andrógenos o acetazolamida. Los hombres suelen tener una concentración urinaria de citrato más baja que las mujeres y esta diferencia puede ser responsable de la incidencia más alta de formación de cálculos en los hombres. Además, las mujeres con nefrolitiasis tienen una concentración urinaria de citrato más baja que las mujeres que no forman cálculos.²¹⁸ Aunque la hipocitratúria se define como una excreción de citrato inferior a 320 mg/l al día, el riesgo de nefrolitiasis es una función continua de la concentración urinaria de citrato.²¹⁹

Además de tratar el trastorno subyacente, se recomienda moderar el consumo alimentario de proteínas, tomar citrato potásico o citrato potásico-magnésico; ambos preparados son efectivos para prevenir los cálculos renales, incluso en pacientes sin hipocitratúria.²²⁰ La sal de potasio es preferible al citrato sódico porque la excreción de sodio favorece la excreción de calcio en paralelo y causa hipercalciuria. De nuevo, el citrato potásico en pastilla con matriz de cera es mejor que en líquido porque su sabor es más agradable. Pueden ser necesarias dosis altas (30-75 mEq/día) repartidas en varias tomas para subir la concentración urinaria de citrato a más de 320 mg/día. La concentración de potasio y de bicarbonato debe controlarse con frecuencia, especialmente

en pacientes con nefropatía crónica. Si se detecta alcalosis metabólica o hiperpotasemia, puede ser necesario bajar la dosis.^{221,222}

Acidosis tubular renal. La ATRD (tipo 1) es un trastorno en el que está alterada la excreción tubular distal de hidrogeniones, y esto provoca una acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico y una orina persistentemente alcalina.^{223,224} La acidosis causa liberación de calcio y de fosfato por el hueso, así como un aumento de la reabsorción tubular proximal de citrato y un descenso de la reabsorción tubular de calcio.⁸ El resultado neto es un aumento de la carga filtrada y de la excreción de calcio y fosfato, una hipocitratúria intensa y un aumento del pH urinario: todos ellos favorecen la precipitación de fosfato cálcico. En estas circunstancias es frecuente la nefrocalcinosis o calcificación del parénquima renal.⁶

En los pacientes con ATRD la concentración de citrato en orina de 24 h suele ser menor de 100 mg. El tratamiento consiste en aporte complementario de citrato potásico o de bicarbonato potásico para corregir tanto la acidosis metabólica como la hipocitratúria. A menudo se necesitan dosis altas de estos fármacos: de 1 a 3 mEq/kg/día repartidos en dos o tres tomas.^{178,195,206}

Nefrocalcinosis. La nefrocalcinosis es un proceso en el que se deposita calcio en el parénquima renal.⁶ Existen dos formas: calcificación distrófica y calcificación metastásica.

En la calcificación distrófica se forman depósitos de calcio en zonas de necrosis tisular secundaria a una neoplasia, infarto o infección. Puede verse en presencia de rechazo de un trasplante renal, necrosis cortical renal, glomerulonefritis crónica, toxicidad por etilenglicol, infecciones relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y el síndrome de Alport. En general, en la calcificación distrófica, la concentración sérica de calcio y de fósforo es normal y el depósito de fosfato cálcico predomina en la corteza renal.

En la calcificación metastásica los pacientes tienen con frecuencia una concentración sérica alta de calcio y de fosfato o un pH urinario alto. En este trastorno la calcificación se localiza con más frecuencia en la médula renal. Las causas frecuentes son ATR, hiperparatiroidismo primario (o cualquier trastorno con aumento de la concentración sérica de calcio, riñón medular en esponja, necrosis papilar, HOP, raquitismo hipofosfatémico hereditario y administración de acetazolamida, anfotericina B, soluciones orales de preparación intestinal con fosfato sódico y triamtereno. La HOP puede causar calcificaciones medulares y corticales.

Tanto las calcificaciones parenquimatosas medulares como las corticales se descubren con facilidad mediante ecografía y TC, incluso antes de que sean detectables en las radiografías simples. El tratamiento consiste en corregir el trastorno subyacente siempre que sea posible. En caso contrario, deben aplicarse medidas para disminuir la hipercalcemia, la oxalosis y la hiperfosfatemia.^{38,114,225}

Cálculos de ácido úrico

La litiasis de ácido úrico es mucho más frecuente en los países mediterráneos que en EE. UU., sin embargo, la incidencia de cálculos de ácido úrico puede estar aumentando en EE. UU. en paralelo con la epidemia de obesidad. La obesidad y el síndrome metabólico se asocian a la resistencia a la insulina, que produce un pH urinario muy bajo.^{30,226-228} Los cálculos de ácido úrico suelen ser redondos, lisos y amarillo-naranjas. Como son radiotransparentes, no son visibles en las radiografías simples, pero pueden detectarse mediante ecografía o TC o como imágenes lagunares en la UIV. El ácido úrico es un metabolito de la purina y también es muy abundante en el interior de las células. La mayoría de los pacientes con cálculos de ácido úrico tienen un pH urinario bajo, mientras que otras causas menos frecuentes son un volumen urinario bajo o una concentración urinaria de ácido úrico alta. En la [tabla 32.3](#) se enumeran los factores asociados a los cálculos de ácido úrico.

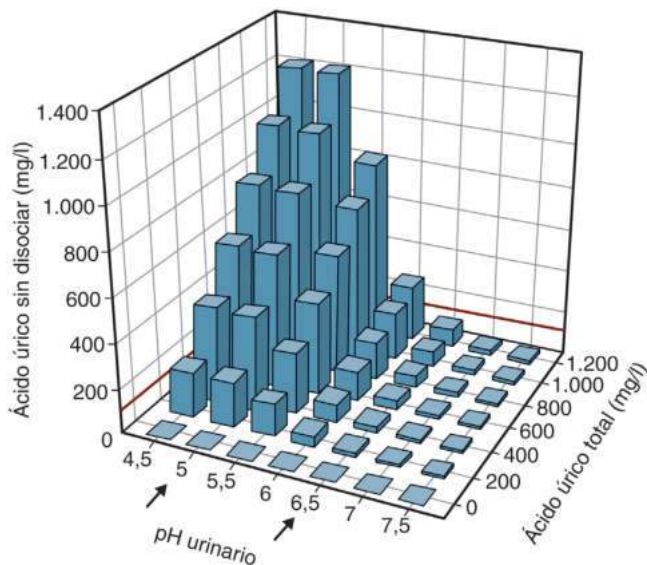
Un pH urinario bajo es la causa principal de la nefropatía por ácido úrico. La solubilidad del ácido úrico se multiplica por seis al subir el pH urinario de 5,3 a 6,5^{207,226} ([fig. 32.7](#)). Por tanto, los

trastornos que bajan el pH urinario predisponen a los pacientes a la litiasis de ácido úrico. La pérdida de bicarbonato durante los trastornos con diarrea crónica y la carga ácida más alta de las dietas ricas en proteínas animales producen acidemia y contribuyen a un pH urinario ácido. En cuatro estudios, todos los pacientes con cálculos de ácido úrico tenían un pH urinario menor de 6.²²⁹⁻²³² Un pH urinario bajo favorece la formación de ácido úrico poco soluble frente al anión urato más soluble, predisponiendo de este modo a la litiasis de ácido úrico, incluso cuando la cantidad total de ácido úrico excretada no es mayor de lo normal.²³³

Los formadores de cálculos de ácido úrico tienen a menudo un peso corporal alto y una incidencia alta de resistencia a la insulina y diabetes mellitus de tipo 2. La mayoría de estos pacientes tienen un pH urinario significativamente más bajo que los que forman cálculos que no son de ácido úrico. Se cree que la resistencia a la insulina altera la amoniogenia y la excreción de amonio, lo que produce un aumento de la excreción urinaria de hidrogeniones con aniones distintos del amoníaco y con un pH urinario más bajo.^{29,30,226,230}

La hiperuricosuria puede ser evidente en los pacientes que toman cantidades elevadas de purina con los alimentos o proteínas animales. Los alimentos ricos en purina son vísceras, mariscos, algunos pescados, levadura, y extractos y caldo de carne (tabla 32.7). Los trastornos hiperuricémicos como la gota, las enfermedades mieloproliferativas, el síndrome de lisis tumoral y algunas metabopatías congénitas (p. ej., deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, síndrome de Lesch-Nyhan) pueden contribuir también al aumento de la carga filtrada urinaria de ácido úrico. Algunos fármacos como los salicilatos y el probenecid también son hiperuricosúricos y pueden predisponer a los pacientes a la litiasis de ácido úrico.^{6,7,30,143,225}

El tratamiento de los pacientes con cálculos de ácido úrico empieza por medidas inespecíficas como aumentar el consumo de líquido para mantener un volumen de orina de 3 l/día aproximadamente. Disminuir el consumo de proteínas animales es beneficioso por lo general, porque el descenso de la producción de ácido endógeno sube el pH urinario.⁵¹ Lo ideal es subir el pH urinario a 6,5-7 aproximadamente, un nivel que



• **Figura 32.7** Solubilidad y pH del ácido úrico. Se muestra la relación entre ácido úrico sin disociar, ácido úrico total y pH urinario. El límite de solubilidad del ácido úrico sin disociar se muestra en la línea de color (~100 mg/l). Se consideran dos pH urinarios hipotéticos (flechas). Con un pH urinario bajo (p. ej., 5) incluso una cantidad escasa de ácido úrico urinario total supera su solubilidad. Con un pH alto (p. ej., 6,5) se tolera bien incluso una hiperuricosuria masiva. (Tomado de Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13:181-189.)

puede disolver los cristales y los cálculos presentes. Sin embargo, hay que tener cuidado de evitar que el pH urinario suba de 7 para disminuir el riesgo de litiasis de fosfato cálcico. Una dieta pobre en fructosa puede ser beneficiosa también para bajar la concentración de ácido úrico y la hiperuricosuria (v. «Tratamiento inespecífico»⁵⁸).

Puede ser necesario administrar citrato potásico en dosis de 30 mEq por vía oral dos veces al día o más para subir el pH urinario lo suficiente para disminuir la sobresaturación de ácido úrico (v. «Hipercalciuria» e «Hipocitraturia» para los preparados de citrato potásico disponibles). Si no es posible subir de manera adecuada el pH urinario a pesar de una dosis alta de citrato potásico o si la dosis administrada produce hiperpotasemia, puede iniciarse tratamiento con acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Este fármaco alcaliniza la orina y produce una acidosis metabólica leve, un cuadro parecido a la ATRD. El pH urinario debe mantenerse por debajo de 7 para evitar la precipitación de fosfato cálcico.²⁰⁶ La prescripción de papel de nitracina permite a los pacientes controlar el pH en distintos momentos del día y ajustar en consonancia el consumo de citrato potásico.

Los pacientes con hiperuricemia deben seguir una dieta pobre en purina para bajar la producción de ácido úrico. A pesar de la intervención dietética, la hiperuricemia persiste a menudo, sobre todo en pacientes con trastornos del metabolismo celular. En este contexto, debe prescribirse alopurinol en una dosis inicial de 100 mg/día, que se sube a 300 mg/día si es necesario.^{72,234} Aunque el bicarbonato sódico puede alcalinizar la orina de manera efectiva, debe evitarse, porque la excreción adicional de sodio favorece la formación de urato sódico, que puede provocar la formación adicional de cristales (v. anteriormente «Hiperuricosuria»).

Cálculos de estruvita

Los cálculos de estruvita se denominan también *cálculos de fosfato triple*, *cálculos de fosfato amónico magnésico* y *cálculos de infección*.⁸ Aunque suponen solo alrededor del 10-15% de todos los cálculos formados, la mayoría de los cálculos coraliformes (cálculos grandes que se extienden fuera de un solo cáliz renal) están formados por estruvita. La tendencia de estos cálculos a aumentar de tamaño con rapidez, a recidivar a pesar del tratamiento y a causar una morbilidad considerable (y potencialmente, mortalidad) ha llevado a denominarlos el «cáncer de los cálculos». Para que se formen estos cálculos debe estar presente una infección por bacterias productoras de ureasa, y por tanto puede haber infecciones renales graves, septicemia y pérdida de función renal. En la tabla 32.3 se enumeran los factores asociados a los cálculos de estruvita.

A diferencia de otros tipos de cálculos, los cálculos de estruvita tienen una incidencia más alta en la mujer que en el hombre, en gran medida por la mayor predisposición de las mujeres a las infecciones urinarias.²³⁵ Otros grupos de pacientes con riesgo de presentar cálculos de estruvita por estasis o infección urinaria son los ancianos y los pacientes con vejiga neurógena, sondas urinarias permanentes, lesiones medulares espinales o anomalías genitourinarias. Incluso sin

TABLA 32.7 Alimentos con alto contenido en purina

Visceras: sesos, corazón, riñón, hígado, mollejas
 Extractos de carne: cubitos, consomé, caldo de carne, salsa
 Carne: vaca, pollo, gallina, cordero, cerdo
 Marisco: almejas, mejillones, vieiras, gambas, ostras
 Pescado: anchoas, huevas, arenque, caballa, sardinas y otros
 Algunas verduras: espárragos, coliflor, alubias, lentejas, frijoles, champiñones, guisantes, espinacas

Datos tomados de Monk RD, Bushinsky DA. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis. In: Johnson RJ, Fehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015:688-702.

analizar los cálculos, en los pacientes con cálculos grandes, con un pH urinario alcalino (~ 7) o en presencia de bacterias urinarias productoras de ureasa hay que sospechar que sean de estruvita. La detección y el tratamiento temprano son fundamentales para evitar el alto potencial de morbilidad.¹⁴⁵

Bacterias productoras de ureasa. La formación de cálculos de estruvita depende de la presencia de iones amonio y de un pH urinario alcalino; estas circunstancias coinciden clínicamente solo por la acción de bacterias productoras de ureasa. El amonio, el magnesio y el carbonato de apatita $-\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3-$ presentes en la orina, se combinan con el fosfato, que en estas circunstancias se encuentra en forma trivalente.⁸

Se ha implicado a numerosas bacterias, tanto gramnegativas como grampositivas, así como del género *Mycoplasma* y levaduras, en la producción de ureasa. Los géneros bacterianos en los que se detecta ureasa con frecuencia son *Proteus*, *Haemophilus*, *Corynebacterium* y *Ureaplasma*. *Escherichia coli*, a pesar de su papel patógeno frecuente en las vías urinarias, no produce ureasa y por tanto no está implicada en la formación de cálculos de estruvita. Es posible que la producción de ureasa sea suficiente para estimular la formación de cálculos a pesar de una cifra baja de colonias bacterianas. Por esta razón, hay que solicitar específicamente al laboratorio de microbiología que identifique las bacterias y determine el antibiograma incluso si la cifra de colonias es inferior a 100.000 unidades formadoras de colonias. Si no se detectan bacterias pero se sospecha un productor de ureasa, hay que solicitar cultivos especiales para *Ureaplasma urealyticum*, una microbacteria que suele ser difícil de aislar en los medios de cultivo ordinarios.²³⁶

Tratamiento de los cálculos de estruvita. Para destruir los cálculos de estruvita es necesario un tratamiento médico y urológico temprano y agresivo.²³⁷ El tratamiento antibiótico apropiado es fundamental pero debe combinarse con inhibición bacteriana a largo plazo y eliminación médica o quirúrgica completa de los cálculos. La LEOC es adecuada a menudo para fragmentar los cálculos menores de 2 cm, pero para los cálculos más grandes suele ser necesaria la nefrolitotomía percutánea o una combinación de ambas técnicas quirúrgicas.²³⁸ El tratamiento antibiótico debe continuarse en función de los resultados de los cultivos de cualquier fragmento de cálculo recuperado. Después de 2 semanas aproximadamente de tratamiento antibiótico, cuando el cultivo de orina es estéril, la dosis de antibiótico puede reducirse a la mitad. Los antibióticos inhibidores deben mantenerse en esta dosis hasta que los cultivos de seguimiento mensuales permanezcan estériles durante 3 meses consecutivos. En ese momento pueden retirarse los antibióticos siempre que se hayan obtenido cultivos de orina de seguimiento mensuales durante 1 año.^{236,239}

Además del tratamiento antibiótico, el tratamiento médico puede consistir en la inhibición de la ureasa y quimiólisis. En la quimiólisis se lava el riñón con una solución ácida a través de un tubo de nefrostomía o de un catéter ureteral. Aunque se utiliza poco en la actualidad porque se emplean técnicas quirúrgicas menos invasivas, esta técnica puede ser útil para disolver fragmentos residuales de los cálculos. La hemiacidrina al 10%, la solución utilizada con más frecuencia, está formada por ácido carbónico, ácido cítrico, ácido D-glucurónico y magnesio con un pH de 3,9. El uso de la quimiólisis ha resultado controvertido por las altas tasas de mortalidad registradas en el pasado.^{240,241} La morbimortalidad está relacionada principalmente con la septicemia por la instrumentación, infecciones locales bacterianas o fúngicas, y por irritación uroepitelial más que por los efectos secundarios de los componentes de la solución utilizada. Cuando se recurre a ella como complemento de la extirpación quirúrgica, la quimiólisis disminuye las tasas de formación de cálculos y de recidiva de la infección.^{240,242,243} La seguridad de esta técnica sigue siendo cuestionable porque se emplean distintos procedimientos, por la carga de cálculos y por enfermedades concurrentes publicadas en la bibliografía científica en el pasado, pero con un control intensivo de la concentración sérica de magnesio, de las presiones intrapélvicas, de la infección y de la obstrucción al flujo,

puede tener utilidad complementaria en el tratamiento de los cálculos de estruvita grandes.^{236,240,244}

Se ha observado que la inhibición de la ureasa retrasa el crecimiento de los cálculos y previene la formación de cálculos nuevos.^{245,246} No disminuye la cifra de bacterias y tampoco destruye los cálculos presentes. Combinada con tratamiento antibiótico, es una medida principalmente paliativa para los pacientes en los que no es posible un tratamiento quirúrgico definitivo. El fármaco utilizado con más frecuencia es el ácido acetohidroxámico (AHA). Estos fármacos precisan un aclaramiento renal adecuado para tener eficacia terapéutica y están contraindicados en pacientes con una filtración glomerular menor de 60 ml/min. La nefropatía crónica aumenta la incidencia de efectos secundarios de estos fármacos, que son numerosos y limitan su uso. Los efectos secundarios que obligan a suspender el tratamiento son síntomas neurológicos, molestias digestivas, caída del pelo, anemia hemolítica y exantema. Por fortuna, todos los efectos secundarios desaparecen al suspender el fármaco. El AHA también es teratógeno. La dosis inicial de AHA es de 250 mg por vía oral dos veces al día. Si la tolerabilidad es óptima durante 1 mes aproximadamente, se sube la dosis a 250 mg vía oral tres veces al día.²³⁶

Cálculos de cistina

La cistinuria, que no debe confundirse con la cistinosis, un trastorno más grave e incapacitante que provoca una acumulación intracelular extensa de cistina, es un trastorno autosómico que puede ser recesivo o dominante con penetrancia incompleta.²⁴⁷ El trastorno está causado por mutaciones del gen *SL3A1* en el cromosoma 2 o por mutaciones del gen *SCLC7A9* en el cromosoma 19. Estos dos tipos de mutaciones disminuyen la reabsorción tubular renal y aumentan la excreción urinaria de aminoácidos dibásicos como cistina, ornitina, lisina y arginina.²⁴⁸ Es probable que el defecto genético pase desapercibido si no fuera por la solubilidad baja de la cistina de 300 mg/l aproximadamente. En la [tabla 32.3](#) se enumeran los factores asociados a los cálculos de cistina.

Las personas sin un defecto tubular en el transporte de cistina excretan aproximadamente de 30 a 50 mg de cistina al día, que se disuelve en el volumen de orina diario normal. Los pacientes heterocigóticos para este trastorno excretan alrededor de 400 mg/día, mientras que los homocigóticos excretan con frecuencia más de 600 mg/día.¹³⁸ A pesar de que la solubilidad de la cistina aumenta considerablemente cuando el pH urinario es mayor de 6,5, la cantidad excesiva producida en este trastorno provoca la precipitación de cristales de cistina y su agregación en cálculos de cistina.

Los cálculos aparecen generalmente en los pacientes en la segunda o tercera década de la vida. Los cálculos pueden alcanzar un tamaño grande y formar cálculos coraliformes o múltiples. Son radiopacos por el contenido de azufre de la cistina. Debe sospecharse este trastorno en todo paciente que presenta cálculos en la infancia, con recidiva frecuente de la nefrolitiasis y con un antecedente familiar notable de la enfermedad. La presencia de los cristales hexagonales de cistina característicos puede confirmar el diagnóstico. El cribado cualitativo con la prueba de nitroprusiato sódico confirma mejor la presencia de cistinuria a una concentración mayor de 75 mg/ml porque es posible que estos cristales no sean evidentes en la orina diluida o en la orina alcalina. A continuación debe realizarse una medición cuantitativa de cistina en orina de 24 h para determinar el riesgo de formación de cálculos y guiar el tratamiento.

Tratamiento de los cálculos de cistina. El objetivo del tratamiento es bajar la concentración urinaria de cistina por debajo de los límites de solubilidad (~ 300 mg/l). Se aconseja a los pacientes que beban mucho líquido. Un paciente con una excreción de cistina de 750 mg/día, por ejemplo, debe beber en circunstancias ideales líquido suficiente para aumentar el volumen de orina a más de 3 l/día. Debe evitarse un volumen alto de leche porque los productos lácteos y los alimentos ricos en proteínas contienen grandes cantidades de metionina, un aminoácido esencial que es precursor de la cistina.²⁴⁹ Como la cistina

es más soluble con un pH más alto, se recomienda beber zumos porque tienden a alcalinizar la orina. También se prescribe citrato potásico (v. detalles en «Hiper calciuria» e «Hipocitraturia») para mantener el pH urinario entre 6,5 y 7.²⁵⁰

Alrededor del 50% de los cálculos de cistina son cálculos mixtos. Los pacientes con cistinuria tienen a menudo otros defectos metabólicos como hiper calciuria, hipocitraturia e hiperuricosuria. Por tanto, es necesario recoger orina de 24 h para analizar todos los elementos formadores de cálculos con el fin de realizar un tratamiento completo de la nefrolitiasis en estas circunstancias; también es beneficioso restringir el sodio en los alimentos.²⁵¹

Si estas medidas no consiguen evitar la formación de cálculos o si la concentración urinaria de cistina es demasiado alta para conseguir un

consumo de líquidos suficiente, pueden añadirse quelantes denominados *fármacos tiol de unión a cistina* (FTUC). El incremento del pH urinario aumenta la eficacia de los fármacos tiol.²⁵⁰ La D-penicilamina es un FTUC que baja la concentración de cistina porque forma un compuesto más soluble con la cistina.²⁵² Sin embargo, este fármaco tiene efectos secundarios graves que limitan su uso. En la actualidad hay otros FTUC como la tiopronina, la α -mercaptopropionilglicina y la bucilamina que bajan la concentración de cistina con menos efectos secundarios.^{138,253-255}

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

SECCIÓN VIII

Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono y las grasas

33. Fisiología de la secreción de insulina
34. Fisiopatología de la diabetes mellitus de tipo 2
35. Tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2
36. Diabetes mellitus de tipo 1
37. Complicaciones de la diabetes mellitus
38. Hipoglucemia
39. Control neuroendocrino de las reservas de energía
40. Obesidad
41. Trastornos del metabolismo de los lípidos

Fisiología de la secreción de insulina

ELE FERRANNINI Y ANDREA MARI

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción, 1338

Regulación neural de la función de las células β , 1339

Masa de células β , 1339

Contenido de insulina de las células β , 1340

Secreción de insulina frente a insulina plasmática, 1340

Características de la secreción de insulina *in vivo*, 1342

Modos de respuesta de las células β , 1342

Secreción de insulina en ayunas, 1343

Respuesta secretora de insulina a la glucosa intravenosa, 1343

Modos de respuesta lenta de las células β y mecanismos de adaptación, 1344

Respuesta secretora de la insulina a estímulos orales, 1344

Secreción de insulina y sensibilidad a la insulina, 1346

Influencias genéticas en la secreción de insulina, 1347

Secreción de insulina, acción de la insulina y homeostasis de la glucosa, 1347

PUNTOS CLAVE

- La función de las células β es fundamental para la homeostasis de la glucosa: la secreción de insulina está finamente regulada por múltiples mecanismos con el fin de garantizar un suministro hormonal apropiado en las condiciones cambiantes a corto plazo (p. ej., ingesta de nutrientes variable) y las circunstancias a largo plazo (p. ej., obesidad, resistencia a la insulina, embarazo).
- A escala celular, el modelo actual presenta diferentes poblaciones de gránulos de insulina citoplásmicos con base en su capacidad para experimentar una rápida exocitosis. En los fenómenos de secreción rápida de insulina subyace una reserva liberable inmediatamente, y su exocitosis se activa por la despolarización de membrana y el influjo del calcio como consecuencia del metabolismo de la glucosa. El papel amplificador de la glucosa contribuye a una secreción de insulina sostenida y probablemente implica cambios en el estado de los gránulos.
- La respuesta a la secreción de insulina es polimórfica, y su estudio *in vivo* requiere diferentes pruebas para valorar distintos modos de respuesta.
- El principal estímulo para la secreción de insulina es la glucosa. La medida de las concentraciones plasmáticas de péptido C durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG o comida mixta) o intravenosa (pinzamiento hiperglucémico e infusión de glucosa graduada), unida a la modelización matemática, permite recabar cuáles son las características de secreción de la insulina relevantes para una tolerancia a la glucosa normal y alterada.
- En una prueba de tolerancia oral a la glucosa, las excursiones de la secreción de insulina discurren en paralelo con las de concentración de glucosa, con lo que se define una dosis-respuesta relacionada con las dos variables, que es el modo de respuesta más importante de las células β . Entre otros modos adicionales se incluye una fase de secreción anticipadora ante el aumento de glucosa y la potenciación con el tiempo.
- Una importante respuesta adaptativa a la secreción de insulina a largo plazo es el aumento de su secreción con la resistencia a la insulina.
- La reducción de la sensibilidad a la glucosa de las células β y el aumento absoluto de la secreción de insulina caracterizan a las fases tempranas de intolerancia a la glucosa y predicen la evolución a una diabetes sintomática.

Introducción

El páncreas endocrino está formado por unos tres millones de islotes dispersos a través del tejido exocrino, con un peso total aproximado de 1 g (menos del 3% del volumen del páncreas).¹ El islote humano está poblado por células β mezcladas con células α , δ , γ y ϵ , que secretan glucagón, somatostatina, polipéptido pancreático y grelina, respectivamente. Las células β constituyen el tipo celular más abundante (que compone en torno al 60% de las células de los islotes) y representan una gran proporción de las células endocrinas en los islotes pequeños, en comparación con los grandes. Los islotes pequeños tienen también

un mayor contenido de insulina y se encuentran en estrecho contacto con los vasos sanguíneos, con lo cual representan una subpoblación funcionalmente diferenciada. La disposición espacial de las células en el islote también es importante para su función. Aunque las células β siguen una distribución irregular en los islotes humanos, cuando son estimuladas por la glucosa, los potenciales de membrana y la concentración citoplásmica de Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) muestran un patrón complejo de oscilaciones tanto en las células β individuales como en los islotes en conjunto.² Además, las uniones comunicantes aportan conectividad, que puede traspasarse a los pequeños grupos de células con propiedades de marcapasos.³ El origen y la regulación de las oscilaciones eléctricas

intrínsecas y los subconjuntos hiperespecializados de células β siguen siendo objeto de investigación, aunque la heterogeneidad de los islotes, y de los subconjuntos de células β presentes en estos, añade complejidad a las bien conocidas interacciones dentro de cada islote entre distintos tipos celulares (p. ej., inhibición paracrina de secreción de glucagón por la insulina, inhibición de glucagón y secreción de insulina por la somatostatina). Por otra parte, la regeneración de islotes endógenos puede producirse no solo por neogenia a partir de células ductales y replicación de células β , sino también por transdiferenciación de células α^4 o δ^5 después de una pérdida extrema de células β .⁶ Por tanto, un concepto nuevo surgido en la ciencia de las células β es que la función no es solo consecuencia de la masa y la calidad de estas células, sino también de la arquitectura y la integridad estructural del islote como órgano.

Las células β expresan un gran número de transportadores y receptores en su membrana plasmática; su acoplamiento simultáneo o en secuencia de ligandos después de diversos estímulos termina por integrarse en una tasa de secreción dada.⁷ Al igual que las neuronas, cuya respuesta a las múltiples aferencias sinápticas es un potencial de acción, la célula β modula su respuesta secretora en fase y amplitud (es decir, en cantidad y curso temporal) para ajustarse con precisión al estímulo.⁸ La desbordante complejidad de las señales estimuladoras e inhibitorias y su transducción y modulación intracelular pueden reducirse operativamente a dos dominios fisiológicos principales: una vía de activación, que comienza en la membrana celular, y una de amplificación, que es principalmente intracelular.⁹ Así, la glucosa entra en las células β por la isoforma 2 del transportador de la glucosa (GLUT2) y es metabolizada a través de la vía glucolítica y, posteriormente, en las mitocondrias. La primera etapa de limitación de la velocidad en este proceso es la fosforilación de glucosa en glucosa-6-fosfato. Esta reacción está mediada por la enzima glucocinasa, que, mediante la determinación de la velocidad de la glucólisis, funciona como un detector de glucosa.¹⁰ El metabolismo de la glucosa eleva la producción de trifosfato de adenosina (ATP), lo que lleva al cierre del canal de potasio sensible al ATP (K_{ATP}) y a la despolarización de la membrana. Como consecuencia, entra Ca^{2+} a través del canal de Ca^{2+} dependiente del voltaje y de la elevación de $[Ca^{2+}]_c$, lo que inicia la exocitosis de la hormona a partir de gránulos fácilmente liberables. El incremento en la producción de ATP se debe, probablemente, a la fabricación de dinucleótido de nicotinamida adenina en la etapa glucolítica de la oxidación de gliceraldehído-3-fosfato y a la oxidación de piruvato en el ciclo del ácido tricarbóxico en las mitocondrias. El aumento en el ATP no solo cierra los canales K_{ATP} , sino que, además, sirve como un factor permisivo de primer orden para el movimiento de los gránulos de insulina y para la sensibilización de la exocitosis.

La biología de los canales de K_{ATP} es relevante en la fisiología de las células β . Estos canales incluyen receptores de la sulfonilurea (SUR) y rectificadores de la entrada de potasio (Kir6.1 y Kir6.2), que se agrupan para formar un gran canal octámero. En la célula β , los pares SUR1/Kir6.2 constituyen el canal K_{ATP} , encargado de controlar el flujo de iones potasio. Es importante observar que la apertura de estos canales puede reiniciar el potencial de membrana en reposo por debajo del umbral para la activación de los canales de Ca^{2+} activados por voltaje, con lo que se impiden los impulsos secretores de insulina. Tal circunstancia sucede cuando los valores de glucosa en el plasma son bajos o con estimulación de la insulina; en este último caso se instala un control autocrino de la secreción de insulina.¹¹ Se ha comprobado que las mutaciones en los dos componentes del K_{ATP} , como son SUR1 de células β (codificado por el gen *ABCC 8*) y Kir6.2, conducen a hipersecreción de insulina, cuyo resultado clínico es una forma recesiva de hiperinsulinemia familiar o hipoglucemia hiperinsulinémica persistente del neonato.

La vía de amplificación requiere también el metabolismo de la glucosa, pero es independiente del canal K_{ATP} . En la amplificación de la señal desempeña un papel importante el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Este segundo mensajero se genera en la membrana plasmática del ATP y potencia la secreción de insulina estimulada por

la glucosa, en particular como respuesta a la acción del glucagón, el péptido semejante al glucagón 1 (GLP1) y el péptido insulinotrope dependiente de la glucosa (GIP). Las vías dependientes del AMPc parecen especialmente importantes en la maquinaria de la exocitosis.

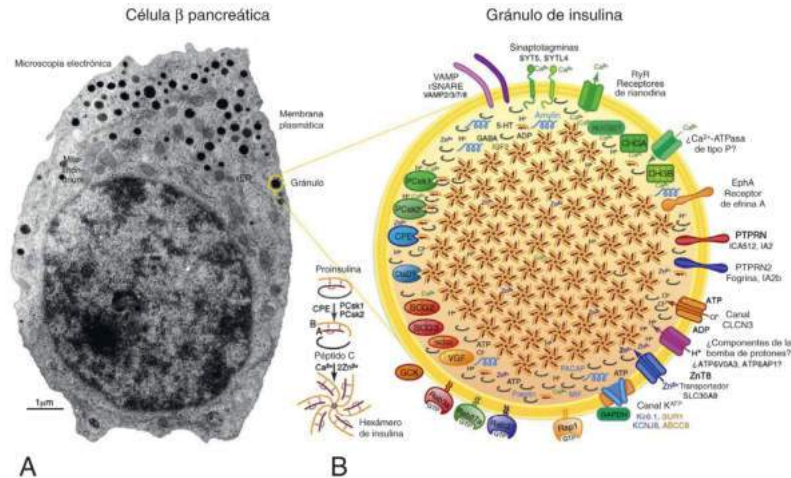
En fechas más recientes se ha constatado la acción de otras moléculas como detectores de la glucosa independientes del metabolismo de esta.¹² En sistemas en roedores, se trata de receptores de la superficie celular identificados por el bloqueo de la utilización de glucosa tras la aplicación de un estímulo de glucosa. Además, modifican los mensajeros sinárgicos AMPc y $[Ca^{2+}]_c$. Estos detectores adicionales de la glucosa se han definido tentativamente como heterodímeros de un atípico receptor del sabor dulce (T1R3) y un receptor sensible al calcio (CaSR). Su función en las células β humanas y la secreción de insulina *in vivo* es aún objeto de investigación.

Regulación neural de la función de las células β

El encéfalo proporciona un control suplementario de la secreción de insulina y glucagón a través de nervios eferentes que penetran en el islote pancreático.¹³ La estimulación simpática (a través de la liberación de noradrenalina mediada por el receptor α_2) inhibe la secreción de insulina y potencia la de glucagón,¹⁴ mientras que la estimulación parasimpática (por la liberación de acetilcolina con mediación muscarínica M3) promueve la liberación de insulina y glucagón.¹⁵ Estos circuitos autónomos emanan de las regiones hipotalámicas que controlan de forma diferencial la liberación de hormonas. En particular, la reducción experimental de la detección de la glucosa en neuronas que expresan glucocinasa del núcleo arqueado produce una deficiente secreción de insulina estimulada por la glucosa e intolerancia a la glucosa, mientras que esta misma manipulación en el área hipotalámica lateral redundante en una mejora de la sensibilidad a la glucosa y la respuesta al glucagón en la hipoglucemia.¹⁶ La contribución relativa del eje encéfalo/islote a la homeostasis corporal global de la glucosa y la contrarregulación es difícil de cuantificar en los seres humanos; sin embargo, es interesante saber que, en roedores, los injertos de islotes bajo la cápsula renal¹⁷ o en la cámara anterior del ojo¹⁸ experimentan una reinervación dentro de los islotes y en su entorno, lo que representa un ejemplo llamativo de neuroplasticidad.

Masa de células β

La masa de células β es el balance neto entre factores positivos, como la neogenia de los islotes, la proliferación de células β y la hiperplasia de estas células, y factores negativos, entre ellos la apoptosis y la diferenciación de las células β .⁶ Pese a tratarse de un tipo celular de diferenciación terminal, las células β no son totalmente posmitóticas. En los seres humanos, la neogenia de células β desde las células progenitoras epiteliales ductales tiene lugar en su mayor parte antes del nacimiento; junto con un aumento neonatal repentino de replicación de células β (a partir de células progenitoras pancreáticas y/o precursoras ductales), el complemento completo de la masa de células β se establece en los primeros 5 años de vida. Posteriormente, la proliferación de células β es muy baja, y su vida media se extiende a 25 años, aproximadamente.¹⁹ Sin embargo, en la periferia de los islotes, un microentorno especializado o nicho neogénico acoge una población de células β transcripcionalmente inmaduras (vírgenes), que constituyen un reservorio de por vida de nuevas células β .²⁰ Estas células poseen un fenotipo intermedio entre las células α y β maduras, y pueden transdiferenciarse en unas u otras según las señales dominantes, entre las cuales cabe citar un aumento de la demanda de insulina (como sucede en la obesidad, la pérdida extrema de células β o el embarazo) o diversos factores de estrés (p. ej., hiperglucemia o sobrecarga oxidativa, como es propio de la transición desde la tolerancia a la glucosa normal a la diabetes de tipo 2 [DM2]).⁴⁻⁶ Debe observarse que las células β en replicación regulan por aumento centenares de genes relacionados con



• **Figura 33.1** **A.** Micrografía electrónica de una célula β humana. Los cuerpos esféricos con alta densidad electrónica del citoplasma son gránulos de insulina, algunos en estrecha proximidad con la membrana plasmática. También pueden verse las mitocondrias y el retículo endoplásmico. **B.** Ampliación de un gránulo de insulina para destacar esquemáticamente su compleja estructura: además de hexámeros de insulina, en la membrana de la vesícula y el gránulo se encuentran canales iónicos, transportadores y otras proteínas. Se indica asimismo la maduración de la prohormona proinsulina en insulina (cadena A y B) y el péptido C catalizado por carboxipeptidasa E (CPE) y proconvertasas (PCsk1 y PCsk2). *5-HT*, 5-hidroxitriptamina (serotonina); *GABA*, ácido γ -aminobutírico; *IAPP*, polipéptido amiloide de los islotes; *IGF-2*, factor de crecimiento similar a la insulina 2; *INS*, insulina; *MIF*, factor inhibidor de migración de macrófagos; *PACAP*, polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria. (Tomado de Suckale J, Solimena M. The insulin secretory granule as a signaling hub. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21[10]:599–609.)

la proliferación, pero no los genes que intervienen en la función de las células β (detección de glucosa y secreción de insulina), lo que parece apuntar a que la transición de quiescencia-proliferación implica una amplificación global de la expresión génica, salvo para un subconjunto de genes específicos de tejidos.²¹ Los esfuerzos por catalogar el programa transcripcional de células β en replicación son fundamentales no solo para tener en cuenta la plasticidad fisiológica de los tipos celulares de islotes, sino también para identificar vías moleculares de generación de células β de cara a posibles tratamientos basados en trasplantes.

Contenido de insulina de las células β

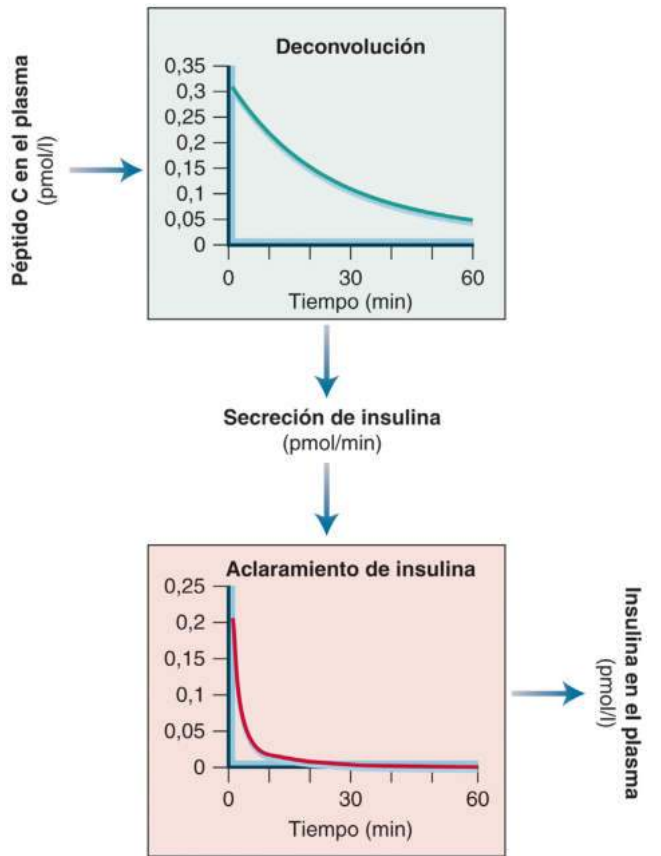
Pese a su pequeño tamaño, el páncreas endocrino posee una gran reserva funcional, dado que el contenido de insulina pancreática se ha estimado en el intervalo de 200 a 250 unidades (un suministro de 10 días para un adulto delgado sano). En el citoplasma de las células β , la insulina está empaquetada en 5.000 a 8.000 gránulos secretorios distribuidos espacialmente en poblaciones de distintas edades.²² Tal como se muestra en la **figura 33.1**, cada gránulo (300-350 nm de diámetro) contiene un núcleo con alta densidad de electrones compuesto por cristales estrechamente empaquetados de hexámeros de insulina estabilizados por un ion calcio y dos iones cinc.²³ Los gránulos no son meros depósitos de suministro, sino estructuras dinámicas que contienen un gran número de proteínas, pequeñas moléculas y iones en la luz, así como varias proteínas transmembrana, canales y proteínas asociadas a la membrana. La reposición y tráfico de gránulos es un proceso altamente regulado en el que intervienen las relaciones con el citoesqueleto, la degradación de insulina intracelular, la movilidad (dinámica, restringida o casi inexistente), el empalme y la fusión con la membrana plasmática (mediada por proteínas solubles del receptor de proteínas de fijación al factor sensible a la *N*-etilmaleimida [SNARE]).^{22,23} Funcionalmente, los hechos estabilizados sostienen que: 1) como respuesta a la estimulación de glucosa *in vitro* aguda, se secreta solo una pequeña fracción (muy inferior al 1%) de insulina en gránulos; 2) la semivida de los gránulos es inferior a 5 días, donde la degradación intracelular comienza ya en unos 3 días, y 3) los gránulos más jóvenes existen en menor cantidad, pero poseen más movilidad que los antiguos, aun cuando procedan de la profundidad del citoplasma y, por tanto, formen una reserva fácil de

liberar. Aún queda por determinar qué características de la dinámica de los gránulos secretorios –edad, posición en la célula y signatura molecular– son fundamentales para cada aspecto de la dinámica de liberación de insulina *in vivo* y qué etapas pueden modificarse en el estado diabético.

Secreción de insulina frente a insulina plasmática

Las concentraciones de insulina circulantes dependen de la secreción y el aclaramiento, lo que se complica por la aparición de la hormona primero en la circulación porta y por el sustancial aclaramiento hepático. Normalmente, la secreción de insulina no puede medirse de forma directa, dada la inaccesibilidad de la circulación porta. Así, cuando se valora la secreción de insulina *in vivo*, en la actualidad se utilizan en la técnica métodos basados en la medida de péptido C. Los principios de este método residen en que: 1) el péptido C es cosecretado con la insulina en cantidades equimolares como consecuencia de la escisión de la proinsulina; 2) el péptido C no es extraído por el hígado, y 3) el aclaramiento del péptido C, la mitad del cual tiene lugar en el riñón,²⁴ es aproximadamente constante en cada individuo. Con este enfoque, la secreción de insulina se calcula mediante un procedimiento matemático llamado *deconvolución*,²⁵ que reconstruye la tasa pancreática de secreción de insulina (en pmol/min) a medida que sucede antes de la degradación de la insulina hepática,^{26,27} y puede estimarse de manera fiable a partir de datos antropométricos individuales.²⁸ Así, la transducción de las medidas plasmáticas de péptido C en concentraciones de insulina en el plasma implica dos procesos catabólicos (y pasos computacionales) en serie entre sí (**fig. 33.2**). Si se considera que en torno al 15% de la captación renal de péptido C se excreta intacta en la orina (el resto se degrada),²⁴ se ha constatado que las medidas de la relación entre péptido C urinario y creatinina mantienen una correlación razonable con los valores posprandiales en el plasma de péptido C²⁹ y, por lo tanto, pueden utilizarse como indicadores de la función residual de las células β en pacientes con diabetes de tipo 1.³⁰

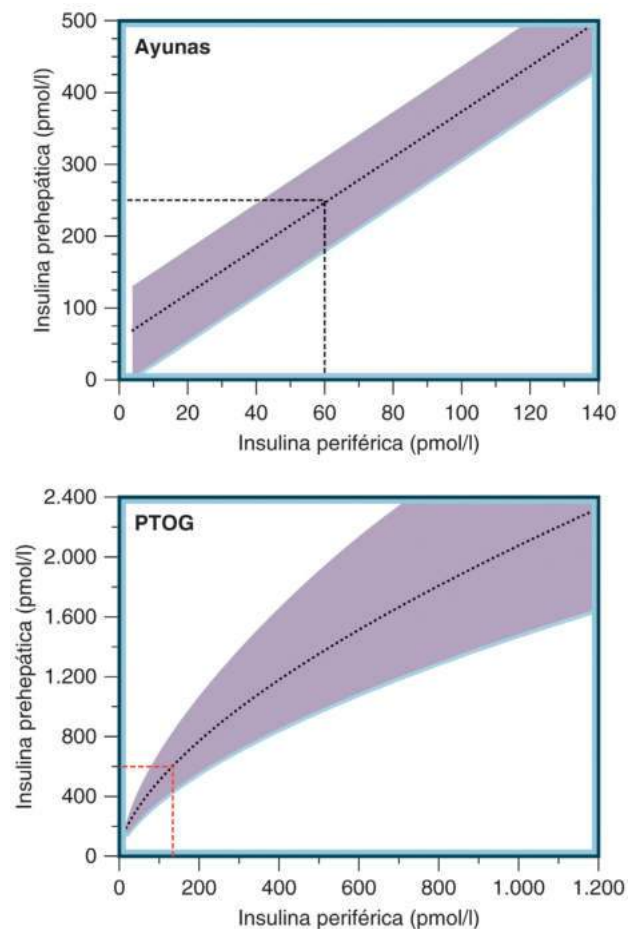
Dado que las cinéticas de la insulina plasmática son rápidas, las tasas de secreción de insulina se reflejan con prontitud en las concentraciones de insulina en el plasma; por tanto, estas cinéticas sirven



• **Figura 33.2** La tasa de secreción de insulina pancreática se reconstruye por deconvolución de las concentraciones plasmáticas de péptido C por la tasa de desaparición de péptido C (curva verde). La insulina secretada experimenta a continuación un aclaramiento rápido (curva roja), para producir finalmente concentraciones plasmáticas de insulina.

como sustitutos principales y más utilizados para valorar la secreción de insulina. Sin embargo, el aclaramiento de la insulina puede variar durante la estimulación de su secreción, y es mayor o menor según el estado metabólico. Por ello, las concentraciones de insulina pueden distorsionar el curso de tiempo real de la secreción de esta sustancia. El aclaramiento de la insulina tiene lugar a través de dos vías principales, según el lugar de entrada de la hormona en la circulación: 1) aclaramiento periférico (o exógeno) ($pMCR_I$), que puede determinarse experimentalmente durante un pinzamiento hiperinsulinémico euglucémico, como la proporción entre la tasa de infusión de insulina exógena y la concentración de insulina plasmática arterial en estado estacionario, y 2) aclaramiento prehepático (o endógeno) ($eMCR_I$). La determinación experimental directa de $eMCR_I$ se ve obstaculizada por la dificultad de obtener acceso a la vena porta, en la que se secreta la insulina pancreática. Sin embargo, el aclaramiento endógeno puede calcularse como la proporción entre la secreción endógena de insulina –reconstruida a partir de la deconvolución del péptido C– y la concentración de insulina plasmática arterial en estado estacionario.

Si se conocen los valores de $eMCR_I$ y $pMCR_I$ a partir de experimentos independientes, su diferencia fraccional, es decir, $(eMCR_I - pMCR_I)/eMCR_I$, es una estimación de la extracción de insulina hepática fraccional. La fracción de insulina porta eliminada por el hígado en su primer paso suma aproximadamente el 65%, en un intervalo comprendido entre el 50 y el 70%.^{31,32} Una vez en la circulación sistémica, la insulina recircula y es aclarada adicionalmente por el hígado y, en menor medida, por el músculo esquelético y los riñones. La contribución global del hígado (primer paso más recirculación) es, por tanto, dominante (en torno al 80%). Las características fisiológicas del aclaramiento exógeno de la insulina ($pMCR_I$ según estudios de



• **Figura 33.3** Relación entre las concentraciones plasmáticas de insulina prehepática y periférica medida en 1.123 sujetos normoglucémicos (glucosa plasmática en ayunas media de 90 mg/dl [5 mmol/l]) después de ayunar durante toda la noche (ayunas) y durante la absorción de una carga de glucosa oral de 75 g (PTOG). Puede observarse la relación lineal entre los valores de insulina prehepática y periférica en ayunas y la relación curvilínea durante la PTOG, lo que indica degradación de saturación de la insulina. El intervalo de ayuno se representa gráficamente en el de PTOG (líneas de puntos). PTOG, prueba de tolerancia oral a la glucosa. (Datos tomados de Ferrannini E, Balkau B, Coppock SW, et al. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92[8]:2885–2892.)

pinzamiento insulínico) incluyen una gran variedad interindividual; la cinética de saturación;³¹ una influencia sustancial de los factores genéticos,^{33,34} y, en menor magnitud, un efecto negativo de la obesidad abdominal y la grasa hepática.^{35,36}

Mediante la utilización del modelo del péptido C para calcular el valor de $eMCR_I$ y una estimación del flujo de plasma hepático es posible reconstruir las concentraciones prehepáticas en el plasma de insulina (70%, porta; 30%, arterial hepática). Tal como se muestra en la figura 33.3, en individuos con tolerancia a la glucosa normal, las concentraciones prehepáticas de insulina en ayunas están relacionadas con los valores de insulina periférica de una forma aproximadamente lineal, con una proporción media de 4:1. Tras haber ingerido alimento (p. ej., después de una carga de glucosa oral), el valor de $eMCR_I$ es menor que en ayunas a consecuencia de la saturación de la extracción hepática. La contribución del músculo se reduce,³⁷ mientras que la del riñón aumenta,³¹ aunque en conjunto su contribución no supera el 20% del aclaramiento global de la insulina. Como resultado, la proporción entre insulina prehepática y periférica es progresivamente más baja a medida que aumenta la liberación pancreática de esta hormona (v. fig. 33.3).

Aparentemente, existen varios mecanismos que modulan la degradación de insulina. En ratones carentes del transportador de cinc 8 (ZnT8),

que enriquece con cinc las vesículas de insulina, la endocitosis insulínica dependiente de la clatrina en el hepatocito se reduce; los individuos con un polimorfismo de nucleótido único en el gen que codifica este transportador también muestran un mayor aclaramiento de la insulina durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).³⁸ Las entradas neurales³⁹ y el estado redox celular⁴⁰ influyen, asimismo, en la degradación de la insulina, mientras que las hormonas del aparato digestivo no intervienen en este proceso.⁴¹ Muchos fármacos pueden interferir en la degradación de la insulina, especialmente en dosis que provocan algún grado de hepatotoxicidad. Entre los agentes antidiabéticos, se sabe que las sulfonilureas reducen el aclaramiento de la insulina.⁴² No se ha determinado si este efecto surge directamente de la maquinaria de la degradación o es secundario a la saturación debida a la hipersecreción de insulina.

El papel del aclaramiento de la insulina en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa es complejo. Una reducción en la degradación de la insulina se interpreta comúnmente como compensadora, con valores inferiores en individuos más resistentes a la insulina y que se beneficiarían de un aumento en los valores de esta sustancia. Por otra parte, los animales de experimentación en los que se inactiva la enzima que degrada la insulina desarrollan resistencia a la insulina y diabetes.⁴³ De forma análoga, en pacientes receptores de trasplante de páncreas con drenaje venoso en órganos en la circulación sistémica se desarrolla hiperinsulinemia en ayunas y grados leves de resistencia a la insulina, en comparación con los que tienen drenaje porta.⁴⁴ No obstante, el aclaramiento de la insulina puede influir en la tolerancia a la glucosa independientemente de otros factores. Por ejemplo, un aumento agudo del 30% en el aclaramiento de la insulina, producido por inhibición de óxido nítrico sistémico, empeora la tolerancia a la glucosa en personas con tolerancia normal.⁴⁵ Así, resulta difícil discernir limpiamente la saturación de una asociación bidireccional de aclaramiento y acción de la insulina. Con todo, la mayor parte de las evidencias indican que, incluso después de tener en cuenta la saturación de la capacidad de degradación, el aclaramiento de la insulina mantiene una asociación positiva con la sensibilidad a esta, independientemente de la secuencia temporal de cambios en estas dos funciones.

Características de la secreción de insulina *in vivo*

La insulina actúa sobre varias vías metabólicas diana, como los lípidos y los aminoácidos, lo que influye también en su secreción; sin embargo, la retroalimentación fisiológica más firme tiene lugar con la concentración plasmática de glucosa. *In vivo*, la función de las células β debe suministrar insulina a los tejidos corporales en cantidades y cursos de tiempo aptos para mantener la glucosa plasmática dentro de un estrecho intervalo de concentración minuto a minuto. Para este fin, la producción de insulina ha de sortear escollos difíciles, como el tamaño, la composición y el ritmo de las comidas, y adaptarse a escenarios a largo plazo, como los cambios en la sensibilidad a la insulina de los tejidos diana. En comparación, la acción de la insulina, aunque con la misma complejidad a escala celular, en términos funcionales es relativamente estable en un individuo dado. De hecho, cuando se mide *in vivo* mediante una técnica directa (el pinzamiento hiperinsulinémico euglucémico), se ha comprobado que la sensibilidad a la insulina varía entre el 30 y el 80% durante 24 h de vida libre.⁴⁶ En la mayoría de los casos, esta sensibilidad puede llegar a duplicarse con una intervención fisiológica o farmacológica. En cambio, la secreción de insulina puede variar muchas veces en la misma persona en cuestión de minutos, como sucede con una comida mixta grande, o en el transcurso de los años, por ejemplo, al ganar peso.⁴⁷ Así, un adulto delgado sensible a la insulina tal vez necesite tan solo 0,5 unidades de insulina para disponer de una carga oral de 75 g de glucosa en 2 h, mientras que una persona obesa, intolerante a la glucosa y resistente a la insulina requerirá 45 unidades para la misma tarea, lo que supone unas 100 veces más.⁴⁸

Dada la naturaleza altamente polimórfica de la respuesta de las células β , la secreción de insulina absoluta es un índice significativo de función de estas células solo en el contexto de un estímulo estandarizado (principalmente, glucosa). Por este motivo, los protocolos típicos

emplean un estímulo controlado, tal como un pinzamiento hiper-glucémico (que se describe más adelante). Cuando el estímulo no está estandarizado, la respuesta secretora puede normalizarse empíricamente mediante el cálculo de las proporciones entre insulina (o secreción de insulina) y glucosa (valores absolutos o incrementales o áreas bajo las curvas de respuesta). Por ejemplo, el índice insulinógeno sostenido en el tiempo utiliza una proporción de incrementos en 30 min desde el valor basal de concentraciones de insulina y de glucosa mediante una PTOG.

Otros enfoques más elaborados se basan en modelos matemáticos, que se han utilizado extensamente para valorar la función de las células β a partir de pruebas clínicas –en las cuales no se controlan los valores de glucosa– y también para lograr una visión más en profundidad de los mecanismos que gobiernan la secreción de insulina.⁴⁹ En general, estos modelos establecen relaciones entre las tasas de secreción de insulina y las concentraciones plasmáticas de glucosa concomitantes sobre la base de una descripción formal de la maquinaria secretora. Los requisitos para tales modelos constituyen una descripción simplificada del sistema, para permitir una robusta capacidad de identificación matemática de sus parámetros, y una congruencia realista con características conocidas de función de las células β según se obtiene de la fisiología celular.

Modos de respuesta de las células β

Existen varias pruebas *in vivo* de función de las células β (descritas más adelante). Cada prueba de secreción de insulina *in vivo* revela algún aspecto de la función de estas células; sin embargo, en solitario, ninguna de ellas refleja la naturaleza polimórfica de la respuesta secretora de la insulina. Los principales modos de respuesta de las células β comprenden: 1) secreción de insulina aguda o de primera fase; 2) sensibilidad a la glucosa, y 3) potenciación de la secreción de insulina. Estas tres grandes características de respuesta secretora de la insulina ya fueron identificadas en islotes aislados de ratas perfundidas hace más de cuatro décadas⁵⁰ y pueden resolverse por medio de una moderna modelización matemática a partir de múltiples tipos de estimulación.^{49,51,52} La liberación de insulina de primera fase es el pico más abrupto y breve de secreción de insulina desencadenado por un enérgico aumento en los valores de glucosa. Su magnitud depende del tamaño del estímulo de glucosa y puede representarse también en función de la tasa de cambio de la glucosa (también llamada *tasa de sensibilidad, anticipación* o *componente derivado*). La secreción de insulina de primera fase raras veces se observa en condiciones de vida libre, aunque en ocasiones es posible detectar una respuesta bifásica durante una PTOG. Pese a las investigaciones realizadas, la interpretación fisiológica de la respuesta bifásica secretora a una etapa de glucosa sigue siendo incierta. Los estudios electrofisiológicos en células individuales han mostrado que la exposición aguda a altos valores de glucosa potencia la actividad eléctrica de forma sincrona, con picos en concentraciones de calcio citosólico, que discurren en paralelo con la liberación de insulina tanto en términos de dependencia de la glucosa como en el curso temporal.⁵³ Los estudios morfométricos han mostrado que las células β alojan diferentes poblaciones de gránulos secretores, en distintos estados de maduración y en configuración espacial variable entre la red *trans*-Golgi y la membrana plasmática, lo que constituye una cadena de reservas secretoras en intercambio dinámico entre sí.⁵⁴ Según se ha estimado, la primera fase de secreción de insulina contribuye a la décima parte (aproximadamente 3 nmol/m²) de la secreción suprabasal durante una PTOG de 2 h; no obstante, es crucial una pronta estimulación de la liberación de insulina en cuanto la glucosa empieza a aumentar para suprimir la producción de glucosa endógena y fomentar la captación de glucosa en los tejidos, con lo cual se refrenan las excursiones glucémicas subsiguientes.⁵⁵

La sensibilidad a la glucosa de las células β mide el incremento en la tasa de secreción para cualquier aumento simultáneo en la concentración plasmática de glucosa. Este modo clave de respuesta determina la cantidad de insulina secretada durante una comida y, por tanto, es un importante control de la tolerancia a la glucosa. De hecho, el descenso en la sensibilidad a la glucosa constituye un signo distintivo de todas las formas de intolerancia a esta sustancia.

La potenciación de la secreción de insulina es una característica intrínseca de la función de las células β . Esta potenciación tiene lugar cuando se fomenta la relación dosis-respuesta entre los valores de glucosa y la secreción de insulina, como sucede cuando una exposición previa a la glucosa se traduce en una mayor secreción de insulina en una exposición posterior. La potenciación puede generarse a través de una «memoria» de la glucosa, incretinas, o factores como el glucagón, estímulos colinérgicos, otros nutrientes como la fructosa, o fármacos, entre ellos las sulfonilureas.⁵⁶

A partir de esta descripción, está claro que el mantenimiento de homeostasis de la glucosa depende no solo de la magnitud absoluta de la liberación de insulina, sino también de la dinámica temporal de la respuesta secretora.

Otras pruebas clínicas revelan detalles adicionales de la función de las células β . Por ejemplo, un bolo de arginina superpuesto a las mesetas glucémicas en rampa explora el efecto de un aminoácido con independencia del de la glucosa y se ha utilizado para estimar la capacidad secretora máxima.⁵⁷ Además, muchos estudios han calibrado la influencia en la secreción de insulina de diferentes aminoácidos,⁵⁸ ácidos grasos libres (AGL) endógenos⁵⁹ o exógenos,⁶⁰ hormonas incretinas⁶¹ y estímulos neurales.⁶² Estas influencias dependen de la calidad del estímulo, la dosis, la vía de administración, la duración (aguda o crónica), la combinación con otros estímulos y el impacto simultáneo sobre la sensibilidad a la insulina. En última instancia, sin embargo, las células β integran todas las entradas y responden de una forma que puede analizarse en términos cuantificables de sensibilidad a la glucosa, potenciación y tasa de sensibilidad. La [tabla 33.1](#) contiene los valores normativos de parámetros básicos de la función de las células β medidos en un gran grupo de voluntarios sanos delgados (índice de masa corporal ≤ 25 kg/m²) con tolerancia a la glucosa normal.

Secreción de insulina en ayunas

En adultos normoglucémicos sanos después de ayuno durante toda la noche (10-14 h), las tasas de secreción de insulina oscilan amplia-

mente, en proporción aproximada con el grado de obesidad (y la resistencia a la insulina; v. más adelante) y de igual modo en hombres y en mujeres ([fig. 33.4](#)). Además de la obesidad, los valores de secreción de insulina en ayunas dependen también fisiológicamente de los valores plasmáticos en ayunas de la glucosa. Así, en pacientes hiperglucémicos (p. ej., personas con tolerancia a la glucosa alterada [TGA] o DM2 sintomática), la secreción de insulina en ayunas suele ser mayor que en sujetos normoglucémicos en cada grado de obesidad.

Cuando se toman muestras frecuentes de sangre de la vena porta, las concentraciones de insulina oscilan, con pulsos detectables en intervalos de 5 a 14 min.^{63,64} El carácter pulsátil de la secreción de insulina es intrínseco del islote y puede reflejar un acoplamiento entre oscilaciones lentas de glucólisis y otras más rápidas en las que intervienen flujos de Ca²⁺.⁶⁵ En 24 h, los ciclos ultradianos más lentos tienen lugar en intervalos de 80 a 180 min; pueden estar inducidos por pequeños cambios por debajo del umbral en las concentraciones plasmáticas de glucosa.⁶⁶ La secreción pulsátil de insulina aparece trastornada en los estados hiperglucémicos,^{66,67} aunque su impacto en la acción de la insulina sobre órganos diana (hígado y tejidos periféricos) es incierta.

Como marcador de la función de las células β se ha propuesto la proporción entre las concentraciones de proinsulina e insulina (o la de proinsulina absoluta ajustada para insulina) en una muestra de plasma en ayunas.⁶⁸ En estudios epidemiológicos, se ha relacionado una proporción más elevada entre proinsulina e insulina o entre proinsulina y péptido C con una diabetes incidente.⁶⁹

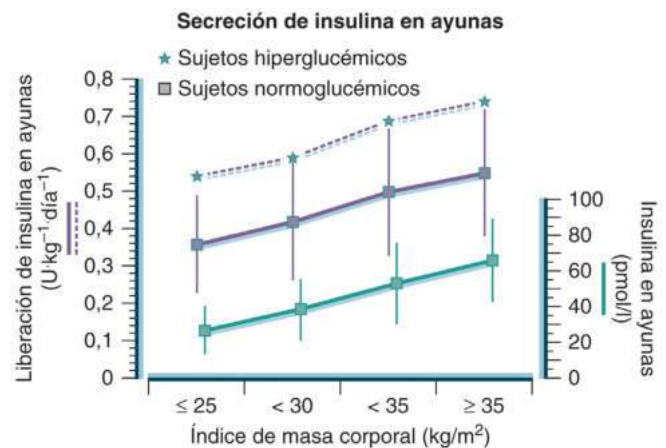
Respuesta secretora de insulina a la glucosa intravenosa

Para calibrar la respuesta de las células β con independencia de las influencias digestivas, se han utilizado diversos formatos de administración de glucosa intravenosa.

TABLA 33.1 Parámetros de secreción de insulina en personas delgadas con tolerancia a la glucosa normal

	Media	Mediana	25-75%
Glucosa plasmática en ayunas (mmol/l)	4,81	4,9	4,6-5,1
Glucosa plasmática en 2 h (mmol/l)	5,18	5,1	4,33-6
Insulina plasmática en ayunas (pmol/l)	26	23	17-32
Insulina plasmática en 2 h (pmol/l)	139	119	75-177
Tasa de secreción de insulina en ayunas (pmol·min ⁻¹ ·m ⁻²)	61	58	46-72
Secreción de insulina a glucosa 5 mM (pmol·min ⁻¹ ·m ⁻²)	86	68	48-93
Producción total de insulina (2 h) (nmol·m ⁻²)	37	36	29-44
Sensibilidad a la glucosa de las células β (pmol·min ⁻¹ ·m ⁻² ·mM ⁻¹)	150	125	91-181
Tasa de sensibilidad (nmol·m ⁻² ·mM ⁻¹)	1,06	0,69	0,01-1,43
Potenciación (proporción)	2,34	1,83	1,26-2,73
Sensibilidad a la insulina (μ mol·min ⁻¹ ·kg _{FFM} ⁻¹ ·nM ⁻¹)	165	155	117-199

Datos tomados de 620 participantes en el estudio RISC.¹¹



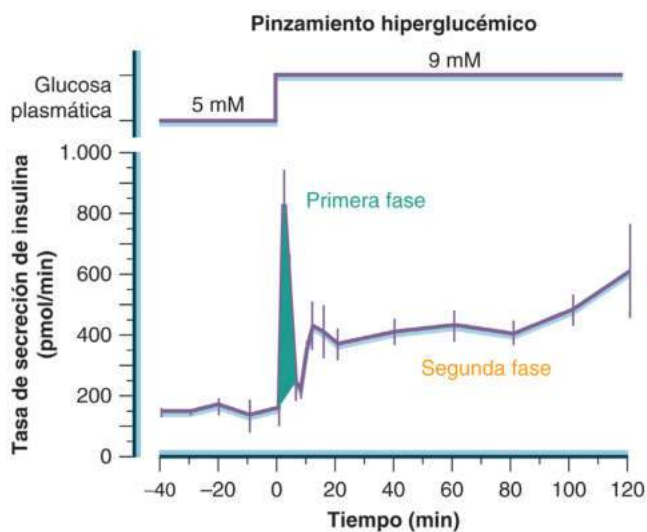
• **Figura 33.4** Concentraciones plasmáticas de insulina en ayunas y tasa correspondiente de secreción de insulina en ayunas (extrapolada a 24 h) en 1.123 sujetos normoglucémicos (glucosa plasmática en ayunas media de 90 mg/dl [5 mmol/l]) por categoría convencional de obesidad (delgadez, sobrepeso, obesidad moderada y obesidad grave). Las gráficas representan la media \pm 1 desviación típica. Los asteriscos indican valores medios de secreción de insulina en ayunas (no se indican las concentraciones de insulina correspondientes) en 289 sujetos con deterioro de tolerancia a la glucosa o diabetes sintomática. (Datos tomados de Ferrannini E, Balkau B, Coppack SW, et al. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92[8]:2885-2892 y Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. Beta-cell function in subjects spanning from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90[1]:493-500.)

Pinzamiento hiperglucémico y secreción de insulina bifásica

El protocolo de pinzamiento hiperglucémico se ha usado *in vivo*, en el páncreas perfundido y en cultivos de islotes. El fundamento de esta prueba es la exposición de células β a una onda cuadrada de hiperglucemia, con lo que la concentración de glucosa se incrementa de forma abrupta y se mantiene constante en un nivel suprabasal preajustado por medio de una infusión variable controlada de glucosa. La respuesta secretora de la insulina a esta prueba de provocación es normalmente bifásica, con un brote secretor inicial brusco de insulina que dura unos 5-8 min (secreción de primera fase), seguido por una disminución transitoria y después un lento aumento, que persiste mientras se mantiene la hiperglucemia (secreción de segunda fase) (fig. 33.5).

La cantidad de insulina secretada durante la primera fase (también referida como respuesta aguda a la insulina [RAI]) depende de la magnitud del aumento de glucosa; en un pinzamiento hiperglucémico típico de +126 mg/dl (+7 mmol/l), equivale aproximadamente a 4 nmol por metro cuadrado de superficie corporal (~1 unidad en un adulto de 70 kg), lo que representa el 10-15% de lo secretado por hora durante la segunda fase. Aunque pequeña, la cantidad de insulina secretada en la primera fase es relevante al menos por dos razones. En primer lugar, si bien el repentino aumento secretor se observa con una rápida elevación en la concentración de glucosa, los mecanismos subyacentes parecen actuar incluso para una elevación más gradual en esta concentración. Tales mecanismos son responsables probablemente de que se anticipe una respuesta, frente a lo que se predeciría exclusivamente partiendo de la base de la respuesta a la dosis. Como se indica más adelante, esta anticipación posee importantes implicaciones fisiológicas para la homeostasis de la glucosa. En segundo lugar, la secreción de insulina de primera fase atenuada es un marcador muy sensible de disfunción temprana de las células β .⁷⁰ El deterioro de la secreción de primera fase está ya presente en individuos con riesgo de desarrollar diabetes⁷¹ y predice el inicio de la dolencia.⁷² Debido a la relevancia de estas características, la valoración de la secreción de primera fase ha sido objeto de un uso extendido.

Las mesetas glucémicas superiores desencadenan respuestas secretoras de mayor intensidad. Sin embargo, si se aplican varios pasos de glucosa en secuencia, la respuesta de primera fase se atenúa progresivamente, mientras que la de segunda fase aumenta en proporción con la altura de las mesetas glucémicas.⁷³ Este comportamiento paradójico podría reflejar una influencia inhibitoria de la glucemia previa en la



• **Figura 33.5** Respuesta bifásica a la insulina ante un aumento por pasos en las concentraciones plasmáticas de glucosa de 90 a 162 mg/dl (5-9 mmol/l). Las gráficas representan la media \pm error típico de la media. (Datos personales.)

respuesta de primera fase posterior o el agotamiento de la reserva de gránulos de insulina fácilmente liberables.^{51,74}

Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa

Otra prueba clínica que produce la respuesta bifásica a la insulina es la de tolerancia a la glucosa intravenosa (PTGIV). En este caso, se inyecta un bolo de glucosa estandarizado según el tamaño corporal por vía intravenosa y se miden las concentraciones de glucosa, insulina y, posiblemente, péptido C. A diferencia del pinzamiento hiperglucémico, las concentraciones de glucosa decaen rápidamente tras el pico inicial y la secreción de segunda fase no es sostenida, sino transitoria, con un patrón multifásico.²⁵ Así, la valoración de la secreción de primera fase es muy similar en el pinzamiento hiperglucémico y la PTGIV, mientras que la de segunda fase en la PTGIV tiene lugar con glucosa variable y, por tanto, resulta menos representativa. Del mismo modo que el pinzamiento hiperglucémico, la PTGIV ha mostrado la relevancia de la secreción de primera fase como signo distintivo de la función de las células β .

Prueba de infusión de glucosa graduada y dosis-respuesta de las células β

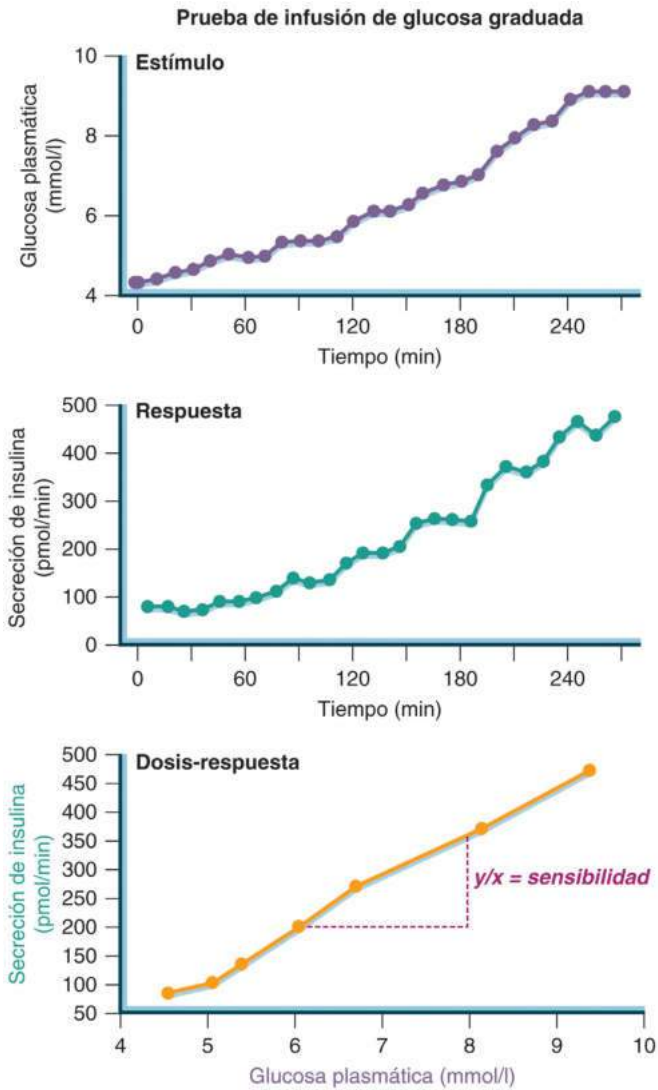
En la prueba de infusión de glucosa graduada se infunde glucosa en tasas ascendentes para estimular un aumento progresivo en la secreción de insulina. La representación gráfica de las tasas de secreción de insulina con respecto a las concentraciones plasmáticas de glucosa muestra la relación dosis-respuesta de las células β , cuya pendiente expresa cuantitativamente la sensibilidad de la célula β a la glucosa (fig. 33.6). En personas sanas, la secreción de insulina basal aumenta cinco o seis veces hasta 180 mg/dl (10 mmol/l) de glucosa; en correspondencia, la sensibilidad a la glucosa de las células β es de unos 13 $\text{mU min}^{-1} \cdot \text{mM}^{-1}$ (80 $\text{pmol min}^{-1} \cdot \text{mM}^{-1}$). Dentro de este intervalo de concentración de glucosa, la relación es bastante lineal, y llega al menos a 360 mg/dl (20 mmol/l).⁷⁵

Modos de respuesta lenta de las células β y mecanismos de adaptación

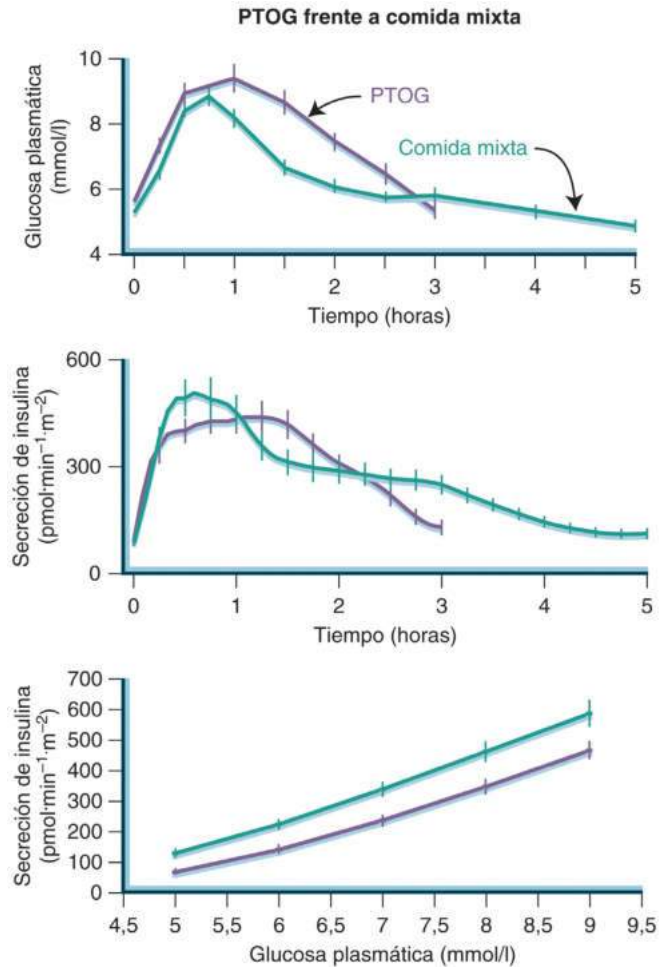
Con una estimulación sostenida y constante de glucosa, la secreción de insulina sigue ligeramente en aumento. Esta potenciación dependiente del tiempo de dicha secreción puede detectarse en el pinzamiento hiperglucémico (v. fig. 33.5). De modo similar, la exposición prolongada (2-4 días) a una hiperglucemia leve fomenta intensamente la secreción de insulina, con un aumento de la pendiente de la curva dosis-respuesta, como se muestra en los estudios de pinzamiento hiperglucémico⁷⁶ e infusión de glucosa graduada.⁷⁵ Así, la célula β sana es constitutivamente capaz de potenciar su respuesta cuando se induce una dolencia crónica de hiperglucemia leve mediante administración de glucosa intravenosa.

Respuesta secretora de la insulina a estímulos orales

Cuando se ingiere glucosa, el patrón bifásico de respuesta a la insulina observado con la glucosa intravenosa se extiende sustancialmente con el tiempo de absorción de la glucosa, donde los valores plasmáticos de esta sustancia alcanzan normalmente su máximo en 0,5-1 h y recuperan su valor basal 2 h después de la ingestión. Las tasas de secreción de insulina aumentan y disminuyen en estrecha sincronía con los valores de glucosa en el plasma. Cuando se ingiere una comida mixta que contiene la misma cantidad de glucosa (75 g, como en una PTOG convencional), las excursiones glucémicas se suavizan, pero la secreción de insulina se ve potenciada debido al efecto directo o indirecto de simulación de la insulina de las proteínas y las grasas (fig. 33.7). Si se suministran cuatro comidas mixtas sucesivas con un alto contenido de hidratos de carbono



• **Figura 33.6** La pendiente (y/x) de la curva dosis-respuesta mide la sensibilidad de las células β a la glucosa plasmática. Datos característicos en un sujeto normoglucémico. (Modificado de Byrne MM, Sturis J, Polonsky KS. Insulin secretion and clearance during low-dose graded glucose infusion. *Am J Physiol.* 1995;268[1 Pt 1]:E21-E27.)



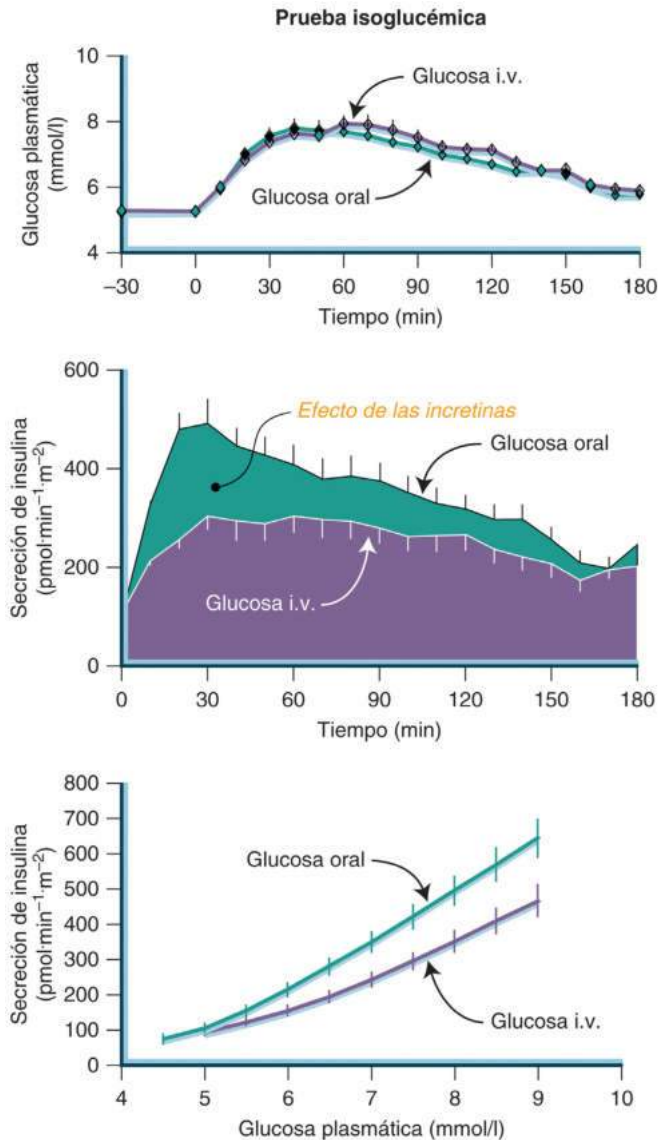
• **Figura 33.7** Concentraciones plasmáticas de glucosa y tasas de secreción de insulina en respuesta a una PTOG estándar (75 g) y a una prueba de comida mixta (75 g de glucosa más 40 g de queso parmesano y un huevo de 50 g, para un total de 500 kcal) en 22 sujetos normoglucémicos. La imagen inferior muestra la dosis-respuesta a la glucosa de la secreción de insulina: obsérvese el desplazamiento hacia arriba de la prueba de comida mixta con respecto a la glucosa oral en solitario. Las gráficas representan la media \pm error típico de la media. PTOG, prueba de tolerancia oral a la glucosa. (Datos personales.)

en un período de 14 h, la producción de insulina parece alcanzar un máximo en 70-85 unidades en personas no diabéticas sensibles a la insulina y en 140-170 unidades en individuos con resistencia a la insulina, lo que pone de relieve la gran reserva secretora funcional del páncreas endocrino.⁷⁷ Con cargas de nutrientes consecutivas, las respuestas secretoras de glucosa e insulina en el plasma se atenúan durante la segunda comida, en comparación con la primera (efecto de Staub-Traugott); este fenómeno, observado también en pacientes con diabetes, se debe a la supresión persistente de la producción de glucosa endógena por la hiperglucemia y la hiperinsulinemia inducidas por la primera carga y a la mayor potenciación de la liberación de insulina.⁷⁸

De forma notable, los valores de insulina circulante se reducen durante el ayuno, pero experimentan un rebote rápido al volver a comer.⁷⁹ Esta transición, clave para la supervivencia en un estilo de vida típico de cazador-recolector paleolítico, requiere una adaptación importante y rápida de la función de los islotes. En ratas sometidas a ayuno prolongado (72 h), las células β muestran una desgranulación importante y una secreción de insulina *in vivo* mitigada. En cambio, los orgánulos autofagolisosómicos y lisosómicos están regulados por el aumento, y el aparato de Golgi se expande, a la vez que se potencia la capacidad biosintética de la (pro)insulina. Después de 4-6 h de

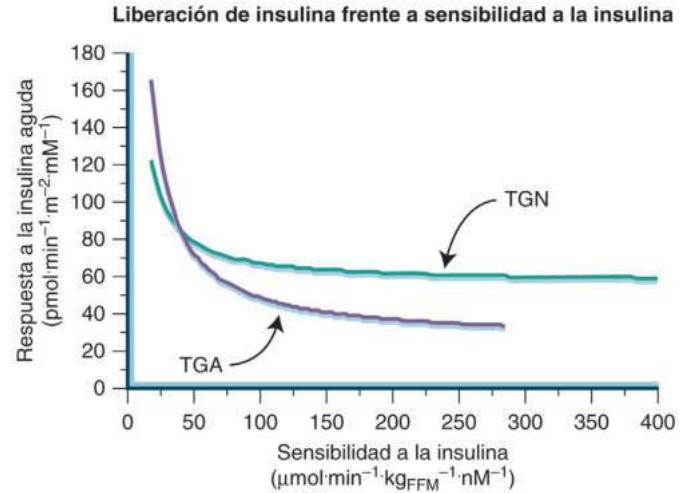
reanudación de la alimentación, la biosíntesis de la proinsulina, la ultraestructura celular, la secreción *in vivo* de insulina y la tolerancia a la glucosa se recuperan, lo que indica una rápida reposición de la capacidad secretora de insulina.⁸⁰ De forma análoga, en personas obesas no diabéticas, las concentraciones de insulina en el plasma disminuyen aproximadamente el 40% (mientras aumentan los valores plasmáticos de glucagón) tras un ayuno de 14 días junto con una reducción del 50% en la sensibilidad a la insulina; 10 días después de reanudar la alimentación, todos estos cambios vuelven a su estado basal.⁸¹ Así, la célula β protege frente a la hipoglucemia durante un ayuno prolongado, pero conserva el potencial de aumentar con eficacia la producción de insulina al volver a alimentarse. Con el estilo de vida actual, los ciclos de ayuno-alimentación son mucho más cortos, pero la regulación coordinada de función de las células β y sensibilidad a la insulina durante la fase de transición no se altera. Este dato sirve de base a la recomendación de realizar las pruebas de tolerancia a la glucosa oral (o a comida mixta) en escenarios con una carga adecuada de hidratos de carbono para prevenir una intolerancia a la glucosa espuria.

Desde hace tiempo, se sabe que, si la glucosa se ingiere en lugar de administrarse por infusión, la secreción de insulina es mayor para los mismos valores de glucosa.⁸² GIP y GLP1, que libera el epitelio



• **Figura 33.8** Correspondencia entre la respuesta a la glucosa plasmática y a la glucosa oral con una infusión i.v. controlada de glucosa que revela el efecto de las incretinas, es decir, la potenciación de la respuesta secretora de insulina debido a la vía oral de la entrada de glucosa. Las curvas dosis-respuesta correspondientes destacan la mayor sensibilidad de las células β a la glucosa oral, en comparación con la i.v. i.v., intravenosa. (Datos personales.)

intestinal en respuesta a la ingestión de nutrientes, son los principales responsables de la mayor liberación de insulina y, por ello, han recibido el nombre conjunto de *incretinas*. La prueba clásica para desvelar y cuantificar el efecto de las incretinas se basa en una PTOG estándar y una prueba separada en el mismo sujeto, en el que el curso temporal de concentración de glucosa observado con la PTOG se reproduce mediante una infusión intravenosa controlada de esta sustancia (también denominada *infusión de glucosa isoglucémica*).⁸³ Tal como se ilustra en la [figura 33.8](#), la secreción de insulina se ve potenciada considerablemente por la vía oral de entrada de la glucosa, con lo que se produce un aumento en la pendiente de la curva dosis-respuesta de las células β , según lo estimado por el análisis de modelización.⁵⁶ El papel relativo de GIP y GLP1 en esta potenciación durante la estimulación fisiológica, las interrelaciones de las dos hormonas y su relación con un hospedador de otras hormonas secretadas por los islotes (glucagón, somatostatina, grelina), así como por los tejidos extrapancreáticos (leptina, obestatina), forman una red cuyos nodos y enlaces son difíciles



• **Figura 33.9** Relación no lineal entre la respuesta aguda a la insulina ante glucosa intravenosa (durante una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa) y la sensibilidad a la insulina (medida por separado mediante un pinzamiento hiperinsulinémico euglucémico) en sujetos con tolerancia a la glucosa normal (TGN; $n = 1.123$) e individuos con tolerancia a la glucosa alterada (TGA; $n = 156$). (Modificado de Mari A, Tura A, Natali A, et al. Impaired beta cell glucose sensitivity rather than inadequate compensation for insulin resistance is the dominant defect in glucose intolerance. *Diabetologia*. 2010;53[4]:749-756.)

de aislar en experimentos humanos. Las características del efecto *in vivo* de las incretinas que se han establecido razonablemente bien son los siguientes: 1) GLP1 y GIP se liberan en fase con las concentraciones de insulina y glucosa; 2) cuando se acelera el vaciado gástrico (p. ej., después de una cirugía de derivación gástrica⁴⁷), los picos de glucosa e insulina se anticipan y los valores de GLP1 son mucho más altos, aunque en sincronía con la insulina; 3) la potenciación inducida por la glucosa y por las incretinas de la secreción de insulina, resuelta mediante modelización de experimentos isoglucémicos,⁵⁶ obedece a distintos valores de cursos temporales y relación con tolerancia a la glucosa, y 4) la intensidad de la potenciación depende del estímulo y de la calidad de la función de las células β .

Secreción de insulina y sensibilidad a la insulina

Un aspecto importante y separado de la función de las células β es su relación con la sensibilidad a la insulina. En estados resistentes a la insulina, se necesita secretar esta sustancia para los mismos valores de glucosa con el fin de mantener la tolerancia a la glucosa. Las evidencias de este fenómeno se remontan a los primeros tiempos de los ensayos con insulina.⁸⁴ Se han llevado a cabo investigaciones más sistemáticas con la PTGIV, que permite valorar simultáneamente la RAI y la sensibilidad a la insulina. La relación recíproca entre RAI y esta sensibilidad refleja probablemente la adaptación de la célula β a la acción degradada de la insulina, que se traduce en un incremento pronunciado en la secreción a medida que desciende la sensibilidad a la insulina ([fig. 33.9](#)). Mediante el ajuste de una hipérbola equilátera en estos datos de PTGIV, se ha propuesto que un índice más apropiado de la función intrínseca de las células β es el producto de la secreción de insulina por los índices de sensibilidad, o índice de disposición.⁸⁵ El paradigma se asume normalmente para su aplicación a otros índices de secreción de insulina, como los obtenidos de una PTOG.⁸⁶ Sin embargo, solo sucede así en parte, ya que existe una relación similar de la sensibilidad a la insulina con la producción de insulina posprandial (o secreción de insulina en ayunas), pero no con la sensibilidad a la glucosa de las células β .⁸⁷ Además, en personas con TGA, la curva está desplazada, como se muestra en la [figura 33.9](#), lo que indica

que la compensación se reduce hasta que la sensibilidad a la insulina desciende aproximadamente por debajo de $50 \mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}_{\text{FFM}}\cdot\text{nM}^{-1}$; para este valor, la RAI recupera la normalidad, muy probablemente como consecuencia de la hiperglucemia leve de estos individuos.^{88,89} La interpretación fisiológica de estas interrelaciones es que la resistencia a la insulina eleva el punto de ajuste de la función de las células β , con lo que las medidas absolutas de la secreción de insulina (ayunas, RAI y posglucosa) están crónicamente reguladas por aumento. Sin embargo, en los mecanismos secretores que controlan las excursiones de glucosa posprandial influye menos esta forma de adaptación. La contrapartida anatómica de este fenómeno es la expansión de la masa de células β en personas obesas,⁹⁰ en muchas de las cuales la sensibilidad a la glucosa de las células β y la tolerancia a la glucosa son normales.

Influencias genéticas en la secreción de insulina

La gran variabilidad interindividual de las producciones secretoras de células β incluso en un fenotipo clínico muy seleccionado (v. tabla 33.1) señala de por sí que están en juego múltiples influencias. La mayoría de los más de 150 polimorfismos mostrados por estudios de genoma amplio asociados con la diabetes o con rasgos glucémicos se han vinculado con defectos en la secreción de insulina.⁹¹ Aun cuando se prueben en estudios de aleatorización mendeliana,⁹² la dimensión efectiva de varias de estas variantes de riesgo es reducida y solo explican una pequeña proporción de la heredabilidad total de la DM2. No obstante, está surgiendo un tipo de información mecanicista interesante. Por ejemplo, las variantes genéticas de *TCF7L2*, un factor de transcripción que actúa como mediador en la vía *wingless/integrada* (Wnt),⁹³ se han asociado con un deterioro de la secreción de insulina inducida por incretinas.⁹⁴ Se ha comprobado también que otras variantes genéticas (*GIPR*, *WFS1*, *KCNQ1*) afectan a la secreción de insulina mediada por GIP o GLP1.⁹⁵ En el futuro, es probable que cada vez más experimentos de inactivación y atenuación añadan granularidad celular y molecular a estas asociaciones.

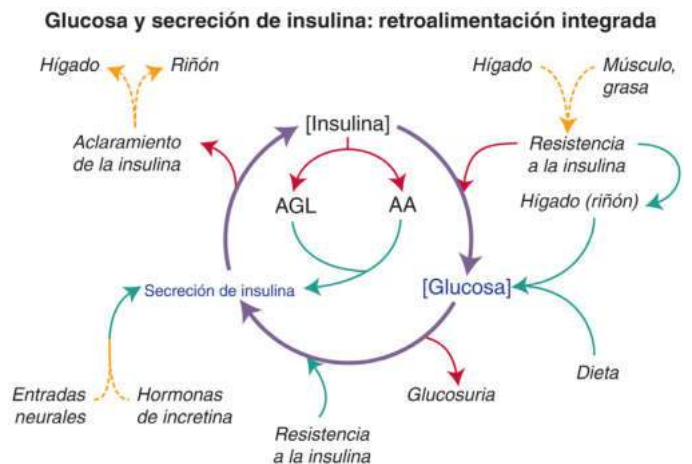
Se dispone de información más detallada sobre el patrón de secreción de la insulina en formas monogénicas de diabetes, en particular en la diabetes no insulino dependiente de la juventud (MODY). Las mutaciones en uno de al menos seis genes diferentes (heredados de modo autosómico dominante) producen hiperglucemia de gravedad variable en sujetos jóvenes y en obesos (normalmente de menos de 25 años) con antecedentes familiares de diabetes de varias generaciones. Cuando todos estos genes se expresan en células β , su mutación provoca disfunción de dichas células β . En MODY 2, una mutación privada heterocigótica del gen (*GCK*) que codifica la glucocinasa produce una deficiencia enzimática parcial y una pérdida de sensibilidad a la glucosa de las células β , evidenciada por un desplazamiento a la derecha en la curva dosis-respuesta en una prueba de infusión de glucosa graduada por pasos.⁹⁶ La coexpresión de los factores de transcripción (factor nuclear hepático) *HNF1 α* , *HNF1 β* y *HNF4 α* controla la expresión génica durante el desarrollo embrionario y la edad adulta; en las células β , estos factores regulan la expresión del gen de la insulina y los genes que codifican proteínas implicadas en el transporte y el metabolismo de la glucosa.^{97,98} Las mutaciones en *HNF4 α* (MODY 1) o *HNF1 α* (MODY 3) también provocan pérdida de sensibilidad a la glucosa de las células β en una prueba de infusión de glucosa graduada⁹⁶ y evolucionan rápidamente en hiperglucemia. Es interesante observar que las anomalías asociadas incluyen una respuesta secretora deficiente de la insulina a arginina y una menor liberación de glucagón, pero no resistencia a la insulina.⁹⁹ Las mutaciones en otros genes relacionados con MODY (*factor promotor de la insulina 1* [o MODY 4], *HNF1 β* [o MODY 5] y *factor de transcripción de diferenciación neurógena 1* [β 2, o MODY 6]) expresados en células β provocan de forma análoga diabetes relacionada con disfunción de las células β . Dado que estos factores de transcripción también se expresan en otros tejidos (hígado y riñón), las mutaciones producen un fenotipo clínico en el cual la dis-

función de los islotes está asociada con otras anomalías, en particular complicaciones microvasculares.

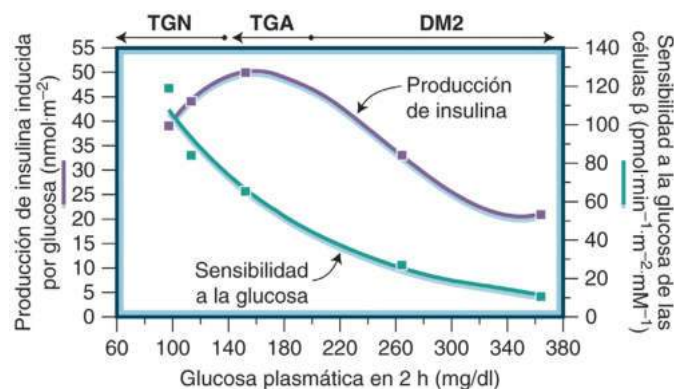
Secreción de insulina, acción de la insulina y homeostasis de la glucosa

La información derivada de pruebas clínicas efectuadas a través de diferentes condiciones puede reunirse en un resumen simplificado de fisiología de las células β (fig. 33.10). En la mayoría de las circunstancias, la retroalimentación primaria tiene lugar entre concentraciones de glucosa y tasas de secreción de insulina: la insulina reduce la glucosa y la glucosa aumenta la secreción de insulina. Varios procesos importantes modulan esta retroalimentación. La secreción de insulina se ve potenciada por sustratos no de glucosa (AGL y aminoácidos), hormonas incretinas y, en menor medida, neurotransmisores. El aclaramiento de la insulina, predominantemente hepática, traduce las tasas de secreción en concentraciones de insulina circulante; este paso se modula por medio de una saturación intrínseca de la capacidad de degradación hepática y por la resistencia a la insulina. La insulina plasmática reduce la glucosa en el plasma al promover la captación de glucosa en los tejidos; este paso se activa a través de la resistencia a la insulina. La insulina plasmática también restringe la lipólisis¹⁰⁰ y la descomposición de las proteínas,¹⁰¹ con lo que reduce los AGL y los aminoácidos circulantes; de este modo se cierra un bucle de retroalimentación secundaria que modula la secreción de insulina. La producción de glucosa endógena, potenciada por la resistencia a la insulina, y los hidratos de carbono en la dieta contribuyen independientemente a valores de glucosa en el plasma, mientras que la glucosuria los amortigua cuando se supera el umbral renal de la reabsorción de la glucosa. El ciclo se completa por el efecto estimulador de la glucosa en la secreción de insulina, con un efecto crónico de resistencia a la insulina para elevar el punto de ajuste de las células β .

La diabetes y la obesidad pueden representarse también en este esquema: la presencia y la gravedad de la resistencia a la insulina afectan a la secreción de insulina al incrementar la actividad secretora basal y aumentar las señales de estimulación (glucosa, AGL y aminoácidos). La dotación genética (y las modificaciones epigenéticas), la hiperglucemia crónica y otras afecciones adquiridas degradan la dinámica secretora de las células β (sensibilidad a la glucosa y potenciación) y afectan a la estructura de los islotes y el fenotipo celular mediante la expresión de variantes génicas de riesgo; toxicidad a la glucosa y lipotoxicidad, y, con bastante probabilidad, resistencia a la insulina en sí.¹⁰²⁻¹⁰⁴



• **Figura 33.10** Control integrado de secreción de insulina *in vivo*. Los corchetes significan concentración plasmática, la línea morada rodea a la retroalimentación primaria, las flechas verdes indican estimulación y las flechas rojas señalan inhibición. AA, aminoácidos; AGL, ácido graso libre.



• **Figura 33.11** Representación de los valores medios de producción total de insulina en el curso de las 2 h de una prueba estándar de tolerancia oral a la glucosa (*cuadrados azules*) y sensibilidad a la glucosa de las células β (*cuadrados verdes*) frente a las concentraciones plasmáticas de glucosa en 2 h para resaltar el distinto comportamiento de la liberación de insulina absoluta y la función de las células β en los estadios progresivos de intolerancia a la glucosa. DM2, diabetes de tipo 2; TGA, tolerancia a la glucosa alterada; TGN, tolerancia a la glucosa normal. (Datos tomados de Mari A, Tura A, Natali A, et al. Influence of hyperinsulinemia and insulin resistance on in vivo β-cell function: their role in human β-cell dysfunction. *Diabetes*. 2011;60[12]:3141–3147 y Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. Beta-cell function in subjects spanning from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90[1]:493–500.)

TABLA 33.2 Parámetros de secreción de insulina en personas con TGN, GAA, TGA y DM2

	TGN (n = 1.189)	GAA (n = 33)	TGA (n = 140)	DM2.1 (n = 56)	DM2.2 (n = 56)
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)	91	113	95	143	220
Glucosa plasmática en 2 h (mg/dl)	97	113	152	264	364
Tasa de secreción de insulina en ayunas (pmol·min ⁻¹ ·m ⁻²)	68	86	96	117	104
Producción total de insulina (2 h) (nmol·m ⁻² ·h)	39	44	50	33	21
Sensibilidad a la glucosa de las células β (pmol·min ⁻¹ ·m ⁻² ·mM ⁻¹)	118	83	64	26	10
Tasa de sensibilidad (nmol·m ⁻² ·mM ⁻¹)	0,83	0,47	0,81	0,34	0,14
Potenciación (proporción)	1,72	1,94	1,34	1,1	1
Sensibilidad a la insulina (μmol·min ⁻¹ ·kg _{FFM} ·nM ⁻¹)	131	126	77	38	32

DM2, diabetes de tipo 2; GAA, glucemia en ayunas alterada; TGA, tolerancia a la glucosa alterada; TGN, tolerancia a la glucosa normal.
Las entradas son valores medios. El grupo DM2 se divide en dos según la concentración plasmática de glucosa media en ayunas (DM2.1 y DM2.2).

Un concepto importante es el comportamiento opuesto de la liberación absoluta de insulina y la sensibilidad a la glucosa de la célula β en los distintos estados de intolerancia a la glucosa tal como se reconstruye mediante la modelización fisiológica de los datos de PTOG (fig. 33.11). En las categorías diagnósticas convencionales de degradación de la glucemia en ayunas y TGA, la liberación de insulina se incrementa (para compensar la resistencia a la insulina), mientras que la sensibilidad a la glucosa de las células β ya ha disminuido acusadamente y sigue reduciéndose de forma monótona a través de hiperglucemia progresiva en DM2 sintomática. En la degradación de la glucemia en ayunas, por ejemplo, la producción de insulina aumenta en un 15% y la sensibilidad a la insulina (en un pinzamiento de insulina) se deteriora solo ligeramente, mientras que la sensibilidad a la glucosa es un 30% menor¹⁰⁵ (tabla 33.2). En concordancia con estos datos en visión transversal, se sitúa el hallazgo de que la sensibilidad a la glucosa de las células β es un potente

predicador negativo de DM2 incidente en cohortes no diabéticas por encima y más allá del impacto de los factores de riesgo convencionales (sexo, edad, índice de masa corporal, antecedentes familiares, etc.). En estos modelos, por lo general, la producción de insulina se presenta como un predictor positivo independiente¹⁰⁶ (aparece reducida solo en pacientes de DM2 con hiperglucemia grave de larga duración). Además, ha de observarse que el factor de potenciación derivado del modelo captura el defecto de incretinas que se observa de forma consistente en pacientes con DM2 y, en menor medida, en personas con TGA. Así, la patogenia y la historia natural de la diabetes humana pueden entenderse como una recapitulación de la fisiología de secreción de la insulina.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

34

Fisiopatología de la diabetes mellitus de tipo 2

C. RONALD KAHN, HEATHER A. FERRIS Y BRIAN T. O'NEILL

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Epidemiología, 1349

Patogenia, 1350

Señalización de la insulina, 1354

Resistencia a la insulina y riesgo de diabetes mellitus de tipo 2, 1360

Condiciones especiales que inducen resistencia a la insulina, 1367

PUNTOS CLAVE

- La diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) es uno de los problemas sanitarios más comunes a los que se enfrenta la humanidad y un problema de salud pública de primer orden. La Federación Internacional de Diabetes estimó en 2017 que 425 millones de personas padecían diabetes en todo el mundo y que en 2045 esta cifra aumentaría a 629 millones.
- La DM2 es la forma predominante de diabetes en el mundo y supone el 90-95% de los casos a escala global.
- La patogenia de la DM2 es compleja, e implica la interacción de factores genéticos y ambientales.
- Se ha demostrado que varios factores ambientales desempeñan funciones críticas en el desarrollo de la DM2, en particular una ingesta calórica excesiva, un estilo de vida sedentario y el aumento de la masa grasa.
- La presentación clínica es heterogénea, con una amplia variación en la edad de inicio, la gravedad de la hiperglucemia, el grado de obesidad y la importancia de otras alteraciones metabólicas asociadas.
- Desde el punto de vista de la fisiopatología, las personas con DM2 muestran de forma consistente tres anomalías cardinales:
 - Resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, especialmente el músculo, la grasa y el hígado.
 - Defectos en la secreción de insulina, en particular en respuesta a un estímulo de glucosa.
 - Aumento de la producción de glucosa por el hígado.
- Aunque con el riesgo de DM2 se han relacionado más de 100 variantes genéticas, estas explican en conjunto el 5-10% del riesgo familiar global de sufrir la enfermedad, lo que señala la importancia de los efectos epigenéticos, así como las influencias del entorno.
- Los receptores de insulina se expresan de forma casi ubicua, pero las acciones fisiológicas de la insulina son muy específicas de los tejidos, lo que promueve el almacenamiento de calorías en el estado posprandial a través de efectos pleótopos en el crecimiento, el metabolismo y la supervivencia celular.

Epidemiología

La diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) es la forma predominante de diabetes en el mundo y supone el 90-95% de los casos a escala global. En la actualidad está en curso una epidemia de DM2 en todos los países, tanto desarrollados como en desarrollo. La Federación Internacional de Diabetes estimaba en 2017 que 425 millones de personas tenían diabetes en todo el mundo y que, en 2045, esta cifra habría aumentado a 629 millones. De quienes padecen actualmente la enfermedad, el 79% viven en países de ingresos bajos y medios. El porcentaje más alto de aumento en los casos de diabetes, según las predicciones, se producirá en África, Oriente Medio y el sudeste de Asia, donde un número ingente de personas está pasando de ingresos bajos a medios.¹ En EE. UU., los Centers for Disease Control and Prevention calcularon en 2017 que 30,3 millones de personas, equivalente al 9,4% de la población, padecían diabetes, y que, de ellos, 7,2 millones (23,8%) no

estaban diagnosticados. A partir de los valores de glucosa en ayunas o de hemoglobina A_{1c}, estimaron también que 84 millones de personas (el 34% de los adultos de más de 20 años) tenían prediabetes y, por tanto, se encontraban en un riesgo alto de desarrollar diabetes.²

La carga económica de la diabetes es enorme. Según estimaciones de la Federación Internacional de Diabetes de 2017, los gastos relacionados con esta enfermedad ascendían a 727.000 millones de dólares.¹ La American Diabetes Association estimó que, solo en EE. UU., en 2017, la diabetes suponía 237.000 millones de dólares en gastos directos de atención sanitaria y otros 90.000 millones en baja productividad. Los gastos medios por persona, ajustados por edad y sexo, eran 2,3 veces superiores que en la población estadounidense no diabética. El aumento de los gastos estaba impulsado por la creciente prevalencia de la enfermedad y los costes asociados con la atención.³ Por otra parte, el elevado coste de los fármacos antidiabéticos, incluida la insulina,

TABLA 34.1 Determinantes epidemiológicos y factores de riesgo de diabetes mellitus de tipo 2**Factores genéticos**

Marcadores genéticos
Antecedentes familiares

Características demográficas

Edad
Etnia

Factores de riesgo relacionados con la conducta y el estilo de vida

Obesidad (incluida la distribución de la obesidad y su duración)
Inactividad física
Dieta
Estrés
Occidentalización, urbanización, modernización
Fármacos
Trabajo por turnos

Determinantes metabólicos y categorías de riesgo intermedio de diabetes de tipo 2

Tolerancia a la glucosa alterada
Resistencia a la insulina
Diabetes gestacional
Descendientes de mujeres con diabetes durante el embarazo
Malnutrición o sobrenutrición intrauterina
Composición de la microbiota

hace que muchos pacientes en EE. UU. no puedan permitirse costear la medicación que se les prescribe.

Se dispone de una información considerable sobre los factores responsables del desarrollo de DM2, y estos determinantes se resumen en la [tabla 34.1](#).^{4,5} Según se piensa, la DM2 aparece en personas con predisposición genética expuestas a una serie de influencias ambientales que precipitan el inicio de la enfermedad clínica. Aunque existe una asociación estrecha entre la DM2 y un índice de masa corporal (IMC) elevado, se aprecian también claras diferencias en la distribución de grasas y en el grado de exceso de grasa que se requiere para fomentar la susceptibilidad a la DM2.⁶ Por ejemplo, las personas con valores elevados de grasa visceral (obesidad central) son claramente más resistentes a la insulina y presentan un riesgo mayor de DM2 que las que tienen valores elevados de grasa periférica, principalmente subcutánea. De forma similar, los individuos del sudeste de Asia tienen un riesgo más alto de desarrollar DM2 con valores menores de IMC que otras etnias, dado que poseen, en proporción, mayores depósitos adiposos viscerales. Desde un punto de vista histórico, cuando las etnias propensas a desarrollar DM2 con IMC más bajos migran a EE. UU., experimentan un aumento de peso y una instauración más rápida en la tasa de DM2 al adoptar la dieta occidental.^{7,8} De forma no sorprendente, dado que muchas personas en Asia siguen dietas más al estilo occidental, las tasas de incidencia de DM2 aumentan también en países en los que antes eran bajas, a la vez que deja de observarse el efecto de migración, pues la dieta ya había cambiado.⁹ En territorio estadounidense, la prevalencia de la DM2 varía según la raza y la etnia, de manera que las poblaciones amerindias presentan una tasa doble de diabetes, con el 15,1%, que los blancos no hispanos, con el 7,4%² ([fig. 34.1](#)).

Históricamente, la DM2 se consideró un trastorno ligado al envejecimiento. Aunque este enfoque aún mantiene su vigencia, la prevalencia de la obesidad y la DM2 en niños ha aumentado de forma espectacular en la última década. Así, en el pasado, una abrumadora mayoría de los niños diabéticos padecían diabetes mellitus de tipo 1 (DM1), y se consideraba que solo el 1-2% de estos tenían DM2 u otras formas raras de diabetes. Informes recientes señalan que hasta el 20-25% de los niños estadounidenses con nuevo diagnóstico de diabetes presentan una forma distinta a la DM1, es decir, formas de la enfermedad sin mediación

inmunitaria. La mayoría de estos niños tienen DM2, aunque también se identifican, cada vez con mayor frecuencia, tipos monogénicos más raros. No obstante, la DM2 en niños sigue siendo relativamente rara, con una prevalencia estimada de 5 casos por cada 10.000.^{2,10}

Patogenia

La patogenia de la DM2 es compleja e implica la interacción de factores genéticos y del entorno. Se ha constatado que varios factores ambientales desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad, en concreto una ingesta calórica excesiva causante de obesidad y un estilo de vida sedentario ([fig. 34.2](#)). Entre otros factores del entorno que inciden en la obesidad y en el desarrollo de DM2, cabe considerar la epigenética, los fármacos, la inflamación, las disrupciones del ritmo circadiano y la microbiota. La presentación clínica de la DM2 es heterogénea, con una amplia variedad en la edad de instauración, la gravedad de la hiperglucemia asociada y el grado de obesidad. Desde un punto de vista fisiopatológico, las personas con DM2 muestran consistentemente tres alteraciones cardinales:

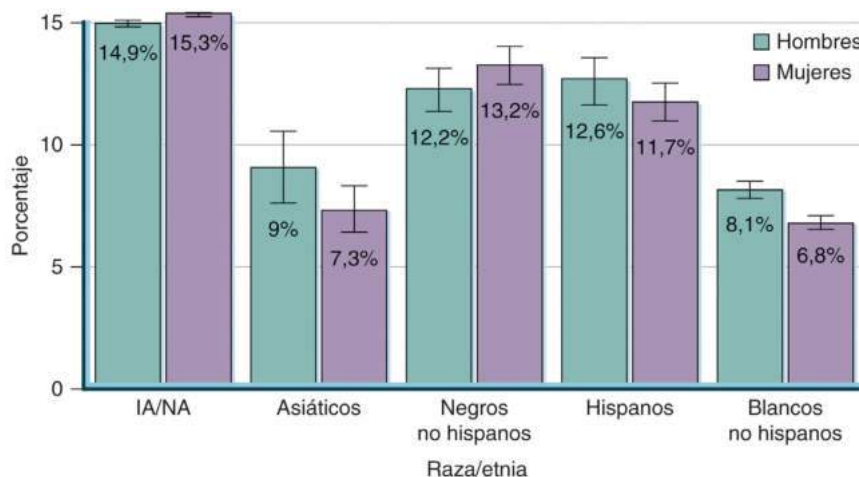
- Resistencia a la acción de la insulina en tejidos periféricos, en particular el músculo, la grasa y el hígado (los tejidos clásicos de acción de la insulina).
- Secreción de insulina defectuosa, en concreto como respuesta a un estímulo de glucosa, aunque los valores absolutos pueden ser altos, bajos o normales.
- Aumento de la producción de glucosa por el hígado, que provoca hiperglucemia en estado de ayuno.

Por otra parte, las personas con DM2 pueden tener hiperglucagonemia, alteraciones en la secreción o la acción de las hormonas incretinas, lipólisis acelerada en las células grasas, incremento de la reabsorción en los túbulos renales y alteraciones en la regulación del metabolismo del sistema nervioso central (SNC).¹¹

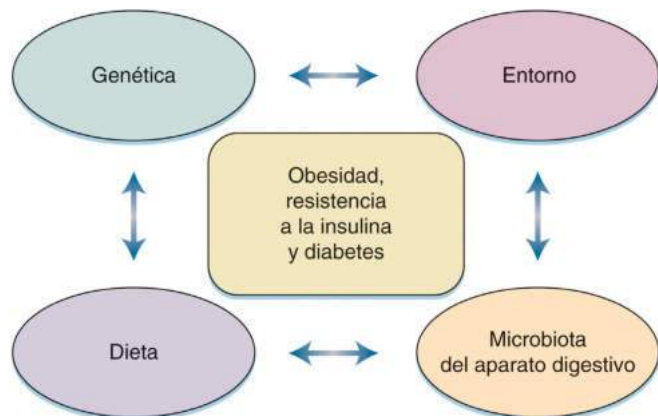
Desde el punto de vista de la fisiopatología, muchos sostienen que lo que precipita la instauración clínica de la DM2 es la incapacidad de las células β pancreáticas de adaptarse a las reducciones en la sensibilidad de la insulina. Lo que parece claro es que la primera anomalía detectable en personas predispuestas a DM2 es la resistencia a la insulina. De hecho, esta resistencia puede anteceder a la DM2 en muchos años.¹² Los factores que más comúnmente imponen un aumento de la carga secretora en la célula β son situaciones que producen resistencia a la insulina, como la pubertad, el embarazo, el estilo de vida sedentario y el exceso de comida que se traduce en ganancia de peso. Parece existir una predisposición genética subyacente como factor en la determinación de la frecuencia con la que se produce el fallo de las células β , aunque, como en la DM2 en sí, no se ha identificado ninguna alteración genética individual como impulsora de dicho fallo.

Factores genéticos en el desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2

La forma exacta en la que los factores genéticos, ambientales y fisiopatológicos interaccionan para conducir a la instauración clínica de la DM2 es compleja y puede variar de una persona a otra. Las expresiones comunes de DM2 son de carácter poligénico y se deben a una interacción entre estos genes y múltiples factores del entorno (conocidos y desconocidos), así como a factores epigenéticos. Por tanto, no resulta sorprendente que los genes individuales que intervienen en las formas poligénicas habituales de la DM2 hayan sido difíciles de identificar y que su contribución al desarrollo de la enfermedad sea modesta. Es importante reconocer las formas monogénicas, que, aunque relativamente infrecuentes, han auspiciado importantes indagaciones sobre la fisiología normal; si se identifican de forma temprana, pueden adquirir importancia a la hora de elegir el tratamiento apropiado. En tales formas monogénicas se han identificado y caracterizado varios genes implicados.



• **Figura 34.1** Prevalencia estimada de diabetes en adultos estadounidenses de 18 años o más, datos ajustados por edad para 2013-2015. Las barras de error representan los límites superiores e inferiores del intervalo de confianza del 95%. IA/NA, indios americanos/nativos de Alaska. (Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Disponible en <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html>. Acceso el 3 de octubre de 2018.)



• **Figura 34.2** La genética, el entorno, la dieta y la microbiota del aparato digestivo se encuentran entre los numerosos factores que, en interacción, influyen en el desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes.

Formas monogénicas de diabetes asociadas con resistencia a la insulina

En las formas monogénicas de diabetes, el gen que interviene es necesario y suficiente para causar la enfermedad. Dicho de otro modo, los factores ambientales desempeñan un papel escaso o nulo en la determinación de si una persona genéticamente predispuesta desarrolla diabetes clínica, aunque existe cierta variación en la capacidad de penetración de enfermedad entre individuos con el mismo defecto genético. Las formas monogénicas de diabetes suelen diagnosticarse en pacientes más jóvenes, a menudo en las primeras dos o tres décadas de vida; sin embargo, si el caso es leve y aparecen elevaciones asintomáticas en la glucosa en la sangre, el diagnóstico puede obviarse hasta períodos posteriores de la vida. Las formas monogénicas de diabetes pueden dividirse en aquellas cuyo mecanismo es un defecto en la secreción de insulina y aquellas otras en las que intervienen respuestas defectuosas a la insulina o resistencia a esta sustancia. En este capítulo analizaremos las formas asociadas con la resistencia a la insulina.

Mutaciones en el receptor de la insulina

Se han identificado numerosas mutaciones en el gen del receptor de la insulina en diversos pacientes resistentes a la insulina. Aunque existe un espectro de trastornos, se han descrito al menos tres síndromes clínicos

causados por mutaciones en el gen del receptor de la insulina. La *resistencia a la insulina de tipo A* se define por la presencia de resistencia a la insulina, acantosis *nigricans* e hiperandrogenismo. Con mucha frecuencia, estos pacientes se identifican en el período adolescente o el inicio de la edad adulta, a menudo a partir de acantosis *nigricans* y/o de signos de hiperandrogenismo, más que por los desarreglos en el metabolismo de la glucosa, aun cuando la resistencia a la insulina pueda ser muy intensa y se acompañe de una marcada hiperinsulinemia.¹³ Sin embargo, los pacientes con *síndrome de Donohue* (antes llamado *leprechaunismo*) presentan múltiples alteraciones tempranas, entre ellas un importante retraso en el crecimiento intrauterino, facies anómala que da nombre al síndrome y muerte en los primeros 1-2 años de vida.¹⁴⁻¹⁶ Es interesante señalar que los pacientes pueden presentar episodios de hipoglucemia pese a su importante resistencia a la insulina. El *síndrome de Rabson-Mendenhall* se asocia con baja estatura, abdomen protuberante y anomalías en los dientes y las uñas; la hiperplasia pineal era una característica en la descripción original de este síndrome.¹⁷

Estas mutaciones degradan la función del receptor a través de varios mecanismos diferenciados. La mayoría de las mutaciones asociadas con la resistencia a la insulina de tipo A se encuentran en el dominio intracelular de la tirosina cinasa, mientras que, en los síndromes de Donohue y Rabson-Mendenhall, las mutaciones se observan más frecuentemente en el dominio extracelular, con lo que provocan un deterioro en la unión a ligandos, o en los dominios FnIII, que son fundamentales para el pliegue de los receptores.¹⁸ Como se observó antes, la resistencia a la insulina asociada con estas mutaciones en los receptores de la insulina suele ser grave y se manifiesta en el período neonatal (p. ej., síndromes de Donohue y Rabson-Mendenhall), o aparece en formas más leves en la edad adulta, y a menudo se detecta con mayor facilidad por medios bioquímicos en caso de hiperinsulinemia acusada y clínicamente por acantosis *nigricans*, con frecuencia sin obesidad. Algunas personas con mutaciones en el receptor de la insulina pueden ser normoglucémicas debido a las masivas elevaciones de secreción de insulina endógena, mientras que otras presentan hiperglucemia que no responde a la insulinoterapia, a veces en dosis superiores a 10.000 unidades/día.¹³

Diabetes lipodistrófica

Los síndromes de diabetes lipodistrófica, que pueden ser genéticos o adquiridos, responden a una resistencia a la insulina grave asociada con lipoatrofia (pérdida de grasa) y lipodistrofia (pérdida y mala distribución de la grasa). Estas formas de diabetes se caracterizan por escasez de grasa, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia. Las formas genéticas pueden

dividirse en dos formas de lipodistrofias: generalizadas o parciales; sin embargo, dentro de cada una de estas categorías se han identificado mutaciones en muchos genes diferentes. Las mutaciones génicas que originan lipodistrofia controlan diversas funciones, entre ellas señalización de la insulina (AKT2, PIK3R1), caveolinas (CAV1, PTRF), biosíntesis de fosfolípidos (AGPAT2, PCYT1A), morfología de gotitas líquidas (LMNA, BSCL2, ZMPSTE24), adipogénesis (CIDEC, PPARG) y lipólisis (LIPE, PLIN1).¹⁹ Dependiendo de la mutación génica y de la clase específica de mutación dentro del gen, el síndrome asociado puede limitarse a pérdida de grasa y alteraciones metabólicas asociadas o causar un síndrome con una configuración más amplia de fenotipos. Por ejemplo, la mutación en el gen de la lamina A (*LMNA*) puede causar la lipodistrofia parcial familiar con alteraciones faciales referida habitualmente como síndrome de Dunnigan, o bien, a través de una mutación diferente en el mismo gen, un síndrome de displasia mandibuloacra, con resultado de una lipodistrofia parcial, acompañada de retraso en el crecimiento posnatal y malformaciones craneofaciales y esqueléticas.^{20,21} Las lipodistrofias generalizadas son bastante infrecuentes, aunque se diagnostican con facilidad por la pérdida de grasa subcutánea en todo el cuerpo. Estos síndromes provocan alteraciones metabólicas graves, entre ellas enfermedad de hígado graso grave, que a veces deriva en ascitis y varices esofágicas. La lipodistrofia generalizada se asocia también con valores muy bajos de las hormonas derivadas del tejido adiposo, en concreto leptina y adiponectina.²² El tratamiento de reposición de leptina mejora el control glucémico, reduce la enfermedad de hígado graso y disminuye las concentraciones circulantes de triglicéridos en pacientes con lipodistrofia y carencia de leptina.²³

En cambio, las lipodistrofias parciales a menudo se pasan por alto, con lo que se desconoce su incidencia. Los fenotipos de las lipodistrofias parciales varían significativamente por mutación y sexo. Los valores de leptina pueden estar situados en el intervalo normal o ligeramente por debajo de lo normal, pero no muestran las elevaciones observadas generalmente con la obesidad.²⁴ El diagnóstico se establece por fenotipo clínico, de manera que las pruebas genéticas se realizan, en general, solo en escenarios de investigación.

La lipodistrofia generalizada adquirida (también denominada síndrome de Seip-Lawrence) es una afección rara que puede aparecer durante la infancia, en la adolescencia o entre adultos jóvenes, caracterizada por pérdida de grasa que afecta a grandes áreas del cuerpo, inicialmente, por lo común, en la cara, los brazos y las piernas. Según se cree, la lipodistrofia generalizada adquirida es un trastorno autoinmunitario con destrucción secundaria del órgano adiposo, aunque no se dispone de una prueba definitiva de autoinmunidad.

Genética de las formas poligénicas de diabetes mellitus de tipo 2

La forma poligénica común de la DM2 tiene una fisiopatología compleja, en la que los factores genéticos y ambientales desempeñan los principales roles. Las manifestaciones fenotípicas de la enfermedad son también complejas e incluyen resistencia a la acción de insulina en el músculo, la grasa y el hígado, y defectos en las respuestas secretoras de la insulina desde las células β pancreáticas. En conjunto, estas manifestaciones se traducen en una menor captación de glucosa y aumento de la producción de esta en el hígado. Sin embargo, el defecto o defectos primarios responsables del desarrollo del síndrome son aún elusivos. De hecho, con más de 100 genes ligados a DM2, aún se desconoce el rol de estos genes y la naturaleza de las interacciones entre genes y ambiente, que son responsables, en última instancia, del desarrollo del trastorno en personas predispuestas.

La resistencia a la insulina está presente en sujetos predispuestos a DM2 mucho antes de la instauración de la hiperglucemia, y este hallazgo ha sido interpretado por algunos como un indicio de que la resistencia a la insulina es la principal anomalía responsable del desarrollo de la DM2. Dado que algunos pacientes con resistencia a la insulina importante pueden desarrollar respuestas hiperinsulinémicas extremas, parece probable que en la DM2 típica con resistencia a la insulina menos profunda también esté presente una disfunción de las células β antes del inicio de la DM2, cuando se inicia la intolerancia a la glucosa

(IG). De hecho, se ha documentado secreción alterada de insulina en familiares de primer grado de personas con DM2 y concentraciones normales de glucosa en el plasma.¹² Por tanto, aunque todavía existe controversia acerca de si el defecto primario en la DM2 es la resistencia a la insulina o la secreción de insulina anómala, existe un consenso general acerca de que ambos defectos están presentes esencialmente en todos los sujetos con el trastorno en la presentación clínica.

Durante la última década se han producido avances espectaculares en la comprensión del papel de los genes en la DM2. Los primeros estudios genéticos se basaban en el enfoque génico candidato, en el cual la búsqueda de los genes de la diabetes viene dictada por el conocimiento prevalente de las vías que intervienen en la regulación de la glucosa o en los estudios de ligamiento, lo que supone identificar regiones del ADN cromosómico que son compartidas en exceso por los miembros afectados de la familia. Aunque estos enfoques no permitieron identificar genes de la diabetes importantes, especialmente en formas monogénicas de la enfermedad, estudios más recientes se han centrado en la aplicación de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS). Estos GWAS utilizan una indagación sin sesgos de todo el genoma con comparación de casos y controles para determinar los polimorfismos de nucleótido único (SNP) que están *asociados* con la enfermedad. La localización del SNP puede indicar genes asociados en la región, pero, a menudo, los SNP se encuentran en regiones intragénicas no codificantes, con lo cual no queda claro el gen causante. En la [figura 34.3](#) se representan los genes a los que se ha relacionado con la patogénesis de la DM2. En los apartados siguientes se ofrece un resumen de algunos de los genes con sólidas evidencias de intervención en la patogénesis de la DM2.

Gen del sustrato del receptor de insulina 1

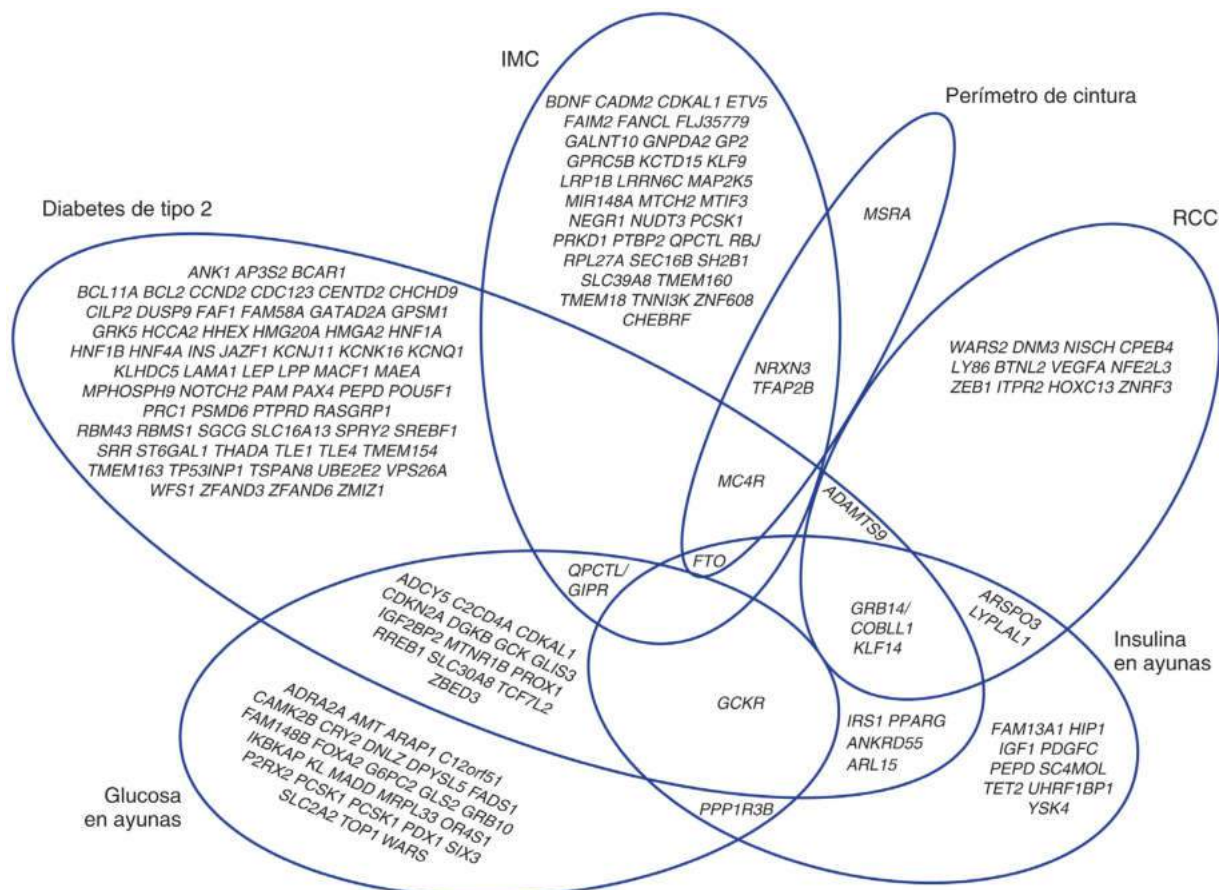
El primer polimorfismo identificado para DM2 fue Gly972Arg en *IRS1*, una proteína clave en la señalización canónica de la vía de la insulina. Este polimorfismo común fue detectado por secuenciación directa de 86 pacientes con DM2 y 76 controles, con el triple de casos presentes en casos que en controles.²⁵ Estudios posteriores revelaron que este polimorfismo produce señalización alterada de la fosfatidilinositol 3-cinasa estimulada por insulina.²⁶ A medida que se ha ampliado la información genómica, quedó claro que este polimorfismo desempeña tan solo un papel menor en el riesgo global de DM2; sin embargo, este hallazgo inicial proporcionó la primera evidencia de la asociación genética con DM2.

Gen del factor de transcripción 7 de tipo 2

Grant et al.²⁷ genotiparon 228 marcadores microsatélites en pacientes islandeses con DM2 y en sujetos de control. Un microsatélite, DG10S478, en el intrón 3 del gen del factor de transcripción 7 de tipo 2 (*TCF7L2*; antes *TCF4*), se asoció con DM2. Este resultado se reprodujo en una cohorte danesa y en otra estadounidense. En comparación con los no portadores, los portadores heterocigóticos y homocigóticos de alelos de riesgo (38 y 7% de la población, respectivamente) presentan riesgos relativos de 1,45 y 2,41 de desarrollar DM2. Los estudios de seguimiento mostraron que unos polimorfismos específicos en *TCF7L2* elevan el riesgo de progresión desde IG a DM2, y este efecto se asocia con una reducción de la secreción de insulina inducida por la glucosa.²⁸ El producto génico *TCF7L2* es un grupo de alta movilidad que contiene el factor de transcripción antes implicado en el cáncer de colon. En la DM2, se ha propuesto actuar a través de la regulación de la expresión del gen proglucagón en células enteroendocrinas mediante la incidencia en la vía de señalización Wnt. De las variantes comunes que determinan el riesgo de diabetes, las situadas en el locus *TCF7L2* tienen la máxima repercusión. Sin embargo, el polimorfismo asociado a la diabetes marca una variante intrónica, y aún se desconoce cómo o si este hecho influye en la expresión o en la función del ARNm de *TCF7L2* o en la proteína.

Genes del canal KATP: *KCNJ11* y *ABCC8*

El canal KATP de células β está compuesto por dos subunidades, Kir6.2 (*KCNJ11*) y SUR1 (*ABCC8*). Kir6.2 es el componente de formación de



• **Figura 34.3** Diagrama de Venn de la intersección entre locus asociados a significación de genoma amplio con diabetes mellitus de tipo 2, medidas de adiposidad y homeostasis de la glucosa. Se muestran las asociaciones importantes de genoma completo para seis rasgos metabólicos. Los símbolos de los genes mostrados en el gráfico corresponden por convenio al gen más cercano y no necesariamente al gen funcional. *IMC*, índice de masa corporal; *RCC*, relación cintura-cadera. (Adaptado de Garup N, Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia*. 2014;57:1528–1541.)

poros del canal de potasio, mientras que *SUR1* es el receptor de sulfonilurea que regula la apertura del canal. Esta apertura da lugar a un flujo de potasio desde la célula β , que produce la secreción de insulina. Las mutaciones en estos genes son la causa más común de diabetes neonatal. La identificación de estos pacientes es importante, ya que estas formas de diabetes neonatal suelen ser tratables con sulfonilureas y no con insulina.²⁹ Los dos genes están situados adyacentes entre sí en el cromosoma 11, y los SNP en ambos genes se asocian con un aumento del riesgo de diabetes.³⁰ También se ha asociado una mutación de sentido erróneo *Glu23Lys* (E23K) en *KCNJ11* con un aumento del riesgo de DM2 típica de inicio adulto en un promedio del 13%, y el KK homocigótico tiene el riesgo más elevado (riesgo relativo, 1,28).³¹ Un estudio más reciente señala que, como la diabetes neonatal causada por mutaciones en *KCNJ11* y *ABCC8*, los polimorfismos en estos genes, que incrementan el riesgo de DM2, pueden tratarse más fácilmente con sulfonilureas.³²

Gen del receptor γ activado por el proliferador del peroxisoma

PPAR γ , miembro de la subfamilia *PPAR* de receptores nucleares, es un importante regulador de la homeostasis de la glucosa y los lípidos, y de la diferenciación celular. Aunque *PPAR γ* se expresa con la mayor abundancia en el tejido adiposo, también lo hace en el músculo y en las células β pancreáticas. La eliminación dirigida del receptor en el músculo altera la oxidación en este de los ácidos grasos,³³ y la inactivación en la célula β conduce a una disminución del incremento normal en la masa de células β que tiene lugar con una dieta rica en grasas.³⁴ Los meta-

análisis muestran que la mutación de sentido erróneo común Pro12Ala (P12A) en *PPARG* (el gen que codifica *PPAR γ 2*) se asocia con un menor riesgo de DM2 (proporción de riesgo estimada para el alelo de alanina, 0,79).³⁵ Las personas homocigóticas para el alelo Pro12 son más resistentes a la insulina que las que tienen un alelo Ala12 y presentan un riesgo de diabetes multiplicado por 1,25. Un segundo polimorfismo, C161 \rightarrow T, se ha vinculado con la resistencia a la insulina en mujeres blancas hispanas y no hispanas.³⁶ Las mutaciones con pérdida de función en *PPAR* provocan lipodistrofia parcial familiar de tipo 3 (FPLD3), y estos pacientes pueden mostrar una mejoría espectacular si reciben tratamiento con agonistas *PPAR* de la tiazolidinediona.³⁷

Gen del factor nuclear 4 α de hepatocitos

Pese a lo que indica su nombre, *HNF4A* fue el primer gen *MODY* (diabetes no insulino dependiente de la juventud) descubierto, y conduce a alteraciones en la secreción de insulina.³⁸ *HNF4 α* se encuentra activo también en el hígado, en el que se regula por aumento mediante un promotor alternativo desde el páncreas y es importante para la gluconeogénesis. Los pacientes con los alelos de riesgo presentan una producción hepática aumentada de glucosa, sin secreción de insulina degradada, lo que confirma el impacto específico del hígado de los polimorfismos en el promotor hepático alternativo.³⁹ Varios estudios clínicos han mostrado que la variación genética en este promotor específico del hígado para el gen *HNF4A* está asociada con un aumento del riesgo de DM2.^{39–42}

Factor de tipo Kruppel 14 (*KLF14*)

El factor de tipo Kruppel 14 (*KLF14*) es un factor de transcripción impreso por vía materna. Los polimorfismos no codificantes en el gen *KLF14* se asocian con un aumento de la insulina en ayunas, la relación cintura-cadera y la DM2.^{43,44} También parece que las variantes reguladoras de *KLF14* influyen en el riesgo de DM2 al provocar una redistribución de la grasa desde los depósitos ginoides a los viscerales y al aumento del tamaño de los adipocitos.⁴³ Los experimentos *in vitro* acompañantes revelaron que estos cambios están mediados, en parte, por un incremento en la proliferación de preadipocitos, aunque con un deterioro en la lipogenia. Es interesante destacar que estos efectos solo aparecen cuando el polimorfismo se hereda de madre a hija.

Genes de la diabetes identificados por los estudios de asociación del genoma completo

Los GWAS persisten en la labor por identificar variantes que determinan el riesgo genético de DM2 y definir la arquitectura genética de la enfermedad. La figura 34.3 representa la intersección entre locus asociados al significado de genoma amplio con DM2 y cinco rasgos metabólicos relacionados estrechamente con la DM2, entre ellos el IMC, el perímetro de cintura, la relación cintura-cadera, la insulina en ayunas y la glucosa en ayunas. Debe observarse que existe un solapamiento sustancial, aunque no completo, en los locus asociados significativamente con estos rasgos. Por ejemplo, una variante en el gen *CREBBF*, presente de forma casi exclusiva en la población de Samoa, se ha asociado con un gran incremento (1,4 kg/m²) en el IMC por alelo de riesgo y se relaciona también con un descenso paradójico en el cociente de posibilidades de 0,6 para el desarrollo de la DM2.⁴⁵ Los mecanismos que impulsan el aumento en el IMC con protección de DM2 aún deben elucidarse, aunque parecen señalar que el aumento del tejido adiposo se limita a tejido subcutáneo metabólicamente sano y no a tejido adiposo visceral proinflamatorio.

Con base en estos avances, pueden realizarse las siguientes observaciones generales en relación con la genética de la DM2:

1. Los genes identificados hasta la fecha conducen individualmente a un incremento moderado en el riesgo de diabetes. Las personas con estos polimorfismos individuales tienen cocientes de posibilidades entre 1,1 y 1,45 en comparación con las que no presentan los polimorfismos de riesgo.
2. La presencia de múltiples polimorfismos de riesgo en un individuo eleva sustancialmente el riesgo de desarrollar diabetes.
3. Aunque los GWAS iniciales señalaban que una proporción sustancial de las variantes genéticas asociadas con aumento del riesgo de diabetes se situaba en genes que podían alterar la secreción de insulina, en estudios recientes el número de SNP asociados con un descenso en la sensibilidad a la insulina ha aumentado, y al menos parte de estos efectos en la sensibilidad a la insulina parecen independientes de la obesidad.^{43,46,47}
4. La mayoría de los SNP asociados con riesgo de la DM2 parecen residir en las regiones no codificantes de la cromatina. Los estudios han mostrado que algunas de estas variaciones alélicas existen en regiones de cromatina abiertas, denominadas alternativamente *potenciadores de estiramiento*,⁴⁸ que parecen ligados por proteínas. Los potenciadores de estiramiento en el genoma son tipos celulares específicos situados cerca y asociados con un aumento de la expresión de los genes implicados en la especificación celular, a diferencia de los procesos de mantenimiento.
5. Existe un gran número de genes asociados con un aumento de la propensión a esta enfermedad. Si bien el número total de locus relacionados con la DM2 es alto, suponen una pequeña proporción (estimada en no más del 5-10%) del riesgo genético total de diabetes en la población. En la búsqueda de esta heredabilidad ausente se ha prestado una atención creciente a la *hipótesis de la variante rara*, que afirma que las enfermedades comunes se deben a variantes raras, pero múltiples, con grandes efectos. Alternativamente, nuevas evidencias apuntan a que la DM2 puede dividirse en varios subgrupos fenotípicos con distintas

signaturas genéticas que eran difíciles de identificar cuando, en estudios anteriores, todos estos subtipos se agrupaban entre sí.^{49,50} Finalmente, el elevado riesgo familiar de DM2 puede deberse a algún elemento de entorno compartido o a efectos epigenéticos (v. más adelante).

Riesgo epigenético de diabetes

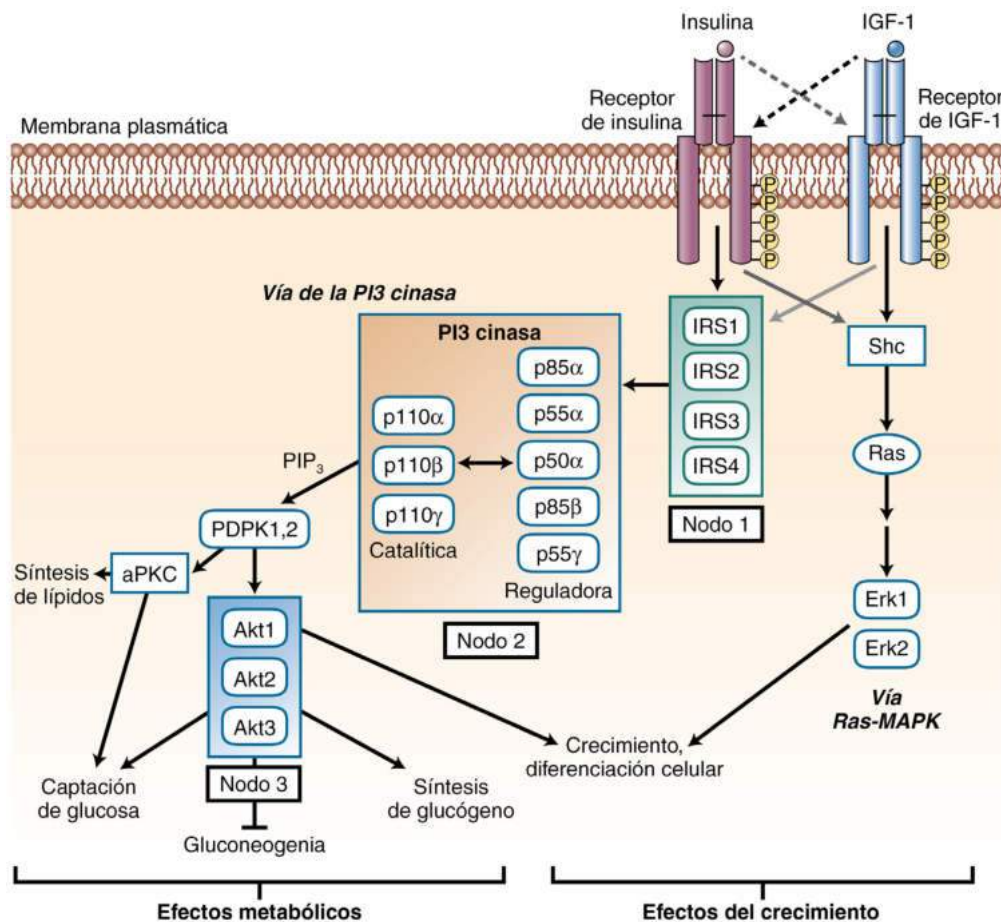
Además de variaciones en la secuencia de los genes que confieren riesgo de DM2, las marcas epigenéticas, que influyen en la expresión génica, pueden hacerlo también en el riesgo de enfermedad. Las marcas epigenéticas perjudiciales pueden crearse en el feto en desarrollo tanto por exceso como por defecto de nutrición.^{51,52} La idea de que la nutrición perinatal podría influir en el riesgo de obesidad en la descendencia provino de la observación de niños nacidos de embarazos durante el invierno del hambre neerlandés, un período de inanición acaecido en los Países Bajos durante la Segunda Guerra Mundial. Durante este período, todos los ciudadanos neerlandeses, incluidas las madres embarazadas, se vieron limitados a ingerir apenas 400-800 calorías diarias. Posteriormente, se observó que los niños nacidos de estos embarazos tenían una mayor probabilidad de ser obesos que sus hermanos del mismo sexo concebidos durante un período de disponibilidad normal de comida. Este fenómeno se atribuye a marcas epigenéticas que persistían 60 años después de la exposición neonatal.⁵³ Se han documentado evidencias del mismo fenómeno en el seguimiento de otras familias en distintas partes del mundo. Estas observaciones humanas se han reproducido desde entonces en modelos de ratones subnutridos, que no solo revelan el paso del riesgo de obesidad de la madre a los hijos, sino que el riesgo puede perpetuarse durante otra generación por los machos descendientes de madres con subnutrición debido a cambios epigenéticos en los espermatozoides primordiales.⁵⁴ De forma similar a la subnutrición, se han acopiado también evidencias que apuntan a que la sobrenutrición durante el embarazo puede originar cambios epigenéticos que predisponen a los hijos a obesidad y a DM2 durante varias generaciones.^{55,56}

Señalización de la insulina

La señalización de la insulina se inicia a través de la unión y la activación de su receptor de la superficie celular de tirosina cinasa. Comienza entonces una cascada de sucesos de fosforilación y desfosforilación, generación de segundos mensajeros e interacciones proteína-proteína que se traducen en diversos episodios metabólicos en casi todos los tejidos. Los receptores de la insulina se expresan de manera ubicua, aunque la acción de la insulina es muy específica de los tejidos debido a la diversa composición de dianas de señalización de esta sustancia en sentido descendente. El receptor de la insulina está formado por dos subunidades α de unión a la insulina y dos subunidades β activas catalíticamente. Al igual que la propia insulina, las subunidades α y β proceden de un precursor o prerreceptor monocatenario. Una vez formadas las subunidades, se unen mediante enlaces disulfuro a un complejo heterotetramérico $\alpha_2\beta_2$. La insulina se une a las subunidades α extracelulares para activar los dominios intracelulares de tirosina cinasa de las subunidades β que fosforilan las parejas intracelulares en residuos de tirosina específicos.⁵⁷ En la fosforilación del receptor, varias clases de proteínas adaptadoras, entre ellas los sustratos del receptor de insulina (IRS), el dominio Src de homología 2 (Src) y la proteína ligada al factor de crecimiento (Grb),⁵⁸ pueden asociarse con el receptor y propagar la señal en sentido descendente de modulación del metabolismo celular, estimulación de la mitogenia⁵⁹ e internalización del receptor.⁶⁰

Acontecimientos en flujo descendente después de la fosforilación del receptor de insulina

El IRS, la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y la Akt representan tres nodos críticos de señalización de la insulina que regulan la mayoría de los efectos metabólicos y transcripcionales en sentido descendente de activación de



• **Figura 34.4** La señalización de la insulina activa tres nodos críticos de regulación para mediar en la mayor parte de sus acciones metabólicas en los tejidos. El nodo 1 contiene el receptor de las isoformas del sustrato de insulina (IRS) 1 a 4. El nodo 2 es fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), que está formada por una subunidad reguladora p85 o p55 y una subunidad catalítica p110. El nodo 3 contiene tres isoformas de Akt. Estos tres nodos de señalización regulan el metabolismo de los lípidos y la glucosa, así como el crecimiento y la diferenciación celular, y discurren en paralelo a la vía Ras-MAPK con algunos cruces. *aPKC*, proteína cinasa atípica C; *ERK*, cinasa regulada por señal extracelular; *IGF-1*, factor de crecimiento similar a la insulina 1; *MAPK*, proteína cinasas activadas por mitógenos (MEK, MAPK/KRE); *PDPK*, cinasa dependiente del fosfatidilinositol-3-fosfato; *Ras*, oncogén de sarcoma de rata; *Shc*, proteína que contiene SH3.

esta sustancia (fig. 34.4). Las proteínas IRS son adaptadores críticos que actúan como mediadores en muchas de las acciones metabólicas clave de la insulina en múltiples tejidos. Los IRS poseen varios dominios funcionales, entre ellos los de homología de la pleckstrina (PH), unión a fosfotirosina (PTB) y homología Src (SH), que permiten la interacción con residuos de tirosina fosforilados en el receptor de insulina y el estrechamente relacionado receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), que hace posible el empalme con efectores en sentido descendente, como PI3K.⁶¹ Se distinguen cuatro isoformas de (IRS1-IRS4), e IRS1 e IRS2 se expresan de manera ubicua. Aunque existen evidencias de superposición funcional, IRS1 e IRS2 ejercen papeles únicos en el crecimiento y el metabolismo en los tejidos. La disrupción de IRS1 en ratones produjo una resistencia a la insulina leve y un retraso en el crecimiento, mientras que en IRS2 dio lugar a insuficiencia de células β y una resistencia a la insulina secundaria.⁶²

La PI3K genera fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP₃), que activa varias serina/treonina cinasas dependientes de PIP₃, como proteína cinasas dependientes de PI 1 y 2 (PDPK1 y PDPK2), que a su vez activan isoformas de Akt, PKC atípicas, serina cinasa sensible a la wortmanina y estimulada por la insulina, y otras.

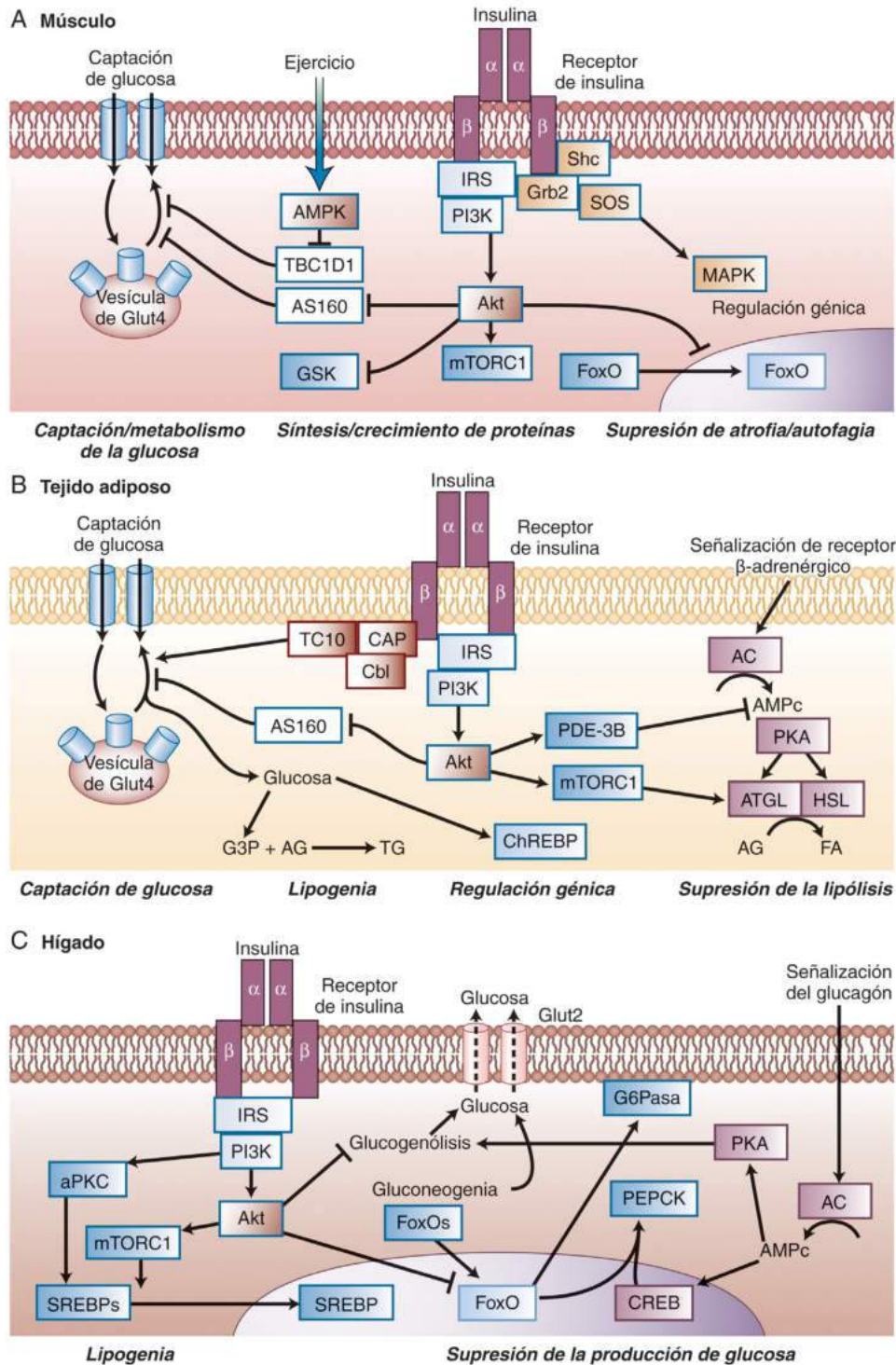
La Akt cinasa (también conocida como proteína cinasa B) existe en tres isoformas distintas que son activadas por fosforilación en residuos

específicos de treonina y serina.^{63,64} La plena activación de Akt requiere fosforilación dirigida por PDPK1 en la treonina 308 (T308) en el dominio cinasa (KD) seguido por fosforilación en la serina 473 (S473) en el motivo hidrófobo (HM) de Akt por el complejo que contiene rictor, complejo mTOR 2 (mTORC2).⁶⁴ La Akt activada tiene la capacidad de fosforilar proteínas que regulan las síntesis de lípidos, glucógeno y proteínas, así como la apoptosis. La disrupción de Akt1 produce retraso del crecimiento,⁶⁵ mientras que la de Akt2 da lugar a resistencia a la insulina y diabetes en ratones.⁶⁶ Varios investigadores han examinado el papel de PI3K y Akt en personas con resistencia a la insulina. Los estudios han mostrado una disminución en la actividad asociada a IRS de PI3K⁶⁷ y Akt⁶⁸ en músculo esquelético resistente a la insulina; sin embargo, en algunos pacientes con actividad reducida de PI3K, se observó una activación normal de Akt.⁶⁹

Acciones de la insulina específicas de tejidos

Mecanismos de captación de glucosa mediada por la insulina en el músculo y la grasa

Un efecto primario de la insulina en el músculo esquelético y el tejido adiposo consiste en estimular la captación de glucosa por translocación de GLUT4 desde una reserva intracelular a la superficie de las células⁷⁰



• **Figura 34.5** Señalización de la insulina específica del tejido. La insulina se une al receptor de insulina, con lo que permite el empalme y la activación de múltiples moléculas de señalización, muy especialmente sustratos del receptor de insulina (IRS), fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y Akt, que pueden actuar como mediadores en diferentes efectos fisiológicos, según el tejido. **A.** En el músculo, la acción de la insulina incrementa la captación/metabolismo de la glucosa, promueve la síntesis de proteínas y suprime la atrofia, parte de lo cual puede estar mediado también por el ejercicio. **B.** En el tejido adiposo, la insulina aumenta la captación de glucosa y la lipogenia a la vez que suprime la lipólisis. **C.** En el hígado, la insulina promueve la lipogenia y contrarresta las acciones del glucagón, con lo que suprime la producción de glucosa. AC, adenilato ciclasa; AG, ácido graso; AMPK, cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMP); aPKC, proteína cinasa C atípica; AS160, sustrato Akt de 160 kDa (también TBC1D4); ATGL, triglicérido lipasa del tejido adiposo; CAP, proteína asociada a Cbl; Cbl, secuencia de transformación retroviral ectópica (murina) Cas-Br-M; ChREBP, proteína de unión a elementos de respuesta a hidratos de carbono; CREB, proteína de unión a elementos de respuesta al AMP cíclico (AMPc); FoxO, caja *forkhead* O; G3P, glicerol-3-fosfato; G6Pasa, glucosa-6-fosfatasa; Glut, transportador de la glucosa; Grb2, proteína de unión al receptor del factor de crecimiento 2; GSK3, glucógeno sintasa cinasa 3; HSL, lipasa sensible a hormonas; MAPK, proteína cinasas activadas por mitógenos (MEK, cinasas MAPK/KRE); mTORC1, complejo diana de rapamicina en células de mamífero 1; PEPC, fosfoenolpiruvato carboxicinas; PDE-3B, fosfodiesterasa 3B; PKA, proteína cinasa A; Shc, proteína que contiene SH3; SOS, *son of sevenless*; SREBP, proteína de unión a elemento de respuesta a esteroides; TBC1D1, miembro de la familia del dominio tre-1/USP6 BUB2 cdc16 1; TC10, proteína de unión a GTP pequeña TC10; TG, triglicérido.

(fig. 34.5A). De hecho, la disrupción de GLUT4 en músculo o tejido adiposo origina un fenotipo resistente a la insulina.^{71,72} El sustrato Akt de 160 kDa (AS160, también conocido como TBC1D4) y TBC1D1 son parálogos de proteínas de activación de la guanosina trifosfatasa (GTPasa) de la familia Rab (Rab GAP) para las que se ha propuesto que inhiben la translocación de GLUT4 en la membrana plasmática a través de la interacción con aminopeptidasa con respuesta a la insulina (IRAP).⁷³ La actividad de AS160 se suprime por la fosforilación de Akt en respuesta a la estimulación de insulina y actúa como mediadora en la translocación de vesículas que contienen GLUT4 a la membrana plasmática para incrementar la captación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo.^{73,74} Sin embargo, la TBC1D1 es fosforilada por la cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK) y parece desempeñar un papel clave en los incrementos regulados por el ejercicio en captación de glucosa en los músculos, que permanece intacta en los pacientes con DM2.⁷⁵⁻⁷⁷ En la fosforilación de las Rab GAP, se alivia la inhibición de la translocación de GLUT4 por AS160 y/o TBC1D1, lo que contribuye al aumento en la captación de glucosa. Aunque las vías de composición y señalización que convergen en las vesículas intracelulares que contienen GLUT4 para provocar translocación de GLUT4 todavía no se entienden plenamente, al parecer el número de transportadores de la glucosa en el músculo esquelético de personas con resistencia a la insulina no cambia, aunque se produce una disrupción en la capacidad de la insulina para llevar a cabo la translocación de GLUT4.⁷⁸⁻⁸⁰ En el tejido adiposo, los mecanismos independientes de PI3K también desempeñan un papel como mediadores en la captación de glucosa. Los receptores de insulina pueden asociarse con la proteína asociada a Cbl (CAP) y la E3 ubiquitina-proteína ligasa Cbl para activar TC10, una enzima de remodelación de la actina.⁸¹ Esta interacción tiene lugar en balsas lipídicas en la membrana plasmática, lo que contribuye a la translocación de vesícula GLUT4 en ausencia de activación de IRS-PI3K-Akt. Tiene lugar un mecanismo semejante de remodelación de la actina para regular el tráfico de GLUT4 en el músculo estriado, aunque a través de proteínas Rac y que no depende de TC10.⁸²

Además de su regulación del metabolismo de la glucosa, la insulina tiene también efectos profundos en la homeostasis de las proteínas (proteostasis).⁸³ En el músculo, la insulina promueve la hipertrofia tanto al potenciar la síntesis de proteínas como al suprimir las vías de degradación de proteínas, lo que incluye proteosoma y autofagia (v. fig. 34.5A). A través de la Akt, la insulina activa el complejo mTOR 1 (mTORC1) para promover la síntesis de proteínas y el crecimiento celular.⁸⁴ Al mismo tiempo, suprime la activación de factor de transcripción de la caja *forkhead* O (FoxO), un regulador principal de las vías de degradación de las proteínas.^{83,85} Los modelos murinos con delección específica del músculo del receptor de insulina, o tanto el receptor de insulina como el de IGF-1, muestran una profunda atrofia muscular,⁸⁶ si bien la atrofia se recupera completamente por delección de FoxO.⁸⁷ Este incremento en la degradación de las proteínas también se observa en modelos de roedores de DM1⁸⁸ y en pacientes con DM1 cuando se retira la insulina durante apenas 8 h.^{89,90} Así, la insulina coordina la reposición de proteína en el músculo, y esta regulación depende de la supresión de la degradación de proteínas regulada por FoxO.

Regulación insulínica de la lipólisis y la lipogenia

La insulina desempeña un papel fundamental en la regulación del almacenamiento de lípidos. El hígado es el sitio primario de la lipogenia *de novo* de ácidos grasos y triglicéridos, mientras que el tejido adiposo actúa como principal depósito de almacenamiento de los triglicéridos. La señalización de la insulina potencia el almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo tanto por la estimulación de la síntesis de triglicéridos como por la supresión de la descomposición de triglicéridos lipolíticos (fig. 34.5B). En primer lugar, la insulina estimula aumentos rápidos y potentes en la captación de glucosa en el tejido adiposo, que, a continuación, se convierte en glicerol-3-fosfato, usado para sintetizar triglicéridos a partir de ácidos grasos. El transporte de ácidos grasos en tejido adiposo también se incrementa por la acción de la insulina, lo que implica probablemente translocación de los transportadores de ácidos grasos, incluidos FATP1 y CD36,⁹¹ y/o aumentos en la expresión y la actividad de la lipoproteína lipasa.⁹²⁻⁹⁴ Además de proporcionar sustratos para la síntesis

de triglicéridos, la glucosa activa las proteínas de unión a elementos de respuesta a los hidratos de carbono para regular por aumento los genes glucolíticos y lipógenos en los adipocitos.⁹⁵ Esta vía para fomentar el almacenamiento de lípidos es crítica para la homeostasis metabólica, ya que la sobreexpresión de GLUT4 en el tejido adiposo protege frente a la resistencia a la insulina causada por la obesidad inducida por la dieta, mientras que la delección de proteínas de unión a elementos de respuesta a los hidratos de carbono previene este efecto.^{95,96}

La insulina suprime con potencia la lipólisis del tejido adiposo, que, cuando se combina con una captación de lípidos mejorada en este tejido, puede reducir significativamente el contenido circulante de ácidos grasos.⁹⁷ La insulina regula la lipólisis en múltiples niveles (v. fig. 34.5B). La señalización β -adrenérgica mejora la activación de la proteína cinasa A inducida por monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que, a su vez, activa dos de las principales lipasas en las células grasas: triglicérido lipasa del tejido adiposo (ATGL) y lipasa sensible a hormonas. La insulina activa la PDE-3B, que reduce los valores de AMPc e inhibe la activación de ATGL mediada por la proteína cinasa A y la lipasa sensible a hormonas.^{98,99} Otros dos mecanismos por los cuales la insulina suprime la lipólisis son los aumentos en el ARNm de ATGL y el incremento de la expresión de FSP27, una proteína de estabilización de gotitas de líquidos.¹⁰⁰⁻¹⁰² Estas acciones de la insulina para suprimir la lipólisis son importantes clínicamente en la DM1, dado que los pacientes de DM1 con diagnóstico reciente experimentan una rápida ganancia de grasa durante el primer año de insulino terapia.^{103,104}

La regulación de la distribución de grasas por la insulina es importante también en la salud metabólica. Un reciente análisis genómico encontró estrechas asociaciones entre la reducción de la adiposidad en los compartimentos periféricos, una resistencia a la insulina importante y SNP en 53 genes, entre los cuales se identificaron el receptor de insulina (INSR), la IRS1 y una subunidad reguladora de PI3K (PIK3R1).¹⁰⁵ Los 53 genes mantienen también una estrecha correlación con la lipodistrofia parcial familiar de tipo 1 (LDPP1). Estos estudios concuerdan con los datos de modelos de roedores que indican que la delección de los receptores de la insulina en los adipocitos conduce a rápidos descensos en la masa del tejido adiposo, redistribución de la grasa corporal en el hígado y diabetes lipodistrófica.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Así, la regulación insulínica de la lipólisis y la lipogenia en el tejido adiposo desempeña un papel fundamental en el almacenamiento de lípidos, el mantenimiento de la sensibilidad a la insulina en todo el cuerpo y la prevención de enfermedades metabólicas.

Además, la insulina regula la lipogenia hepática, el sitio principal de lipogenia *de novo* en el organismo.⁹⁷ Los factores de transcripción SREBP son reguladores maestros de los genes lipógenos, entre ellos la ácido graso sintasa, la lipoproteína lipasa, la acetil-coenzima A carboxilasa (ACC) y las isoformas de esteroil-coenzima A (CoA) desaturasa, y son regulados por la insulina en múltiples valores en el hígado (fig. 34.5C). A través de la activación de las isoformas λ/ζ de PKC atípicas (aPKC), la expresión del factor de transcripción 1c de unión a elementos reguladores del esteroil (SREBP1c) se incrementa por la insulina hepática.^{109,110} Por otra parte, la SREBP1c necesita escisión proteolítica para entrar en el núcleo y activa la transcripción de genes lipógenos. Este procesamiento de SREBP1c está regulado por la señalización de mTORC1 en sentido descendente en la vía de IRS-PI3K-Akt,¹¹¹ y la activación de mTORC1 también puede promover la estabilidad del ARNm de los genes diana de SREBP1.¹¹² Los estudios en ratones y seres humanos con mutaciones en el receptor de la insulina muestran que una menor señalización de la insulina en el hígado protege frente a la esteatosis hepática.^{113,114} Sin embargo, los pacientes con DM2 y síndrome metabólico tienen una regulación por aumento paradójica de dislipidemia y lipogenia hepática que se observa en el contexto de la resistencia a la insulina del músculo y el tejido adiposo, las alteraciones de señalización del SNC en el hígado y el aumento de aporte de nutrientes. Aunque no se han determinado los mecanismos exactos, se ha propuesto que la regulación por aumento de la lipogenia hepática en los estados resistentes a la insulina se debe a una resistencia a la insulina posreceptor selectiva¹¹³⁻¹¹⁵ o una combinación de resistencia a la insulina con suministro de sustrato alterado y señalización extrahepática.¹¹⁶⁻¹¹⁸

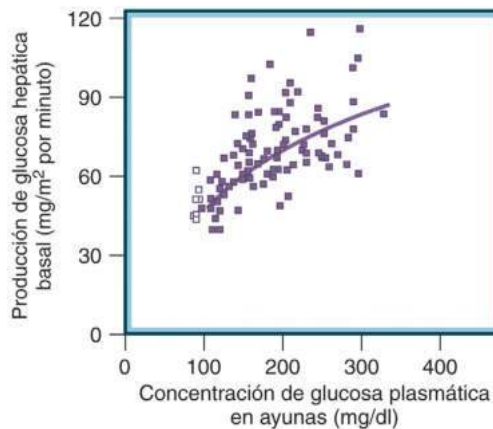
Regulación insulínica del metabolismo hepático de los hidratos de carbono

La producción de glucosa por el hígado está regulada principalmente por un equilibrio entre las acciones de la insulina para suprimir la producción de glucosa y el glucagón para activar la producción de glucosa, donde la insulina predomina sobre el glucagón (v. fig. 34.5C). El sistema nervioso simpático¹¹⁹ y la autorregulación de la glucosa también desempeñan funciones en la producción de glucosa hepática, aunque probablemente menos importantes.¹²⁰ La capacidad de la insulina para reducir la producción de glucosa hepática es un mecanismo relevante para mantener los valores sanguíneos normales de glucosa en ayunas y la tolerancia a la glucosa normal.^{121,122} Además, la insulina suprime la liberación de glucosa desde el hígado al inhibir la glucogenólisis.¹²³ En cuanto a la gluconeogénesis, el efecto de la insulina para suprimir la glucogenólisis hepática domina sobre el glucagón.¹²⁴ El glucagón incrementa la glucogenólisis por activación de la clásica cascada de proteína cinasa A en la que interviene el AMPc, y además aumenta la gluconeogénesis en parte por incremento de la transcripción de fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPCK) por medio de la proteína de unión a elementos de respuesta de AMPc (CREB).^{122,125}

Los datos señalan que los mecanismos reguladores activados por el AMPc son mucho más complejos, en los que el coactivador transcripcional de CREB, TORC2, desempeña un papel importante. TORC2 es desfosforilado específicamente en respuesta al AMPc; como consecuencia, se produce una translocación de la proteína TORC2 en el núcleo, que permite la activación de la transcripción dependiente de CREB de las enzimas gluconeogénicas.¹²⁶ Por otra parte, la CREB puede aumentar la transcripción del coactivador PPAR γ 1 α (PGC1 α), que actúa como un coactivador crítico de la proteína de la caja *forkhead* del factor de transcripción O1 (FoxO1). FoxO1 desempeña una función en la activación transcripcional de diversos genes asociados con la gluconeogénesis, entre ellos PEPCK y glucosa-6-fosforilasa.¹²⁵ De hecho, la delección de isoformas de FoxO en el hígado puede restaurar los valores de glucosa a la normalidad en ratones con inactivación del receptor de insulina.^{127,128} La desacetilación de factores de transcripción y coactivadores también puede regular la gluconeogénesis. La sirtuina, SIRT1, la desacetilasa PGC1 α ¹²⁹ y las histona desacetilasas y las sirtuinas pueden desacetilar FOXO,^{130,131} con lo que aumenta su localización nuclear y su interacción con HNF4A. El complejo PGC1 α /FOXO1/HNF4A es un potente activador de la transcripción génica gluconeogénica.¹²⁵

La insulina reduce la producción endógena de glucosa por mecanismos directos e indirectos.¹³² En su acción directa, la insulina porta suprieme la producción de glucosa al inhibir la glucogenólisis y la gluconeogénesis por activación del receptor de insulina (v. fig. 34.5C). El efecto indirecto o periférico de la insulina para el control de la producción de glucosa por el hígado es doble. En primer lugar, la insulina reduce profundamente la secreción de glucagón por las células α del páncreas a través de efectos sistémicos y paracrinos.^{133,134} El descenso de la secreción de glucagón reduce la activación de la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La segunda acción periférica importante de la insulina es la disminución de los sustratos para gluconeogénesis, como la alanina de la degradación de proteínas en los músculos,⁸³ y los valores de glicerol y ácidos grasos libres, al suprimir la lipólisis en el tejido adiposo¹³⁵ (v. fig. 34.5A y B). Cuando se impide la reducción en los ácidos grasos plasmáticos durante un pinzamiento hiperinsulínico por infusión de emulsiones de triglicéridos con heparina (que produce un incremento en los valores de los ácidos grasos a través de la activación de la lipoproteína lipasa), disminuye la supresión mediada por la insulina de la producción de glucosa hepática.¹³⁶ La supresión de la secreción de glucagón y el descenso del suministro de sustrato gluconeogénico al hígado son aditivos a la hora de reducir la producción de glucosa en el hígado.¹³⁷

Clínicamente, la resistencia hepática a la insulina desempeña un papel importante en la hiperglucemia de la DM2,^{138,139} y el deterioro en la supresión de producción de glucosa hepática parece similar cuantitativamente al defecto en la estimulación del desecho de glucosa periférica, o



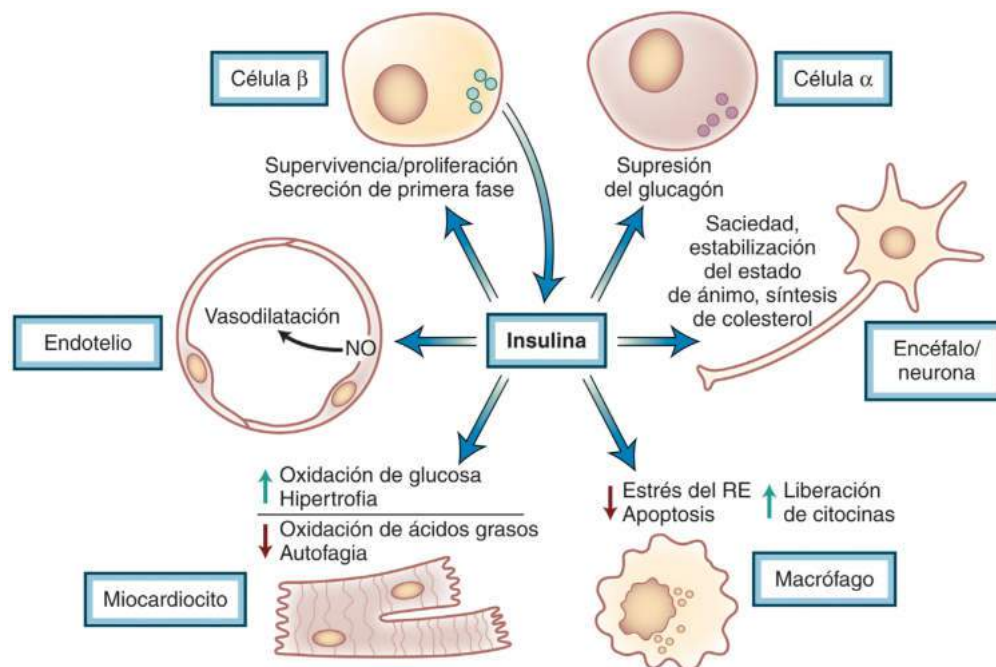
• **Figura 34.6** Relación entre producción de glucosa hepática en ayunas y concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas. Los cuadrados claros representan sujetos de control no diabéticos; los cuadrados oscuros representan sujetos diabéticos. (Tomado de Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, et al. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128:176–185. © American College of Physicians, utilizado con autorización.)

incluso mayor.¹⁴⁰ Los defectos en el efecto directo de la insulina para la supresión de la producción de glucosa hepática en seres humanos están causados aparentemente por un gran desplazamiento a la derecha en la pronunciada curva dosis-respuesta para la inhibición por la insulina de la glucogenólisis.¹⁴¹ Existe una relación directa entre el aumento de la producción de glucosa hepática y la hiperglucemia en ayunas¹⁴² (fig. 34.6). La supresión mediada por la insulina de la producción de glucosa hepática se deteriora en concentraciones plasmáticas bajas y altas de insulina en la DM2;^{140,143} la producción de glucosa hepática se eleva de forma temprana en el curso de la enfermedad,^{144,145} pero puede ser normal en una DM2 magra relativamente sensible a la insulina.¹⁴⁶ El tratamiento de pacientes con metformina, que suprime la producción de glucosa hepática, deriva hacia un aumento de la tolerancia a la glucosa.¹⁴⁵

Ampliación de la recogida de tejidos sensibles a la insulina

Aunque buena parte de nuestros conocimientos sobre la acción de la insulina en el metabolismo implica a los tejidos metabólicos sensibles a la insulina del músculo, el hígado y el tejido adiposo, los receptores de la insulina se expresan de forma ubicua y la acción de la insulina en otros tejidos «no clásicos» desempeña un papel importante en la salud (fig. 34.7). La señalización de la insulina en células β es fundamental para la supervivencia adaptativa y la proliferación de estas células. La secreción de insulina y la masa de células β potencian la respuesta a una hiperglucemia leve crónica, y la capacidad de regular por aumento la masa de las células β influye en el desarrollo de la DM2. Es interesante observar que, cuando los receptores de insulina se borran de las células β , la secreción de primera fase de insulina se pierde y el crecimiento compensador de células β se ve deteriorado como respuesta a la obesidad inducida por la dieta y la resistencia hepática a la insulina,^{147,148} lo que indica un bucle autocrino inesperado. Además, los factores de transcripción FoxO, que son dianas en sentido descendente de la acción de la insulina, son importantes para el mantenimiento de la función y la identidad de las células β ,¹⁴⁹ y estas células β parecen desdiferenciarse cuando se suprimen los FoxO.¹⁵⁰ Están surgiendo evidencias que apuntan a que la desdiferenciación de células β tiene lugar en estados resistentes a la insulina,¹⁵¹ pero aún se encuentra en investigación el grado en que interviene este fenómeno para los fallos de las células β en la DM2, así como si es posible intervenir en este proceso.

La acción de la insulina en las células α que producen glucagón suprime la secreción de glucagón y mantiene la homeostasis de la glucosa. Así quedó demostrado por la delección de receptores de insulina en



• **Figura 34.7** Conjunto en expansión de tejidos sensibles a la insulina. Los receptores de la insulina se expresan de forma ubicua, y así la insulina controla los efectos pleótropos en numerosos tejidos «no clásicos» que desempeñan un papel importante en la salud. RE, retículo endoplásmico.

células α de ratones, que conduce a una intolerancia a la glucosa leve, aumento de la secreción de glucagón e hiperinsulinemia progresiva,¹³⁴ todas ellas características del síndrome metabólico y la DM2. Así, la señalización de la insulina en células α y β en islotes es importante para la salud metabólica y la homeostasis de la glucosa.

Las complicaciones vasculares constituyen un factor contribuyente de primer orden a la morbilidad y la mortalidad en la diabetes. Así, tal vez no sorprenda saber que el endotelio vascular y los miocardiocitos responden exquisitamente a la insulina. En las células endoteliales, la acción de la insulina promueve la vasodilatación a través de la producción de óxido nítrico, que se ve deteriorada en estados resistentes a la insulina.¹⁵²⁻¹⁵⁴ La sensibilidad endotelial a la insulina es también importante para el transporte transendotelial de esta sustancia a los tejidos periféricos,^{155,156} y la permeabilidad relativa de la barrera endotelial en diversos tejidos desempeña un papel importante en los tiempos de acción de la insulina en esos tejidos después de un bolo de insulina.¹⁵⁷ La señalización endotelial de la insulina también tiene una función destacable en el desarrollo de aterosclerosis. La inactivación del receptor de insulina en células endoteliales originó un aumento de dos a tres veces las lesiones ateroscleróticas en un modelo de ratón aterógeno.¹⁵⁸ Por el contrario, la potenciación de la activación de la señalización de la insulina en sentido descendente por sobreexpresión de IRS o inhibición de FoxO mejora la función endotelial vascular y puede prevenir la aterosclerosis.^{159,160} En los miocardiocitos, la señalización de la cascada de insulina controla el crecimiento y el metabolismo en condiciones fisiológicas y patológicas.^{161,162} El corazón posee una notable capacidad de utilizar una amplia variedad de sustratos para la producción de energía, pero en estados de ayuno se metabolizan preferentemente los ácidos grasos. En la estimulación de la insulina, la oxidación de la glucosa aumenta y se suprime la oxidación de ácidos grasos, aunque en estados diabéticos o resistentes a la insulina esta flexibilidad metabólica se pierde.¹⁶³ La insulina desempeña, además, un papel importante en el crecimiento cardíaco posnatal por supresión de la autofagia.¹⁶⁴ Estas señales en el sistema cardiovascular se integran con la acción de la insulina en otros tejidos y flujos metabólicos para coordinar la salud cardiovascular. La disrupción de la interacción entre tejidos durante la obesidad y la resistencia a la insulina da lugar a características de síndrome metabólico, que elevan el riesgo cardiovascular.¹⁶⁵

La insulina puede afectar también al riesgo cardiovascular por su acción sobre las células inmunitarias, en particular los macrófagos. Estos macrófagos desempeñan un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis por formación de células espumosas en las placas ateroscleróticas, aumento de la inflamación y apoptosis que desemboca en un núcleo necrótico propenso a romperse.¹⁶⁶ Los modelos de ratón con pérdida de señalización de la insulina en macrófagos muestran efectos protectores ligeros en el tamaño de la lesión aterosclerótica,¹⁶⁷ pero también un empeoramiento del núcleo necrótico, debido probablemente a una potenciación de la apoptosis de los macrófagos por estrés del retículo endoplásmico (RE).¹⁶⁸ Esta observación se extiende asimismo a la obesidad y a los modelos de envejecimiento de la aterosclerosis,^{169,170} que indican que la resistencia a la insulina en los macrófagos contribuye a una progresión de la placa en el contexto del síndrome metabólico.¹⁷¹

Señalización de la insulina en el sistema nervioso central

Aunque antes se consideraba independiente de la insulina, hoy está claro que el encéfalo es un sitio importante para su señalización. La acción de la insulina no es necesaria para captar glucosa en el encéfalo, ya que expresa predominantemente los transportadores de la glucosa independientes de la insulina Glut1 y Glut3. El receptor de insulina se expresa en todo el encéfalo. La inactivación específica del encéfalo del receptor en ratones produce diversas alteraciones, entre ellas aumento del peso corporal, hipogonadismo hipotalámico, incremento de la producción de glucosa hepática y un fenotipo de tipo depresión.¹⁷² La influencia de la señalización de la insulina en el encéfalo es específica del tipo celular. Aunque el receptor neuronal de la insulina parece clave para regular la producción de la glucosa hepática,¹⁷³ el receptor de astrocitos de la señalización de la insulina es vital para los efectos mediados por la insulina sobre el estado de ánimo.¹⁷⁴ La activación del receptor encefálico de la insulina puede llevar a mejorar la transmisión sináptica a través de la síntesis de colesterol; la proliferación por medio de la proteína cinasa activada por mitógenos; el crecimiento axónico y la neuroplasticidad a través de la glucógeno sintasa cinasa 3β (GSK3 β); la transcripción génica y la polaridad neuronal mediante FOXO, y la autofagia, la síntesis de proteínas y la plasticidad neuronal

por medio de mTORC1.^{175,176} La entrada de insulina en el encéfalo muestra diferencias regionales y, en algunas áreas, depende del proceso de transcitoso mediado por receptores.^{157,177} La resistencia sistémica a la insulina produce concentraciones de insulina en el líquido cefalorraquídeo menores de lo esperado debido a un descenso en el transporte a través de la barrera hematoencefálica.¹⁷⁸ La resistencia específica del encéfalo a la insulina y la señalización de IGF-1 en seres humanos está asociada con la enfermedad de Alzheimer, aunque el significado de estos hallazgos ante el avance de la enfermedad sigue siendo incierto.¹⁷⁹

El receptor de insulina tiene dos isoformas: IR-A carece del exón 11, mientras que IR-B lo incluye. La isoforma A tiene una afinidad mayor por el factor de crecimiento similar a la insulina 2 de unión que la isoforma B. A diferencia de la mayoría de los demás tejidos del cuerpo, el encéfalo expresa predominantemente la isoforma A. Otros aspectos singulares de la señalización encefálica de la insulina incluyen un patrón de glucosilación único del receptor encefálico de la insulina y la propensión del receptor de insulina a formar heterodímeros con el receptor IGF-1 más abundante, que parece favorecer la señalización de IGF-1 sobre la de la insulina.¹⁸⁰ Una mayor comprensión de las repercusiones relativas de la señalización de IGF-1 y la insulina en los diversos tipos celulares del encéfalo puede demostrarse fundamental; están en curso ensayos clínicos para probar la eficacia de la insulina suministrada al encéfalo por vía intranasal para tratar trastornos tan diversos como la enfermedad de Alzheimer, la depresión y la obesidad.

Resistencia a la insulina y riesgo de diabetes mellitus de tipo 2

Resistencia a la insulina

El término *resistencia a la insulina* indica la presencia de una respuesta biológica degradada a la insulina administrada por vía exógena o a la secretada endógenamente. La resistencia a la insulina se manifiesta principalmente por un descenso en el transporte de la glucosa estimulado por la insulina y el metabolismo en el músculo esquelético, la degradación en la supresión insulínica de la lipólisis de adipocitos y la menor capacidad de la insulina de suprimir la producción de glucosa hepática. Sin embargo, dadas las acciones pleótopas de la insulina, está claro que la resistencia a la insulina podría conducir a trastornos en múltiples vías metabólicas que afectan al metabolismo de los aminoácidos, la glucosa y los lípidos.

La resistencia a la insulina puede medirse por varias técnicas. La regla de oro para determinar la sensibilidad/resistencia a la insulina en un individuo es un pinzamiento hiperinsulinémico euglucémico. En esta técnica, desarrollada por DeFronzo, se suministra a un paciente una infusión constante de insulina para producir hiperinsulinemia. Al mismo tiempo, se suministra una segunda infusión que contiene glucosa y se ajusta para producir euglucemia. Dado que el individuo se encuentra en estado estacionario, la tasa de infusión de glucosa representa la velocidad de captación/desecho de glucosa en el músculo, la grasa y otros tejidos en condiciones hiperinsulinémicas (es decir, la sensibilidad a la insulina del paciente).¹⁸¹ Cuando se lleva a cabo con trazadores, también es posible determinar la tasa de producción de glucosa hepática como una medida de la sensibilidad del hígado a la insulina. Dado que esta técnica es costosa e invasiva y consume tiempo, se han desarrollado enfoques alternativos para estimar la resistencia a la insulina, como el método de la glucosa en el plasma en estado estacionario de Reaven¹⁸² o el modelo mínimo de Bergman de desecho de la glucosa valorado con una prueba realizada frecuentemente de tolerancia a la glucosa con muestra intravenosa.¹⁸³ Cuando se acopla a los valores de insulina, también puede obtenerse el índice de disposición, que es una medida combinada de sensibilidad a la insulina y secreción de esta.^{184,185} Para estudios de cohortes grandes o una medida simple en un escenario ambulatorio, el valor de valoración de modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR) puede calcularse utilizando tan solo las concentraciones de glucosa en ayunas e insulina. Está correlacionado favorablemente con un pinzamiento hiperinsulinémico euglucémico con valores R de 0,88.¹⁸⁶ Otros prefie-

ren el empleo del índice de verificación de la sensibilidad a la insulina cuantitativa (QUICKI), como modelo matemático alternativo, también basado en la inversa del logaritmo de HOMA-IR.¹⁸⁷

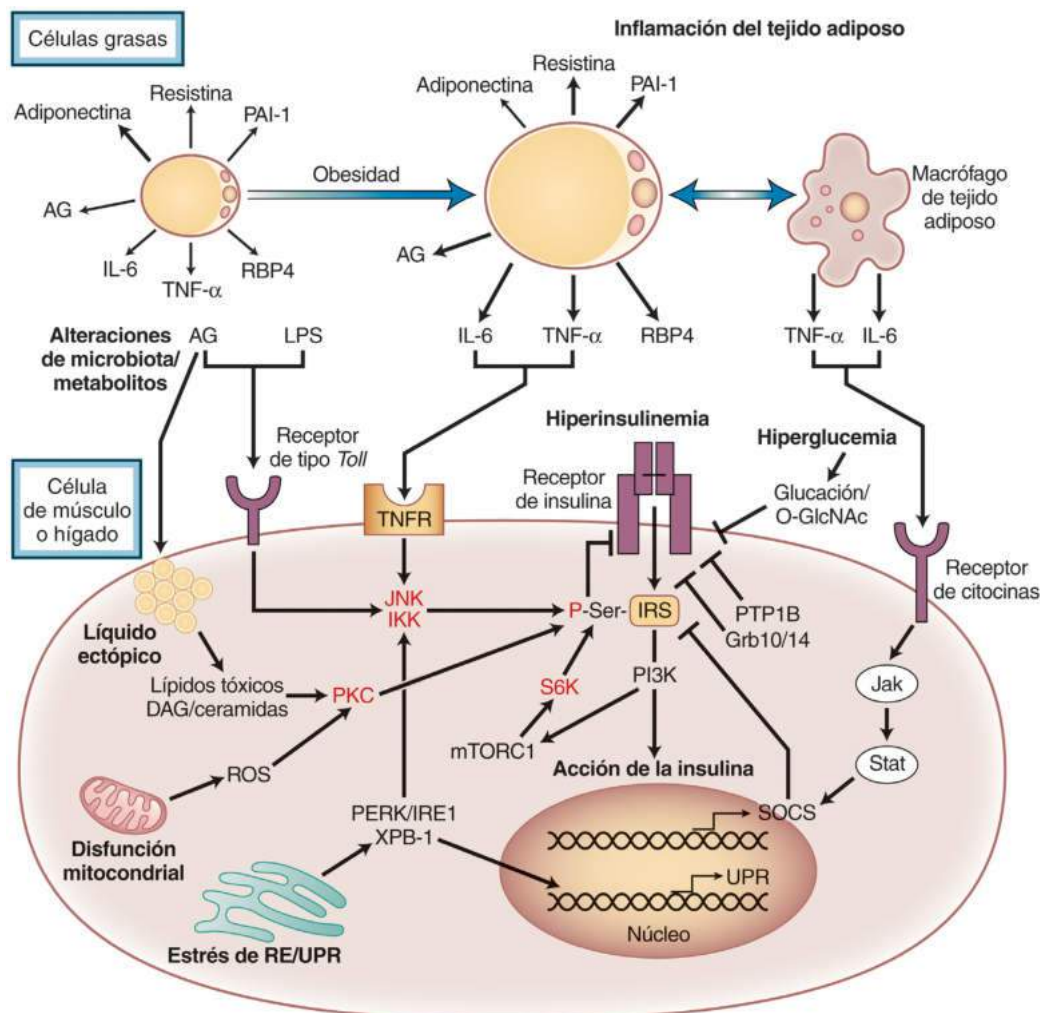
En la sensibilidad a la insulina influyen varios factores, entre ellos la edad, el peso, la etnia, la grasa corporal (especialmente la obesidad intraabdominal), la actividad física, la ingesta en la dieta, la microbiota intestinal y las medicaciones. Datos sustanciales indican que la resistencia a la insulina desempeña un papel principal en el desarrollo de IG y diabetes. La resistencia a la insulina es un hallazgo consistente en los pacientes con DM2 y está presente años antes de la instauración de la diabetes.¹⁸⁸⁻¹⁹¹ Los estudios prospectivos han demostrado que la resistencia a la insulina predice el inicio de diabetes.^{189,190} Existe también una importante influencia de los factores ambientales en la predisposición genética a dicha resistencia a la insulina y, por tanto, a la diabetes.^{192,193}

Los mecanismos moleculares de resistencia a la insulina se inician mediante diversos procesos fisiopatológicos que retroalimentan al receptor de insulina y a sus proteínas adaptadoras (fig. 34.8). Se ha comprobado que la subunidad β del receptor de insulina experimenta fosforilación de la serina/treonina, que podría reducir la capacidad de autofosforilación del receptor. Las actividades de varias proteína cinasas de serina/treonina que catalizan la fosforilación inhibitoria del receptor de insulina o proteínas IRS están elevadas en modelos animales de resistencia a la insulina y en seres humanos con esta resistencia.^{194,195} Las intervenciones que reducen la fosforilación de la serina (señal inhibitoria) del receptor de insulina provocan un aumento de la señalización de la insulina.¹⁹⁶ Por otra parte, la mejora en la desfosforilación de la tirosina por las proteína tirosina fosfatasa puede atenuar la señalización de la insulina. Se ha comprobado que dos proteína tirosina fosfatasa regulan negativamente los valores de señalización de la insulina, PTP1B y LAR (relacionado con antígeno de leucocitos), que están elevados en pacientes con resistencia a la insulina.^{197,198} En sentido contrario, la disrupción de PTP1B en ratones produjo un aumento acusado en la sensibilidad a la insulina y en la resistencia a la obesidad inducida por la dieta.¹⁹⁹

Como se ha mencionado anteriormente, las mutaciones en el receptor de insulina están asociadas con formas raras de resistencia a la insulina. Por otra parte, los individuos pueden desarrollar autoanticuerpos en el receptor de insulina, que inducen una resistencia a la insulina grave (de tipo B y acantosis *nigricans*).^{13,200}

Obesidad y diabetes mellitus de tipo 2

La asociación de la obesidad con la DM2 se ha reconocido desde hace décadas (fig. 34.9). La adiposidad central (también referida como intraabdominal o visceral) está relacionada más estrechamente con la resistencia a la insulina y con diversas variables metabólicas importantes, entre ellas concentraciones elevadas de glucosa en el plasma, insulina, colesterol plasmático total y triglicéridos, y una reducción en la concentración plasmática de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, que es la adiposidad total.²⁰¹⁻²⁰⁷ De hecho, algunos estudios han propuesto que la grasa subcutánea en realidad podría ofrecer protección frente a la resistencia a la insulina.²⁰⁸ Como consecuencia, la asociación entre grasa abdominal y tolerancia a la glucosa es independiente de la adiposidad total.^{209,210} Aunque el motivo de la relación entre grasa intraabdominal y metabolismo alterado no se ha definido con claridad, se han propuesto varias hipótesis que pueden intervenir en esta asociación. La grasa abdominal es más activa lipolíticamente que la subcutánea, tal vez debido a su mayor complemento de receptores adrenérgicos.²¹¹ Por otra parte, el depósito adiposo abdominal es resistente a los efectos antilipolíticos de la insulina,²¹² lo que incluye las alteraciones en la actividad de la lipoproteína lipasa; esta situación conduce a un aumento de la actividad de la lipasa y a un mayor flujo de ácidos grasos en la circulación, de manera que la circulación porta recibe la mayor carga de ácidos grasos. Por el contrario, la grasa subcutánea fabrica y libera más adiponectina, que es una adipocina beneficiosa. Finalmente, los altos valores de 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo 1 (HSD11B1) en la grasa intraabdominal podrían dar lugar a una mayor conversión de cortisona inactiva en cortisol activo, con el resultado de un aumento en la producción local de



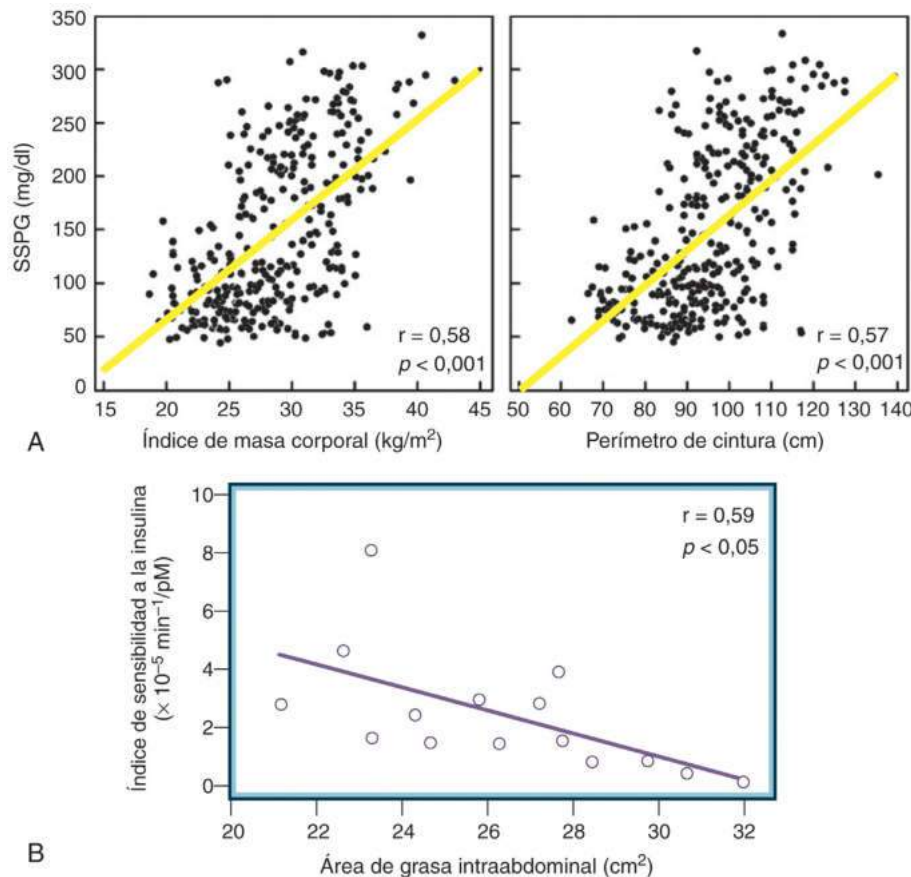
• **Figura 34.8** Mecanismos celulares de resistencia a la insulina en la sobrenutrición. Las diversas agresiones ambientales y patológicas pueden combinarse para degradar la señalización celular de la insulina y producir resistencia a la insulina. La sobrenutrición conduce a inflamación del tejido adiposo, hiperinsulinemia, hiperglucemia y alteraciones de la microbiota/metabolitos en el organismo. Estos problemas se asocian con acumulación de líquidos ectópicos, disfunción mitocondrial y estrés del retículo endoplásmico (RE)/respuesta de proteínas desplegadas (UPR) en tejidos sensibles a la insulina. Un mecanismo común de la resistencia a la insulina es la activación de las serina/ treonina cinasas (mostradas en rojo), que fosforilan el receptor de insulina, y las proteínas IRS para producir inhibición de la retroalimentación de estos productos intermedios de señalización proximal en la cascada de insulina. Otro mecanismo es el de las interacciones proteína-proteína que reducen la fosforilación del receptor de insulina o inhiben su interacción con las proteínas IRS. AG, ácido graso; DAG, diacilglicerol; *KRE*, cinasa regulada por señal extracelular; *Grb*, proteína ligada al receptor del factor de crecimiento; *IKK*, $\text{I}\kappa\text{B}$ cinasa; *IRS*, sustratos del receptor de insulina; *IL-6*, interleucina 6; *Jak*, cinasa Janus; *JNK*, *c-Jun N*-terminal cinasa; *LPS*, lipopolisacárido; *mTORC1*, complejo diana de rapamicina en células de mamífero 1; *O-GlcNAc*, β -*N*-acetilglucosamina ligada a O; *PI3K*, fosfatidilinositol 3-cinasa; *PKC*, proteína cinasa C; *PTP1B*, proteína tirosina fosfatasa 1B; *ROS*, especies reactivas del oxígeno; *S6K*, proteína ribosómica S6 cinasa; *Shc*, proteína que contiene SH3; *SOCS*, supresor de señalización de citocinas; *SOS*, *son of sevenless*; *Stat*, transductor de señal y activador de transcripción; *TNF- α* , factor de necrosis tumoral α .

cortisol. Esta situación podría modificar los adipocitos para incrementar la lipólisis y alterar la producción de adipocinas, capaces de modular directamente el metabolismo de la glucosa.

Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina

La hiperinsulinemia puede provocar resistencia a la insulina. Las concentraciones elevadas de esta sustancia regulan por disminución los receptores de la insulina y desensibilizan las vías de posreceptor.²¹³ Del Prato et al.²¹⁴ revelaron que 24 y 72 h de hiperinsulinemia fisiológica sostenida en personas normales inhibían específicamente la capacidad de la insulina de incrementar el desecho de glucosa no oxidativa en asociación con una menor capacidad de la insulina para estimular la actividad de la glucógeno sintasa. La supresión de la secreción de insulina en personas obesas resistentes a esta produce un aumento de la sensibilidad a la insulina.^{215,216}

En los sistemas celulares, la fosforilación de serina de proteínas IRS inhibe la señalización de la insulina, y en ella actúan como mediadoras diversas cinasas (v. fig. 34.8), entre ellas la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR)/S6 cinasa (S6K), situada en sentido descendente en la vía PI3K-Akt. La fosforilación de serina de retroalimentación de las IRS en residuos apropiados podría incrementar la ubiquitinación y la degradación de las isoformas IRS, lo que redundaría en un descenso de la señalización de la insulina.²¹⁷ Sin embargo, los mecanismos parecen mucho más complejos *in vivo*, dado que un modelo murino con una mutación de serina a alanina en 302 en IRS1, la diana principal de la disrupción inducida por mTOR de la señalización de IRS, no evitó la resistencia a la insulina a partir de la activación de mTOR en el hígado.²¹⁸ La señalización a través de mTOR también puede incrementar los valores de la proteína ligada al receptor del factor de crecimiento 10 (Grb10)



• **Figura 34.9** Relaciones entre índice de masa corporal, perímetro de cintura y resistencia a la insulina medida por glucosa en el plasma en estado estacionario (SSPG) **(A)** o grasa intraabdominal y sensibilidad a la insulina **(B)**. **(A)**, tomado de Farin MF, Fahim A, Reaven GM. Body mass index and waist circumference both contribute to differences in insulin-mediated glucose disposal in nondiabetic adults. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:47–51; **B**, tomado de Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes.* 1993;42:1663–1672.)

por fosforilación.²¹⁹ Grb10 y Grb14 son reguladores negativos de la señalización de la insulina, que actúan en tejidos metabólicos clave, como el músculo y el tejido adiposo,²²⁰ y contienen polimorfismos en seres humanos que están vinculados al desarrollo de la DM2.²²¹ Se ha comprobado que también la cinasa regulada por señal extracelular (KRE) se retroalimenta e inhibe la función de IRS y está situada en sentido descendente en la activación de la proteína cinasa activada por mitógenos y mediada por la insulina. Por último, los factores de transcripción de FoxO regulan la transcripción del receptor de insulina y muchos inhibidores de la acción de Akt, entre ellos Tribbles 3 (Trb3) y proteína fosfatasa 2A (PP2A).²²² Así, la activación de la señalización de la cascada de insulina se retroalimenta en IRS y otras dianas de insulina, donde la activación crónica a partir de la hiperinsulinemia deteriora, a su vez, la señalización de la insulina por inhibición crónica de la retroalimentación.

Sobrecarga de nutrientes y resistencia a la insulina

Las células han desarrollado varias formas de detectar los nutrientes de entrada, entre ellas la activación directa e indirecta de factores de transcripción y proteína cinasas. Los aminoácidos estimulan el crecimiento por activación directa del complejo mTOR 1.⁸⁴ Los ácidos grasos son detectados por varios mecanismos, entre ellos los receptores de la superficie celular, como receptores de tipo *Toll* (TLR), y por factores de transcripción, entre ellos PPAR α y PPAR γ .²²³ La glucosa en sí puede convertirse en modificaciones postraduccionales de β -*N*-acetilglucosamina ligada a O (*O*-GlcNAC) que modifican las enzimas en los residuos Ser/Thr, con una forma de actuación similar u opuesta a la fosforilación.²²⁴ Muchas de estas señales proporcionan inhibición por retroalimentación en la

cascada de receptores de la insulina a través de la activación de Ser/Thr cinasa (lo que incluye S6K, c-Jun N-terminal cinasa [JNK] e inhibidor de κ B cinasa [IKK]).^{217,225–227} Sin embargo, una sobrenutrición crónica puede alterar estas señales celulares normales para causar resistencia a la insulina (v. fig. 34.8). En un sentido, la reacción de diferentes tejidos a la obesidad puede ser una respuesta fisiológica relativamente normal a un aporte excesivo de nutrientes, con activación prolongada que conduce a estados no intencionados y patológicos con consecuencia de resistencia a la insulina, inflamación e incluso muerte celular.

Tejido adiposo y resistencia a la insulina

Para mantener la homeostasis metabólica cuando la ingesta de nutrientes es superior al gasto de energía, el exceso de calorías se debe utilizar para aumentar la masa muscular o, en caso contrario, ha de almacenarse. La mayor parte del exceso de nutrientes, ya se trate de hidratos de carbono, proteínas o lípidos, se almacena en última instancia en forma de triglicéridos en el tejido adiposo blanco. Si se supera la capacidad de almacenamiento de tejido adiposo, los lípidos y otros nutrientes entran en tejidos de no almacenamiento. Esta acumulación de lípidos ectópicos tiene lugar en los miocitos, los hepatocitos y las células vasculares y β , y puede producir metabolitos lipídicos tóxicos (p. ej., diacilglicerol o ceramidas), que desencadenan la activación de isoformas de PKC, entre otras respuestas celulares adaptativas y maladaptativas que conducen a resistencia a la insulina.²²⁸ De hecho, algunos datos apuntan a que la incapacidad de ampliar la masa grasa como respuesta a un exceso de alimentación puede ser un factor importante en el desarrollo de resistencia a la insulina.²²⁹

Los adipocitos no son solo células de almacenamiento. Regulan la captación y la liberación de ácidos grasos; participan en el ciclo del glicerol-ácidos grasos; liberan leptina y otras hormonas encargadas de la señalización del estado energético del cuerpo, y secretan un número siempre en aumento de citocinas con acciones hormonales, paracrinas y autocrinas.²³⁰ En el adipocito en sí puede influir negativamente la acumulación de un exceso de nutrientes, que produce episodios con posibles consecuencias adversas en el organismo. Cuando en caso de obesidad aumenta el área superficial de los adipocitos, se produce un incremento en la expresión de leptina, interleucina 6 (IL-6), IL-8, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1) y factor de estimulación de colonias de granulocitos. Estas y, posiblemente, otras citocinas atraen a los macrófagos proinflamatorios (tipo M1), que liberan factores como el de necrosis tumoral α (TNF- α), que pueden tener efectos inflamatorios locales y sistémicos.²³¹

Además de tejido adiposo blanco de almacenamiento de energía, los seres humanos y otros mamíferos tienen tejido adiposo pardo consumidor de energía. El adiposo pardo es un tejido termógeno que contiene adipocitos únicos con morfología distintiva que incluye gotículas de lípidos multiloculadas, aumento del contenido mitocondrial y expresión de la proteína de desacoplamiento 1 (UCP1) para desacoplar el transporte de electrones y generar calor. El tejido adiposo pardo es activado por el sistema nervioso simpático, lo que incrementa la movilización y la oxidación de los ácidos grasos.²³² El contenido del tejido adiposo pardo en los seres humanos está correlacionado negativamente con la edad y la obesidad, que puede ser una consecuencia o un elemento que contribuya a la resistencia a la insulina en estas condiciones.²³³ En el ser humano, una exposición al frío prolongada o repetida puede incrementar la masa y la actividad del tejido adiposo pardo en el cuello y las regiones supraclaviculares, como se define por la captación de glucosa, y mejorar la homeostasis de la glucosa.²³⁴ Se ha reconocido que los roedores y los seres humanos también tienen adipocitos beis o *brite* (término que mezcla las palabras *brown*, marrón, y *white*, blanco),²³⁵ que aparecen mezclados en algunos depósitos de tejido adiposo blanco después del frío o los estímulos hormonales. Al igual que los adipocitos pardos, los beis expresan UCP1; sin embargo, el origen en el desarrollo de estas células parece distinto al del tejido adiposo pardo. El grado en que los seres humanos pueden aumentar los adipocitos beis y su incidencia en el metabolismo aún no se conocen, aunque constituyen una posible diana terapéutica.

Acumulación de lípidos ectópicos

Cuando se supera la capacidad de almacenamiento de tejido adiposo, los lípidos se acumulan en tejidos como el músculo y el hígado que no están bien adaptados al almacenamiento lipídico, en un proceso conocido como acumulación de lípidos ectópicos. Como consecuencia se produce una disfunción metabólica en estos tejidos. En el músculo, la captación de la glucosa estimulada por la insulina está relacionada inversamente con la cantidad de triglicéridos intramusculares medidos por biopsia, tomografía computarizada y resonancia magnética, que puede diferenciar la grasa intramiocelular de la extramiocelular.²³⁶ Los familiares de primer grado de los pacientes con DM2 presentan un incremento en la grasa intramiocelular, y en este grupo existe también una correlación con la resistencia a la insulina.²³⁷

El mecanismo para la acumulación de triglicéridos en el músculo esquelético de personas obesas y resistentes a la insulina está relacionado probablemente con una falta de correspondencia entre la captación y la oxidación de los ácidos grasos. Durante las condiciones posteriores a la absorción en reposo, aproximadamente el 30% del flujo de ácidos grasos en la reserva plasmática se produce por oxidación, y el 70% restante se recicla en triglicéridos, lo que crea una reserva fisiológica superior a las necesidades tisulares inmediatas de sustratos oxidativos. La captación, el transporte y el metabolismo de los ácidos grasos son procesos altamente regulados, y la alteración del equilibrio entre captación y oxidación en el músculo esquelético conduce a un aumento en los triglicéridos intramiocelulares. El aumento de la lipólisis asociado con la obesidad proporciona una mayor cantidad de ácidos grasos presentados al músculo, lo que de nuevo parece activar las isoformas de PKC para la retroalimentación en los productos intermedios de señalización de la insulina.^{238,239}

Sin embargo, el incremento en el contenido de triglicéridos en los músculos no está ligado de manera invariable a la resistencia a la insulina. De hecho, el entrenamiento físico está asociado con el aumento en dicho contenido,²⁴⁰ y el ejercicio crónico eleva tanto la sensibilidad a la insulina como la capacidad de oxidación de ácidos grasos.²⁴¹⁻²⁴³ El motivo de esta disociación no se conoce por completo, si bien estudios recientes muestran que las proteínas perilipinas PLIN2, PLIN3 y PLIN5 se asocian rápidamente con gotitas de lípidos en el músculo de personas entrenadas, pero no en las sedentarias.²⁴⁴ Estos datos apuntan a que el entrenamiento físico promueve el almacenamiento de lípidos en el músculo, con lo que secuestra los productos intermedios lipídicos y previene la resistencia a la insulina inducida por ácidos grasos, que se aprecia también con el ejercicio intenso.²⁴⁵

La acumulación de lípidos en el hígado es una característica común de la resistencia a la insulina, y la DM2 se ha referido a menudo como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).²⁴⁶ Una mejora en el suministro de sustrato al hígado en estados resistentes a la insulina probablemente desempeña un papel clave en esta acumulación de lípidos.^{117,228} El aumento del suministro de ácidos grasos a partir de la lipólisis del tejido adiposo y de las concentraciones de glucosa posprandiales debidas a la resistencia a la insulina del músculo proporciona un exceso de sustratos para el hígado que deriva en acumulación de acetyl-CoA y productos intermedios lipídicos tóxicos.²⁴⁷ Los seres humanos con lipodistrofia y los modelos murinos de lipodistrofia desarrollan EHNA y resistencia a la insulina grave, lo que indica que, sin la capacidad de almacenar lípidos en el tejido adiposo, el hígado se vuelve metabólicamente disfuncional.^{107,248,249} Sin embargo, el exceso de ingesta de lípidos no es la única forma de desarrollar EHNA. De hecho, la alimentación excesiva de los ratones con glucosa o fructosa induce vías metabólicas en el hígado que provocan EHNA.^{250,251} Estos datos indican que una combinación de exceso de macronutrientes y disminución del almacenamiento de tejido adiposo promueve la acumulación de lípidos en el hígado concurrente con la resistencia a la insulina.

Estrés del retículo endoplásmico/respuesta de proteínas desplegadas

Las funciones del RE en el procesamiento postraduccional de las proteínas incluyen el pliegue de proteínas, la maduración, el control de calidad y el tránsito a otros compartimentos celulares. Como parte de su maquinaria de control de calidad, cuando el RE acumula concentraciones excesivas de proteínas no plegadas, o mal plegadas, tiene lugar una serie diferenciada de reacciones que ralentizan la síntesis de proteínas global a la vez que incrementan la producción de chaperonas y otras proteínas que potencian la fidelidad del procesamiento de proteínas. Por lo común se activan tres vías para mediar en la respuesta de proteínas desplegadas (UPR) y aliviar la carga de trabajo del RE: RE cinasa semejante a la proteína cinasa dependiente del ARN (PERK), enzima que requiere inositol 1 (IRE1) y factor de transcripción de activación 6 (ATF6). PERK fosforila el factor de inicio de traducción eucariótica 2 (eIF2 α), con el resultado de inhibición de la mayoría de la síntesis de proteínas. IRE1 induce la escisión del ARNm de la proteína de unión a la caja X 1 (XBP1), lo que origina la producción del factor de transcripción XBP1 activo. XBP1, en combinación con ATF6 α , activa la transcripción para producir chaperonas y proteínas que intervienen en la biogénesis de RE, la fosfosíntesis de lípidos y la secreción.²⁵²

En estados de exceso de alimentación y obesidad puede existir una activación de la UPR en el hígado, el tejido adiposo, las células β pancreáticas, el músculo y otros tejidos. Según se cree, la activación de UPR en respuesta a la sobrenutrición tiene varios efectos, entre ellos la activación de las vías de JNK y el factor nuclear κ B (NF- κ B)/inhibidor de κ B cinasa (IKK), que induce la disminución de la actividad de IRS1; aumento en los valores de mediadores inflamatorios endógenos; alteración en la transcripción mediada por SREBP1; reducción en la gluconeogénesis hepática, y, tras una activación prolongada, disfunción y apoptosis celular.²⁵³

Inmunidad innata

En un principio se pensaba que el sistema inmunitario innato era un sistema celular que permitía discriminar entre el yo y el no-yo para adaptar

el metabolismo celular y luchar contra los patógenos microbianos. Sin embargo, este sistema se reconoce hoy como una respuesta general al estrés celular que activa la inflamación y los sistemas de reparación celular. El sistema inmunitario innato contiene una serie de receptores de reconocimiento de patrones para detectar motivos microbianos. Estas proteínas, entre ellas las TLR y las lectinas de tipo C, se expresan en diversos tipos celulares, como macrófagos, monocitos, células dendríticas, neutrófilos, células epiteliales y células del sistema inmunitario adaptativo. Los receptores de reconocimiento de patrones detectan moléculas relacionadas con patógenos extracelulares e intracelulares, entre ellas lípidos y ácidos nucleicos, e inician una respuesta estereotípica, que incluye la activación del NF- κ B y la transcripción de la proteína activadora 1 (AP1), que incrementan la expresión de citocinas y quimiocinas.

La activación de la vía innata incrementa también la producción de los denominados inflammasomas, unos grandes complejos proteínicos con varias subunidades que son importantes en el control de la maduración postraduccional mediada por la caspasa 1 y la secreción de interleucinas, principalmente IL-1 β , que tienen potentes respuestas proinflamatorias y constituyen un factor de riesgo de desarrollo de DM2, tal vez a través de la disrupción de la función de las células β .²⁵⁴

La activación del sistema inmunitario innato en la infección aguda y la obesidad está asociada con una resistencia a la insulina importante. En la obesidad, esta activación está mediada, en parte, por los valores elevados de ácidos grasos. Las TLR, especialmente TLR2 y TLR4, que responden normalmente a los lípidos de pared de las células bacterianas para inducir la respuesta inflamatoria innata, son activadas también por ácidos grasos saturados circulantes. Por el contrario, los ácidos grasos poliinsaturados inhiben la señalización de TLR. La activación de TLR en las células origina resistencia a la insulina, mientras que la disrupción genética del receptor de TLR4 en ratones protege frente a la resistencia a la insulina inducida por ácidos grasos.²²⁷

Alteraciones mitocondriales

Se observa un descenso en la capacidad oxidativa en los seres humanos y en los animales con resistencia a la insulina, obesidad y DM2.^{255,256} Los estudios han apuntado a que los aumentos en el contenido de grasa intramiocelular en el músculo esquelético asociados con la resistencia a la insulina pueden deberse a alteraciones en la masa mitocondrial. En un estudio, los hijos jóvenes resistentes a la insulina de padres con DM2 mostraron una reducción del 60% en la captación de glucosa en el músculo esquelético estimulada por la insulina en comparación con los sujetos de control, y esta reducción está correlacionada con un aumento de aproximadamente el 80% en el contenido lipídico intramiocelular.²⁵⁷ El alto contenido lipídico intramiocelular era atribuible a la reducción del 30% en la capacidad oxidativa mitocondrial, que puede deberse a una menor proporción entre las fibras oxidativas ricas en mitocondrias de tipo I y las fibras musculares glucolíticas de tipo II.

Se ha constatado que el descenso en la expresión de genes codificados nucleares que regulan la biogénesis mitocondrial, como los coactivadores PPAR γ 1 α y 1 β (PGC1 α y PGC1 β , respectivamente), es importante para la biogénesis mitocondrial y para la selección del tipo de fibras durante el desarrollo.²⁵⁸ Se determinó que PGC1 α y PGC1 β , y sus genes diana, estaban regulados por disminución en pacientes obesos con IG y DM2.²⁵⁹⁻²⁶¹ La actividad de la cadena de transporte de electrones se reduce, y las mitocondrias intramiocelulares son más pequeñas en pacientes con DM2; estas dos medidas están relacionadas con la gravedad de la resistencia a la insulina.²⁶² En un estudio en que se criaron ratas para observar diferencias en la capacidad oxidativa (determinadas por su capacidad intrínseca para correr), se señaló que los defectos encontrados en los seres humanos podrían tener una base genética.²⁶³ El grupo con deficiente capacidad aeróbica mostraba varias anomalías significativas, como obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia. El declive metabólico se correlaciona también con una reducción en la expresión génica mitocondrial y PGC1 α en el músculo esquelético, similar a lo observado en los seres humanos. Estos datos conducen a la hipótesis de que revertir el declive de masa mitocondrial observado en

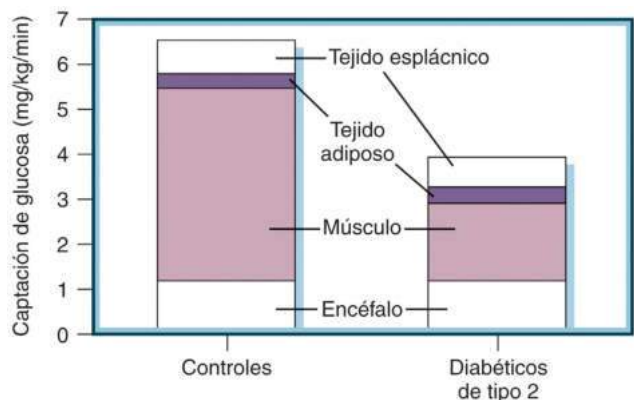
el músculo de los pacientes con DM2 puede ser un modo de mejorar su metabolismo. Sin embargo, el efecto beneficioso potencial de incrementar la masa mitocondrial por activación de la actividad de PGC1 α se ha visto amortiguado por el hallazgo de que la sobreexpresión de PGC1 α en el músculo esquelético de ratones no mejora el estado metabólico después de una dieta rica en grasas.²⁶⁴

Algunos estudios han cuestionado la relación causa-efecto entre las alteraciones en la masa/función mitocondrial y la resistencia a la insulina del músculo esquelético. En lugar de una insuficiencia mitocondrial, que es un rasgo heredado, estos cambios observados podrían ser adquiridos. En primer lugar, la insulina en sí puede regular por aumento la biogénesis mitocondrial, y la retirada de la insulina en pacientes con DM1 aboca a reducciones en la transcripción del gen mitocondrial y la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP).²⁶⁵ En segundo lugar, la reducción observada en la síntesis de ATP y la actividad del ciclo del ácido tricarbóxico (TCA) podría explicarse por la menor reposición de ATP en individuos relativamente sedentarios. En ausencia de demanda de energía (p. ej., ejercicio), la reducción en la proporción difosfato de adenosina/ATP degradaría el transporte de electrones en las mitocondrias, lo que incrementa los valores de la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH), que, por su parte, deteriora la actividad del ciclo de TCA. Como consecuencia, tendría lugar la generación de especies reactivas del oxígeno debido a la elevada presión de reducción en las mitocondrias.²⁶⁶ Como hecho indicativo de un deterioro de la oxidación en las mitocondrias, los ratones alimentados con una dieta rica en grasa muestran una reducción en los productos intermedios del ciclo del TCA y un deterioro de la β -oxidación adecuada de los ácidos grasos, caracterizado por incrementos en los valores de acilcarnitina encadenados. Los aumentos en las acilcarnitinas plasmáticas se encuentran en personas obesas y resistentes a la insulina, y al parecer son marcadores de la resistencia.^{267,268}

La modificación postraduccional de las proteínas mitocondriales por acetilación (así como succinilación y malonilación) de residuos de lisina en cada proteína tiene un efecto acusado en su actividad y proporciona un mecanismo potencialmente importante para el control del flujo mitocondrial y la resistencia a la insulina.²⁶⁹ En general, los episodios de acetilación reducen la actividad enzimática mitocondrial. No se han encontrado enzimas que promuevan la acetilación. Al contrario, parecen producirse a través de reacciones químicas no enzimáticas dependientes del pH en las que la acetyl-CoA u otras acil-CoA actúan como donantes para los residuos de lisina expuestos. Se espera que un aumento en el flujo de nutrientes en las mitocondrias aumente la acetilación de forma proporcional a los valores de acetilación en estado estacionario. Por tanto, sería de esperar que un desequilibrio en la formación para su uso, producido en caso de sobrenutrición, inhibiera un consumo adicional de combustible. La sirtuina mitocondrial, Sirt3, es la principal desacetilasa de las mitocondrias²⁷⁰ activada por el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD⁺) y puede desacetilar las enzimas metabólicas críticas, incluida la acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCAD) en el hígado²⁷¹ y el complejo piruvato deshidrogenasa en el músculo.²⁷² De forma similar, la Sirt5 dependiente de NAD⁺ conduce a desuccinilación y desmalonilación de las enzimas mitocondriales.^{273,274} Cuando aumenta el uso de ATP, como sucede, por ejemplo, con el ejercicio,²⁷⁵ el aumento del flujo de electrones desde la NADH a la fosforilación oxidativa de soporte producirá un aumento en el NAD⁺ intramitocondrial, lo cual conduce a desacetilación de proteínas mediada por Sirt3 y Sirt5, e incremento de la capacidad mitocondrial del uso de sustratos.

Resistencia a la insulina del músculo esquelético

El sitio primario de desecho de la glucosa tras una comida es el músculo esquelético, y el principal mecanismo de almacenamiento tiene lugar por su conversión en glucógeno.²⁷⁶ En la obesidad, la resistencia a la insulina en el músculo esquelético se manifiesta antes de las alteraciones en la señalización de la insulina en el tejido adiposo y el hígado, lo que refleja posiblemente la capacidad de nutrientes relativa-



• **Figura 34.10** Captación de glucosa tisular en sujetos no diabéticos y diabéticos resistentes a la insulina durante un pinzamiento hiperinsulinémico-euglicémico. (Tomado de DeFronzo RA. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver—a collusion responsible for NIDDM. Lilly Lecture 1987. *Diabetes*. 1988;37:667–687.)

mente limitada para el almacenamiento en el músculo esquelético. Los estudios que utilizaron la técnica del pinzamiento hiperinsulinémico-euglicémico revelaron que, en las personas resistentes a la insulina (con y sin DM2), existe una carencia en el desecho no oxidativo de la glucosa relacionada principalmente con un defecto en la síntesis de glucógeno, que a su vez es secundario a la disminución de la captación de glucosa estimulada por la insulina^{277,278} (fig. 34.10).

Los ácidos grasos elevados predicen la progresión desde IG a diabetes,^{279,280} aunque los ácidos grasos periféricos podrían no estar muy elevados debido a la eficiente extracción por el hígado y el músculo esquelético. El aumento del flujo de ácidos grasos en el músculo esquelético relacionado con el incremento de la lipólisis visceral se ha relacionado con la inhibición de la captación de glucosa en el músculo. Originalmente se propuso el ciclo de glucosa-ácido graso para tener en cuenta la capacidad de los ácidos grasos de inhibir la utilización de glucosa en el músculo. El grupo de Randle²⁸¹ propuso que los ácidos grasos compitan con la glucosa por la oxidación del sustrato en el músculo aislado. Encontraron que el aumento del metabolismo de los ácidos grasos conduce a un incremento en la proporción entre acetyl-CoA intramitocondrial y CoA, y a una reducción de las proporciones del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH/NAD⁺), lo que aboca a la inhibición de la piruvato deshidrogenasa. El aumento resultante en las concentraciones intracelulares de citrato mitocondrial (y citosólico) produce la inhibición alostérica de la fosfofructocinasa, la enzima clave de control de la velocidad en la glucólisis. La subsiguiente acumulación de glucosa-6-fosfato inhibe la actividad de la hexocinasa II, con el resultado de un aumento en las concentraciones intracelulares de glucosa y un descenso en la captación de glucosa.

Estudios *in vivo* más recientes en seres humanos señalan que el efecto principal de los ácidos grasos, al menos en presencia de valores elevados de insulina, es una disminución en el transporte de glucosa, medido por una reducción en la velocidad de acumulación de la glucosa intracelular y el glucógeno mediante el uso de espectroscopía de resonancia magnética nuclear ¹³C y ³¹P. En sujetos normales, los ácidos grasos elevados, conseguidos por infusión de emulsiones de triglicéridos y heparina (que activa la lipoproteína lipasa resultante para liberar ácidos grasos en la circulación), dio lugar a un descenso en las concentraciones intracelulares de glucosa y glucosa-6-fosfato que preceden a la caída en la acumulación de glucógeno.^{282,283} Estos resultados contradicen la hipótesis de Randle (que predice un aumento en los valores intracelulares de glucosa-6-fosfato) como base de la reducción en la sensibilidad a la insulina que se observa en los ácidos grasos elevados. Se han encontrado disminuciones similares en el transporte de glucosa en pacientes con DM2 y en hijos delgados, normoglucémicos y resistentes a la insulina de padres con DM2.²⁸⁴ Estos estudios determinaron también un descenso de la actividad de PI3K y un aumento en la de nuevas formas de proteína

cinasa C, como PKC θ , PKC δ y otros, que en parte podrían actuar en la mediación del efecto de ácidos grasos elevados.^{238,239}

Los estudios indican también que la fosforilación de la serina mediada por PKC de la subunidad IKK β , que lleva a su degradación, y la translocación no regulada del NF- κ B en el núcleo también podrían ser importantes para la resistencia a la insulina inducida por ácidos grasos.²⁸⁵ Este es el mecanismo por el cual el ácido acetilsalicílico y el salicilato en dosis elevadas mejoran el metabolismo de la glucosa en la DM2.^{285,286} La disrupción de la vía inflamatoria IKK β por tratamiento con salicilato en dosis altas en un pequeño ensayo humano dio lugar a mejoras en la sensibilidad a la insulina.

Metabolismo de los ácidos grasos en el músculo esquelético

La captación de ácido graso desde el suero, donde está unido en su mayor parte a albúmina, está mediada por al menos tres familias de proteínas: ácido graso translocasa, proteínas de unión a ácidos grasos de la membrana plasmática (FABP) y proteínas de transporte de ácidos grasos.^{287–289} Los valores de las posibles proteínas de transporte están regulados por el ejercicio,²⁹⁰ correlacionado con el peso corporal (al menos en las mujeres), y pueden ser modulados por la infusión de insulina.²⁹¹

Las FABP son capaces de unirse a múltiples ligandos hidrófobos, entre ellos ácidos grasos, eicosanoides y retinoides, con alta afinidad.²⁹² Según se cree, facilitan la captación de ácidos grasos y promueven el posterior transporte intracelular a los orgánulos subcelulares.²⁹³ Existe una correlación directa entre el contenido de FABP de tipo cardíaco y la capacidad oxidativa observada durante el desarrollo y entre diferentes tipos musculares.^{294,295} En ratones que presentan una disrupción de la isoforma cardíaca²⁹⁶ o la isoforma de adipocitos²⁹⁷ de FABP, las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos están significativamente elevadas, y las de glucosa, reducidas, lo que parece indicar un papel clave en la regulación normal de la oxidación de ácidos grasos. Algunos estudios,²⁹⁷ aunque no todos,²⁹⁸ han mostrado una disminución en la FABP de tipo cardíaco en personas resistentes a la insulina.

La carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1) ha sido objeto de una intensa indagación durante muchos años, debido a su papel central en el equilibrio entre glucosa mitocondrial y metabolismo de los ácidos grasos, principalmente porque la malonil-CoA inhibe la captación mitocondrial de ácidos grasos al inhibir la CPT1 en el hígado.^{299,300} Una isoforma específica contribuye al 97% de la CPT1 en el músculo y tiene una sensibilidad 100 veces menor que la inhibición por malonil-CoA.³⁰¹ Esta menor sensibilidad a la inhibición de malonil-CoA indica que los valores de CPT1 en sí, así como los de malonil-CoA, pueden ser importantes en el equilibrio entre captación y oxidación de ácidos grasos. Las evidencias de esta situación en el músculo esquelético proceden del hallazgo de que la sobreexpresión de CPT1 en el músculo de roedores aumenta la oxidación de ácidos grasos y la reducción de triglicéridos intramiocelulares.³⁰² Por otra parte, el ARNm de CPT1 en los músculos, al igual que otras enzimas oxidantes de ácidos grasos, está regulado por los activadores de PPAR α , la alimentación de grasa y el ejercicio en roedores, y está inversamente relacionado con la obesidad en los seres humanos.^{303–306}

Los ácidos grasos de cadena larga, después de pasar a través de la membrana mitocondrial interna como acilcarnitinas, son metabolizados en la superficie de la membrana mitocondrial interna por CPT2 y el sistema de oxidación específico de cadena larga, consistente en acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) y el complejo de oxidación de la proteína trifuncional (fig. 34.11). La transferencia de la cadena de acilo desde la carnitina a CoA, catalizada por CPT2, es seguida por un ciclo de oxidación. Esta es catalizada por VLCAD y proteína trifuncional para producir una acil-CoA de cadena corta que puede reciclarse a través del mismo sistema de oxidación.³⁰⁷ *In vivo*, cuatro enzimas diferentes de acil-CoA deshidrogenasa catalizan la deshidrogenación inicial de ácidos grasos de cadena lineal en las mitocondrias. Tres de ellos, la acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD), la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) y la LCAD, son enzimas solubles situadas en la matriz mitocondrial como homotetrámeros. Una cuarta, VLCAD, está unida a la membrana interior como homodímero. Sus nombres

proceden de la longitud de los ácidos grasos que procesan. Las enzimas pueden actuar en tándem. VLCAD y LCAD acortan los ácidos grasos de cadena larga en otros de cadena media, que después pueden ser procesados por MCAD y SCAD.³⁰⁸ Los monómeros de SCAD, MCAD y LCAD comparten un alto grado de homología, pero no homología con VLCAD. Al menos algunas de estas enzimas pueden ser reguladas en seres humanos mediante el entrenamiento físico.³⁰⁹

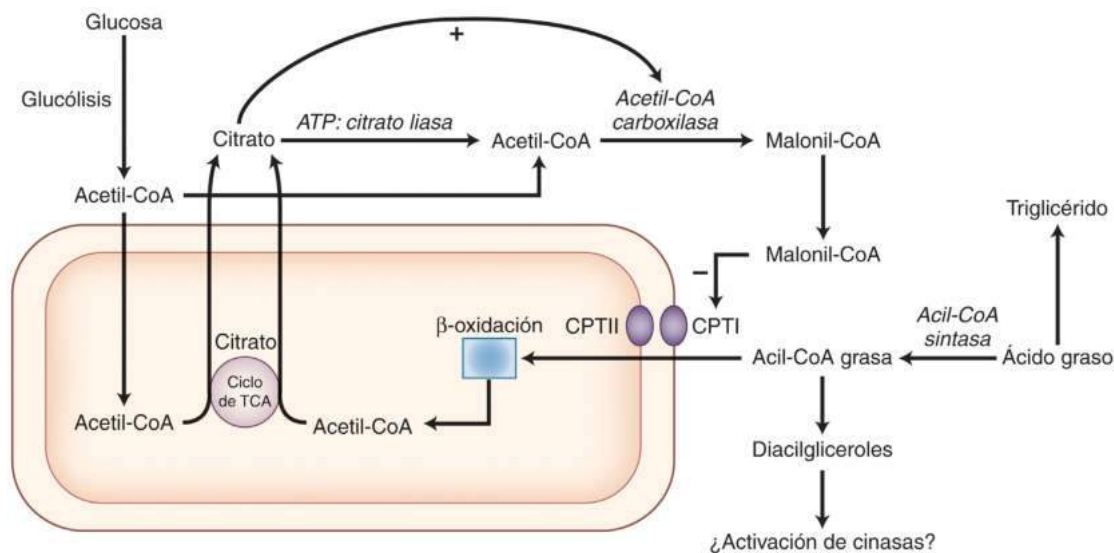
La UCP1 actúa como mediadora en el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en tejido adiposo pardo para termogénesis.³¹⁰ La UCP2 y la UCP3 presentan semejanzas estructurales con la UCP1, pero no está claro que, en la realidad, sean desacopladores de la fosforilación oxidativa en condiciones fisiológicas.^{311,312} El ARNm de UCP3 se encuentra principalmente en el músculo esquelético y en el tejido adiposo pardo. La UCP2 tiene una distribución tisular ubicua y puede intervenir en la desintoxicación de las especies reactivas del oxígeno y en la regulación del metabolismo del SNC.³¹³ Los valores de ARNm de UCP2 y UCP3 se han relacionado con diferentes estados fisiológicos, y en numerosos estudios se indica que la expresión de UCP2 y UCP3 se encuentra estimulada por hormonas tiroideas y en presencia de concentraciones elevadas de ácidos grasos.³¹⁴ En seres humanos, los valores de los ARNm de UCP2 y UCP3 se regularon por aumento con una dieta rica en grasas, y la regulación por aumento fue más pronunciada en personas con altos porcentajes de fibras musculares de tipo IIA.³¹⁵ Según un pequeño estudio, el entrenamiento físico en seres humanos incrementó la capacidad oxidativa mitocondrial, pero no cambió los valores de UCP2 o UCP3.³¹⁶ Según se ha constatado, la obesidad en sí guarda una correlación positiva con una isoforma de empalme de UCP3.³¹⁷ Un único polimorfismo en la región de promotor de UCP3 se ha correlacionado con la expresión de UCP3 en el músculo esquelético.³¹⁸

Influencia de la glucosa en el metabolismo de los ácidos grasos en el músculo esquelético

Un concepto que puede ayudar a explicar las elevaciones de glucosa que conducen a acumulación intramiocelular de triglicéridos asociada con

deterioro de la acción de la insulina es el papel central de la malonil-CoA en la regulación de la oxidación de ácidos grasos y de glucosa³¹⁹ (v. fig. 34.11). La malonil-CoA es un inhibidor alostérico de CPT1, la enzima que controla la transferencia de acil-CoA grasas de cadena larga en las mitocondrias.^{299,300,320} En presencia de valores elevados de glucosa e insulina, se activa el ciclo de TCA, con el resultado de un aumento de citrato en el citoplasma a través del incremento del ciclo de malato en las mitocondrias. El aumento de citrato se convierte en acetil-CoA a través de la citrato liasa, y así proporciona un sustrato indirecto para ACC. Además, el citrato activa alostéricamente la ACC y la convierte en un mejor sustrato para las fosfatasa que activan la enzima.^{321,322} Incluso en músculo esquelético resistente a la insulina, la captación de glucosa en el músculo esquelético es superior a lo normal, especialmente para los valores elevados de glucosa presentes en DM2.^{323,324} La glucosa se deriva hacia la vía glucolítica, para generar acetil-CoA, que puede convertirse en malonil-CoA en el citoplasma por la acción de la ACC altamente regulada. Así se ha demostrado en los seres humanos, en los que una infusión de insulina y glucosa a una tasa elevada conduce a incrementos en la concentración de malonil-CoA en el músculo esquelético y a reducciones en todo el cuerpo y, presumiblemente, oxidación de ácidos grasos en el músculo.³²⁵

La ACC está regulada también por fosforilación mediada por AMPK, que inhibe la actividad basal de la ACC y reduce la activación de ACC por el citrato.³²⁶ A continuación, la ACC genera malonil-CoA, que, a su vez, inhibe alostéricamente la CPT1 que reside en la membrana mitocondrial externa, inhibiendo la captación de acil-CoA. Se propone que la acumulación resultante de acil-CoA de cadena larga y diacilglicerol activa una o más isoformas de PKC u otras proteínas activadas por lípidos, lo cual produce resistencia a la insulina.³¹⁹ Como soporte de esta hipótesis, los seres humanos con obesidad o DM2 muestran valores intracelulares elevados de malonil-CoA asociados con fosforilación reducida de ACC, deterioro de la oxidación de ácidos grasos y acumulación de acil-CoA y triglicéridos intramiocelular, todo lo cual puede revertirse con un tratamiento de 3 meses con la rosiglitazona sensibilizadora de la insulina.³²⁷



- **Figura 34.11** Efecto de la glucosa en el metabolismo de los triglicéridos. El aumento en la captación de glucosa se traduce en un incremento en la producción de acetil-coenzima A (acetil-CoA) como un producto de la glucólisis. El incremento en la actividad del ciclo del ácido tricarbóxico (TCA) asociado con la oxidación de triglicéridos y glucosa aumenta la producción de citrato, que es transportado al citoplasma, activa la enzima acetil-CoA carboxilasa (ACC) por mecanismos alostéricos y eleva la susceptibilidad de la ACC a las fosfatasa. Esto conduce a un incremento en la actividad de ACC, que convierte la acetil-CoA en malonil-CoA. La malonil-CoA es un potente inhibidor de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) I en la membrana mitocondrial externa, lo que conduce a una acumulación de acil-CoA grasos en el citoplasma. Como consecuencia, pueden producirse moléculas de señalización con capacidad de aumentar la actividad de las cinasas y otras enzimas y generar resistencia a la insulina. *ATP*, trifosfato de adenosina.

Ritmos circadianos, obesidad y resistencia a la insulina

Casi todos los mamíferos tienen un ciclo circadiano bien desarrollado que está controlado por una red compleja e integrada de bucles de retroalimentación de transcripción-traducción que funcionan en un ciclo de 24 h. Un conjunto definido de genes establece el ciclo circadiano, que fija las funciones conductuales y fisiológicas, entre ellas los ciclos de sueño-vigilia, los comportamientos alimentarios, la secreción de hormonas y el metabolismo. Los genes del reloj circadiano central están presentes no solo en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, sino también en casi todas las células del organismo, donde activan conjuntos específicos de genes.³²⁸ En los mamíferos, el reloj está accionado por dos factores de transcripción, ciclos de salida locomotora circadiana *kaput* (CLOCK) y translocador nuclear del receptor de hidrocarburos arilo en el encéfalo y el músculo (ARNT) de tipo 1 (BMAL1).³²⁹ CLOCK y BMAL1 se dimerizan y se unen a la región promotora de genes diana, entre ellos el período (PER) y el criptocromo (CRY). El aumento en los valores de estas proteínas promueve la heterodimerización y la translocación en el núcleo, para crear un bucle de retroalimentación negativa mediante la supresión de la actividad transcripcional de CLOCK-BMAL1. En un segundo bucle de retroalimentación negativo, CLOCK-BMAL1 inducen REV-ERB α (codificado por la subfamilia de receptores nucleares 1, grupo D, miembro 1, *NR1D1*), que, a su vez, suprime la transcripción de BMAL1. Se proporciona una modulación adicional de la actividad y la estabilidad de estas proteínas mediante modificaciones postraduccionales, como la fosforilación y la ubiquitinación.

En los seres humanos, existen importantes asociaciones epidemiológicas entre la reducción del sueño y el aumento de las tasas de obesidad y otros trastornos metabólicos, entre ellos la DM2.³³⁰ La disrupción del sueño experimental puede deteriorar directamente la acción de la insulina, alterar la secreción de leptina y grelina con resultado de estimulación del apetito, aumentar la producción inflamatoria de citocinas y crear alteraciones en otros factores de riesgo cardiovasculares. Las alteraciones en los patrones normales de alimentación que se armonizan con el metabolismo circadiano pueden modificar la relación entre la aparición de nutrientes y las enzimas que los metabolizan. Por ejemplo, las alteraciones en la aparición de ácidos grasos y la actividad de la lipoproteína lipasa pueden conducir a cambios en la distribución de lípidos en los tejidos vulnerables, lo que aboca a lipotoxicidad y descenso en la secreción de leptina y, con ello, aumento del apetito.³³¹ La apnea obstructiva del sueño, que combina fragmentación del sueño e hipoxemia, es también un factor de riesgo de resistencia a la insulina y diabetes. Existe una evidencia creciente de que el control de la glucosa en pacientes con DM2 puede mejorarse si se trata la apnea del sueño, aunque el bajo cumplimiento terapéutico de la terapia erige una barrera importante para el éxito.³³²

Papel de la microbiota y el metaboloma del aparato digestivo en la diabetes y la resistencia a la insulina

Existen pruebas crecientes que apuntan a que un importante mediador del efecto de la dieta y otros factores ambientales en la diabetes es la microbiota del aparato digestivo o, más en concreto, las bacterias que residen en el tubo digestivo.³³³ En los mamíferos, esta microbiota se siembra al nacer; se vuelve a formar durante la lactancia y se estabiliza relativamente en la edad adulta, aunque puede remodelarse por la dieta, los antibióticos y diversos estados patológicos. La mayor parte de la microbiota del aparato digestivo se contempla como comensal (no dañina) o mutualista (beneficiosa) para el hospedador. Estos microbios desempeñan papeles importantes en el metabolismo de los nutrientes, los xenobióticos y los fármacos, el mantenimiento de la integridad de la mucosa digestiva, la protección frente a los patógenos y la inmunomodulación, y, a través de estas funciones básicas, influyen en numerosos aspectos de la función fisiológica normal. Durante la última década

quedó claro que la microbiota del aparato digestivo también puede contribuir a obesidad, diabetes, síndrome metabólico y resistencia a la insulina, tanto en roedores³³⁴⁻³³⁶ como en seres humanos,³³⁷⁻³⁴⁰ y actuar como integrador y mediador de algunos de los efectos de la genética, la dieta y la cirugía bariátrica.³⁴¹⁻³⁴⁴ En ratones, se ha visto que la administración de antibióticos en dosis bajas en etapas tempranas de la vida puede predisponer a obesidad e intolerancia a la glucosa al perturbar el desarrollo de una microbiota normal.³⁴⁵

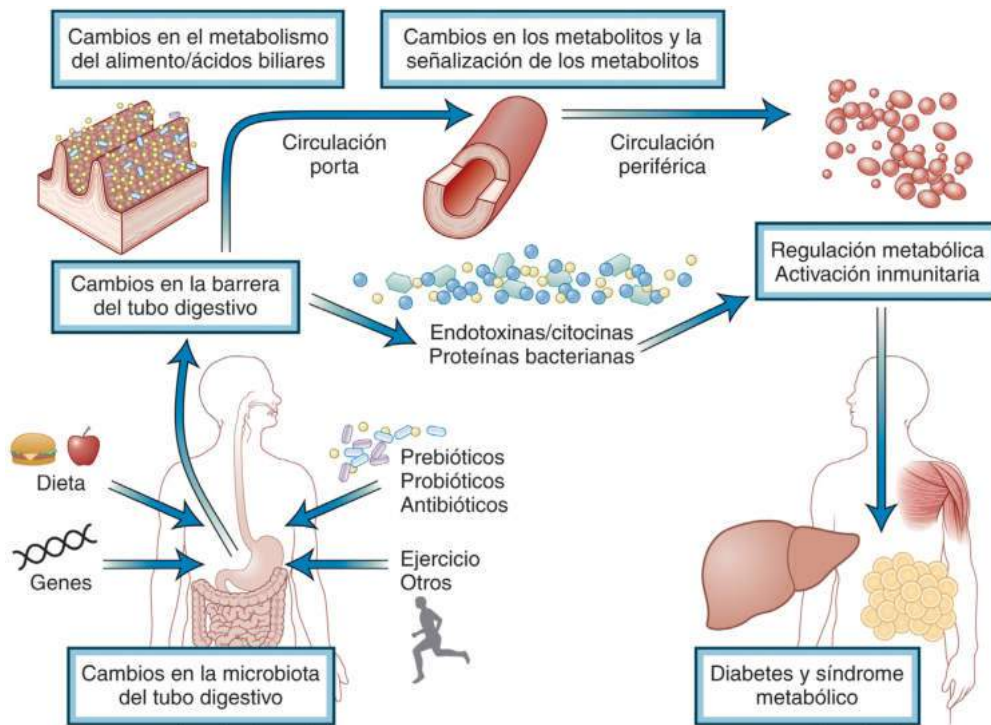
Los mecanismos por los cuales la microbiota del aparato digestivo puede afectar a la patogenia de la diabetes, la obesidad y la resistencia a la insulina son múltiples (fig. 34.12). Esta microbiota tiene efectos importantes en la función de barrera intestinal, la descomposición de componentes de la dieta por lo demás indigeribles, la modificación de los ácidos biliares y otras sustancias, el desarrollo del tubo digestivo y la educación del sistema inmunitario.^{333,346} Tales efectos pueden conducir a una liberación de proteínas bacterianas, endotoxinas y citocinas en el torrente sanguíneo,^{347,348} así como provocar cambios en cientos de productos metabólicos, entre ellos los ácidos biliares, los ácidos grasos de cadena corta, los aminoácidos y otras muchas clases de moléculas.^{343,349-354} En conjunto, todos ellos conducen a la desregulación metabólica y la activación inmunitaria específica del tejido, con la consecuencia de resistencia a la insulina y progresión de la patogenia de diabetes. Se ha constatado que varios metabolitos están correlacionados con la resistencia a la insulina tanto en ratones³⁵⁵ como en seres humanos,³⁵⁶ y algunos, como el 2-aminoadipato, el α -hidroxibutirato y la *N*-acetilglicina, se han propuesto como biomarcadores de la DM2.³⁵⁷⁻³⁵⁹ Se necesitarán estudios adicionales para determinar exactamente el modo en que la microbiota del tubo digestivo afecta a la sensibilidad a la insulina y a la evolución a diabetes, y si los tratamientos que modifican dicha microbiota pueden utilizarse para tratar o prevenir la DM2. A este respecto son posibles varias opciones, desde la administración de prebióticos (nutrientes que cambian la composición de la microbiota del tubo digestivo) y probióticos (mezclas de bacterias), hasta el trasplante de una microbiota sana por transferencia fecal.

Condiciones especiales que inducen resistencia a la insulina

Diabetes gestacional

La diabetes durante el embarazo se clasifica como DM2 preexistente, si se diagnostica durante el primer trimestre de gestación, o diabetes gestacional, cuando el diagnóstico tiene lugar en el segundo o el tercer trimestres.⁵ Aunque, por lo general, la diabetes gestacional se resuelve al término del embarazo, se considera un factor de riesgo importante de desarrollo futuro de DM2.^{360,361} La resistencia a la insulina es una consecuencia normal del estado gestante. A medida que avanza el embarazo y se establece una resistencia a la insulina, la secreción materna de insulina aumenta como compensación hasta el 250%. Cuando esta compensación es inadecuada, se desarrolla diabetes gestacional.³⁶² La obesidad previa al embarazo es un importante factor de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional.

El impulsor de la resistencia a la insulina en el embarazo no es simplemente el aumento de peso propio del estado gestante, ya que, en general, la euglucemia se recupera en unos días tras el parto. Al contrario, según se cree, los factores derivados de la placenta impulsan tanto la resistencia a la insulina de las gestantes como la expansión asociada de células β . Determinar con exactitud los factores placentarios que contribuyen sigue siendo objeto de controversia, ya que existen diferencias importantes en la fisiología de las células β entre los roedores y los seres humanos, y los estudios de intervención de pacientes embarazadas son complicados.³⁶³ La hormona del crecimiento derivada de la placenta contribuye a la resistencia a la insulina materna, pero explica solo una parte del cambio.³⁶⁴ Otros candidatos que pueden contribuir son el lactógeno placentario^{365,366} y los exosomas proinflamatorios derivados de la placenta.³⁶⁷



• **Figura 34.12** Nuestros genes y el entorno influyen en la microbiota del tubo digestivo. Los cambios en la microbiota de dicho tubo pueden producir alteraciones en la función barrera que este ejerce y en el metabolismo de los alimentos y los ácidos biliares, con la consiguiente activación inmunitaria y resistencia a la insulina.

TABLA 34.2 Fármacos y factores de estrés asociados con la resistencia a la insulina

Fármacos

Glucocorticoides
 Fármacos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (todos provocan alteraciones metabólicas en diversos grados)
 Inhibidores de la calcineurina
 Inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR)
 Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-cinasa
 Estatinas

Factores de estrés

Embarazo
 Glucotoxicidad
 Cirugía
 Inflamación (por obesidad o infección)
 Sobrenutrición

Fármacos y resistencia a la insulina inducida por estrés

Además de los factores de riesgo genéticos y epigenéticos expuestos, existen muchos estados patológicos y medicamentos con capacidad para inducir resistencia a la insulina o una combinación de resistencia a la insulina y descenso en la secreción de insulina que conduce a intolerancia a la glucosa (tabla 34.2).

Resistencia a la insulina inducida por glucocorticoides

Desde hace tiempo, se sabe que el síndrome de Cushing y el tratamiento con glucocorticoides exógenos inducen una resistencia a la insulina importante en los seres humanos. Por encima del 80% de los individuos no diabéticos con artritis reumatoide tratados con más de 30 mg/día de

prednisona experimentan un aumento en su valor de hemoglobina A_{1c} . El mecanismo es multifactorial. Existen efectos rápidos relacionados con un incremento en la producción de glucosa hepática, que tiene lugar a través de una mayor gluconeogénesis, así como una resistencia a la insulina aguda en el músculo esquelético, debido en parte a regulación descendente de IRS1.³⁶⁸ Los glucocorticoides tienen también efectos específicos del tejido *in vivo*, ya que un tratamiento de 24 h de seres humanos con hidrocortisona fomenta la sensibilidad a la insulina del tejido adiposo a la vez que descende la sensibilidad a la insulina extendida a todo el cuerpo.³⁶⁹ El cruce entre tejidos es importante en la resistencia a la insulina inducida por glucocorticoides: un modelo de ratón que carece de receptores de glucocorticoides específicamente en el tejido adiposo conserva cierta sensibilidad a la insulina en el músculo como respuesta a la dexametasona crónica.³⁷⁰ El tratamiento a largo plazo con glucocorticoides da lugar, asimismo, a la redistribución de grasa desde la periferia al compartimento central, fomenta la lipólisis, y provoca elevaciones en los triglicéridos y los ácidos grasos, así como una reducción en la secreción de insulina. Además, existe un aumento de la descomposición de la proteína de los músculos que conduce a atrofia muscular y alteraciones en la integridad de la piel. Estos efectos se deben a una combinación de modulación de acontecimientos transcripcionales por los glucocorticoides, e inhibición de la insulina y de señalización del factor de crecimiento.

Diabetes mellitus postrasplante

Los pacientes que reciben trasplantes de órganos desarrollan frecuentemente IG o diabetes mellitus postrasplante (DMPT), relacionada con los regímenes inmunodepresores. La mayoría de los pacientes se vuelven transitoriamente hiperglucémicos inmediatamente después del trasplante debido al estrés de la cirugía y a las altas dosis de corticosteroides; así, el diagnóstico de DMPT no debe establecerse hasta que el paciente ha recibido el alta del hospital y toma una dosis estable de inmunodepresor.³⁷¹ Las recomendaciones de consenso desaconsejan el uso de hemoglobina A_{1c} para el cribado de la DMPT durante el primer año posterior al trasplante, dados los importantes cambios en

la reposición de eritrocitos, que pueden provocar omisión de casos. Las dosis y las combinaciones de fármacos utilizadas en los trasplantes varían según el órgano, pero, con frecuencia, incluyen el uso crónico de medicación que deteriora el metabolismo de la glucosa, por ejemplo, glucocorticoides, inhibidores de mTOR (sirolimús y everolimús) e inhibidores de la calcineurina (tacrolimús y ciclosporina).

El mecanismo primario de los glucocorticoides y los inhibidores de mTOR está mediado por la inducción de resistencia a la insulina. Los glucocorticoides se han abordado anteriormente. Los inhibidores de mTOR inducen resistencia a la insulina por medio de la inhibición del complejo mTOR en sentido descendente con respecto al receptor de insulina (v. fig. 34.8). Al parecer, esta inhibición no es suficiente para provocar diabetes en pacientes de bajo riesgo, pero puede inducirla en personas con factores de riesgo, sobre todo si se usa en combinación con inhibidores de la calcineurina.³⁷² Estos inhibidores de la calcineurina contribuyen aparentemente a la diabetes, sobre todo por un descenso en la secreción de insulina.³⁷³ Este descenso se produce como consecuencia de la disminución de la síntesis de la insulina y la reducción de la actividad de la glucocinasa.^{374,375} Existen también algunas evidencias que señalan un aumento de la resistencia a la insulina en pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina; sin embargo, estos datos deben tomarse con cautela, ya que posiblemente reflejan un aumento en la resistencia a la insulina tan solo en pacientes que presentan factores de riesgo subyacentes.³⁷²

Inflamación y citocinas inflamatorias

La obesidad está asociada con un aumento de la inflamación en el tejido adiposo, que incluye infiltración de macrófagos y aumento de la expresión de citocinas. La inflamación y las citocinas impulsan la resistencia a la insulina.³⁷⁶ Esta tiene lugar a través de múltiples mecanismos. Los estudios de obesidad en seres humanos y en modelos animales han identificado disminuciones en el número y la actividad de cinasa de los receptores de insulina y deterioro en la activación de IRS1, PI3K y Akt. Estos cambios son impulsados, en parte, por el incremento en los valores de citocinas, como TNF- α , que es fabricado y secretado por los adipocitos, así como los macrófagos infiltrantes. La administración de TNF- α reduce la actividad cinasa del receptor de insulina en ratas³⁷⁷ o en adipocitos 3T3L1 *in vitro*,³⁷⁸ posiblemente por incremento en la actividad de JNK e IKK, y elevación en la fosforilación de serina del receptor de insulina e IRS1.³⁷⁹ Los ratones alimentados con comida rica en grasas y ablación genética de la producción de TNF- α y las ratas tratadas con antisueros de neutralización o receptores de TNF solubles tienen una actividad cinasa incrementada del receptor de insulina,^{380,381} lo que indica un aumento de la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, hasta ahora, las intervenciones para reducir la acción del TNF- α en los seres humanos tienen un efecto escaso o inexistente en la reducción de la resistencia a la insulina de la obesidad o la DM2.^{382,383}

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Con la aparición de medicaciones eficaces para su tratamiento, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha convertido en una enfermedad crónica. Sin embargo, estos medicamentos están asociados con un riesgo metabólico importante. En una cohorte de más de 3.800 pacientes, prácticamente se duplicó la DM2 en pacientes con el VIH que en otros sin este virus. Una parte importante del incremento puede relacionarse con inhibidores de la proteasa utilizados para tratar el VIH crónico. Los pacientes infectados por el VIH tienen también un aumento del 75% en el riesgo de infarto de miocardio agudo en comparación con los no infectados, de nuevo en relación con el uso de inhibidores de la proteasa. Otros factores que contribuyen al riesgo cardiometabólico son el sexo masculino, el diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la capacidad de respuesta al tratamiento antirretroviral y aumentos en los recuentos de linfocitos T CD4.³⁸⁴

En pacientes infectados con el VIH que reciben tratamiento antirretroviral, se observa lipoatrofia y lipohipertrofia. La lipoatrofia se vincula principalmente al empleo de los antiguos inhibidores de la nucleósido de transcriptasa inversa análogos a la timidina; los elementos que

contribuyen a la lipohipertrofia no se conocen bien.³⁸⁵ En regímenes terapéuticos para el VIH con varios fármacos y cambios frecuentes en el tratamiento, es difícil determinar las contribuciones relativas de fármacos individuales al síndrome metabólico o distinguir el efecto del fármaco de las consecuencias metabólicas de la redistribución del tejido adiposo.

Parecen existir múltiples mecanismos que contribuyen al síndrome metabólico en el VIH. Los efectos de los principales tratamientos contra el VIH se revisan en detalle en los trabajos de Srinivasa y Grinspoon.³⁸⁴ En breve, varios inhibidores de la proteasa tienen capacidad para inhibir el transporte de glucosa *in vitro* e *in vivo*, posiblemente a través de la interacción con el transportador de la glucosa de respuesta a la insulina GLUT4, que podría inhibir la captación de glucosa específicamente en tejidos que responden a la insulina.³⁸⁶ Se han descrito alteraciones mitocondriales en muestras de biopsia de tejido adiposo obtenidas de pacientes infectados por el VIH con lipodistrofia, entre ellas reducciones en el número mitocondrial y la función oxidativa en los adipocitos de pacientes abordados con un tratamiento antirretroviral muy activo.^{387,388} Se ha descrito también un efecto directo de los inhibidores de la proteasa en la diferenciación de los adipocitos.^{389,390} En el tejido adiposo de pacientes con VIH tratados, especialmente en los que padecen lipodistrofia, existe una regulación descendente de la enzima de procesamiento de micro-ARN Dicer. Esta enzima se asocia con un descenso en los valores de micro-ARN exosómico circulante, que puede contribuir también a la resistencia a la insulina.^{391,392}

El tratamiento de la lipodistrofia asociada al VIH sigue siendo inadecuado, aunque la incidencia puede ser menor con el empleo de los nuevos inhibidores de la proteasa. Se ha comprobado que, en algunos pacientes, el cambio desde el uso de análogos de la timidina mejora la lipoatrofia.³⁹³ El tratamiento con tiazolidinedionas de sensibilización de la insulina ofrece resultados mixtos, con mejora en la sensibilidad a la insulina, pero escasas alteraciones en la distribución de grasas.³⁹⁴ Dado el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, en estos pacientes es esencial el tratamiento de la hiperlipidemia. Las guías terapéuticas no difieren de las aplicadas en la población general; sin embargo, los predictores actuales de riesgo cardíaco subestiman el riesgo en los pacientes infectados por el VIH.³⁹⁵ La tesamorelina, un análogo de la hormona de liberación de la hormona del crecimiento, ha sido aprobada para el tratamiento de lípidos anómalos asociados con lipodistrofia por el VIH. El fármaco provoca una redistribución moderada de la grasa visceral con mejora subsiguiente en el perfil lipídico.³⁹⁶

Estatinas

Los fármacos y los estados patológicos expuestos anteriormente pueden tener efectos profundos en la resistencia a la insulina y la glucemia; sin embargo, existen otros factores con repercusiones mucho menores, pero potencialmente significativas, en una base de población. Un ejemplo es la clase de las estatinas de los fármacos antihipercolesterolémicos. Estos medicamentos no inducen un cambio apreciable en la glucosa en la sangre en pacientes individuales, pero en grandes ensayos clínicos se ha constatado un aumento del riesgo de desarrollar DM2 en pacientes tratados con una estatina.⁴⁰⁶ Dado el carácter multifactorial de la resistencia a la insulina y la DM2, es probable que otros fármacos también eleven el riesgo de DM2 en el escenario adecuado de predisposición genética y factores ambientales.

Glucotoxicidad, glucosamina

La hiperglucemia en sí puede provocar resistencia a la insulina, así como descenso de la función de las células β . En los indios pima, el valor de la glucemia en ayunas se encuentra estrechamente correlacionado con la sensibilidad a la insulina.³⁹⁷ Este defecto se observa principalmente en el músculo esquelético,³⁹⁸ aun cuando su mecanismo exacto sigue siendo controvertido.

Al entrar en las células, la glucosa se convierte en glucosa-6-fosfato, que tiene múltiples destinos metabólicos. La vía de la hexosamina es una rama relativamente menor de la vía glucolítica, que comprende menos del 3% de la glucosa total utilizada. Las hexosaminas, como la

glucosamina, cuando se incuban con tejido adiposo, inducen resistencia a la insulina en las células grasas³⁹⁹ y en el músculo esquelético.⁴⁰⁰ La infusión de glucosamina en ratas provocó un aumento dependiente de la dosis en la resistencia a la insulina del músculo esquelético,⁴⁰⁰ y ratones transgénicos con sobreexpresión de la enzima limitadora de la velocidad glutamina-fructosa-6-fosfato aminotransferasa específicamente en el músculo esquelético adquirieron una resistencia a la insulina importante.⁴⁰¹ Por una vía todavía no bien elucidada, la sobreproducción de glucosamina dio lugar a una disrupción de la capacidad de la insulina de causar translocación de GLUT4 en la superficie celular.⁴⁰² A través de su acción antiinsulínica, se ha propuesto que la vía de la hexosamina es un sensor de glucosa que permite que la célula detecte el valor prevalente de glucosa y se adapte a él.³⁹⁸

Hiper glucemia postoperatoria

La cirugía impone al organismo un estrés importante, que se precipita por la combinación de la herida quirúrgica, la anestesia y el dolor, procesos todos ellos con capacidad de estimular la liberación de hormonas de estrés, entre ellas cortisol, adrenalina y noradrenalina. Por otra parte, sobre todo después de una intervención quirúrgica de derivación coronaria, el uso de presores es habitual y puede originar

hiperglucemia grave. La hiperglucemia postoperatoria predice la mortalidad en pacientes no diabéticos después de derivación coronaria o cirugía general.^{403,404} Se ha comprobado que un tratamiento agresivo de la hiperglucemia postoperatoria, con un valor objeto de glucosa en la sangre de entre 140 y 180 mg/dl para pacientes diabéticos y no diabéticos, reduce las infecciones en la herida y la mortalidad tras la intervención.⁵

La adrenalina es uno de los mediadores clave de la hiperglucemia postoperatoria. Puede tener origen endógeno o ser suministrada mediante infusiones. La adrenalina aumenta la concentración de glucosa en sangre a través de varios mecanismos. Entre ellos se incluyen una menor secreción de insulina y un aumento de la resistencia a la insulina tanto en el músculo como en el hígado, donde se traduce en un fallo para suprimir la producción de glucosa hepática.⁴⁰⁵ Cuando se utilizan infusiones de adrenalina en un centro de cuidados agudos, en general, es necesario proceder a ajustes en la tasa de infusión debido al impacto rápido y sustancial de esta medicación.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

35

Tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2

MATTHEW C. RIDDLE Y ANDREW J. AHMANN

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Epidemiología, [1371](#)

Abordajes generales de tratamiento, [1373](#)

Farmacoterapia hipoglucemiante, [1385](#)

Aspectos prácticos del tratamiento, [1395](#)

Consideraciones en la personalización del tratamiento, [1397](#)

Situaciones especiales en el tratamiento clínico, [1401](#)

Prevención de la diabetes mellitus de tipo 2, [1402](#)

Direcciones futuras, [1402](#)

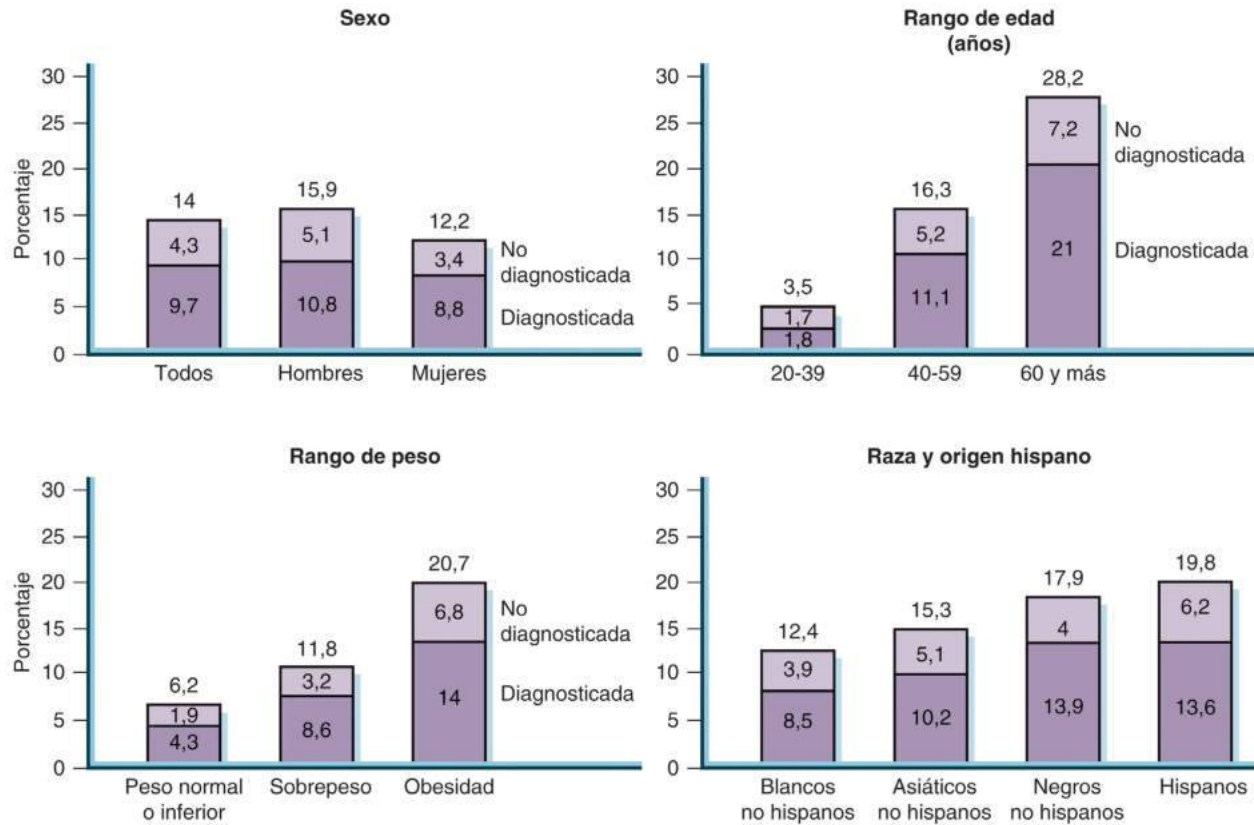
PUNTOS CLAVE

- La diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) es un gran problema de salud pública. En 2014, la Organización Mundial de la Salud estimó que 422 millones de personas tenían diabetes en todo el mundo, y se prevé un aumento continuo.
- La DM2 es la forma predominante de diabetes en todo el mundo y representa el 90% de los casos a nivel mundial.
- La patogenia de la DM2 es compleja e implica la interacción entre factores del entorno y genéticos.
- Los factores del entorno que contribuyen al desarrollo de la DM2 son el consumo excesivo de calorías y un estilo de vida sedentario que conduce a la obesidad.
- Genéticamente, la DM2 incluye formas monogénicas y poligénicas, y el tratamiento de algunas formas monogénicas requiere un abordaje específico.
- Típicamente, las personas que desarrollan DM2 están al final de la mediana edad y tienen sobrepeso u obesidad, pero la presentación clínica es heterogénea, con un amplio rango en cuanto a la edad de inicio, el grado de obesidad y la gravedad de la hiperglucemia asociada.
- La hiperglucemia no controlada se asocia a complicaciones oculares, nerviosas, renales y cardiovasculares, que reducen tanto la calidad como la esperanza de vida.
- Afortunadamente, la hiperglucemia es un factor de riesgo modificable.
- También se debe prestar atención al tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares adicionales.
- En los últimos 20 años, se han realizado avances importantes en el tratamiento de los pacientes con DM2, y hay disponible un gran número de opciones de tratamiento.
- La metformina como tratamiento inicial, combinada con la dieta, el ejercicio y la educación integral sobre la diabetes, reduce eficazmente la glucosa sin que exista esencialmente ningún riesgo de hipoglucemia.
- Si al principio, o más adelante, la respuesta a la metformina no es adecuada, pueden añadirse uno o dos fármacos más. Hay seis tratamientos de segunda línea recomendados: tiazolidinedionas, sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT), agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1) y la insulina basal. Cada uno tiene sus ventajas e inconvenientes.
- Un enfoque de equipo para el tratamiento aumenta enormemente el éxito, especialmente en el caso de los pacientes con diabetes de más de 10 años de duración y que, por lo tanto, requieren un tratamiento más complejo y personalizado.

Epidemiología

La diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) es la forma predominante de diabetes en todo el mundo y representa el 90% de todos los casos. Se está produciendo una epidemia de DM2 tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo, aunque la mayor parte del trastorno se produce, de forma desproporcionada, en las poblaciones no europeas. En la isla de Nauru, en el Pacífico, la diabetes era prácticamente desconocida hace 50 años, pero la prevalencia entre los adultos aumentó a casi el 40% antes de descender ligeramente hace

poco tiempo. Las tasas de prevalencia más elevadas siguen siendo las de Micronesia, que varían entre el 23 y el 35%.^{1,2} Se prevé que en el sur de Asia la diabetes aumente un 150% en los adultos entre 2000 y 2025.³ La International Diabetes Federation (IDF) prevé que la prevalencia mundial aumentará de unos 150 millones en 2000 a 415 millones en 2015 y hasta cerca de 600 millones en 2035.^{2,4} Junto con este aumento de la prevalencia, se prevé que también aumente la carga económica de la diabetes.⁵ En EE. UU., los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) han estimado que, en 2016, el 14% de la población adulta tenía diabetes y que no se había diagnosticado en el



• **Figura 35.1** Factores demográficos, entre ellos el sexo, la edad, el peso y la raza, que han influido en la prevalencia de la diabetes en los adultos de EE. UU. entre 2013 y 2016. (Datos tomados de Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/nationaldiabetes-statistics-report.pdf>.)

30,7% de los que la padecían.⁶ Como se muestra en la [figura 35.1](#), entre los que tenían diabetes diagnosticada, la prevalencia variaba, según el origen étnico, del 8,5% en los blancos no hispanos hasta el 10,2% en los asiáticos no hispanos, el 13,6% en los hispanos y el 13,9% en las subpoblaciones negras no hispanas.⁶ Además, se estimó que el 33,9% de los adultos estadounidenses (84,1 millones) tenían prediabetes, y por lo tanto, tenían un alto riesgo de desarrollar diabetes.⁷ Según las tendencias epidemiológicas, para los nacidos en EE. UU. en 2000, el riesgo estimado de desarrollar diabetes a lo largo de la vida es del 32,8% para los hombres y del 38,5% para las mujeres.⁸

Las anomalías metabólicas de la DM2 causan enfermedad, discapacidad y mortalidad temprana. En EE. UU., la diabetes es la causa principal de ceguera y es responsable al menos del 40% de las nefropatías terminales. Se considera que el riesgo de cardiopatías y accidentes cardiovasculares es de 2 a 4 veces mayor y que la tasa de amputaciones de las extremidades inferiores es aproximadamente 20 veces superior en las personas con diabetes que en las que no la tienen. La esperanza de vida se reduce a aproximadamente 10 años en los diabéticos, y el riesgo de mortalidad es más pronunciado en los diabéticos de menos de 55 años.⁸⁻¹⁰ Aunque la diabetes se considera la séptima causa de muerte en EE. UU., seguramente esta cifra es una subestimación, porque muchas enfermedades identificadas como la causa de la muerte son, en realidad, complicaciones de la diabetes. Solo en el 35-40% de las personas que fallecen por la diabetes aparece la enfermedad en el certificado de defunción, y en el 10-15% aparece como causa subyacente de la muerte. Las tasas de morbilidad y mortalidad difieren entre los países por varios motivos, pero los patrones generales son muy similares.

Por lo tanto, principalmente debido a sus complicaciones a largo plazo, la DM2 produce una carga grave de enfermedad, gran parte de la cual podría retrasarse o prevenirse con el tratamiento. Hay pruebas de que las tasas de algunas complicaciones de la diabetes han

disminuido recientemente. Los datos de EE. UU. indican una disminución del 50% o más entre 1992 y 2010 de infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular, amputaciones y muerte debido a crisis hiperglucémicas, y la nefropatía terminal disminuyó aproximadamente un 30%.¹¹ Las amputaciones experimentaron la mayor disminución relativa. Sin embargo, hay motivos de preocupación. Aunque las tasas de incidencia han disminuido en EE. UU. en la última década, las tasas de prevalencia siguen aumentando. Se está diagnosticando DM2 a más personas a una edad más temprana, y las complicaciones de la diabetes se producirán con más frecuencia en adultos de mediana edad, con una prevalencia que causará una carga personal y social importante.¹⁰

El efecto económico de la diabetes es enorme. Según estimaciones recientes, el coste de la diabetes a nivel mundial es de 1,31 billones de dólares, y se prevé que aumente del 1,8% del producto interior bruto mundial al 2,2% en 2030, con un coste total de 2,2 billones de dólares.⁵ Los costes atribuidos directamente a la diabetes en EE. UU. en 2017 fueron de 327.000 millones de dólares, con un promedio de gastos por persona, ajustados según la edad y el sexo, 2,3 veces superior al de la población no diabética.¹² Estos costes aumentaron un 26% entre 2012 y 2017. Son el resultado de las complicaciones de la diabetes, las enfermedades concomitantes, el coste de los fármacos y la frecuencia de las consultas, así como del absentismo laboral, la disminución de la productividad y la mortalidad prematura.¹²

Hay mucha información disponible sobre los factores que subyacen al desarrollo de la DM2.¹³⁻¹⁸ Se cree que la diabetes manifiesta se produce, principalmente, en personas genéticamente predispuestas que se exponen a varias influencias del entorno que precipitan el inicio de la enfermedad clínica. El síndrome consta de formas monogénicas y poligénicas, que pueden diferenciarse por motivos clínicos y por los genes que intervienen en la patogenia. La mayor adiposidad y la restricción de la actividad física son factores importantes para determinar

TABLA 35.1 Criterios para el diagnóstico de prediabetes y diabetes

Medida	Unidades	Diagnóstico de prediabetes	Diagnóstico de diabetes ^a	Observaciones
Glucosa plasmática en ayunas (GPA)	mg/dl	100-125	≥ 126	Después de no ingerir calorías durante al menos 8 h
	mmol/l	5,6-6,9	≥ 7	
Glucosa plasmática de 2 h (GP 2 h)	mg/dl	140-199	≥ 200	2 h después de ingerir 75 g de glucosa oral
	mmol/l	7,8-11	≥ 11,1	
Glucosa plasmática aleatoria	mg/dl	No aplicable	≥ 200	Sin glucosa oral, pero con los síntomas clásicos
	mmol/l		≥ 11,1	
HbA _{1c}	%	5,7-6,4	≥ 6,5	Se mide en laboratorios certificados
	mmol/mol	39-47	≥ 48	

^aEn ausencia de hiperglucemia inequívoca, los resultados deben confirmarse repitiendo la prueba.

Datos tomados de American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Standards of medical care in diabetes, 2018. *Diabetes Care*. 2018;41:S13-S27.

el riesgo de desarrollar DM2. El trastorno es más frecuente en los hombres, y ya se ha mencionado el aumento de la prevalencia en ciertos grupos raciales y étnicos.⁶ Como en el pasado, el riesgo de aparición de DM2 aumenta constantemente con la edad, pero, en los últimos años, la prevalencia en los niños ha aumentado drásticamente, quizá debido al aumento de la obesidad. Antes, una abrumadora mayoría de los niños con diabetes tenían diabetes mellitus de tipo 1 (DM1), y se consideraba que menos del 2% tenían DM2 u otras formas infrecuentes de diabetes. Informes más recientes indican que hasta el 20-25% de los niños de EE. UU. con diabetes recién diagnosticada tienen DM2, y las proporciones son más altas entre los niños de ascendencia no europea diagnosticados entre los 10 y los 19 años.¹⁹

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la diabetes se basa en la demostración de la hiperglucemia. Puesto que las concentraciones plasmáticas de glucosa varían como un continuo, los criterios se basan en umbrales estimados para las complicaciones de la diabetes. El principal criterio de valoración utilizado para evaluar la relación entre las concentraciones de glucosa y las complicaciones es la retinopatía. Las tres pruebas que más se utilizan (glucosa plasmática en ayunas [GPA], glucosa plasmática 2 h después de una carga de glucosa oral de 75 g [GP 2 h] y hemoglobina glucosilada A_{1c} [HbA_{1c}]) predicen la presencia de retinopatía y, por lo tanto, definen las concentraciones de glucosa que son diagnósticas de diabetes.²⁰ Existe una relación entre los valores elevados de los tres marcadores y la nefropatía, la neuropatía y las enfermedades cardiovasculares, así como la retinopatía.

Los criterios actuales para el diagnóstico de prediabetes y diabetes se muestran en la [tabla 35.1](#).²¹

Cuando en 1997 se definieron los parámetros actuales de la prueba de la glucosa en ayunas y de la tolerancia a la glucosa para el diagnóstico de la diabetes según los valores asociados a un aumento de la retinopatía, se reconoció que la medida de la HbA_{1c} era una alternativa viable, pero no se recomendó con fines diagnósticos, porque los ensayos no estaban normalizados de forma fiable.²² Las pruebas actuales de la HbA_{1c} están estandarizadas y tienen varias ventajas técnicas sobre las otras mediciones de laboratorio de la glucosa que se utilizan ahora. Además, las medidas de las concentraciones de glucosa en ayunas y después del desafío en el mismo individuo a lo largo del tiempo son menos reproducibles que las de la HbA_{1c}. En un estudio, el coeficiente de variación de las mediciones repetidas en individuos concretos fue del 6,4% para la glucosa plasmática en ayunas, del 16,7% para los valores de la glucosa plasmática a las 2 h y de menos del 2% para la HbA_{1c}.²⁰ El uso de la HbA_{1c} también tiene la ventaja de su simplicidad, ya que

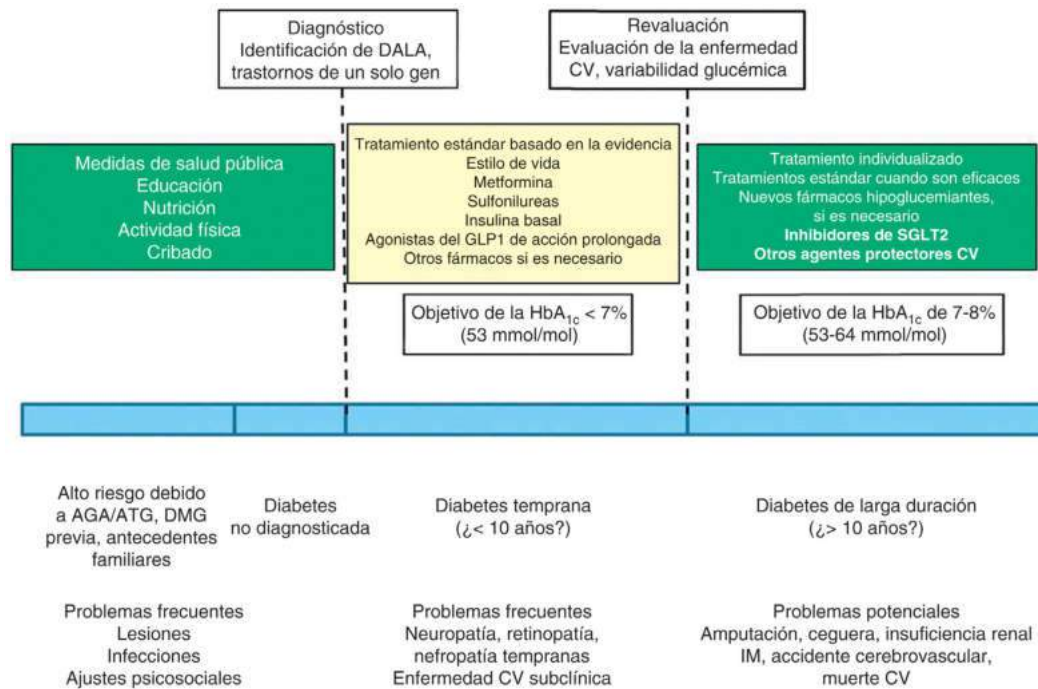
no requiere un momento determinado para la obtención y, generalmente, es una medida más estable del control promedio de la glucosa. También se ha demostrado que es un buen indicador de la prediabetes con capacidad para predecir el desarrollo de DM2.²³⁻²⁴ No obstante, la concentración de HbA_{1c} puede ser errónea en algunas situaciones, por lo que deben evaluarse las discrepancias.²⁵⁻²⁷

Aunque la prueba de tolerancia a la glucosa oral es muy útil para la investigación, no se recomienda su uso habitual para el diagnóstico de la diabetes. Por lo general, es incómoda y, en la mayoría de los casos, el diagnóstico puede hacerse por la concentración elevada de glucosa plasmática en ayunas, una determinación de glucosa aleatoria elevada en presencia de síntomas hiperglucémicos o un aumento confirmado de la HbA_{1c}. Los diversos parámetros glucémicos no siempre se correlacionan para hacer el diagnóstico. Es posible ver un aumento diagnóstico de la glucosa plasmática mientras la HbA_{1c} está por debajo del 6,5% o viceversa. Normalmente, es necesario hacer otra prueba utilizando el mismo método o uno diferente para confirmar el diagnóstico.²¹

Abordajes generales de tratamiento

En los últimos 20 años se ha producido una transformación del manejo del paciente con DM2 basado aspectos poblacionales. Los conocimientos de la evolución de esta enfermedad a lo largo de la vida han aumentado, por lo que ahora es más urgente identificar a las personas en riesgo, hacer el diagnóstico a tiempo e intervenir de forma sistemática a lo largo del tiempo para mejorar los resultados médicos y minimizar los riesgos asociados al tratamiento. La hiperglucemia que define la diabetes se acepta como un factor de riesgo modificable de las complicaciones microvasculares (ojos, riñones y nervios) y, en menor grado, de los resultados cardiovasculares.²⁸⁻³² Actualmente, se aprecia más plenamente el retraso variable, pero a veces largo, entre la aparición de las anomalías metabólicas de la diabetes y estas complicaciones. El conjunto de fármacos y de dispositivos de vigilancia disponible ha aumentado mucho, lo que ha hecho posible reducir las concentraciones de glucosa de manera segura a valores casi normales en la mayoría de los pacientes.

En este capítulo se abordan las principales características de las estrategias de diagnóstico, las directrices de tratamiento, las intervenciones en el estilo de vida y los farmacoterapéuticos antes de analizar las decisiones clínicas y las consideraciones especiales del tratamiento. Las *Clinical Practice Recommendations* de la American Diabetes Association (ADA) son una fuente excelente de información adicional sobre estos temas. Se publican todos los años en el mes de enero como un suplemento de la revista *Diabetes Care* y están disponibles en una versión en línea que se actualiza periódicamente.³³



• **Figura 35.2** Resumen de la evolución natural de la diabetes de tipo 2 (DM2) y oportunidades para la evaluación y la intervención. Descripción esquemática de las tres fases del abordaje de la evolución natural de la DM2, en la que se señalan varias oportunidades para mejorar el tratamiento. AGA, alteración de glucosa en ayunas; ATG, alteración de la tolerancia a la glucosa; CV, cardiovascular; DALA, diabetes autoinmunitaria latente del adulto; DMG, diabetes mellitus gestacional; IM, infarto de miocardio; SGLT2, transportador de sodio y glucosa 2. (Tomado de Zinman B, Skyler JS, Riddle MC, et al. Diabetes research and care through the ages. *Diabetes Care*. 2017;40:1302–1313.)

En la figura 35.2 se ilustra la evolución temporal ampliada de la DM2 y se identifican algunos hitos que presentan oportunidades para la evaluación y la intervención.³⁴ Esta evolución del trastorno a lo largo del tiempo indica la división de las intervenciones en tres categorías que son más importantes a intervalos específicos.

Medidas de salud pública

Es posible realizar intervenciones de salud pública en el intervalo previo al diagnóstico. Pueden incluir esfuerzos administrativos o reguladoras para educar a las familias sobre los riesgos de la obesidad y la diabetes, fomentar estilos de vida saludables y restringir la comercialización y distribución de alimentos no saludables. Se puede intentar fomentar opciones de estilo de vida deseables para las personas en riesgo en el marco de la atención médica primaria. Un enfoque de salud pública también incluye el cribado para identificar la aparición de la hiperglucemia lo antes posible.³⁵

Tratamiento en la atención primaria

Las personas que se sabe que tienen prediabetes no necesitan, de forma habitual, farmacoterapia para reducir la glucosa, pero siempre es apropiado prestar atención a otros factores de riesgo cardiovasculares modificables.³⁶ (Consulte el próximo apartado sobre la prevención de la diabetes en pacientes con prediabetes.) Se necesitan intervenciones médicas más específicas en el momento del diagnóstico de la DM2 manifiesta.³⁷ Debido a que el desarrollo de complicaciones tisulares está relacionado tanto con la gravedad como con la duración de la exposición a la hiperglucemia, el objetivo del tratamiento es mantener el control glucémico tan próximo a los valores normales como sea posible con seguridad desde el principio. El tratamiento inicial comprende la mejora del estilo de vida junto con, en la mayoría de los casos, farmacoterapia.^{33,38} El tratamiento farmacológico puede administrarse al principio de forma estandarizada y relativamente simple sobre la base

de las pruebas médicas de los beneficios y de los riesgos. Este abordaje es más eficaz en los primeros 10 años después del diagnóstico.

Cuidado de la diabetes compleja

Por lo general, el progreso de las anomalías fisiopatológicas subyacentes a la DM2 aumenta la dificultad para controlar la hiperglucemia con el tiempo. A la vez, un aumento de la carga de enfermedades médicas, tanto las relacionadas con la diabetes como las que tienen otras causas, se suma a los riesgos potenciales y puede limitar los beneficios del tratamiento intensivo. Generalmente, a los 10 años del diagnóstico, el progreso del trastorno da lugar a la necesidad de tratamientos múltiples, con frecuencia inyectados, a opciones de terapias más personalizadas y a una mayor dependencia de tratamientos con beneficios a largo plazo menos conocidos en comparación con los riesgos. La forma de proporcionar estos servicios más complejos y que requieren más tiempo es uno de los dilemas de la gestión del sistema sanitario. En general, los mejores resultados se consiguen mediante el acceso a un abordaje con un equipo especializado.

Cribado

Como se ha señalado, la prevalencia de la DM2 en EE. UU. y en otros lugares sigue aumentando. La carga creciente de la diabetes se debe al envejecimiento de la población; al crecimiento demográfico, en particular entre los grupos étnicos más sensibles a la enfermedad, y al aumento de la obesidad relacionado con un aumento del estilo de vida sedentario y mayor consumo de azúcares simples, grasas y alimentos muy procesados y con gran densidad calórica. Las sociedades profesionales y muchas aseguradoras recomiendan el cribado oportunista en poblaciones de alto riesgo. En EE. UU., la proporción de personas con diabetes que han sido diagnosticadas ha aumentado de aproximadamente el 50% en la década de los noventa a alrededor del 70% actualmente.⁶ No obstante, la DM2 no diagnosticada sigue

siendo frecuente. Las personas con DM2 no diagnosticada tienen aproximadamente un riesgo dos veces superior de cardiopatías coronarias, accidente cardiovascular y enfermedad vascular periférica. Si el diagnóstico de la DM2 se retrasa, la hiperglucemia no se trata durante un período de tiempo, lo que aumenta las enfermedades micro- y macrovasculares. Las personas afectadas también tienen una mayor probabilidad de tener dislipidemia, hipertensión y obesidad, que son factores de riesgo modificables de las enfermedades vasculares. Por lo tanto, es conveniente hacer un cribado a las personas que tienen más factores de riesgo para la diabetes, como se resume en la [tabla 35.2](#).

Los estudios recientes de modelización basados en la población de EE. UU. indican que el cribado universal, junto con el tratamiento basado en directrices para la DM2, es rentable cuando se inicia entre los 30 y los 45 años y posteriormente se realiza cada 3-5 años.³⁹ En una revisión sistemática de 16 estudios, las personas con un valor de la HbA_{1c} del 6 al 6,5% tienen una probabilidad del 25-50% de desarrollar diabetes en los 5 años siguientes, un riesgo 20 veces mayor en comparación con los que tienen una HbA_{1c} del 5%.⁴⁰ En un estudio más reciente de los nativos americanos, se observó un valor predictivo similar para la HbA_{1c} en los niños y los adolescentes.²³

TABLA 35.2 Criterios para hacer pruebas de prediabetes o diabetes en adultos asintomáticos

- Las pruebas deben considerarse en los adultos con sobrepeso u obesos (índice de masa corporal $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ en los asiáticos) que tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo:
 - Pariente de primer grado con diabetes
 - Etnia de alto riesgo (p. ej., africanos, latinos, nativos americanos, asiáticos, isleños del Pacífico)
 - Antecedentes de enfermedad cardiovascular
 - Hipertensión (presión arterial [PA] $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ o usando tratamiento hipotensivo)
 - Colesterol de lipoproteínas de alta densidad $< 35 \text{ mg/dl}$ ($< 0,9 \text{ mmol/mol}$) y/o triglicéridos $> 250 \text{ mg/dl}$
 - Mujeres con síndrome del ovario poliquístico
 - Inactividad física
 - Otros trastornos asociados a la resistencia a la insulina (p. ej., obesidad grave, acantosis pigmentaria)
- Pacientes con prediabetes: prueba anual
- Mujeres con diabetes gestacional previa: prueba al menos cada 3 años
- Las demás personas: las pruebas comienzan a la edad de 45 años
- Si los resultados son normales: las pruebas se repiten al menos cada 3 años

Modificado de American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Standards of medical care in diabetes, 2018. *Diabetes Care*. 2018;41:S13-S27.

Resultados de los estudios intervencionistas

En estudios clínicos aleatorizados, prospectivos, se ha documentado una disminución de las tasas de complicaciones microvasculares en pacientes con DM2 tratados con objetivos glucémicos más bajos. En el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS),^{28,41} se trató a los pacientes con diabetes de comienzo reciente con dieta y ejercicio durante 3 meses, con una disminución promedio de la HbA_{1c} del 9 al 7%, aproximadamente, todavía algo por encima del límite superior del rango normal. Los pacientes en los que la glucosa plasmática en ayunas permanecía por encima de 108 mg/dl (6 mmol/l) se asignaron aleatoriamente a dos grupos de tratamiento. En la intervención «convencional», los participantes continuaron solo con el tratamiento del estilo de vida. El tratamiento farmacológico se inició solo si la glucosa plasmática en ayunas alcanzaba 270 mg/dl (15 mmol/l) o el paciente se volvía sintomático. En el grupo del tratamiento «intensivo», todos los pacientes se asignaron a tratamiento con una sulfonilurea o insulina basal como tratamiento inicial, y la dosis se aumentaba con el objetivo de mantener la glucosa plasmática en ayunas por debajo de 108 mg/dl. Solo se utilizaron combinaciones de fármacos si el paciente se volvía sintomático o si la glucosa plasmática en ayunas aumentaba a más de 270 mg/dl. En un estudio secundario dentro del UKPDS, se hizo una comparación similar entre el estilo de vida solo y la metformina como la intervención intensiva para participantes con sobrepeso u obesidad.⁴¹

Como consecuencia del diseño, que tenía por objeto probar los efectos del tratamiento con una sola clase de hipoglucemiante, la HbA_{1c} disminuyó inicialmente a alrededor del 6%, pero aumentó gradualmente hasta aproximadamente el 8% a lo largo de 10 años de tratamiento aleatorizado. Durante este tiempo, la HbA_{1c} promedio en el grupo de tratamiento convencional fue aproximadamente un punto porcentual más alta que con los tratamientos activos. Se produjo hipoglucemia que necesitó intervención en el grupo tratado con una sulfonilurea o con insulina en entre el 1 y el 5% al año en los primeros años, y las tasas más altas se produjeron con la gliburida. El aumento de peso fue modesto en todos los grupos, pero fue mayor en los pacientes asignados a la sulfonilurea o la insulina y menor en los que recibieron metformina.⁴¹ Se produjo una disminución significativa del 25% del riesgo de complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) asociada a esta mejora del control glucémico en el grupo asignado al tratamiento con una sulfonilurea o insulina ([tabla 35.3](#)). Aunque también hubo una tendencia hacia la disminución de la tasa de IM con la sulfonilurea o la insulina, no tuvo importancia estadística ($p = 0,052$).²⁸ En el grupo de metformina del estudio se observaron mejoras más constantes ([tabla 35.4](#)). El tratamiento con metformina se asoció a una disminución no significativa del 29% de enfermedades microvasculares, pero se produjeron disminuciones estadística y clínicamente significativas de todos los criterios de valoración relacionados

TABLA 35.3 Efectos del tratamiento con sulfonilureas o insulina en el UKPDS

Criterios de valoración añadidos	AÑO 1997		AÑO 2007	
	AL FINAL DEL TRATAMIENTO ALEATORIZADO	Valor <i>p</i>	DESPUÉS DE 10 AÑOS DE OBSERVACIÓN	Valor <i>p</i>
Cualquier criterio de valoración relacionado con la diabetes	12%	0,029	9%	0,04
Enfermedad microvascular	25%	0,0099	24%	0,001
Infarto de miocardio	16%	0,052	15%	0,014
Mortalidad por todas las causas	6%	0,44	13%	0,007

Datos tomados de UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853; Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-1589.

TABLA 35.4 Efectos del tratamiento con metformina en el UKPDS

Criterios de valoración añadidos	AÑO 1997		AÑO 2007	
	AL FINAL DE 10 AÑOS DE TRATAMIENTO ALEATORIZADO		DESPUÉS DE 10 AÑOS DE OBSERVACIÓN	
	Disminución del riesgo relativo	Valor <i>p</i>	Disminución del riesgo relativo	Valor <i>p</i>
Cualquier criterio de valoración relacionado con la diabetes	32%	0,0023	21%	0,013
Enfermedad microvascular	29%	0,19	16%	0,31
Infarto de miocardio	39%	0,01	33%	0,005
Mortalidad por todas las causas	36%	0,011	27%	0,002

Datos tomados de UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837–853; Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–1589.

con la diabetes (32%), el IM (39%) y la mortalidad por todas las causas (36%).

En el estudio de Kumamoto, un estudio con un diseño algo diferente y un tamaño mucho más pequeño, se observaron disminuciones similares de los acontecimientos microvasculares. Los pacientes japoneses de peso normal con DM2 recibieron insulina cuando se asignaron de forma aleatoria al tratamiento estándar o a un programa intensivo de tratamiento con insulina diseñado para lograr una glucemia normal. En el grupo de control, los valores de la HbA_{1c} se mantuvieron aproximadamente en el 9%, mientras que, en el grupo de tratamiento intensivo, la HbA_{1c} se redujo a alrededor del 7% y la separación se mantuvo durante 6 años. Otra vez, hubo un aumento modesto del riesgo de hipoglucemia y de ganancia de peso, una disminución de las complicaciones microvasculares y una tendencia (sin significado estadístico) hacia la disminución de las tasas de acontecimientos vasculares.⁴²

En 2008, en tres estudios se analizaron los efectos de dos niveles de control glucémico sobre los criterios de valoración cardiovasculares de la DM2. En el Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD),⁴³ el Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)⁴⁴ y el Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT),⁴⁵ se seleccionaron individuos de mediana edad y de edad avanzada, porque tenían un alto riesgo de acontecimientos cardiovasculares y se asignaron aleatoriamente. Los participantes asignados al azar para recibir un tratamiento intensivo en el estudio ACCORD y VADT tenían como objetivo una HbA_{1c} inferior al 6% utilizando combinaciones complejas de fármacos orales e insulina. En el estudio ADVANCE, el objetivo de la HbA_{1c} era del 6,5% o menos utilizando un abordaje algo menos intensivo basado en añadir la sulfonilurea glicacida. En ninguno de los estudios se demostró un beneficio estadísticamente significativo en los criterios de valoración cardiovasculares combinados. En el estudio ACCORD, el tratamiento intensivo se acompañó de un aumento del 22% de la mortalidad total. En los tres estudios se documentaron mejoras modestas en algunos criterios de valoración microvasculares. Algunos análisis secundarios de estos estudios indicaron que las personas sin enfermedad cardiovascular clínica, con una duración más corta de la enfermedad y una HbA_{1c} basal menor, tenían mejores resultados con las estrategias hipoglucemiantes más intensivas. El metaanálisis de los estudios aleatorizados confirmó beneficios estadística y clínicamente significativos microvasculares del tratamiento intensivo. El mismo análisis señaló que una disminución promedio de la HbA_{1c} del 0,9% se relacionó con una disminución del 17% de los IM no mortales y una reducción del 15% de la cardiopatía coronaria sin efectos significativos sobre el accidente cardiovascular o la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, hubo una heterogeneidad significativa en los resultados con respecto a la mortalidad entre los estudios, cuya causa aún se desconoce.⁴⁶

El seguimiento continuado de la cohorte del UKPDS, durante el cual no se mantuvo la diferencia del control glucémico, demostró que los beneficios relativos del tratamiento más intensivo de la glucosa observados después de 10 años de tratamiento aleatorizado persistieron durante 10 años más de observación²⁹ (v. tablas 35.3 y 35.4). A los 20 años de la inscripción, el tratamiento con sulfonilurea o insulina seguía mostrando una disminución significativa del riesgo relativo del 24% para los resultados microvasculares, en comparación con la intervención convencional solo del estilo de vida. Para el IM y la mortalidad por todas las causas, las disminuciones del riesgo relativo con la sulfonilurea o la insulina se volvieron estadísticamente significativas, del 15% ($p = 0,014$) y el 13% ($p = 0,007$), respectivamente. De forma similar, las disminuciones del riesgo de IM y de mortalidad por todas las causas en el grupo de metformina del UKPDS siguieron siendo muy significativas después de 20 años, del 33% ($p = 0,005$) y el 27% ($p = 0,002$), respectivamente. Este patrón indica un «efecto de legado» de un buen control glucémico inicial, probablemente basado en cambios persistentes de la estructura tisular de los vasos sanguíneos y de otros lugares.

Por último, dos análisis posteriores de los datos del ACCORD han permitido comprender mejor los riesgos asociados al tratamiento intensivo en una población de alto riesgo. En primer lugar, un análisis de la HbA_{1c} durante el tratamiento demostró que las personas que fallecieron (por las que se explicaba la mortalidad excesiva en el grupo de tratamiento intensivo) no eran las que alcanzaban niveles bajos de HbA_{1c}, sino más bien aquellas cuyo promedio de HbA_{1c} seguía siendo superior al 7% después de iniciar el tratamiento a un nivel más alto.³² Así, el objetivo de una HbA_{1c} inferior al 6% y el conseguir un objetivo inferior al 7% no se asociaron a un exceso de mortalidad.³² Por otro lado, el riesgo aumentaba claramente en las personas en las que se fijaba un objetivo del 6%, pero que no lograban alcanzar ni siquiera el 7% después de 1 año de tratamiento intensivo. La causa del aumento del riesgo en este subgrupo no se conoce, pero podría estar relacionada con anomalías fisiológicas más avanzadas o limitaciones del cumplimiento. En otro análisis, se calculó un índice basado en la relación entre la HbA_{1c} basal y la glucosa en ayunas. La mortalidad fue mayor en los participantes del ACCORD en el tercil superior de este índice (con una HbA_{1c} superior que podría predecirse por la glucosa en ayunas) y no mejoró el criterio de valoración cardiovascular primario. Por otra parte, el riesgo de mortalidad no aumentó en los que estaban en los terciles inferior y medio, y el criterio de valoración primario mejoró aproximadamente un 25%. Tanto si las observaciones en las que se utiliza este índice reflejan una alteración de la tasa de glucación en los tejidos o una hiperglucemia diurna desproporcionada, el análisis indica, además, que los beneficios y los riesgos del tratamiento intensivo pueden diferir entre las subpoblaciones de DM2.⁴⁷

TABLA 35.5 Recomendaciones de la American Diabetes Association sobre los rangos objetivo típicos para el control glucémico de muchos hombres y mujeres no embarazadas adultos

Medida	Unidades	Para personas sanas	Para personas de alto riesgo	Observaciones
Glucosa plasmática preprandial	mg/dl mmol/l	80-130 4,4-7,2	No aplicable	En ayunas, antes del almuerzo y antes de la cena
Glucosa posprandial	mg/dl mmol/l	< 180 < 10	No aplicable	De 1 a 2 h después de cualquier comida
Glucosa plasmática media	mg/dl mmol/l	< 154 < 8,6	No aplicable	Calculada a partir de los valores del perfil de glucosa
HbA _{1c}	% mmol/mol	< 7 < 53	7-8 53-64	Pueden ser necesarios ajustes cuando la glucosa y la HbA _{1c} no coinciden

Datos tomados de American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes, 2018. *Diabetes Care*. 2018;41:S55-S64.

Objetivos del tratamiento de la glucemia

Mientras que las concentraciones de glucosa utilizadas para el diagnóstico de la diabetes se determinaron por sus asociaciones epidemiológicas con las complicaciones de la diabetes, los objetivos glucémicos que se consideran apropiados para el tratamiento destinado a reducir o prevenir estas complicaciones han derivado de los resultados de los estudios intervencionistas descritos antes en este capítulo. En todos estos estudios, se obtuvieron concentraciones de HbA_{1c} cercanas o inferiores al 7% como promedio durante la asignación aleatoria al tratamiento intensivo.

En la tabla 35.5 se presentan los objetivos de la glucemia señalados por la ADA.⁴⁸ Estas directrices indican que el objetivo del tratamiento debe ser, en general, un valor de la HbA_{1c} inferior al 7%. Además, la ADA señala que pueden intentarse objetivos más bajos en pacientes seleccionados, como los que tienen la enfermedad de inicio reciente, una esperanza de vida larga y no tienen enfermedades cardiovasculares significativas, si se pueden alcanzar sin una hipoglucemia importante u otros efectos adversos del tratamiento. Las directrices también recomiendan que un objetivo menos estricto de la HbA_{1c}, como del 7-8%, incluso superior en algunos casos, puede ser apropiado en pacientes con signos que indican alto riesgo, como antecedentes de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada, complicaciones avanzadas o enfermedades concomitantes generalizadas, así como incapacidad para conseguir una HbA_{1c} inferior al 7% a pesar de los intentos terapéuticos iniciales habituales.⁴⁸ El American College of Endocrinology (ACE) ha recomendado un objetivo de la HbA_{1c} inferior o igual al 6,5%, también en este caso con un lenguaje que indica la individualización de los objetivos.³⁸ Se ha acordado que los objetivos y las tácticas del tratamiento deben adaptarse a las circunstancias clínicas y personalizarse según las necesidades y las preferencias de cada paciente, en la medida de lo posible.

Con respecto a la glucosa en ayunas, antes de las comidas o posprandial, hay poco apoyo experimental para cualquier objetivo concreto de estas medidas en el tratamiento de la DM2. La recomendación de la ADA de alcanzar concentraciones plasmáticas en ayunas y antes de las comidas de entre 80 y 130 mg/dl (4,4-7,2 mmol/l) se basó en una estimación del rango de los valores promedio de la glucosa que se asociaría a un bajo riesgo de hipoglucemia y una HbA_{1c} < 7%. El objetivo de la glucosa en ayunas del ACE inferior a 110 mg/dl (< 6,1 mol/l) es un intento de conseguir un valor normal. Sin embargo, los valores de la glucosa en ayunas y antes de las comidas constantemente inferiores a 110 mg/dl se asocian a una HbA_{1c} aproximadamente del 5,5%, y estos valores no son alcanzados de forma segura por la mayoría de los pacientes a medida que la diabetes progresa.⁴⁹

En ningún estudio publicado se ha demostrado la seguridad o la mejora de los resultados clínicos para un valor objetivo determinado de la glucosa sanguínea posprandial. El objetivo del tratamiento de la ADA para las concentraciones de glucosa posprandial máxima es inferior a

180 mg/dl (< 10 mmol/l), en parte debido a que estos valores se asociarían a una HbA_{1c} próxima al 7% y también porque las personas sin diabetes pueden experimentar aumentos transitorios de la glucosa hasta ese valor después de una cena abundante.⁵⁰ El ACE ha recomendado un objetivo de la glucosa posprandial a las 2 h inferior a 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l) en un intento de conseguir una glucemia casi normal.⁵¹ Los valores de la glucosa posprandial constantes por debajo de 140 mg/dl se asociarían a una HbA_{1c} promedio de aproximadamente el 5% y son muy difíciles de conseguir con los tratamientos actuales, excepto en una fase bastante temprana en el curso de la DM2.⁴⁹

Control de la glucosa durante el tratamiento

Hemoglobina A_{1c}

La medición de la HbA_{1c} proporciona una estimación de la concentración plasmática de glucosa promedio durante un período de 2-3 meses antes de la prueba.⁵² El uso de este indicador del control glucémico no solo facilita las pruebas clínicas, sino que también ayuda al tratamiento clínico habitual. Cuando el tratamiento se inicia o se intensifica, las medidas aproximadamente cada 3 meses revelarán el éxito de la intervención. Cuando el tratamiento está establecido y el control glucémico parece estable, generalmente es suficiente hacer la prueba una o dos veces al año.⁴⁸ Sin embargo, las medidas de la HbA_{1c} tienen limitaciones. Puesto que la HbA_{1c} refleja la glucemia de un período de 3 meses, las concentraciones de glucosa actuales no siempre se relacionan bien con la medida actual de la HbA_{1c}. Además, la relación entre la HbA_{1c} y las concentraciones promedio de glucosa difieren algo entre los pacientes debido a variaciones en la supervivencia o el recambio de los eritrocitos, variantes de la hemoglobina, nefropatía tardía u otros factores.^{26,27,53,54} Esta disparidad entre los valores de la glucosa y la HbA_{1c} a veces se ha denominado *brecha de glucación*. Esta brecha de glucación puede deberse a cambios recientes de la glucemia y puede justificar cambios del tratamiento. Puede darse un valor de la HbA_{1c} inferior a lo esperado en función de las concentraciones sanguíneas de glucosa cuando aumenta la renovación de eritrocitos, como se observa en diversas circunstancias, como en la pérdida de sangre oculta o el tratamiento de la anemia ferropénica. La HbA_{1c} inapropiadamente baja podría interpretarse erróneamente como un control adecuado cuando está indicada la intensificación del tratamiento. Como alternativa, el recambio bajo de eritrocitos, como en el caso de la anemia ferropénica no tratada, podría dar lugar a la conclusión contraria. Sin embargo, en muchos casos, una concentración superior de HbA_{1c} con respecto a los resultados del autocontrol glucémico se debe a concentraciones elevadas de glucosa no reconocidas, como en los momentos posprandiales o por la noche, cuando los pacientes no suelen hacerse pruebas. La comparación de los

valores de la HbA_{1c} con otras medidas de la glucosa es recomendable en algunas fases del tratamiento, de forma que se puedan identificar las personas con diferencias del 0,3 al 0,4% o superiores de las concentraciones esperadas.²⁵ Además, la HbA_{1c} no evalúa los patrones diarios o las variaciones día a día del control glucémico.

Autocontrol glucémico

El autocontrol de la glucosa en sangre capilar (AGC) con tiras de glucosa oxidasa proporciona esta información. Desde la introducción del AGC hace 40 años, la comodidad y la fiabilidad de las tiras reactivas y los medidores de los valores puntuales de la glucosa han mejorado mucho, y todos los medidores personales de glucosa disponibles actualmente suelen ser precisos.⁵⁵ Aun así, en estudios recientes se ha demostrado un rendimiento variable en condiciones de uso cotidiano, lo que destaca la necesidad de la experiencia y el cuidado cuando se utiliza la información obtenida así.⁵⁶ En estos momentos, se recomienda mucho el AGC para controlar el progreso del tratamiento e identificar patrones específicos de la glucosa en la DM2. Es especialmente útil en pacientes con DM1 y en los que tienen DM2 y siguen un tratamiento intensivo con insulina. La prueba de la concentración de glucosa antes del desayuno es esencial para iniciar la titulación de la insulina basal cuando se añaden fármacos orales, y las pruebas antes de las comidas son necesarias para guiar los ajustes de las inyecciones adicionales de insulina de acción rápida antes de las comidas.⁵⁷⁻⁵⁹ Aunque en estudios clínicos no se ha demostrado de forma coherente que el AGC pueda cambiar los resultados en otros grupos de pacientes con DM2 cuando se utiliza de forma aislada,^{60,61} los programas de autotratamiento de la diabetes que incluyen el AGC pueden ser beneficiosos para el control de la glucosa y la disminución de las complicaciones.⁶²⁻⁶³ Los beneficios potenciales del AGC en pacientes no tratados con insulina comprenden el apoyo de los conceptos educativos de la nutrición y el ejercicio, la determinación del patrón diario de la glucosa para seleccionar las tácticas farmacológicas mejores, la documentación temprana de las respuestas a la farmacoterapia y su función general como una herramienta motivadora.^{48,62,64} El uso del AGC es importante para todos los pacientes con un nuevo diagnóstico de diabetes con fines educativos y, posteriormente, debe aconsejarse de forma selectiva según la duración de la diabetes, los riesgos de hipoglucemia y otros factores.^{65,66}

El uso del AGC está especialmente recomendado para los pacientes con DM2 que se tratan con insulina o sulfonilureas, porque permite identificar episodios de hipoglucemia mínima o asintomática, que pueden predecir el aumento del riesgo de acontecimientos más graves. La hipoglucemia grave es relativamente infrecuente en la DM2, pero puede tener consecuencias devastadoras, como caídas y otros traumatismos o un cambio en la capacidad del paciente para seguir viviendo de forma independiente debido al riesgo de confusión o pérdida de la conciencia. El reconocimiento de la hipoglucemia menor también es importante para evitar preocupaciones indebidas por síntomas inespecíficos que pueden deberse a otras causas. Los estudios de vigilancia muestran que la mayoría de los síntomas en los pacientes con DM2 no se relacionan con la hipoglucemia, pero algunos pacientes están tan preocupados que pueden consumir calorías extra en respuesta a la sudoración, la ansiedad o la angustia emocional sin documentar las bajas concentraciones de glucosa mediante AGC. El temor a la hipoglucemia también puede llevar a la falta de cumplimiento de los fármacos o a disminuciones inadecuadas de la dosis, y la capacidad de documentar los valores reales de la glucosa puede ser tranquilizadora.

El momento en el que el AGC es más útil depende de varios factores. Un principio básico es que los pacientes deben variar periódicamente la hora del día en que analizan la glucosa. Para algunos pacientes, los valores de la glucosa son más altos por la mañana, mientras que para otros la glucosa es más alta por la tarde. Los momentos de mayor riesgo de hipoglucemia también pueden variar. Cuando la glucosa está mal controlada, es adecuado tener en cuenta las concentraciones de la glucosa antes de las comidas. Una vez que las concentraciones de glucosa antes de las comidas se reducen a 120-130 mg/dl (6,7-7,2 mmol/l), es apropiado añadir algunas mediciones 1-2 h después de

las comidas. Esto llama la atención sobre el efecto de la dieta y permite a los pacientes entender cómo los cambios en las comidas, la actividad y los fármacos influyen de forma significativa sobre el control glucémico. Las pruebas posprandiales también son importantes cuando la HbA_{1c} permanece alta a pesar de haber alcanzado concentraciones de glucosa razonablemente buenas antes de las comidas. En estas circunstancias, los aumentos de la glucosa posprandial pueden ser responsables de un valor de la HbA_{1c} más alto de lo esperado y pueden requerir un cambio del tratamiento. En la diabetes recién diagnosticada y en la diabetes gestacional, el seguimiento solo 1-2 h después de las comidas puede permitir que los pacientes evalúen el efecto del estilo de vida y los intentos farmacológicos sobre las concentraciones posprandiales de glucosa, que pueden ser la principal anomalía glucémica en estos casos.

En estudios clínicos se han confirmado los beneficios del uso estructurado del AGC en pacientes que han sido educados sobre cómo utilizar la información.⁶⁷⁻⁶⁹ Por ejemplo, en el estudio Structured Testing Program (STeP), se observó que el uso de pruebas de glucosa diarias de 7 puntos durante 3 días cada trimestre aumentaba la frecuencia de los ajustes del tratamiento y mejoraba los valores de la HbA_{1c}.⁷⁰ Es probable que los beneficios del AGC se deban a que ayuda a los pacientes a controlar su propio tratamiento. Si los pacientes son conscientes de los objetivos glucémicos asociados a los resultados que pretenden conseguir, el AGC les permite evaluar sus respuestas al tratamiento y participar activamente para alcanzar sus objetivos. Los medidores actuales son descargables, y las clínicas deben tener un *software* que permita reproducir un resumen de la experiencia desde la última visita, una tarea que antes recaía sobre los propios pacientes. En algunos casos, es útil que los pacientes lleven periódicamente un diario personal del AGC, lo que hace que sean más conscientes de sus resultados. Lamentablemente, los pacientes muchas veces no llevan su medidor o su diario manuscrito a las visitas.⁷¹ La clínica de tratamiento debe destacar la importancia de esta información. Los profesionales sanitarios deben examinar los registros del AGC cuidadosamente en el momento de la visita, ya que es frustrante para los pacientes que se han esforzado mucho en obtener los datos que no se les tome en serio. De hecho, parece que, cuanto más atención se presta a los resultados de la glucemia en una visita, más frecuente es el control por parte del paciente y más baja es la HbA_{1c}.⁷² En algunas circunstancias, como cuando ha habido un cambio reciente del tratamiento, deterioro rápido del control o hipoglucemia preocupante, el AGC debe comunicarse a un miembro del equipo de atención sanitaria por teléfono, fax o correo electrónico con protección de la privacidad a intervalos más cortos para facilitar la corrección adecuada del problema. La prestación del apoyo económico adecuado para estos servicios puede ser un reto para los sistemas sanitarios, pero es necesaria para limitar la carga que recae sobre los profesionales. De forma parecida, también puede ser un reto para los pacientes y los profesionales mantenerse al corriente de la variedad del equipo y los suministros disponibles para las pruebas de glucosa y el manejo de los datos resultantes. Un recurso útil a este respecto es la *Consumer Guide* anual, que se publica en el número de enero de *Diabetes Forecast*, una revista destinada a los legos en la materia y a sus familias.⁷³

Control continuo de la glucosa

Recientemente, el desarrollo de los sistemas de control continuo de la glucosa (CCG) ha añadido una nueva dimensión al control glucémico de seguimiento. Estos dispositivos toman muestras del líquido intersticial subcutáneo a intervalos frecuentes y pueden registrar los resultados en tiempo real o cuando se solicitan. Su valor en la DM1 está bien documentado, y ahora el CCG se recomienda muchas veces para pacientes con DM2 que adoptan tecnologías más recientes con el objetivo de reducir la variabilidad glucémica y la hipoglucemia a la vez que buscan mejorar la HbA_{1c}.⁷⁴ Los dispositivos de CCG en tiempo real incluyen alertas auditivas para informar al paciente de las tendencias más altas, así como de los valores bajos o inminentemente bajos de la glucosa. Un teléfono inteligente puede servir como receptor, y las aplicaciones apropiadas dan información de la glucosa en tiempo real, que se actualiza cada 5 min. Se muestran flechas de tendencia, y la información puede compartirse con los profesionales y

Nombre _____ Apellido _____
 Fechas a las que se refiere el presente informe _____

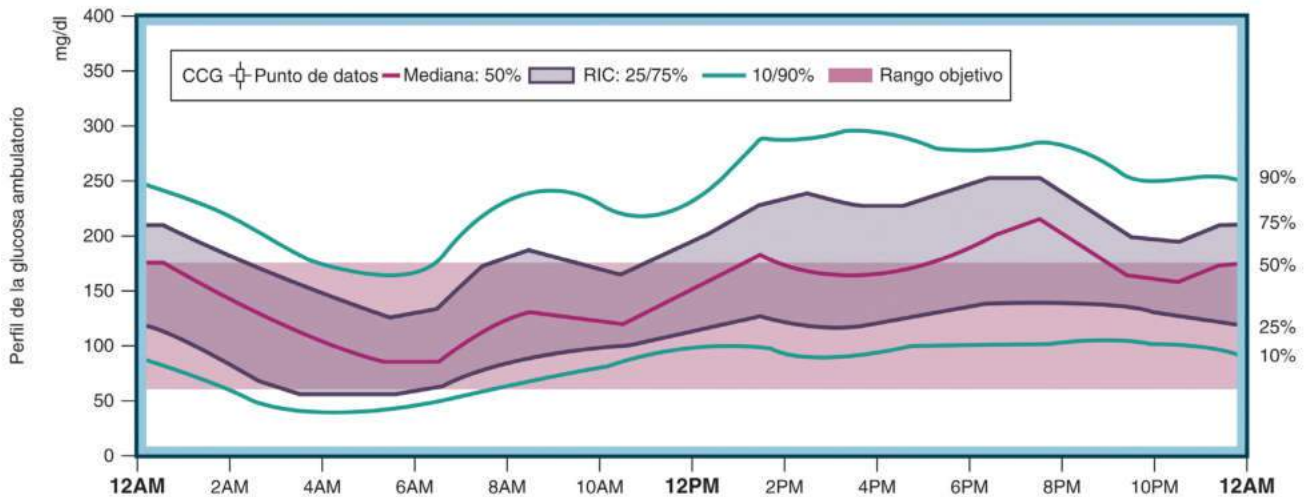
Estadísticas de la glucosa

Glucosa PM en mg/dl 156 EXPOSICIÓN A LA GLUCOSA	Estimación de la glucemia 7%	Muy baja Por debajo de 54 mg/dl 4,4% Nivel 2	Alerta baja Por debajo de 70 mg/dl 10,1% Nivel 1	En el rango objetivo de 70-180 mg/dl 54,5% RANGOS DE LA GLUCOSA	Alerta alta Por encima de 180 mg/dl 35,4% Nivel 1	Muy alta Por encima de 250 mg/dl 11,3% Nivel 2	Cociente de variación 46,3% Variabilidad de la glucosa	DE mg/dl 72	Tiempo de CCG activo (%) 70,6% SUFICIENCIA DE DATOS
--	--	---	---	--	--	---	---	-----------------------	--

Al levantarse 05:00 a 12:00 Durante el sueño 12:00 a 06:00 24 h ABC 000 000 000 Cada hora (mg/dl) x h DETALLE DE LA EXPOSICIÓN A LA GLUCOSA	RIC mg/dl 000	APFG 00 PDD 00	IGA 0 IGB 0	Hipoglucemia < 54 < 70 Promedio mínimo por día 00 00 Media de episodios/día 0 0 Media de duración (min) 00 00 Un episodio ≥ 15 min continuos 00 00	Hiperoglucemia > 140 > 180 > 250 00 00 00 0 0 0 00 00 00
---	-------------------------	---------------------------------------	------------------------------------	---	---

Nivel 1 = necesita atención. Nivel 2 = acción inmediata.

Las curvas y los gráficos representan las distribuciones de la frecuencia de la glucosa por tiempo independientemente de la fecha.



• **Figura 35.3** Informe electrónico del perfil de la glucosa ambulatorio que muestra los valores del control continuo de la glucosa: 1) glucosa promedio; 2) hipoglucemia: clínicamente significativa/que requiere acción inmediata; 3) hipoglucemia: alerta/baja/control; 4) rango objetivo; 5) hiperoglucemia: alerta/elevada/control; 6) hiperoglucemia: clínicamente significativa/muy elevada/que requiere acción inmediata; 7) variabilidad glucémica; 8) HbA_{1c} estimada; 9) bloques de tiempo; 10) período de obtención; 11) porcentaje de lecturas esperadas; 12) episodios de hipoglucemia/hiperoglucemia; 13) área bajo la curva; 14) riesgo de hipoglucemia/hiperoglucemia, y 15) visualización continua estandarizada. ABC, área bajo la curva; APFG, amplitud promedio de las fluctuaciones de la glucosa; DE, desviación estándar; PDD, promedio de las diferencias diarias; PM, promedio; RIC, rango intercuartil. (Modificado de Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40:1631–1640.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los miembros de la familia u otras personas de apoyo. Los monitores de CCG de escaneo intermitente o «flash» solo registran los resultados de la glucosa cuando se pasa el lector por encima del sensor que está en el espacio intersticial. Sin embargo, una vez escaneado, el lector muestra el valor actual de la glucosa, así como una flecha que muestra el cambio y un registro de la tendencia de la glucosa en las últimas 8 h. Si el sensor se escanea cada 8 h, puede verse una gráfica continua de la tendencia de la glucosa. También se han validado los efectos favorables del uso del CCG en pacientes con DM2 que se han tratado con regímenes intensivos de insulina.^{75,76} Medicare cubre el CCG para su uso en personas con DM2 que están en tratamiento intensivo con insulina. Una razón poderosa para esta decisión es que la protección contra la hipoglucemia tiene más importancia en los pacientes de edad avanzada.^{77,78} Los pacientes con DM2 que necesitan insulina también pueden beneficiarse del CCG mediante la promoción

de pautas dietéticas y de ejercicio adecuadas, pero el rendimiento de esta aplicación todavía no se ha evaluado del todo. Por último, el CCG puede proporcionar medidas precisas de las concentraciones promedio de glucosa, lo que valida los valores de la HbA_{1c} o, como alternativa, identifica a los pacientes con una brecha de glucación significativa.²⁵ En la figura 35.3 se muestra una forma de presentación que puede utilizarse para resumir y comunicar diversos tipos de información clínicamente útil proporcionada por los sistemas de CCG.⁷⁹

Hipoglucemia

Uno de los motivos más importantes de la medición de los patrones glucémicos durante el tratamiento de la DM2, así como de la DM1, es identificar la hipoglucemia.^{80,81} Las definiciones de hipoglucemia han sido

TABLA 35.6 Clasificación de la hipoglucemia de la American Diabetes Association

Niveles de hipoglucemia	Unidades de glucosa	Criterios	Observaciones
Nivel 1 (valor de alerta)	mg/dl mmol/l	< 70 y ≥ 54 < 3,9 y ≥ 3	Importante independientemente de los síntomas, puede ser necesario ajustar el tratamiento
Nivel 2 (de importancia clínica)	mg/dl mmol/l	≤ 54 ≤ 3	Requiere intervención inmediata
Nivel 3 (grave)	mg/dl mmol/l	Estado mental y/o físico alterado que requiere intervención	Exige que se revalúe el régimen y/o los objetivos

Modificado de American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes, 2018. *Diabetes Care*. 2018;41:S55–S64.

un tema de debate reciente. En la [tabla 35.6](#) se resumen las conclusiones más recientes de la ADA sobre este punto.⁸² La división de la hipoglucemia en tres niveles se basa en tres tipos de observaciones. En circunstancias normales, una disminución de las concentraciones de glucosa por debajo de 70 mg/dl (< 3,9 mmol/l) desencadena respuestas fisiológicas de las denominadas hormonas contrarreguladoras: glucagón, adrenalina y noradrenalina, cortisol y hormona del crecimiento. Los síntomas de la hipoglucemia pueden ser o no el resultado de estas respuestas, pero el descenso por debajo de este umbral, que se denomina hipoglucemia de nivel 1, se ha considerado una alerta importante para iniciar la protección frente a disminuciones más preocupantes de la glucosa. La hipoglucemia de nivel 2 se define como una glucosa documentada de 54 mg/dl (3 mmol/l) o inferior. Las disminuciones repetidas hasta este rango se consideran clínicamente significativas, porque pueden producir la disminución de las respuestas de las hormonas compensadoras y pérdida de los síntomas de alerta («hipoglucemia no reconocida») y, por lo tanto, un aumento del riesgo de disminuciones más peligrosas. El nivel 3 se considera hipoglucemia grave, y se define como la que requiere ayuda de otra persona, ya sea un amigo o un miembro de la familia o un profesional sanitario. Este nivel de hipoglucemia en la DM2 se asocia firmemente al riesgo de lesiones físicas, acontecimientos cardiovasculares y la muerte. Aunque la hipoglucemia puede producir estos acontecimientos directamente a través de las caídas y las arritmias cardíacas, se cree que esta relación con los resultados médicos graves se debe en parte a una asociación de la hipoglucemia con otras causas de riesgo, como enfermedades concomitantes, patrones de alimentación inconstantes, desnutrición y pérdida de peso, fragilidad física y deterioro cognitivo. No obstante, los episodios graves de nivel 3 son marcadores del riesgo y exigen tanto un tratamiento glucémico conservador como modificar otros aspectos de la atención.

Intervenciones en el estilo de vida

Las principales intervenciones en el estilo de vida para el tratamiento de la DM2 son el asesoramiento nutricional médico y las recomendaciones de ejercicio. Más allá de estos pilares tradicionales del manejo del estilo de vida, cada vez se presta más atención a los problemas psicosociales, y ha aumentado el interés por las diversas formas de reducción del estrés, la relajación y el control del sueño. La base de pruebas que respalda estas intervenciones se ha fortalecido recientemente, y el reembolso es cada vez más frecuente. Son más eficaces cuando se presentan como partes de un plan integral de autogestión con el objetivo de desplazar el centro de atención del profesional a la persona con diabetes.^{83–85}

Educación y apoyo para el autotratamiento de la diabetes

La diabetes es una enfermedad crónica, siempre presente, que coloca al paciente en una posición única de autocuidado, que requiere decisiones diarias y la capacidad para resolver problemas cuando se presentan. El profesional tiene poca conexión con el cuidado diario, por lo que el paciente necesita las herramientas, la confianza y un plan para el

autotratamiento. Los servicios profesionales que fomentan este proceso se describen ahora como educación y apoyo para el autotratamiento de la diabetes (EAATD). Las pruebas de los beneficios de la EAATD son ahora bastante sólidas.^{86,87} La ADA, junto con la American Association of Diabetes Educators (AADE), y la Academy of Nutrition and Dietetics, recomienda que todas las personas con diabetes reciban EAATD.⁸⁵ Como se ilustra en la [tabla 35.7](#), se recomienda que se haga hincapié en la EAATD en cuatro contextos clínicos en la evolución de la DM2. Estos son el momento del diagnóstico, las revaluaciones anuales, cuando se producen factores que complican la situación y en el momento de las transiciones críticas de la atención médica o de las circunstancias de la vida. Se ha demostrado que la importancia del contacto continuo y de las revaluaciones es significativa.⁸⁸ También hay consenso sobre un grupo básico de consideraciones, métodos y barreras que deben considerarse.⁸⁵ Desafortunadamente, hay pruebas de que los servicios de EAATD están infrautilizados. En una revisión de una base de datos grande de seguros comerciales se registró que solo el 6,8% de los pacientes recibía EAATD en los primeros 12 meses posteriores al diagnóstico.⁸⁹ Cuando se consideraron los subgrupos según la etnia, el estado socioeconómico, la edad y otros factores, el subgrupo que más la utilizó recibió EAATD solo el 15% de las veces. No está claro por qué se utiliza tan poco, pero se considera que el desconocimiento de los profesionales de la importancia y la disponibilidad de este destacado recurso es un factor notable. La AADE (teléfono en EE. UU. 800-TEAM-UP4) y la ADA (teléfono en EE. UU. 800-DIABETES) pueden proporcionar información con respecto a los educadores y los programas educativos sobre la diabetes en áreas locales de EE. UU.

La EAATD se refiere a todas las actividades y personas que ayudan a los pacientes a convertir el conocimiento en acción. En la [tabla 35.8](#) se proporciona un resumen de los componentes necesarios de un programa de EAATD eficaz.^{90,91} Los profesionales sanitarios no suelen estar adecuadamente capacitados y a menudo no tienen tiempo suficiente para estar con el paciente y ocuparse de todas estas cuestiones ellos solos. La necesidad de un abordaje en equipo se ha reconocido desde hace mucho tiempo en la atención a la diabetes y sigue siendo un ingrediente crítico para tener éxito. Los profesionales (médicos y profesionales de práctica avanzada) enriquecen su atención con la ayuda de profesionales de enfermería, dietistas, especialistas en ejercicio, especialistas conductuales, farmacéuticos, podólogos, y otros especialistas médicos y quirúrgicos. Entre los factores que habitualmente se pasan por alto y que contribuyen a la atención ineficaz de la DM2 están las barreras creadas por los trastornos psiquiátricos, de la función neurocognitiva y de adaptación, que responden en gran medida a las terapias psicosociales.⁹² Los principios modernos del tratamiento de la diabetes destacan que los pacientes son el centro del equipo y que el plan de tratamiento no lo dicta el profesional, sino que en última instancia está determinado por los pacientes informados que pueden incluir las creencias sanitarias personales, así como las influencias culturales y otros factores, en el abordaje del autocuidado.^{83,85,93}

Otras personas, además de los profesionales médicos, pueden contribuir a la EAATD. Las sesiones en grupo proporcionan un apoyo

TABLA 35.7 Educación y apoyo para el autotratamiento de la diabetes (EAATD) para adultos con diabetes de tipo 2: algoritmo de la atención**CUATRO MOMENTOS CRÍTICOS PARA EVALUAR, PROPORCIONAR Y AJUSTAR LA EAATD**

En el diagnóstico	Evaluación anual	Cuando surgen factores de complicación	Cuando se producen transiciones en el cuidado
Cuando el médico de atención primaria o el especialista deben considerar la derivación			
Evaluación inicial en el momento del diagnóstico y para asegurar que se están abordando tanto la nutrición como la salud emocional	Es necesario revisar los conocimientos, las habilidades y las conductas DM2 de larga duración Cambio de régimen HbA _{1c} fuera del rango objetivo Hipoglucemia o hiperglucemia inexplicables Planificación de un embarazo o estar embarazada Para el apoyo en situaciones cambiantes de la vida Debido a preocupaciones nutricionales o por el peso	Régimen farmacológico complejo Cambios en el estado de salud, como nefropatía, accidente cerebrovascular, uso de glucocorticoides, etc. Limitaciones físicas, como deterioro visual, problemas de destreza Factores emocionales, como la ansiedad o la depresión Necesidades vitales básicas, como el acceso a los alimentos, la vivienda, la situación económica	Rehabilitación, vida asistida, vivir solo Nuevo equipo de atención médica Cambio de seguro Cambios relacionados con la edad que afectan a la cognición, el autocuidado, etc.

TNM, tratamiento nutricional médico

Modificado de Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2017;43:40–53.**TABLA 35.8 Componentes clave de los programas de EAATD eficaces**

- Basado en la evidencia
- Individualizado según las necesidades de la persona, incluidas la lengua y la cultura
- Tiene un currículo escrito estructurado y basado en la teoría con materiales de apoyo
- Administrado por personas capacitadas y competentes (educadores) que aseguran la calidad
- Administrado en grupo o de forma individual
- Se ajusta a las necesidades de la población local
- Apoya a la persona y a su familia en el desarrollo de actitudes, creencias, conocimientos y habilidades para el autotratamiento de la diabetes
- Incluye el contenido básico, es decir, la fisiopatología de la diabetes y las opciones de tratamiento; el uso de fármacos; el seguimiento, la prevención y la detección, y el tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas; el afrontamiento sano de las cuestiones y problemas psicológicos, y la resolución y el afrontamiento de situaciones especiales (p. ej., viajes, ayuno)
- Disponible para los pacientes en momentos críticos, es decir, en el momento del diagnóstico, anualmente, cuando surgen complicaciones y cuando se producen transiciones en la atención
- Incluye el seguimiento del progreso del paciente, como el estado sanitario y la calidad de vida
- Se hacen auditorías de la calidad con regularidad

EAATD, educación y apoyo para el autotratamiento de la diabetes.

Tomado de Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018.

tencia que mejoran la comunicación y apoyan a los pacientes en el autotratamiento.^{97–102} Por último, la función potencial de la comunidad en la que vive el paciente y trabaja en el proceso del autocuidado de la diabetes es enorme; la familia, los amigos, los empleadores y los que proporcionan seguros sanitarios pueden participar.¹⁰³ Se han demostrado los beneficios del apoyo de los pares.

Tratamiento nutricional médico

El tratamiento nutricional médico (TNM) es un componente esencial de la EAATD. Lo ideal sería que todos los pacientes tuvieran acceso a un dietista-nutricionista titulado que se lo facilite.^{83,104–106} Las directrices recientes recomiendan de 3 a 6 sesiones de TNM en los primeros 6 meses después del diagnóstico. Se ha demostrado que el tratamiento nutricional médico disminuye la HbA_{1c} del 0,3 al 2%. En una población típicamente obesa y de edad avanzada con DM2, los objetivos básicos del tratamiento nutricional son la disminución o el mantenimiento del peso, el control adecuado de la glucosa, una dieta con nutrientes suficientes e intentos nutricionales para reducir el riesgo cardiovascular controlando la presión arterial y las concentraciones de lípidos. Por supuesto, las estrategias nutricionales requieren la individualización basada en el perfil clínico del paciente, los factores personales y culturales, los conocimientos sobre la salud, la motivación y las limitaciones económicas. En la [tabla 35.9](#) se ofrece un resumen de los principios nutricionales generales para las personas con diabetes.⁸³

Más allá de los principios generales, hay características específicas de los patrones de alimentación que son importantes para el tratamiento médico de los pacientes concretos, y algunas de ellas están relacionadas directamente con el éxito del tratamiento con insulina. Es muy útil saber cuántas comidas hace el paciente al día y a qué horas. ¿Este patrón difiere de un día a otro? ¿Se salta comidas con frecuencia? Y, si es así, ¿por qué? ¿Cuál es, en opinión del paciente, el principal reto para una alimentación saludable? ¿Los miembros de la familia comen con el paciente y apoyan los objetivos nutricionales recomendados? ¿Qué bebe el paciente? ¿Cuántas bebidas alcohólicas toma el paciente al día? Esta información debe reevaluarse periódicamente, con sugerencias específicas para hacer cambios que se puedan lograr.

adicional, igual que los programas en los que participan grupos de pares y entrenadores sanitarios sin que participe directamente un profesional médico tradicional.^{94–96} En la última década también hemos visto una aplicación reciente de herramientas digitales sanitarias y de teleas-

TABLA 35.9 Recomendaciones nutricionales principales para la diabetes de tipo 2

Tema	Recomendaciones
Eficacia del tratamiento nutricional	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda un programa de TNM individualizado, preferiblemente proporcionado por un dietista titulado, para todas las personas con diabetes de tipo 1 o tipo 2 o con diabetes mellitus gestacional Se puede considerar un abordaje simple y eficaz de la glucemia y el tratamiento del peso destacando el control de las raciones y la elección de alimentos saludables para los que tienen diabetes de tipo 2 que no están tomando insulina, que tienen conocimientos limitados sobre la salud o la aritmética o que son de edad avanzada y propensos a la hipoglucemia
Equilibrio energético	<ul style="list-style-type: none"> La pérdida de peso (> 5%) que se consigue mediante la combinación de la disminución de la ingesta de calorías y la modificación del estilo de vida beneficia a los adultos con sobrepeso u obesos con diabetes de tipo 2 y también a los que tienen prediabetes. Se recomiendan programas de intervención para facilitar la pérdida de peso
Patrones de alimentación y distribución de macronutrientes	<ul style="list-style-type: none"> No existe una única distribución dietética ideal de las calorías entre los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas para las personas con diabetes; por lo tanto, la distribución de los macronutrientes debe individualizarse teniendo en cuenta el total de calorías y los objetivos metabólicos Hay una variedad de patrones de alimentación aceptables para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y la prediabetes
Hidratos de carbono	<ul style="list-style-type: none"> La ingesta de hidratos de carbono procedentes de verduras, frutas, legumbres, cereales integrales y productos lácteos, destacando los alimentos con mayor contenido en fibra y menor carga glucémica, es preferible a otras fuentes, especialmente las que contienen azúcares añadidos Para las personas con diabetes de tipo 1 y las que tienen diabetes de tipo 2 a las que se les ha prescrito un programa de tratamiento con insulina flexible, se recomienda la educación sobre cómo utilizar el recuento de hidratos de carbono y, en algunos casos, la estimación de los gramos de grasa y proteína para determinar la dosis de insulina a la hora de comer, a fin de mejorar el control glucémico Para las personas con una dosis de insulina diaria fija, se recomienda un patrón constante de ingestión de hidratos de carbono con respecto al tiempo y la cantidad para mejorar el control glucémico y reducir el riesgo de hipoglucemia Las personas con diabetes y las que tienen riesgo de padecerla deben evitar las bebidas azucaradas para controlar el peso y reducir el riesgo de ECV y esteatosis hepática, y deberían reducir al mínimo el consumo de alimentos con azúcares añadidos que puedan desplazar las opciones de alimentos más sanos y con mayor densidad de nutrientes
Proteína	<ul style="list-style-type: none"> En las personas con diabetes de tipo 2, la ingestión de proteínas parece aumentar la respuesta a la insulina sin que aumenten las concentraciones plasmáticas de glucosa. Por lo tanto, deben evitarse las fuentes de hidratos de carbono ricas en proteínas cuando se está intentando tratar o prevenir la hipoglucemia
Grasa dietética	<ul style="list-style-type: none"> Los datos sobre el contenido de grasa dietética total ideal en la dieta de las personas con diabetes no son concluyentes, por lo que puede considerarse un plan de alimentación que destaque los alimentos de una dieta tipo mediterránea rica en grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas para mejorar el metabolismo de la glucosa y reducir el riesgo de ECV, y puede ser una alternativa eficaz a una dieta baja en grasas totales, pero relativamente alta en hidratos de carbono Se recomienda el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos de cadena larga ω-3, como los pescados grasos (EPA y DHA) y los frutos secos y semillas (ALA) para prevenir o tratar las ECV; sin embargo, las pruebas no respaldan una función beneficiosa del uso habitual de suplementos dietéticos con ω-3
Micronutrientes y suplementos herbales	<ul style="list-style-type: none"> No hay pruebas claras de que los suplementos dietéticos con vitaminas, minerales, hierbas o especias puedan mejorar los resultados en personas con diabetes que no tienen deficiencias subyacentes y, en general, no se recomiendan. Puede haber problemas de seguridad debido al uso a largo plazo de suplementos antioxidantes, como las vitaminas E y C y el caroteno
Alcohol	<ul style="list-style-type: none"> Los adultos diabéticos que beben alcohol deben hacerlo con moderación (no más de una bebida al día para las mujeres adultas y no más de dos para los hombres adultos) El consumo de alcohol puede hacer que las personas con diabetes tengan un mayor riesgo de hipoglucemia, especialmente si toman insulina o secretagogos de insulina. Está justificada la educación y la concienciación sobre el reconocimiento y el tratamiento de la hipoglucemia retardada
Sodio	<ul style="list-style-type: none"> Como para la población general, las personas con diabetes deben limitar el consumo de sodio a < 2.300 mg/día, aunque puede estar indicada una mayor restricción tanto para los diabéticos como para los hipertensos
Edulcorantes no nutritivos	<ul style="list-style-type: none"> El uso de edulcorantes no nutritivos puede tener el potencial de reducir la ingesta global de calorías e hidratos de carbono si se sustituyen por edulcorantes (azúcar) calóricos y no se compensa mediante la ingestión de calorías adicionales procedentes de otras fuentes de alimentos. Suele ser seguro utilizar edulcorantes no nutritivos dentro de los niveles de ingestión diaria aceptables definidos

ALA, ácido α -lipoico; DHA, ácido docosahexaenoico; ECV, enfermedad cardiovascular; EPA, ácido eicosapentaenoico; TNM, tratamiento nutricional médico.

Modificado de American Diabetes Association. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes, 2018. *Diabetes Care*. 2018;41:S38-S50.

Los hábitos problemáticos pueden hacerse evidentes. La ingesta de bebidas calóricas (p. ej., zumos) o de alimentos con un índice glucémico muy alto (p. ej., cereales para el desayuno) podría percibirse como saludable, pero puede afectar mucho al control glucémico.^{107,108} Encontrar alimentos que el paciente pueda ver como saludables porque son «bajos en hidratos de carbono» sin tener en cuenta el alto contenido de grasas o, a la inversa, alimentos que se eligen por ser bajos en grasa, pero que

tienen un alto contenido en hidratos de carbono puede proporcionar oportunidades para mejorar. Tomar habitualmente aperitivos desde la cena hasta la hora de acostarse o comer en exceso constantemente los fines de semana puede crear dificultades. Las técnicas de control de las porciones, la variación en la preparación de los alimentos (p. ej., fritos frente a asados), el espaciado adecuado de las comidas y la alimentación consciente son conceptos importantes que deben reforzarse para

el paciente y la familia, incluido el posible beneficio para los miembros de la familia que tienen riesgo de desarrollar diabetes.¹⁰⁹ También se ha hecho evidente que los profesionales especialistas en diabetes deben considerar la inseguridad alimentaria, que cada vez se reconoce más y que está relacionada con el aumento de la HbA_{1c}.¹¹⁰ Por último, es importante hacer un seguimiento del éxito de los objetivos nutricionales determinados en las visitas previas, estableciendo nuevos objetivos y ofreciendo potencialmente nuevos recursos cuando sea apropiado.¹¹¹

Los programas del estilo de vida estructurados pueden producir una pérdida de peso a largo plazo del 5-7% del peso inicial y¹¹² reducir el riesgo de desarrollar diabetes.¹¹³ Estos sistemas destacan la educación, la ingesta reducida de calorías (especialmente grasa), las decisiones conscientes con respecto a la ingestión de hidratos de carbono, la actividad física regular y el apoyo continuo de profesionales o pares. Conseguir una pérdida de peso del 5% de forma más constante produce más beneficios metabólicos importantes que niveles más bajos de pérdida de peso.¹¹⁴ Parece que centrarse en la distribución de un macronutriente específico es menos importante que reducir la ingesta calórica general y facilitar el mantenimiento de la pérdida de peso.^{115,116}

A modo de ejemplo, en una población con DM2 con una duración de menos de 6 años se ha demostrado que la aplicación coherente de un programa de intervención específico, en un contexto de atención primaria, puede dar lugar a una disminución significativa del peso y de la HbA_{1c} en un período de 1 año.¹¹⁷ El mismo informe demostró que la mejora glucémica era proporcional a la disminución del peso. En los pacientes que perdieron menos del 5% del peso corporal, la disminución de la HbA_{1c} fue insignificante, similar a la del grupo de control. De los del grupo de intervención que perdieron del 5 al 10% del peso corporal, el 34% terminaron con una HbA_{1c} por debajo del 6,5%. Entre los que perdieron más del 15%, el 86% consiguieron ese nivel de control. La disminución de la HbA_{1c} suele acompañarse también de un menor uso de fármacos. Consulte el capítulo 40 para obtener más información sobre la pérdida de peso terapéutica.

Ha habido mucha controversia alrededor de la composición de macronutrientes de la dieta de las personas con DM2. En general, el nutriente crítico para la coherencia glucémica son los hidratos de carbono. Las concentraciones de glucosa después de las comidas están muy influenciadas por el contenido de hidratos de carbono de la dieta. Para los pacientes con DM2 que requieren insulina prandial, la técnica del recuento de hidratos de carbono se utiliza para facilitar una ingestión coherente de hidratos de carbono o para permitir el ajuste de las dosis de insulina en respuesta a los cambios de los hidratos de carbono consumidos.¹¹⁸ Sin embargo, las pruebas del beneficio del cálculo de la relación insulina:hidratos de carbono sobre otros métodos de ajuste de la dosis son menos convincentes en la DM2 que en la DM1.^{118,119} En los pacientes que no utilizan insulina, los hidratos de carbono siguen afectando a las fluctuaciones posprandiales de la glucosa y sigue siendo importante la constancia de la ingestión de hidratos de carbono. Sin embargo, pueden utilizarse otros métodos para evaluar y modular su ingestión. Entre ellos se incluyen el «método del plato», listas de intercambio de hidratos de carbono e incluso tácticas de control simple de las raciones.^{119,120} En la DM2, las células β suelen perder su respuesta inmediata a la glucosa, pero la segunda fase de secreción de insulina se mantiene en gran medida y es impulsada en parte por los aminoácidos y los ácidos grasos. Por lo tanto, es útil incluir algo de proteína y grasa en cada comida y en los refrigerios, y estos grupos de macronutrientes, junto con el contenido de fibra, pueden atenuar el efecto de los hidratos de carbono sobre el aumento posprandial. Aunque el contenido de hidratos de carbono de los planes nutricionales típicos para las personas que tienen DM2 generalmente ha disminuido en la última década, la proporción óptima de macronutrientes es incierta. La popularidad de las dietas bajas en hidratos de carbono, incluidas las dietas cetógenas, ha aumentado, y se asocian a una disminución de la glucosa posprandial y de la HbA_{1c}.¹²¹⁻¹²³ Aun así, el beneficio de la disminución de la HbA_{1c} puede provenir más de la pérdida de peso que suele asociarse, ya que las pruebas indican que el contenido de hidratos de carbono, independientemente de la pérdida de peso, no influye significativamente en la HbA_{1c}. En muchos casos,

la glucosa posprandial disminuye con un consumo bajo de hidratos de carbono, pero la glucosa en ayunas puede ser más alta. El cumplimiento a largo plazo de dietas muy bajas en hidratos de carbono es difícil. El índice glucémico se refiere a la respuesta de la glucosa a cantidades iguales de hidratos de carbono en varios alimentos. Es algo difícil utilizar este índice para planificar las comidas, y en los estudios en los que se ha evaluado el beneficio de la reducción del índice glucémico se han obtenido resultados contradictorios.^{107,108,124} Como una medida práctica, la identificación de alimentos con un alto índice glucémico en la dieta de un paciente podría ayudar a reducir los patrones de la glucemia posprandial. Las directrices sobre las prácticas nutricionales también reconocen el beneficio del AGC para confirmar la respuesta de la glucosa a la ingesta de alimentos y el éxito de las intervenciones nutricionales.^{83,85}

En los estudios epidemiológicos, la grasa dietética es el nutriente que se asocia más estrechamente al riesgo de desarrollar DM2. Aunque las grasas de la dieta claramente tienen un impacto en la ingesta calórica total (relacionada con su densidad calórica) y en los lípidos circulantes, tienen poco efecto sobre la glucemia. La ingesta de grasas contribuye a la obesidad y es el nutriente crítico para el manejo del riesgo cardiovascular. Se recomienda que las personas con diabetes (y todas las personas en general) consuman una dieta moderadamente restringida en calorías (si tienen sobrepeso) y que contenga menos del 10% de las calorías totales como grasas saturadas y menos del 10% como grasas poliinsaturadas.⁸⁵ Algunos recomiendan la sustitución de los hidratos de carbono por alimentos ricos en ácidos grasos monoinsaturados (es decir, semillas, frutos secos, aguacate, aceitunas, aceite de oliva y aceite de colza), pero la mayoría de los pacientes no encuentran una variedad adecuada en la categoría de ácidos grasos monoinsaturados y suelen comer en exceso estos alimentos ricos en calorías. Las dietas con más hidratos de carbono pueden aumentar la glucosa posprandial y los triglicéridos, pero son mucho menos densas en calorías que las dietas con más grasas y tienen un mayor efecto térmico, que tiende a promover la pérdida de peso.

Las proteínas de la dieta, de forma parecida, tienen poco impacto sobre las concentraciones de glucosa, aunque los aminoácidos fomentan la secreción de insulina. En el metabolismo de las proteínas se forman ácidos y residuos nitrogenados, que pueden causar desmineralización ósea e hiperfiltración glomerular. Generalmente, se recomienda como mínimo 0,8 g de proteína de alta calidad en la dieta por kilo de peso corporal. La restricción de la ingestión de proteínas a un 10-20% del total de calorías reduce al mínimo los posibles efectos adversos a largo plazo de una ingesta elevada de proteínas. Sin embargo, las directrices recientes no apoyan la idea de que sea necesario reducir las proteínas alimentarias en las personas con nefropatía crónica.¹⁰⁵ Asimismo, no hay pruebas de que haya diferencias entre los efectos de las proteínas de origen vegetal y las de origen animal sobre la función renal.

La base de las evidencias del beneficio de un mayor consumo de fibra no es muy convincente. Aun así, consumir al menos 15 g de fibra por 1.000 kcal puede tener algún beneficio en la HbA_{1c} y el perfil lipídico en comparación con las dietas con menor contenido en fibra. El alcohol con moderación (hasta una bebida al día en las mujeres adultas y dos bebidas al día en los hombres adultos) no se recomienda específicamente, pero se considera aceptable. Un riesgo adicional asociado a la ingestión excesiva de alcohol por las personas con DM2, especialmente en los que utilizan sulfonilureas o insulina, es la hipoglucemia retardada, que típicamente se produce durante la noche, cuando la capacidad para reconocerla puede verse afectada. La ingestión moderada de vino tinto puede dar lugar a una leve mejoría en algunos parámetros lipídicos, pero parece que tiene poco efecto sobre el control de la glucosa. Los edulcorantes no nutritivos, como el aspartamo, el ACK, la sacarina, la estevia o la sacaralosa, no parecen afectar a los parámetros lipídicos, la secreción de insulina o la presión arterial, independientemente de la pérdida de peso. Se consideran seguros para su uso en la DM2 si se consumen dentro de las cantidades de ingesta diaria recomendadas por la FDA. Se recomienda restringir el consumo de sodio a menos de 2.300 mg al día, y las dietas bajas en sodio pueden tener un beneficio adicional para algunas personas con hipertensión.⁸⁵

No se conocen bien las funciones de las vitaminas, los oligoelementos y los suplementos nutricionales en el tratamiento de la diabetes.

Algunos médicos están convencidos de la utilidad del magnesio, el cromo, el cinc, el ácido fólico, la piridoxina, la cianocobalamina, la vitamina A, la vitamina C, la vitamina E, el vanadio, el selenio, el ajo y otros micronutrientes. Los datos de los estudios clínicos sobre su seguridad y eficacia no son concluyentes en el mejor de los casos. Muchos pacientes están convencidos de que los suplementos nutricionales son saludables, y a menudo es contraproducente entablar un debate académico sobre la naturaleza de la base de pruebas para su decisión. Como mínimo, el debate debería incluir la eficacia documentada de las intervenciones del estilo de vida y farmacológicas más clásicas, y la idea de que estos esfuerzos no deben ignorarse.¹²⁵

Aunque se han propuesto varias estrategias dietéticas específicas, hay pocos datos disponibles de los resultados de estudios a largo plazo que apoyen su uso habitual. Por ejemplo, hay pocas pruebas del beneficio o el riesgo a largo plazo de las dietas cetógenas o bajas en hidratos de carbono. Sin embargo, si un paciente o un profesional quieren utilizar una dieta baja en calorías con menos hidratos de carbono y más proteínas y grasas, esta elección puede asociarse a mejoras a corto plazo de la glucemia, los marcadores del riesgo cardiovascular y el peso. Entre los planes nutricionales más validados para la DM2 figuran la dieta mediterránea, los Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) y las dietas a base de vegetales.^{115,126-128} Una dieta mediterránea que destaque el consumo de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas puede tener el mejor apoyo experimental para el control glucémico, la protección cardiovascular y quizás otros resultados.¹²⁷

Actividad física y ejercicio

Hay mucha bibliografía que apoya el ejercicio como una modalidad de tratamiento para la DM2. El ejercicio se asocia a un mejor control glucémico, sensibilidad a la insulina, actitud cardiovascular y calidad de vida.^{83,129,132} El ejercicio aeróbico y el entrenamiento de resistencia (fuerza) tienen un impacto positivo sobre el control de la glucosa.¹³⁰ Los programas de ejercicio estructurado autodirigidos se han asociado a disminuciones promedio de la HbA_{1c} del 0,4 al 0,9% y la disminución más alta se ha observado en los que combinan los ejercicios aeróbicos y de resistencia.^{131,133} El ejercicio supervisado también es eficaz, pero es demasiado caro para muchos y menos práctico. En muchos casos, los beneficios en la HbA_{1c} no se acompañan de una pérdida de peso. Con este beneficio independiente queda claro por qué los médicos pueden referirse al ejercicio como una modalidad terapéutica equivalente al tratamiento farmacológico. Las mejoras en el control glucémico suelen ser evidentes de forma inmediata, pero la mejora en la resistencia a la insulina puede no durar más de 48-72 h. Suele recomendarse que las personas intenten realizar 150 min de actividad física de intensidad moderada (50-70% de la frecuencia cardíaca máxima) o 75 min a la semana de ejercicio muy intenso (> 70% de la frecuencia cardíaca máxima) al menos 3 días a la semana sin pasar más de 2 días consecutivos sin hacer ejercicio. Tanto el ejercicio aeróbico como de resistencia son eficaces y recomendables.^{83,132,133}

El concepto clave es promover el aumento de la actividad utilizando un enfoque similar al que se ha analizado para la dieta. Los objetivos, los métodos, la intensidad y la frecuencia deben negociarse con los pacientes con gran sensibilidad para reconocer las barreras y ayudarles a encontrar soluciones. La función de los educadores, los especialistas en ejercicio, los fisioterapeutas y los apoyos sociales son críticos en este proceso. La función principal del médico es analizar las complicaciones (neuropatía, nefropatía, retinopatía, enfermedad vascular) y descubrir formas de que los pacientes puedan hacer ejercicio con seguridad.¹³² También es importante que el médico pregunte sobre los patrones de ejercicio y las posibles barreras, y que considere las implicaciones del ejercicio sobre la hipoglucemia en cada visita a la clínica.

Aunque no se ha recomendado que se evalúe formalmente a todos los pacientes por si tienen cardiopatía isquémica con una prueba de esfuerzo, es conveniente realizar una anamnesis cuidadosa de los signos potenciales y una evaluación de los riesgos clínicos para identificar a los pacientes en los que pueden estar justificadas las pruebas o las precauciones adicionales. Los pacientes con alto riesgo de enfermedad

arterial coronaria deben comenzar con cortos períodos de ejercicio de baja intensidad y aumentar esta intensidad y la duración lentamente según su tolerancia.¹³² El desarrollo de síntomas de isquemia coronaria, incluida la disnea desproporcionada con la actividad, exige una evaluación y un tratamiento adicionales. Es importante enseñar a los pacientes que no deben hacer esfuerzos excesivos y a reconocer las molestias por el esfuerzo en el pecho, la mandíbula o el brazo, así como las palpitaciones y la disnea, como síntomas de disfunción cardíaca.

Es mejor que los pacientes promedio con DM2 empiecen el programa de ejercicios con una actividad de bajo nivel, como caminar a un ritmo de 3 km/h. Al principio puede ser mejor empezar con sesiones de menor duración y aumentar la frecuencia y la duración. Es importante tener cuidado para evitar lesiones por sobrecarga que luego interrumpen la progresión del ejercicio. Hay muchos programas de ejercicio diferentes que son beneficiosos y deben individualizarse. Por ejemplo, el entrenamiento a intervalos parece que es eficaz, pero no es apropiado para todos.¹³⁴ El ejercicio acuático es beneficioso y puede ser especialmente útil para los que tienen dolores articulares.¹³⁵ Caminar después de la cena puede tener un beneficio importante en la hiperglucemia posprandial.¹³⁶ Es imprescindible tener en cuenta las complicaciones de la diabetes. Por ejemplo, si hay retinopatía diabética proliferativa, debe evitarse el ejercicio aeróbico y de resistencia intenso. En el caso de una neuropatía periférica importante, hay que prestar atención cuidadosa al calzado y limitar el ejercicio con pesas. La inspección diaria de los pies para detectar úlceras es fundamental. La neuropatía autónoma requiere precauciones cardíacas especiales. El ejercicio no parece acelerar la nefropatía, pero aumenta la albuminuria de forma aguda y puede causar proporciones albúmina:creatinina falsas positivas temporalmente.¹³⁷

Además de los ejercicios programados, se debe animar a todas las personas a reducir el tiempo de sedentarismo, especialmente interrumpiendo el tiempo prolongado que pasan sentados.^{137,138} Se recomienda hacer un descanso de la actividad al menos cada 30 min para realizar breves paseos, ejercicios de resistencia o, al menos, estar de pie. Esto también puede ayudar a prevenir la diabetes. El entrenamiento del equilibrio y el ejercicio que mejora la flexibilidad pueden ser útiles a medida que los pacientes envejecen, con el objetivo de disminuir las caídas y aumentar la movilidad.¹³⁹

Abordaje de las necesidades psicosociales

Muchos factores psicosociales influyen en la capacidad de un paciente con DM2 para realizar un autotratamiento eficaz.⁹² Existe una compleja interacción de factores, como la estabilidad económica, la inseguridad alimentaria, el apoyo o el conflicto familiar, las capacidades intelectuales y las habilidades de aprendizaje, y la necesidad incesante de considerar las consecuencias del momento y el contenido de la ingesta de alimentos, el estrés emocional, la actividad física y el cumplimiento con los fármacos cada día. No sorprende que los pacientes muchas veces experimenten angustia debido a la diabetes y la depresión, dos diagnósticos independientes, pero relacionados.¹⁴⁰ Se ha observado que la incidencia de angustia por diabetes durante un período de 18 meses varía del 38 al 48%.¹⁴¹ Se han desarrollado herramientas de cribado de la angustia por diabetes y se han utilizado en estudios reveladores en los que el nivel de angustia afectó al control glucémico, el cumplimiento de los regímenes farmacológicos, la práctica del ejercicio, la autoeficacia y la dieta. También hay herramientas de cribado de la depresión para su uso en la práctica clínica. Cuando se diagnostica una depresión clínica, el paciente debe derivarse a un profesional de salud mental, preferiblemente a uno con conocimientos sobre la diabetes y su tratamiento.⁹² Se ha recomendado que los pacientes con diabetes se sometan a pruebas de cribado al menos una vez al año, ya que alrededor del 25% de los pacientes cribados tienen depresión, y el tratamiento adecuado puede facilitar, en gran medida, el autotratamiento de la diabetes y la calidad de vida. Otra enfermedad concomitante psicológica que debe considerarse en la DM2 es la ansiedad crónica, que suele aparecer como miedo a la hiperglucemia, la hipoglucemia, las complicaciones crónicas o las inyecciones. En ocasiones, el tratamiento puede estar influenciado por el trastorno obsesivo-compulsi-

TABLA 35.10 Clases de antihiperoglucemiantes para la diabetes de tipo 2

Clases de fármacos	Vía de administración	Mecanismo del efecto sobre la glucosa	Control de la glucosa basal	Control de la glucosa prandial	Control del peso	Control de la PA	Reducción del riesgo CV a corto plazo
Biguanidas	Oral	Disminución de la producción de glucosa hepática	+++	+	++	+	+
Secretagogos	Oral	Aumento de la secreción de insulina	+++	++	Aumento de peso	↔	↔
Tiazolidinedionas	Oral	Disminución de la resistencia a la insulina	+++	++	Aumento de peso	+	¿?
Inhibidores de la DPP4	Oral	Aumento de la insulina, disminución del glucagón	++	+	↔	↔	↔
Inhibidores de la α -glucosidasa	Oral	Retraso de la absorción de hidratos de carbono	+	+++	++	↔	+
Inhibidores del SGLT	Oral	Aumento del aclaramiento renal de glucosa, sodio	++	+	+++	++	+++
Secuestradores de ácidos biliares	Oral	¿Retraso de la absorción de hidratos de carbono?	+	+	↔	↔	¿?
Agonistas de la dopamina	Oral	Disminución de la resistencia a la insulina	+	+	+	+	¿?
Insulina	Inyección	Aumento de la disponibilidad de insulina	+++	+++	Aumento de peso	↔	↔
Agonistas del receptor del GLP1	Inyección	Aumento de la insulina, disminución del glucagón, ralentización del vaciado gástrico	+++	+++	+++	++	++
Agonistas del receptor de amilina	Inyección	Disminución del glucagón, ralentización del vaciado gástrico	+	+++	+++	↔	¿?

CV, cardiovascular; DPP4, dipeptidilpeptidasa 4; GLP1, péptido similar al glucagón 1; SGLT, cotransportador de sodio-glucosa.

vo, que da lugar a una nutrición inadecuada o al sobretratamiento de la hipoglucemia. Algunos pacientes que reciben insulina intensiva pueden experimentar trastorno de estrés posttraumático o trastorno de pánico relacionado con un episodio grave de hipoglucemia.

Los aspectos psicosociales de la atención de la diabetes son importantes para todo el equipo de tratamiento, lo que destaca la importancia de la atención centrada en el paciente y de un abordaje de colaboración.⁹² Por lo tanto, además de una anamnesis psiquiátrica, la visita a la consulta debe incluir preguntas básicas sobre el grado de estrés, las estructuras de apoyo familiar, el estado de ánimo y la energía en general, y las barreras percibidas para el éxito del autotratamiento. Si se reconoce que la angustia por la diabetes es tan frecuente, en la consulta se puede facilitar la disminución del estrés a través de un debate individualizado y proporcionando listas de recursos o directamente grupos de apoyo clínicos, grupos de ejercicio con elementos de apoyo y formación en atención plena. Cuando el cribado indica una barrera psicológica que supera la capacidad de la clínica, debe proponerse al paciente la derivación a un especialista en salud mental de forma profesional y sensible.

Farmacoterapia hipoglucemiante

La introducción de nuevas clases de fármacos que abordan independientemente diferentes mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de la diabetes ha dado lugar a una revolución en el tratamiento de la DM2 desde 1995 en EE. UU. Los antihiperoglucemiantes se han dividido habitualmente en los que mejoran la sensibilidad de los tejidos a la insulina, los que aumentan la disponibilidad de insulina y los que tienen otros mecanismos de acción. Esta clasificación se ha vuelto menos útil a medida que se han ido introduciendo otras clases de fármacos, algunas con múltiples efectos farmacológicos y clínicos. Aquí

presentamos cada clase para el tratamiento oral de forma independiente y después se describen los fármacos disponibles actualmente que requieren ser inyectados u otras vías de administración. En la [tabla 35.10](#) se resumen algunas propiedades importantes de varias clases de fármacos disponibles para el tratamiento de la DM2. Esta área ha sido objeto de extensas revisiones.^{33,45-51,78,118,125,142-148} En el siguiente análisis se resumen los principios expuestos en estas revisiones y se proporciona un número limitado de otras referencias. Además, cuando existen dudas sobre los detalles de la manipulación, la dosificación y la administración de cualquiera de estos fármacos disponibles, es aconsejable consultar la información del producto aprobada por las autoridades reguladoras.

Fármacos orales

En la [tabla 35.11](#) se resumen algunas características clínicamente relevantes de los antihiperoglucemiantes orales disponibles.

Biguanidas

La metformina es la única biguanida disponible en EE. UU. La fenformina se retiró del mercado en los años setenta debido a la mortalidad asociada a la acidosis láctica. Sin embargo, la fenformina y la buformina siguen estando disponibles en algunos países. Todavía no se conoce bien el mecanismo de acción preciso de la metformina.^{149,150} En algunos estudios se ha señalado que activa la proteína cinasa activada por el monofosfato de adenosina (AMPK), una señal intracelular del agotamiento de las reservas de energía celular que se ha relacionado con la estimulación de la captación de glucosa en el músculo esquelético y la inhibición de la gluconeogénesis hepática, mientras que en estudios más recientes se relaciona con la inhibición de la glicerofosfato deshidrogenasa mitocondrial. Otras pruebas nuevas indican que gran parte

TABLA 35.11 Características clínicas de los antihiper glucemiantes orales de uso habitual

Clases y fármacos específicos	Posología utilizada habitualmente	Contraindicaciones	Efectos secundarios	Disminución del porcentaje de HbA _{1c} como tratamiento primario o secundario
Biguanida				
Metformina	500-1.000 mg 2 veces/día	DM1, CAD FGe < 30	Náuseas, diarrea, dolor abdominal	1 a 2
Metformina LP	500-1.000 mg 2 veces/día	Enfermedad cardíaca o hepática grave	Deficiencia de vitamina B ₁₂	
Secretagogos				
Glipicida	5-20 mg 2 veces/día	DM1, CAD	Hipoglucemia	1 a 2
Glipicida-LP	2,5-10 mg 1 vez/día		Aumento de peso	
Gliclacida	80-160 2 veces/día			
Gliclacida-LM	30-120 1 vez/día			
Glimepirida	0,5-4 mg 1 vez/día			
Gliburida	2,5-10 mg 2 veces/día			
Repaglinida	0,5-2 mg 3 veces/día			
Nateglinida	60-120 mg 3 veces/día			
Tiazolidinedionas				
Pioglitazona	15-30 mg 1 vez/día	DM1, CAD	Aumento de peso	0,75 a 1,5
Rosiglitazona	4-8 mg 1 vez/día	Insuficiencia cardíaca sintomática	Edema Fracturas	
Inhibidores de la DPP4^a				
Sitagliptina	25-100 mg 1 vez/día	DM1, CAD	Hipersensibilidad	0,5 a 1
Vildagliptina	50 mg 1 vez/día o 2 veces/día			
Saxagliptina	2,5-5 mg 1 vez/día			
Linagliptina	5 mg 1 vez/día			
Alogliptina	6,25-25 mg 1 vez/día			
Inhibidores de la α-glucosidasa^b				
Acarbosa	25-50 mg 3 veces/día	DM1, CAD	Flatulencia, diarrea, molestias abdominales	0,5 a 1
Miglitol	25-50 mg 3 veces/día			
Inhibidores del SGLT				
Canagliflocina	100-300 mg 1 vez/día	DM1, CAD FGe < 30	Frecuencia urinaria	0,5 a 1
Dapagliflocina	5-10 mg 1 vez/día		Infecciones urogenitales	
Empagliflocina	10-25 mg 1 vez/día		Náuseas, diarrea	
Ertugliflocina	5-15 mg 1 vez/día		Hipotensión	
Secuestrador de ácidos biliares				
Colesevelam	Seis comprimidos de 625 mg 1 vez/día	DM1, CAD Pancreatitis, enfermedad intestinal, hipertrigliceridemia	Estreñimiento	0,5 a 1
Agonista de la dopamina				
Bromocriptina	1,6-4,8 mg 1 vez/día	DM1, CAD	Somnolencia, mareos, hipotensión	0,5 a 1

^aLos inhibidores de DPP4 enumerados aquí están aprobados en EE. UU. y/o la Unión Europea. En algunos países hay disponibles otros inhibidores de la DPP4, como anagliptina, evogliptina, gemigliptina, gosogliptina, omarigliptina, teneligliptina, trelagliptina y vildagliptina.

^bLa acarbosa y el miglitol están disponibles en EE. UU. y en la Unión Europea. La voglibosa (Basen et al.) está disponible en otros países.

CAD, cetoacidosis diabética; FGe, filtración glomerular estimada; LP, liberación prolongada; LM, liberación modificada.

del efecto de la metformina está mediado por el contacto directo con la mucosa intestinal, que provoca señales neurales u hormonales hasta el cerebro u otros tejidos.¹⁵¹ Hay algunas pruebas de que puede influir en la microbiota, lo que aumenta la liberación del péptido similar al glucagón 1 (GLP1). Se ha señalado que el principal efecto clínico de la metformina es la disminución de la gluconeogenia hepática y la producción de glucosa, pero esto no explica todos sus efectos.¹⁵⁰ Mejora la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos de forma menos constante. Debido a su duración de acción limitada, suele tomarse por

lo menos dos veces al día, aunque hay disponible una formulación de liberación sostenida.

Puesto que las biguanidas no aumentan las concentraciones de insulina, no se asocian a un riesgo importante de hipoglucemia. Los acontecimientos adversos más frecuentes son gastrointestinales: náuseas, dolor o plenitud abdominal y diarrea. Hasta un tercio de los pacientes tienen alguna molestia gastrointestinal, especialmente al principio del tratamiento. Esto puede minimizarse empezando con una dosis baja una vez al día con las comidas que se titula hacia arriba durante varias semanas

hasta alcanzar la dosis totalmente eficaz. La metformina de liberación prolongada se asocia a síntomas gastrointestinales superiores menos frecuentes y graves, pero puede aumentar la frecuencia de la diarrea, que, en general, es menos común. La mayoría de los pacientes toleran bien la metformina a largo plazo. Quizás, en relación con los efectos gastrointestinales clínicos o subclínicos, la metformina se asocia a menos ganancia de peso que otros antihiperglucemiantes y puede asociarse a una pérdida de peso modesta.

Se ha dicho que la metformina produce acidosis láctica, que es bastante infrecuente y se produce casi exclusivamente en pacientes con un alto riesgo de desarrollar este trastorno independientemente del tratamiento con metformina.¹⁵² La metformina no se metaboliza y se elimina solo a través del riñón. Antes de abril de 2016, en el prospecto se indicaba que estaba contraindicada en pacientes con insuficiencia renal para intentar evitar la acidosis láctica. En el prospecto revisado se recomienda medir la filtración glomerular estimada (FGe) antes de iniciar el tratamiento con metformina y al menos una vez al año después. No se recomienda iniciar el tratamiento si la FGe es inferior a 45 ml/min/1,73 m² y está contraindicada si la FGe es inferior a 30 ml/min/1,73 m². Una vez que se ha establecido el tratamiento, hay que considerar una disminución de la dosis si la FGe es inferior a 45 ml/min, y debe suspenderse de forma definitiva si la FGe es inferior a 30 ml/min.¹⁵³ La metformina sigue estando contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática y en los casos de abuso del alcohol. Puesto que algunos pacientes que toman metformina desarrollan una deficiencia importante de vitamina B₁₂ que puede agravar la neuropatía periférica, a veces es prudente administrar suplementos de esta vitamina (p. ej., 1.000 µg al día) o la vigilancia intermitente.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶

Tanto la eficacia para reducir la glucosa como la frecuencia de los efectos secundarios gastrointestinales de la metformina aumentan en el rango de dosis de 500-2.000 mg al día. La dosis máxima diaria de 2.550 mg no suele proporcionar beneficios adicionales más allá de los que se observan en dosis de 2.000 mg al día.¹⁵⁷ Para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales, generalmente debe comenzarse con dosis de 500 mg una o dos veces al día. Se han elaborado nuevas formulaciones de metformina combinada con otras clases de antihiperglucemiantes orales para aumentar al máximo la eficacia de la disminución de la glucosa con una prescripción única mediante la sinergia entre dos clases de fármacos con acciones diferentes.

Podría decirse que la metformina tiene el mejor perfil entre los antihiperglucemiantes orales en los estudios de los resultados médicos. Como se ha mencionado antes (v. tabla 35.4), en los participantes con sobrepeso que se asignaron al azar en el UKPDS para recibir metformina se produjo una disminución de las tasas de infarto de miocardio y de mortalidad por todas las causas que persistió mucho después de terminar el tratamiento aleatorizado.⁴¹ Aunque el número de participantes que utilizaron metformina en el UKPDS fue relativamente pequeño, otros estudios han apoyado sus efectos protectores.¹⁵⁸ Un efecto beneficioso de la metformina sobre las complicaciones cardiovasculares a través de mecanismos independientes del control glucémico es posible y es coherente con las disminuciones modestas asociadas a la metformina de las LDL, los triglicéridos, la presión arterial y los factores procoagulantes.

Sobre la base de su buena tolerabilidad, seguridad y eficacia, junto con las pruebas de los beneficios médicos en estudios controlados, generalmente se recomienda iniciar el tratamiento con metformina en todos los pacientes con DM2 en o cerca del momento del diagnóstico de la diabetes, siempre que no haya contraindicaciones.^{33,38,159}

Secretagogos de insulina

Junto con las biguanidas, esta clase de fármacos orales tienen una larga historia de uso clínico, y los mecanismos se han estudiado cuidadosamente. En la tabla 35.11 se resumen algunas características de los secretagogos de insulina más utilizados. Todos los secretagogos disponibles se unen al receptor de sulfonilurea 1 (SUR1), una subunidad del canal de potasio de K_{ATP} sobre la membrana plasmática de las células β pancreáticas. La subunidad SUR1 regula la actividad del canal y también se une al trifosfato de adenosina (ATP) y al difosfato de adenosina (ADP), actuando de forma eficaz como un sensor de la glucosa y desencadenante de la

secreción de insulina. La unión da lugar al cierre del canal y al aumento del ATP intracelular y la disminución del ADP resultante del metabolismo del combustible. La despolarización de la membrana que se produce provoca la apertura de los canales del calcio tipo L dependientes del voltaje. La afluencia de calcio consecuente produce un aumento del calcio intracelular, que da lugar a la secreción de insulina. Se observa un efecto directo sobre la secreción de insulina, independiente de las concentraciones de glucosa del entorno, con la primera dosis de cualquier secretagogo. Sin embargo, este efecto directo disminuye durante la ocupación continua del SUR1, mientras que continúa la potenciación del efecto de las concentraciones actuales de glucosa.

Las diferencias en las propiedades farmacocinéticas y de unión de los distintos fármacos contribuyen a sus diferentes efectos clínicos, así como a las diferencias en sus formulaciones y mecanismos de aclaramiento de la circulación. Estas propiedades se manifiestan clínicamente como diferencias en cuanto a la duración de la acción y la probabilidad de causar hipoglucemia. Los mejores usos y también los riesgos relativos frente a los beneficios de los distintos secretagogos difieren considerablemente.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas están disponibles desde los años cincuenta. Son fiables y eficaces para reducir las concentraciones de glucosa al principio de la evolución natural de la DM2 cuando se conserva una función considerable de las células β.^{160,161} Generalmente, la glimepirida, la glipicida y la gliclacida de liberación prolongada son las que más se utilizan. Estas sulfonilureas, que actualmente son las de elección, tienen varias características farmacológicas. Todas tienen una duración de acción larga después de una única dosis, lo que permite la administración una vez al día para la mayoría de los pacientes. Debido a estos perfiles más largos, la ocupación continua del SUR1 limita la liberación de insulina independientemente de la glucosa que acompaña a las dosis posteriores, a la vez que sigue potenciando la secreción de insulina basal dependiente de la glucosa. El efecto clínico de estos fármacos es la disminución de las concentraciones de glucosa en ayunas con poco efecto sobre las concentraciones de glucosa posprandiales y un riesgo relativamente bajo de hipoglucemia en comparación con otros secretagogos. Puesto que ninguno de estos fármacos depende, en gran medida, de la excreción renal, la disminución de la función renal tiene menos efecto directo sobre el riesgo de hipoglucemia durante su uso. Por el contrario, la clorpropamida es una sulfonilurea de acción prolongada que solo se elimina por el riñón. Por lo tanto, puede causar hipoglucemia grave cuando la función renal está alterada y, en gran medida por esta razón, ahora no suele utilizarse.

Las sulfonilureas de acción más corta incluyen formulaciones estándar de glipicida y gliburida. Tomadas dos veces al día, pueden ser tan eficaces como los fármacos de acción prolongada para el control global de la glucosa. Sin embargo, tienen un mayor efecto sobre la hiperglucemia posprandial y pueden producir hipoglucemia diurna cuando se reduce la ingesta de alimentos. La gliburida tiene un metabolito activo que solo se elimina por el riñón, y por esta y otras razones se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemia que otras sulfonilureas utilizadas actualmente.¹⁶²

Desde hace mucho tiempo, existen dudas sobre si las sulfonilureas pueden causar un aumento de los acontecimientos cardiovasculares arritmicos en pacientes con diabetes debido a un efecto sobre las subunidades SUR2 del complejo K_{ATP} en las células vasculares y cardíacas. La unión al SUR2 puede mitigar el precondicionamiento isquémico, un mecanismo cardioprotector normal. Las conclusiones de los estudios epidemiológicos en los que se ha evaluado si este efecto confiere un aumento del riesgo cardiovascular en la práctica clínica difieren, pero, en los más recientes, que incluyen las sulfonilureas más nuevas y tienen en cuenta factores de confusión, no se pudo confirmar, en general, que los riesgos de las sulfonilureas superen los posibles beneficios.¹⁶² En el estudio ADVANCE, en el que se utilizó la gliclacida de liberación extendida como su estrategia dominante de disminución de la glucosa, no se observó ninguna prueba de toxicidad cardiovascular.⁴⁴ De forma similar, en el UKPDS también se demostró la seguridad a largo plazo en relación con la intervención del estilo de vida para la gliburida, la

glipídica y la clorpropamida, que se utilizaron en el grupo de tratamiento principal (sulfonilurea o insulina).²⁸ Sin embargo, las sulfonilureas individuales difieren en los estudios farmacológicos del precondicionamiento isquémico, y este efecto adverso se ha confirmado para la tolbutamida y la gliburida, y es menos evidente para la glimepirida, la glipídica y la gliclicida. La preocupación por el riesgo cardiovascular es especialmente importante en el caso de la gliburida, una sulfonilurea más antigua que se sigue recetando a pesar de sus efectos sobre el precondicionamiento isquémico y la tendencia a causar hipoglucemia.

La dosis máxima aprobada de las sulfonilureas es de dos a cuatro veces superior que la dosis eficaz máxima. Iniciar el tratamiento con no más de la cuarta parte de la dosis máxima aprobada proporciona una disminución importante de la glucosa a la vez que limita los costes y los acontecimientos adversos. Las dosis pequeñas de las sulfonilureas de acción más larga más modernas (p. ej., 0,5-1 mg de glimepirida o 2,5 mg de glipídica de liberación extendida) suelen ser eficaces, en particular en pacientes que reciben metformina concomitante, y casi siempre se toleran bien. Los principales inconvenientes de las sulfonilureas son su tendencia a causar hipoglucemia y el aumento de peso, por lo general modesto. Estos efectos no deseables pueden contribuir a su pérdida de eficacia más rápida que la de otros fármacos, otra observación que se ha documentado mejor con la gliburida.¹⁶³

Glinidas

La repaglinida es un miembro de la familia de las meglitinidas de los secretagogos de insulina, distinta de las sulfonilureas. Tiene una semivida corta y un sitio de unión al SUR1 distinto. Como resultado de su rápida absorción, produce un estímulo más rápido y breve para la secreción de insulina que las sulfonilureas de acción más corta. Se suele tomar con cada comida y proporciona un control posprandial mejor y generalmente menos hipoglucemia y aumento de peso que la gliburida. La repaglinida tiene un tiempo de residencia largo en el SUR y, por lo tanto, algún efecto sobre la glucosa en ayunas, incluso aunque su semivida farmacológica es bastante corta. Está disponible en comprimidos de 0,5, 1 y 2 mg. La dosis máxima es de 4 mg en cada comida. Como las sulfonilureas, solo tiene una modesta ventaja en la disminución de la glucosa en comparación con las dosis moderadas de repaglinida.

La nateglinida es un derivado de la fenilalanina y es estructuralmente diferente tanto de las sulfonilureas como de las meglitinidas. Tiene un inicio más rápido y una duración de acción más corta que la repaglinida. Su interacción con el SUR1 es fugaz. Como resultado, su efecto en la disminución de la glucosa posprandial es bastante específico, y tiene poco efecto sobre la glucosa en ayunas. Esto proporciona tanto ventajas (menos hipoglucemia nocturna) como inconvenientes (menor eficacia general en la disminución de la glucosa). El uso de la nateglinida es más apropiado cuando las concentraciones de glucosa están aumentadas de forma modesta al principio de la diabetes o en combinación con fármacos que controlan las concentraciones de glucosa durante la noche. Está disponible en comprimidos de 120 mg y se toma con cada comida. Existe un comprimido de 60 mg, pero generalmente solo se utiliza en pacientes con hiperglucemia mínima.

La razón para utilizar repaglinida o nateglinida para estimular la secreción de insulina a la hora de las comidas a fin de mejorar el control posprandial sin aumentar el riesgo de hipoglucemia nocturna es muy interesante. Además, estos nuevos fármacos muestran poca unión a los receptores SUR2 cardíacos y del músculo liso vascular. Sin embargo, se han utilizado poco, probablemente debido a la necesidad de múltiples dosis diarias, un mayor coste que el de las sulfonilureas y la ausencia de estudios comparativos directos que demuestren la superioridad sobre las sulfonilureas más nuevas.

Tiazolidinedionas

La clase de las tiazolidinedionas (TZD o glitazonas) ha suscitado gran interés y controversias desde que se aprobó el primer fármaco, la troglitazona, en 1997. La troglitazona se asoció a hepatotoxicidad mortal poco frecuente y se retiró del mercado estadounidense en 2000. Las TZD actualmente disponibles (pioglitazona y rosiglitazona) se consideran más seguras. Estos fármacos se unen a una familia de factores de transcripción nucleares denominados *receptores activados por el*

proliferador del peroxisoma (PPAR) y modulan su actividad, iniciando así muchos efectos descendentes. Se han asociado a una mejora lenta del control glucémico a lo largo de semanas a meses en paralelo con una mejora de la sensibilidad a la insulina y una disminución de las concentraciones de ácidos grasos libres.

La pioglitazona y la rosiglitazona son igual de eficaces para mejorar el control glucémico y proporcionan mejoras equivalentes de los marcadores de la resistencia a la insulina y la inflamación. No hay pruebas importantes que vinculen las TZD más nuevas con hepatotoxicidad, y se ha establecido un registro de seguridad en pacientes adecuados. No obstante, en el prospecto se pide que se realicen pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento con TZD, y estos fármacos están contraindicados en pacientes con enfermedad hepatocelular activa o concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT) inexplicables superiores a 2,5 veces el límite superior normal. No obstante, los últimos estudios muestran un efecto favorable de la pioglitazona sobre la esteatohepatitis no alcohólica, un trastorno frecuente y difícil de tratar.

La pioglitazona y la rosiglitazona son diferentes respecto a los efectos sobre los lípidos. En un estudio realizado entre pacientes dislipidémicos, la pioglitazona redujo los triglicéridos aproximadamente un 20%, mientras que la rosiglitazona los aumentó un promedio del 5%. La pioglitazona se asocia a una mejora modestamente superior del número y el tamaño de las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y una mejora del tamaño y el número de las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL). La rosiglitazona se asoció a un aumento del número de las partículas de LDL y a una mejora del tamaño de estas partículas.¹⁶⁴

Las primeras pruebas epidemiológicas indican que la capacidad de las TZD para mejorar la sensibilidad a la insulina podría dar lugar a efectos cardiovasculares protectores. Esta hipótesis fue apoyada por una serie de asociaciones fisiológicas con el uso de las TZD: disminución del grosor de la íntima/media de la carótida, mejora de la función endotelial vascular, mejora de la dislipidemia, disminución de la presión arterial, y mejora de los parámetros fibrinolíticos y de la coagulación. La hipótesis se comprobó en el estudio PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 5.238 pacientes con DM2 y enfermedad macrovascular documentada. Los sujetos se asignaron al azar para recibir un placebo o 45 mg al día de pioglitazona y fueron tratados de otras formas según las directrices para la hiperglucemia y los factores de riesgo cardiovascular principales. El criterio de valoración primario fue el tiempo transcurrido desde la asignación al azar hasta un amplio conjunto de resultados macrovasculares. Aunque este criterio de valoración no mostró ninguna mejora significativa con la pioglitazona, hubo una disminución marginalmente significativa del 16% de un criterio de valoración secundario compuesto cardiovascular más restrictivo. Después de un amplio debate sobre este controvertido estudio, parece que el tratamiento con pioglitazona puede asociarse a alguna reducción del riesgo cardiovascular relacionada con la mejora del control de la glucosa, los lípidos y la presión arterial, pero estos beneficios se ven atenuados por una mayor incidencia de aumento de peso e insuficiencia cardíaca.¹⁶⁵ Cabe destacar que, en un estudio reciente controlado por placebo en pacientes no diabéticos con un accidente cerebrovascular isquémico reciente o una crisis isquémica transitoria, la pioglitazona redujo la aparición posterior de un accidente cardiovascular o de infarto de miocardio.¹⁶⁶

El estudio Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 Diabetes (RECORD) fue un estudio abierto en el que se comparó el efecto de añadir rosiglitazona frente a metformina o sulfonilureas en pacientes que tenían DM2 mal controlada con sulfonilureas o metformina. No hubo diferencias en cuanto a hospitalizaciones o mortalidad cardiovasculares.¹⁶⁷ Posteriormente, se produjo controversia basada en análisis epidemiológicos sobre si la rosiglitazona se asociaba a un mayor riesgo de infarto de miocardio.¹⁶⁸ Esta disputa sigue sin resolverse, pero provocó una disminución del uso de rosiglitazona.

Otro atributo potencialmente importante de las TZD es una mejora de la dinámica de la secreción de la insulina. En varios estudios se ha

demostrado que las TZD pueden retrasar el progreso de la disglucemia a la diabetes.^{53,142} Además, en el A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT), se determinó que, en los pacientes con diabetes temprana, la insuficiencia glucémica secundaria se ralentizaba cuando se trataban con rosiglitazona en comparación con metformina y gliburida. Estos resultados se correlacionaban con una mejora de la secreción de insulina, aunque sigue sin estar claro si la mejora se debía principalmente a los efectos directos sobre las células β o a la disminución persistente de la resistencia a la insulina.¹⁶³

A pesar de estos efectos deseables, existen dudas sobre varios efectos adversos de las TZD. Estos comprenden la ganancia de peso, la retención de líquidos, el aumento de riesgo de fracturas óseas y la anemia. Se ha observado que la ganancia de peso es el resultado tanto de la acumulación de líquido extracelular como de un aumento de la grasa subcutánea, pero no visceral.¹⁶⁵ De hecho, se produce una disminución deseable de la grasa visceral, hepática e intramiocelular. Es posible que el aumento de peso debido a las TZD no tenga las consecuencias metabólicas negativas que generalmente se atribuyen al sobrepeso y la obesidad, pero, no obstante, la mayoría de los pacientes y los profesionales lo consideran negativo. Todos los pacientes a los que se prescriben TZD deben ser asesorados para mejorar su estilo de vida y limitar el aumento de peso.

Con las precauciones adecuadas, relativamente pocos pacientes tendrán que dejar de utilizar una TZD debido a la retención de líquidos. Los pacientes con mayor probabilidad de experimentar edema son los que usan insulina y los que tienen edema preexistente.^{169,170} Es prudente enseñar a los pacientes con edema preexistente a evaluar el edema con fovea pretibial en casa e indicarles que tengan el hábito de revisarse todas las noches. Si se observa un aumento de peso acompañado de edema, debe enseñarse a los pacientes a restringir la ingestión de sodio, empezar a tomar un diurético o aumentar la dosis del diurético según sea necesario.

Por lo general, es prudente empezar el tratamiento con la dosis más baja disponible, que en el caso de la pioglitazona es de 15 mg al día. Si después de 3 meses la respuesta glucémica es inadecuada y no se ha desarrollado un edema significativo, puede considerarse un aumento hasta 30 mg. La dosis más alta probada, 45 mg, se tolera peor. Muchos pacientes con edema leve responden a un diurético tiazida o a la espironolactona, y puede considerarse un tratamiento combinado con un diurético del asa en dosis moderada.¹⁷¹ Puede producirse una retención de líquidos hasta el punto de una insuficiencia cardíaca clínicamente evidente, en cuyo caso debe suspenderse la TZD. En los estudios PROactive y RECORD, un exceso de aproximadamente el 2% de los pacientes tratados con altas dosis de TZD necesitó hospitalización debido a insuficiencia cardíaca. Ha habido informes contradictorios sobre el empeoramiento del edema macular con las tiazolidinedionas.^{172,173}

Una cuestión más reciente sobre la seguridad de las TZD es la salud ósea. Se ha observado un exceso de fracturas durante el uso de las TZD tanto en estudios farmacoepidemiológicos como en estudios aleatorizados, principalmente en mujeres de edad avanzada.^{174,175} Aunque en estos estudios los sitios distales estaban más afectados, también puede producirse pérdida de la densidad ósea en la columna lumbar. Los estudios preclínicos indican que la activación del PPAR γ inhibe la formación ósea al desviar las células madre del linaje osteogénico al adipocítico. Para reducir este riesgo al mínimo, debe considerarse una evaluación de los factores de riesgo y medir la densidad ósea antes de prescribir una TZD, especialmente en las mujeres.¹⁷⁶

Por último, se sospecha que la pioglitazona produce cáncer de vejiga debido a observaciones preclínicas y clínicas contradictorias. En los estudios grandes y a largo plazo no se ha confirmado esta asociación.¹⁷⁷ Si la pioglitazona se asocia a cáncer de vejiga, el riesgo absoluto para una persona es bajo. Sin embargo, las recomendaciones actuales para evitar su uso en pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga parecen prudentes.

Inhibidores de la DPP4

La glucosa oral tiene un mayor efecto estimulador sobre la secreción de insulina que la glucosa intravenosa con la misma concentración de glucosa circulante. En las personas, este efecto está mediado prin-

cialmente por el péptido similar al glucagón 1, que se secreta en respuesta a los nutrientes por las células L intestinales. Su unión a los receptores del GLP1 estimula la secreción de insulina de forma dependiente de la glucosa, inhibe la secreción inadecuada de glucagón, ralentiza el vaciado gástrico, reduce el apetito y aumenta la saciedad. El GLP1 secretado se inactiva muy deprisa (1-2 min) en el plasma por la enzima dipeptidilpeptidasa 4. Se han desarrollado varias técnicas farmacológicas para aprovechar el potencial de la señalización del GLP1 para tratar la diabetes.^{179,179} Más adelante se analizan varios fármacos inyectables que son agonistas del receptor del GLP1. Otro abordaje es la inhibición de la DPP4, que produce un aumento de las concentraciones sanguíneas de GLP1 endógeno y de otros péptidos circulantes.

Se han aprobado cinco inhibidores de la DPP4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina) para su uso clínico en EE. UU. y/o la Unión Europea, y hay otros disponibles en otros países. En la [tabla 35.11](#) se muestran algunas de sus características clínicas. Estos fármacos aumentan las concentraciones en ayunas y posprandial de GLP1 aproximadamente dos veces. Este aumento del GLP1 potencia la secreción de insulina dependiente de glucosa y suprime el glucagón basal y posprandial. Sin embargo, no afecta ni a la saciedad ni a la velocidad del vaciado gástrico. El efecto clínico principal de los inhibidores de la DPP4 es sobre las concentraciones de glucosa en ayunas, lo que produce disminuciones de la HbA_{1c} del 0,5 al 1%. No tienen un efecto constante sobre el peso ni tendencia a causar hipoglucemia cuando se utilizan solos o con metformina.¹⁸⁰

Todos los fármacos de esta clase se toleran notablemente bien, con un perfil de efectos adversos similar al del placebo. Se han registrado casos de pancreatitis después de la comercialización, y los inhibidores de la DPP4 están contraindicados en los pacientes con antecedentes. Parece que la especificidad de la DPP4 es crucial, ya que se ha demostrado en estudios animales que los inhibidores menos específicos para esta enzima tienen efecto sobre la función inmunitaria y el crecimiento del cáncer. Además, los efectos biológicos de todos los inhibidores de la DPP4 son complejos, debido a sus efectos potenciales sobre el aclaramiento de otros péptidos que son sustratos de esta enzima.¹⁸¹ En los estudios sobre los resultados cardiovasculares, se produjo un aumento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca con la saxagliptina y un desequilibrio numérico para la alogliptina,¹⁸²⁻¹⁸⁴ pero no se demostró un aumento del riesgo para la sitagliptina.¹⁸⁵ No está claro si estos hallazgos representan una diferencia clínica importante, la intervención del azar o diferencias en las poblaciones o la conducta de los estudios. Se han registrado reacciones de hipersensibilidad graves, pero no se ha demostrado la causalidad debido a la infrecuencia de estos acontecimientos.

La linagliptina solo está disponible en comprimidos de una concentración. Para los demás inhibidores de la DPP4 que se utilizan actualmente, que son eliminados parcialmente por el riñón, la dosis habitual es la dosis máxima comercializada, y se recomiendan dos dosis más pequeñas si existe nefropatía crónica de fase III o superior. La neutralidad sobre el peso, la ausencia de hipoglucemia, la amplia aplicabilidad, la tolerabilidad y la facilidad del uso de los inhibidores de la DPP4 son propiedades interesantes. Por lo tanto, se han utilizado mucho a pesar de su poder relativamente débil de reducción de la glucosa, que depende, en parte, de la función conservada de las células β .

Inhibidores de α -glucosidasa

Los inhibidores de la α -glucosidasa (IAG) retardan el paso terminal de la digestión de los hidratos de carbono en el borde del cepillo del epitelio intestinal. Como resultado, la absorción de los hidratos de carbono se desplaza más distalmente en el intestino y se retrasa, lo que permite que la dinámica de secreción lenta de insulina característica de la DM2 se ajuste a la absorción de los hidratos de carbono.

Los dos fármacos disponibles actualmente en EE. UU. son la acarbosa y el miglitol. La voglibosa está disponible en otros países. El uso de IAG en EE. UU. se ha visto limitado por varios factores, como la necesidad de administrar el fármaco al comienzo de cada comida, la flatulencia como un efecto secundario frecuente y que solo reducen modestamente la glucemia. Estos factores deben equilibrarse

TABLA 35.12 Efectos del tratamiento con empagliflocina y canagliflocina en los estudios EMPA-REG OUTCOME y CANVAS Program

Criterios de valoración	EMPAGLIFLOCINA EN EL EMPA-REG OUTCOME		CANAGLIFLOCINA EN EL CANVAS PROGRAM	
	Cociente de riesgo (IC del 95%)	Valor <i>p</i>	Cociente de riesgo (IC del 95%)	Valor <i>p</i>
Primario compuesto cardiovascular Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal	0,86 (0,74-0,99)	0,04	0,86 (0,75-0,97)	0,02
Muerte cardiovascular	0,62 (0,49-0,77)	< 0,001	0,87 (0,72-1,06)	ND
Muerte por todas las causas	0,68 (0,57-0,82)	< 0,001	0,87 (0,74-1,01)	ND
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	0,65 (0,5-0,85)	0,002	0,67 (0,52-0,87)	ND
Progresión de la albuminuria	0,62 (0,54-0,72)	< 0,001	0,73 (0,67-0,79)	ND

IC, intervalo de confianza; *ND*, no disponible.

Datos tomados de Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128; Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–657.

con la capacidad de los IAG para reducir la glucosa posprandial sin aumentar el peso o el riesgo de hipoglucemia.¹⁸⁶ Hay algunas pruebas que indican que la acarbose mejora los resultados cardiovasculares más que la mayoría de los antihiperlipemiantes.¹⁸⁷

Para maximizar las posibilidades de que estos fármacos se toleren bien, la dosis inicial debe ser baja (p. ej., un cuarto de la dosis máxima), y deben tomarse solo una vez al día y aumentar la dosis y la frecuencia de administración lentamente durante un período de semanas o meses.

Inhibidores del transportador de sodio-glucosa

Esta es la clase más nueva de fármacos hipoglucemiantes, y se comercializaron por primera vez para el tratamiento de la DM2 en 2013.^{188–190} Estos fármacos dependen de la función principal del riñón en la regulación de la dinámica de la glucosa y el equilibrio hídrico. En condiciones normales, se filtran alrededor de 180 g de glucosa del plasma en el glomérulo y se reabsorben en el túbulo proximal. Esta cantidad equivale a una ingesta diaria de hidratos de carbono bastante estándar. En el caso de la diabetes, aumenta la aparición de glucosa en el túbulo proximal y también aumenta la reabsorción de glucosa por el SGLT2. Este transportador de alta capacidad y baja afinidad es responsable del 90% de la reabsorción de la glucosa en los túbulos renales. Hay una segunda molécula transportadora activa, SGLT1, que es un transportador de baja capacidad y alta afinidad responsable aproximadamente del 10% de la reabsorción de la glucosa en el riñón, pero muy importante para la absorción de la glucosa en el intestino. Las mutaciones naturales del gen del SGLT2 producen un síndrome de glucosuria renal familiar raro, con una pérdida hasta de 170 g de glucosa en la orina al día, tasas inferiores de obesidad y diabetes, y sin pruebas de consecuencias renales a largo plazo. Cuando la diabetes está mal controlada, entra más glucosa en los túbulos renales de la que puede ser reabsorbida y aparece en la orina. Debido a que el aumento de la reabsorción de glucosa por el SGLT2 se acompaña de un aumento de la reabsorción de sodio, el equilibrio del sodio también puede verse alterado en la diabetes mal controlada. Debido a esta dinámica renal, no es sorprendente que los fármacos que bloquean el SGLT2 tengan efectos clínicos y fisiológicos importantes. Reducen las concentraciones de glucosa tanto en ayunas como posprandiales y fomentan una pérdida de peso modesta debido a la pérdida de calorías por la glucosuria. También reducen la presión arterial, al menos en parte, al aumentar la eliminación de sodio y reducir el volumen de líquido extracelular.

Actualmente, hay cuatro inhibidores del SGLT disponibles en EE. UU. para su uso clínico: canagliflocina, dapagliflocina, empagliflocina

y ertugliflocina. Todos son relativamente específicos para la inhibición del SGLT2, pero se están desarrollando otros que también tienen algún efecto sobre el SGLT1. Los fármacos disponibles se han estudiado en la DM2 como monoterapia, en combinación con otros antihiperlipemiantes orales y con insulina, con resultados bastante similares entre los fármacos.¹⁹¹ Los estudios en los que se han comparado los inhibidores del SGLT con la metformina, las sulfonilureas y los inhibidores de la DPP4 indican que estos fármacos son casi tan eficaces para reducir la HbA_{1c} como los demás fármacos orales cuando se utilizan en regímenes combinados. En estudios de 26 semanas, estos fármacos dan lugar a una pérdida de peso de aproximadamente 2-3 kg más que el placebo.

Más allá de estos efectos deseables, esperados sobre la base de los mecanismos de acción conocidos, esta clase de fármacos también proporciona beneficios cardiovasculares. El Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients—Removing Excess Glucose (EMPA-REG OUTCOME) fue un estudio grande, aleatorizado, de los resultados cardiovasculares de la empagliflocina. Se observaron efectos inesperadamente buenos de este fármaco en pacientes con DM2 que fueron seleccionados por tener un alto riesgo cardiovascular. El tratamiento con empagliflocina durante un período medio de unos 3 años se asoció a una disminución del riesgo relativo de mortalidad por todas las causas del 32%, una disminución del 38% de la mortalidad cardiovascular y una disminución del 35% de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. En este estudio también se descubrieron efectos favorables de la empagliflocina sobre la nefropatía establecida.¹⁹² En un informe posterior de estudios similares de la canagliflocina se descubrieron resultados cardiovasculares y renales generalmente similares, aunque cuantitativamente menos destacados.¹⁹³ Estos hallazgos se resumen en la [tabla 35.12](#).

La demostración de los efectos cardioprotectores sólidos a corto plazo de esta clase de fármacos ha generado mucho entusiasmo por su uso, apoyado por los hallazgos relativamente coherentes, incluidos estudios del mundo real.^{194–199} Esto también ha dado lugar a estudios de seguimiento que deberían proporcionar más información sobre si todos los fármacos de esta clase tienen efectos similares y en qué medida estas observaciones son aplicables a los pacientes con DM2 sin enfermedad cardiovascular o renal establecida. Hay un interés particular en el valor potencial de los inhibidores del SGLT para pacientes con insuficiencia cardíaca, una complicación cardiovascular de la diabetes que cada vez es más frecuente.^{199,200} Todavía no se conoce bien el mecanismo que subyace a estos efectos cardiovasculares y renales. En este momento, parece probable que contribuyan varios factores, como

la mejora del control glucémico, la presión arterial y el control del peso, junto con una mejor regulación del equilibrio hídrico y/o un aumento de la disponibilidad de cetonas como combustible para los tejidos cardíacos o renales dañados.

Los efectos secundarios más frecuentes de esta clase están relacionados con la glucosuria y comprenden frecuencia urinaria, infecciones genitales y episodios relativamente infrecuentes de infecciones de las vías urinarias inferiores, así como deshidratación y sus consecuencias. Las infecciones genitales suelen estar relacionadas con levaduras, se producen aproximadamente en el 10-15% de las mujeres (aproximadamente un aumento del riesgo de cinco veces) y pueden ser recidivantes.^{201,202} Las infecciones micóticas genitales son mucho menos frecuentes en los hombres y se encuentran predominantemente en los que no han sido circuncidados. En un estudio sobre los resultados cardiovasculares, se observó un aumento de las amputaciones de las extremidades inferiores con la canagliflozina.¹⁹⁵ Todavía hay incertidumbre sobre este riesgo y sobre si podría implicar a otros fármacos de la clase.^{195,196,203} Se han planteado cuestiones teóricas relacionadas con el metabolismo óseo, pero no se ha observado un mayor riesgo de fracturas en la mayoría de los estudios clínicos terminados.^{190,204}

Para la plena eficacia de los inhibidores del SGLT es esencial una buena función renal. No se recomienda su administración cuando la FGe está por debajo de 45 ml/min/1,73 m², y debe suspenderse cuando la FGe es inferior a 45 ml/min/1,73 m². Aunque se ha registrado insuficiencia renal aguda, posiblemente causada por cambios en la perfusión renal, esta clase de fármacos también muestran potencial para la protección renal a largo plazo.²⁰⁵⁻²⁰⁷ Se registró un desequilibrio inexplicable en el cáncer de vejiga sin cambios en el cáncer total o en la mortalidad por cáncer en el desarrollo temprano de la dapagliflozina.^{208,209} La dapagliflozina es el único fármaco de esta clase con una advertencia contra su uso en pacientes con cáncer de vejiga.

Por último, existen informes de cetoacidosis diabética que se produce sin un aumento notable de las concentraciones de glucosa (cetoacidosis diabética euglucémica) durante el tratamiento de la presunta DM2 con un inhibidor del SGLT. Aunque algunas de las personas afectadas realmente tenían DM2, es probable que algunas tuvieran DM1 de inicio en la edad adulta no reconocida. En muchos casos, el acontecimiento fue precedido por una intervención quirúrgica, una enfermedad aguda o una disminución inapropiada de la dosis de insulina. Los mecanismos subyacentes a este efecto adverso solo se conocen en parte, pero pueden incluir una tendencia hacia la deshidratación, aumento de las concentraciones de glucagón circulante y aceleración de la gluconeogénesis debido a la glucosuria durante el ayuno.^{190,210} Todos los pacientes tratados con un inhibidor del SGLT que experimentan náuseas, vómitos o malestar persistentes o recidivantes o que desarrollan una acidosis metabólica deben evaluarse para detectar la presencia de cetonas en la orina y el suero, incluso si las concentraciones de glucosa son casi normales.²¹¹

Colsevelam

El colsevelam es un secuestrador de ácidos biliares de segunda generación. Se observó que mediaba reducciones modestas de la glucosa durante el programa de desarrollo clínico. Un programa ampliado en pacientes con DM2 dio lugar a la aprobación de la comercialización de este fármaco como un complemento para el tratamiento de la diabetes. Proporciona una disminución de la HbA_{1c} de alrededor del 0,5%, además de aproximadamente una mejora del 15% de la LDL.²¹² Los cambios de la HDL tienden a ser triviales. Los triglicéridos pueden aumentar del 5 al 20%. Los efectos secundarios gastrointestinales afectan al 10% o más de los pacientes, pero no suelen dar lugar a la retirada del fármaco. No se conocen de forma definitiva los mecanismos de los efectos glucémicos.²¹³

Bromocriptina

Se ha elaborado una formulación de bromocriptina de liberación rápida que se administra antes de que transcurran 2 h desde que el paciente se levanta por la mañana, y se ha aprobado para su comercialización en EE. UU. Se ha señalado que la creación de un pico circadiano del tono dopaminérgico central mejora la sensibilidad a la insulina. Las náuseas

son el efecto adverso más frecuente, se producen aproximadamente en el 30% de los pacientes y dan lugar a la suspensión en alrededor del 10% a las dosis más altas. Las dosis más bajas se toleran mejor. Generalmente, las disminuciones de la HbA_{1c} son modestas, pero se ha registrado que alcanzan hasta el 1,2%. En un estudio de la seguridad de 1 año de duración, los resultados cardiovasculares generales mejoraron un 40% en comparación con el placebo.²¹⁴ Los estudios recientes indican una eficacia importante en el contexto del control glucémico inadecuado en el tratamiento con insulina con altas dosis.^{215,216}

Fármacos hipoglucemiantes inyectables

Además de los tratamientos para reducir la glucosa que son moléculas pequeñas que se administran por vía oral, hay un grupo de péptidos relativamente grandes que deben administrarse por otros medios. En la actualidad, estos se administran principalmente por inyección subcutánea, pero la administración por inhalación, absorción sublingual, rociador nasal u otros medios puede volverse más habitual en el futuro. Ahora hay disponible una formulación de insulina inhalatoria y se están estudiando otros productos que pueden administrarse por medios distintos a la inyección. Puesto que los tratamientos inyectables requieren una participación más activa del paciente o la ayuda de otras personas, se necesita más educación y apoyo para su uso que para el uso de los tratamientos orales.

Insulinas

La insulina se comercializa desde principios de los años veinte del siglo pasado y, posiblemente, es la forma más estudiada del tratamiento de la diabetes. Es esencial para todos los pacientes con DM1 y un pilar del tratamiento de la DM2. La inyección subcutánea de insulina puede utilizarse para complementar la producción endógena de insulina tanto en el estado basal, para modular la producción de glucosa hepática, como en el estado posprandial, en el que un aumento de la liberación de insulina normalmente suprime aún más la producción de glucosa hepática y facilita la captación de glucosa por el músculo y la grasa. Casi todas las insulinas que se utilizan actualmente en todo el mundo son insulinas humanas sintetizadas mediante tecnología recombinante o análogos sintéticos de la molécula humana.^{217,218} Las distintas formulaciones difieren mucho en cuanto a su farmacocinética, como se muestra en la [tabla 35.13](#). A medida que expiran las patentes de los análogos de insulina, se van obteniendo productos equivalentes fabricados por diferentes empresas. Estas insulinas «biosimilares» parecen tener efectos muy parecidos a los de las versiones originales patentadas.^{219,220}

Las insulinas se agrupan en formulaciones de acción corta frente a de acción prolongada. Esta diferencia tiene importancia práctica, porque estas dos categorías de insulina se utilizan de forma muy diferente. Tanto las insulinas de acción corta como las de acción prolongada tienen perfiles de actividad que varían según la magnitud de la dosis inyectada. Con las dosis más altas, el inicio y el momento del efecto máximo se retrasan más y la duración total es mayor.

Insulinas de acción prolongada

Por lo general, las insulinas de acción prolongada se inician antes que las de acción corta. En el pasado, las formulaciones de insulina humana se modificaban para prolongar su acción retrasando su absorción. Las formulaciones más utilizadas eran la insulina ultralenta y la insulina de protamina cinc (PZI), ambas de muy larga duración, y la insulina lenta y la protamina neutra Hagedorn (NPH), ambas consideradas de acción intermedia. Las insulinas ultralenta, lenta y PZI ya no están disponibles, pero la insulina humana NPH sigue utilizándose habitualmente. El tiempo hasta el inicio, el efecto máximo y la duración completa de la acción de la NPH es de aproximadamente el doble del de la insulina humana normal, con un inicio de 1-2 h, un máximo generalmente a las 4-8 h y una duración de 12-16 h. La insulina detemir es un análogo de acción prolongada en el que una cadena lateral de ácidos grasos se une de forma covalente a la molécula de insulina, lo que da lugar a una disminución tanto de la absorción en el tejido subcutáneo como de la

TABLA 35.13 Características clínicas de las insulinas de uso habitual

Tipos y nombres	Inicio de acción (minutos)	Tiempo hasta alcanzar el máximo (horas)	Duración (horas)	Administración
De acción rápida				
Asparta (Fiasp)	< 5	0,5-1,5	3-5	Justo antes o justo después de las comidas
Asparta (Novolog)	10-20	0,5-1,5	3-5	0-15 min antes o justo después de las comidas
Lispro	10-20	0,5-1,5	3-5	
Glulisina	10-20	0,5-1,5	3-5	
De acción corta				
Humana normal	30-45	2-4	4-8	15-30 min antes de las comidas
De acción intermedia				
NPH	60-120	4-8	12-20	1 o 2 veces/día
De acción prolongada				
Detemir	60-120	6-10	16-24	Generalmente, 1 vez/día
Glargina	60-120	Máximo no pronunciado	~24	
Degludec	60-120	Máximo no pronunciado	Hasta 72	
Premezcladas				
NPH/N 70/30	30-40	4-8	12-20	Generalmente, 2 veces/día,
Protamina-lispro/lispro 75/25	10-20	4-8	12-20	0-30 min antes de las comidas
Protamina-asparta/asparta 70/30	10-20	4-8	12-20	
Protamina-lispro/lispro 50/50	10-20	4-8	12-20	
Protamina-asparta/asparta 50/50	15-60	4-8	12-20	
Concentradas				
Humana normal U-500	30-45	6-12	12-24	2 veces/día
Degludec U-200	60-120	Máximo no pronunciado	> 24	1 vez/día
Glargina U-300	60-120	Máximo no pronunciado	Hasta 72	1 vez/día

eliminación de la circulación. El momento de inicio y la duración de la acción de la insulina detemir son bastante similares a los de la NPH, pero más constantes de una inyección a otra.²²¹ Para proporcionar un efecto sostenido fiable entre comidas y durante la noche (basal), tanto la NPH como la detemir deben administrarse dos veces al día, generalmente antes del desayuno y antes de la cena o a la hora de acostarse. Sin embargo, para los pacientes con DM2 que añaden detemir como insulina basal mientras continúan con fármacos no insulínicos para cubrir el día, puede ser suficiente una dosis al día, al menos para el 40% de ellos.⁵⁸

La insulina glargina es un análogo de acción prolongada que es soluble a un pH ácido, pero que precipita cuando se neutraliza en los tejidos después de la inyección. La absorción gradual resultante da lugar a una duración de la acción que, en las dosis habitualmente necesarias en la DM2, suele proporcionar más de 24 h de efecto basal de la insulina con una variación relativamente pequeña de pico a valle. Este perfil de acción conlleva un riesgo menor de hipoglucemia que el que se produce con la insulina NPH y ha dado lugar al uso de la insulina glargina, que se administra una vez al día, ya sea antes del desayuno o a la hora de acostarse, como una forma fiable de iniciar el tratamiento con insulina.

Recientemente, se han introducido la insulina degludec y una formulación más concentrada (300 U/ml) de insulina glargina, y ambas proporcionan perfiles de acción aún más largos y uniformes que los de la detemir y la glargina.^{222,223} La prolongación de la acción de la degludec se debe tanto a la absorción más lenta después de la inyección como al retraso de la eliminación, mientras que la de la glargina de 300 U/ml se debe completamente a un efecto sobre la absorción. La farmacocinética de estas nuevas insulinas de acción prolongada da lugar a un riesgo aún menor de hipoglucemia que el de la glargina, pero su ventaja sobre la glargina a este respecto parece menor que la de la glargina frente a la NPH.²²⁴

Insulinas de acción corta

La insulina humana normal y los análogos de acción rápida (insulinas lispro, asparta y glulisina) se administran mediante inyección con las

comidas para ayudar a controlar la hiperglucemia posprandial.^{217,218} La insulina normal tiene un inicio de acción de alrededor de 30 min después de la inyección, un máximo a las 2-4 h y una duración de 6-8 h o más en altas dosis. Los tres análogos de acción rápida tienen un inicio de 5-15 min, actividad máxima aproximadamente en 1 h y una duración aproximadamente de 4 h. Desde hace poco, hay disponible una formulación de insulina asparta de absorción más rápida con un inicio de acción de 2,5 min.²²⁵ Se están desarrollando otras formulaciones de insulina de acción muy rápida y otras técnicas de administración. La insulina humana normal que se administra por vía intravenosa es eficaz de forma inmediata, con una semivida de alrededor de 10 min. La lispro, la asparta y la glulisina se han aprobado en EE. UU. para su uso intravenoso, pero no ofrecen ninguna ventaja con respecto a la insulina normal para este fin y son mucho más caras.

La insulina normal U-500 ha estado disponible durante décadas, pero su uso ha aumentado en el contexto de la resistencia grave a la insulina.²²⁶ Esta insulina concentrada tiene un perfil de acción prolongada en comparación con la normal U-100.²²⁷ Se ha administrado dos veces al día, tres veces al día o mediante bomba de insulina con buena eficacia.²²⁸ Ahora hay disponibles dispositivos de bolígrafo para un uso más fácil y seguro.

Existe una formulación inhalatoria de insulina humana disponible.^{229,230} El dispositivo para su administración es muy cómodo de llevar y utilizar. Las micropartículas cargadas de insulina producen un rápido inicio del efecto con una actividad máxima a los 30 min (el $t_{m\acute{a}x}$ es de unos 10 min), mucho antes que con la lispro.²³¹ El tiempo hasta alcanzar el valor máximo se prolonga con dosis más altas, y la duración también varía de 90 min con las dosis más bajas a 180 min con 12 unidades. Los pacientes que son muy reacios a ponerse inyecciones pueden preferir la insulina inhalatoria, y algunos pacientes prefieren su acción más rápida para ayudar a controlar la glucosa posprandial, pero la duración más corta puede ser un problema. La formulación actual requiere la espirometría antes del inicio, a los 6 meses y después una vez al año. Esta preparación está contraindicada en pacientes con asma

o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y existen precauciones aconsejables para los pacientes con cáncer de pulmón activo y los fumadores. Su uso se asocia a tos o irritación de garganta, además del riesgo hipoglucémico habitual y, actualmente, las dosis se limitan a 4, 8 y 12 unidades, lo que limita el ajuste de la dosis.

Insulinas premezcladas

Las formulaciones de insulina premezcladas proporcionan una mayor comodidad y precisión de la dosificación que la mezcla de dos formulaciones en una jeringa por el paciente en el momento de la administración, pero a expensas de una menor flexibilidad de la dosificación. Las formulaciones premezcladas disponibles en EE. UU. son mezclas 70/30 y 50/50 de NPH e insulina normal, una mezcla 75/25 y una 50/50 de insulina lispro en su formulación similar a la NPH con insulina lispro, y una mezcla 70/30 de insulina asparta con su congénere similar a la NPH. Las insulinas premezcladas proporcionan una acción máxima única alrededor de 4-6 h después de cada inyección, como se espera de la suma de las actividades de sus componentes. En un estudio de referencia se demostró que el uso de insulina 70/30 para la DM2 mejoraba más el control de la glucosa, pero a costa de una hipoglucemia significativamente mayor en comparación con la insulina basal.²³²

Insulinas humanas frente a análogos

Claramente, los análogos de la insulina son útiles para el tratamiento de la DM1, que requiere la restitución completa de la insulina endógena y una correspondencia exacta entre el perfil de acción y las necesidades diarias. El grado en el que tanto los análogos de acción prolongada como de acción rápida ofrecen ventajas sobre la NPH y la insulina humana normal para la DM2 está menos establecido y es objeto de debate. Entre las cuestiones que se plantean está el hecho de que tanto el precio de lista como el coste directo para los pacientes puede ser mucho mayor para los análogos.^{142,233,234} En estudios grandes se ha demostrado que tanto los análogos de insulina de acción prolongada como los de acción rápida causan hipoglucemia con menos frecuencia que

las insulinas humanas, pero, para algunos pacientes, se puede observar poca diferencia. El riesgo absoluto de hipoglucemia grave en pacientes con DM2 es relativamente pequeño, aproximadamente de un tercio a una décima parte del que existe en pacientes con DM1 tratados de forma similar. Este riesgo puede reducirse aún más con la educación apropiada de los pacientes y una vigilancia expectante de la glucosa en los momentos en los que es más probable que se produzca la hipoglucemia, como por la noche o durante una actividad no planificada o extenuante. Las alergias a las insulinas disponibles actualmente son infrecuentes, así como las reacciones cutáneas crónicas, que comprenden la lipatrofia y la lipohipertrfia.

Dispositivos para la administración de insulina

Las agujas de insulina más modernas causan menos molestias que las que se usaban antes debido a que el calibre es más fino, la longitud es más corta, las puntas están más afiladas y las superficies son más lisas. La mejora de los diseños de los bolígrafos de insulina ha facilitado la enseñanza a los pacientes para que se pongan la insulina y proporciona una mayor comodidad y una dosis más precisa. Ahora se dispone de inyectores de bolígrafo capaces de inyectar dosis más grandes, de hasta 160 unidades, para la glargina U-300 y el degludec U-200. El tratamiento con bombas de insulina se ha utilizado en pacientes con DM2, pero su eficacia no está muy aceptada en la práctica habitual.²³⁵⁻²³⁷ Se ha propuesto la administración con bomba de insulina de la insulina normal U-500 para la DM2 con una resistencia alta a la insulina, pero sigue siendo una aplicación relativamente infrecuente.²²⁶

Agonistas del receptor del GLP1

Los agonistas del GLP1 son homólogos o análogos del GLP1 humano que han cambiado significativamente el panorama del tratamiento de la DM2.^{179,238,239} Como con las insulinas, los agonistas del GLP1 se dividen lógicamente en dos grupos: los de acción corta y los de efectos más prolongados. En la [tabla 35.14](#) se muestran las características importantes de los fármacos de esta clase disponibles.

TABLA 35.14 Características clínicas de los fármacos inyectables de uso habitual distintos a la insulina

Tipos y nombres	Administración	Efectos principales	Contraindicaciones	Efectos secundarios
Agonistas del GLP1 de acción corta				
Exenatida	5-10 µg 2 veces/día antes del desayuno y la cena	Control de la glucosa posprandial y pérdida de peso	DM1 CAD	Náuseas, diarrea, dolor abdominal
Lixisenatida	10-20 µg 1 vez/día antes del desayuno		Pancreatitis Antecedentes de carcinoma medular	¿Pancreatitis?
Agonistas del GLP1 de acción prolongada				
Liraglutida	0,6-1,8 mg/día	Control de la glucosa basal y pérdida de peso	DM1	Náuseas, diarrea, dolor abdominal
Dulaglutida	0,75 o 1,5 mg/semana		CAD	
Exenatida de liberación extendida	2 mg/semana		Pancreatitis	¿Pancreatitis?
Semaglutida	0,5 o 1 mg/semana		Antecedentes de carcinoma medular	
Combinación de dosis fijas de GLP1/insulina				
Liraglutida/degludec	Diaria, titulado	Control de la glucosa y el peso	DM1	Hipoglucemia
Lixisenatida/glargina	Diaria antes del desayuno, titulado		CAD Pancreatitis Antecedentes de carcinoma medular	Náuseas, diarrea, dolor abdominal ¿Pancreatitis?
Agonista de amilina				
Pramlintida	3 veces/día antes de las comidas en la DM1 o la DM2 que requiere insulina prandial	Control de la glucosa posprandial y pérdida de peso	Gastroparesia confirmada	Náuseas Dolor abdominal Hipoglucemia

TABLA 35.15 Efectos del tratamiento con liraglutida y semaglutida en los estudios LEADER y SUSTAIN-6

Criterios de valoración	LIRAGLUTIDA EN LEADER		SEMAGLUTIDA EN SUSTAIN-6	
	Cociente de riesgo (IC del 95%)	Valor <i>p</i>	Cociente de riesgo (IC del 95%)	Valor <i>p</i>
Primario compuesto cardiovascular Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal	0,87 (0,78-0,97)	0,01	0,74 (0,58-0,94)	0,02
Muerte cardiovascular	0,78 (0,66-0,93)	0,007	0,98 (0,65-1,48)	0,92
Muerte por todas las causas	0,85 (0,74-0,97)	0,02	1,05 (0,74-1,5)	0,79
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	0,87 (0,73-1,05)	0,14	1,11 (0,77-1,61)	0,57
Progresión de la albuminuria	0,74 (0,6-0,91)	0,004	ND	ND

IC, intervalo de confianza; ND, no disponible.

Datos tomados de Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–322; Marso SP, Bain SC, Consoi A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–1844.

Agonistas del GLP1 de acción corta

El primero en desarrollarse fue la exendina 4, un fármaco de acción corta. Es un componente natural de la saliva del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*) y comparte un 53% de la identidad de la secuencia con el GLP1, pero es relativamente resistente a la degradación por la DPP4. La exenatida es la exendina 4 sintética y fue el primer fármaco basado en el GLP1 que se aprobó para su uso en los seres humanos.^{240,241} Cuando se inyecta por vía subcutánea, tiene un máximo de acción aproximadamente de 2 h y una duración total de no más de 6 h. Igual que el propio GLP1, potencia la secreción de insulina en respuesta al aumento de la concentración de glucosa, suprime la secreción de glucagón posprandial, retrasa el vaciado gástrico y fomenta la saciedad. Con una inyección dos veces al día antes del desayuno y antes de la cena, produce una disminución de la HbA_{1c} aproximadamente del 1%, en gran medida debido a la disminución de la glucosa posprandial, junto con una pérdida de peso modesta (2-4 kg). Con el uso prolongado, estos efectos pueden asociarse a una mejora modesta de la presión arterial y los lípidos. El efecto adverso más frecuente es las náuseas, que se producen hasta en el 50% de los pacientes, suelen tener una intensidad de leve a moderada, aparecen al principio del tratamiento y, por lo general, disminuyen con el tiempo. Las náuseas hacen que alrededor del 5% de los pacientes abandonen el tratamiento.

La lixisenatida es un fármaco que se ha introducido más recientemente y tiene propiedades similares a las de la exenatida, excepto por una duración de la acción ligeramente mayor.²⁴² Se ha aprobado para su administración una vez al día antes del desayuno. Cuando se administra de esta forma, disminuye los aumentos posprandiales de la glucosa durante el día, pero tiene mucho menos efecto durante la noche. Se recomienda que tanto la exenatida como la lixisenatida se inicien en la dosis más baja disponible y se vayan aumentando hasta la dosis completa después de varias semanas para limitar los efectos secundarios cuando se empieza el tratamiento.

Agonistas del GLP1 de acción prolongada

Entre los nuevos agonistas del receptor del GLP1 de acción prolongada figuran la liraglutida, una formulación de exenatida de liberación extendida, la dulaglutida y la semaglutida.^{179,239,243} La liraglutida se administra una vez al día sin ninguna restricción en cuanto al momento o la relación con las comidas. Los otros fármacos de acción prolongada se administran una vez a la semana. En general, se asocian a una mayor eficacia de la reducción de la HbA_{1c} que la exenatida y la lixisenatida de acción corta, debido a sus mayores efectos sobre las concentraciones de glucosa

en ayunas durante la noche.^{179,239} Sin embargo, tienen mucho menos efecto sobre los incrementos posprandiales de la glucosa que los fármacos de acción corta. También se asocian a una frecuencia menor de efectos secundarios gastrointestinales. Parece que todos los fármacos de acción prolongada son bastante eficaces para reducir la HbA_{1c}, aunque se han observado algunas diferencias en los primeros estudios directos.²⁴⁴⁻²⁴⁷ Algunas pruebas indican que la semaglutida puede producir una disminución superior de la HbA_{1c}, pero también más náuseas.^{245,246,248} En los estudios realizados en las condiciones de la práctica clínica se han observado algunas diferencias con respecto a los estudios clínicos aleatorizados, lo que indica que los resultados del tratamiento pueden verse influenciados por las diferencias en el cumplimiento.²⁴⁹ Hay algunas diferencias en los inyectores de bolígrafo utilizados para administrar las dosis de los diversos fármacos, y se necesitan instrucciones sobre su uso para optimizar la dosificación y el cumplimiento.²⁵⁰

La pérdida de peso se observa de manera constante y es similar entre los diversos agonistas del receptor del GLP1, aunque actualmente solo está aprobada la liraglutida para la pérdida de peso en pacientes con o sin diabetes (v. capítulo 40). Parece que la semaglutida tiene un potencial de pérdida de peso ligeramente superior cuando se usa en las dosis aprobadas para la diabetes en EE. UU.

Recientemente, en estudios aleatorizados grandes en los que se ha analizado la seguridad cardiovascular de dos agonistas del GLP1 de acción prolongada (liraglutida y semaglutida) se ha demostrado un beneficio cardiovascular significativo en poblaciones seleccionadas por tener un elevado riesgo cardiovascular.²⁵¹⁻²⁵⁵ En la tabla 35.15 se muestran los detalles de estos estudios. En el estudio Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) se hizo un seguimiento de los pacientes asignados al azar para recibir tratamiento con liraglutida o un placebo durante un promedio de más de 3 años. Se descubrieron disminuciones significativas del riesgo para el criterio de valoración primario compuesto cardiovascular (13%), la muerte cardiovascular (22%), la mortalidad por todas las causas (15%) y el progreso de la albuminuria (26%).²⁵² El estudio Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) tuvo un diseño similar en general, pero se estudiaron pacientes que empezaban con un control glucémico algo peor y que recibieron un tratamiento aleatorizado durante alrededor de 2 años.²⁵¹ En este estudio se demostró una disminución algo mayor del riesgo de su criterio de valoración primario compuesto cardiovascular (26%) en comparación con el LEADER, y se observó una disminución de los criterios de valoración renales. Sin embargo, no se observó ninguna disminución de la mortalidad. Ni en

el LEADER ni en el SUSTAIN-6 se observó una disminución de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Hasta ahora, estos resultados favorables no se han observado con los agonistas del GLP1 de acción corta, y ha habido incoherencias en los beneficios específicos observados en los estudios de los otros fármacos de acción prolongada. Muchas de las variaciones podrían estar relacionadas con los diseños de los estudios y las poblaciones seleccionadas en los otros estudios.

La hipoglucemia no es un efecto directo de los agonistas del receptor del GLP1, pero puede producirse cuando se añaden a otros fármacos. Cuando se añade a un tratamiento previo con un secretagogo, es prudente reducir la dosis del secretagogo al mínimo, al menos al principio. Cuando se añade un agonista del receptor del GLP1 a la insulina, se recomienda reducir la dosis de insulina un 20% a menos que la HbA_{1c} sea superior al 8%.

Han surgido dudas sobre la pancreatitis a partir de los informes tras la comercialización de los agonistas del receptor del GLP1. No se ha demostrado una relación causal directa, aunque la salida de los cálculos biliares que acompaña la pérdida de peso sigue siendo un mecanismo posible. Se recomienda evitar los fármacos de esta clase en pacientes con antecedentes de pancreatitis.²⁵⁶ La exenatida se elimina por el riñón y está contraindicada en los casos de nefropatía avanzada (FGe < 30 ml/min/1,73 m²). Los otros agonistas del receptor del GLP1 no comparten esta característica con la exenatida. No obstante, se han registrado casos de insuficiencia renal aguda asociados al tratamiento con agonistas del receptor del GLP1, generalmente en pacientes con insuficiencia renal crónica que desarrollan azoemia prerrenal superpuesta en el contexto de anorexia prolongada, náuseas y vómitos prolongados. Para mitigar el riesgo de pancreatitis y de insuficiencia renal, es prudente dar instrucciones a los pacientes tratados con agonistas del receptor del GLP1 para que suspendan la medicación si desarrollan náuseas, vómitos o dolor abdominal de más de unas horas de duración y que busquen atención médica si no son capaces de retener los líquidos después de 4 h.

Otro problema de la seguridad es el cáncer tiroideo medular. No existen señales de este problema con el tratamiento basado en el GLP1 en los seres humanos, pero se ha observado un aumento claro de la incidencia de estos tumores en pruebas preclínicas en roedores, aunque no en otros modelos animales. Se ha señalado que deben evitarse estos fármacos en los que tienen antecedentes personales o familiares de cáncer tiroideo medular.

Agonistas del receptor de la amilina

La amilina es una hormona neuroendocrina secretada por las células β pancreáticas junto con la insulina. Por lo tanto, en los pacientes con DM1 o DM2 es evidente una deficiencia de amilina, en paralelo con la deficiencia de insulina. La amilina y la insulina tienen acciones complementarias en la regulación de la glucosa plasmática. La amilina se une a los núcleos cerebrales, y promueve la saciedad y reduce el apetito. A través de las rutas neurales eferentes, produce una disminución de la velocidad del vaciado gástrico y limita la secreción inadecuada de glucagón de forma dependiente de la glucosa. Por estos medios, regula la velocidad de aparición de la glucosa en el plasma desde el tubo digestivo y el hígado. La insulina regula simultáneamente la tasa de aparición de la glucosa desde el hígado y estimula la captación de glucosa en el músculo y la grasa.

La amilina es relativamente insoluble en solución acuosa y forma agregados en el plástico y el vidrio. La pramlintida se desarrolló como un análogo de la amilina soluble, que no forma agregados y con efectos clínicos similares, que se administra mediante inyección antes de las comidas. Se ha aprobado para su uso en pacientes con DM1 o DM2 que necesitan insulina tanto basal como durante las comidas.²⁵⁷ Casi todo el efecto sobre los patrones glucémicos consiste en una disminución de los incrementos posprandiales, con poco efecto sobre el control nocturno. Cuando la pramlintida se añade al tratamiento con insulina con o sin metformina o una sulfonilurea en la DM2, la HbA_{1c} puede

disminuir unos 0,5-0,7 puntos porcentuales, y el peso también disminuye de forma variable.²⁵⁸

Las náuseas leves o moderadas, que disminuyen con el tratamiento continuado, son el efecto adverso más frecuente de la pramlintida. Se minimiza si se inicia el tratamiento con 60 µg antes de las comidas, y la dosis se aumenta hasta la dosis completa de 120 µg durante 1-2 semanas según se tolere. La hipoglucemia es menos frecuente en los pacientes con DM2 que en los pacientes con DM1, y puede limitarse disminuyendo la dosis de insulina en el momento de las comidas aproximadamente un 50% al empezar el tratamiento, con la opción de volver posteriormente a dosis más altas según sea necesario.²⁵⁷ Los fármacos orales que requieren una absorción rápida para ser eficaces deben administrarse 1 h antes o 2 h después de la inyección de pramlintida. Se están evaluando formulaciones conjuntas de pramlintida con insulina humana normal.

Aspectos prácticos del tratamiento

Abordaje en equipo

Si se tienen en cuenta la amplia gama de intervenciones disponibles y la necesidad de adaptarse a las diferencias entre los pacientes, así como a las necesidades cambiantes a lo largo del tiempo, es evidente que será necesario tomar muchas decisiones de tratamiento para cada paciente. También es evidente que diversos tipos de profesionales con diferente formación y experiencia pueden contribuir a la toma de estas decisiones y a su aplicación. Ningún profesional puede hacerlo todo por sí solo, y el concepto de un abordaje en equipo para el tratamiento de la diabetes está bien establecido. Los equipos pueden incluir profesionales de enfermería, nutricionistas, farmacéuticos, educadores y médicos, todos con intereses específicos y experiencia en la diabetes. Aunque el análisis anterior de la EAATD describe con detalle los servicios y procesos necesarios para el cuidado, no define específicamente los tipos de profesionales necesarios. Esto se debe a que los distintos sistemas sanitarios utilizan diferentes modelos para proporcionar la EAATD, con diferentes configuraciones de profesionales. Sin embargo, en cada contexto debe identificarse un grupo localmente disponible de profesionales que puedan actuar como un equipo con cada paciente concreto. Los profesionales especializados en otros aspectos de los cuidados que habitualmente necesitan las personas con DM2 (como cardiólogos, nefrólogos, oftalmólogos y podólogos) también pueden contribuir al equipo. El objetivo global de esta colaboración es asegurar el tratamiento óptimo del control metabólico general, de otros factores de riesgo para las complicaciones de la diabetes y de las propias complicaciones. Hoy en día, hacer realidad el concepto de equipo es un gran desafío para los sistemas sanitarios.

El equipo especializado puede ayudar en varios puntos de la evolución natural de la DM2. Como se indica en la [figura 35.2](#) y en la [tabla 35.7](#), estos incluyen el momento del diagnóstico, un momento posterior en el que se necesitan tratamientos inyectables o el uso de dispositivos como los sistemas de CCG, o siempre que se produzcan o se repitan problemas relacionados con la diabetes, como hipoglucemia grave, cetoacidosis u hospitalizaciones repetidas.

Identificación de subgrupos fisiopatológicos

El momento del diagnóstico presenta una oportunidad para influir favorablemente en toda la experiencia futura del paciente. Por lo general, es un momento de enseñanza en el que el paciente puede ser introducido a la EAATD y se puede desarrollar un plan de tratamiento a largo plazo. También es una oportunidad para identificar a las personas que no tienen la forma más típica de la DM2 y ajustar el plan en consecuencia. En este apartado se analizan varios de los subgrupos atípicos más frecuentes.

Diabetes autoinmunitaria latente del adulto

El subgrupo más grande es el de la diabetes de origen autoinmunitario, que suele denominarse *diabetes autoinmunitaria latente del adulto* (DALA) o diabetes de tipo 1 de inicio en la edad adulta. Este grupo comprende hasta el 12% de los pacientes a los que se diagnostica diabetes después de los 20 años.^{259,260} Estas personas pueden tener un deterioro rápido del control glucémico antes del diagnóstico, que a veces se acompaña de síntomas evidentes de hiperglucemia y pérdida de peso, pero que tiende a progresar más despacio que en la DM1 de inicio en la juventud. No suelen ser obesos y pueden tener otros trastornos autoinmunitarios o antecedentes familiares de estos. La detección de anticuerpos contra la ácido glutámico descarboxilasa (GAD) o anticuerpos anticélulas de los islotes puede proporcionar apoyo de laboratorio, aunque la ausencia de anticuerpos no excluye un proceso autoinmunitario. Es probable que tanto los antecedentes familiares como los marcadores genéticos sean más compatibles con la DM1, pero hay heterogeneidad e incertidumbre en la clasificación de los casos individuales.^{261,262} La insulina se ha considerado el tratamiento principal desde el principio, pero pueden utilizarse otros tratamientos cuando la progresión es lenta. Hay algunas pruebas de que el uso temprano de insulina puede prolongar la función de las células β y prevenir un período de hiperglucemia sostenida que podría provocar complicaciones crónicas.

Diabetes pancreática

Otro subgrupo relativamente frecuente comprende a los pacientes con otros trastornos que afectan al páncreas. La diabetes pancreática se ha denominado *diabetes de tipo 3C* y está subdiagnosticada.^{263,264} Entre las causas principales se encuentran la pancreatitis aguda o crónica, la pancreatectomía debido a un cáncer o pancreatitis, la hemocromatosis y la fibrosis quística. A pesar de que la patogenia es muy diferente, los pacientes con diabetes pancreática comparten una tendencia a tener una deficiencia significativa de secreción de insulina e hiperglucemia posprandial prominente, y pueden responder peor de lo esperado a los tratamientos orales.²⁶⁴ Además de la deficiencia de insulina, hay una disminución significativa de la secreción de glucagón y de los efectos de las hormonas incretinas. Como en el caso de la DALA, los pacientes de este subgrupo suelen necesitar insulina en el momento del diagnóstico o relativamente poco después, y con mucha frecuencia necesitan insulina basal y prandial. En algunos casos, debido a la pérdida multihormonal, existe una mayor variabilidad de la glucosa de la que se observa en la DM2 o la DM1.²⁶⁵

Diabetes monogénica

Un subgrupo más pequeño, pero cada vez más reconocido, es el de la diabetes monogénica. Se trata de un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios que suelen diagnosticarse en la infancia, pero que a veces se presentan como diabetes diagnosticada en la edad adulta.²⁶⁶⁻²⁶⁸ Un subconjunto de este grupo de trastornos se ha descrito con frecuencia como diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY). Se estima que la proporción de adultos con un diagnóstico reciente de uno de estos trastornos es de entre el 1 y el 2%. El diagnóstico debe considerarse en casos atípicos que, por otro lado, podrían diagnosticarse como DM1 o DM2. Generalmente, hay antecedentes familiares compatibles con una herencia autosómica dominante con alta penetrancia, pero no siempre están presentes. El diagnóstico definitivo depende de las pruebas genéticas que puedan identificar los subtipos específicos y ayudar así a planificar el tratamiento. Este abordaje de la diabetes monogénica es uno de los mejores ejemplos actuales de la medicina de precisión.

Dos de estos trastornos merecen un comentario específico. Uno es una deficiencia hereditaria de glucocinasa (GCK-MODY), que altera la sensibilidad a la glucosa en las células β .²⁶⁹ Se presenta típicamente en la juventud como hiperglucemia leve en ayunas (p. ej., 100-140 mg/dl) que no progresa y produce poco o ningún daño tisular con el tiempo. La HbA_{1c} puede variar desde el 5,6 hasta el 7,8%. En muchos casos, este trastorno no se reconoce hasta que una prueba bioquímica habitual indica aumento de la concentración de glucosa en ayunas típico de la prediabetes. Suele reconocerse en las mujeres durante las pruebas de

diabetes gestacional. Es importante reconocer la GCK-MODY, principalmente para evitar el tratamiento innecesario del paciente y otros miembros identificados de la familia. Las pruebas actuales indican que los que tienen una mutación de GCK no desarrollarán complicaciones crónicas de la diabetes, y no es probable que el tratamiento produzca cambios significativos en el control de la glucosa. Sin embargo, será necesario un seguimiento más largo de un número mayor de personas con esta enfermedad para estar seguros.²⁷⁰

Por el contrario, la forma más frecuente de diabetes monogénica, el factor nuclear de hepatocito 1A (HNF1A), tiene importancia clínica directa.²⁷¹ Puede presentarse en la edad adulta con hiperglucemia progresiva, más posprandial que en ayunas, que responde muy bien a las sulfonilureas. Otras formas monogénicas de diabetes, como las mutaciones de HNF4 α , también pueden responder a las sulfonilureas, que se unen al complejo molecular sobre la superficie de las células β genéticamente afectadas. Las respuestas con éxito a las sulfonilureas pueden persistir durante largos períodos de tiempo. Se puede sospechar la posibilidad de una diabetes monogénica que responde a las sulfonilureas cuando hay antecedentes destacados de diabetes de inicio en la edad adulta, pero bastante estable y de progresión lenta, en una parte de la familia del paciente, a menudo en ausencia de obesidad. Actualmente, se dispone de más pruebas de laboratorio para el cribado de estos trastornos que en el pasado, pero los seguros no siempre las cubren. La identificación de las familias afectadas puede evitar el tratamiento innecesario o inapropiado de muchos miembros de la familia.

Tácticas estandarizadas frente a personalizadas

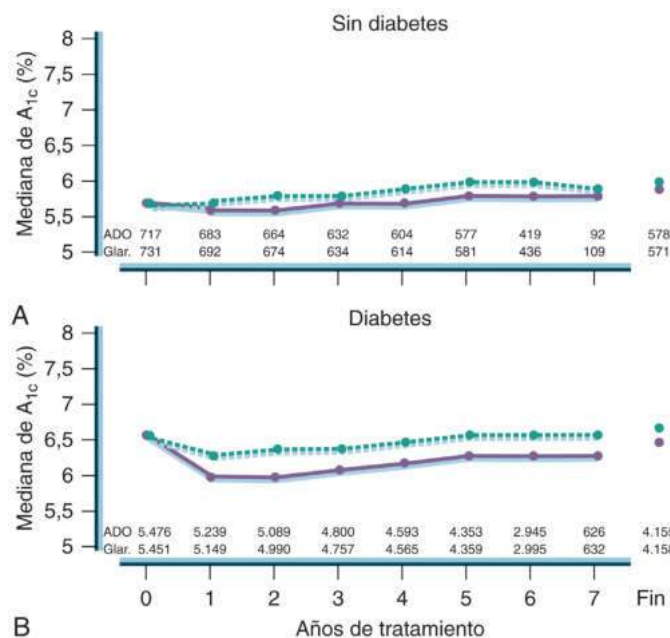
Se puede considerar que la mayoría restante de los pacientes con diabetes recién diagnosticada en la edad adulta tiene DM2. Aunque se están haciendo algunos progresos en la identificación de subgrupos basada en características clínicas,²⁷² en la actualidad lo más sencillo es empezar con abordajes relativamente estandarizados y algorítmicos que se describirán más adelante. Además, incluso después de la separación de los subgrupos, la DM2 sigue siendo fisiológicamente heterogénea, y los pacientes también difieren notablemente en cuanto a sus hábitos diarios, sus preferencias y su capacidad de autotratamiento. Los defectos metabólicos que causan la diabetes también tienden a empeorar, y la carga de las enfermedades relacionadas con la diabetes y otros trastornos aumenta con el tiempo. Por todas estas razones, cualquier abordaje que se utilice en primer lugar tendrá que personalizarse con el tiempo. Esta expectativa puede compartirse con el paciente desde el principio, que debe involucrarse para participar en la toma de decisiones más allá de cualquier algoritmo inicial.

Abordaje terapéutico inicial estandarizado

La parte más crítica del tratamiento de la glucemia a largo plazo es la reevaluación continua de los patrones de la glucosa y los valores de la HbA_{1c} para guiar la mejora de las intervenciones. El objetivo es mantener un control óptimo con la dosis más baja del menor número posible de fármacos. En general, la farmacoterapia inicial debe considerarse desde el momento del diagnóstico, junto con la intervención del estilo de vida, y a los 5 años del diagnóstico la mayoría de las personas requieren dos o más fármacos para mantener los objetivos fijados. En las primeras fases del tratamiento suele ser conveniente añadir más fármacos a los tratamientos previos, más que sustituir un fármaco por otro. Es conveniente contar con la orientación de estudios aleatorizados, cuando está disponible, para tomar decisiones terapéuticas. Aquí se sugiere un abordaje general que debe considerarse en ausencia de factores específicos del paciente.^{142,159}

Metformina

La metformina se considera la opción por defecto para el tratamiento farmacológico inicial. Por lo general, si se combina con dieta, ejercicio y un programa de EAATD, proporciona una disminución impresionante de la glucosa sin riesgos esenciales de hipoglucemia.²⁷³ Sin embargo, aproximadamente el 5% de los pacientes tienen síntomas gastrointestinales incluso con dosis bajas de metformina, y a otros se les debe pres-



• **Figura 35.4** Control a largo plazo de la HbA_{1c} en el estudio ORIGIN. Los participantes ($n = 12.537$) con disglucemia (deterioro de la tolerancia a la glucosa o deterioro de la glucosa en ayunas) o con un diagnóstico de DM2 tratados con dieta con o sin un fármaco oral se asignaron aleatoriamente a un tratamiento basado en insulina glargina (círculos morados, líneas continuas) o al uso secuencial de tratamientos orales (círculos verdes, líneas discontinuas), con el objetivo de una glucosa plasmática en ayunas de 95 mg/dl (5,3 mmol/l) o inferior. Con ambos regímenes, las concentraciones de HbA_{1c} se mantuvieron cerca del 6,5% durante la duración del estudio, lo que se demostró para los participantes del estudio con disglucemia al entrar en el estudio (A) y para los que tenían diabetes al entrar en el estudio (B). (Modificado de The ORIGIN Trial Investigators. Characteristics associated with maintenance of mean A1C < 6.5% in people with dysglycemia in the ORIGIN trial. *Diabetes Care*. 2013;36:2915–2922.)

cribir metformina solo con cuidado debido a la alteración de la función renal o a enfermedades graves cardíacas, hepáticas o intestinales. Si la metformina está contraindicada o no se tolera bien, o cuando la respuesta es inadecuada después de una prueba de 3 a 6 meses, se puede sustituir o se pueden añadir fármacos. Hay seis tratamientos de segunda línea recomendados: sulfonilureas, TZD, inhibidores de la DPP4, inhibidores del SGLT, agonistas del receptor del GLP1 e insulinas basales. Cada uno tiene ventajas e inconvenientes.

Tratamiento combinado escalonado

Debido a los más de 60 años de experiencia, el uso actual generalizado y las pruebas claras de los beneficios en relación con el riesgo procedentes de estudios de intervención aleatorizados a largo plazo, las sulfonilureas y las insulinas basales siguen siendo consideraciones apropiadas para el tratamiento de segunda línea. Añadir una sulfonilurea a la metformina puede servir como un ejemplo del valor de los regímenes combinados, que es pertinente para muchas otras combinaciones de fármacos de diferentes clases. Debido a que la mayoría de las clases actúan mediante mecanismos distintos, por lo general sus efectos glucémicos son aditivos. Además, la combinación de fármacos generalmente permite una disminución mayor de la glucosa sin que aumenten los efectos secundarios. En el caso de la metformina y las sulfonilureas de elección (glimepirida, glipicida de acción prolongada y gliclacida), más de la mitad de los efectos terapéuticos máximos se consiguen a la mitad de las dosis máximas. Al mismo tiempo, los efectos secundarios principales (síntomas gastrointestinales con la metformina e hipoglucemia con las sulfonilureas) son más probables en las dosis más altas. Como un ejemplo específico, es probable que la combinación de 500 mg de

metformina dos veces al día con 1 mg al día de glimepirida proporcione una mayor potencia terapéutica con menos efectos secundarios que cualquiera de ellos solo en la dosis completa. Sin embargo, si previamente se ha titulado la metformina a la dosis eficaz máxima de 2.000 mg al día y se tolera bien, no hay motivos para disminuir la dosis de metformina cuando se añade un segundo fármaco, incluidas las sulfonilureas, a menos que se vea afectada la función renal. De manera similar, la continuación de la metformina y una sulfonilurea cuando se añade insulina basal puede permitir mantener un buen control glucémico con una dosis de insulina y un riesgo de hipoglucemia bajos.

En la figura 35.4 se muestra la eficacia de los enfoques de tratamiento combinado utilizando estos fármacos en el estudio Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN).²⁷⁴ En este estudio se reclutaron participantes que tenían disglucemia (deterioro de la tolerancia a la glucosa y/o deterioro de la glucosa en ayunas) o DM2 tratada con dieta y no más de un fármaco oral. Los participantes se seleccionaron por tener un riesgo cardiovascular elevado. Se asignaron aleatoriamente a uno de dos regímenes, en los que el objetivo era una glucosa en ayunas no superior a 95 mg/dl (5,3 mmol/l). Uno de los regímenes se basó en la glargina como insulina basal con la continuación de cualquier tratamiento oral previo, el otro en el uso convencional escalonado de tratamientos orales añadiendo insulina solo si era necesario. Se hizo un seguimiento de los participantes durante un promedio de unos 5 años. Con ambos regímenes se mantuvieron unos valores de la HbA_{1c} cerca del 6,5% durante el estudio, lo que, para los que tenían DM2 al inicio, fue hasta un total de 10 años después del diagnóstico.²⁷⁵ La mayoría de los participantes de ambos grupos aleatorizados solo utilizaron metformina, una sulfonilurea o insulina basal, lo que confirma la capacidad de estos fármacos más antiguos para proporcionar un buen control glucémico para muchos pacientes hasta 10 años después del diagnóstico. No se observaron diferencias en los resultados médicos entre los dos grupos del estudio, excepto más hipoglucemia en el grupo asignado al tratamiento con glargina inicial y menos progresión de la disglucemia hasta la diabetes evidente en este grupo.

Consideraciones en la personalización del tratamiento

A medida que la gama de tratamientos hipoglucemiantes sigue aumentando, los resultados prometedores de los estudios clínicos utilizando estos fármacos más nuevos proporcionan más orientación para el tratamiento. Como resultado, la personalización del tratamiento farmacológico más allá del uso tradicional de la metformina, las sulfonilureas y la insulina basal es cada vez más frecuente y muy apropiada. Cualquiera de las clases de fármacos distintos de la metformina puede considerarse como tratamiento de segunda línea cuando hay motivos específicos para hacerlo.²⁷⁶ En muchos casos, las ventajas clínicas a corto plazo específicas superan el mayor coste y la ausencia de experiencia a largo plazo. Los motivos para la elección del tratamiento deben analizarse con el paciente, especialmente en los casos de fármacos más recientes.

Fármacos orales y tratamientos inyectados distintos a la insulina

Los inhibidores de la DPP4, la TZD pioglitazona y los agonistas del GLP1 de acción prolongada suelen utilizarse combinados con metformina. Se suele afirmar que el efecto hipoglucemiante de los inhibidores de la DPP4 es menor que el de las sulfonilureas, pero es poco probable que causen hipoglucemia y tienen pocos efectos secundarios sintomáticos.²⁷⁷ Además, se ha argumentado que parte de la diferencia aparente de la eficacia se debe a que se han tenido en cuenta estudios más antiguos de la sulfonilurea donde la HbA_{1c} basal era superior.^{278,279} La eficacia de la pioglitazona en el control de la glucosa es variable y a menudo causa aumento de peso y edema, entre otros efectos secundarios, pero mejora la sensibilidad a la insulina periférica y puede reducir

el contenido de grasa hepática en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).^{280,281} Actualmente, suele prescribirse en dosis más bajas para el tratamiento de la DM2, aunque muchos de los estudios originales de la eficacia y los estudios de la EHNA se han realizado con la dosis completa de 45 mg. Las formulaciones combinadas con dosis fijas de metformina y un inhibidor de la DPP4 o pioglitazona pueden facilitar la dosificación.

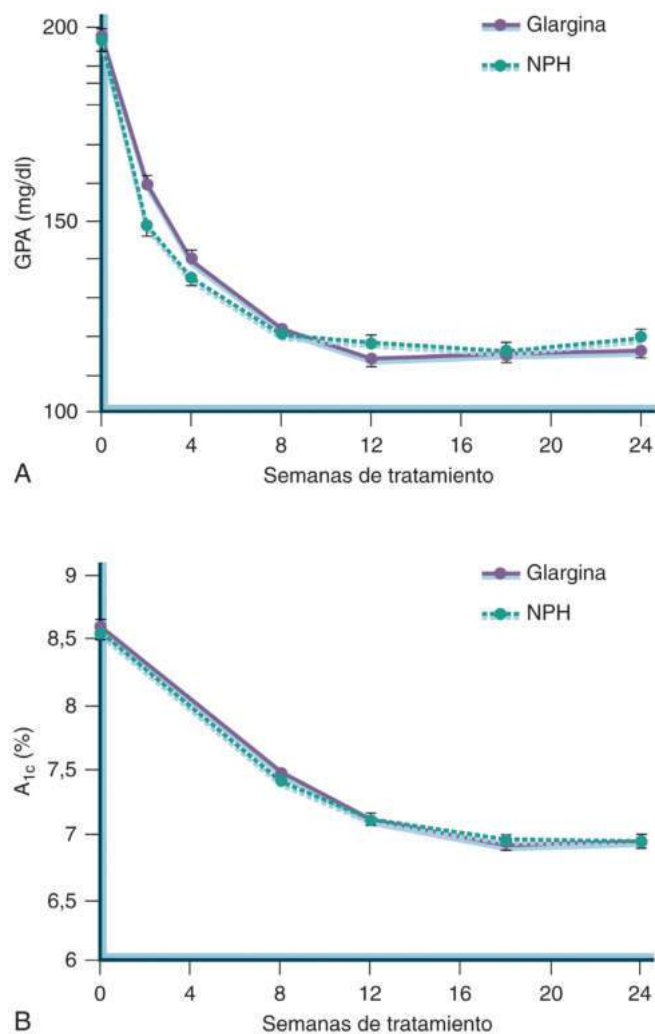
Los agonistas del receptor del GLP1 inyectables se proponen cada vez más como alternativas con eficacia similar a la insulina basal para los pacientes que se sabe que tienen un alto riesgo cardiovascular debido a la protección cardiovascular demostrada de la liraglutida y la semaglutida.^{251,252} Sin embargo, suelen causar síntomas gastrointestinales, que requieren una titulación cuidadosa. El uso de los fármacos GLP1 de acción prolongada con dosificación una vez a la semana puede mejorar la comodidad y reducir los síntomas, pero, aun así, los efectos secundarios gastrointestinales pueden afectar negativamente al cumplimiento. Se han propuesto combinaciones con dosis fijas de insulina basal y agonistas del GLP1 como tratamiento inyectable inicial, y, aunque tienen una eficacia fiable para reducir la glucosa, la selección de las dosis adecuadas y el proceso de titulación requieren habilidades especializadas.^{282,283} Debido a que el mecanismo de acción de los agonistas del GLP1 es similar al de los inhibidores de la DPP4, no tiene ninguna ventaja seguir con estos últimos fármacos cuando se empieza a administrar un agonista del GLP1 inyectado.

Después de los estudios en los que se han demostrado los beneficios cardiovasculares de la empagliflocina y la canagliflocina, se ha propuesto que se considere el uso temprano de un inhibidor del SGLT para los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, especialmente cuando se ha diagnosticado o se sospecha insuficiencia cardíaca. Sin embargo, el efecto hipoglucemiante de estos fármacos solo es moderado y, debido a que son nuevos, la magnitud del riesgo de varios efectos secundarios no se ha explorado del todo.^{198,284,285}

Insulina basal

Entre las clases de tratamientos hipoglucemiantes, únicamente debe personalizarse siempre el uso de insulina. La necesidad de personalizar la dosis de insulina se debe a factores fisiológicos y conductuales. La estrategia de añadir insulina basal cuando los fármacos distintos a la insulina ya no dan resultado está bien establecida.^{286,287} Algunos profesionales prefieren suspender los fármacos hipoglucemiantes orales cuando se inicia la insulina, especialmente cuando se utiliza insulina premezclada dos veces al día, pero la mayoría continúa con el tratamiento oral mientras añade NPH o un análogo de acción prolongada como insulina basal. Generalmente, la NPH se administra como una inyección única a la hora de acostarse o dos veces al día, antes del desayuno y en el momento de acostarse. Generalmente, los análogos de acción prolongada pueden administrarse una vez al día, por la noche o antes del desayuno, dependiendo de las preferencias del paciente. Es mucho menos probable que causen hipoglucemia en general y especialmente por la noche, en comparación con la insulina NPH humana. Los nuevos análogos de acción prolongada, degludec y la formulación de glargina U-300, ofrecen una disminución modesta adicional del riesgo de hipoglucemia en comparación con la glargina U-100, especialmente para los pacientes que utilizan dosis más bajas y los que han tenido dificultades previas con la hipoglucemia.^{221,223,288-291} Hay pruebas de que la hipoglucemia durante el inicio de la insulina basal se asocia a un menor cumplimiento y a un coste más alto de la atención.²⁹² Los retrasos en el inicio de la insulina basal, así como su titulación adecuada con el tiempo y la progresión más allá de la insulina basal, se han descrito como inercia clínica.^{293,294}

La personalización de la insulina se aplica en particular a la dosis necesaria. La dosis diaria necesaria de insulina basal varía entre 10 y 200 unidades, y las necesidades de cada paciente deben determinarse titulándola hasta un objetivo de la glucosa en ayunas. El tratamiento puede iniciarse con una dosis fija diaria de 10 unidades o con una dosis calculada, como 0,1-0,2 unidades/kg peso corporal.¹⁵⁹ La dosis debe aumentarse a intervalos regulares, guiada por el AGC antes del desayuno.



• **Figura 35.5** Respuestas de la glucosa plasmática en ayunas (A) y la HbA_{1c} (B) después del inicio y la titulación de la protamina neutra Hagedorn (NPH) o la glargina como insulina basal con continuación de los tratamientos orales previos. (Tomado de Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. Insulin glargine 4002 study investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3080-3086.)

Pueden utilizarse diversos esquemas de titulación con el mismo éxito.²⁹⁵ Se suele utilizar una titulación semanal de 2-4 unidades, así como una titulación diaria de una sola unidad hasta que se alcanza el valor deseado de la glucosa en ayunas. Para los pacientes que continúan con la metformina sola o con otro fármaco oral adicional, una dosis típica de insulina basal necesaria para conseguir el objetivo de la glucosa en ayunas es de 0,4-0,5 unidades/kg, pero con una variación amplia entre los pacientes. En muchos estudios clínicos, el objetivo de la titulación se ha fijado en 100 mg/dl (5,5 mmol/l) o menos, y en las primeras etapas de la evolución natural de la DM2 esto suele ser posible con poco o ningún riesgo de hipoglucemia. Sin embargo, cuando se inicia la insulina una vez que los valores de la HbA_{1c} han aumentado a más del 8%, un objetivo inicial de menos de 120 mg/l (< 6,7 mmol/l) es más seguro y más realista. Los objetivos de la glucosa y la importancia de la titulación deben destacarse en todas las visitas, y se ha observado que los pacientes no suelen recordar las instrucciones iniciales sobre la dosis de la insulina basal.²⁹⁶ En la mayoría de los casos, una titulación dirigida por el paciente es segura y eficaz, incluso para objetivos en ayunas por debajo de 100 mg/dl.²⁹⁷ En la figura 35.5 se ilustran las respuestas de la glucosa en ayunas y de la HbA_{1c} a este abordaje de iniciar la insulina basal utilizando NPH

humana frente a insulina glargina.⁵⁷ Con frecuencia se puede alcanzar una concentración estable de glucosa en ayunas después de 12 semanas de titulación cuidadosa, con valores de la HbA_{1c} ligeramente inferiores a los esperados. El hecho de no mantener la HbA_{1c} cerca del 7% a pesar de utilizar un régimen que incluya insulina basal correctamente titulada llama la atención sobre la hiperglucemia posprandial.

Tratamiento de la hiperglucemia posprandial

El desafío principal de la personalización se presenta en el tratamiento de la hiperglucemia posprandial. La exposición hiperglucémica en la DM2 no tratada se debe cuantitativamente más a la hiperglucemia nocturna y entre las comidas (basal) que a las elevaciones mayores después de las comidas. El predominio de la hiperglucemia basal es más pronunciado cuando el control general es deficiente y la HbA_{1c} está por encima del 8%.²⁹⁸ Afortunadamente, la mayoría de los tratamientos hipoglucemiantes son más eficaces para controlar la hiperglucemia basal que para limitar los incrementos posprandiales. Específicamente, la metformina, los secretagogos de acción prolongada, la insulina basal, los inhibidores de la DPP4, los agonistas del GLP1 de acción prolongada y los inhibidores del SGLT tienen más efectos basales que posprandiales. Después del tratamiento inicial con uno o varios de estos fármacos, la mayoría de la exposición glucémica residual es posprandial.²⁹⁹ A medida que la función de las células β empeora con el tiempo, la hiperglucemia posprandial se vuelve más evidente y se hace más difícil mantener la HbA_{1c} en el rango objetivo. Una vez que se ha optimizado el tratamiento de la glucosa basal, la fluctuación de la glucosa posprandial suele ser más alta después del desayuno, y la glucosa posprandial es más alta después de la cena.³⁰⁰ En esta fase de la DM2, que habitualmente se alcanza a los 10 años después del diagnóstico, es necesaria una terapia adicional para conseguir el control posprandial. El uso de tratamientos prandiales exige considerar los hábitos alimentarios del paciente, y estos pueden diferir notablemente entre las personas y en cada paciente de un día a otro.

Además de las estrategias dietéticas (comidas más frecuentes, pero de menos cantidad, y selección de alimentos que se absorben más despacio y tienen menos tendencia a aumentar la glucosa), hay varios fármacos que pueden ser útiles. Los secretagogos de acción corta limitan modestamente los incrementos posprandiales de la glucosa cuando se toman a dosis bajas dos o tres veces al día con las comidas.^{301,302} Los inhibidores de la α glucosidasa reducen la hiperglucemia posprandial significativamente y tienen efectos favorables sobre el peso, pero su uso suele limitarse debido a los efectos secundarios gastrointestinales.

Las insulinas de acción corta son más eficaces y son el método que más se utiliza. Tradicionalmente, se ha recomendado un cambio directo de la insulina basal sola al tratamiento con un bolo basal completo con inyecciones antes de dos o tres comidas. Los últimos estudios indican que añadir una inyección única de una insulina de acción corta (en la comida de la mañana o en la comida más grande) es tan eficaz como el tratamiento con un bolo basal en esta fase, y es menos probable que cause aumento de peso o hipoglucemia.^{289,303,304} La dosis inicial de la primera inyección prandial puede ser de 4-6 unidades, con titulación sistemática hacia arriba de 1 a 2 unidades a la semana, con el objetivo de que la glucosa antes de la siguiente comida (o a la hora de acostarse si la dosis es antes de la cena) se acerque a 120 mg/dl. Cuando se añade insulina prandial a la insulina basal y se continúa con uno o más fármacos orales, el control óptimo suele requerir dosis diarias totales de insulina superiores a 1 unidad/kg de peso corporal al día. En el paciente típico con DM2 resistente a la insulina, suele ser poco ventajoso dividir la insulina basal en dos inyecciones. Si es necesaria una segunda inyección, por lo general debería ser insulina prandial. Igual que con el tratamiento con insulina en un bolo basal en la DM1, es necesaria la monitorización estrecha y una EAATD eficaz.

Aunque añadir insulina prandial ha sido una práctica habitual cuando la insulina basal no es bastante eficaz en la DM2, una nueva opción cada vez más popular es añadir un agonista del receptor del GLP1 mientras se continúa con la insulina basal. Los fármacos de acción más corta de esta clase tienen un mayor efecto posprandial, pero los que tienen la

acción más prolongada (a pesar de tener menos capacidad para controlar las fluctuaciones de la glucosa posprandial) pueden mejorar el control general lo suficiente para igualar el efecto de la insulina prandial añadida. En comparación con añadir insulina prandial, añadir un agonista del GLP1 tiene varias ventajas: se necesita menos AGC, es menos probable que se produzca hipoglucemia y se evita el aumento de peso.³⁰⁵

Ejemplos de opciones de tratamiento personalizado

En la [figura 35.6](#) se ilustran cuatro formas específicas de aplicar opciones de tratamiento personalizado.

Minimización de los riesgos cardiovasculares

Las pruebas que apoyan el uso inicial de metformina para reducir el riesgo cardiovascular han establecido este fármaco como el tratamiento básico para la DM2.^{29,306} Recientemente, la búsqueda de un tratamiento adicional para los pacientes con un alto riesgo cardiovascular ha favorecido el uso temprano de agonistas de GLP1 e inhibidores de SGLT en algunos contextos. Un grupo de expertos ha señalado recientemente que los agonistas de GLP1 con pruebas de beneficios cardiovasculares deben preferirse a la insulina como el primer tratamiento inyectable para la DM2 en los casos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, siempre que estén localmente disponibles y sean asequibles. De manera similar, el grupo de expertos propuso el uso de un inhibidor de SGLT con pruebas de beneficios cardiovasculares como tratamiento de segunda línea después de la metformina para pacientes con insuficiencia cardíaca conocida o presunta o nefropatía crónica siempre que la FGe no disminuya gravemente.⁹⁰ Todavía no se conoce si los beneficios de estas dos clases de fármacos para estos trastornos pueden extrapolarse a todos los fármacos de cada clase y si la protección primaria contra los acontecimientos cardiovasculares o renales se observará en el gran número de pacientes con DM2 con un riesgo cardiovascular relativamente bajo. Se necesita información más específica sobre qué pacientes obtendrán el mayor beneficio cardiovascular de estos nuevos fármacos, y es probable que esté disponible pronto.

Se ha sospechado que las sulfonilureas y la insulina aumentan el riesgo cardiovascular. Aunque las pruebas directas que respaldan esta afirmación son débiles, la disponibilidad de otros fármacos que proporcionan un control glucémico permite que estas clases pasen a un segundo plano en la lista de prioridades para los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida. Parece especialmente conveniente evitar el uso de insulina prandial, que es mucho más probable que produzca aumento de peso e hipoglucemia que la insulina basal. La pioglitazona aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes sensibles, por lo que es menos apropiada en este contexto.

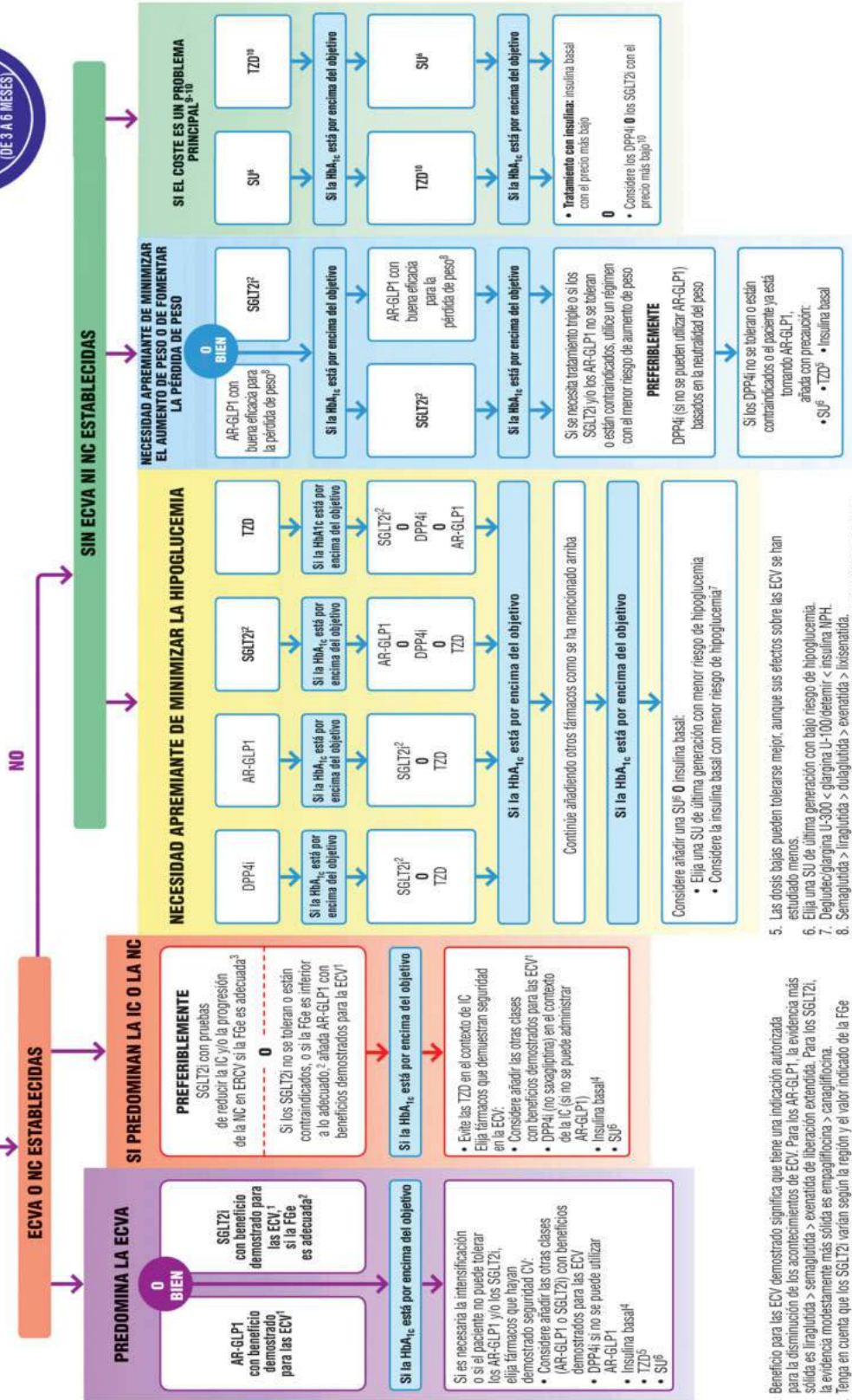
Minimización de la hipoglucemia

La hipoglucemia es un problema por motivos que van más allá de su posible contribución a los acontecimientos cardiovasculares. Los pacientes de edad avanzada con diabetes de larga duración, especialmente los que tienen deterioro cognitivo o nefropatía, tienen mayor riesgo de caídas u otras lesiones relacionadas con la hipoglucemia.^{307,308} El temor a la hipoglucemia puede limitar el logro de incluso los objetivos glucémicos conservadores del tratamiento, ya sea debido a la inercia terapéutica por parte del profesional o al cumplimiento incompleto por parte del paciente. Los antecedentes de hipoglucemia que requieren la asistencia de otra persona son un fuerte factor de riesgo para la hipoglucemia futura. Cuando se aplican estas consideraciones, las tácticas terapéuticas deben ajustarse para evitar la hipoglucemia. La metformina no causa hipoglucemia cuando se utiliza sola, y las opciones de los fármacos después de la metformina con poco o ningún riesgo adicional comprenden los inhibidores de DPP4, los agonistas del GLP1, los inhibidores de SGLT y las TZD.^{90,309} El tratamiento combinado utilizando estos fármacos podría reducir considerablemente la glucosa

FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES EN LA DIABETES DE TIPO 2: ABORDAJE GENERAL

EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA ES LA METFORMINA Y EL ESTILO DE VIDA INTEGRAL (QUE INCLUYE CONTROL DEL PESO Y ACTIVIDAD FÍSICA) SI LA HbA_{1c} ESTÁ POR ENCIMA DEL OBJETIVO. HAGA LO SIGUIENTE

PARA EVITAR LA INERCIA CLÍNICA REVALÚE Y MODIFIQUE EL TRATAMIENTO CON REGULARIDAD (DE 3 A 6 MESES)



- Beneficio para las ECv demostrado significa que tiene una indicación autorizada para la disminución de los acontecimientos de ECv. Para los AR-GLP1, la evidencia más sólida es liraglutida > semaglutida > exenatida de liberación extendida. Para los SGLT2i, la evidencia modestamente más sólida es empagliflozina > canagliflozina.
- Tenga en cuenta que los SGLT2i varían según la región y el valor indicado de la FGe para el inicio y el uso continuado para cada fármaco individual.
- Se ha demostrado que tanto la empagliflozina como la canagliflozina reducen la IC y la progresión de la NC en ERCV.
- El degludec o la glargina U-100 han demostrado seguridad en la ECv.
- Las dosis bajas pueden tolerarse mejor, aunque sus efectos sobre las ECv se han estudiado menos.
- Elija una SU de última generación con bajo riesgo de hipoglucemia.
- Degludec/glargina U-300 o glargina U-100/detemir < insulina NPH.
- Semaglutida > liraglutida > dulaglutida > exenatida > insaglutida.
- Si no existen enfermedades concomitantes específicas (es decir, no hay ECv establecida, el riesgo de hipoglucemia es bajo y la prioridad para evitar el aumento de peso es baja o no hay enfermedades concomitantes relacionadas con el peso).
- Considere los costes de los fármacos específicos según el país y la región. En algunos países, las TZD son relativamente más caras y los DPP4i relativamente más baratos.

• **Figura 35.6** Fármacos hipoglucémicos en la diabetes de tipo 2: abordaje general. AR-GLP1, agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1; DPP4i, inhibidor de dipeptidilpeptidasa 4; ECv, enfermedad cardiovascular; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; FGe, filtración glomerular estimada; IC, insuficiencia cardíaca; NC, nefropatía crónica; MPH, protamina neutra Hagedorn; SGLT2i, inhibidor del transportador de sodio y glucosa 2; SU, sulfonilurea; TZD, tiazolidinedionas. (Tomado de Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–2701.)

con poco riesgo de hipoglucemia. En caso de que la insulina llegue a ser necesaria, la insulina de acción prolongada más nueva conlleva el menor riesgo de hipoglucemia. Por último, que se haya producido antes hipoglucemia grave puede ser un motivo suficiente para aumentar el rango objetivo de la HbA_{1c} al 7-8% o incluso superior.

Minimización del aumento de peso

El aumento de peso asociado al tratamiento de la diabetes es un problema para la mayoría de los médicos y puede ser una cuestión primordial para algunos pacientes. Una estrategia para minimizar el aumento de peso destacaría la dieta y el ejercicio y el uso de metformina como tratamiento inicial. Tanto los agonistas del GLP1 como los inhibidores del SGLT son opciones como tratamiento de segunda línea cuando el peso es una consideración principal. Las intervenciones quirúrgicas que dan lugar tanto a la pérdida de peso como a un mejor control glucémico están fuera del alcance de este capítulo, pero cada vez se consideran más cuando el control del peso es un tema principal en la DM2.³¹⁰⁻³¹³ Debido a su tendencia a producir aumento de peso, las sulfonilureas, la pioglitazona y la insulina prandial son menos recomendables. Es menos probable que la insulina basal produzca aumento de peso que la insulina prandial, y puede incluirse en el régimen cuando sea necesario.

Minimización de los costes

Para muchos pacientes, incluidas grandes poblaciones de países en desarrollo y personas con una cobertura del seguro insuficiente en los países desarrollados, el coste de los fármacos limita el tratamiento de la diabetes. A pesar de la eficacia de los fármacos más recientes en estudios clínicos en los que se suministran de forma gratuita, ningún tratamiento tiene éxito cuando es inasequible. Afortunadamente, la dieta y el ejercicio pueden ser eficaces y casi no tienen ningún coste. Los fármacos más baratos para el tratamiento de la diabetes son la metformina, las sulfonilureas, la pioglitazona, los inhibidores de la α glucosidasa y la insulina humana. El precio puede variar mucho entre las regiones y entre las farmacias, y hay sitios web disponibles para encontrar los mejores precios.³¹⁴ En el caso de la insulina, existe una marca de insulina humana normal, NPH, y de insulina humana premezclada 70/30 que generalmente está disponible en EE. UU. por aproximadamente el 10% del precio de lista de las insulinas análogas. La insulina humana sigue siendo una opción eficaz para el tratamiento de la DM2, aunque su uso puede requerir una dosificación de dos veces al día de NPH, un horario de comidas más constante y unos objetivos de la HbA_{1c} ligeramente más altos (p. ej., el 7,5-8% para limitar la hipoglucemia). En una declaración reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se han señalado y respaldado estas consideraciones para el tratamiento de la DM2 en entornos de bajos recursos.³¹⁵

Situaciones especiales en el tratamiento clínico

Además de los principios de tratamiento descritos para la mayoría de los pacientes con DM2 en el entorno ambulatorio, algunos retos terapéuticos específicos requieren un comentario adicional.

Hiperglucemia grave en el momento del diagnóstico

Algunos pacientes llegarán al diagnóstico de DM2 con un control glucémico muy deficiente, incluso con cetoacidosis.³¹⁶ Los que están especialmente enfermos, con deshidratación grave, acidosis, deterioro del estado mental o enfermedades concomitantes graves, necesitarán hospitalización para recibir líquidos intravenosos e insulina. Algunos se recuperarán notablemente después del tratamiento hospitalario con una recuperación sustancial de la secreción de insulina y de la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Los pacientes con la mejor recuperación metabólica pueden mantener un buen control glucémico controlando

el estilo de vida y con poco o ningún tratamiento oral. No está del todo claro en qué se diferencian estos pacientes de los que siguen necesitando tratamiento oral habitual o insulina, pero se ha descrito que tienen diabetes propensa a la cetosis.³¹⁷

Muchos otros pacientes serán diagnosticados cuando el control glucémico sea deficiente, con la HbA_{1c} por encima del 9%, pero sin enfermedad grave. En varios estudios se ha señalado que el tratamiento intensivo de la glucemia en este contexto también puede dar lugar a una remisión sustancial de la diabetes al invertir la glucolipototoxicidad en un número significativo de pacientes.^{318,319} Después de 2-4 semanas de tratamiento oral combinado, insulina basal o insulina basal y prandial para intentar conseguir concentraciones de glucosa casi normales, los valores de la HbA_{1c} por debajo del 6,5 o el 7% pueden persistir hasta 1 año, incluso si se retira completamente la farmacoterapia. Estos estudios de prueba de principio no han dado lugar a recomendaciones para este abordaje habitual en los pacientes con DM2 recién diagnosticada, pero indican que el uso temporal de insulina para lograr un control glucémico excelente poco después del diagnóstico es apropiado para algunos pacientes. También se ha propuesto que los que tienen la HbA_{1c} muy alta en el momento del diagnóstico, especialmente si se acompaña de síntomas, también podrían abordarse inmediatamente con un tratamiento dual o triple que puede incluir insulina basal.³⁸ Las combinaciones de múltiples fármacos sin insulina están menos validadas, pero pueden reducir la HbA_{1c} a los valores objetivo de forma más constante que un abordaje habitual con un solo fármaco. Sin embargo, independientemente del régimen utilizado, la disminución rápida de la HbA_{1c} en pacientes que han pasado meses con un control deficiente tiene riesgos potenciales. Además del riesgo de hipoglucemia debido al uso de insulina en pacientes relativamente inexpertos, existe la posibilidad de empeoramiento de la retinopatía o la neuropatía que acompaña a la disminución demasiado rápida de la glucosa. Como regla general, en los pacientes diagnosticados con una HbA_{1c} por encima del 9%, se debe intentar una mejora gradual del control con la HbA_{1c} por debajo del 7% en un plazo de 6 meses, y seguir administrando al menos metformina después de eso.

DM2 de inicio juvenil

El aumento de la obesidad en todo el mundo ha dado lugar al diagnóstico de DM2 en personas sensibles a edades más tempranas que en el pasado. Una consecuencia de esto es un aumento alarmante del inicio de la enfermedad antes de los 20 años.³²⁰ En algunas regiones, la incidencia de DM2 en los niños se aproxima a la de la DM1. En estudios recientes de la DM2 en adolescentes, se ha demostrado resistencia grave a la insulina y niveles inicialmente elevados de secreción de insulina, pero una disminución relativamente rápida de la función de las células β que no puede ralentizarse con el tratamiento con metformina.^{321,322} En la actualidad, hay pocas pruebas de cómo se puede mejorar el tratamiento de los jóvenes con DM2, pero es evidente que hay que hacer muchos más esfuerzos para mejorar los patrones de la dieta y el ejercicio en esta población, tanto para la prevención como para el tratamiento.³²³ Aunque la capacidad de los agonistas del receptor del GLP1 semanales para controlar convenientemente tanto la glucosa como el peso indica que estos fármacos pueden llegar a ser importantes, su uso en este contexto está actualmente fuera de las indicaciones autorizadas y hay pocos datos objetivos.

Embarazo

El control de la diabetes durante el embarazo está fuera del alcance de este capítulo. Sin embargo, puesto que tiene una importancia central en la evolución natural de la DM2, hay que mencionar algunas características importantes. Las mujeres con factores de riesgo para la diabetes suelen desarrollar primero una hiperglucemia manifiesta durante el embarazo, que también se conoce como *diabetes mellitus gestacional (DMG)*. Después del parto, algunas siguen teniendo una hiperglucemia suficiente para justificar el diagnóstico de DM2, pero otras vuelven a

tener unos valores normales de la glucosa. Para este último grupo, el riesgo de que vuelva a producirse hiperglucemia compatible con un diagnóstico de DM2 en ausencia de embarazo es del 50-70% después de 15-25 años, un riesgo que es de 10 a 18 veces superior.^{324,325} Por lo tanto, está indicado un seguimiento periódico con pruebas de glucosa o HbA_{1c} cada 1-3 años para permitir una detección temprana. Además de señalar un alto riesgo de desarrollo futuro de diabetes, la DMG supone un riesgo más inmediato tanto para la madre como para el niño. La probabilidad de un parto complicado o de complicaciones neonatales aumenta mucho con la DMG. Además, los niños expuestos a la hiperglucemia en el útero tienen mayor riesgo de obesidad más adelante y/o de DM2.³²⁶ Parece que este riesgo se atenúa con un buen control glucémico materna durante la gestación. El asesoramiento previo a la gestación de las mujeres de alto riesgo, el cribado habitual de la DMG durante el embarazo, el tratamiento cuidadoso de la hiperglucemia durante el embarazo y el seguimiento sistemático después del parto deben formar parte de la práctica clínica habitual. En el caso de las mujeres en edad fértil que ya tienen diabetes, la planificación antes de la concepción y el tratamiento gestacional son necesidades incluso más urgentes, especialmente para limitar el riesgo de malformaciones fetales causadas por un control glucémico deficiente en las primeras 10 semanas de embarazo. Los objetivos de la glucosa durante la gestación son más bajos que los que se recomiendan en el tratamiento habitual de la DM2. Los rangos objetivo recomendados son inferiores a 95 mg/dl (< 5,3 mmol/l) para la glucosa en ayunas, inferiores a 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l) para la glucosa posprandial de 1 h y menos de 120 mg/dl (< 6,7 mmol/l) para la glucosa posprandial de 2 h.³²⁷ El tratamiento nutricional cuidadoso es esencial, y suele ser necesario también el tratamiento con insulina. A veces, se utiliza metformina o la sulfonilurea gliburida en vez de insulina, pero existen dudas sobre su seguridad, especialmente de las sulfonilureas.^{327,328} Para las mujeres con DM2 preexistente, generalmente se recomienda el tratamiento con insulina durante la gestación. Siempre que sea posible, un equipo especializado con experiencia debe colaborar en el tratamiento de la diabetes durante el embarazo.

Prevención de la diabetes mellitus de tipo 2

La posibilidad de prevenir la DM2 en personas de alto riesgo se ha probado formalmente en una serie de estudios clínicos revisados en otro lugar. La intervención en el estilo de vida puede reducir la progresión de la diabetes un 30-60% durante un período de 3-5 años. Esto se mantiene y se correlaciona con la pérdida de peso. Sin embargo, el promedio de pérdida de peso sostenida en estos estudios fue modesto, del orden del 5%.³²⁹⁻³³¹ La intervención con metformina se asoció a una disminución algo más pequeña de la progresión hasta diabetes, aunque el beneficio fue similar al del estilo de vida en personas de menos de 45 años, las que tenían un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m² y las que tenían una concentración plasmática de glucosa en ayunas superior a 110 mg/dl (> 6,1 mmol/l). La metformina tiene menos efecto en pacientes de más de 60 años, los que tienen un IMC inferior a 30 kg/m² y los que tienen una glucosa plasmática en ayunas inferior a 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l). Se ha demostrado que la capacidad de la metformina para reducir la progresión hasta diabetes es duradera y rentable.³³²

También se ha demostrado que la acarbose reduce la progresión hasta diabetes sin que haya pruebas de una disminución de la eficacia en diferentes subgrupos. Las TZD proporcionan una mejora sostenida de la sensibilidad a la insulina y pueden retrasar el inicio de la diabetes. Sin embargo, las dudas sobre los posibles efectos a largo plazo sobre el peso, el corazón y los huesos han limitado el uso de esta clase para la prevención. Se ha demostrado que los agonistas del receptor del GLP1 también son prometedores, pero el coste y los efectos adversos iniciales impiden su recomendación para esta indicación en la actualidad. También se ha demostrado que la cirugía bariátrica reduce la incidencia de diabetes en los pacientes con obesidad más grave.

El éxito de las intervenciones en el estilo de vida es impresionante, ya que demuestra que, mediante el uso de diversas técnicas, se pueden conseguir cambios fisiológicamente relevantes del peso corporal en las personas en situación de riesgo. Se desconoce si el estilo de vida más los medicamentos proporciona incluso mayores beneficios. Parece razonable realizar un cribado sobre la base de las recomendaciones esbozadas antes, reconociendo al mismo tiempo que los pacientes con prediabetes (HbA_{1c} > 5,7% y, en particular, ≥ 6%; glucosa plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dl [≥ 5,6 mmol/l] y, en particular, ≥ 110 mg/dl [≥ 6,1 mmol/l], o alteración de la tolerancia a la glucosa) son los mejores candidatos para las estrategias preventivas. Las personas de alto riesgo deben recibir asesoramiento sobre abordajes nutricionales para la pérdida de peso, instrucciones para aumentar la actividad física y seguimiento de la progresión de la disglucemia. La traducción de la evidencia encontrada en el estudio DPP en la expansión práctica en EE. UU. ha ido evolucionando a través del CDC National Diabetes Prevention Program. El programa incluye un currículum estructurado de 22 sesiones durante 1 año en programas en grupo u *online* impartidos a través de un grupo diverso de organizaciones públicas y privadas. Todos los programas locales están certificados por el CDC Diabetes Prevention Recognition Program para mantener los estándares, fomentar la utilización y documentar los resultados. Los profesionales deben identificar cada vez más a los que tienen prediabetes u otras características de alto riesgo y dirigir a los pacientes a los programas disponibles en la comunidad.^{333,334} La situación del tratamiento farmacológico, en particular con metformina, está menos clara, en parte porque es poco probable que se desarrollen complicaciones significativas de la diabetes en el período relativamente corto en que las concentraciones de glucosa en ayunas aumentan de 100 a 126 mg/dl (5,6-7 mmol/l). Por otro lado, el tratamiento con metformina entraña pocos riesgos y ofrece beneficios sustanciales a algunas personas, en particular las que tienen un IMC de 35 kg/m² o superior, las que tienen menos de 60 años y las mujeres con diabetes gestacional previa.³⁶ Por lo tanto, se recomienda considerar el tratamiento con metformina en los pacientes con un riesgo especialmente alto.³⁶

Direcciones futuras

El tratamiento actual de la DM2 es significativamente más eficaz y fácil para los pacientes que en el pasado, y promete mejorar aún más. El desarrollo de nuevos fármacos y de dispositivos inteligentes para el seguimiento de las concentraciones de glucosa y la administración de tratamientos es continuo y desafía nuestra capacidad para evaluar y asimilar estas nuevas herramientas. Las necesidades no cubiertas más importantes se refieren al control de la glucosa después de las comidas, el mantenimiento del control metabólico durante la enfermedad aguda y la hospitalización, y la limitación del aumento de peso. Sin embargo, se puede argumentar que la principal limitación del tratamiento en este momento no es la falta de herramientas y tratamientos, sino una variedad de barreras económicas, psicológicas y organizativas para aprovecharlos al máximo.³³⁵ Se necesitan abordajes de salud pública prácticos y rentables para frenar el aumento de la incidencia y la prevalencia de la DM2.³³⁶ El cribado de la diabetes o la prediabetes puede suponer un ahorro de costes y debería ser más eficaz. A nivel mundial, sigue habiendo una desigualdad en el acceso a la atención médica para todos los trastornos, incluida la diabetes. Aunque el pronóstico de las personas con diabetes nunca ha sido mejor, los mayores retos a los que se enfrentan están relacionados con la complejidad y el coste de la atención. Si los medios para el tratamiento de la diabetes y la estructura organizativa de los sistemas sanitarios mejoraran simultáneamente, la morbilidad y la mortalidad de la DM2 podrían reducirse mucho en un futuro próximo.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

36

Diabetes mellitus de tipo 1

MARK A. ATKINSON, DAYNA E. MCGILL, EYAL DASSAU Y LORI LAFFEL

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Diagnóstico, 1404

Modelos animales, 1404

Histopatología, 1405

Evolución natural de la DM1: conceptos históricos, 1407

Genética, 1410

Factores del entorno, 1416

Evolución natural de la DM1: conceptos emergentes, 1417

Inmunoterapia para la prevención y la inversión de la DM1, 1419

Trasplante de páncreas y de células de los islotes, 1422

Trastornos asociados con inmunidad a la insulina/receptor de insulina, 1423

Presentación clínica, 1423

Tratamiento, 1424

Urgencias diabéticas agudas, 1435

PUNTOS CLAVE

- La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es un trastorno causado por la destrucción autoinmunitaria crónica de las células β pancreáticas que producen insulina.
- En todo el mundo, la incidencia de la enfermedad está aumentando entre el 3 y el 5% anual.
- El trastorno es claramente poligénico (hasta la fecha se han identificado > 50 locus que afectan a la sensibilidad), pero el complejo principal de histocompatibilidad es la causa de más de la mitad de la sensibilidad a la DM1. Estos genes/locus se han combinado en una «puntuación de riesgo genético» para identificar la predisposición genética de un individuo determinado a esta enfermedad.
- El riesgo de la enfermedad puede determinarse mediante una combinación de marcadores inmunológicos, genéticos y metabólicos, y la evolución natural se define ahora por una serie de «estadios».
- Cada vez está más extendida la idea de que la DM1 puede ser un trastorno heterogéneo con un fenotipo común en la presentación clínica/diagnóstico en vez de una enfermedad única.
- El páncreas de los pacientes con DM1 tiene un infiltrado inmunitario en los islotes derivado de una variedad de fenotipos inmunológicos, un tamaño y peso reducidos, y características exocrinas inusuales.
- Los avances significativos en cuanto al tratamiento de la enfermedad, gracias a las innovaciones tecnológicas relacionadas con los análogos de insulina, las tecnologías avanzadas de la diabetes, etc., sientan las bases para una disminución notable de la hemoglobina A_{1c} , un mejor cuidado de la diabetes, y mejores resultados biomédicos y psicosociales.
- Aunque ha habido muchos avances en el tratamiento de la DM1, esta enfermedad se sigue asociando a muchas complicaciones agudas y crónicas.
- Numerosas medidas (costes, resultados del paciente, etc.) demuestran que los especialistas (es decir, los endocrinólogos) proporcionan una atención más eficaz a los que tienen DM1 que los no especialistas, y los mejores resultados se consiguen con una atención multidisciplinaria e individualizada.

Saber por dónde empezar a contar la historia del trastorno que ahora llamamos diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) representa un reto literario. ¿Se empieza con los primeros escritos de hace miles de años que transmiten los síntomas de la enfermedad o es más adecuado describir los emocionantes trabajos realizados en el siglo XIX y a principios del siglo XX que definieron tanto la anatomía como las funciones fisiológicas del páncreas y las células β que secretan insulina?¹ Otras obras de la bibliografía inician su narrativa sobre la DM1 compartiendo un relato de los intensos esfuerzos de Banting y Best,² finalmente ganadores del Premio Nobel en los años veinte, cuando la capacidad para purificar la insulina del páncreas de los animales aportó un medio para mantener con vida a los que, en ausencia de esta intervención, hubieran muerto prematuramente.

Hemos decidido empezar este capítulo basándonos en la historia de un patólogo alemán llamado Martin Schmidt,³ quien, en 1902, observó un pequeño infiltrado celular alrededor de los islotes al examinar con el microscopio el páncreas obtenido de la autopsia de un niño de 10 años con diabetes. Este esfuerzo representó una investigación inicial clave para definir mejor la patogenia del trastorno, un proceso que muchos continuaron a lo largo de ese siglo. Los trabajos realizados poco después por Shields Warren⁴ en la década de los veinte llamaron la atención sobre la relación entre este infiltrado y la edad de inicio de la diabetes. El término utilizado para definir esta característica pancreática, *insulinitis*, fue acuñado en 1940 por otro patólogo, Hanns von Meyenburg.⁵ Los estudios de la enfermedad pancreática en las décadas siguientes aportaron mucha información sobre esta lesión inflamatoria, incluida su relativa frecuencia en las personas de edad avanzada diagnosticadas con diabetes,

su asociación con la disminución de la masa de células β , la identificación de islotes *pseudoatróficos* (es decir, islotes desprovistos de células que contienen insulina), un objetivo preferente de la insulinitis por las células β que contienen insulina y muchos otros hallazgos que más adelante se consideraron decisivos.^{6,7} Estas alteraciones, cuando se unieron a los estudios inmunológicos y genéticos de pacientes vivos en la década de los setenta, que señalaban la presencia de anticuerpos autorreactivos (es decir, autoanticuerpos) contra las células de los islotes en personas con DM1 y que esta sensibilidad a la enfermedad se asoció a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) que se sabe que influyen en las funciones del sistema inmunitario, formaron tres líneas de pruebas que apuntaban a una base autoinmunitaria de la DM1.⁸ Partiendo de esta base, en este capítulo se comparten los puntos de vista actuales sobre la naturaleza autoinmunitaria de la DM1 (incluida su evolución natural y patogenia); las nuevas opiniones que están surgiendo sobre genética, los biomarcadores de la enfermedad y la epidemiología; el aumento de la información sobre la contribución de las células β a su propia muerte, y, quizás lo más importante, cómo están avanzando los tratamientos para esta enfermedad, todo ello mientras consideramos cómo esta información es vital para el diagnóstico y la atención óptimos de las personas con DM1.

Diagnóstico

Históricamente, el diagnóstico de la diabetes incluía una concentración sanguínea de glucosa en ayunas elevada, cualquier valor de la glucosa superior a 200 mg/dl (11 mmol/l) con síntomas de hiperglucemia o anomalías en una prueba de tolerancia a la glucosa oral (SOG) de 2 h.⁹ Las directrices de la American Diabetes Association (ADA) para el diagnóstico de la diabetes se modificaron en 2009 para incluir un valor de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) superior al 6,5%.¹⁰ En ciertas situaciones (p. ej., obesidad, raza distinta a la caucásica), y en particular entre los adultos, diferenciar el diagnóstico de DM1 del de diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) puede ser bastante difícil. En la actualidad, el mejor criterio para separar los dos trastornos consiste en la identificación en el laboratorio de cualquiera de los autoanticuerpos de las células de los islotes (también conocidos como autoanticuerpos asociados a DM1; es decir, autoanticuerpos antiinsulina [IAA], antiácido glutámico descarboxilasa [GADA], antiantígeno 2 asociado a insulinooma [IA2A] o antitransportador de cinc 8 [ZnT8A]). Literalmente, cientos de estudios realizados en las últimas tres décadas han señalado que la presencia de estos autoanticuerpos proporciona una alta sensibilidad para el diagnóstico de personas con DM1.¹¹ De hecho, más del 90% de los niños caucásicos que se presentan con diabetes expresan al menos uno de estos cuatro autoanticuerpos asociados a la DM1.¹² En términos de la especificidad de la enfermedad, los autoanticuerpos asociados a la DM1, por lo general, son positivos en menos del 1-2% de las personas no afectadas (es decir, sin DM1), lo que valida aún más su utilidad diagnóstica. Sin embargo, entre los niños y los adolescentes afroamericanos y latinos de EE. UU. diagnosticados con diabetes, casi la mitad carece, de autoanticuerpos asociados a la DM1. En EE. UU., muchos pacientes de estas minorías étnicas se presentan clínicamente como si tuvieran DM2 de inicio temprano (p. ej., cetosis leve, inicio sintomático lento), algunos tienen factores de riesgo concomitantes, como obesidad, y muchos carecen de alelos del antígeno leucocítico humano (HLA) asociados a la DM1. Las mezclas genéticas cada vez más diversas, debido a la migración geográfica y a los cambios sociales (p. ej., descendencia multirracial), contribuyen aún más a la complejidad del diagnóstico.

En la infancia y la adolescencia se producen dos picos de presentación de la DM1: un pico más pequeño entre los 5 y los 7 años, y un pico más grande en o cerca de la pubertad.¹³ Aunque la mayoría de los trastornos autoinmunitarios afecta de forma desproporcionada a las mujeres, la DM1 afecta ligeramente más a los hombres que a las mujeres. La incidencia de la DM1 varía con los cambios estacionales y el mes de nacimiento. La incidencia del diagnóstico de DM1 es mayor en otoño e invierno, mientras que nacer en primavera se asocia a un aumento de la probabilidad de DM1.¹⁴ Es interesante que el desarrollo de la autoinmunidad asociada a la DM1 (es decir, la formación de autoanticuerpos

de los islotes) en los meses a años previos al inicio de la DM1 sintomática también muestra cierto grado de sincronización estacional.

La medición y la presencia de autoanticuerpos asociados a la DM1 han alimentado un gran debate sobre el porcentaje de casos de DM1 que están clasificados erróneamente como DM2. De hecho, es concebible que del 5 al 15% de los adultos diagnosticados con DM2 tenga DM1, debido a la frecuencia de los autoanticuerpos asociados a la DM1 en poblaciones diagnosticadas con DM2.¹⁵ Esto es, en efecto, un problema del reconocimiento por parte de los profesionales sanitarios del potencial de la DM1 en poblaciones adultas, junto con la ausencia de un cribado generalizado de estos autoanticuerpos en los entornos en los que el cribado parece estar justificado. Si esta afirmación es correcta, debido al número mucho mayor de personas diagnosticadas con DM2 (con respecto a la DM1), el número real de casos de DM1 en una población determinada podría estar notablemente subestimado. Esto es terapéuticamente lamentable, porque el diagnóstico preciso de la DM1 es vital; las personas con un diagnóstico incorrecto de DM2, cuando en realidad tienen DM1, tendrán una HbA_{1c} superior, riesgo de cetoadicidosis diabética (CAD) debido al uso de tratamientos sin insulina y una progresión acelerada hacia complicaciones micro- y macrovasculares.

Los intentos para diferenciar la DM1 de inicio en el adulto de la DM2 (tabla 36.1) también han dado lugar a una serie de propuestas de nuevas clasificaciones de la enfermedad, en particular la *diabetes propensa a la cetosis y la enfermedad autoinmunitaria latente del adulto*.¹⁶ La falta de criterios de diagnóstico firmes atenúa el entusiasmo por adoptar estas presuntas nuevas entidades patológicas como categorías nuevas para la diabetes. También es importante señalar que los pacientes con DM1 pueden manifestar resistencia a la insulina, una característica que se asocia con más frecuencia a la DM2. Concretamente, los pacientes con DM1 (incluidos los que tienen autoanticuerpos) pueden presentarse con diabetes, que se caracteriza por concentraciones séricas elevadas de insulina en ayunas o del péptido C, pero con pérdida de la secreción de insulina estimulada.

Como se ha mencionado antes, algunos niños caucásicos (~10%) carecen de autoanticuerpos asociados a la DM1 en el momento del diagnóstico de la enfermedad (es decir, en el momento de la aparición de la hiperglucemia), lo que plantea interrogantes sobre si estas personas han perdido la expresión de los autoanticuerpos (o al menos la capacidad de que se detecten con pruebas de laboratorio) en el momento del diagnóstico o si el diagnóstico de DM1 es preciso. La noción de pérdida de autoanticuerpos frente a la presencia de una forma diferente de diabetes también es difícil de determinar, porque muchos tienen alelos HLA asociados a la sensibilidad a la DM1; no son resistentes a la insulina; se presentan con CAD, y, con el tiempo, pierden la secreción del péptido C. Con las pruebas de laboratorio adecuadas, la clasificación de estas personas como pacientes con DM1 sin autoanticuerpos asociados a la DM1 puede ser un diagnóstico apropiado. Dicho esto, los avances en la comprensión de las clasificaciones de la diabetes monogénica hasta ahora subestimadas, como la diabetes juvenil de inicio en la madurez, justifican la realización de pruebas genéticas en los casos de diabetes diagnosticados en niños muy pequeños (es decir, < 1 año de edad).¹⁷

Modelos animales

Modelo de ratón diabético no obeso

El ratón diabético no obeso (DNO) es, sin duda, el modelo animal más estudiado para la DM1.¹⁸ La frecuencia de la diabetes entre las diferentes colonias varía del 30 al 100% en los ratones DNO hembra, lo que indica que las condiciones de alojamiento (es decir, el entorno) representan una variable importante. A diferencia de la DM1 humana, que tiene una distribución relativamente igual entre los sexos, en los ratones DNO existe un fuerte sesgo femenino con respecto a la enfermedad. Como en la DM1 de los seres humanos, la diabetes de los ratones DNO es poligénica, las moléculas específicas de clase I y II del MHC son fundamentales para la patogenia de la enfermedad,¹⁹ y muchos otros locus genéticos hacen contribuciones relativamente pequeñas que no son necesarias ni suficientes para la enfermedad.²⁰ Los ratones DNO, como los seres humanos,

TABLA 36.1 Comparación de las características de la diabetes mellitus de tipos 1 y 2

Características	Tipo 1	Tipo 2
Naturaleza <i>Muy diferente</i>	Trastorno autoinmunitario marcado por la destrucción de las células β que producen insulina y pérdida de la producción de insulina	Trastorno de deficiencia de insulina que implica una interrelación entre los factores pancreáticos y extrapancreáticos que contribuyen a la enfermedad
Síntomas <i>Superposición parcial</i>	Inicio rápido; concentraciones sanguíneas de glucosa muy altas o extremadamente altas; polifagia; polidipsia; poliuria; cetoacidosis	Inicio de leve a moderado; aumento de la glucosa sanguínea de modesto a alto; polidipsia/poliuria leve; fatiga; cambios visuales/cefalea
Inicio <i>Muy diferente</i>	Súbito (síntomas durante días a semanas)	Inicio más lento (síntomas durante meses a años)
Factores de riesgo <i>Por lo general, diferentes, pero se superponen</i>	Antecedentes familiares de enfermedad autoinmunitaria, pero en particular diabetes mellitus de tipo 1 (aumento del riesgo de 10 veces frente a la población general)	Sobrepeso/obesidad; dieta inadecuada; estilo de vida sedentario; etnia (mayor en afroamericanos, hispanos); antecedentes familiares de diabetes mellitus de tipo 2; antecedentes de diabetes gestacional
Edad de inicio <i>Por lo general, diferente, pero se superpone</i>	Por lo general, desde el principio de la vida hasta la adolescencia, pero puede producirse a cualquier edad	Por lo general, en adultos, pero hay una tendencia hacia el inicio a una edad más temprana
Estrategia de tratamiento <i>Por lo general, diferente</i>	Necesidad absoluta de insulina (inyecciones diarias múltiples o bomba de insulina); autotratamiento con modificación del estilo de vida (controlar el tipo de alimentos, ejercicio, etc.)	Modificaciones de la dieta y ejercicio junto con fármacos orales (para la mayoría); está aumentando el porcentaje de pacientes que necesitan insulina con el tiempo
¿Puede prevenirse? <i>Muy diferente</i>	No en la actualidad (es un tema de investigación principal); los casos futuros pueden predecirse mediante pruebas de autoanticuerpos y genéticas	Sí, en más de la mitad de los casos potenciales, con modificaciones de la dieta y ejercicio
¿Puede invertirse? <i>Muy diferente</i>	No por el momento (objeto de importantes esfuerzos de investigación)	No, solo para un número limitado; la enfermedad puede controlarse y el riesgo de complicaciones puede reducirse mediante modificaciones de la dieta, ejercicio; cada vez hay más pruebas de que la enfermedad mejora con tratamientos combinados
Complicaciones <i>Principalmente similares, pero con alguna variación</i>	Aparición aguda de hipoglucemia y cetoacidosis que da lugar a inconsciencia hipoglucémica; efectos crónicos de la hiperglucemia que pueden causar retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad cardiovascular, etc.	Aparición aguda de hipoglucemia y cetoacidosis que da lugar a inconsciencia hipoglucémica; efectos crónicos de la hiperglucemia que pueden causar retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad cardiovascular, etc.

producen IAA antes de desarrollar la diabetes, aunque parece que los linfocitos T, no los autoanticuerpos, median la destrucción de las células β . La lesión de insulinitis, la faceta distintiva de la DM1, parece más intensa y cuantitativamente evidente en los ratones DNO en comparación con los seres humanos. Curiosamente, una sobrerrepresentación relativa de linfocitos T lleva un receptor específico para el antígeno de las células β , la insulina. Aunque en la mayoría de los estudios se han proporcionado pruebas de una función principal de la autoinmunidad de linfocitos T dirigida a la insulina,²¹ existe un debate considerable sobre si un determinado antígeno de las células β es primario (es decir, el impulsor primero y principal del desarrollo de la enfermedad en una respuesta autoinmunitaria). Los estudios sobre la masa de células β de los islotes indican que tanto la destrucción como la replicación/regeneración están presentes meses antes del inicio de la DM1, con una aceleración de la destrucción de las células β cuando se inicia la enfermedad.²² Una aparente profusión de estudios publicados destaca el potencial terapéutico de la replicación/regeneración de las células β en ratones DNO u otras cepas de roedores.²³⁻²⁵ Sin embargo, las últimas pruebas convincentes indican que, en términos de replicación de las células β , los modelos de roedores difieren mucho de la fisiología humana, y la replicación de células β es un acontecimiento infrecuente en los seres humanos desde la adolescencia hasta la edad adulta.²⁶ Una de las dudas principales de los ratones DNO se refiere a la relativa facilidad con que se puede prevenir o invertir la enfermedad.¹⁸ Se pueden observar claros beneficios terapéuticos en los ratones DNO (p. ej., conservación de la secreción del péptido C), aunque solo un número limitado de estos hallazgos se ha trasladado de forma eficaz a los seres humanos. Los modelos animales (lamentablemente)

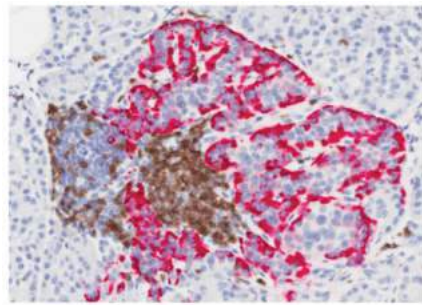
representan en cierto modo una situación idealizada, que se caracteriza por rasgos que no reflejan los contextos sociológicos y del estilo de vida de los seres humanos, como una diversidad genética limitada a través de la endogamia selectiva, el alojamiento en entornos muy controlados y desprovistos de patógenos, dietas uniformes y otros aspectos. Sigue sin estar claro cuáles de estas o de otras diferencias subyacen a la traducción generalmente decepcionante.

Modelos inducidos de DM1

La diabetes, e incluso la insulinitis, pueden inducirse en varias cepas de roedores con fármacos que provocan la destrucción de las células de los islotes y activan ampliamente las respuestas inmunitarias, incluidas las que se dirigen contra los antígenos de las células β . Por ejemplo, el fármaco estreptozotocina es directamente tóxico para las células β de los islotes. En altas dosis, provoca diabetes rápidamente (es decir, hiperglucemia). En dosis bajas, se desarrolla una diabetes más crónica, que es probable que tenga alguna derivación inmunitaria, lo que significa que la patogenia está vinculada a las respuestas inmunitarias contra las células β .²⁷ Otros modelos se han utilizado con menos frecuencia.

Histopatología

Como se ha mencionado antes, la DM1 en los seres humanos se caracteriza por la destrucción selectiva de las células β dentro de los islotes pancreáticos⁷ (fig. 36.1). Aunque existen algunas excepciones, una asimilación general de la bibliografía apoya que los pacientes con



A

Células de los islotes en la diabetes de tipo 1
<ul style="list-style-type: none"> • Insulinitis (mononucleares mixtas, adyacentes o dentro del islote) • Pérdida de células β (aumento con la duración de la enfermedad) • Hiperexpresión del MHC de clase I • Necrosis/apoptosis de células β (¿?) • Disminución de la insulina en las células β restantes • Expresión de interferón α en las células β

B

Páncreas en la diabetes de tipo 1
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del peso general • Atrofia de la región dorsal • Atrofia exocrina • Cambios hidrópicos (hipertrofia) (¿?) • Formado por islotes pseudoatróficos (tinción de glucagón) en el tipo 1A • Pérdida lobular de células β • Insulinitis lobular heterogénea

C

• **Figura 36.1** Características patológicas del páncreas en la DM1. **A.** Infiltrado de los islotes (es decir, insulitis) visto en un paciente con DM1 de comienzo reciente. La inmunohistoquímica muestra la presencia dentro de los islotes de células CD3-positivas (marrón) y células α productoras de glucagón (rosa). Características histológicas de las células de los islotes (**B**) y características patológicas macroscópicas del páncreas (**C**) asociadas a la evolución natural de la DM1 (es decir, antes del inicio, inicio, después del inicio). MHC, complejo principal de histocompatibilidad; DM1, diabetes mellitus de tipo 1. (Tomado de Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383:69–82, utilizado con autorización.)

DM1 en los que la enfermedad se inicia entre los 0 y los 14 años y en el año posterior al diagnóstico muestran más islotes inflamados (68%) y menos islotes con menos células β residuales (39%) que los pacientes en los que la enfermedad se inicia entre los 15 y los 39 años.²⁸ Este hallazgo indica que se produce una respuesta autoinmunitaria más intensa cuando la enfermedad se desarrolla en los niños pequeños.

El inmunotipo de las lesiones insulínicas muestra una predominancia de linfocitos T CD8⁺ y macrófagos, pero también se han observado células de otros fenotipos (p. ej., CD4⁺, CD20⁺ y CD68⁺).^{29,30} En estudios más recientes se ha evaluado el inmunotipo como una función de la edad, y la edad más joven de inicio se asocia a concentraciones más elevadas de linfocitos B CD20⁺, linfocitos CD45⁺ y linfocitos T CD8⁺ en las lesiones de la insulitis, junto con un número menor de islotes insulina-positivos.^{28,31} A la inversa, se han observado infiltrados con menos linfocitos CD20⁺ en pacientes con DM1 con una edad avanzada en el momento del inicio, y se han asociado a menos concentraciones de linfocitos CD45⁺ y linfocitos T CD8⁺, así como a más islotes insulina-positivos. Estos mismos estudios también demuestran que los linfocitos T CD8⁺ de los islotes expresan receptores de linfocitos T que se unen a los tetrámeros del MHC de clase I cargados con el autoantígeno de células β G6P2 y otros péptidos diana en los pacientes con DM1 de comienzo reciente.³¹ Estos estudios también están de acuerdo con los últimos hallazgos de que los linfocitos T que invaden los islotes pancreáticos están, de hecho, dirigidos a los antígenos de las células β.³⁰ A diferencia del dogma tradicional, la presencia de insulitis en la DM1 humana es cuantitativamente limitada, y un grupo de expertos ha establecido una definición estandarizada para esta lesión de tres islotes, que contienen más de 15 linfocitos CD45⁺ en un páncreas.⁶

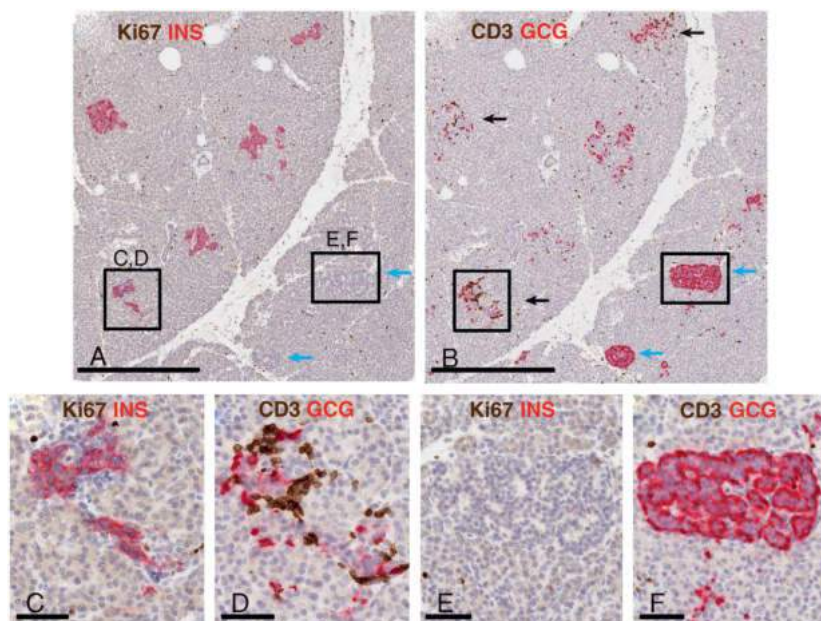
Algo sorprendente es que la inflamación también está presente en el tejido pancreático exocrino en la DM1. Específicamente, hay inflamación crónica, incluido un aumento de la infiltración de linfocitos T CD8⁺ (y, en menor grado, linfocitos CD4⁺ y CD11c⁺), en el páncreas exocrino en las personas con DM1.³² En otros estudios se ha registrado una propensión similar a la invasión del páncreas por neutrófilos (junto con una disminución del recuento de neutrófilos periféricos) en la DM1.³³ La propensión de este órgano a la inflamación/pancreatitis provocada por múltiples factores (p. ej., hipertrigliceridemia, infección vírica, fármacos) podría ser el resultado de un gen de sensibilidad que interviene en la inflamación tisular o en otros aspectos que en el pasado se consideraban «fugas». Es importante señalar que parece que el proceso inflamatorio del páncreas exocrino es subclínico, ya que la mayoría de los pacientes con DM1 de comienzo reciente no presentan síntomas de inflamación pancreática.

Estudios recientes en los que se ha evaluado la persistencia de la producción de insulina en pacientes con DM1 de larga duración (es decir,

producción estimulada de péptido C) mediante pruebas ultrasensibles han anulado el dogma tradicional de que la secreción residual de péptido C es infrecuente.³⁴ Las pruebas histopatológicas que están surgiendo apoyan esta idea debido a la identificación de islotes insulina-positivos, aunque en número extremadamente limitado, en pacientes con DM1 de larga duración.³⁵ En pacientes con DM1 de larga duración sigue habiendo células de los islotes que no producen insulina (es decir, α, δ, polipéptido pancreático; v. capítulo 33), y estos islotes restantes que carecen de insulitis y de células β se han denominado *seudoatróficos*. Esta información prepara el terreno para otra característica destacable del páncreas de los pacientes con DM1 de comienzo reciente: la denominada heterogeneidad de las lesiones de los islotes. El examen histopatológico de la misma sección del páncreas demostró que un islote sano sin infiltrados inmunitarios puede coexistir con un islote que contiene células β con infiltración intensa, así como con un islote pseudoatrófico que no tiene infiltrados (fig. 36.2). Esta irregularidad del proceso patológico recuerda la destrucción de áreas de la piel en los pacientes con vitiligo, en los que los melanocitos se destruyen en parches. Esta heterogeneidad de las lesiones puede subyacer a la evolución natural variable de la DM1, en la que el período de tiempo entre la autoinmunidad inicial de las células β y los síntomas manifiestos puede ser de meses, años o incluso muchas décadas. Además, el páncreas de donantes sin DM1, pero con autoanticuerpos, suele mostrar una ausencia limitada de insulitis, pero muestra anomalías histológicas claras, como un aumento de la proporción del área proinsulina:insulina,³⁶ que coincide con las alteraciones funcionales. Se ha considerado que esta información apoya la idea de que la DM1 es una enfermedad recidivante/remite,³⁷ con ondas de destrucción inmunitaria.

Los islotes de los pacientes con DM1 y no diabéticos con autoanticuerpos de la DM1 sobreexpresan antígenos HLA de clase I, interferón α y, potencialmente, moléculas Fas.^{38,39} Se desconoce la forma específica por la que el sistema inmunitario destruye las células β. Las moléculas como Fas pueden ser importantes, porque los linfocitos T que expresan el ligando Fas pueden inducir apoptosis de las células β. Dicho esto, hay más interés alrededor de la idea de que es probable que las citocinas (p. ej., interleucina 1 [IL-1]) y los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ contribuyan principalmente a la destrucción de las células β. Con respecto a lo que podría inducir estas características, la búsqueda de partículas víricas y de ARN vírico dentro de los islotes de los pacientes con diabetes de comienzo reciente ha sido, en gran medida, infructuosa. Sin embargo, las tecnologías y los conceptos más nuevos deberían facilitar la realización de más estudios, y es probable que haya heterogeneidad entre los pacientes.

Por último, se ha demostrado la disminución del peso del páncreas en autopsias o en donantes de órganos con DM1 de comienzo reciente, así como en los que tienen una enfermedad de larga duración.⁴⁰



• **Figura 36.2** Variabilidad lobular en los islotes insulina⁺ e insulinitis. Se tomaron imágenes de islotes de un paciente de 13 años con diabetes mellitus de tipo 1 durante 5 años (nPOD 6243). Se tiñeron secciones en serie de parafina para Ki67 más insulina (INS) (**A**, **C** y **E**) y CD3 más glucagón (GCG) (**B**, **D** y **F**), y los islotes se subdividieron según se describe en el diseño y los métodos del estudio. Se observan cinco islotes insulina⁺ (**A**) en un lóbulo adyacente a un lóbulo con dos islotes insulina⁻ en el paciente con diabetes mellitus de tipo 1 (**A** y **B**, flechas azules). Tres islotes insulina⁺ tenían insulinitis (**B**, flechas negras), y los dos islotes insulina⁻ no tenían insulinitis. Uno de los islotes insulina⁺ con insulinitis se muestra con mayor aumento (**C** y **D**), así como un islote insulina⁻ insulinitis⁻ (**E** y **F**). Pocas células de los islotes eran Ki67⁺ (**A** y **C**), lo que indica que la insulinitis no tiene efecto sobre el número de células que proliferan. Barras de escala: **A** y **B**, 500 μ m; **C-F**, 50 μ m. (Tomado de Campbell-Thompson M, Fu A, Kaddis JS, et al. Insulinitis and β -cell mass in the natural history of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65[3]:719–731.)

También se ha observado disminución del volumen del páncreas en pacientes vivos con DM1 mediante pruebas de imagen no invasivas.⁴¹ Los mecanismos que subyacen a la pérdida de tamaño o de peso del páncreas en la DM1 no se conocen bien, pero se ha formulado la hipótesis de que, en gran medida, son el resultado de la pérdida de los efectos insulínotropos en el páncreas exocrino, ya que los islotes constituyen solo del 1 al 2% de todo el volumen pancreático (v. «Anomalías pancreáticas exocrinas en la DM1»).

Mecanismos de la muerte de las células β en la DM1

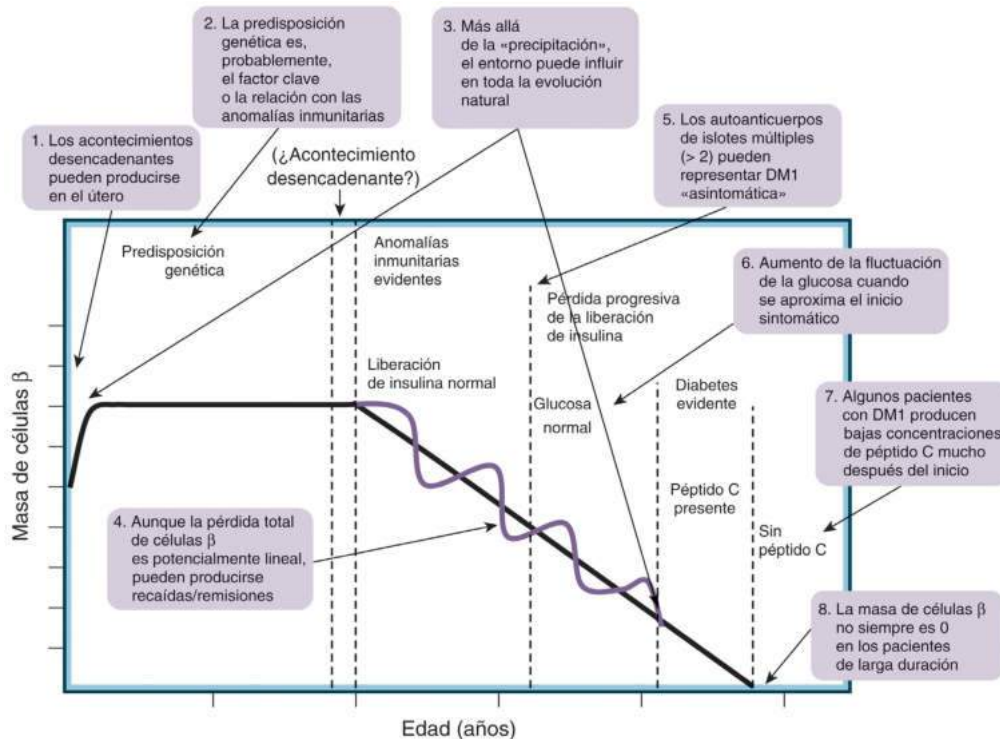
Los mecanismos por los que las células β mueren en la DM1 siguen siendo algo controvertidos. La mayoría de los estudios apoyan una muerte de células necrosadas, mediada por linfocitos T citotóxicos en respuesta a autoantígenos, como un mecanismo probable. Las pruebas de los estudios sobre el páncreas humano en la DM1 que señalan la presencia de linfocitos T CD8⁺ y de macrófagos son coherentes con este concepto.⁷ Los linfocitos T pueden inducir la necrosis tras la liberación de gránulos citolíticos que contienen granzimas y perforina, que actúan sobre la membrana de las células β . La isquemia resultante de un deterioro de la vascularización, un proceso que puede deberse a la hiperexpresión de materiales de la matriz extracelular (p. ej., ácido hialurónico, proteínas de unión al ácido hialurónico), también pueden causar muerte celular necrótica.⁴² Otros mediadores de la muerte celular necrótica que se apoyan en los estudios de la DM1 son las especies reactivas del oxígeno, que pueden provocar una lesión mitocondrial y la pérdida de la integridad de la membrana celular a través de la lesión oxidativa del ADN, la peroxidación lipídica y las lesiones de las proteínas.⁴³ Por último, la necrosis de las células β puede liberar factores, como péptidos antigénicos modificados después de la traducción⁴⁴ o modificaciones de antígenos «normales» (es decir, péptidos híbridos⁴⁵), que estimulan más la respuesta inmunitaria y perpetúan así la muerte de las células β mediante necrosis.

Más allá de la necrosis, la apoptosis también se ha relacionado por su función en la muerte de las células β en la DM1 a través de actividades en gran parte vinculadas a las cinasas Janus (JAK1, JAK2) y a las rutas de la proteína tirosina cinasa (TYK2) no receptora.⁴⁶ La inmunidad encuentra aquí un vínculo, con la apoptosis probablemente impulsada por las citocinas, incluido el factor de necrosis tumoral (TNF), que activa Fas/FasL, TNFR1 y TNFR2. La apoptosis también puede iniciarse a través de la ruta del linfoma de linfocitos B 2 (LLB2) mediante la privación de citocinas o del estrés del retículo endoplásmico, que da lugar a la activación de la caspasa. La apoptosis causada por la actividad de las caspasas produce una morfología celular apoptótica, fragmentación nuclear y condensación de la cromatina (rasgos que se han observado en el páncreas de las personas con DM1). La noción de la denominada respuesta de la proteína desplegada (es decir, cómo responde una célula a la acumulación de proteínas mal plegadas en el retículo endoplásmico) y cómo puede modular la inflamación y la muerte de las células β en la DM1 está generando cada vez más interés en la DM2.⁴⁷

En realidad, es probable que la muerte de las células β en la DM1 se deba a la contribución de ambos mecanismos (es decir, necrosis y apoptosis). Las fluctuaciones dinámicas de la glucemia, que en última instancia incluyen la hiperglucemia evidente que se observa en el período de pre-DM1 (v. «Estadios de la evolución natural de la DM1»), apoyan la idea de cambios funcionales cada vez mayores en las células β , posiblemente debido a factores estresantes inmunitarios o al aumento de la demanda metabólica de las células β residuales.

Evolución natural de la DM1: conceptos históricos

Quizás la guía más útil y beneficiosa para los estudios relativos a la evolución natural de la DM1 fue el modelo presentado en 1986 por un autor anterior de este capítulo, el difunto Dr. George Eisenbarth.⁴⁸ En este



• **Figura 36.3** Evolución natural de la diabetes mellitus de tipo 1: concepto de hace 25 años revisado. La *línea negra* traza una recreación del modelo como se propuso originalmente en 1986. Se pueden hacer añadidos y conjeturas a este modelo basados en los últimos conocimientos obtenidos (*línea morada*). DM1, diabetes de tipo 1. (Reproducido a partir de Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383:69–82, utilizado con autorización.)

modelo (fig. 36.3), se asumía que las personas destinadas a desarrollar DM1 comenzarían la vida con un cuadro completo de células β . Se propuso que una lesión desencadenante, probablemente ambiental, iniciaría un proceso que implicaría el reclutamiento de células presentadoras de antígeno. Estas células secuestrarían los autoantígenos liberados por las células β dañadas y los transportarían a los ganglios linfáticos, donde posteriormente se presentarían a los linfocitos T autorreactivos. Entrarían en juego estos linfocitos T, componentes nocivos que cobran vida debido a fallos genéticos en la eliminación en el timo (es decir, tolerancia central), combinados con los defectos en los mecanismos diseñados para inducir tolerancia inmunitaria periférica.⁴⁹ Este dúo tóxico, que impide que se genere la tolerancia, también en el contexto de la sensibilidad genética, permitiría la migración de los linfocitos T autorreactivos a los islotes, mediando la eliminación de las células β y fomentando una mayor inflamación.⁵⁰ Se creía que los síntomas de la enfermedad aparecían cuando había muerto entre el 85 y el 95% de las células β pancreáticas. En la etapa final del modelo, el proceso autoinmunitario termina con la eliminación completa de las células β .

Aunque este modelo sirvió fielmente como una guía durante varias décadas, y sin duda la mayoría de sus aspectos se mantienen hasta el día de hoy, algunos componentes se están corrigiendo (p. ej., la idea ya mencionada de que se pierde la producción de péptido C al inicio de la DM1) o todavía se siguen investigando intensamente (aspectos que se analizan a lo largo de este capítulo) (v. «Evolución natural de la DM1: conceptos emergentes»).

Evolución natural de la DM1 a partir de estudios familiares y poblacionales a largo plazo

Los principales estudios epidemiológicos clínicos longitudinales de la DM1 han sido el BABYDIAB en Alemania;⁵¹ el T1DM Prediction and Prevention (DIPP) en Finlandia;⁵² el Diabetes Autoimmunity Study

in the Young (DAISY) en Denver, Colorado;⁵³ el The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY), con localizaciones en los estados de Colorado, Georgia, Florida y Washington en EE. UU., así como en Alemania, Suecia y Finlandia en Europa;⁵⁴ el T1DM Trial-Net Pathway to Prevention, con más de 200 localizaciones a través de EE. UU., Europa, Canadá, Australia y Nueva Zelanda;⁵⁵ y el Search for Diabetes in Youth (SEARCH), con centros de estudio en los estados de Carolina del Sur, Ohio, Colorado, California y Washington.⁵⁶ Estos esfuerzos, junto con la investigación transversal de los tejidos del páncreas humano obtenidos a través de bancos biológicos, como el Network for Pancreatic Organ donors with Diabetes (nPOD),⁵⁷ han redefinido nuestros conocimientos de la evolución natural de la DM1 y de la patología del páncreas humano, y algunos de los hallazgos fundamentales se revisan en la tabla 36.2.

Se hizo un descubrimiento decisivo a partir del análisis combinado de los datos generados en los estudios BABYDIAB, DAISY y DIPP. Una vez que se presentan dos o más autoanticuerpos antiislotes en un individuo determinado, el riesgo de que el individuo desarrolle diabetes a los 10 años varía del 60% en los seroconvertidores de mayor edad (> 3 años) al 75% en los que se produce la seroconversión antes de los 3 años.¹¹ Los análisis recientes y en curso de los datos longitudinales generados a partir de las cohortes del DIPP y el TEDDY están revelando posibles influencias del entorno (p. ej., nacimiento por cesárea, microbioma intestinal, fibra dietética, introducción temprana de la leche de vaca o el gluten en la dieta del lactante, vitamina D, uso de antibióticos al principio de la vida, vacunación, infecciones)^{58–64} y nuevos biomarcadores (p. ej., microbioma intestinal, metabólica, perfiles lipídicos y proteómicos) de la progresión futura de la DM1 (v. «Biomarcadores emergentes de la evolución natural y el diagnóstico de la DM1»)⁶⁵ que en última instancia podrían permitir la identificación de la enfermedad al principio de su patogenia. Se espera que la prevención o el retraso del inicio de la DM1 puedan ser posibles algún día mediante ajustes tempranos del estilo de vida o de intervenciones adaptadas.

TABLA 36.2 Grupos de investigación clínica y estudios de la evolución natural de la DM1

Estudio	Criterios de inscripción	Criterios de valoración	Resultados clínicos y metodológicos	Referencias
BABYDIAB	Descendencia de progenitores con DM1	1. Seroconversión de autoanticuerpos antiislotes 2. Inicio de la DM1	<ul style="list-style-type: none"> El 4% desarrolló autoanticuerpos antiislotes a la edad de 2 años El primer autoanticuerpo fue IAA, seguido de GADA 	51
DIPP T1DM Prediction and Prevention	Neonatos y hermanos con HLA de alto riesgo de la población general	1. Seroconversión de autoanticuerpos antiislotes 2. Inicio de la DM1	<ul style="list-style-type: none"> El 6% desarrolló autoanticuerpos antiislotes a la edad de 2 años El 46% de los niños con autoanticuerpos antiislotes positivos volvieron a un estado serológico negativo La positividad 1A-2A confería un mayor riesgo o protección 	52, 393, 394
DAISY Diabetes Autoimmunity Study in the Young	Neonatos con HLA de alto riesgo de la población general y parientes de primer grado con DM1	1. Seroconversión de autoanticuerpos antiislotes 2. Inicio de la DM1	<p>Riesgo de progresión a DM1 a los 10 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> El 15% con un autoanticuerpo antiislotes El 70% con dos autoanticuerpos antiislotes El 74% con tres autoanticuerpos antiislotes La seroconversión de autoanticuerpos antiislotes después de los 8 años fue más frecuente en los niños afroamericanos e hispanos que en los niños blancos no hispanos La edad de la seroconversión de los autoanticuerpos antiislotes fue un determinante principal de la edad de la progresión de la DM1 	53
TEDDY The Environmental Determinants of Diabetes in the Young	Neonatos con HLA de alto riesgo de la población general y parientes de primer grado con DM1	1. Seroconversión de autoanticuerpos antiislotes 2. Inicio de la DM1	<p>Riesgo de progresión a DM1 a los 5 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> El 11% con un autoanticuerpo antiislotes El 36% con dos autoanticuerpos antiislotes El 47% con tres autoanticuerpos antiislotes IAA+ y GADA+ progresaron por igual a DM1, pero IAA se produjo primero a una edad más temprana 	54, 395
T1DM TrialNet Pathway to Prevention (antes, TNO1 Natural History Study)	Niños y adultos con autoanticuerpos antiislotes de la población general y parientes de primer grado con DM1	1. Inicio de la DM1	<p>El riesgo de DM1 se asoció a lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Número de autoanticuerpos antiislotes Edad Hemoglobina A_{1c} SOG 	396, 397
SEARCH SEARCH for Diabetes in Youth	Diabetes diagnosticada (excluida la diabetes gestacional) en sujetos < 20 años de la población general en seis lugares de EE. UU.	N/A	<ul style="list-style-type: none"> Entre 2002 y 2009, la incidencia de DM1 aumentó un 2,7% en los jóvenes blancos no hispanos Entre 2002 y 2012, el aumento de la tasa anual de incidencia fue del 4,2% en los jóvenes hispanos frente al 1,2% en los jóvenes blancos no hispanos El 30-50% de los jóvenes a los que se les diagnosticó DM1 también tenían sobrepeso o eran obesos El 26% de los casos positivos para autoanticuerpos antiislotes también tenían resistencia a la insulina 	56, 398
nPOD Network for Pancreatic Organ donors with Diabetes	Donantes de órganos a través de EE. UU.: 1. Diagnosticados con DM1 2. Diagnosticados con DM1 y receptor de trasplante de páncreas o de páncreas y riñón 3. No diabéticos, con autoanticuerpos antiislotes y de menos de 30 años	N/A	<ul style="list-style-type: none"> La insulinitis es muy diferente entre la DM1 humana y el modelo de ratón DNO La insulinitis humana se define como al menos tres islotes con > 15 células inmunitarias infiltradas El peso del páncreas disminuye en la DM1 El HLA de clase I se hiperexpresa en los islotes del páncreas humano con DM1 Las células β que expresan insulina disminuyen, pero siguen siendo detectables en el páncreas humano con DM1 	7, 39, 40, 57, 399-401

DM1, diabetes mellitus de tipo 1; DNO, diabético no obeso; GADA, autoanticuerpos antiácido glutámico descarboxilasa; HLA, antígeno leucocítico humano; IAA, autoanticuerpos antiinsulina; N/A, no aplicable; SOG, prueba de tolerancia a la glucosa oral.

TABLA 36.3 Riesgo de diabetes mellitus de tipo 1

Grupo	Incidencia anual en los niños
Población general de EE. UU.	0,3% (15-25/100.000)
Descendencia	1%
Hermanos	3,2% (hasta la adolescencia); el 6% durante el resto de la vida
Gemelos dicigóticos	6%
Madre	2%
Padre	4,6%
Ambos progenitores	~10%
Gemelos monocigóticos	50%, pero la incidencia varía según la edad del gemelo índice

Genética

Desde hace mucho tiempo se ha reconocido que la diabetes es un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos en el que la hiperglucemia es una característica común. Más recientemente, se ha hecho evidente que la DM1 también es heterogénea como entidad patológica. Esta conclusión se basa en una serie de observaciones que incluyen la edad de inicio de la enfermedad, la forma de presentación sintomática (es decir, rápida y cetósica frente a leve y sin cetosis), los cambios patológicos del páncreas, el tipo y el número de autoanticuerpos y, ciertamente, la genética.

De hecho, es probable que haya muchas formas genéticas de DM1, influidas en gran medida por la presencia de formas específicas de moléculas HLA de clase II.⁶⁶ Más allá del HLA, la forma de la DM1 también está influenciada por la presencia de anomalías (inmunitarias, de las células β , etc.) promovidas por la cantidad y las combinaciones de genes que influyen en estas aberraciones. El número de genes específicos que contribuyen a la DM1 permanece en constante cambio, en cierto grado, a medida que se realizan estudios de la validación de locus en poblaciones globales variables. Sin embargo, las estimaciones actuales proporcionadas por los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) apoyan que existen más de 50 de estos locus, y se cree que la mayoría influyen en las respuestas inmunitarias.⁶⁷ Muchos de los genes HLA y no HLA que subyacen a la sensibilidad a la DM1 son similares en diversos países, aunque la frecuencia de los alelos específicos de esos genes difiere. En general, se cree que las combinaciones específicas de genes HLA y no HLA contribuyen a la pérdida de la tolerancia a los autoantígenos en las células β , lo que, en última instancia, da lugar a la DM1.

Más allá de los polimorfismos observados en estos genes HLA y no HLA identificados mediante GWAS, los estudios genéticos también han sido extremadamente útiles para la identificación y la descripción de varias formas monogénicas de DM1. Aunque estos trastornos suelen seguir clasificándose clínicamente como DM1, estas enfermedades deben identificarse estrictamente como *diabetes monogénica*. Las puntuaciones de riesgo genético (PRG) que registran los alelos de riesgo HLA y no HLA pueden diferenciar la DM1 de otras formas de diabetes, incluida la diabetes monogénica y la DM2⁶⁸⁻⁷⁰ (v. «Puntuación de riesgo genético»).

Perspectiva general de la prevalencia de la enfermedad

En EE. UU., el riesgo de diabetes infantil es de aproximadamente 1 de cada 300.⁷¹ Este riesgo es 15 veces menor que el riesgo de diabetes de

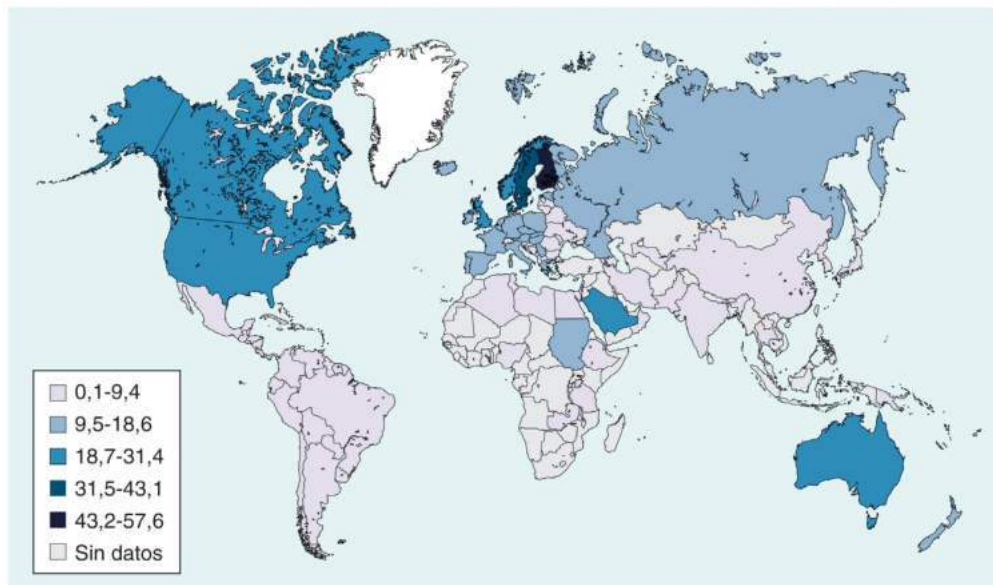
un pariente de primer grado de un paciente con DM1 (tabla 36.3), que, a su vez, es 150 veces menor que el riesgo de un gemelo monocigótico de un paciente con DM1.⁷² Aunque el riesgo de diabetes es mucho mayor para los parientes de los pacientes con DM1, es importante tener en cuenta que la mayoría de las personas (> 85%) en las que se desarrolla la DM1 no tienen un pariente de primer grado con la enfermedad. La incidencia de casos esporádicos se debe, en parte, a que casi el 40% de las personas de la población general son portadoras de alelos HLA de alto riesgo para la DM1 (v. «Complejo principal de histocompatibilidad»).

La mayor incidencia conocida de DM1 se observa en Finlandia y Cerdeña. Finlandia tiene ahora una incidencia anual cercana a 60/100.000 niños.⁷³ Desde la década de los cincuenta, la incidencia ha aumentado casi cinco veces, lo que indica un cambio del entorno drástico (ya sea un aumento de los factores causales o una disminución de los factores protectores), y se está duplicando en muchos países occidentales, incluidos EE. UU., cada 10-15 años (fig. 36.4). Hay que destacar que el aumento de la incidencia de la DM1 en muchos países no ha sido lineal, sino que ha fluctuado en las últimas décadas. En cambio, el trastorno es bastante infrecuente en China, India y Venezuela (~0,1/100.000/año).

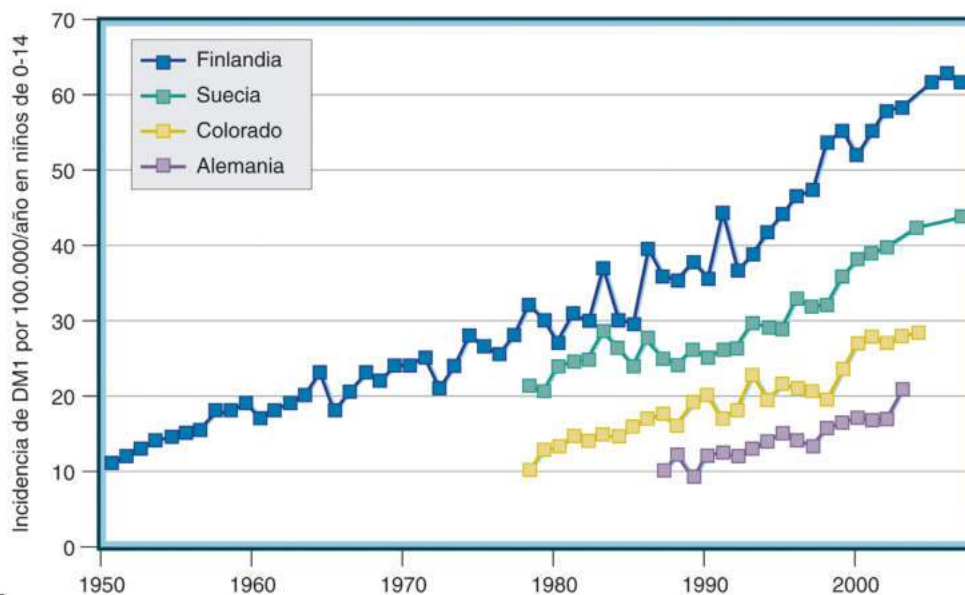
Estudios en gemelos

Los estudios sobre la diabetes en gemelos han hecho contribuciones impresionantes a nuestros conocimientos de la enfermedad. El estudio de los gemelos monocigóticos de pacientes con diabetes realizado por Barnett et al.⁷⁴ contribuyó al reconocimiento de distintas formas de diabetes, que al principio se denominaron *de inicio juvenil* y *de inicio en el adulto*, posteriormente *insulinodependiente* y *no insulinodependiente*, y ahora *DM1* y *DM2*. Las tasas de concordancia de los gemelos monocigóticos y dicigóticos proporcionan información importante sobre los factores genéticos que contribuyen a una enfermedad determinada, porque los gemelos monocigóticos comparten todos los polimorfismos o mutaciones hereditarios de la línea germinal, mientras que los gemelos dicigóticos son similares a los hermanos no gemelos de pacientes con una enfermedad y solo tienen la mitad de sus genes en común. Para un locus que contribuye a la enfermedad de manera recesiva, solo una cuarta parte de los gemelos dicigóticos serían homocigóticos con respecto a un gemelo con diabetes en ese locus, pero todos los gemelos monocigóticos serían homocigóticos para todos los locus recesivos de su gemelo diabético. Como las tasas de concordancia generales de los gemelos monocigóticos para la DM1 varían entre los estudios, es probable que la DM1 sea heterogénea y que en los grupos de gemelos monocigóticos las causas genéticas de su diabetes sean diferentes. Con esta heterogeneidad genética, cabría esperar tasas de concordancia diferentes para distintas causas genéticas.

Redondo et al.⁷⁵ analizaron los datos del seguimiento prospectivo de una serie grande de gemelos monocigóticos inicialmente discordantes del Reino Unido junto con una serie de EE. UU. La progresión hasta la diabetes fue idéntica en ambas series de gemelos. No hubo un período de tiempo de discordancia más allá del cual un gemelo monocigótico de un paciente con DM1 no tuviera riesgo de desarrollar la enfermedad. No obstante, la tasa de riesgo para el desarrollo de diabetes disminuyó a medida que aumentó el período de discordancia. También hubo una marcada variación en el riesgo de diabetes con respecto a la edad a la que se desarrolló el trastorno en el gemelo índice. Tras un seguimiento a largo plazo, la tasa global de concordancia para los gemelos monocigóticos superó el 50%.⁷² Sin embargo, si la DM1 se desarrolló en el gemelo índice después de los 25 años, la tasa de concordancia por análisis de tabla de vida en el estudio de Redondo et al.⁷⁵ fue inferior al 10%. Si la diabetes se desarrolló en el gemelo índice antes de los 5 años, la tasa de concordancia fue del 70% después de 40 años de seguimiento. Por lo tanto, es probable que factores del entorno, factores aleatorios y las variaciones no hereditarias por la línea germinal (p. ej., impronta, polimorfismos del receptor de linfocitos T, mutaciones somáticas)



A



B

• **Figura 36.4** Incidencia de DM1 en niños de entre 0 y 14 años, por región geográfica y a lo largo del tiempo. **A.** Incidencia mundial estimada de DM1, por región, en 2011. **B.** Tendencias cronológicas de la incidencia de la DM1 en niños de entre 0 y 14 años en áreas con tasas altas o intermedias-altas de la enfermedad. DM1, diabetes de tipo 1. (Reproducido a partir de Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383:69–82, utilizado con autorización.)

contribuyan al riesgo de diabetes a lo largo de la vida. Curiosamente, los estudios en gemelos dicigóticos indican que su riesgo de diabetes puede no ser diferente del de los hermanos no gemelos o, como mucho, puede duplicarse, en comparación con el aumento de 10 veces para los gemelos monogigóticos.⁷⁶

Los factores genéticos no solo influyen en el desarrollo de la diabetes, sino también en la expresión de los autoanticuerpos antiislotes. En el caso de los gemelos idénticos, la expresión de los autoanticuerpos antiislotes está estrechamente relacionada con la progresión posterior hacia la diabetes manifiesta y, según se desprende de la información, los gemelos monogigóticos tienen una prevalencia muy concordante para la presencia o ausencia de autoanticuerpos antiislotes. Los gemelos dicigóticos muestran positividad concordante con mucha menos fre-

cuencia para los autoanticuerpos antiislotes, y la prevalencia es similar a la de los hermanos no gemelos.⁷⁷

Complejo principal de histocompatibilidad

Los locus más importantes que determinan el riesgo de DM1 residen dentro del MHC en el cromosoma 6p21 y, en particular, las moléculas HLA de clase II (DR, DQ y DP).⁶⁶ Los determinantes principales de la sensibilidad a la DM1 son las moléculas DR y DQ, y alelos específicos tanto HLA-DR como HLA-DQ pueden aumentar o disminuir el riesgo de diabetes. En la *tabla 36.4* se resume el riesgo de diabetes asociado a varios haplotipos DR y DQ.⁷⁸ Además, los locus HLA de clase I (HLA-A, -B y -C) influyen en la enfermedad, y es probable que otros locus dentro

TABLA 36.4 Riesgo de diabetes de los haplotipos representativos HLA-DR y DQ

DRB1	DQA1	DQB1
Alto riesgo		
0401 o 0403 o 0405	0301	0302 (DQ8)
0301	0501	0201 (DQ2)
Riesgo moderado		
0801	0401	0402
0404	0301	0302
0101	0101	0501
0901	0301	0303
Protección moderada		
0403	0301	0302
0701	0201	0201
1101	0501	0301
Protección fuerte		
1501	0102	0602 (DQ6)
1401	0101	0503
0701	0201	0303

del MHC o relacionados con él influyan en la función inmunitaria y contribuyan al riesgo.⁷⁹ La nomenclatura de los alelos de esta región es algo confusa, pero puede comprenderse si se definen varios términos y se describe la base de la clasificación, y es bastante importante entenderla.

Como se ha mencionado antes, la función de las moléculas de HLA es presentar péptidos a los linfocitos T. Cada molécula de HLA está formada por dos cadenas, y cada cadena está codificada por un gen distinto. Estas moléculas son extremadamente polimórficas en la secuencia de aminoácidos. Cada variante polimórfica de cada cadena se designa con un nombre de locus genético (p. ej., HLA-DRB1) seguido de un asterisco (*), seguido de dos dígitos que hacen referencia a la especificidad serológica (desde el momento en que en la historia del diagnóstico se realizó la tipificación con anticuerpos), seguido de dos dígitos para el alelo específico (ahora determinado con la tipificación basada en ADN), seguido de un solo dígito para diferenciar los polimorfismos silenciosos de los nucleótidos (diferencias de nucleótidos que no cambian la secuencia de aminoácidos). Por ejemplo, el alelo denominado HLA-DRB1*04:05 tiene especificidad serológica DR4 y se asocia a un riesgo elevado de DM1. Hay cientos de alelos conocidos de HLA-DRB1. Cada persona hereda dos alelos HLA-DRB1, uno de cada progenitor. Para los alelos HLA-DR, por lo general, solo se especifica la cadena DRB, porque la cadena DRA no es polimórfica. De la misma manera, para las moléculas de clase I (A, B y C) solo se especifica una cadena, porque la otra cadena, β_2 -microglobulina, tiene un polimorfismo mínimo.

Puesto que los locus del gen HLA están muy cerca unos de otros en el cromosoma 6, por lo general se hereda un grupo de alelos como una unidad, lo que se denomina un *haplotipo*. Por ejemplo, los alelos HLA-A*01:01, HLA-B*08:01 y HLA-DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 constituyen un haplotipo común asociado al riesgo de diabetes, probablemente relacionado con la presencia de HLA-DRB1*0301. Cuando alelos específicos de diferentes genes se asocian de forma no aleatoria entre sí en un haplotipo (p. ej., A1, B8 y DR3), se dice que los alelos están en desequilibrio de enlace. El desequilibrio de enlace no es lo mismo que el enlace, aunque para que haya un desequilibrio de enlace, los genes deben estar enlazados. Los genes están enlazados cuando están muy cerca entre sí en el mismo cromosoma, por

lo que se transmiten de padres a hijos como un grupo de haplotipo. Si los alelos de los genes enlazados se asocian de forma no aleatoria entre sí en una población, se encuentran en desequilibrio de enlace.

Dos haplotipos de MHC, uno heredado de cada progenitor, constituyen un genotipo de MHC individual. En última instancia, este genotipo determina el riesgo de DM1 codificado por MHC. En las moléculas HLA-DQ, ambas cadenas (DQA y DQB) son polimórficas. Esto añade un importante grado de diversidad, porque las cadenas proteínicas codificadas por los alelos de un haplotipo pueden combinarse con las cadenas codificadas por el otro haplotipo. Por ejemplo, las personas con el genotipo de mayor riesgo HLA-DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 y HLA-DRB1*04:05-DQA1*03:01-DQB1*03:02 pueden producir cuatro moléculas DQ diferentes: DQA1*05:01-DQB1*02:01 y DQA1*03:01-DQB1*03:02 esperadas, pero también DQA1*05:01-DQB1*03:02 y DQA1*03:01-DQB1*02:01. Los estudios indican que la combinación DQA1*05:01-DQB1*03:02 determina un mayor riesgo de diabetes para las personas DR3/4. La molécula DQ DQA1*05:01-DQB1*02:01 también se denomina *DQ2*, y DQA1*03:01-DQB1*03:02 se denomina *DQ8*.

Una molécula DQ común, HLA-DQA1*01:02-DQB1*06:02, proporciona protección dominante frente a la DM1 y se denomina *DQ6*. También parece que un alelo DR, HLA-DRB1*14:01, proporciona protección dominante.⁸⁰ El haplotipo protector HLA-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02 está presente en el 20% de la población general y en menos del 3% de los pacientes con DM1.

En algunos niños de la población general o parientes de pacientes con DM1, se ha tipificado el HLA.^{81,82} En EE. UU., el 2,4% de los recién nacidos tienen el genotipo de mayor riesgo HLA-DR-DQ para la DM1, denominado DR3-DQ2, con DR4-DQ8 (heterocigóticos DR3/4-DQ2/8). El 50% de los niños de menos de 10 años y aproximadamente el 30% de los niños más mayores que desarrollan DM1 tienen este genotipo de mayor riesgo. Aproximadamente, 1 de cada 16 niños de la población general con el genotipo HLA de mayor riesgo progresa a DM1 (en comparación con un riesgo poblacional de 1/300). Alternativamente, 15 de 16 niños de la población general que son heterocigóticos DQ2/DQ8 no desarrollan DM1. Los estudios indican que los hermanos recién nacidos de pacientes con DM1 que tienen DQ2 y DQ8 tienen un riesgo de expresar autoanticuerpos de los islotes superior al 40% a la edad de 6 años, y el 50% de estos recién nacidos desarrollarán diabetes a los 10 años. El 95% de las personas que desarrollan DM1 tienen DR3-DQ2 o DR4-DQ8, al igual que aproximadamente el 40% de la población general.

Hay otros haplotipos de alto riesgo que no son comunes, como HLA-DQA1*04:01-DQB1*04:02. Se ha propuesto como regla simple que la presencia de ácido aspártico en la posición 57 de la cadena DQB β y de arginina en DQ α 52 se asocia a riesgo de DM1.⁸³ Hay muchas excepciones a esta regla, y es esencial conocer la secuencia completa (alelo) más que la dependencia de esta regla.

Otros locus

Con una colaboración impresionante, más de una década de esfuerzos internacionales en los GWAS dieron lugar a la definición de muchos locus que contribuyen en grados pequeños, pero diversos, al desarrollo de la DM1.⁸⁴ Por ejemplo, los polimorfismos del gen de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos contribuyen a la enfermedad de Graves y, aparentemente, a la DM1 en algunas poblaciones, aunque no en todas, con riesgos relativos inferiores a 1,3.⁸⁵ Un locus asociado al receptor de IL-2 tiene una asociación estadística basada en un análisis de miles de personas.⁸⁶ La secuenciación en una región también ha identificado mutaciones infrecuentes de un gen que influye en la inducción del interferón α .⁸⁷ En <http://www.immunobase.org> se puede consultar una lista resumida de los locus de riesgo de la DM1.

Aunque gran parte de la atención sobre la genética de la DM1 ha recaído en el HLA, otros locus han llamado la atención por sus posibles contribuciones al riesgo de la enfermedad, incluidos los relacionados con la insulina. En 1984, Bell et al.⁸⁸ publicaron su descubrimiento

de que las variaciones en el número de elementos de repetición de nucleótido localizados en sentido ascendente (también conocidos como 5') del gen de la insulina se asocian al desarrollo de DM1. El grupo de repeticiones más largo se asoció a una disminución del riesgo de diabetes.⁸⁹ En un mecanismo potencialmente relacionado con la función del regulador autoinmunitario (AIRE) en el timo, el polimorfismo protector del gen de la insulina se asocia a una mayor expresión del ARN mensajero de la insulina en el timo.⁹⁰ De hecho, el grado de expresión de la insulina en el timo puede ser crítico tanto para la mutación de AIRE del síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (SPA1) como para el efecto de las mutaciones del gen de la insulina.

Además, *PTPN22*, un gen que codifica una fosfatasa linfocítica específica que influye en la señalización del receptor de los linfocitos T, es el tercer gen confirmado (frente a los meros locus) que influye en el riesgo de DM1.⁹¹ El polimorfismo asociado a la DM1 (Trp para Arg) bloquea la unión a una molécula de señalización cinasa, la cinasa C-terminal Src (CSK). No obstante, el riesgo relativo asociado a este polimorfismo para la DM1 y otros trastornos autoinmunitarios, como la artritis reumatoide, es solo de 1,7. La variante asociada al riesgo de enfermedad da lugar a ganancia de función y a una disminución de la señalización del receptor de linfocitos T.⁹²

Heterogeneidad genética e inmunitaria según la edad de inicio

La DM1 puede desarrollarse a cualquier edad, desde el período neonatal hasta las últimas décadas de la vida. Puesto que los gemelos idénticos pueden llegar a ser concordantes más de 40 años después de que el primer gemelo desarrolle la DM1, no toda la heterogeneidad por la edad puede atribuirse a diferentes síndromes genéticos.⁷⁷ No obstante, no hay una correlación general entre la edad a la que se desarrolla la diabetes en un gemelo o hermano y la edad a la que se desarrolla en su pariente. Los niños en los que la DM1 se desarrolla a una edad temprana suelen ser heterocigóticos DR3/4-DQ2/8. Además, hay evidencia de que los alelos HLA I (u otros genes que no son de clase II dentro de la región HLA) pueden influir en la edad de aparición de la diabetes; un ejemplo es el alelo A24.⁹³ En el otro extremo del rango de edad, hay pruebas de que el alelo HLA protector DQA1*01:02-DQB1*06:02 no es tan protector para los adultos jóvenes como para los niños.⁹⁴

La diferencia más característica relacionada con la edad de aparición de la diabetes es la presencia de valores más altos de IAA en niños que desarrollan la enfermedad a una edad temprana (p. ej., < 5 años). Los valores más altos y la positividad frecuente de IAA hacen que la medición de estos autoanticuerpos sea el mejor marcador individual del desarrollo de diabetes en los niños pequeños.⁹⁵ En los niños en los que los autoanticuerpos se originan durante los primeros 3 años de vida, los IAA suele aparecer primero. Por el contrario, los GADA suelen ser positivos en adultos que desarrollan DM1. La seroconversión a IAA o GADA como primer autoanticuerpo antiisletos también se ha relacionado con el HLA.⁹⁶ La correlación entre los valores de IAA y la edad a la que aparece la diabetes puede relacionarse con una progresión más rápida de la diabetes en los niños con valores más altos. Sin embargo, esta rápida progresión solo se produce si hay IAA presentes con otro autoanticuerpo antiisletos (se analiza en «Estadios de la evolución natural de la DM1»).

Formas monogénicas de diabetes

Las formas más frecuentes de diabetes, DM1 y DM2, son poligénicas, lo que significa que el riesgo de desarrollar estos trastornos está relacionado con múltiples genes. Los factores del entorno (que se analizan más adelante) también desempeñan una función en el desarrollo de las formas poligénicas de la diabetes. Sin embargo, otras formas raras de diabetes, denominadas *monogénicas*, son el resultado de mutaciones en un único gen. Estas formas representan alrededor del 1-5% de todos los casos de diabetes en personas jóvenes. Hasta ahora, más de 20 genes

se han relacionado con la diabetes monogénica. En la mayoría de los casos de diabetes monogénica, la mutación del gen es hereditaria; en los demás casos, la mutación del gen se desarrolla espontáneamente. La diabetes neonatal (DN) y la diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY) son las dos formas principales de diabetes monogénica (tabla 36.5), y la DN es mucho menos frecuente que la MODY.

Con las pruebas genéticas se puede diagnosticar la mayoría de las formas de diabetes monogénica. Si no se realizan las pruebas genéticas, puede parecer que las personas con diabetes monogénica tienen una de las formas poligénicas de diabetes (es decir, DM1 o DM2). Cuando se detecta primero la hiperglucemia en la edad adulta, la diabetes monogénica suele diagnosticarse erróneamente como DM2 general. Es importante señalar que algunas formas de diabetes monogénica pueden tratarse con fármacos orales para la diabetes, mientras que otras formas requieren inyecciones de insulina. Un diagnóstico correcto que permita seleccionar el tratamiento adecuado debería dar lugar a un mejor control de la glucosa y a una mejora de la salud a largo plazo.

Diabetes neonatal

La DN es una forma monogénica de diabetes que se presenta en los recién nacidos en los primeros 6 meses de edad. Es una enfermedad rara que solo afecta a 1 de cada 100.000-500.000 nacidos vivos. Debido a la falta de conciencia profesional (aunque con una frecuencia cada vez menor) o a la ausencia de cribado, la DN puede confundirse con la DM1, un trastorno que suele aparecer después de los primeros 6 meses de vida. Aproximadamente, en la mitad de los que padecen DN dura toda la vida, pero en el resto el trastorno desaparece durante la lactancia, aunque puede reaparecer más adelante en la vida (es decir, DN transitoria). Los síntomas de la DN se asemejan a los de la DM1, y consisten en sed, micción frecuente y deshidratación. En los casos graves, la deficiencia de insulina puede provocar CAD. Además, es posible que el crecimiento intrauterino de los fetos con DN no sea normal y que los recién nacidos sean pequeños para la edad gestacional (es decir, restricción del crecimiento intrauterino). A continuación, algunos lactantes muestran crecimiento prolongado y ganancia de peso, pero el tratamiento adecuado tiene la capacidad de mejorar y puede, de hecho, normalizar el crecimiento y el desarrollo.

Diabetes juvenil de inicio en la madurez

La diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY) es una forma monogénica de diabetes que, generalmente, aparece en la adolescencia o al principio de la edad adulta,⁹⁷ pero que puede permanecer sin diagnosticar hasta una etapa posterior de la vida, ya que los pacientes con MODY suelen ser asintomáticos o mostrar solo hiperglucemia leve. Se ha demostrado que varias mutaciones genéticas diferentes causan MODY⁹⁸ (v. tabla 36.5). Se ha estimado que las variantes de la MODY representan alrededor del 1 al 5% de todos los casos de diabetes en EE. UU.⁹⁹ Los parientes que tienen MODY tienen mayor riesgo de padecer este trastorno (p. ej., los hijos de un progenitor con MODY tienen una probabilidad del 50% de heredar la enfermedad). Generalmente, los pacientes con MODY no tienen sobrepeso. Aunque tanto la DM2 como la MODY pueden ser hereditarias, el árbol genealógico de la MODY, por lo general, representa antecedentes familiares de diabetes en varias generaciones sucesivas.

Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo I (mutaciones del gen AIRE)

El síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo I (SPA1) es raro (< 500 casos en todo el mundo), con una mayor incidencia en Finlandia y Cerdeña y entre los judíos iraníes, pero tiene una incidencia mundial. Los trastornos del síndrome, como la DM1, la candidiasis mucocutánea, el hipoparatiroidismo, la enfermedad de Addison y la hepatitis (v. capítulo 43 para obtener información más detallada más allá de la genética que se presenta aquí), identifican un síndrome único, y los pacientes con este grupo de trastornos casi siempre tienen mutaciones (por lo general, autosómicas recesivas) del gen AIRE en el cromosoma 21, un gen que codifica una proteína de unión al ADN. Este gen puede tener una función importante en el mantenimiento de la autotolerancia, así como influir en la expresión de lo que los inmunólogos

TABLA 36.5 Características de la diabetes monogénica

Tipo de diabetes	Gen o síndrome	Proteína afectada	Frecuencia	Edad típica en el momento del inicio	Tipo de herencia o mutación	¿Produce restricción del crecimiento intrauterino?	¿Transitoria o permanente?	Tratamiento
Diabetes mellitus neonatal (DMN) (rara; se produce en ~1 de cada 100.000-500.000 nacidos vivos)								
Diabetes mellitus neonatal permanente (DMNP) (50% de todos los casos de DMN)								
DMNP	<i>KCNJ11</i>	Kir6.2	Tipo más frecuente de DMNP	3-6 meses	Autosómico dominante (10%) Espontáneo	Sí	Permanente (este gen también causa una forma transitoria de DMN)	En el pasado se trataba con insulina, pero suele poder tratarse con sulfonilureas orales
DMNP	<i>ABCC8</i>	SUR1-receptor de sulfonilurea 1	Rara	1-3 meses	Autosómico dominante (12% de casos de DMN) Espontáneo	No	Permanente (este gen también causa una forma transitoria de DMN)	En el pasado se trataba con insulina, pero suele poder tratarse con sulfonilureas orales
DMNP	<i>GCK</i>	Glucocinasa	Rara	1 semana	Autosómico recesivo	Sí	Permanente	Insulina
DMNP	<i>IPF1</i> ; también conocido como <i>PDX1</i>	Factor promotor de insulina 1	Rara	1 semana	Autosómico recesivo	Sí	Permanente	Se trata para restablecer las funciones endocrina y exocrina del páncreas
DMNP	<i>PTF1A</i>	Factor de transcripción del páncreas 1 A	Rara	En el nacimiento	Autosómico recesivo	Sí	Permanente	Se trata para restablecer las funciones endocrina y exocrina del páncreas
DMNP	<i>FOXP3</i> , síndrome IPEX	<i>Forkhead box P3</i>	Rara	A veces presente en el nacimiento	Ligado al cromosoma X	Sí	Permanente	Insulina
DMNP	<i>EIF2AK3</i> , síndrome de Wolcott-Rallison	Factor de inicio de la traducción eucariota 2 α cinasa 3	Rara	3 meses	Autosómico recesivo	Sí	Permanente	Insulina y tratamiento para los trastornos asociados
Diabetes mellitus neonatal transitoria (DMNT) (50% de todos los casos de DMN)								
DMNT	<i>ZAC/HYMAI</i>	ZAC, tipo gen de adenoma pleomorfo 1 o PLAG1 <i>HYMAI</i> : transcripción asociada a mola hidatidiforme e impresa	Forma más frecuente de DMN	Del nacimiento a 3 meses	Autosómico dominante Espontáneo	Sí	Transitoria	Inicialmente, se trata con insulina; la dosis se reduce según sea necesario; cuando la diabetes recidiva, se trata con modificación de la dieta y actividad física; también puede ser necesaria la insulina
DMNT	<i>ABCC8</i>	SUR1 (receptor de sulfonilurea 1)	Rara	Del nacimiento a 6 meses	Autosómico dominante Espontáneo	Varía	Transitoria (este gen también causa una forma permanente de DMN)	Sulfonilureas orales
DMNT	<i>KCNJ11</i>	Kir6.2	Causa infrecuente de DMNT, pero causa más frecuente de DMNP	Del nacimiento a los 6 meses	Autosómico dominante Espontáneo	Sí	Transitoria (este gen también causa una forma permanente de DMN)	Sulfonilureas orales

DMNT	<i>HNF1β</i> ; también conocido como <i>HNF1B</i>	Factor nuclear hepatocítico 1B	Rara	Del nacimiento a los 6 meses	Autosómico dominante (60%) Espontáneo	Sí	Transitoria	Insulina
Diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY; 1-5% de todos los casos de diabetes en EE. UU.)								
MODY 1	<i>HNF4A</i>	Factor nuclear hepatocítico 4α	Rara	Adolescencia o el principio de la edad adulta	Autosómico dominante	No	Permanente	Para la mayoría, sulfonilureas orales; algunos pacientes pueden necesitar insulina
MODY 2	<i>GCK</i>	Glucocinasa	La MODY 2 y la MODY 3 representan alrededor de dos tercios de todos los casos de MODY. La MODY 2 es la segunda forma más frecuente de MODY.	La hiperglucemia leve puede presentarse en el nacimiento; en otros casos, al principio de la infancia	Autosómico dominante	El peso al nacer puede ser inferior al normal	Permanente	Modificación de la dieta y actividad física; por lo general, no se requieren fármacos; algunos pacientes no necesitan ningún tratamiento durante la infancia
MODY 3	<i>TCF1</i>	Factor nuclear hepático 1α, o <i>HNF1α</i> o <i>HNF1A</i>	La MODY 3 es la forma más frecuente de MODY	Adolescencia o al principio de la edad adulta	Autosómico dominante	No	Permanente	Inicialmente, se trata con modificación de la dieta; puede tratarse con sulfonilureas orales; algunos pacientes pueden necesitar insulina
MODY 4	<i>IPF1</i> ; también conocido como <i>PDX1</i>	Factor promotor de insulina 1	Rara	Al principio de la edad adulta; puede presentarse después	Autosómico dominante	No	Permanente	Sulfonilureas orales; algunos pacientes pueden necesitar insulina
MODY 5	<i>TCF2</i>	Factor nuclear hepático 1β o <i>HNF1B</i>	Rara	Adolescencia o al principio de la edad adulta	Autosómico dominante	No	Permanente	Insulina; los pacientes también pueden necesitar tratamiento para los trastornos relacionados, como la insuficiencia renal o los quistes
MODY 6	<i>NeuroD1</i> o <i>BETA2</i>	Factor de diferenciación neurógena 1	Rara	En la cuarta década de la vida	Autosómico dominante	No	Permanente	Insulina

denominan *antígenos periféricos* (p. ej., la insulina) en el timo. Esta noción adquiere relevancia en la medida en que se ha formulado la hipótesis de que una mayor expresión en el timo de la insulina y otros antígenos específicos de tejidos produce tolerancia de los linfocitos T y supresión de la enfermedad. Al mismo tiempo, la influencia sobre la insulina no es específica, ya que la lesión de las glándulas suprarrenales, las glándulas paratiroides y otros órganos subyace a las principales características del SPA1 y es la razón por la que predominan las infecciones por candidiasis.

Síndrome de disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X (gen Scurfy)

El síndrome de disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X (IPEX) se asocia a autoinmunidad neonatal desmesurada, y la mayoría de los niños mueren en los primeros días de vida o durante la lactancia.¹⁰⁰ En este síndrome, los linfocitos invaden múltiples órganos. Se ha asociado a insultos y destrucción de las células β , así como a inflamación intestinal linfocítica con aplanamiento de las vellosidades y malabsorción grave. Se hereda como una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que afecta solo a los niños varones, con antecedentes clínicos frecuentes de ausencia de nacimientos de varones.

La enfermedad es el resultado de mutaciones en el gen que codifica la proteína caja *forkhead* P3 (FOXP3), que actúa como un factor de transcripción e interruptor maestro para los linfocitos T reguladores (supresores) CD4⁺CD25⁺CD127⁻/bajo.¹⁰¹ La ausencia de linfocitos T reguladores produce una autoinmunidad abrumadora. Este es un síndrome importante que hay que reconocer pronto, porque se ha demostrado que el trasplante de médula ósea, que permite restaurar los linfocitos T reguladores funcionales (incluso con quimerismo parcial), es terapéutico.

Puntuación de riesgo genético

El desarrollo reciente de modelos de riesgo genético acumulativo utilizando algoritmos de regresión logística que incorporan alelos HLA y no HLA asociados a la DM1 ha supuesto un avance en la capacidad para clasificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar DM1.⁶⁸⁻⁷⁰ Aunque el HLA predomina en el riesgo, la inclusión de locus no HLA aumenta la precisión del modelo para clasificar a las personas como pacientes con DM1 o como personas de bajo riesgo. Aunque actualmente no se utiliza en la atención clínica estándar, la PRG se está aplicando en el ámbito de la investigación para mejorar la selección y la clasificación de los sujetos. Los modelos de riesgo genético permiten predecir la progresión de la DM1,¹⁰² diferenciar la DM1 de la DM2 y de las formas monogénicas de diabetes,^{68,69} y determinar la prevalencia del inicio de la DM1 en personas de más de 30 años. En el estudio TEDDY prospectivo, un modelo de PRG mejoró la capacidad para identificar a los lactantes con alto riesgo de desarrollar autoanticuerpos antiisletos a los 6 años.¹⁰³ Hay una salvedad que se debe a los sesgos inherentes por la predominancia de los GWAS y los estudios genotípicos/fenotípicos que se están llevando a cabo en poblaciones mayoritariamente caucásicas de Europa occidental y de EE. UU. La necesidad de realizar estudios que describan el perfil de riesgo genético de la DM1 y de desarrollar nuevos modelos de PRG en poblaciones no caucásicas representa una limitación clara para el uso clínico del modelo de PRG actual.⁷⁰

Factores del entorno

Durante mucho tiempo se ha considerado que los factores del entorno influyen en la patogenia de la DM1. Las diferencias regionales en las tasas de enfermedad basadas en la geografía, la estacionalidad de su diagnóstico, las tendencias del aumento de la incidencia y la varianza entre los gemelos son compatibles con esta conclusión. Sin embargo, a pesar de décadas de investigación, no se ha identificado ningún factor del entorno único que explique de forma universal estas observaciones. La identificación de cualquiera de estos factores es especialmente difícil debido a las características de la patogenia del trastorno (p. ej., la larga fase prodrómica/prediabética que suele preceder a la DM1, que el 85% de los casos nuevos se originan en la población general más que en los

que tienen antecedentes familiares de DM1 y la limitada frecuencia de la enfermedad de 1 de cada 300).

Que la tasa de DM1 se haya quintuplicado en el último medio siglo se ha considerado una prueba sólida de que los factores del entorno relacionados con el riesgo de diabetes han cambiado desde los años sesenta. Los factores que aumentan el riesgo de diabetes pueden estar aumentando o, con la misma probabilidad, los factores que suprimen el desarrollo de DM1 pueden estar disminuyendo. Es interesante que el aumento de la incidencia en función de la edad en el momento del inicio se esté produciendo a nivel mundial a ritmos diferentes. El aumento en Finlandia es mayor en los niños en los que la enfermedad se desarrolla antes de los 5 años, pero en el estudio reciente Search for Diabetes in Youth Study (SEARCH) se ha observado que en EE. UU. aumenta más deprisa en los adolescentes.^{56,104}

Modelos para explicar la influencia del entorno

Aunque no se conocen los mecanismos por los que el entorno influye en la DM1, se han propuesto numerosos modelos hipotéticos. Las hipótesis del acelerador y la sobrecarga señalan que la obesidad infantil aumenta la demanda de insulina, sobrecargando las células de los islotes y acelerando la lesión autoinmunitaria de las células β .^{105,106} En el modelo de Copenhague, se propone que la destrucción de las células β se debe a interacciones entre el entorno, el sistema inmunitario y las propias células β en personas genéticamente susceptibles.¹⁰⁷ La hipótesis de la higiene atribuye el aumento de la incidencia de los trastornos autoinmunitarios a la disminución de las infecciones, que reduce la estimulación del sistema inmunitario.¹⁰⁸ A la inversa, la hipótesis del campo fértil propone que la infección microbiana produce un estado temporal en el que otros antígenos pueden reaccionar más fácilmente para producir linfocitos T autorreactivos.¹⁰⁹ La hipótesis de los viejos amigos, que también implica al intestino, considera la exposición alimentaria como posible regulador directo del sistema inmunitario y de la autotolerancia al alterar la microbiota y la permeabilidad intestinales.¹¹⁰ Por último, la hipótesis del umbral señala que las influencias etiológicas de la genética y el entorno, cuando se evalúan como líneas de tendencia intersectoriales y recíprocas basadas en cocientes de posibilidades, dan lugar a un método para definir el riesgo atribuible de DM1.¹¹¹

Un modelo popular de la DM1 implica un «disparador» del entorno que se supone que inicia la enfermedad. Si bien es cierto que la sensibilidad genética subyacente a la DM1 podría permitir que un acontecimiento del entorno desencadenara la inmunidad anticélulas β , cada vez está más aceptado que los factores del entorno pueden contribuir mucho más allá de un desencadenamiento inicial y actuar más bien a lo largo de la evolución natural del desarrollo de la DM1, como mediante la modulación del proceso autoinmunitario en curso (p. ej., genes que controlan la regulación inmunitaria). No faltan posibles candidatos del entorno (p. ej., la lactancia materna, los antibióticos, la dieta del lactante y de los niños, los virus) que, solos o combinados, pueden contribuir a la patogenia del trastorno. Sin embargo, la mayoría de ellos pertenecen a grupos que implican la infección (en particular, los virus), la vacunación y la dieta.

Factores del entorno candidatos

Infección

La mejor prueba, si no la única prueba sólida, de que un factor del entorno específico contribuye a la patogenia de la DM1 es la infección por rubéola congénita, que, a diferencia de la infección no congénita, aumenta mucho el desarrollo de DM1.¹¹² No se conocen los mecanismos por los que esta infección congénita aumenta el desarrollo de diabetes, y se han propuesto hipótesis que van desde el mimetismo molecular a la alteración a largo plazo de la función de los linfocitos T debido a una lesión congénita.

Los enterovirus son los más analizados con respecto a la DM1. Son pequeños virus ARN que infectan con frecuencia a los niños pequeños. Las infecciones por el virus de Coxsackie (una forma de enterovirus) se relacionaron después de los informes iniciales anecdóticos sobre niños que habían tenido infecciones graves y que murieron al inicio de la DM1. Estos estudios de casos precedieron al reconocimiento de que la DM1 no es una enfermedad aguda, sino que implica un período

prediabético crónico de autoinmunidad. En el momento de la presentación de la diabetes, en casi todos los niños se produce un aumento creciente de la HbA_{1c}, lo que refleja lo que probablemente son meses de hiperglucemia que preceden al diagnóstico.¹¹³ Así, es probable que la infección vírica en el inicio de la DM1 suela ser incidental.

La posible importancia de la infección por enterovirus se evaluó en estudios de Escandinavia, en los que la infección enterovírica (detectada por cambios en los anticuerpos antivíricos o por detección de ARN del enterovirus mediante técnicas moleculares) se evaluó durante el embarazo y la lactancia.¹¹⁴ En algunos estudios se registró un aumento de la incidencia de infección por enterovirus durante el embarazo entre las madres cuyos niños más adelante desarrollaron DM1, pero en otros no.^{114,115} Puesto que se hace el seguimiento desde el nacimiento de los lactantes con un riesgo genético de desarrollar diabetes, es posible analizar la expresión del ARN del enterovirus de forma prospectiva. Las infecciones por enterovirus se han asociado a la aparición de autoanticuerpos antiisletos en algunas regiones (Finlandia),¹¹⁴ pero no en otras (Colorado),¹¹⁵ un hallazgo que puede estar relacionado con las diferencias de la frecuencia y/o el momento en que se producen las infecciones por enterovirus en estas dos poblaciones.

En un estudio australiano,¹¹⁶ la infección por rotavirus, otro virus que suele infectar a los niños pequeños, se relacionó con un aumento de los autoanticuerpos antiisletos, pero no se ha descubierto un aumento de la infección por rotavirus en los niños con DM1 en comparación con los controles. También se está evaluando la asociación de otros virus con el desencadenamiento de la autoinmunidad.

Vacunas

Se ha realizado una serie de estudios que abordan las dudas de que el momento de la vacunación infantil pueda influir en el desarrollo de la DM1, pero ninguno ha aportado pruebas de que las vacunas infantiles influyan en el desarrollo de la diabetes.¹¹⁷ Esto es un tema sanitario importante si los padres alteran el programa de vacunación de los niños debido a la preocupación de que se desarrolle DM1.

Factores de la dieta

También se han investigado extensamente los factores de la dieta como desencadenantes de la DM1. Se ha desarrollado la hipótesis de que la introducción temprana de leche de vaca en forma de fórmula infantil aumente la DM1, sobre la base principal de estudios retrospectivos que asocian la ingestión temprana o aumentada de leche de vaca (o la menor lactancia materna) con un aumento del riesgo de enfermedad. En varios estudios prospectivos en los que se observó a los lactantes hasta el desarrollo de autoanticuerpos antiisletos no se encontró ninguna relación o se encontró solo una asociación débil con la lactancia materna o la ingesta de leche de vaca. En Finlandia se iniciaron estudios piloto de una fórmula para lactante que carecía de proteínas de leche de vaca, que señalaron que el destete a una fórmula con leche de vaca sin insulina podría reducir el desarrollo de autoanticuerpos antiisletos en los primeros 3 años de vida.¹¹⁸ Por el contrario, en el estudio TEDDY no se encontró ninguna asociación entre la elección de la primera fórmula para lactantes y el riesgo de desarrollar autoanticuerpos antiisletos.¹¹⁹

Estudios realizados en Alemania y Denver (Colorado), en EE. UU., proporcionan pruebas de que la introducción temprana (< 3 meses) de cereales puede aumentar el desarrollo de autoinmunidad de los isletos.¹²⁰ Tanto los valores bajos de vitamina D como de los ácidos grasos ω-3, que pueden influir en la función inmunitaria, también se han asociado a riesgo de DM1.¹²¹ Hasta la fecha, no se ha demostrado que las intervenciones dietéticas con estos factores sean terapéuticas.

Evolución natural de la DM1: conceptos emergentes

La masa de células β no es igual en todos los individuos

En la mayoría de los modelos históricos de la DM1 se ha asumido que la masa de células β es normal en el nacimiento y disminuye una vez

que se produce el ataque autoinmunitario (v. fig. 36.3). Sin embargo, en los últimos estudios de páncreas de cadáveres se ha demostrado que la masa de células β en las personas sanas, no diabéticas, varía de tres a cinco veces, independientemente de la edad del adulto o del índice de masa corporal, y que es probable que la masa de células β se determine principalmente en las dos primeras décadas de la vida.¹²² Esto tiene implicaciones importantes cuando se considera el punto de inicio de la disminución de la masa de células β durante la destrucción autoinmunitaria de estas células. La línea temporal de una persona hasta el inicio de la diabetes podría determinarse por el punto de partida de la masa de células β, no por la gravedad del ataque autoinmunitario (v. fig. 36.3). Se desconocen los motivos de la variación de las células β, pero podrían incluir el entorno en el útero, los acontecimientos durante la primera década de la vida y determinantes genéticos o del entorno aún desconocidos. Dadas las observaciones mencionadas antes de que la masa pancreática total es más pequeña en las personas con DM1 de comienzo reciente,^{40,41} tanto la masa pancreática como la masa de células β podrían verse afectadas, porque las células de los isletos endocrinos y las células exocrinas comparten una herencia embrionaria común. Juntos, estos cambios estructurales destacan la necesidad de conocer mejor la línea temporal y los determinantes de la masa de las células β humanas.

Anomalías pancreáticas exocrinas en la DM1

Inicialmente, los estudios de autopsias revelaron la disminución del peso del páncreas en las personas con DM1. Más recientemente, los estudios de tejidos de donantes de órganos de alta calidad revelaron que este fenómeno no solo afecta a los sujetos con DM1 de larga duración, sino también a las personas con DM1 de comienzo reciente y a las personas no diabéticas con autoanticuerpos antiisletos.⁴⁰ Las pruebas de imagen no invasivas permiten estudiar el volumen del páncreas en sujetos vivos, lo que confirma que el páncreas, en general, es más pequeño en los pacientes con DM1 que en los que no tienen la enfermedad.⁴¹ Los isletos constituyen solo el 1-2% de todo el volumen pancreático, por lo que la pérdida de células β sola no puede explicar la reducción del tamaño total del páncreas. Al principio, se creía que los efectos insulínopénicos eran la causa de la disminución del tamaño o el peso del páncreas después del diagnóstico de DM1. Sin embargo, la disminución del peso del páncreas al inicio de la DM1 y en los donantes de órganos con autoanticuerpos antiisletos sin diabetes,^{40,41} junto con ciertos hallazgos histopatológicos en el páncreas exocrino en la DM1 (p. ej., invasión del tejido pancreático exocrino por linfocitos T CD8⁺, linfocitos T CD4⁺, células dendríticas CD11c⁺, y depósitos de neutrófilos^{32,33} y del complemento C4d¹²³), indican una pérdida temprana de masa pancreática antes del diagnóstico. Además, las concentraciones séricas de tripsinógeno, que son un indicativo de la función del páncreas exocrino, disminuyen en los pacientes con DM1 de larga duración, en los que tienen DM1 de comienzo reciente y en las personas no diabéticas con autoanticuerpos antiisletos,¹²⁴ lo que indica que los efectos de la enfermedad sobre el páncreas exocrino pueden estar presentes antes del diagnóstico de DM1.

Evolución metabólica antes de la hiperglucemia

La prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa ayuda a evaluar el tiempo hasta el inicio de la diabetes en las personas que expresan autoanticuerpos antiisletos. Se administra glucosa a 0,5 g/kg durante 5 min (máximo 35 g, 25 g/dl), y se miden las concentraciones de insulina antes y 1 y 3 min después de la infusión de glucosa.¹²⁵ La mayoría de las personas que están dentro del primer año de desarrollo de la DM1 evidente no tiene una primera fase de secreción de insulina después de la administración intravenosa de glucosa. Una medida más simple en alguien que evoluciona hacia la DM1 es la HbA_{1c}, que en la mayoría de las personas prediabéticas aumenta progresivamente (aunque dentro del rango normal) de 1 a 2 años antes de que se desarrolle hiperglucemia manifiesta.

Generalmente, el diagnóstico de DM1 se basa en la presencia de hiperglucemia en ayunas (≥ 126 mg/dl, 7 mmol/l), pero, si se hace una evaluación prospectiva, muchas personas tienen diabetes determinada por la SOG según el criterio de los 120 min (≥ 200 mg/dl,

11,1 mmol/l), con una concentración de glucosa en ayunas no diagnóstica. Por lo general, se observa alteración de la glucosa en ayunas (100-125 mg/dl, 5,6-6,9 mmol/l) o alteración de la tolerancia a la glucosa (glucosa a los 120 min en la SOG, 140-199 mg/dl, 7,8-11 mmol/l) dentro de los 6 meses anteriores al inicio de la DM1 manifiesta.

Pérdida del péptido C después de la hiperglucemia

Una vez diagnosticada la diabetes, pueden utilizarse las concentraciones séricas del péptido C para evaluar la función restante de las células β , porque el péptido C se libera de las células β en concentraciones equimolares a la insulina, pero no se somete a la eliminación hepática y tiene una semivida más larga en la circulación. Las concentraciones del péptido C se suelen medir en ayunas, después de administrar glucagón intravenoso o con una comida líquida estándar. Estas medidas son especialmente importantes para los estudios de tratamientos para aliviar la pérdida de la secreción de insulina después del diagnóstico. La determinación de la concentración del péptido C proporciona la mejor medida actual para evaluar el impacto de los nuevos tratamientos. Una pequeña cantidad restante de péptido C se asocia a un impresionante beneficio metabólico, como se observó en el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Hiperglucemia transitoria

Los endocrinólogos han evaluado a un número significativo de niños en busca de hiperglucemia transitoria. La evolución habitual es un episodio de estrés grave asociado a la hiperglucemia que se resuelve en cuestión de días a 1 mes. Estos niños pueden estar en la fase de luna de miel de la DM1 o pueden tener realmente un episodio transitorio de hiperglucemia. El diagnóstico erróneo de diabetes es infrecuente en los niños. Los niños sin estrés grave que tienen hiperglucemia transitoria o que tienen un pariente con DM1 tienen más probabilidad de tener DM1 temprana. La ausencia de autoanticuerpos antiislotes con una secreción de insulina de primera fase normal durante una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa es muy indicativa de hiperglucemia transitoria y no de DM1. No se sabe si los niños con hiperglucemia transitoria tienen un mayor riesgo de padecer DM2 más adelante en su vida.

Biomarcadores emergentes de la evolución natural y el diagnóstico de la DM1

Como se ha mencionado a lo largo de este capítulo, la seroconversión a autoanticuerpos antiislotes positivos es el biomarcador predictivo más fiable de la DM1 identificado hasta la fecha,¹¹ pero, como se ha señalado, hasta un 10% de los pacientes con DM1 no tienen autoanticuerpos antiislotes en el momento del diagnóstico.¹²⁶ El diagnóstico precoz y el tratamiento con insulina exógena se han asociado a una mejora del abordaje de la enfermedad y a menos complicaciones. Además, existe la idea de que la intervención temprana antes de los primeros signos de autoinmunidad aumentaría las probabilidades de prevenir con éxito el progreso de la DM1 y el inicio en personas de alto riesgo. Por lo tanto, se ha dedicado mucho esfuerzo al descubrimiento y la descripción de nuevos biomarcadores para mejorar nuestros conocimientos de la patogenia de la enfermedad y nuestra capacidad para predecir y estadificar el progreso de la enfermedad, lo que facilitaría el diagnóstico precoz.

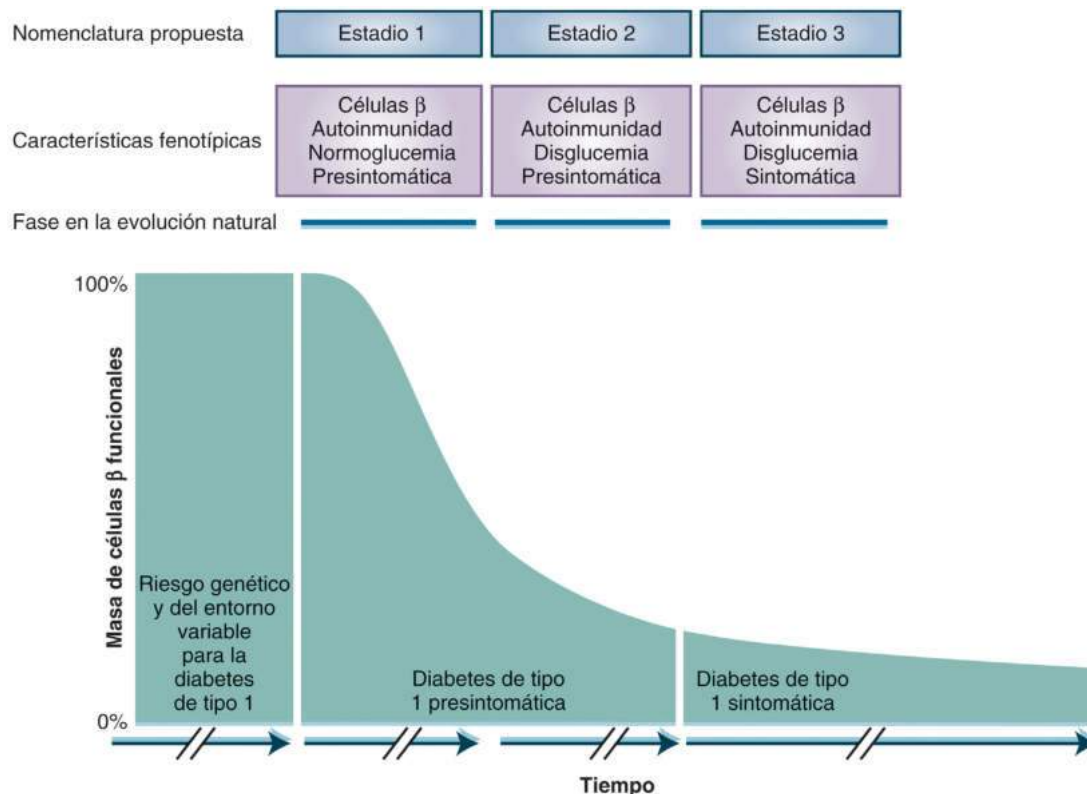
La mayoría de los biomarcadores identificados indican defectos metabólicos a través del progreso de la DM1. De forma específica, las llamadas pruebas de muerte de células β , la proporción proinsulina:péptido C y el T1D Diagnostic Index60 (Index60) controlan la disminución de la masa de células β funcionales relacionada con la patología autoinmunitaria y/o el estrés de las células β en la DM1. Específicamente, las pruebas de muerte de las células β implican la medida del ADN de insulina (*INS*) no metilada circulante en la sangre o el suero.¹²⁷ Los patrones de metilación específicos de célula pueden utilizarse para identificar el ADN *INS* liberado por las células β necrosadas en contraposición a otros tipos de células. La semivida corta del ADN circulante supone una limitación importante,

pero, como ejemplo único, con las pruebas de ADN *INS* no metilado circulante se pudo detectar una disminución de la muerte de las células β compatible con la función conservada de las células β (medida por el péptido C) después del tratamiento con teplizumab (anti-CD3) en el marco de un estudio clínico.¹²⁸ De forma similar, un aumento de la proporción proinsulina:péptido C en el suero en ayunas implica un deterioro del procesamiento de la proinsulina a insulina y del péptido C dentro de las células β , lo que indica una presión relacionada con estrés metabólico, oxidativo o inmunitario.¹²⁹ Se espera que estas pruebas sean más útiles en el ámbito de la investigación, pero la capacidad para evaluar los cambios en la muerte y la disfunción de las células β en tiempo real representa un enorme paso adelante. Mientras tanto, se ha introducido el Index60 como un biomarcador clínico/diagnóstico que mide la masa de células β funcionales. La prueba requiere una SOG con cálculos que incorporen la concentración del péptido C en ayunas ajustado a logaritmo, la concentración del péptido C a los 60 min y la glucemia a los 60 min.¹³⁰ Un valor del Index60 superior a 2 en una persona con autoanticuerpos antiislotes se considera indicativo del inicio de DM1, pero la necesidad de estudios clínicos estándar del péptido C ha limitado su aplicación generalizada.

Se ha señalado que las alteraciones del microbioma son otro biomarcador de la DM1. Aunque es menos concluyente que los marcadores metabólicos analizados antes, los estudios prospectivos en lactantes y niños con un alto riesgo genético para la DM1 han revelado que el microbioma intestinal es un indicador precoz del progreso de la enfermedad, incluso antes de que se produzca la seroconversión. Por lo general, se elaboran perfiles extensos de la comunidad microbiana intestinal mediante la secuenciación del gen del ARN ribosómico 16S microbiano en muestras fecales. En general, una proporción Bacteroidetes:Firmicutes alta se ha asociado a autoinmunidad antiislotes, mientras que la presencia de bacterias productoras de butirato puede proteger contra la DM1, fomentando la síntesis de mucina y disminuyendo la filtración intestinal.¹³¹ Además, la baja diversidad y la escasa estabilidad de la comunidad microbiana intestinal se asocian a DM1,¹³² aunque no se ha determinado una relación de causa y efecto. Sin embargo, estos biomarcadores microbianos relacionados con la DM1 en los lactantes de alto riesgo que participaron en el estudio TEDDY también han mostrado patrones geográficamente distintos con abundancia relativa de las cepas más prominentes y diversidad microbiana general diferente en los seis lugares del estudio (los estados de Colorado, Georgia/Florida y Washington, así como Finlandia, Alemania y Suecia).⁵⁸ Se desconoce qué factores contribuyen a estos cambios en el microbioma intestinal antes de la DM1, pero se ha formulado la hipótesis de que incluyen la dieta, los antibióticos, las infecciones y/o el entorno doméstico (p. ej., contacto con mascotas, alérgenos o contaminantes).

Estadios de la evolución natural de la DM1

Aunque la etiología y los mecanismos precisos que dan lugar a la DM1 todavía no se conocen bien, los estudios realizados en los últimos 30-40 años han generado, sin lugar a dudas, una gran cantidad de información (inmunológica, serológica, metabólica o genética) con respecto a la evolución natural de la pre-DM1 a través del tiempo hasta el momento de su diagnóstico formal.¹³³ Como ejemplo, y como se ha mencionado antes, se ha identificado claramente la autoinmunidad antiislotes en forma de autoanticuerpos antiislotes, en el contexto de las evaluaciones de la sensibilidad genética y el metabolismo, como herramienta de predicción de la evolución hasta la enfermedad manifiesta.¹¹ Se han estudiado grandes cohortes internacionales (p. ej., TEDDY, Diabetes Prevention Trial Type 1 [DPT-1], DAISY, BabyDiab), tanto de parientes de pacientes con DM1 como de la población general con alto riesgo genético; el fin ha sido conocer mejor la enfermedad, reducir las tasas de CAD, disminuir la mortalidad y sentar las bases para las investigaciones para intentar prevenir la DM1. De hecho, estos estudios de la evolución natural condujeron muchas veces a un diagnóstico más temprano de la DM1 y a una disminución de la frecuencia de CAD en el inicio cuando se hizo un estudio prospectivo.¹³⁴ En varios estudios recientes también se han demostrado los beneficios glucémicos a largo plazo que se observan en los pacientes que no habían experimentado el grave trastorno metabólico de CAD en el momento del diagnóstico formal.¹³⁵



• **Figura 36.5** Estadificación de la prediabetes mellitus de tipo 1. (Reproducido a partir de Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38[10]:1964–1974.)

Aunque el diagnóstico de la diabetes se ha basado tradicionalmente en los criterios de la ADA,¹³⁶ cada vez está más claro que el inicio real de la enfermedad *per se* suele producirse de meses a años antes del inicio de los síntomas. Así, la DM1 es un estado fisiológico único en el que hay autoinmunidad y puede predecirse la progresión hasta la alteración metabólica y el inicio clínico, especialmente en los niños pequeños y los adolescentes. Por ello, la ADA, la JDRF y la Endocrine Society publicaron una declaración de posición conjunta en la que solicitaban la estadificación de la pre-DM1¹³⁷ (fig. 36.5). El estadio 1 se define por la presencia de dos o más autoanticuerpos antiislotos con normoglucemia (tolerancia normal a la glucosa en la SOG de 2 h). En el estadio 2, se produce progresión a disglucemia (alteración de la tolerancia a la glucosa) en el contexto de dos o más autoanticuerpos antiislotos. El estadio 3 tiene lugar cuando un paciente cumple los criterios de la ADA para el diagnóstico de diabetes.

Para ser claros, no hay recomendaciones basadas en la evidencia para los profesionales que atienden a los pacientes con autoanticuerpos antiislotos, o para realizar una «estadificación de la DM1» formal, aparte de animar a los pacientes a inscribirse en estudios de investigación. No obstante, la vigilancia estrecha de los pacientes de alto riesgo en estudios de la evolución natural disminuye notablemente la tasa de CAD en el momento del diagnóstico y, cuando se combina con la idea de que la participación en la investigación es fundamental para encontrar un medio para prevenir la DM1, hay que animar a los familiares de las personas con DM1 a participar en la investigación. Sin embargo, solo cuando se identifique una estrategia preventiva eficaz para la DM1 se considerará justificada la idea del cribado universal del riesgo y de la estadificación de la DM1 para todos los niños.

Inmunoterapia para la prevención y la inversión de la DM1

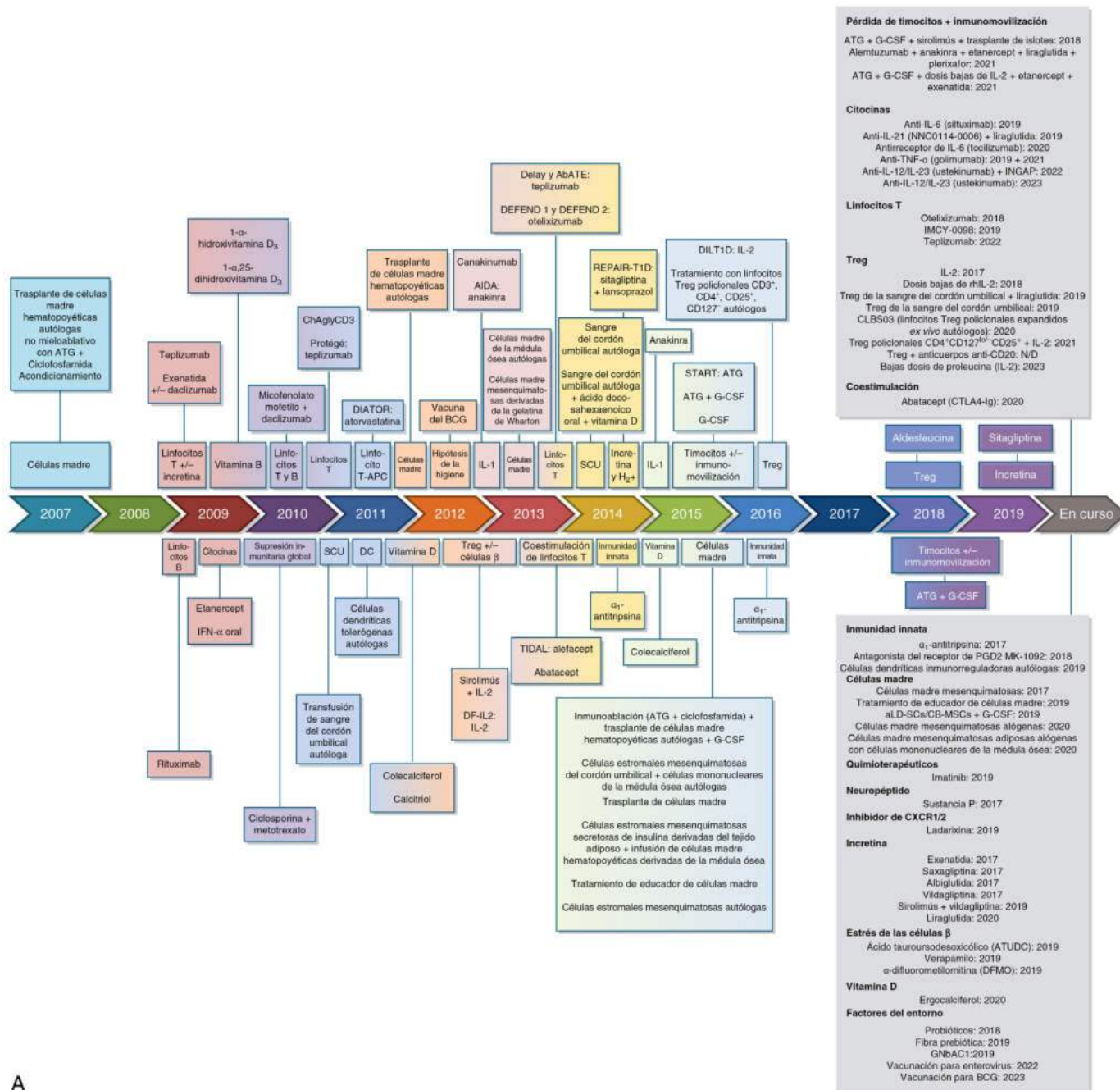
La intersección de dos acontecimientos independientes en la década de los setenta (el reconocimiento generalizado de que la DM1 representa una enfermedad autoinmunitaria y el desarrollo de inmunodepresores)

dio lugar a décadas de esfuerzos dirigidos hacia la inmunoterapia como una forma de prevenir la DM1 (es decir, evitar la aparición de síntomas) o, una vez diagnosticada, invertirla (lo que habitualmente se llama *intervención*). Para ser claros, los estudios que intentan prevenir el desarrollo de la DM1 implican el tratamiento de las personas en diversas etapas de riesgo de la enfermedad sobre la base de una combinación de sensibilidad genética, el número de autoanticuerpos asociados a la DM1 y el grado en que aumenta la concentración de glucosa.¹³⁸ Aunque las poblaciones sometidas a estas intervenciones sean diferentes, el objetivo común es prevenir una mayor pérdida de la función de las células β .

En la actualidad, en un entorno de prevención o intervención, no hay ninguna inmunoterapia que se haya demostrado que sea segura y eficaz para su uso en el contexto de la atención sanitaria pública general que prevenga la DM1 o invierta la enfermedad, a juzgar por la preservación del péptido C. Sin embargo, en los entornos de investigación, hay candidatos potencialmente prometedores para la prevención de la enfermedad (p. ej., insulina oral, vacuna GAD) o la intervención (p. ej., anti-CD3, globulina antitimocitos [ATG], ATG más factor estimulante de colonias de granulocitos, CTLA4-Ig).^{139–143} De hecho, se han realizado docenas de estudios clínicos pequeños y grandes en ambos contextos; más adelante se analiza un número limitado de ellos según su método de acción propuesto (fig. 36.6).

Inmunodepresión

En los primeros estudios de los tratamientos para prevenir la destrucción de las células β se utilizaron inmunodepresores. En estudios intervencionistas grandes de la ciclosporina se observó que este fármaco prevenía la pérdida mayor de la secreción del péptido C y mejoraba la función metabólica cuando se administraba en los casos de DM1 de comienzo reciente. Sin embargo, el tratamiento con ciclosporina no mantenía un estado no diabético cuando se empezaba después del inicio de la diabetes, y cuando se suspendía el fármaco, los pacientes perdían rápidamente la reserva de péptido C. La combinación de la incapacidad para curar la diabetes y la toxicidad asociada a la ciclosporina (en

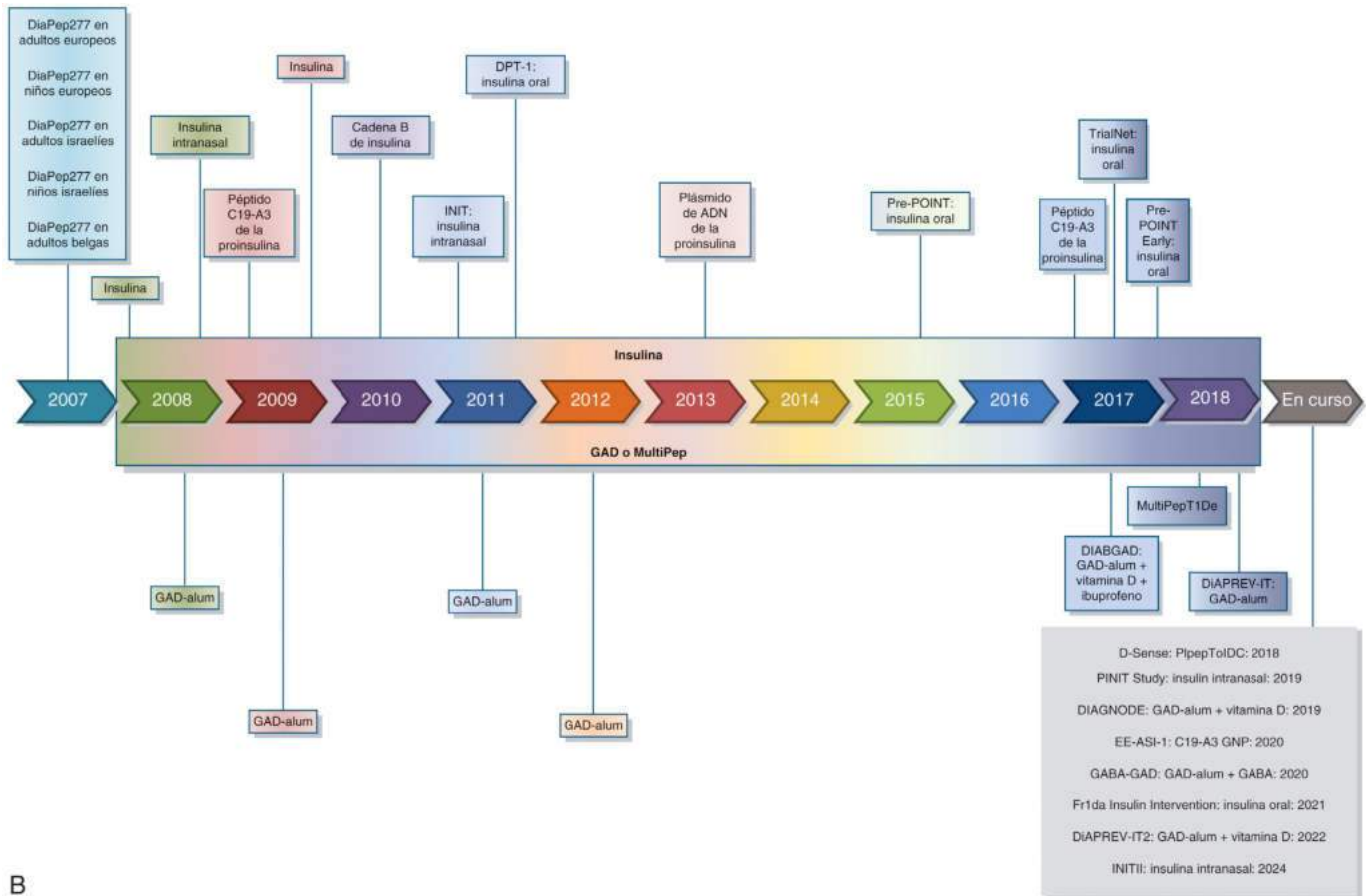


A

• **Figura 36.6 A.** Cambios en el foco de la investigación clínica de la DM1 a lo largo de 10 años, de 2007 a 2017. Se mencionan las sustancias terapéuticas y los mecanismos diana/objetivos de los estudios clínicos de la DM1 de la última década, organizados por el año de su primera publicación. Los estudios en curso actualmente se mencionan con su año previsto de finalización. *AIDA*, estudio Anti-Interleukin-1 in Diabetes Action; *APC*, célula presentadora de antígenos; *ATG*, globulina antitimocitos; *BCG*, bacilo de Calmette-Guérin; *DC*, células dendríticas; *DM1*, diabetes mellitus de tipo 1; *G-CSF*, factor estimulante de colonias de granulocitos; *IL*, interleucina; *SCU*, sangre del cordón umbilical. (A, modificado de Atkinson MA, Posgai A, Wheeler DCS, Peakman M. The challenge of modulating β -cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7[1]:52–64.)

particular, nefrototoxicidad y problemas sobre el aumento del riesgo de neoplasias malignas) descartaron su uso. Otros inmunodepresores utilizados en estudios posteriores, como la prednisona y la azatioprina, demostraron un efecto relativamente pequeño en la intervención de la enfermedad. Desde entonces, una larga serie de recursos (p. ej., anti-CD20, ATG, micofenolato más anticuerpo antirreceptor de IL-2 α monoclonal) que se cree que actúan, al menos en parte, por medio de la pérdida inmunitaria, una forma de depresión inmunitaria, han tenido resultados mixtos en los intentos de intervención en la DM1

(v. fig. 36.6A). Algunos no proporcionan ningún beneficio terapéutico (p. ej., preservación del péptido C, disminución de las necesidades de insulina, disminución de los acontecimientos hipoglucémicos), mientras que otros proporcionan al menos uno de estos beneficios, por lo general la conservación del péptido C. Sin embargo, incluso cuando fueron eficaces, para la mayoría de las personas el efecto beneficioso no fue duradero (es decir, el beneficio duró de 6 meses a 1 año).^{141,143} Es posible que el efecto del tratamiento pueda persistir durante un período más largo si se repite la dosis, aunque este abordaje no se ha



B

• **Figura 36.6 (Cont.) B.** Cronología de los estudios específicos de antígeno para la DM1 terminados y en curso. (B, modificado de Roep BO, Wheeler DCS, Peakman M. Antigen-based immune modulation therapy for type 1 diabetes in the era of precision medicine. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7[1]:65–74.)

comprobado. Por lo tanto, aunque la DM1 es un trastorno inmunome-diado, actualmente no se trata con inmunoterapéuticos en la práctica clínica. Esto no quiere decir que se haya perdido la esperanza de que sea así en el futuro. De hecho, desde hace un tiempo (p. ej., desde 2000 hasta ahora), los estudios relacionados con dos formas de anticuerpos modificados contra la molécula CD3 han generado, sin duda, un gran interés en la investigación y cierto grado de optimismo en el futuro.

A lo largo de varios estudios intervencionistas en fases I y II, un solo ciclo de tratamiento anti-CD3 disminuyó la pérdida de la secreción del péptido C durante un período de 12 a 24 meses en pacientes con DM1 de comienzo reciente.¹⁴¹ Sin embargo, en los estudios en fase III no se consideró que tuvieran beneficios terapéuticos, hasta el punto de interrumpir, en cierta medida, la comercialización de estos fármacos. Los problemas relacionados con la activación de la infección por el virus de Epstein-Barr, la duración de la conservación del péptido C y el protocolo por el que se administran los fármacos han limitado aún más su desarrollo. Así, se siguen haciendo esfuerzos limitados para que el anti-CD3 vuelva al ámbito terapéutico. En un estudio reciente, se demostró que un ciclo corto de un anticuerpo monoclonal anti-CD3, el teplizumab, retrasó el progreso hasta la DM1 clínica en pacientes de alto riesgo.¹⁴⁴

Vacunación inmunológica

En modelos animales (especialmente el ratón DNO) es relativamente fácil prevenir la DM1. De hecho, en un intento muy reconocido, aunque algo anticuado, se reconocieron más de 200 de estos medios.¹⁴⁵ Sin embargo, los modelos animales han permitido el desarrollo de la modalidad de prevención potencial o intervención más interesante de la vacunación inmunológica. El interés deriva de la especificidad y del

riesgo relativamente bajo de estos tratamientos en comparación con la inmunodepresión. El concepto básico que hay detrás de la vacunación inmunológica es la inducción de linfocitos T reguladores que se dirigen a un antígeno de las células β determinado y, al encontrarse con el antígeno objetivo (p. ej., insulina, GAD) en el contexto de la fórmula de la vacuna o la vía de administración, producen citocinas y efectos celulomediados que deprimen la autoinmunidad y la destrucción tisular.¹⁴⁶

La inducción de una respuesta inmunitaria protectora puede depender de la vía de administración del antígeno determinado (p. ej., oral, nasal, intradérmica) o del uso de un antígeno alterado (p. ej., ligandos peptídicos alterados). Por ejemplo, la insulina administrada por vía oral o por inyección subcutánea previene la diabetes en los ratones DNO.^{147,148} La insulina intacta no es necesaria, porque la cadena B de la insulina y un péptido inmunodominante B (9-23) de la insulina también fueron eficaces.¹⁴⁹ Las últimas moléculas no tienen efecto metabólico tipo insulina, pero pueden activar los linfocitos T reguladores que se dirigen a la insulina.

En cuanto a la traducción, en el DPT-1 se estudió tanto la insulina oral como las inyecciones parentales de bajas dosis de insulina (v. fig. 36.6B). Los resultados del estudio parenteral no demostraron una disminución en el riesgo de desarrollo de diabetes. En el estudio oral no se documentó un beneficio global de la insulina, pero se observó un retraso estadísticamente significativo de la progresión hasta diabetes en el subgrupo con concentraciones más altas de IAA en el momento del inicio.¹⁵⁰ Aunque la National Institutes of Health TrialNet realizó un estudio de seguimiento para comprobar la eficacia de la insulina oral para prevenir la DM1 en los que tenían ciertos criterios relacionados con la edad y la concentración de IAA, no se observó ningún beneficio

de la insulina oral para el retraso o la prevención de la DM1.¹⁵¹ No obstante, en un estudio piloto (Pre-POINT) dirigido por investigadores alemanes en el que se administraron altas dosis de insulina oral a niños con un alto riesgo genético de padecer DM1 y antecedentes familiares de la enfermedad, se observó que esta forma de tratamiento podía alterar la respuesta inmunitaria antiinsulina sin provocar hipoglucemia.¹⁵² Por lo tanto, aún no se conoce el valor potencial de la insulina oral.

Orientación terapéutica para los mecanismos de la muerte de las células β

Como se ha mencionado antes, la célula más prominente que se encuentra en los islotes humanos en el marco de la DM1 es el linfocito T citotóxico CD8⁺, que probablemente participa en la muerte de las células β debido a su capacidad para reconocer dianas a través de antígeno en el contexto del MHC de clase I, que aumenta en muchos islotes de las personas con la enfermedad.³⁹ Desde el punto de vista terapéutico, los linfocitos y los linfocitos de memoria de la respuesta inmunitaria adaptativa pueden ser una diana de los fármacos antilinfocitos T dirigidos a CD3 (teplizumab), CD2 (LFA3-Ig) y ciertos bloqueantes coestimulantes.^{141,153,154} De hecho, el éxito parcial de estos compuestos en las personas con DM1 recientemente diagnosticada, definido por la conservación de la producción de péptido C durante varios meses a años, indica una función importante de estos linfocitos autorreactivos en la destrucción de las células β , al menos en una fase avanzada de la patogenia de esta enfermedad. También se sabe que las citocinas inflamatorias dañan los islotes y, por lo tanto, los tratamientos antiinflamatorios dirigidos a las citocinas pueden ser prometedores, como se observó en un estudio de bloqueo del TNF.¹⁵⁵ Estas observaciones apoyan más el concepto de los tratamientos combinados.

Con la idea cada vez más extendida de que hay múltiples mecanismos que pueden contribuir a la patogenia de la DM1, ha aumentado el interés por el uso de tratamientos combinados para prevenir o invertir la enfermedad. Entre los ejemplos de combinaciones con respecto a la intervención inmunitaria podría incluirse un componente de inducción que utiliza fármacos dirigidos a la inflamación y la memoria de los linfocitos T/B, y un componente de mantenimiento que podría incluir antígenos para inducir la tolerancia a las células β . Al mismo tiempo, los datos emergentes apoyan un aumento de la función del estrés de las células β y la pérdida de la función como factores que potencialmente contribuyen al desarrollo de la DM1; por lo tanto, debe considerarse un tratamiento de combinación que implique añadir fármacos que estabilicen y mantengan la supervivencia y la función de las células β .¹⁵⁶

Trasplante de páncreas y de células de los islotes

El trasplante de páncreas para los pacientes que requieren un trasplante renal se ha convertido en una intervención clínica aceptada, pero que, por diversas razones, en particular la escasez de donantes de órganos, sigue siendo relativamente infrecuente. Los pacientes con un trasplante de riñón reciben fármacos inmunodepresores que, dada la naturaleza del control clínico del rechazo del trasplante renal (p. ej., creatinina, albúmina), permite una administración cuidadosa (es decir, adaptada) del fármaco para una atención óptima. En varios estudios se ha señalado que los resultados del trasplante pancreático son mejores cuando se hace un trasplante simultáneo de páncreas y riñón en vez de un trasplante solo de páncreas.¹⁵⁷ De hecho, existe un debate considerable sobre el trasplante de páncreas sin trasplante de riñón. En la mayoría de los casos, la hiperglucemia se invierte inmediatamente si el trasplante de páncreas tiene éxito, y cada vez hay más pruebas de la mejora de los resultados a largo plazo. No obstante, la cirugía es extensa y hay muchas complicaciones potenciales asociadas al trasplante. Es probable que por estos motivos y por la mejora en el tratamiento de la diabetes (y la consiguiente reducción de las complicaciones a largo plazo, incluida la insuficiencia renal), la intervención alcanzara su

punto máximo de mediados a finales de la primera década del siglo XXI y que el número de intervenciones realizadas en EE. UU. disminuyera a partir de entonces.¹⁵⁸

Además del interés terapéutico del trasplante de páncreas, otras investigaciones se han centrado en los mecanismos de rechazo del páncreas por lo que podrían revelar sobre los mecanismos inmunitarios de la DM1. A este respecto, en los pacientes con DM1 que han recibido un trasplante pancreático, la diabetes (es decir, una necesidad repetida de hormonoterapia reconstitutiva con insulina exógena) puede recidivar debido a mecanismos que se consideran atribuibles a la autoinmunidad recidivante (que se caracteriza por la reaparición de autoanticuerpos asociados a la DM1 que habían desaparecido) o, con más frecuencia, al rechazo del aloinjerto.¹⁵⁹ Es difícil controlar y determinar cuál de estas dos formas de destrucción de los islotes se produce con el desarrollo de la hiperglucemia, y en la actualidad no hay medios específicos en términos de tratamiento que separen ambas, aunque al menos un estudio ha proporcionado pruebas de la autoinmunidad recidivante manifestada por la inducción de autoanticuerpos antiislotes antes del rechazo del injerto.¹⁶⁰

Con respecto al trasplante de islotes (frente al de páncreas), las esperanzas terapéuticas para esta intervención han sido altas desde finales de los años sesenta, cuando se desarrollaron los primeros abordajes pioneros para el aislamiento de islotes de todo el páncreas. De hecho, la mayoría de los pacientes con pancreatitis que se someten a autotrasplante de islotes se vuelven independientes de la insulina y siguen siéndolo.¹⁶¹ A principios de la primera década del siglo XXI, un grupo de Edmonton, Canadá, utilizó por primera vez técnicas meticulosas de aislamiento de islotes y trasplante de islotes de múltiples páncreas, evitó el uso de esteroides y utilizó un régimen inmunodepresor con sirolimús, lo que mejoró los resultados en pacientes con DM1. Este denominado protocolo Edmonton se ha probado posteriormente en una serie de centros especializados en toda Norteamérica y Europa. Es evidente que en muchos centros, aunque con diversos grados de éxito, el trasplante de células de los islotes puede ser eficaz (es decir, ~60% de independencia de la insulina a 1 año), especialmente para los pacientes con hipoglucemia grave, cuando el objetivo es la prevención a largo plazo de los episodios hipoglucémicos graves. La mayoría de los pacientes que logran la independencia de la insulina necesitan volver a utilizar dosis bajas de insulina en un plazo de 2 años, y a los 5 años se reducen los beneficios de la forma de tratamiento.¹⁶² Incluso con estos resultados positivos, el número de islotes de donantes cadavéricos disponibles para trasplantes es bastante limitado, y la toxicidad de los fármacos utilizados probablemente supera el grado del beneficio alcanzado, excepto para los que tienen más complicaciones asociadas a la enfermedad (p. ej., hipoglucemia recidivante grave). Es esencial seguir investigando para lograr la tolerancia sin inmunodepresión a largo plazo, así como seguir desarrollando sistemas que permitan el trasplante xenógeno.

Los tratamientos que implican el uso de células β sustitutivas (es decir, productoras de insulina, sensibles a la glucosa) producidas a partir de células madre, ya sean embrionarias o inducidas a partir de células pluripotenciales originadas en una variedad de tejidos, son muy prometedores. Además, el uso de la encapsulación o de membranas biosintéticas para proteger los islotes trasplantados, combinado con el aumento del uso del control continuo de la glucosa (CCG) a largo plazo junto con las mejoras en los modos de administración de insulina (p. ej., análogos, bombas) o el uso de fármacos secundarios en pacientes con DM1, elevará casi con total seguridad el listón para la consideración de los riesgos y beneficios del trasplante de islotes y de páncreas.

Trasplante de células madre o de células de los islotes xenógenas

Como se ha mencionado, en las personas que tienen DM1 se puede conseguir un mejor control metabólico que evite la necesidad de hormonoterapia reconstitutiva con insulina exógena restituyendo las células β , ya sea mediante trasplante del páncreas completo o de células de

los islotes pancreáticos. Sin embargo, aunque el trasplante tanto de páncreas completo como de células de los islotes se ha convertido en una intervención muy práctica y, a menudo, eficaz, la escasez cuantitativa de tejidos de donantes de órganos adecuados, junto con las complicaciones asociadas a la inmunodepresión, han limitado mucho su aplicación terapéutica generalizada.¹⁶³ Como consecuencia, en la última década se han realizado numerosas investigaciones para desarrollar fuentes sostenibles de células productoras de insulina «sustitutas» (p. ej., islotes xenógenos, células madre pluripotenciales inducidas, células madre fetales), así como otras investigaciones metodológicas, todas para mejorar los resultados terapéuticos utilizando estas células (p. ej., modificación genética, encapsulación).^{164,165} Es importante mencionar que se han propuesto sistemas basados en la ingeniería y/o la modificación genética para evitar respuestas inmunitarias aberrantes y perjudiciales asociadas a la DM1 y/o el uso de células alógenas.¹⁶⁶

De hecho, en un período relativamente corto se han hecho progresos notables en la generación de equivalentes de células β (es decir, células productoras de insulina sensibles a la glucosa) a partir de poblaciones de células madre humanas, ya sean derivadas de células madre pluripotenciales inducidas o de células madre embrionarias.¹⁶⁷ Aunque los intentos xenógenos (p. ej., islotes porcinos) siguen siendo una opción terapéutica potencial, actualmente, por diversas razones, se prefieren las células madre debido a una variedad de problemas técnicos, así como a las dudas sobre la seguridad.¹⁶⁸

Los intentos basados en las células madre para el tratamiento de la DM1 surgieron, en gran medida, de una estrategia diseñada en entornos de laboratorio para recuperar la ruta de desarrollo de las células de los islotes, generando al mismo tiempo células β positivas para una sola hormona capaces de secretar insulina estimulada por la glucosa.¹⁶⁹ El progreso ha sido notable y ya se están planificando estudios clínicos sobre el uso de progenitores pancreáticos derivados de células madre capaces de convertirse en células de los islotes y β funcionales.¹⁷⁰

Aunque el futuro de las células madre como tratamiento clínico es prometedor, sigue habiendo una serie de problemas y limitaciones. Primero, las células β , la célula primaria que se busca que se desarrolle a partir de la célula madre, no existen aisladas en su entorno natural (es decir, solo células β), sino que se encuentran en una estructura tridimensional heterogénea formada por los islotes de Langerhans. Por lo tanto, la noción de generar un tratamiento celular en ausencia de un conjunto completo de células de los islotes (es decir, α , β , δ , polipéptido pancreático; v. capítulo 33) debe considerarse como un avance, especialmente en el contexto de la contrarregulación hormonal. Además, se debe seguir considerando seriamente la posibilidad de evitar lo que probablemente sería un ataque al tejido objetivo (tanto autoinmunitario como aloinmunitario, dependiendo del contexto). Con este fin, los intentos relativos a los denominados dispositivos protectores deben abordar la necesidad de: 1) proporcionar biocompatibilidad; 2) prever un amplio suministro de sangre para mantener la supervivencia celular y la masa de células β funcionales capaces de conseguir la normoglucemia; 3) prevenir la sensibilización y ser inmunoprotector; 4) atrapar las células potencialmente oncogénicas; y 5) permitir una respuesta rápida de la insulina, en términos tanto de la activación como de la supresión de la secreción, a la concentración cambiante de la glucosa.¹⁶⁶

Trastornos asociados con inmunidad a la insulina/receptor de insulina

Síndrome de hipoglucemia autoinmunitaria

El síndrome de hipoglucemia autoinmunitaria, también denominado *síndrome de Hirata*, es poco frecuente y suele estar asociado a hipoglucemia.¹⁷¹ Estos pacientes tienen concentraciones extremadamente altas de autoanticuerpos que reaccionan con la insulina humana en ausencia de tratamiento con insulina exógena. Se cree que la liberación inapropiada (es decir, no regulada por la concentración sanguínea

general de glucosa) de insulina ligada a anticuerpos produce la hipoglucemia. Curiosamente, y por motivos desconocidos, la enfermedad es más frecuente en personas de ascendencia asiática.¹⁷² Entre 50 pacientes japoneses con el síndrome y con el anti-IAA policlonal típico, el 96% tenían un alelo HLA-DR4 y el 84% tenían un alelo DRB1*04:06. En cambio, los pacientes con anti-IAA monoclonal no tienen esta asociación tan fuerte y específica con el HLA.¹⁷³ La mayoría de los pacientes con este trastorno desarrollan la enfermedad asociada al tratamiento con fármacos que contienen sulfhidrilos, en particular tiamazol, así como el ácido α -lipoico.¹⁷⁴ Por lo general, el tratamiento consiste en suspender estos fármacos, y la enfermedad remite en más del 75% de los pacientes.

Alergia a la insulina

La reactividad inmunitaria leve frente a la insulina exógena administrada no es una característica infrecuente en el tratamiento de la DM1. De hecho, prácticamente todos los pacientes tratados con insulina humana recombinante producen anticuerpos antiinsulina.¹⁷⁵ Las concentraciones de estos anticuerpos son relativamente bajas y no parece que interfieran en el tratamiento con insulina en la mayoría de las personas. La mayoría de los estudios no muestran ninguna relación entre la presencia de anticuerpos antiinsulina y las complicaciones asociadas a la DM1 (p. ej., retinopatía, neuropatía).¹⁷⁵ Sin embargo, hay informes en los que los anticuerpos antiinsulina se relacionan con la macrosomía.¹⁷³ Las respuestas inmunitarias sintomáticas a la insulina, como la hipersensibilidad inmediata, la hipersensibilidad retardada, la lipoatrofia y la lipohipertrofia, han disminuido desde que se introdujo la insulina recombinante humana en sustitución de la insulina animal.

Aunque es infrecuente, pueden producirse reacciones alérgicas a análogos de insulina, modificaciones de insulina recombinante humana. Las características más frecuentes comprenden alergias a lubricantes relacionados; conservantes, y plásticos de botellas, tapones, jeringas y agujas. La modalidad de tratamiento habitual en estas situaciones consiste en sustituir el tipo o la formulación de la insulina y en la administración de antihistamínicos orales o estabilizadores de mastocitos tópicos para las reacciones locales mediadas por inmunoglobulina E, seguido de desensibilización a la insulina o adición de pequeñas cantidades de glucocorticoides a la insulina inyectada para las reacciones de hipersensibilidad retardada locales.^{177,178}

Autoanticuerpos antirreceptor de insulina

Los autoanticuerpos antirreceptor de insulina (es decir, resistencia a la insulina tipo B) se asocian a hipoglucemia, hipercatabolismo, acantosis pigmentaria grave y resistencia a la insulina. Parece que los autoanticuerpos antirreceptor de insulina pueden actuar como antagonistas o agonistas para esta enfermedad. Este síndrome es bastante infrecuente, suele asociarse a autoinmunidad no específica de órgano, y los tratamientos, por lo general, implican varias formas de inmunodepresión (p. ej., rituximab [anti-CD20], esteroides, inmunoglobulina intravenosa, ciclofosfamida), aunque con un éxito variable.¹⁷⁹

Presentación clínica

El pico máximo de presentación de la DM1 es al llegar a la pubertad o durante esta, con un pico más pequeño en los niños de entre 5 y 7 años. Los síntomas y los signos se relacionan con la presencia de hiperglucemia y los efectos resultantes en el equilibrio hidroelectrolítico, que incluyen poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y visión borrosa.⁹ Puesto que una infección puede haber precipitado o precedido a la presentación inicial, también puede haber síntomas de infección, como fiebre, dolor de garganta, tos o disuria. En particular en los niños, los síntomas pueden iniciarse en un período breve, por lo que las familias pueden conocer la fecha en que empezó con una precisión considerable. En las personas de edad avanzada con DM1, el

inicio de los síntomas puede ser insidioso durante meses, y a muchos se les diagnostica erróneamente DM2 mediante cribado durante este período asintomático.

Si el inicio de la DM1 se asocia a CAD, que no es infrecuente, también se producen otros síntomas relacionados con esta complicación metabólica aguda de la diabetes. Estos síntomas pueden consistir en dolor abdominal, náuseas y vómitos. Pueden observarse efectos variables sobre el estado mental, que varían desde una ligera somnolencia a un letargo profundo e incluso coma si no se ha tratado el trastorno durante mucho tiempo.

Hallazgos de laboratorio en el momento de la presentación

Las concentraciones plasmáticas de glucosa en el momento de la presentación de la DM1 son elevadas, generalmente en el rango de 300 a 500 mg/dl (16,7-27,8 mmol/l). Si la presentación no es complicada, el resto de los valores de los líquidos y los electrolitos puede ser completamente normal. Sin embargo, si hay CAD, los valores reflejarán la presencia de acidosis, así como una deshidratación más grave. La CAD se analiza con más detalle más adelante en este capítulo.

En el momento de la presentación, el valor del péptido C (un marcador sustituto de la secreción de insulina) suele estar en el rango normal-bajo y disminuye con el tiempo. Sin embargo, puede detectarse péptido C residual a lo largo de la evolución natural de la diabetes. En los laboratorios de referencia, los autoanticuerpos pancreáticos están presentes aproximadamente en el 98% de las personas en el momento del diagnóstico, pero en la mayoría de los laboratorios comerciales no se analiza el espectro completo o los análisis no son tan sensibles o específicos, lo que da lugar a pruebas tanto falsas negativas como positivas (v. anteriormente). Además, los títulos de anticuerpos disminuyen con el tiempo y pueden ser menos prevalentes en determinadas etnias.¹⁸⁰

Tratamiento

Principios del tratamiento de la DM1

A pesar de los avances en la comprensión de la naturaleza autoinmunitaria de la DM1, esta enfermedad sigue siendo incurable y, a la vez, tratable. El tratamiento requiere esfuerzos orquestados por parte de la persona con diabetes, los miembros de la familia y el equipo de atención sanitaria multidisciplinaria. Los interesados pueden variar, dependiendo de la edad de comienzo de la enfermedad, los trastornos concomitantes y los estadios de transición a lo largo de la vida, desde el principio de la infancia hasta la adolescencia, y desde la juventud hasta la edad adulta y la mediana edad, para culminar, finalmente, a la edad avanzada de la población geriátrica. Aunque la diabetes diagnosticada en la infancia se debe predominantemente a la DM1,¹⁸¹ cada vez se reconoce más que la DM1 se diagnostica en la edad adulta.¹⁸² La probabilidad de que haya una función residual de las células β es mayor cuando la enfermedad se inicia a una edad más avanzada.¹⁸³ No obstante, el diagnóstico de DM1 a cualquier edad requiere tratamiento con insulina exógena administrada mediante inyección o por infusión continua subcutánea de insulina (ICSI); hay que prestar una atención cuidadosa a la ingestión dietética, especialmente con respecto a los hidratos de carbono, el factor que más contribuye a las fluctuaciones glucémicas; el control frecuente o continuo de la concentración de glucosa con un medidor de glucosa en la sangre o mediante CCG, respetivamente, y un programa de ejercicios que sea tanto terapéutico como recreativo. Estas actividades de tratamiento requieren vigilancia constante, prestando atención a las necesidades de tratamiento 24 h al día, 7 días a la semana, todo el año.

Un programa de tratamiento tan riguroso requiere la aportación de un equipo de tratamiento multidisciplinario, formado por un endocrinólogo o un médico con formación específica e interés en la diabetes,

un educador en diabetes certificado, un dietista y un profesional de salud mental (ya sea un trabajador social o un psicólogo) con experiencia sanitaria en la conducta de la diabetes. Otros miembros del equipo pueden ser un fisiólogo, un oftalmólogo u optometrista con experiencia en diabetes, un podólogo, un nefrólogo y otros especialistas según esté indicado. Lo más importante es que las personas con DM1 de todas las edades necesitan acceso continuo a un profesional sanitario a través de un número de teléfono de contacto de urgencia en caso de que surjan complicaciones agudas, como hipoglucemia grave o CAD.

La frecuencia de las visitas para el cuidado de la diabetes depende de la edad en el momento del diagnóstico, la duración de la enfermedad y la presencia de enfermedades concomitantes. En el diagnóstico de la DM1, el inicio del tratamiento con insulina puede abordarse de forma ambulatoria cuando los electrolitos están estables y no hay acidosis. Las visitas iniciales suelen consistir en 2-3 días consecutivos de visitas multidisciplinarias, seguidas de visitas a las 2 o 3 semanas y luego cada 1-2 meses. A partir de entonces, el seguimiento de la diabetes se suele realizar trimestralmente, especialmente en la infancia, donde es necesario vigilar el crecimiento y el desarrollo. En cada visita trimestral deben medirse el peso y la estatura, y debe realizarse la estadificación de Tanner al menos una vez al año en los pacientes pediátricos. Del mismo modo, en cada visita deben medirse el peso y los signos vitales, junto con el cribado oportuno de las complicaciones y los factores de riesgo cardiovascular.

En la infancia, la educación inicial para el control se dirige a los padres o tutores; mientras que el abordaje de atención basado en la familia continúa a lo largo de la adolescencia.^{184,185} A medida que los niños crecen, las tareas de control de la diabetes y la prestación de la atención médica pasan gradualmente a las personas con diabetes, aunque la DM1, independientemente de la edad, no es una enfermedad de «hágalo usted mismo» debido a las muchas exigencias del tratamiento diario y los matices de las técnicas avanzadas para la diabetes. En la edad adulta, tras las visitas con la frecuencia necesaria para todas las personas a las que se les acaba de diagnosticar DM1, las visitas de seguimiento pueden tener lugar cada 3-6 meses, dependiendo de cómo se consiguen los objetivos glucémicos y de la presencia de enfermedades concomitantes.^{180,186,187}

La educación sobre la diabetes para todas las partes interesadas se realiza de forma apropiada al desarrollo, orientada para asegurar la comprensión de todos los que participan en el cuidado. El tratamiento de la diabetes también se adapta a las necesidades y deseos del enfermo, creando un abordaje de atención individualizado. Así, un modelo de atención colaborativa permite la selección óptima de uno o varios abordajes para la administración de insulina, desde el régimen más simple de dos inyecciones al día al abordaje semiautomatizado más complejo para la administración de insulina utilizando la ICSI y el CCG. Sigue siendo importante reevaluar los abordajes de tratamiento durante los distintos estadios del desarrollo, especialmente durante la pubertad, cuando la resistencia a la insulina fisiológica, junto con la inestabilidad psicosocial, puede dar lugar a un aumento de las necesidades de insulina y al deterioro del control glucémico.^{188,189} De forma similar, las necesidades de los adultos cambian y requieren que el profesional preste la misma atención a las preferencias del individuo.

Objetivos glucémicos

El abordaje fundamental de la atención individualizada se basa en alcanzar los objetivos glucémicos con el tratamiento. El DCCT fue el estudio clínico aleatorizado que sentó las bases del tratamiento intensivo con insulina como el estándar de la atención.¹⁹⁰ En el DCCT se comparó la insulina intensiva con un tratamiento con insulina convencional en 1.441 personas, de 13 a 39 años, con DM1 establecida. El tratamiento intensivo consistió en la restitución fisiológica de la insulina mediante un bolo basal o ICSI; el tratamiento convencional incluyó de una a dos inyecciones de insulina al día. Hay que destacar que en el momento de este estudio clínico no había análogos de insu-

línea de acción rápida o de acción prolongada, solo había disponibles preparaciones de insulina de acción corta y de acción intermedia (v. explicación sobre regímenes de insulina más adelante).

Con el tratamiento intensivo con insulina se consiguió un mejor control glucémico que con el tratamiento convencional, con valores de la HbA_{1c} que fueron aproximadamente un 2% más bajos en el grupo de tratamiento intensivo que en el grupo de tratamiento convencional, promedios del 7 y el 9%, respectivamente.¹⁹⁰ El grupo de tratamiento intensivo experimentó una disminución del 35-76% de complicaciones microvasculares, incluidas la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía, en comparación con el grupo de tratamiento convencional. Durante los 20-25 años posteriores de estudio de seguimiento observacional del DCCT, el estudio Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), el grupo de tratamiento intensivo, en comparación con el grupo de tratamiento convencional, siguió demostrando una disminución del riesgo de complicaciones tanto micro- como macrovasculares y de la mortalidad general, atribuible principalmente a la diferencia del control glucémico durante el DCCT.¹⁹¹⁻¹⁹⁶ Estos hallazgos ayudan a establecer los objetivos glucémicos en la práctica actual.

Los objetivos glucémicos se basan en los valores de la HbA_{1c} sobre todo teniendo en cuenta que la explicación del riesgo de complicaciones en los estudios DCCT y EDIC se atribuyó a la glucemia.¹⁹⁷ Varias organizaciones profesionales nacionales e internacionales han definido objetivos para la HbA_{1c}. La ADA recomienda valores de la HbA_{1c} inferiores al 7% para los adultos, e inferiores al 7,5% para los niños pequeños y los adolescentes; además, los valores de la HbA_{1c} deben controlarse sistemáticamente cada 3 meses.^{180,186,187}

Antes de 2014, los objetivos de la HbA_{1c} pediátricos de la ADA eran superiores para los niños pequeños: de menos del 8,5% para los niños de menos de 6 años, de menos del 8% para los niños de entre 6 y 12 años e inferiores al 7,5% para los que tenían entre 13 y 19 años, debido a problemas previos con respecto a la lesión neurocognitiva causada por la hipoglucemia grave y recidivante en los niños pequeños.^{198,199} Los datos recientes señalan que la lesión neurocognitiva causada por la hipoglucemia se producía durante la era previa a las insulinas modernas y a la restitución fisiológica de insulina. Los últimos datos demuestran que el tratamiento intensivo con insulina no aumenta el riesgo para la función neurocognitiva en los niños pequeños con DM1.^{200,201} Otros estudios indican que la hiperglucemia y la variabilidad glucémica pueden provocar resultados adversos a corto plazo sobre la función neurocognitiva y afectar al desarrollo del sistema nervioso central por los cambios de la sustancia blanca observados en la resonancia magnética.²⁰²⁻²⁰⁵

Teniendo en cuenta los nuevos datos sobre el riesgo de la hiperglucemia para el sistema nervioso central y las herramientas de tratamiento disponibles para minimizar el riesgo de hipoglucemia en los jóvenes con DM1, algunas organizaciones profesionales han reducido los objetivos de la HbA_{1c}, como la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) y las directrices del National Institute for Health and Clinical Excellence del Reino Unido. La ISPAD recomienda ahora objetivos de la HbA_{1c} inferiores al 7% y el National Institute for Health and Clinical Excellence recomienda objetivos de la HbA_{1c} del 6,5% o inferiores.²⁰⁶ De forma similar, la American Association of Clinical Endocrinologists recomienda un objetivo de la HbA_{1c} del 6,5% o inferior para los adultos.²⁰⁷

Aunque las recomendaciones sobre los objetivos de la HbA_{1c} pueden haberse vuelto mucho más rigurosas en los últimos años, la ADA y otras organizaciones destacan que los objetivos glucémicos deben individualizarse. El objetivo de la HbA_{1c} para cualquier persona con diabetes debe reflejar su riesgo tanto de hipoglucemia grave como de hiperglucemia, teniendo en cuenta la presencia de enfermedades concomitantes que pueden interferir en la supervivencia. Por ejemplo, ahora la ADA plantea objetivos más altos de la HbA_{1c}, de menos del 8%, para las personas con antecedentes de hipoglucemia grave, expectativas de vida limitadas o complicaciones avanzadas, y objetivos de la HbA_{1c} más estrictos, de menos del 6,5%, para los que no tienen riesgo

de hipoglucemia.¹⁸⁷ La ISPAD también considera objetivos menos estrictos para las regiones del mundo en las que puede que no estén disponibles los tratamientos y técnicas avanzados para la diabetes con el fin de reducir el riesgo de hipoglucemia grave.²⁰⁶ Así, los objetivos glucémicos personalizados se adaptan a las necesidades individuales y a la consideración del riesgo de hipoglucemia grave (v. capítulo 38).

Tratamiento del estilo de vida: nutrición y ejercicio

El tratamiento del estilo de vida es un componente principal del cuidado de las personas con DM1. Es fundamental prestar atención a la nutrición y al ejercicio para el tratamiento de la glucemia, para la salud general y para la prevención de enfermedades cardiovasculares. Es necesario educar a las personas con diabetes y a los miembros de la familia de los niños pequeños y los adolescentes con diabetes sobre estas cuestiones relativas al estilo de vida, especialmente debido a la epidemia mundial de sobrepeso y obesidad en los niños y los adultos.^{208,209} En general, todas las recomendaciones de dieta y ejercicio deben individualizarse para cumplir las necesidades del paciente y la familia. Estas áreas de conocimiento se abordan en la educación y el apoyo para el autocontrol de la diabetes y deberían comenzar en el momento del diagnóstico y evolucionar a medida que aumenta la duración de la enfermedad y cambian las necesidades de la persona con diabetes.

Tratamiento nutricional

El tratamiento médico nutricional se dirige a cuestiones específicas de la diabetes, como las relacionadas con el contenido de hidratos de carbono de los alimentos, para limitar las fluctuaciones glucémicas posprandiales, la forma de mantener el crecimiento normal en la población pediátrica y evitar el aumento de peso excesivo a lo largo de la vida. La educación nutricional, generalmente proporcionada por un dietista cualificado anualmente después de la educación inicial en el momento del diagnóstico, incluye opciones dietéticas tanto personales como familiares, cambios en las preferencias alimentarias a lo largo del tiempo, retos relacionados con el acceso a los alimentos, horarios de comidas, patrones de ejercicio, crecimiento y desarrollo, el peso, factores de riesgo cardiovasculares y la consideración de los trastornos de la conducta alimentaria.

Es fundamental proporcionar las calorías adecuadas a los niños con diabetes que están creciendo para mantener el crecimiento y el desarrollo normales. La falta de peso es infrecuente hoy en día en los jóvenes con DM1. De hecho, un tercio de los pacientes pediátricos con DM1 tienen sobrepeso o son obesos.²¹⁰⁻²¹² Las prescripciones dietéticas para los adultos con DM1 también deben tener en cuenta el peso, dado el aumento del sobrepeso y la obesidad entre los que tienen DM1, que afecta hasta al 50%,²¹³ y la relación entre el aumento de peso y el riesgo cardiovascular en la DM1.²¹⁴

La educación nutricional aborda la forma en que los alimentos influyen en las fluctuaciones de la glucosa, la forma en que la dieta puede ayudar a alcanzar los objetivos glucémicos y los abordajes dietéticos para evitar la hipo- y la hiperglucemia con el ejercicio. La educación nutricional aborda las habilidades numéricas, de alfabetización y de autotratamiento de los que tienen diabetes y los miembros de sus familias. En general, el cumplimiento del tratamiento nutricional se asocia a un mejor control glucémico en los jóvenes con DM1.²¹⁵

Los principios generales de la nutrición incluyen un enfoque en los alimentos integrales y la composición estándar de macronutrientes, con aproximadamente el 50% de la ingesta de energía como carbohidratos, el 20% como proteínas y el 30% como grasas. La ingesta de grasas debe incluir menos del 10% de la ingesta energética como grasa saturada, menos del 10% como grasa poliinsaturada y más del 10% como grasa monoinsaturada. Hay que intentar comer cinco porciones de frutas y verduras al día. Con frecuencia, los jóvenes con diabetes,

con el apoyo de sus padres, eligen comer alimentos menos saludables, como alimentos precocinados que incluyen el contenido de hidratos de carbono en la etiqueta, en lugar de frutas o verduras.²¹⁶ La educación nutricional sigue las directrices publicadas por organizaciones profesionales, como la ADA¹⁸⁷ y la ISPAD.²¹⁷ Deben evitarse las dietas muy bajas en hidratos de carbono, porque pueden provocar aumentos de las concentraciones de lípidos y puede haber riesgo de cetosis, especialmente cuando se reduce la dosis de insulina, hay trastornos de la conducta alimentaria o se usan fármacos orales de la clase del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), actualmente no aprobados para su uso en personas con DM1 (v. el análisis de los tratamientos complementarios más adelante).

La educación nutricional se centra principalmente en el recuento de los hidratos de carbono, porque estos tienen el mayor impacto sobre las fluctuaciones glucémicas. El denominado recuento de hidratos de carbono puede proporcionar un abordaje flexible de la dieta al permitir un amplio rango de opciones de alimentos. También puede ofrecer una forma de seleccionar las dosis de insulina basada en la ingestión de alimentos. Cuando las habilidades numéricas son deficientes, basta con una estimación experimentada de la ingestión de hidratos de carbono. De hecho, los estudios previos han demostrado que no es necesaria la exactitud en el recuento de hidratos de carbono, porque la subestimación o la sobrestimación de 5-7 g o \pm 15% no produce hipoglicemia o hiperglicemia significativa, respectivamente.^{218,219} Además, es más importante ser constante que exacto con el recuento de hidratos de carbono, porque la constancia se asocia a un mejor control glucémico.²²⁰

En otros estudios se ha abordado la necesidad de considerar la ingesta de proteínas y grasas en las fluctuaciones glucémicas.²²¹⁻²²³ Una vez que se domina el recuento de hidratos de carbono, la formación nutricional avanzada adicional puede incluir cuestiones relacionadas con la composición de las comidas, la calidad de los hidratos de carbono (índice glucémico), y las contribuciones de las proteínas y las grasas a las fluctuaciones glucémicas. Si se considera que las comidas que contienen proteínas y grasas en cantidades importantes pueden retrasar el vaciado gástrico y producir la fluctuación glucémica posprandial consecuente, la formación nutricional puede abordar enfoques avanzados para el uso de la insulina. Por ejemplo, se puede utilizar un bolo de onda cuadrática (o extendida) o un bolo de onda dual (o combinación) con una ICSI, o se puede dividir la dosis del bolo inyectado en dos inyecciones separadas por un intervalo de 60-90 min.

Actividad física y ejercicio

La actividad física es importante para las personas con y sin diabetes. Con el ejercicio se consigue una buena condición física, se desarrolla la fuerza, se controla el peso, se mejora la socialización, se aumenta la autoestima y se controlan los factores de riesgo cardiovascular. El ejercicio es un componente clave del control de la diabetes. Es importante reconocer la forma en que el ejercicio afecta a las fluctuaciones glucémicas, ya que puede provocar tanto hipoglicemia como hiperglicemia. Las recomendaciones para los jóvenes consisten en 60 min o más de actividad física al día, que debe incluir actividades de fortalecimiento muscular y óseo 3 días o más a la semana.²²⁴ Las recomendaciones para los adultos incluyen al menos 150 min de actividad aeróbica de intensidad moderada o 75 min de actividad aeróbica de alta intensidad a la semana, además de actividades de fortalecimiento muscular 2 días o más a la semana.²²⁵ Los adultos con diabetes, y ocasionalmente los pacientes pediátricos con diabetes, deben recibir una autorización médica antes de empezar un programa de ejercicios para evaluar la presencia de cualquier enfermedad concomitante o complicaciones de la diabetes que podrían limitar la realización de ejercicio, como una cardiopatía coronaria no diagnosticada previamente.

El ejercicio repercute en el metabolismo del combustible a través del reclutamiento de varias hormonas (insulina, glucagón, catecolaminas y glucocorticoides), y el impacto del ejercicio sobre el metabolismo varía según el tipo, la intensidad y la duración de la actividad.^{226,227} Cuando

las células de los islotes están intactas, incluido el funcionamiento pleno de las células β , el cuerpo mantiene la euglicemia durante el ejercicio equilibrando la absorción de glucosa con la producción de glucosa hepática. En la DM1, no es posible reducir la producción de insulina después de la administración de una dosis de insulina; por lo tanto, la insulina circulante puede producir hipoglicemia tanto inhibiendo la producción de glucosa hepática como fomentando la absorción de glucosa relacionada con el ejercicio. Por otra parte, en la DM1, las actividades de alta intensidad, como los sprints o el entrenamiento de resistencia, pueden causar hiperglicemia cuando no hay suficiente insulina circulante, debido a que el ejercicio intenso estimula la liberación de hormonas contrarreguladoras, que, a su vez, aumentan la producción de glucosa hepática e inhiben la absorción de glucosa en el músculo esquelético.

En general, la mayoría de las personas con DM1, así como sus familiares, se preocupan más por la hipoglicemia inducida por el ejercicio. Además, muchas veces se sienten frustrados y desconcertados por la aparición de hiperglicemia cuando hacen deporte. La hipoglicemia puede producirse durante e inmediatamente después de la actividad y otra vez de 7 a 11 h después del ejercicio, lo que corresponde al llamado efecto de retardo del ejercicio. Este fenómeno se demostró en estudios utilizando la técnica de pinzamiento de insulina²²⁸ y es probable que sea el resultado de un aumento de la sensibilidad a la insulina, una liberación de hormonas contrarreguladoras más pronunciada y un aumento de la absorción de glucosa por el hígado y el músculo esquelético para reponer los almacenes de glucógeno después del ejercicio. Cuando las personas con diabetes hacen ejercicio a última hora de la tarde o de la noche, el riesgo de hipoglicemia retardada es mayor durante la noche, lo que causa especial preocupación a los pacientes y a sus familiares. En algunas personas con DM1, las respuestas de las hormonas contrarreguladoras pueden estar más deterioradas debido al embotamiento durante el sueño, la hipoglicemia anterior y la insuficiencia autónoma.²²⁹⁻²³¹ Así, los pacientes pueden reducir la actividad debido a la hipoglicemia relacionada con el ejercicio y al miedo a que se produzca. Afortunadamente, hay formas de limitar el riesgo de hipoglicemia e hiperglicemia relacionadas con el ejercicio a la vez que se trata la glucemia con la actividad física. A continuación, se presentan abordajes de tratamiento; para obtener más información puede consultar las directrices sobre el abordaje del ejercicio publicadas recientemente.^{226,227,232}

Para prevenir la hipoglicemia hay que comenzar el ejercicio con una glucosa de 100 mg/dl (5,6 mmol/l) o superior y planificar la ingestión de hidratos de carbono durante y/o después de la actividad según su duración e intensidad. Se puede considerar proporcionar 0,25-1 g de hidratos de carbono por minuto de ejercicio cuando la actividad dure 40 min o más, de forma individualizada en función del tamaño de la persona (es decir, niños pequeños o más mayores), sus necesidades y sus experiencias pasadas. Los hidratos de carbono adicionales pueden proporcionarse aumentando la ingestión de alimentos. Como alternativa, se pueden reducir las dosis de insulina en bolo aproximadamente un 50% como punto de inicio, en todas las comidas o refrigerios dentro de las 2 h siguientes a la actividad planificada, que puede ser preferible a aumentar la ingesta de hidratos de carbono para controlar el peso. En los que utilizan ICSI, las tasas basales también pueden reducirse aproximadamente un 50% o incluso suspenderse durante períodos de 1-2 h para hacer ejercicio, según las necesidades del paciente.²³³ Para controlar el efecto retardado o el riesgo de hipoglicemia tardía después del ejercicio, las tasas basales pueden reducirse aproximadamente un 20% durante un máximo de 6 h a la hora de acostarse en las personas tratadas con ICSI o pueden reducirse las dosis de insulina de acción prolongada aproximadamente un 20% a la hora de acostarse.²³⁴ A pesar de estas estrategias de la dosis de insulina, sigue siendo importante tener hidratos de carbono disponibles para su consumo y asegurar un control de la glucosa continuo o frecuente para que el ejercicio sea seguro.

Para prevenir la hiperglicemia grave cuando se hace ejercicio y que se produzca cetosis, es importante no hacer ejercicio cuando se está

en un estado de deficiencia de insulina. La persona con diabetes solo debe hacer ejercicio si se siente bien y no tiene cetosis significativa, definida como algo más que pocas cetonas en la orina o una concentración sanguínea de β hidroxibutirato de 1,5 mmol/l o más.^{226,227,232} También se debe posponer el ejercicio intenso si hay hiperglucemia significativa, que se define como una concentración de glucosa de 350 mg/dl (19,4 mmol/l) o más, hasta que se corrija con insulina.

La educación puede ayudar a limitar los efectos hipo- e hiperglucémicos del ejercicio. Cuando esté disponible, un especialista en fisiología deportiva puede ofrecer preparación para la gestión del ejercicio, que puede ser especialmente importante para los deportistas de competición.

Tratamiento con insulina

Antecedentes

La secreción fisiológica normal de insulina da lugar a concentraciones bajas de insulina en ayunas y durante la noche, y a un aumento rápido después de la ingestión de alimentos, el estrés y ciertos fármacos. Los niveles bajos de secreción de insulina basal son necesarios para cubrir las necesidades metabólicas basales, suprimir la lipólisis y equilibrar la utilización de la glucosa por órganos como el cerebro con la producción de glucosa hepática.²³⁵ El aumento de la insulina en respuesta al aumento de las concentraciones sanguíneas de glucosa facilita la absorción de glucosa celular y suprime la producción de glucosa hepática. Normalmente, esto se consigue a través de una liberación sustancial inicial de primera fase, seguida por una secreción de segunda fase extendida en la circulación porta. El objetivo del tratamiento con insulina en las personas con DM1 es reflejar los patrones de la insulina pancreática, pero esta liberación bifásica de insulina es especialmente difícil de reproducir.²³⁵ Afortunadamente, las mejoras graduales en la farmacología y la administración de insulina han hecho cada vez más posible alcanzar concentraciones de insulina razonables en personas con diabetes. El descubrimiento y el aislamiento inicial de la insulina animal en 1921 permitieron tratar a las personas con DM1. A finales de la década de los cuarenta, la insulina animal normal se combinó con protamina (insulina neutra protamina Hagedorn, NPH) para retrasar la absorción y aumentar la duración de la acción. En 1977, la tecnología del ADN recombinante permitió purificar la insulina y producir insulina «humana» sintética. Este importante adelanto dio lugar a la

producción de grandes cantidades de insulina y a una disminución de los anticuerpos de la insulina y las alergias a la insulina. Este desarrollo se continuó con la modificación biomédica de la molécula de insulina para variar su acción, lo que dio lugar a los denominados análogos de insulina.

En 1993, en el DCCT se estableció una disminución del riesgo de desarrollo y el progreso de las complicaciones micro- y macrovasculares y de mortalidad por todas las causas después del tratamiento intensivo con insulina con el objetivo de conseguir concentraciones sanguíneas de glucosa casi normales.^{190,191} En el DCCT, el tratamiento intensivo con insulina se asoció a una tasa superior de hipoglucemia grave (62 episodios/100 pacientes/año de tratamiento intensivo con insulina); esto se relacionó, en parte, con el uso de formulaciones no análogas de insulina más antiguas.¹⁹⁰ El tratamiento de la diabetes mejoró aún más por el desarrollo posterior de análogos de insulina de acción rápida en los años noventa y de análogos de insulina de acción prolongada (basal) a principios del siglo XXI, lo que ha dado lugar a tasas más bajas de hipoglucemia, menos aumento de peso y un mejor control glucémico en personas con DM1.²³⁶⁻²³⁸

Preparaciones de insulina

En la tabla 36.6 se muestran ejemplos de preparaciones de insulina comercialmente disponibles, que varían en cuanto al tiempo de inicio, el punto máximo y la duración de la acción. La concentración de insulina típica es de 100 U (100 unidades de insulina por 1 ml), pero se comercializan preparaciones más concentradas, como la insulina U-200 degludec (bolígrafo), la insulina U-300 glargina (bolígrafo), la insulina lispro U-200 (bolígrafo) o la insulina humana regular U-500 (bolígrafo o vial). Estas preparaciones concentradas se utilizan con más frecuencia en pacientes con DM2, pero son beneficiosas para algunas personas con DM1 que tienen una resistencia significativa a la insulina y altas necesidades de insulina.²³⁹ En los niños muy pequeños que necesitan dosis pequeñas (p. ej., dosis en bolo < 0,5 unidades), se puede utilizar insulina de acción rápida diluida a una décima parte de la concentración habitual (10 U/ml, que suele denominarse *U-10*) u otras concentraciones (U-50, U-25) después de la educación impartida por el equipo de atención sanitaria de la diabetes del niño; algunas farmacias preparan insulina diluida, o puede prepararla un familiar del niño pequeño utilizando un diluyente proporcionado por el fabricante de la insulina.

TABLA 36.6 Tipos de insulina y perfiles de acción

	Producto	Inicio de la acción	Acción máxima	Duración
De acción rápida	Asparta (Novolog)	10-30 min	30-180 min	3-5 h
	Lispro			
	Glulisina			
	Asparta (Fiasp)	2,5 min	40-50 min	
	Insulina humana, polvo para inhalación	12 min	35-45 min	1,5-3 h
De acción corta	Regular U-100	30-60 min	2-4 h	U-100: hasta 10 h
	Regular U-500			U-500: hasta 24 h
De acción intermedia	NPH	2-4 h	4-8 h	12-18 h
De acción prolongada	Detemir	2-4 h	Mínima	Detemir: 12-24 h
	Glargina			Glargina: hasta 24 h
	Degludec			Degludec: hasta 48 h
Premezclada	NPH/asparta 70/30	5-60 min	Dual	12-18 h
	NPH/regular 70/30			
	NPH/lispro 75/25			
	NPH/lispro 50/50 [en Europa puede haber disponibles otras combinaciones]			

La insulina puede dispensarse en viales y administrarse con jeringas o con bombas de infusión continua o dispensarse y administrarse en forma de bolígrafos. También hay disponible insulina inhalatoria de acción rápida, y se ha demostrado que no es inferior a la insulina asparta para los cambios promedio de la HbA_{1c}, aunque la mayoría de los pacientes tratados con insulina asparta consiguen una HbA_{1c} inferior al 7% en comparación con los pacientes tratados con insulina inhalatoria (31 frente a 18%);²⁴⁰ la disponibilidad de incrementos de dosis limitados ha sido una barrera para el tratamiento con insulina inhalatoria.

Según los resultados del DCCT, el tratamiento intensivo con insulina es el estándar de la atención de la DM1 y puede administrarse en bolos basales con inyecciones diarias múltiples (IDM) o con una bomba de insulina. En ambos casos, se administran bolos de insulina de acción rápida durante las comidas, los refrigerios y periódicamente para corregir la hiperglucemia (con una frecuencia no superior a cada 2-3 h) e insulina basal en forma de insulina de acción prolongada una o dos veces al día (para las IDM) o como una tasa basal (para las bombas de insulina). Una pequeña proporción de pacientes y familiares requieren regímenes de insulina simplificados en vez de un tratamiento intensivo con insulina (v. más adelante).

Tratamiento inicial de la DM1 recién diagnosticada

En los pacientes pediátricos con diabetes recién diagnosticada, el tratamiento inicial incluye la reanimación con líquidos orales o intravenosos para rehidratar y corregir los desequilibrios electrolíticos, la administración de insulina para detener la lipólisis e invertir la gluconeogénesis hepática y la cetogénesis, y el comienzo de la educación sobre la diabetes. Dependiendo de factores como la edad del paciente y la gravedad de su presentación clínica, los factores familiares y la disponibilidad de recursos relacionados con la diabetes, el tratamiento inicial puede tener lugar en una unidad de cuidados intensivos, en un entorno hospitalario o en una unidad ambulatoria. La presentación inicial de la DM1 suele ser la CAD. Consulte el análisis sobre la CAD.

Inicio del tratamiento con insulina

Para las personas que no se presentan inicialmente con CAD, debe iniciarse el tratamiento con insulina subcutánea en el momento del diagnóstico de la diabetes. Para los que se presentan con CAD, la insulina subcutánea debe comenzarse cuando se resuelva la CAD (pH $\geq 7,3$, CO₂ ≥ 18 mEq/l [18 mmol/l] y normalización de la brecha aniónica) junto con la primera comida que se ingiere después de la CAD. Para determinar la dosis de insulina inicial apropiada hay que tener en cuenta el peso del paciente, la edad, el estado puberal y los antecedentes de CAD. En el caso de los niños pequeños y de los adultos que no son obesos y no presentan CAD, una dosis de inicio típica es 0,3-0,5 unidades/kg al día. Se necesitarán dosis más altas para las personas que son obesas, los niños que están en la pubertad o después de la presentación con CAD, de forma que un niño puberal con obesidad y CAD resuelta puede recibir una dosis inicial de 1 unidad/kg al día. Esta dosis diaria total (DDT) de insulina suele administrarse en un programa dividido de IDM en el que alrededor del 50% de la DDT se administra como una dosis de insulina basal una vez al día y el 50% se administra en bolos.

Determinación de la dosis de insulina

Para el tratamiento con bolos basales es necesario calcular el bolo de insulina apropiado en cada comida y refrigerio según la glucemia antes de la comida y la ingesta planificada de hidratos de carbono. Para calcular un bolo, la persona primero calcula la cobertura de hidratos de carbono adecuada para la comida utilizando su proporción insulina:hidratos de carbono individualizada. La proporción de hidratos de carbono es el número de gramos de hidratos de carbono cubiertos por 1 unidad de insulina (aproximadamente, 450 dividido por la dosis diaria total de insulina, DDT). A continuación, la persona determina la cantidad de insulina necesaria para corregir la glucemia antes de la comida utilizando su factor de corrección individualizado (también

se denomina *factor de sensibilidad* o *índice de sensibilidad*). El factor de corrección es la disminución esperada de la glucosa en la sangre causada por una unidad de insulina (aproximadamente, 1.650 dividido por la dosis diaria total de insulina, DDT). El bolo que se administra con la comida o el refrigerio es la suma de la cobertura de hidratos de carbono calculada y la corrección de la glucosa en la sangre calculada. La mayoría de los pacientes hacen estos cálculos a mano, mentalmente, con calculadoras o con la ayuda de aplicaciones o asistentes para bolos con bolígrafo de bomba, pero algunas familias necesitan escalas o gráficos para determinar la dosis del bolo. Los bolos de insulina de acción rápida deben administrarse 10-15 min antes de empezar a comer, porque la acción se inicia a los 15 min. En los casos en los que la ingestión de alimentos es menos previsible (p. ej., en los niños muy pequeños, si hay gastroenteritis), la administración posprandial de un bolo de insulina de acción rápida es segura y eficaz.²⁴¹ Puesto que la insulina de acción rápida tiene un tiempo de acción de 3 h, no se suele administrar un factor de corrección con más frecuencia de cada 3 h para evitar que se «acumule» la hipoglucemia por la acción de la insulina. La actividad prevista (es decir, ejercicio reciente o planificado) puede ser un factor para los cálculos del bolo de insulina, porque se necesita menos insulina antes, durante o después de ciertos tipos de ejercicio. Además, la tendencia de la glucemia basada en las flechas del medidor continuo de glucosa también puede ser un factor para tener en cuenta en el cálculo del bolo de insulina a la hora de las comidas.^{242,243}

Otras opciones de regímenes de insulina

Al individualizar el régimen de insulina para cada persona, los médicos deben considerar la frecuencia del control glucémico, el número de inyecciones diarias, la necesidad de flexibilidad en la planificación de las comidas y el horario familiar. En una minoría de pacientes con DM1, no es posible o adecuado el tratamiento intensivo con insulina ni calcular los bolos en el momento de las comidas. En estos casos, puede prescribirse insulina de acción intermedia (NPH), a menudo junto con insulina de acción rápida o corta, y a veces en forma premezclada (70/30, 75/25, 50/50). Para evitar la hipoglucemia con estos regímenes, suele fijarse el horario de las comidas y la cantidad de hidratos de carbono que se consumen. En la [tabla 36.7](#) se proporcionan ejemplos de regímenes de insulina.

Control glucémico

El autotratamiento de la diabetes requiere el control sistemático de la glucemia para seleccionar y ajustar las dosis de insulina, conocer el impacto de los diversos alimentos sobre las fluctuaciones glucémicas, reducir el riesgo de hipo- o hiperglucemia relacionado con el ejercicio y reaccionar a los períodos de enfermedad o estrés en los que puede aumentar la variabilidad de la glucosa y la hiperglucemia con cetosis, junto con el riesgo de cetoacidosis. Hay numerosos medidores de glucosa disponibles que utilizan un pequeño volumen de sangre (< 1 ml), proporcionan resultados en menos de 5 s, permiten utilizar otros sitios además de las yemas de los dedos y cumplen con las últimas normas de precisión. Los estándares de precisión determinan que es necesario que al menos el 95% de los resultados de los medidores de la glucemia estén dentro de ± 15 mg/dl (0,8 mmol/l) para la glucemia < 100 mg/dl (5,6 mmol/l) y dentro de $\pm 15\%$ para la glucemia ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) realizados con un método de referencia,²⁴⁴ con recomendaciones que permitan la evaluación continua del rendimiento del medidor.²⁴⁵ Todos los años, la ADA proporciona una actualización de los medidores disponibles junto con un catálogo con las distintas características.²⁴⁶ Aunque puede ser necesario considerar muchas opciones a la hora de elegir los medidores de glucosa, lo que más hay que tener en cuenta es la cobertura del seguro y la necesidad de vincular el medidor con una bomba para ICSI.

La frecuencia del control diario de la glucemia se ha relacionado repetidamente con valores más bajos de la HbA_{1c}.²⁴⁷⁻²⁴⁹ Generalmente, se recomienda que las personas con DM1 controlen la glucemia al menos 4 veces al día y hasta 10-12 veces al día. El control suele

TABLA 36.7 Ejemplos de regímenes de insulina utilizados en la diabetes de tipo 1**Regímenes de insulina intensivos****Inyecciones diarias múltiples**

Se administra insulina de acción prolongada una vez al día e insulina de acción rápida en las comidas, los refrigerios y periódicamente para corregir las concentraciones elevadas de azúcar en la sangre

Infusión de insulina subcutánea continua a través de una bomba de insulina

Se administra insulina de acción rápida a una tasa basal (la tasa puede variar a lo largo del día) y como un bolo durante las comidas, los refrigerios y cuando sea necesario para corregir las concentraciones elevadas de azúcar en la sangre

Se administra insulina de acción rápida por medio de una bomba según el algoritmo automatizado de administración de insulina y basado en el control continuo de la glucosa

Regímenes de insulina simplificados**Inyecciones diarias múltiples**

Se administra insulina de acción prolongada una vez al día, NPH en el desayuno e insulina de acción rápida en el desayuno y la cena (se puede utilizar cuando la dosificación de insulina a la hora del almuerzo es logísticamente difícil; el consumo de hidratos de carbono en el almuerzo debe ser constante)

Se administra NPH dos veces al día (a la hora del desayuno y al acostarse) e insulina de acción rápida en las comidas

Se administra NPH e insulina de acción rápida o corta dos veces al día (desayuno y cena)

Se administra insulina premezclada (70/30, 75/25, 50/50) dos veces al día (desayuno y cena)

realizarse antes de las comidas/refrigerios y al acostarse, y también en otros momentos destacados, como en el período posprandial, durante la noche, antes/durante/después del ejercicio y durante períodos de enfermedad o estrés. Muchas veces se recomienda un control más frecuente para personas con inconsciencia hipoglucémica (p. ej., antes de conducir) y para las que no pueden comunicar los síntomas, como las personas muy jóvenes o de edad avanzada. Es importante descargar el medidor de glucosa en las visitas sistemáticas para revisar los patrones glucémicos con los pacientes y las familias, y utilizar los datos para fomentar el autotratamiento para los ajustes de la dosis de insulina. Las técnicas modernas de CCG, especialmente las que no requieren ajustes para el tratamiento con insulina, han sustituido la necesidad del control frecuente de la glucemia (v. apartado siguiente).

Control continuo de la glucosa

El CCG en tiempo real cada vez es más habitual en la atención de la diabetes en adultos, niños y adolescentes con DM1. El CCG es un dispositivo portátil que permite medir y visualizar la concentración de glucosa de forma continua en tiempo real durante varios días o semanas.²⁵⁰ Estos dispositivos están formados por tres unidades principales: un sensor, un transmisor y un receptor. El electrodo sensor se coloca en el espacio subcutáneo y mide la glucosa en el líquido intersticial, que se relaciona con la glucosa en la sangre a través de un proceso de calibración. El usuario o un cuidador insertan el electrodo sensor o, en el caso de los nuevos sensores de más duración, lo implanta un equipo. Cada sensor puede durar entre 5 y 14 días para el CCG mínimamente invasivo, y de 90 a 180 días para el implantable. La información del electrodo sensor se transmite a un receptor dedicado o a un dispositivo inteligente, como

un teléfono o una bomba de insulina. El transmisor del CCG se fija en la parte superior del sensor y tiene una duración de 3 a 6 meses, aunque en algunos dispositivos es recargable. La unidad transmisora utiliza una radio propia o una comunicación Bluetooth Low Energy (BTLE) para conectarse con la unidad receptora o el dispositivo móvil. El receptor dedicado, una aplicación en un teléfono inteligente o una bomba de insulina, recibe las lecturas de la glucosa, que luego pueden utilizarse para visualizar la trayectoria de la glucosa y proporcionar alertas y alarmas de hipoglucemia e hiperglucemia al usuario y a los seguidores. El CCG se calibra utilizando dispositivos de autocontrol de la glucosa en la sangre (ACGS). La calibración de algunos de los CCG se realiza cada 12 h. Los valores de calibración se pueden introducir en el dispositivo móvil, el receptor del CCG o la bomba de insulina. La nueva tecnología de los CCG permite una opción sin calibración o una calibración de fábrica sin pérdida de precisión, lo que libera a los usuarios de medir la glucosa capilar, aunque la calibración sigue siendo opcional.

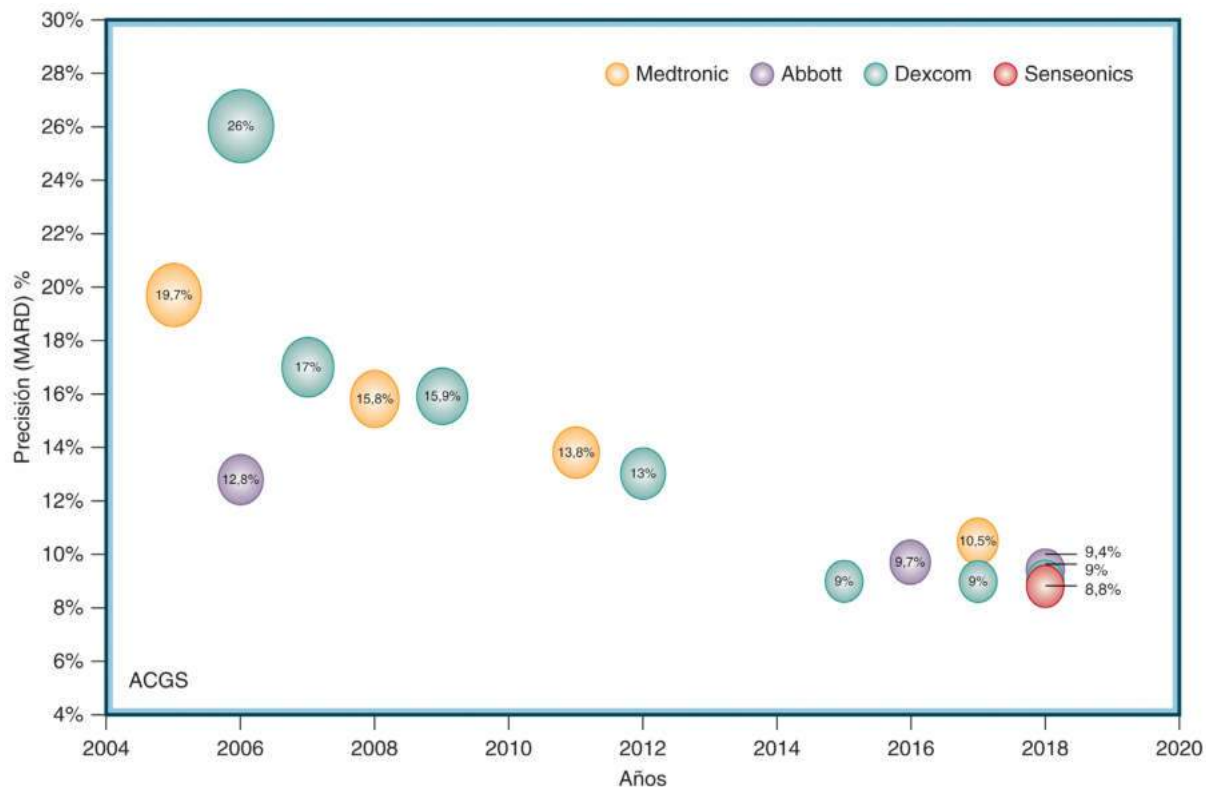
Los primeros dispositivos CCG modernos fueron introducidos por Medtronic Diabetes como una herramienta de diagnóstico que proporcionaba 72 h de datos retrospectivos cuando se calibraban con los valores del medidor de la glucemia; estos últimos debían utilizarse para la dosificación de la insulina u otros ajustes terapéuticos. Los nuevos dispositivos añadieron el uso de flechas de tendencia y de predicciones, y con cada nueva generación aumentaron el tiempo de uso del sensor y la precisión medida como una diferencia media absoluta relativa.^{251–257} La tecnología CCG, basada en la detección electroquímica de la glucosa mediante bioquímica enzimática que utiliza una reacción de glucosa oxidasa, ha mejorado de forma espectacular en la última década, como se muestra en la figura 36.7.^{258,259} La tecnología CCG moderna ha alcanzado la precisión del ACGS con el nuevo G6 de Dexcom, que está calibrado de fábrica y aprobado para la dosificación de insulina, así como el nuevo FreeStyle Libre de Abbott, que ha reducido el tiempo de calentamiento a 1 h y puede funcionar durante 14 días (fig. 36.8). El CCG de Senseonics es un dispositivo nuevo implantable basado en la química fluorescente que funciona durante 90-180 días utilizando un receptor recargable extraíble y transmite los valores de la glucosa a una aplicación para móviles.^{260–264} (v. fig. 36.8).

Se están realizando innovaciones con dispositivos más pequeños y con un mayor tiempo de uso entre las inserciones de los sensores, la integración de dispositivos CCG con bombas de insulina y las aplicaciones móviles, que, en conjunto, mejoran la posibilidad de uso y han abierto la puerta a la administración automatizada de insulina (AAI) o al páncreas artificial.²⁵⁹

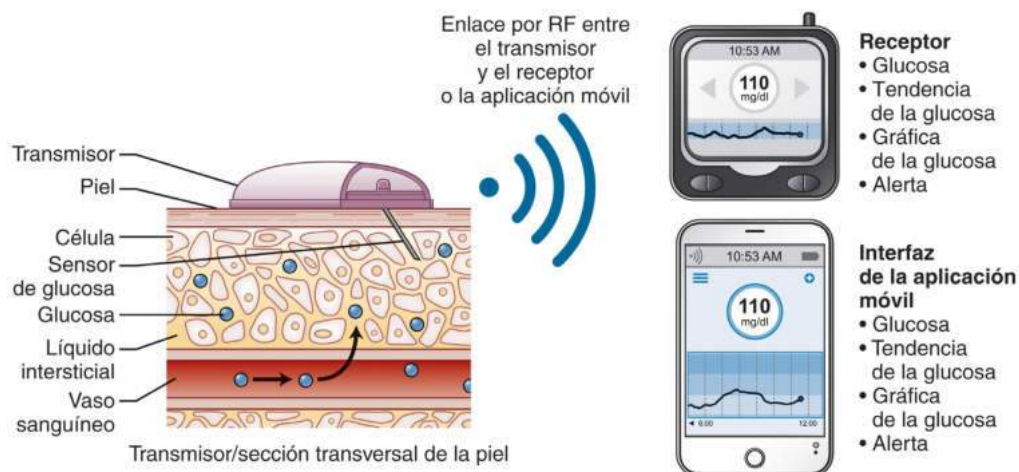
Los beneficios de los dispositivos CCG se han multiplicado por el aumento del rendimiento a lo largo del tiempo.^{265–267} El uso constante del CCG durante 6 días o más a la semana se ha asociado a una mejora del control glucémico, que se refleja por los valores más bajos de la HbA_{1c}, el aumento del número de pacientes que alcanzan los objetivos de la HbA_{1c} y la disminución del tiempo dentro del rango hipoglucémico de menos de 70 mg/dl (< 3,9 mmol/l) o inferior a 54 mg/dl (3 mmol/l).^{268–271} De manera similar, el cribado más frecuente del Freestyle Libre también se ha asociado a un mejor control glucémico, que se confirma por el aumento del tiempo en el rango de la glucosa y la disminución del tiempo de hipoglucemia e hiperglucemia; la frecuencia media de cribado fue de alrededor de 16 veces al día en un estudio.²⁷² Por último, en publicaciones recientes de la Endocrine Society, se ha recomendado el uso de las flechas de tendencia del CCG para ajustar con precisión la dosis de los bolos de insulina en las comidas en pacientes pediátricos y adultos para evitar las fluctuaciones extremas de la glucosa posprandial, especialmente teniendo en cuenta que se reconoce que la trayectoria de la glucosa y la magnitud de su concentración influyen en la respuesta al bolo de insulina y a la comida ingerida.^{242,273}

Infusión continua subcutánea de insulina

La ICSI es una forma mínimamente invasiva de administración de insulina que permite un tratamiento intensivo. Una de las ventajas del uso de la ICSI, como su nombre implica, es la capacidad para



• **Figura 36.7** Precisión de los dispositivos actuales de control continuo de la glucosa en la última década. MARD, diferencia absoluta relativa media; ACGS, autocontrol de la glucosa en la sangre. (Modificado de Facchinetti A. Continuous glucose monitoring sensors: past, present and future algorithmic challenges. *Sensors (Basel)*. 2016;16[12]:E2093.)



• **Figura 36.8** Componentes de un sistema de control continuo de la glucosa, que son el sensor de glucosa que se coloca en el tejido subcutáneo junto con el transmisor que transmite de forma inalámbrica los datos de la glucosa a un receptor independiente, que puede ser un dispositivo autónomo o una aplicación en un dispositivo móvil. La transmisión inalámbrica se produce mediante radiofrecuencia (RF) y Bluetooth. Se pueden visualizar tanto las concentraciones de glucosa como sus tendencias. Las alertas pueden informar al usuario de que se ha producido un aumento o una disminución de la concentración de glucosa.

administrar insulina de forma continua y permitir a los usuarios responder más deprisa a cualquier cambio de sus necesidades fisiológicas de insulina. En segundo lugar, las bombas de ICSI más modernas permiten al usuario programar y modificar parámetros clave que afectan a la administración de insulina, como: 1) el perfil de la tasa basal, en el que pueden introducirse varias tasas basales con múltiples segmentos de insulina para abordar los cambios de las necesidades de insulina entre

los días laborables y los fines de semana, los días activos o los días de enfermedad y otros; 2) el almacenamiento de múltiples factores de sensibilidad, así como de la proporción hidratos de carbono:insulina; 3) alertas y alarmas, y 4) calculadoras de los bolos y estimadores de la insulina presente para prevenir la sobrecarga de insulina.

El tratamiento con ICSI se ha asociado a un mejor control glucémico, a la disminución de la hipoglucemia y a una mejor calidad de

TABLA 36.8 Bombas de insulina modernas en EE. UU.

Producto	Reservorio	Rango basal	Rango de los bolos	Características principales
Omnipod	200 U	0,05-30 U/h en incrementos de 0,05 U	0,05-30 U; incrementos de 0,05, 0,1, 0,5, o 1 U	<ul style="list-style-type: none"> No hay tubos Diseño de parche La cápsula es impermeable hasta 7,6 m de profundidad durante 60 min Personal Diabetes Manager (PDM) controla la cápsula Sistema nuevo que utiliza la comunicación BTLE y un PDM inteligente
MiniMed 530G System	300 U	0,025-35 U/h en incrementos de 0,025 U	0,025-25 U; incrementos de 0,1 U	La bomba combinada MiniMed 530G-CGM utiliza la tecnología SmartGuard para detener la administración de insulina hasta 2 h si la concentración de glucosa alcanza un límite bajo preestablecido y el usuario no reacciona a una alarma de glucosa baja
MiniMed 670G System	300 U	0,025-35 U/h en incrementos de 0,025 U	0,025-25 U; incrementos de 0,1 U	MiniMed 670G, una bomba híbrida de circuito cerrado, utiliza la tecnología SmartGuard para permitir que los usuarios elijan entre niveles crecientes de automatización el que mejor se adapte a sus necesidades para el control de la diabetes
T:slim X2 Pump	300 U	0,1-15 U/h en incrementos de 0,001 U	0,05-25 U; incrementos de 0,01 U	T:slim X2 utiliza el sistema Tandem Device Updater para actualizar de forma remota el <i>software</i> de un ordenador sin necesidad de comprar un nuevo dispositivo. Integrado con el CCG G5 de Dexcom La nueva bomba Basal-IQ soporta el sistema G6 de Dexcom y tiene una función de SPGB

BTLE, Bluetooth Low Energy; CCG, control continuo de la glucosa; SPGB, suspensión predictiva de glucosa baja.
Modificado de Diabetes Forecast: Consumer Guide. 2018. diabetesforecast.org. Disponible en <http://main.diabetes.org/dforg/pdfs/2018/2018-cg-insulin-pumps.pdf>.

vida.²⁷⁴⁻²⁷⁶ Aun así, esta vía de administración tiene varios inconvenientes. El uso de la ICSI significa que el usuario está conectado a un dispositivo interno, que puede resultar molesto en la vida cotidiana. Además, se recomienda cambiar el equipo de infusión cada 3 días para reducir los problemas de irritación del sitio y la irregularidad de la liberación de insulina causada por el bloqueo de los catéteres, la fuga de insulina o el desplazamiento de la cánula.²⁷⁷ Si el problema no se detecta a tiempo, una alteración en el sitio de la infusión puede dar lugar a hiperglucemia y CAD. La tecnología de las bombas ha progresado para desarrollar dispositivos más pequeños que integran la funcionalidad CCG, así como algoritmos que permiten la suspensión de la insulina basada en un umbral fijo o en un diseño predictivo para minimizar la hipoglucemia y mejorar los resultados glucémicos. El último avance en la tecnología de las bombas ha sido el desarrollo de dispositivos de administración de insulina de circuito cerrado, que se suman a los dispositivos actuales pequeños e inteligentes, y añaden un algoritmo de control para calcular la dosis segura de insulina, en la mayoría de los casos, o de una combinación de insulina y glucagón. Como puede verse en la tabla 36.8, hay disponibles varias bombas con características, tamaños y tecnologías diferentes para cubrir las necesidades y los requisitos individuales de las personas con DM1.

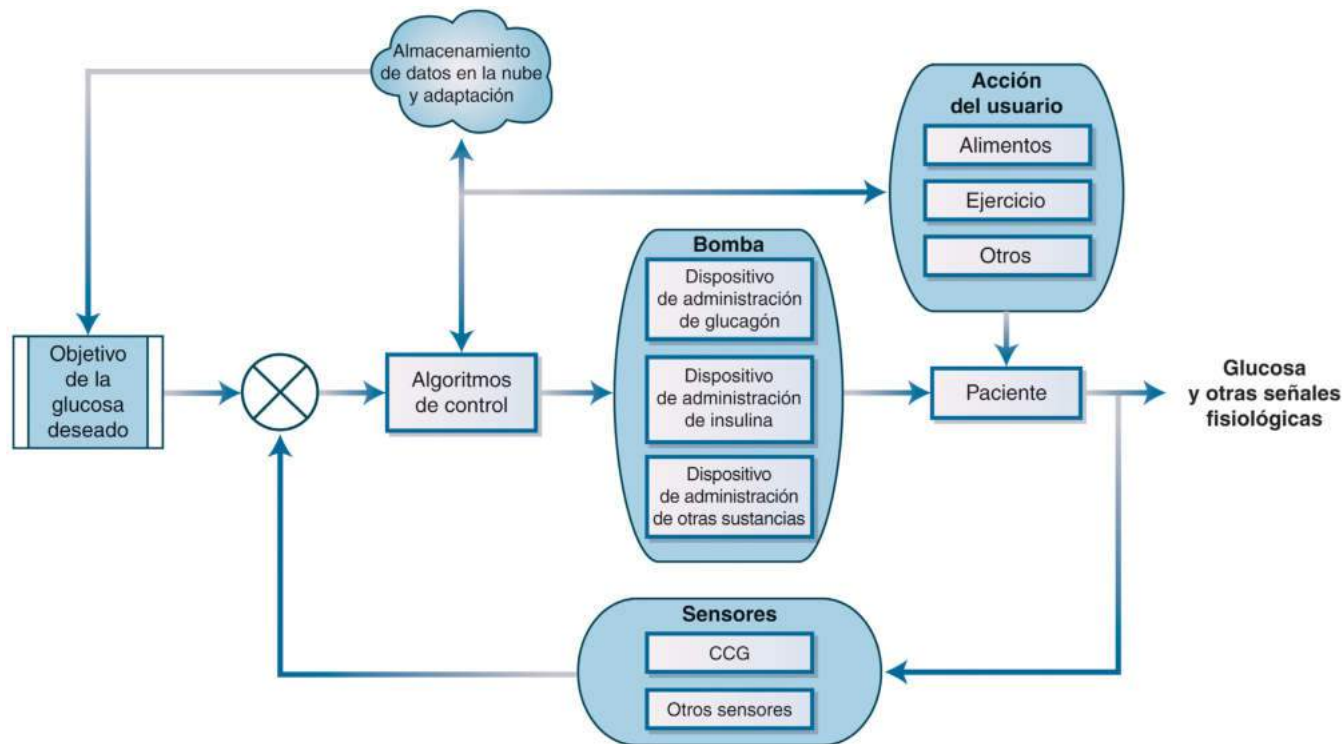
La primera ventaja de la conexión entre el CCG y el sistema de administración mediante bomba de insulina es la introducción de sistemas integrados o vinculados que permiten la suspensión automatizada de la insulina. Se ha demostrado que la suspensión de la administración de insulina basal cuando los valores de la glucosa en el sensor son bajos reduce claramente la hipoglucemia sin empeorar la glucemia.²⁷⁸ Las bombas con sensor mejorado que suspenden la administración de insulina de forma preventiva cuando se espera que los valores de la glucosa en el sensor sean bajos son prometedoras para minimizar la hipoglucemia.²⁷⁹⁻²⁸² El mayor potencial para mejorar el control glucémico es la regulación dinámica de la administración de insulina cuando las concentraciones de glucosa son tanto altas como bajas. Los sistemas de circuito cerrado «híbridos» que modulan la administración de insulina basal según el valor de la glucosa en el sensor aumentan el tiempo que

el paciente está dentro de los rangos objetivo para la glucosa, reducen la exposición a la hiper- y la hipoglucemia, disminuyen los valores de la HbA_{1c} y mejoran las medidas de calidad de vida tanto en los adultos como en los adolescentes.²⁸³⁻²⁸⁷ El paso de la AAI desde la investigación a la atención clínica requerirá educar a los usuarios y los profesionales para optimizar los resultados y comprender la nueva tecnología y la mejor manera de utilizarla.^{288,289} Los usuarios de los actuales sistemas híbridos de circuito cerrado deben seguir contando los hidratos de carbono y los bolos para las comidas manualmente. Se siguen desarrollando sistemas que reducen la dependencia del recuento de hidratos de carbono y sistemas que administran glucagón bajo control automático para mitigar el riesgo de hipoglucemia.²⁹⁰ En una revisión sistemática reciente y en un metaanálisis de estudios controlados aleatorizados, se ha señalado que los sistemas de páncreas artificial mejoran de manera uniforme el control de la glucosa en pacientes ambulatorios a pesar de los factores técnicos y clínicos heterogéneos.²⁹¹

AAI: «el páncreas artificial»

La combinación de la tecnología de la glucosa continua con bombas de insulina ha permitido el desarrollo de sistemas AAI (dispositivos de circuito cerrado o páncreas artificial). Un controlador, un algoritmo, ajusta la administración de insulina basada en datos del CCG hasta un objetivo o un rango de la glucosa que está preestablecido y que puede cambiarse en función del estilo de vida o las necesidades del usuario.²⁹²⁻²⁹⁴ Estos algoritmos de control de la realimentación logran una regulación de la glucosa segura y eficaz para las personas con DM1, aumentan al máximo el tiempo que pasan dentro del rango euglucémico seguro de 70-180 mg/dl, minimizan los episodios de hipoglucemia y previenen la hiperglucemia posprandial con poca intervención del usuario.

Un sistema de control de la glucosa de circuito cerrado o de AAI está formado por varios elementos básicos, como se muestra en la figura 36.9. La fuente de información es el módulo sensor que se basa en un CCG. En los nuevos sistemas AAI se están integrando más sensores que controlan



• **Figura 36.9** Circuito de control de retroalimentación para el tratamiento automático de la glucosa. CCG, control continuo de la glucosa.

otros parámetros fisiológicos (p. ej., frecuencia cardíaca, acelerometría, temperatura cutánea).²⁹⁵ El módulo de administración se basa en una bomba de insulina, y también se están explorando combinaciones de insulina y otras hormonas o fármacos. El módulo central, el algoritmo de control, procesa las medidas del sensor con o sin los datos adicionales proporcionados por el usuario, como la información sobre las comidas o el ejercicio, para conseguir el objetivo o el intervalo de referencia fijado de la glucosa que se desee. La señal de control se envía a la bomba del usuario para gestionar la administración de insulina y otros fármacos, como el glucagón o la pramlintida, a una tasa variable o microdosis. Los sistemas actuales de páncreas artificial se basan en la detección y la administración subcutáneas; sin embargo, se ha investigado el espacio intraperitoneal como un posible lugar alternativo para la administración de insulina y la detección de la glucosa, que estará más cerca de la secreción fisiológica de insulina.^{296,297} El núcleo de los sistemas de AAI es el algoritmo de control. En los estudios académicos se están explorando muchas técnicas de control, y algunas se han traducido en desarrollos y aplicaciones industriales como parte de los nuevos sistemas de AAI. Los principales algoritmos de control con retroalimentación para la regulación automatizada de la glucosa son el controlador integral, proporcional y derivativo (PID), el control por lógica difusa y el control predictivo por modelo (MPC).

AAI integral, proporcional y derivativa

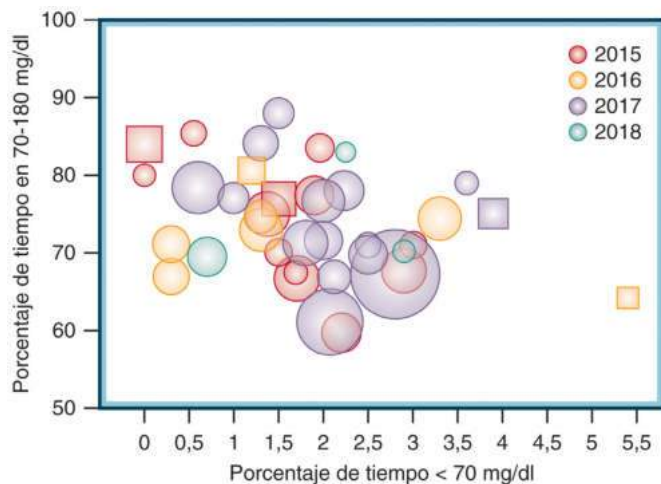
El controlador PID es la estrategia más frecuente para aplicar el control de retroalimentación.²⁹⁸ El control PID consiste en la suma de tres términos o componentes diferentes: el término proporcional, que capta el error de seguimiento actual (la diferencia entre la variable de control actual y el punto de ajuste deseado), el término integral, que capta la acumulación histórica del error, y el término derivativo, que capta el cambio anticipado del error.²⁹⁸ Steil et al.²⁹⁹ han sido pioneros en el desarrollo de sistemas de AAI basados en PID como parte de Medtronic Diabetes. Los algoritmos de control del PID se han utilizado en varios sistemas de administración de insulina de circuito cerrado automatizados, incluido el primer sistema de circuito cerrado híbrido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU., Medtronic 670G.^{299–302}

AAI por lógica difusa

Los algoritmos de circuito cerrado que utilizan la lógica difusa siguen reglas de dosificación especialmente diseñadas para incorporar los conocimientos clínicos expertos en la toma de decisiones sobre la diabetes.^{303,304} Un controlador basado en la lógica difusa tiene tres fases principales: 1) difuminación de la entrada, mapeado de la glucosa y/o su tasa de cambio utilizando funciones de pertenencia; 2) interferencia difusa, combinando las entradas difusas de la primera fase y un conjunto de reglas difusas para determinar el grado de activación de las funciones de pertenencia de salida, y 3) difuminación de la salida, en la que se calcula la salida final (dosis de insulina). Un sistema de páncreas artificial basado en la lógica difusa se conoce como MD-Logic Artificial Pancreas, desarrollado por investigadores del Schneider Children's Medical Center de Israel. El sistema se ha utilizado en varios estudios clínicos y se ha demostrado que regula la concentración de glucosa en todos los grupos de edad.³⁰⁵ El algoritmo de circuito cerrado de MD-Logic consta de dos módulos de control: un módulo de control hasta el rango que tiene como objetivo mantener la glucosa entre 80 y 120 mg/dl (4,4-6,7 mmol/l) y un módulo de control hasta el objetivo.

AAI con control predictivo por modelo

El MPC es uno de los abordajes más utilizados en el diseño de sistemas de control avanzado de dispositivos AAI debido a su capacidad para manejar directamente las restricciones prácticas y las entradas y salidas múltiples, formular objetivos de control en un problema de optimización restringido y encontrar las entradas de control óptimas resolviendo el problema de optimización de forma recesiva. El MPC es una estrategia de control basada en modelo que utiliza modelos de dos formas: 1) utilizando un modelo fiable para predecir el efecto de los movimientos de control pasados sobre los resultados futuros, asumiendo que no hay movimientos futuros, y 2) utilizando el mismo modelo para calcular los movimientos óptimos de control aplicando el primer movimiento y repitiendo el procedimiento. Hasta ahora, este enfoque ha sido utilizado con éxito en el desarrollo de sistemas AAI por varios equipos de investigación y en la traducción industrial de la tecnología.^{284,285,287,290,306,307}



• **Figura 36.10** Rendimiento clínico de los sistemas de administración automatizados de insulina sola (círculos) y de insulina y glucagón (cuadros). El tamaño de la forma representa el número de sujetos del estudio, y el color representa el año de publicación. (Modificado de Dassau E. The path to a medical internet of things (IoT) and human-centric design of an artificial pancreas. Presented at the Symposium on Artificial Pancreas and Decision Support Approaches at the American Diabetes Association 78th Scientific Sessions, Orlando, FL, 2018.)

Los sistemas AAI pueden dividirse en dos clases principales: los de insulina sola o los sistemas bihormonales que utilizan insulina y glucagón u otros fármacos para mejorar la atención. En la última década, se iniciaron varios estudios clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de los sistemas AAI en ambos grupos. En estos estudios se evaluaron diferentes algoritmos de control, CCG y dispositivos de administración. Los sistemas AAI se han comprobado frente a los diversos desafíos a los que se enfrentan las personas con DM1, como el control nocturno de la glucosa y las comidas, y la actividad física tanto prevista como no prevista. Estos estudios comenzaron en un entorno estrecho y supervisado y gradualmente pasaron a estudios clínicos en hoteles y domicilios que variaron desde visitas cortas hasta estudios prolongados de varias semanas.^{284,290,295,300,305,307-317} Como se muestra en la **figura 36.10**, se ha demostrado que los AAI tanto de insulina sola como bihormonales regulan la glucosa de forma segura y eficaz en un tiempo mínimo, menos del 1,5% estuvieron por debajo de 70 mg/dl (3,9 mmol/l) y aproximadamente el 75% estuvieron en el rango de 70 a 180 mg/dl (3,9-10 mmol/l). El uso de las nuevas tecnologías, así como añadir sensores portátiles y/o fármacos, puede mejorar estos resultados notables. Los tratamientos complementarios para la DM1, como la pramlintida y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1) (p. ej., liraglutida, exenatida) o los inhibidores del SGLT2 que se utilizan en la atención clínica, aún no se han evaluado plenamente con los sistemas AAI y solo se han hecho estudios clínicos limitados para analizar cómo integrarlos en los sistemas AAI.^{318,319}

Sistemas de apoyo de decisiones

Un campo emergente en la atención de la diabetes es el apoyo de decisiones, en el que se utilizan dispositivos conectados, como CCG, bolígrafos de insulina inteligentes, ACGS y bombas de insulina, para proporcionar orientación y asesoramiento a las personas con DM1 a través de aplicaciones inteligentes o algoritmos basados en la nube. Este campo en evolución puede mejorar el cuidado de los usuarios tanto de IDM como de ICSI, proporcionándoles herramientas para ajustar los bolos basales, así como los bolos durante las comidas y las correcciones, según la entrada de glucosa y el estilo de vida. Estas herramientas pueden proporcionar información adicional al equipo

clínico, y mejorar la supervisión y el asesoramiento sobre el manejo de la insulina.³²⁰⁻³²³

Uso de fármacos complementarios en la DM1

Los avances en el tratamiento de la DM1 se han centrado, principalmente, en el desarrollo de análogos de la insulina y dispositivos que optimicen la administración de insulina e imiten las concentraciones séricas fisiológicas normales de insulina. Incluso con estos avances, el tratamiento con insulina se asocia a hipoglucemia y aumento de peso. Para contrarrestar algunos de estos efectos secundarios del tratamiento con insulina, se han investigado varios fármacos de los que se utilizan actualmente en la DM2 para su uso complementario en la DM1, con el objetivo de evaluar los beneficios potenciales relacionados con la mejora del control glucémico y la disminución de la hipoglucemia, la variabilidad de la glucosa y el aumento de peso. Hasta la fecha, la pramlintida es el único fármaco aprobado por la FDA para el uso complementario en adultos con DM1; la FDA no ha aprobado ningún tratamiento complementario para su uso en niños con DM1.

Pramlintida

La pramlintida, un análogo inyectable de la amilina, retrasa el vaciado gástrico, suprime la secreción de glucagón posprandial y aumenta la saciedad. En varios estudios grandes, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciegos, se ha demostrado que añadir pramlintida a la insulina en el momento de las comidas en los adultos con DM1 mejora el control glucémico, incluida una disminución modesta de la HbA_{1c} del 0,3-0,6% y una disminución de la fluctuación de la glucosa posprandial.^{324,325} La pramlintida también se ha asociado a una pérdida de peso modesta (un promedio de 0,4-1,3 kg) y a disminución de la dosis de insulina; las náuseas fueron el efecto secundario más frecuente. En un estudio reciente sobre la administración de insulina de circuito cerrado, añadir pramlintida en el momento de las comidas se asoció a una disminución de la hiperglucemia posprandial en comparación con el circuito cerrado solo.³²⁶ La pramlintida se ha aprobado para el uso complementario en adultos con DM1, pero no en niños.

Metformina

En varios estudios clínicos se ha analizado la adición de metformina para combatir la resistencia a la insulina, en particular en personas obesas y durante la pubertad. En los estudios clínicos no se ha podido demostrar una mejora de la HbA_{1c} con el uso complementario de metformina, aunque en algunos estudios realizados en jóvenes se ha observado una disminución del peso y de la necesidad de insulina.^{327,328} En un estudio reciente aleatorizado y controlado de la metformina complementaria en adultos con DM1 con riesgo de enfermedad cardiovascular, el grupo de metformina mostró mejorías en el peso corporal, el colesterol de lipoproteína de baja densidad y la tasa de filtración glomerular estimada, pero la metformina no mejoró significativamente el grosor de la capa íntima-media de la arteria carótida (el resultado primario del estudio) o el control glucémico.³²⁹ La FDA no ha aprobado la metformina para el tratamiento de la DM1.

Tratamientos basados en la incretina

Los tratamientos basados en la incretina comprenden los agonistas del receptor del GLP1 y los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4). Se ha demostrado que el GLP1, una hormona que se produce en el intestino, aumenta la secreción de insulina dependiente de glucosa, suprime la secreción de glucagón, retrasa el vaciado gástrico y fomenta la saciedad. Parece que las personas con DM1 tienen una producción normal de GLP1, pero una desregulación entre el páncreas y el intestino, lo que da lugar a una supresión ineficaz del glucagón.³³⁰ En un estudio reciente aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, sobre adultos con sobrepeso, DM1 y HbA_{1c} > 8%, se demostró que añadir el agonista del receptor del GLP1 inyectable liraglutida una vez al día se asociaba a pérdida de

peso y disminución de la dosis de insulina, pero el cambio de la HbA_{1c} con respecto al valor basal no fue diferente entre los grupos.³³¹ En un estudio reciente sobre la administración de insulina de circuito cerrado, la adición de liraglutida se asoció a menos aumentos posprandiales de la glucemia, pérdida de peso y disminución de la insulina en comparación con el control de circuito cerrado.³²⁶ La enzima DPP4 degrada rápidamente las incretinas endógenas, como el GLP1, por lo que se ha observado que el tratamiento con inhibidores de la DPP4 tiene muchos de los mismos beneficios glucémicos que los agonistas del receptor del GLP1 en el tratamiento de la DM2. En los estudios de los inhibidores de la DPP4 en la DM1 realizados hasta la fecha, no se han registrado todavía beneficios clínicos significativos.³³² La FDA no ha aprobado los tratamientos basados en la incretina para su uso en la DM1.

Inhibidores del SGLT1 y del SGLT2

Los SGLT orales reducen la hiperglucemia posprandial, reduciendo la reabsorción de glucosa en el túbulo renal proximal (SGLT2), y algunos fármacos disminuyen y ralentizan la absorción de glucosa intestinal (SGLT1).³³³ En los que tienen DM2, se han asociado a una mejoría del control glucémico, pérdida de peso y disminución de la presión arterial,³³⁴⁻³³⁷ tasas bajas de morbilidad y mortalidad cardiovasculares en los que tienen un riesgo cardiovascular elevado,³³⁸ y disminución de la albuminuria.³³⁹ En dos estudios de control grandes en fase III, aleatorizados y doble ciegos, se ha estudiado la eficacia y la seguridad de los SGLT en los adultos con DM1 combinados con un tratamiento optimizado con insulina.^{340,341} El inTandem1 ($n = 793$) fue un estudio de 1 año del inhibidor dual del SGLT1/SGLT2 sotagliflocina (200 o 400 mg 1 vez al día antes del desayuno) combinado con un tratamiento optimizado con insulina.³⁴¹ El estudio DEPICT-2 ($n = 813$) fue un estudio de 24 semanas del inhibidor del SGLT2 dapagliflocina (5 o 10 mg una vez al día).³⁴⁰ En ambos estudios se demostró que, comparado con el placebo, el uso complementario de un inhibidor de los SGLT se asociaba a una mejora dependiente de la dosis modesta, pero duradera, de la HbA_{1c}, disminución de la dosis de insulina y pérdida de peso. Desafortunadamente, las personas tratadas con inhibidores de los SGLT también tuvieron tasas más altas de infecciones micóticas genitales y de CAD (participantes del estudio inTandem1 con más de un episodio de CAD en el primer año del estudio: el 0,4% en el grupo placebo, el 3,4% en el grupo de 200 mg de sotagliflocina y el 4,2% en el grupo de 400 mg de sotagliflocina; participantes del estudio DEPICT-2 con un episodio de CAD definido durante las 24 semanas del estudio: el 0% en el grupo placebo, el 2,6% en el grupo de 5 mg de dapagliflocina y el 2,2% en el grupo de 10 mg de dapagliflocina). Los datos preliminares de estudios en fase III grandes similares de la administración oral de empagliflocina una vez al día como complemento al tratamiento con insulina durante 52 semanas en pacientes con DM1 (EASE-2 y EASE-3) indican beneficios similares. El riesgo de CAD con inhibidores del SGLT2 podría ser más alto en pacientes con antecedentes de CAD, personas con una dieta baja en hidratos de carbono y en los que no comprueban las cetonas cuando hay síntomas potenciales. Los inhibidores de los SGLT todavía no están aprobados por la FDA para su uso en la DM1.

Cuando se considera añadir fármacos complementarios a una persona con DM1, cualquier beneficio potencial debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos y los costes.

Resultados más allá de la HbA_{1c}

El CCG ofrece una nueva oportunidad para evaluar el control glucémico más allá de la HbA_{1c}, que evalúa el control glucémico medio de los 2-3 meses previos, aunque el mes más reciente tiene más impacto. Sin embargo, el uso de la HbA_{1c} como medida de la glucemia plantea retos, como que refleja un amplio rango de concentraciones medias de la glucosa y puede variar en personas de diferentes razas, en las que tienen diferentes tasas de glucación y según el tiempo de supervivencia de los eritrocitos.³⁴²⁻³⁴⁶

Los datos del CCG reflejan la glucemia general obteniendo datos solo de 2 semanas.³⁴⁷ Las comisiones de consenso recientes, en las que participan las principales organizaciones profesionales nacionales e internacionales, han publicado una serie de mediciones del CCG importantes para la evaluación de la glucemia en personas con diabetes,^{348,349} basadas en el reconocimiento de que puede haber una forma mejor de valorar la glucemia de una persona más allá de la HbA_{1c}. En este momento, hay una serie de métricas de la glucosa registradas en las descargas de datos del CCG, y se está haciendo un esfuerzo para normalizar las métricas del CCG e incluir los datos de la glucosa obtenidos durante un período de 2 semanas con el objetivo de que los reguladores también acepten estas métricas como resultados importantes de la glucemia.³⁵⁰ Las métricas también incluyen las medidas de las concentraciones globales de glucosa y la variabilidad de la glucosa. Las medidas principales son la glucosa media, la desviación estándar de la glucosa, el cociente de variación ([desviación estándar/media] × 100 como un porcentaje), el tiempo de la glucosa en el rango (70-180 mg/dl [3,9-10 mmol/l]), el tiempo de hiperglucemia (> 180 mg/dl [10 mmol/l] y > 250 mg/dl [13,9 mmol/l]) y el tiempo en hipoglucemia (< 70 mg/dl [3,9 mmol/l] y < 54 mg/dl [3 mmol/l]). El tiempo de glucosa en el rango, así como el tiempo de hiperglucemia y de hipoglucemia, deben registrarse por unidad de tiempo, como en el porcentaje de los valores en un rango especificado de 24 h/día. Un episodio de hipoglucemia clínicamente significativo se ha definido como 15 min o más de lecturas consecutivas del CCG inferiores a 54 mg/dl (3 mmol/l). No hay dudas de que el CCG ha anunciado una nueva era en la que mejorarán nuestros conocimientos de los resultados más allá de la HbA_{1c}.

Además de las mediciones glucémicas más allá de la HbA_{1c}, hay numerosos resultados comunicados por los pacientes que merecen atención. Entre ellos figuran la calidad de vida, el bienestar, el temor a la hipoglucemia, la angustia o la carga de la diabetes, la satisfacción con el tratamiento, la autoeficacia, los trastornos de la conducta alimentaria, la ansiedad, la depresión, los conflictos familiares por la diabetes, la privación del sueño y otros, muchos de los cuales se han analizado en una declaración de posición reciente de la ADA.³⁵¹ En esta publicación se han catalogado varias encuestas validadas para evaluar estos resultados comunicados por el paciente. Debido al desarrollo continuo de tratamientos complementarios y a las técnicas avanzadas para la diabetes, será necesario considerar continuamente los resultados comunicados por los pacientes y las familias, además de las medidas del control glucémico.

Transición de la atención médica pediátrica a la atención a los adultos y más allá

La atención pediátrica de la diabetes se centra en el joven con diabetes y en los miembros de la familia que ayudan en las tareas de control de la diabetes y proporcionan apoyo y orientación. Generalmente, la atención a los adultos sigue un modelo médico centrado casi exclusivamente en la persona con diabetes. Esta variación en los abordajes puede producir una desconexión para el joven con DM1 que hace la transición entre los entornos de atención sanitaria. Además, la transición suele producirse entre los 18 y los 22 años, aunque puede tener lugar a edades más tempranas (hasta los 14-16 años) o a edades más avanzadas (hasta los 26 años), dependiendo del sistema de atención sanitaria. No obstante, la transición suele producirse durante la frágil etapa de desarrollo juvenil, entre los 18 y los 25 años, cuando la persona se enfrenta a muchos retos que compiten entre sí, relacionados con un sinnúmero de opciones en materia de educación, ocupación, socialización, intimidad, autosuficiencia económica y la separación geográfica potencial de la unidad familiar, entre otros.³⁵²

Se considera que la transición es el proceso que empieza durante la adolescencia, cuando el adolescente acepta más responsabilidades de autocuidado de la diabetes y asiste a parte de las visitas para la diabetes sin sus padres o tutores. Durante la transición, se espera que el adoles-

cente o el adulto joven dominen las habilidades de autocuidado y aprendan a concertar citas de seguimiento, a buscar ayuda telefónica y a obtener prescripciones, por ejemplo. Al final de la transición, se produce el paso real a la atención de adultos, el último paso que conlleva la necesidad de introducir un modelo de atención sanitaria diferente.

Ha aumentado el interés en el estudio de la transición desde la atención pediátrica de la diabetes a la atención adulta debido al reconocimiento de que los jóvenes tienen muchos resultados adversos, como un valor medio más alto de la HbA_{1c} del 9,2% a la edad de 19 años.³⁵³ Muchos jóvenes con DM1 suelen tener lagunas importantes en la atención, con intervalos entre las vivitas de más de 6-12 meses, lo que da lugar al deterioro del control glucémico, la necesidad de acudir a urgencias y la posible aparición de complicaciones de la diabetes que no se detectan y no se tratan en el momento oportuno.³⁵⁴⁻³⁵⁶ La ADA, junto con otras sociedades nacionales e internacionales principales, creó una declaración de consenso conjunta sobre la transición, basada principalmente en el acuerdo de los expertos, que ha contribuido a sentar las bases para continuar la investigación en esta área.^{185,356,357} Hay pocos estudios controlados publicados, aunque hay estudios en los que se ha evaluado el uso del coordinador de la atención, a menudo llamado *navegador del paciente*³⁵⁸ o *embajador* de la atención,³⁵⁹⁻³⁶¹ en el momento de la transferencia del equipo pediátrico al del adulto.^{362,363}

En general, el equipo de atención sanitaria para la diabetes pediátrica debe empezar a educar a los adolescentes sobre el proceso de transición hasta la atención adulta desde la adolescencia temprana o media. En el último año de la atención pediátrica, el joven debe recibir los nombres y la información de contacto de los profesionales sanitarios para la diabetes en los adultos. Entonces, tanto los profesionales pediátricos como de los adultos pueden ayudar a apoyar la transición para asegurar la transmisión apropiada de la información médica importante sobre la diabetes. Se han desarrollado numerosos recursos *online* para ayudar en el proceso de transición.^{364,365} Por último, aunque el tema de la transición de la atención pediátrica a la adulta sigue generando un gran interés clínico y de investigación, otro período de transición, específicamente el del grupo de adultos a un grupo de adultos de edad avanzada, también requiere una investigación continua. Esto es especialmente importante, porque hay un gran número de personas con DM1 que viven muchas décadas con diabetes y alcanzan una edad avanzada, lo que indica una necesidad de reevaluar las habilidades cognitivas y el riesgo de hipoglucemia en estos pacientes.^{366,367}

Urgencias diabéticas agudas

Cetoacidosis diabética

La CAD es una complicación aguda de la DM1 importante, costosa, posiblemente mortal y potencialmente evitable.

Fisiopatología de la CAD

La CAD se define por hiperglucemia (glucosa en la sangre > 200 mg/dl, ~11 mmol/l), cetonemia (β -hidroxibutirato en la sangre \geq 3 mmol/l o cetonas en la orina moderadas/altas) y acidosis (pH venoso < 7,3 o bicarbonato sérico < 15 mmol/l).³⁶⁸ Es el resultado de una deficiencia relativa o absoluta de insulina que produce un aumento de las concentraciones de glucagón y los consiguientes aumentos de los valores de la adrenalina, la noradrenalina, el cortisol y la hormona del crecimiento.³⁶⁹ Estos cambios hormonales dan lugar a un estado catabólico periférico, movilizando sustratos que el hígado utiliza para aumentar la producción de glucosa y cuerpos cetónicos. Cuando las concentraciones séricas de glucosa superan el umbral renal de aproximadamente 180 mg/dl (10 mmol/l), la diuresis osmótica produce deshidratación y pérdida de electrolitos. Los vómitos, que habitualmente se producen en la cetoacidosis grave, pueden contribuir aún más a la deshidratación y las anomalías electrolíticas. El círculo vicioso continúa con la producción de más hormonas del estrés, que empeoran la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la cetoacidosis.³⁶⁸

Epidemiología y factores de riesgo para la CAD

La CAD es una presentación frecuente en la DM1 de comienzo reciente. La proporción estimada de niños con DM1 de comienzo reciente que se presentan con CAD varía del 15 al 70% según diferentes estudios y en distintos países.^{368,370-372} Los niños pequeños (< 5 años), las personas que no tienen un pariente de primer grado con DM1 y las que tienen un estatus socioeconómico más bajo tienen un mayor riesgo de CAD en el momento del diagnóstico.³⁷² En una revisión de las tasas de CAD internacionales, la mayor incidencia de CAD en el momento de la primera presentación de la DM1 se asoció a un menor producto interior bruto, menor latitud y menor incidencia de base de DM1.³⁷¹ De hecho, la mayoría de los casos de CAD se producen en los que tienen diabetes establecida, en los que el riesgo de CAD es de 1-10/100 persona-años, y es mayor en los pacientes con un mal control metabólico y/o antecedentes de omisión de la insulina; antecedentes de un episodio previo de CAD; enfermedad gastrointestinal; trastornos psiquiátricos, incluidos trastornos de la alimentación; estado socioeconómico bajo, y, por razones poco claras, mujeres adolescentes.^{353,368,373} El uso de bombas de insulina se asocia a tasas más bajas de CAD en comparación con las IDM,^{374,375} aunque el fallo de la bomba de insulina es una causa importante de hiperglucemia, cetonemia y CAD.

Prevención de la CAD/tratamiento el día de la enfermedad

Por lo general, el tratamiento adecuado durante los días de enfermedad en las personas con DM1 puede lograrse de forma ambulatoria con educación y apoyo continuos. Existen directrices para el tratamiento durante los días de enfermedad en los niños y adolescentes con diabetes.³⁷⁶ La prevención de la progresión de la CAD y de la hipoglucemia se basa en la modificación de la dosis de insulina, pero sin omitirla nunca; la vigilancia frecuente de la glucemia y de los valores de las cetonas cada 1-3 h; la prevención y el tratamiento de la deshidratación y la hipoglucemia; el tratamiento de las enfermedades subyacentes, y el mantenimiento de un contacto frecuente con el equipo para la diabetes. La vigilancia de las cetonas utilizando medidores de cetonas en la sangre, que miden el β -hidroxibutirato, es preferible al control con tiras de orina para cetonas, porque es más fácil, las tasas de hospitalización/visitas a urgencias son más bajas y el empeoramiento o la mejoría clínicos pueden identificarse antes y con más precisión.³⁷⁶⁻³⁷⁸

Dosis de insulina durante los días de enfermedad

El grado de hiperglucemia y de cetosis, junto con la tasa de cambio de estos parámetros, ayuda a guiar los ajustes de la dosis de insulina. Deben administrarse bolos de insulina de acción rápida suplementarios (dosis de corrección o el 5-20% de la dosis total de insulina, DDT) cada 2-3 h mientras las cetonas persistan. En la [tabla 36.9](#) se ofrecen sugerencias para la dosificación de los bolos. Cuando hay cetonas e hipoglucemia, considere reducir las tasas basales durante un corto período de tiempo para los pacientes con bombas de insulina. Si hay cetonas, hipoglucemia y disminución de la ingesta oral durante un período prolongado, considere reducir la dosis de insulina glargina para los pacientes con IDM y las tasas basales para los que utilizan bombas de insulina.

Prevención/tratamiento de la deshidratación durante los días de enfermedad

Las personas con DM1 y cetonemia necesitan más líquidos debido al riesgo de deshidratación. Un objetivo razonable de la ingesta de líquidos oral es 14,5-29,5 ml/año de edad/h (máximo 236,5 ml/h). El tipo de bebida debe ajustarse según la glucemia, de manera que, cuando esta sea de 250 mg/dl (~14 mmol/l) o menos, se rehidrate con líquidos claros que contengan azúcar (p. ej., bebidas para deportistas, gaseosas, polos de hielo, solución electrolítica oral), y cuando la glucemia sea superior a 250 mg/dl (14 mmol/l), se utilicen líquidos claros sin azúcar (p. ej., agua, gaseosas dietéticas, soda, zumos dietéticos).

TABLA 36.9 Directrices para ajustar la insulina con cetonas

	GS < 90 mg/dl (GS < 5 mmol/l)	GS 90-179 mg/dl (GS 5-9,9 mmol/l)	GS 180-249 mg/dl (GS 10-13,9 mmol/l)	GS > 250 mg/dl (GS > 14 mmol/l)
Cetonas < 0,6 mmol/l (negativo/trazas)	Bolo habitual para hidratos de carbono	Bolo habitual	Bolo habitual	Se aumenta el bolo un 5%
Cetonas 0,6-1,4 mmol/l (bajo)	Bolo habitual para hidratos de carbono	Bolo habitual	Se aumenta el bolo un 5%	Se aumenta el bolo un 10%
Cetonas 1,5-2,9 mmol/l (moderado)	Bolo habitual para hidratos de carbono	Se aumenta el bolo un 5%	Se aumenta el bolo un 10%	Se aumenta el bolo un 15%
Cetonas ≥ 3 mmol/l (alto)	Bolo habitual para hidratos de carbono	Se aumenta el bolo un 10%	Se aumenta el bolo un 15%	Se aumenta el bolo un 20%

GS, glucosa en la sangre.

TABLA 36.10 Minidosis de glucagón

	Dosis de glucagón (μg)	Dosis de glucagón (mg)	Unidades marcadas en la jeringa de insulina
Edad < 2 años	20	0,02	2
2-15 años	10 por año de edad (rango, 20-150)	0,01 por año de edad (rango, 0,02-0,15)	1 por año de edad (rango, 1-15)
Edad > 15 años	150	0,15	15

Minidosis de glucagón

Cuando la glucemia permanece baja y las cetonas se mantienen elevadas, pueden administrarse pequeñas dosis de glucagón (minidosis de glucagón). Siempre que haya reservas adecuadas de glucógeno hepático, las minidosis de glucagón pueden ayudar a resolver la hipoglucemia en el contexto de los vómitos o el ayuno prolongados.³⁷⁹ El glucagón debe reconstituirse con el diluyente del *kit* del glucagón y después se prepara la minidosis deseada y se administra con una jeringa de insulina. En la [tabla 36.10](#) se proporciona información sobre la dosificación.³⁸⁰

Educación

La ADA recomienda que se imparta formación anual sobre el tratamiento en los días de enfermedad y la prevención de la CAD para las personas con DM1 y sus cuidadores, que incluya la importancia de la administración de insulina, así como del control de la glucosa y las cetonas.³⁸¹ Los pacientes y las familias deben ser conscientes de que deben buscar atención médica inmediata si aparecen signos de deshidratación, vómitos prolongados durante más de unas horas, hiperglucemia persistente (> 250-300 mg/dl, > 14-16,7 mmol/l), cetonas que no mejoran después de 12 h o síntomas de CAD (dolor abdominal, náuseas, vómitos, aliento con olor a fruta, hiperventilación o alteración del estado mental).

Tratamiento de la CAD

Existen directrices detalladas para el tratamiento de la CAD.³⁶⁸ El tratamiento inicial inmediato comienza con la reposición de los líquidos, que suele hacerse con uno o dos bolos intravenosos de solución salina normal de 10 ml/kg cada uno. La rehidratación debe empezar antes de iniciar el tratamiento con insulina y después de la reanimación inicial con líquidos; se hace una rehidratación cautelosa continua con el

objetivo de restituir el déficit de líquido estimado durante las primeras 24-48 h. El inicio de un goteo de insulina a una velocidad de 0,05-0,1 unidades/kg/h, sin un bolo de insulina, debe comenzar al menos 1 h después de empezar la restitución de líquidos. Hay que vigilar a los pacientes muy de cerca para detectar las respuestas clínicas y bioquímicas al tratamiento. El contenido y la tasa de líquidos, y en ocasiones la tasa de insulina, deben titularse para que la glucemia descienda gradualmente a una velocidad de 50-75 mg/dl/h (2,8-4,2 mmol/l/h). Por lo general, el líquido debe contener solución salina con potasio, fosfato y acetato. El bicarbonato no suele recomendarse para el tratamiento de la CAD, excepto en las circunstancias inusuales relacionadas con acidosis grave o hiperpotasemia. Por lo general, se requiere la restitución del potasio debido a la pérdida del potasio corporal total, pero estos suplementos deben retrasarse hasta que se documente la producción de orina.

El estudio Fluid Therapies Under Investigation in DKA (FLUID) de la Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) fue un estudio factorial aleatorizado, prospectivo, en múltiples sitios, en el que se analizaron los resultados neurológicos a corto y largo plazo asociados a la velocidad de la administración del líquido intravenoso (rápida o lenta) y al contenido de cloruro sódico de los líquidos intravenosos (0,9 o 0,45%).³⁸² En los 1.389 episodios de CAD registrados en 1.255 niños, el resultado primario de un deterioro del estado mental (dos puntuaciones de la escala del coma de Glasgow consecutivas < 14; las puntuaciones posibles varían entre 3 y 15) se cumplió en 48 episodios de CAD (3,5%) y no se asoció ni a la velocidad de la administración del líquido ni al contenido de cloruro sódico de los líquidos. Los resultados neurológicos secundarios, incluida la lesión cerebral clínicamente evidente durante el tratamiento de la CAD, la memoria a corto plazo y la memoria y el CI medidos de 2 a 6 meses después de la recuperación del CAD, tampoco se asociaron a la velocidad de administración o el contenido de los líquidos.

Una causa importante de morbilidad y mortalidad en la CAD es el edema cerebral. Los factores de riesgo para el edema cerebral comprenden la edad más baja (< 5 años), la DM1 de comienzo reciente, la mayor duración de los síntomas, el pH inicial más bajo, el nitrógeno ureico en sangre inicial más alto, el tratamiento con bicarbonato y el aumento de las concentraciones séricas de sodio durante el tratamiento inicial de la CAD. En los pacientes con alto riesgo de edema cerebral, o que se sospecha que tienen edema cerebral, es importante la intervención oportuna con manitol o solución salina hipertónica.

Otras complicaciones

La hipoglucemia es la otra complicación aguda principal de la DM1 y se analiza en el capítulo 38. Las complicaciones crónicas se analizan en el capítulo 37.

Enfermedades concomitantes

Hay una mayor prevalencia de trastornos autoinmunitarios adicionales entre las personas con DM1 en comparación con la población general. En un análisis de más de 25.000 participantes en el T1D Exchange Registry, se diagnosticaron una o más enfermedades autoinmunitarias adicionales en el 27% de los niños y los adultos con DM1, y la prevalencia fue mayor en los de edad avanzada, en el sexo femenino y en los de raza blanca no hispanos.³⁸³ Las enfermedades concomitantes más frecuentes son la disfunción tiroidea y la celiacía, pero también se producen insuficiencia suprarrenal primaria autoinmunitaria (enfermedad de Addison), enfermedad de Graves, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad vascular del colágeno, dermatopatías y otras. Se recomienda la evaluación periódica de los signos y síntomas de otras enfermedades autoinmunitarias y el cribado periódico en las personas asintomáticas.

Enfermedad tiroidea

Aproximadamente el 20% de las personas con DM1 tienen hipotiroidismo o hipertiroidismo, lo que hace que la enfermedad tiroidea sea el trastorno autoinmunitario más frecuente asociado a la DM1.³⁸³ La ADA y la ISPAD recomiendan medir los anticuerpos tiroideos y la hormona estimulante de la tiroides (TSH) poco después del diagnóstico de la DM1.^{381,384} En un estudio grande de niños con DM1, se descubrió que alrededor del 25% de ellos tenían anticuerpos antiperoxidasa tiroidea positivos en el momento del diagnóstico de la DM1.³⁸⁵ Las pruebas de la función tiroidea pueden ser ligeramente anómalas en el momento del diagnóstico de la DM1 debido al síndrome del enfermo eutiroideo; si este es el caso, deben repetirse las pruebas de la función tiroidea una vez que mejore el control glucémico. Si los anticuerpos son negativos y los valores de la TSH son normales poco después del diagnóstico, se recomienda la medición sistemática cada 1-2 años o antes si el paciente desarrolla cualquier síntoma o signo nuevo relacionado con la disfunción tiroidea, como tiromegalia, patrón de crecimiento anómalo o fluctuaciones inexplicables de la glucemia. Hay algunas pruebas de que el hipotiroidismo subclínico se asocia a disminución de la velocidad de crecimiento lineal y a un aumento del riesgo de hipoglucemia sintomática.³⁸⁶

Celiacía

La celiacía es el segundo trastorno concomitante autoinmunitario más frecuente en pacientes con DM1, se diagnostica en el 2-8% de los jóvenes con DM1 y es más prevalente en los que eran más jóvenes en el momento del diagnóstico de la DM1 y en los de raza blanca.^{383,387,388} La introducción de alimentos que contienen gluten en los lactantes entre los 4 y los 6 meses de edad (en comparación con la introducción en los primeros 3 meses de vida o en el séptimo mes o después) ha aumentado el riesgo de celiacía y parece que la DM1 mitiga el riesgo de padecerla.³⁸⁹ Las personas con DM1 y celiacía pueden experimentar un aumento de la variabilidad glucémica e hipoglucemia inexplicable.³⁹⁰ La ADA y la ISPAD recomiendan el cribado de la celiacía en niños con DM1 poco después del diagnóstico y a intervalos regulares después del diagnóstico (ADA: volver a realizar el cribado a los 2 años y otra vez después de 5 años; ISPAD: cribado cada 1-2 años).^{381,384} Los laboratorios de cribado incluyen los anticuerpos antitransglutaminasa tisular inmunoglobulina A (IgA) con documentación de las concentraciones séricas totales normales de IgA; si se observa que una persona tiene deficiencia de IgA, deben hacerse pruebas de anticuerpos específicos de inmunoglobulina G. Es posible que sea necesario realizar cribados más frecuentes si se desarrollan síntomas o en los niños que tienen un pariente de primer grado con celiacía. Si la prueba de cribado es positiva, se recomienda la derivación a gastroenterología antes de prescribir una dieta sin gluten. Por lo general, se hace una biopsia para confirmar el diagnóstico de la celiacía, especialmente en los niños asintomáticos.³⁹¹ En las personas sintomáticas con títulos altos de anticuerpos, algunos profesionales pueden prescribir cambios dietéticos sin una biopsia de confirmación. Una vez que se confirma el diagnóstico, los niños con celiacía deben seguir una dieta sin gluten y deben derivarse a un dietista con experiencia en el tratamiento tanto de la diabetes como de la celiacía, porque el abordaje nutricional de una persona tanto con DM1 como con celiacía puede ser difícil. Una dieta sin gluten puede reducir las molestias intestinales, los síntomas metabólicos y la hipoglucemia.³⁹²

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

Complicaciones de la diabetes mellitus

MICHAEL BROWNLEE, LLOYD P. AIELLO, JENNIFER K. SUN, MARK E. COOPER,
EVA L. FELDMAN, JORGE PLUTZKY Y ANDREW J. M. BOULTON

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Bioquímica y biología celular molecular, **1438**

La resistencia a la insulina aumenta la oxidación de los ácidos grasos, causando una sobreproducción mitocondrial de ROS, **1451**

Retinopatía diabética y otras complicaciones oculares de la diabetes, **1463**

Nefropatía diabética, **1478**

Neuropatías diabéticas, **1487**

Cardiopatía diabética, **1503**

Pie diabético, **1519**

PUNTOS CLAVE

- La hiperglucemia crónica causa retinopatía y nefropatía. Los efectos de las concentraciones altas de HbA_{1c} anteriores persisten durante años con valores posteriores más bajos de HbA_{1c}. Tanto la hiperglucemia crónica como las consecuencias de la resistencia a la insulina causan neuropatía, aterosclerosis y miocardiopatía. En algunos casos, la inflamación crónica no resuelta es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular tan importante como la presión arterial alta y el colesterol. La disfunción mitocondrial es un componente de muchos mecanismos subyacentes a las complicaciones.
- La retinopatía diabética proliferativa y el edema macular diabético causan una grave pérdida visual. El tratamiento del edema macular diabético con inyecciones intraoculares de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (medicamentos que inhiben el factor de crecimiento endotelial vascular) reduce el engrosamiento anómalo de la retina inducido por la diabetes y mejora los resultados de la agudeza visual a largo plazo. La fotocoagulación panretiniana reduce la ceguera por retinopatía diabética proliferativa en más del 90%. El tratamiento anti-VEGF intraocular ahora también permite tratar eficazmente la retinopatía diabética proliferativa.
- La nefropatía crónica diabética aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de muerte. El tratamiento óptimo incluye el control temprano de la presión arterial mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y otros fármacos, el control de la hiperglucemia con análogos (péptido similar al glucagón 1 [GLP1]) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), que pueden ser más renoprotectores, y el control de la dislipidemia.
- Las neuropatías diabéticas incluyen la polineuropatía distal simétrica, las mononeuropatías y diversas neuropatías autónomas. La pérdida de variabilidad de la frecuencia cardíaca debido a la neuropatía autónoma aumenta en más de cuatro veces el riesgo de episodios cardíacos. La piedra angular del tratamiento es el control glucémico. Para tratar la neuropatía dolorosa se utilizan antidepresivos y anticonvulsivos específicos, y el análogo del ácido γ -aminobutírico (GABA) pregabalina.
- Tanto la prediabetes como la diabetes aumentan considerablemente el riesgo de enfermedad coronaria, las tasas de mortalidad por infarto de miocardio temprano y tardío, y el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, incluso después de ajustar otros factores de riesgo cardiovascular. La hiperglucemia y la resistencia a la insulina interactúan sinérgicamente con la hipertensión y la dislipidemia. El tratamiento óptimo incluye la reducción intensiva del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con el uso temprano de estatinas u otros fármacos, el control de la presión arterial y el uso de fármacos hipoglucemiantes que han demostrado su eficacia para reducir los episodios cardiovasculares, como la metformina, los agonistas del receptor del GLP1 y los inhibidores del SGLT2. En general, el injerto de derivación arterial coronaria puede proporcionar mejores resultados que la endoprótesis coronaria en diabéticos. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA) reducen el riesgo de mortalidad por infarto de miocardio.
- Las úlceras del pie diabético son la principal causa de amputación no traumática de la pierna. Los factores de riesgo son la pérdida sensorial neuropática de la propiocepción, la deformidad motora neuropática del pie y la enfermedad vascular periférica. Las intervenciones clínicas simples reducen la amputación hasta en un 80%. El tratamiento implica descargar la presión, antibióticos parenterales para la infección y asegurar un flujo arterial adecuado.

Bioquímica y biología celular molecular

Descripción clínica

Todas las formas de diabetes mellitus se caracterizan por una cantidad insuficiente o ausencia absoluta de secreción de insulina, resistencia a

la insulina, alteración del metabolismo del combustible y desarrollo de complicaciones específicas de la diabetes en los ojos, los riñones y los nervios periféricos. La diabetes también se asocia a aterosclerosis acelerada, que afecta a las arterias del corazón, el cerebro y las extremidades inferiores. En las arterias coronarias, la aterosclerosis diabética es más difusa, con un infiltrado inflamatorio mayor y un

mayor tamaño del núcleo necrótico.¹ La diabetes multiplica por cuatro el riesgo de insuficiencia cardíaca y duplica las tasas de mortalidad por infarto de miocardio temprano y tardío.² Como consecuencia de estas complicaciones, la diabetes es la principal causa de ceguera de nueva aparición en personas de 20 a 74 años,³ de nefropatía terminal (NT) y de amputaciones tanto por neuropatía como no traumáticas de las extremidades inferiores. La esperanza de vida de los pacientes con NT diabética es de menos de 4 años. La neuropatía afecta a más del 60% de los diabéticos. La neuropatía diabética comprende la polineuropatía distal simétrica, mononeuropatías y diversas neuropatías autónomas que causan arritmias cardíacas, hipotensión, disfunción eréctil, incontinencia urinaria, gastroparesia y diarrea nocturna.

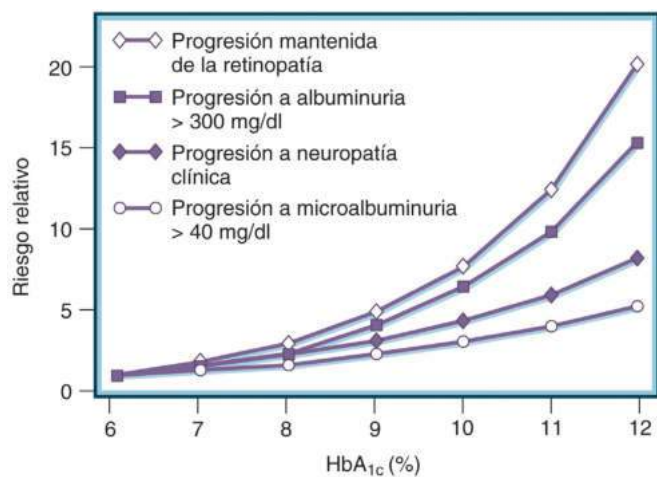
La esperanza de vida general es unos 11 a 13 años menor en personas con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1), y de 7 a 10 años menor en personas con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) en comparación con las personas sin diabetes.⁴⁻⁶ La enfermedad cardiovascular acelerada es la principal causa de muerte de las personas con DM1 y DM2. Los pacientes con DM1 diagnosticados antes de los 10 años tienen un riesgo 30 veces mayor de padecer enfermedades coronarias e infarto agudo de miocardio en sus primeros años de vida adulta.⁷ Si bien la incidencia de nefropatía terminal, infarto agudo de miocardio y amputación relacionados con la diabetes ha disminuido en los últimos 25 años, las tasas siguen siendo 10 veces mayores a las encontradas en la población adulta general.⁸

Se ha demostrado una importante relación entre la hiperglucemia y la retinopatía y la nefropatía diabéticas en los grandes estudios clínicos prospectivos, tanto de DM1 como de DM2: el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), respectivamente.^{9,10} Existe una relación continua (aunque no lineal) entre el nivel de glucemia y el riesgo de desarrollo y progresión de estas complicaciones microvasculares (fig. 37.1). En la DM1, la hiperglucemia se asocia también a neuropatía, mientras que en la DM2 se asocia más estrechamente a las consecuencias de la resistencia a la insulina o a la hiperinsulinemia.^{11,12} A diferencia de los efectos beneficiosos de la reducción de la glucemia en las complicaciones microvasculares, en un metaanálisis de estudios controlados aleatorizados se demuestra la reducción de las tasas de infarto de miocardio, pero con pocos beneficios del tratamiento intensivo de reducción de la glucosa en la mortalidad por cualquier causa y de las muertes por causas cardiovasculares.¹³ Si bien las consecuencias de la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia y de la hiperglucemia crónica influyen en la biopatología de las complicaciones cardiovasculares de la diabetes, las consecuencias de la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia pueden tener un papel más importante.^{14,15} En el San Antonio Heart Study,

por ejemplo, las personas con tolerancia normal a la glucosa y una mayor resistencia a la insulina tenían el doble de riesgo de resultados cardiovasculares adversos en 8 años que las que tenían una menor resistencia a la insulina, incluso después de ajustar 11 factores de riesgo.^{16,17}

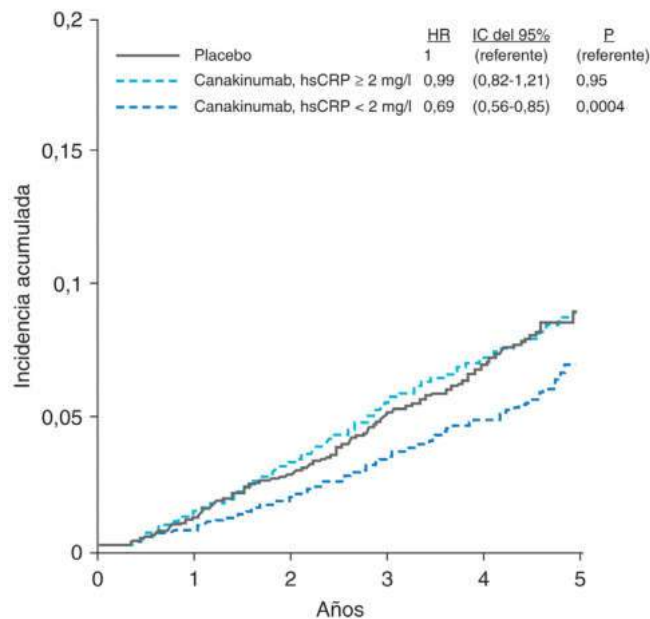
La inflamación sistémica crónica no resuelta es un factor de riesgo cardiovascular independiente de los factores de riesgo tradicionales lipídicos y no lipídicos. Entre los varones sanos seguidos prospectivamente como parte del Physician's Health Study, los que tenían concentraciones en el cuartil más alto de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) tenían un riesgo 2,9 veces mayor de sufrir un infarto de miocardio que los del cuartil más bajo, una magnitud de riesgo independiente tan grande como la de la hipertensión y el colesterol.¹⁸ Reducir directamente la inflamación con canakinumab, un anticuerpo monoclonal que neutraliza la interleucina 1 β (IL-1 β), redujo las tasas de episodios cardiovasculares en una población que recibía tratamiento hipolipidemiante en el momento inicial. La mayor reducción se produjo entre los que alcanzaron concentraciones de hsCRP inferiores a 2 mg/l¹⁹ (fig. 37.2). Las personas con y sin diabetes obtuvieron beneficios de magnitud similar con el canakinumab, lo que hace pensar en que la vía IL-1 β no es exclusiva de la diabetes. La inflamación crónica también contribuye a la enfermedad renal crónica, mediada en parte por la activación del inflamasoma NLRP3 (dominio pirina de la familia de receptores de tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótido [NLR] que contiene 3) en las células renales. La inhibición de la IL-1 β con canakinumab también redujo las tasas de episodios cardiovasculares mayores en pacientes de alto riesgo con enfermedades renales crónicas.²⁰ En estudios recientes se propone que la resolución defectuosa de la inflamación crónica es también una característica general de la mayoría de las complicaciones diabéticas.

En cada una de las complicaciones de la diabetes, los efectos de las concentraciones altas de HbA_{1c} en el pasado persisten durante años después de que se hayan reducido los valores de HbA_{1c} (la llamada

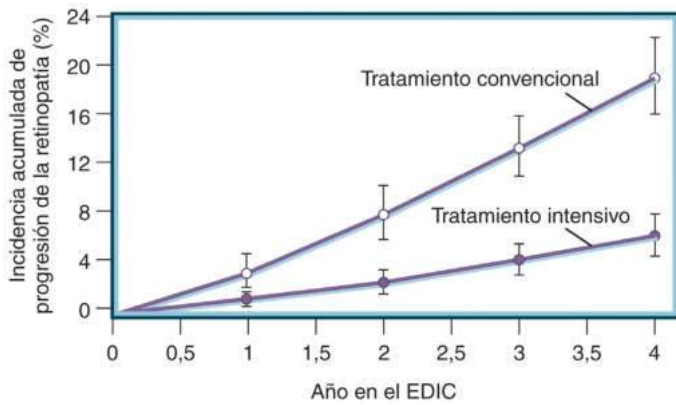


• **Figura 37.1** Riesgos relativos del desarrollo de complicaciones diabéticas en diferentes niveles medios de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en diabéticos de tipo 1 obtenidos en el Diabetes Control and Complications Trial. (Adaptado de Skyler J. Diabetic complications: the importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25:243-254.)

CANTOS: mortalidad cardiovascular



• **Figura 37.2** Incidencia acumulada y cocientes de riesgo de mortalidad cardiovascular entre los participantes en el programa CANTOS asignados para recibir placebo o canakinumab, según si los niveles de hsCRP después de la asignación al azar durante el tratamiento eran superiores o inferiores a 2 mg/l. Los cocientes de riesgo se ajustan en función de la edad, el sexo, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, el índice de masa corporal, la concentración de referencia de hsCRP y la concentración de referencia de LDL-C. HR, cociente de riesgos; IC, intervalo de confianza. (Tomado de Aday AW, Ridker PM. Antiinflammatory therapy in clinical care: the CANTOS trial and beyond. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:62.)



• **Figura 37.3** Incidencia acumulada de la mayor progresión de la retinopatía 4 años después de la finalización del Diabetes Control and Complications Trial. La mediana de hemoglobina glucosilada fue del 8,2% en el grupo de tratamiento convencional y del 7,9% en el grupo de tratamiento intensivo. EDIC, Epidemiology of Diabetes, Interventions, and Complications Research Group. (Modificado de Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, Lachin JM, Genuth S, et al. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000;342:381–389.)

«memoria metabólica» por los investigadores del estudio DCCT y el estudio de seguimiento observacional a largo plazo Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications [EDIC] o «efecto de legado» por los investigadores del UKPDS). Los datos de los estudios del DCCT/EDIC demostraron que los efectos de un tratamiento intensivo anterior y convencional persisten durante al menos 18 años.^{21,22} En el grupo de tratamiento convencional, los efectos de la HbA_{1c} elevada previa en la retinopatía, la nefropatía y los episodios cardiovasculares adversos mayores (MACE; compuestos por infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no mortal, o muerte cardiovascular) posteriores al estudio persistieron como si no hubiera habido ninguna mejora en la HbA_{1c} (fig. 37.3). Los cambios ateroscleróticos que ni siquiera estaban presentes al final del DCCT aparecieron posteriormente en el grupo de HbA_{1c} previamente alta, seguidos de un aumento del doble en los ataques cardíacos, los accidentes cerebrovasculares y la muerte cardiovascular, aunque el nivel de HbA_{1c} de estos pacientes desde el final del DCCT fue idéntico al del grupo de control intensivo durante todo el tiempo en que se desarrollaron estos cambios arteriales.²³ Por otra parte, los efectos beneficiosos de la HbA_{1c} previamente baja persistieron en el grupo de tratamiento intensivo después de que su HbA_{1c} aumentase tras el fin de la intervención del DCCT, como si su HbA_{1c} no se hubiera deteriorado.

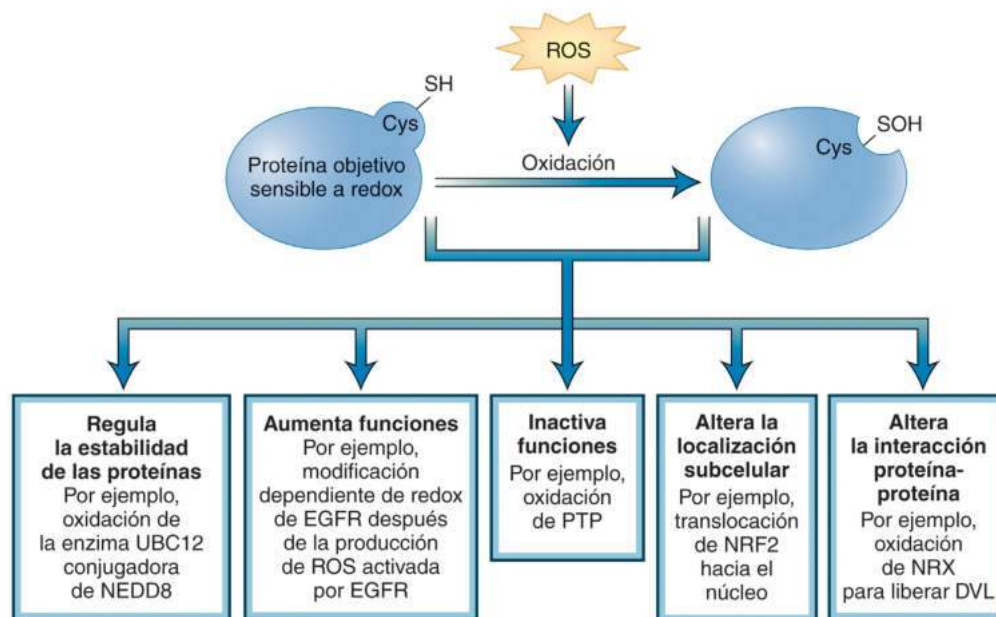
Así pues, los pacientes con DM1 del DCCT con exposición a largo plazo a un nivel más alto de hiperglucemia durante el estudio se volvieron más susceptibles a los daños a pesar de los niveles más bajos de hiperglucemia posteriormente respecto a cuando comenzaron el estudio. En cambio, los niveles más bajos de hiperglucemia durante el estudio hicieron que los pacientes fueran más resistentes a los daños causados por las concentraciones más altas posteriores. Los datos de los estudios de seguimiento a largo plazo del UKPDS confirman un efecto similar en los pacientes con DM2 con control intensivo de la glucosa, mucho después del cese de la intervención aleatorizada.²⁴

Muchos de los conocimientos actuales sobre los mecanismos de complicaciones de la diabetes proceden de estudios en modelos murinos y de células cultivadas. Los modelos murinos son herramientas valiosas para definir la patogenia de las complicaciones diabéticas. Sin embargo, es importante reconocer los límites de estos modelos. Ningún modelo de animal diabético, independientemente de sus antecedentes genéticos, desarrolla las etapas avanzadas de las complicaciones de la diabetes humana, como la retinopatía proliferativa, la insuficiencia renal terminal, la pérdida significativa de fibras nerviosas o la rotura de placas

ateroescleróticas complejas, ni tampoco desarrolla el grado de fibrosis que se observa en los corazones humanos con insuficiencia cardíaca asociada a la diabetes en etapa avanzada. Además, dado que gran parte de los datos mecanicistas disponibles que proceden de estudios de modelos de células y ratones reflejan las etapas más tempranas de cada complicación, los mecanismos dominantes en la patogenia de las etapas posteriores de cada complicación son probablemente diferentes respecto a los dominantes en las etapas iniciales. Los recientes estudios proteómicos, genómicos y moleculares de tejidos de pacientes con una duración más prolongada de la diabetes han contribuido a los enormes progresos recientes en la comprensión de los mecanismos bioquímicos, moleculares y celulares que intervienen en la patogenia de las complicaciones de la diabetes. Muchos de los múltiples mecanismos examinados en este apartado tienen un elemento común: el aumento prolongado de la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) en las células críticas para el desarrollo de complicaciones diabéticas en la retina, el riñón, los nervios periféricos, las arterias y el corazón. En los modelos de ratones diabéticos, la sobreexpresión transgénica de superóxido dismutasas mitocondriales o catalasa previene la retinopatía,²⁵ la nefropatía,^{26,27} la neuropatía,²⁸ la aterosclerosis²⁹ y la miocardiopatía.^{30,31}

La producción fisiológica de especies reactivas del oxígeno es esencial para la señalización intracelular normal y la homeostasis celular

En la fisiología normal, la producción de ROS está acoplada a las redes metabólicas y a los relojes circadianos, y las especies de ROS (peróxido de hidrógeno, H₂O₂) funcionan como moléculas de señalización esenciales para la homeostasis celular normal.^{32–34} La señalización fisiológica de las ROS (H₂O₂) es esencial para la comunicación intracelular normal, la diferenciación celular, la autofagia, la respuesta a la insulina y a la estimulación de factores de crecimiento, y la generación de respuestas inflamatorias fisiológicas. Las ROS regulan la estabilidad de las proteínas, aumentan la función de las proteínas, inactivan la función, alteran la localización subcelular y alteran las interacciones entre las proteínas (fig. 37.4). En la función cardiovascular normal, por ejemplo, el aumento de la producción de H₂O₂ de una fuente mitocondrial de superóxido da lugar a un aumento de las tasas de flujo en los vasos coronarios de resistencia humanos. El H₂O₂ hiperpolariza y dilata las arteriolas coronarias humanas a través de la apertura de los canales K⁺ activados por el Ca²⁺. La catalasa, un eliminador de H₂O₂, inhibe en gran medida esta dilatación inducida por el flujo.³⁵ De manera similar, el H₂O₂ ejerce un efecto beneficioso sobre la función vasodilatadora y reduce la presión arterial en ratones transgénicos con sobreexpresión de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) oxidasa 4 (Nox4) dirigida al endotelio.³⁶ En el corazón, las concentraciones bajas de peróxido de hidrógeno inducen la proliferación de células madre embrionarias de ratones, así como de miocardiocitos neonatales, y las ROS inducen la expresión de genes específicos del corazón, factores de transcripción y factores de crecimiento en las células madre embrionarias. Estos efectos son amortiguados por los eliminadores de radicales libres. Las ROS también actúan como transductores de la diferenciación cardiovascular de las células madre embrionarias inducida por la tensión mecánica.³⁷ La activación de las integrinas dependiente de ROS y la subsiguiente inducción de la señalización de fosfatidilinositol-4,5-difosfato 3-cinasa/proteína cinasa RAC α / β serina/treonina (PI3-K/Akt) también están implicadas en la miocardiogenia cíclica mediada por la tensión.³⁸ La producción localizada de ROS contribuye también al aumento de la actividad contráctil cardíaca inducida por el estiramiento.³⁹ El acoplamiento de excitación-contracción fisiológica en el músculo cardíaco también implica la señalización ROS, ya que el estiramiento fisiológico activa rápidamente el NOX2 situado en el sarcolema y las membranas de los túbulos T de los miocardiocitos.³⁹ La producción local de ROS sensibiliza los receptores de rianodina en el retículo sarcoplásmico. Esto desencadena un estallido de chispas de



• **Figura 37.4** Diversas formas en que la señalización de oxidantes afecta a la función celular. La oxidación de un residuo reactivo de cisteína SH (tiol) a SOH (ácido sulfénico) altera el objetivo sensible a la reducción-oxidación (redox), lo cual puede tener innumerables efectos en la estabilidad, actividad, localización o interacción proteína-proteína. Cys, cisteína; DVL, *dishvelled*; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; NEDD8, precursor 8 expresado por células neurales, regulado negativamente durante el desarrollo; NRF2, factor 2 relacionado nuclear; NRX, nucleorredoxina; PTP, proteína tirosina fosfatasa; ROS, especie reactiva de oxígeno. (Tomado de Holmström KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signaling; UBC12, ubiquitin carrier protein 12. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15:411–421.)

Ca^{2+} , aumentando así la sensibilidad de la señal de Ca^{2+} en los miocardiocitos sanos. Por lo tanto, la producción de ROS en el momento, el lugar, el nivel y la duración adecuados tiene un papel crucial en la homeostasis fisiológica.⁴⁰ Sin embargo, la producción de ROS a un nivel demasiado alto, durante demasiado tiempo o en una ubicación subcelular inapropiada conduce a una función celular deteriorada y a la patología del tejido diabético.

Según datos recientes, el lugar en el que se generan las ROS es tan importante como la cantidad de ROS producida.⁴¹ Las ROS generadas por el complejo mitocondrial III son liberadas en la matriz mitocondrial, el espacio intermembranas, la membrana exterior y el citosol. Por el contrario, las ROS generadas por el complejo mitocondrial I se liberan en la matriz. Las ROS de estos dos sitios reaccionan con distintos subconjuntos de proteínas involucradas en diferentes vías fisiológicas.⁴² Es importante señalar que las ROS del complejo mitocondrial I causan un alto porcentaje de sobreoxidaciones irreversibles de los tioles cisteína, lo que es compatible con un daño oxidativo persistente. También causan roturas de la doble cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) nuclear y oxidan el ADN mitocondrial, lo que tiene consecuencias adversas.^{43–45} Por el contrario, las ROS del complejo mitocondrial III causan la oxidación reversible de los tioles cisteína, compatible con su función como interruptores redox en vías de señalización críticas. El uso indiscriminado de antioxidantes, que bloquean tanto los efectos dañinos como los fisiológicos de las ROS mitocondriales, probablemente explique los hallazgos negativos de los estudios clínicos con algunos compuestos antioxidantes.

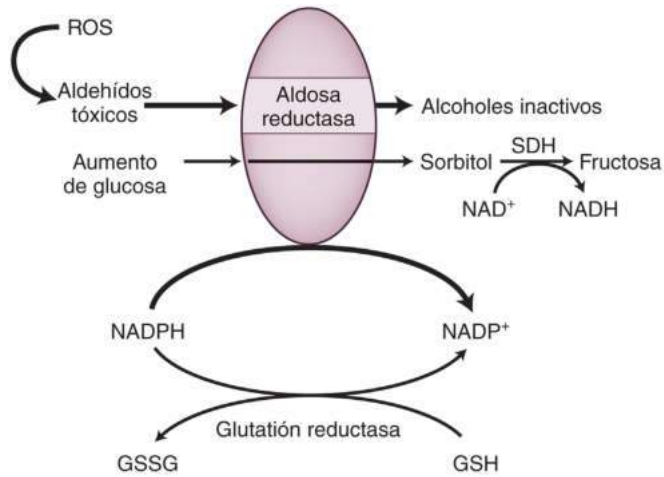
Mecanismos del daño inducido por la hiperglucemia

Aumento de la conversión del sustrato de la aldosa reductasa

La aldosa reductasa (AKR1B1), miembro de la gran superfamilia de aldocetorreductasas, cataliza la reducción de una amplia variedad de compuestos hidrófobos e hidrófilos que contienen carbonilo, incluidos

la glucosa y varios intermediarios glucolíticos, a sus correspondientes alcoholes. Esta enzima es citosólica y requiere NADPH como cofactor. En algunos tipos de células, en las que la glucosa se convierte en el alcohol azúcar sorbitol, el sorbitol se convierte en fructosa por otra enzima, la sorbitol deshidrogenasa, utilizando NAD^+ (dinucleótido de nicotinamida y adenina) como cofactor. Esta serie de reacciones, denominadas en conjunto *via del poliol*, se han visto implicadas en la patogenia de varias complicaciones diabéticas. Sin embargo, la cantidad de sustrato convertida en producto por segundo (K_{cat}) de la aldosa reductasa humana para la glucosa es de 0,15 $[\text{s}^{-1}]$. Los valores de K_{cat} de la mayoría de las enzimas están entre 1 y 10^4 . Además, dado que la concentración intracelular de glucosa en las células endoteliales de los capilares de la retina incubadas en glucosa 25 mM es de 0,15 mM,⁴⁶ mientras que el K_m de la aldosa reductasa para la glucosa descrito por Bohren et al. es de 100 mM y el K_{cat}/K_m es de 1,3 $[\text{s}^{-1} \text{M}^{-1}]$, cabe esperar que la tasa prevista de reducción de la glucosa a sorbitol por la aldosa reductasa en las células endoteliales microvasculares sea bastante baja. Sin embargo, la aldosa reductasa tiene una afinidad y una actividad enzimática altas con otros sustratos, incluidos varios intermediarios glucolíticos, como el gliceraldehído-3-fosfato y su producto de degradación metilglioxal.^{47,48} La AKR1B1 también reduce eficientemente los aldehídos lipídicos generados por el estrés oxidativo, como el 4-hidroxi-nonenal con un K_m en el intervalo micromolar (10–30 μM) en comparación con un K_m de 50–100 mM para la glucosa⁴⁹ (fig. 37.5).

Los estudios *in vivo* de la inhibición de la aldosa reductasa en un estudio de 5 años en perros mostraron que se prevenía la neuropatía diabética, pero la inhibición de la aldosa reductasa no evitaba la retinopatía ni el engrosamiento de la membrana basal capilar en la retina, el riñón o el músculo.⁵⁰ En respuesta a este resultado preclínico en la neuropatía, se completaron 32 estudios clínicos en los años noventa y principios del siglo XXI.⁵¹ En ninguno de estos estudios se demostró eficacia clínica. En los ratones diabéticos con genosupresión de apolipoproteína E (ApoE), la sobreexpresión de la aldosa reductasa humana aceleró la aterosclerosis y la inhibición farmacológica de la enzima lo evitó.⁵² En cambio, en los ratones que expresaban concentraciones

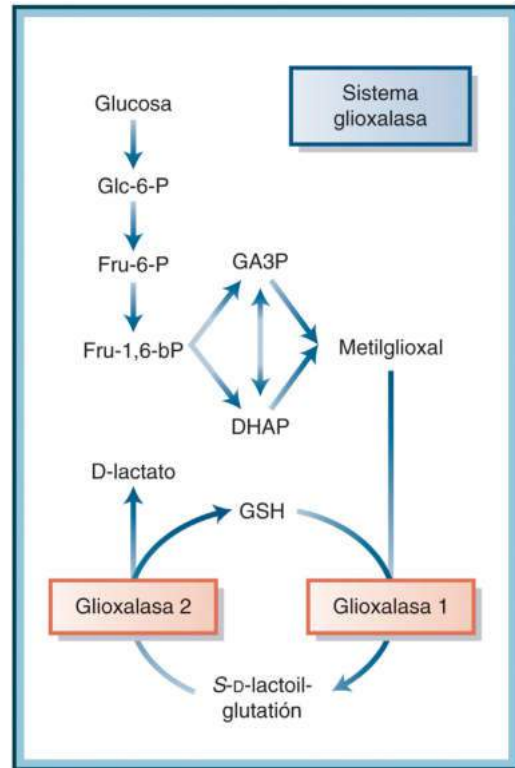


• **Figura 37.5** La aldosa reductasa (AKR1B1) cataliza la reducción de la vía generada por ROS y la vía del poliol. La aldosa reductasa reduce los aldehídos tóxicos generados por las especies reactivas del oxígeno (ROS), como el 4-hidroxinonenal derivado de lípidos, a alcoholes inactivos, y en algunos tipos de células, la glucosa a sorbitol, utilizando el nucleótido de trifosfopiridina (NADPH), la forma reducida del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADP⁺), como cofactor. También reduce el gliceraldehído-3-fosfato y su producto de degradación reactivo, el metilglicoxal. GSH, glutatión reducido; GSSG, glutatión oxidado; SDH, sorbitol deshidrogenasa.

fisiológicas de aldosa reductasa, la genosupresión o la inhibición farmacológica de la enzima causaron inesperadamente un aumento del tamaño de la lesión aterosclerótica temprana tanto en los ratones diabéticos como en los no diabéticos.⁵³ Las diferencias en la actividad total de la enzima y las concentraciones de los cofactores y los sustratos intracelulares alternativos, junto con las diferencias conocidas en la cinética de la enzima para diferentes sustratos, probablemente explican estas observaciones aparentemente paradójicas.

Aumento de la formación intracelular de los principales productos finales de la glucación avanzada: precursor metilglicoxal

Las modificaciones postranslacionales de las proteínas llamadas productos finales de glucación avanzada (AGE) están formadas por dicarbonilos derivados de la glucosa que reaccionan con grupos amino de residuos de lisina y arginina no protonados de las proteínas. El metilglicoxal, formado por la fragmentación no enzimática del producto intermedio glucolítico fosfato de triosa, es responsable de la mayor parte del aumento inducido por la hiperglucemia en los aductos de los AGE en los tejidos diabéticos.⁵⁴ El metilglicoxal intracelular es desintoxicado por el sistema de la glioxalasa.⁵⁵ La enzima glioxalasa 1, junto con la glioxalasa 2 y una cantidad catalítica de glutatión, reduce este α -oxalaldehído altamente reactivo a D-lactato (fig. 37.6). En las células, el metilglicoxal reacciona con los residuos de arginina no protonados para formar el principal epítipo derivado del metilglicoxal MG-H1 (metilglicoxal hidroimidazolona 1). La producción intracelular de precursores de los AGE daña las células diana por tres mecanismos generales (fig. 37.7). Primero, la modificación por los AGE de las proteínas intracelulares cambia su función. En segundo lugar, la modificación por los AGE de los componentes de la matriz extracelular altera su interacción con otros componentes de la matriz y con los receptores de la matriz de integrina. En tercer lugar, el metilglicoxal intracelular aumenta la expresión tanto del receptor de reconocimiento de patrones para los AGE (RAGE) como de sus principales ligandos endógenos, las calgranulinas S100 proinflamatorias.⁵⁶ La unión de estos ligandos con RAGE causa una interacción cooperativa con el sistema inmunitario innato que señala la molécula del receptor 4 de

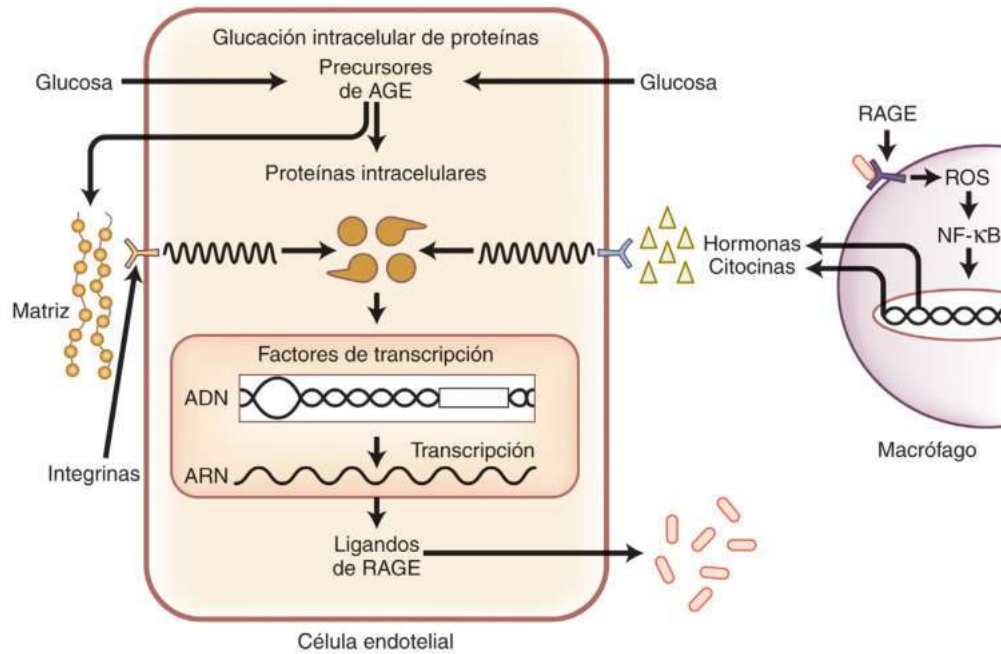


• **Figura 37.6** El metilglicoxal intracelular, el principal precursor del producto final de glucación avanzada (AGE), es desintoxicado por el sistema de la glioxalasa. La enzima glioxalasa 1, junto con la glioxalasa 2 y una cantidad catalítica de glutatión, reduce este α -oxalaldehído altamente reactivo a D-lactato. DHAP, fosfato de dihidroxiacetona; Fru-1,6-bP, fructosa-1,6-bisfosfato; Fru-6-P, fructosa-6-fosfato; GA3P, gliceraldehído-3-fosfato; Glc-6-P, glucosa-6-fosfato; GSH, glutatión. (Tomado de Schmoch T, Uhle F, Siegler BH, et al. The glyoxalase system and methylglyoxal-derived carbonyl stress in sepsis: glycotoxic aspects of sepsis pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2017;18.)

tipo Toll (TLR4).⁵⁷ La expresión de RAGE, S100A8, S100A12 y el grupo de alta movilidad de caja 1 (HMGB1) se incrementan por las altas concentraciones de glucosa en cultivos celulares y en animales diabéticos. Esta sobreexpresión inducida por la hiperglucemia está mediada por los incrementos de metilglicoxal inducidos por las ROS, que aumentan la unión de los factores de transcripción factor nuclear κ B (NF- κ B) y proteína activadora 1 (AP1) a los promotores de RAGE y de los ligandos de RAGE, respectivamente.⁵⁶

La diabetes aumenta las concentraciones del principal aducto derivado del metilglicoxal en la retina, el glomérulo renal y el nervio ciático de las ratas.^{58,59} En la retina, los ratones diabéticos con genosupresión de cuatro canales de receptores de potencial transitorio (ratones Trpc1/4/5/6) tienen mayores concentraciones de proteína y actividad de la glioxalasa 1, lo que los protege del fenotipo inicial de la retinopatía diabética, la desaparición de pericitos y la formación de capilares acelulares.⁶⁰ En los riñones de los ratones no diabéticos, la genosupresión de la glioxalasa 1 (GLO1) aumenta hasta concentraciones diabéticas tanto la modificación por metilglicoxal de las proteínas glomerulares como el estrés oxidativo, causando alteraciones en la morfología del riñón indistinguibles de las causadas por la diabetes, mientras que en los riñones de los ratones diabéticos, la sobreexpresión de GLO1 impide completamente el aumento de la modificación por metilglicoxal de las proteínas glomerulares inducido por la diabetes, el aumento del estrés oxidativo y el desarrollo de la patología renal diabética, a pesar de que no se modifican los niveles de hiperglucemia diabética.⁶¹

El aumento de las concentraciones de metilglicoxal contribuye a una neuropatía diabética dolorosa al alterar la función del canal de sodio activado por voltaje Nav1.8. El Nav1.8 se expresa exclusivamente en neuronas



• **Figura 37.7** Posibles mecanismos por los que la producción intracelular de precusores del producto final de glucación avanzada (AGE) daña las células vasculares. Primero, la modificación de la proteína intracelular altera la función de la proteína. Segundo, la matriz extracelular modificada por los precusores de AGE tiene propiedades funcionales anómalas. Tercero, el metilgloxal intracelular aumenta la expresión tanto del receptor de AGE (RAGE) como de sus principales ligandos endógenos. La unión de los ligandos al RAGE induce la producción mediada por receptores de productos génicos nocivos, como las citocinas. *NF-κB*, factor nuclear κB; *ROS*, especies reactivas del oxígeno. (Adaptado de Brownlee M. Lilly lecture 1993: glycation and diabetic complications. *Diabetes*. 1994;43:836–841.)

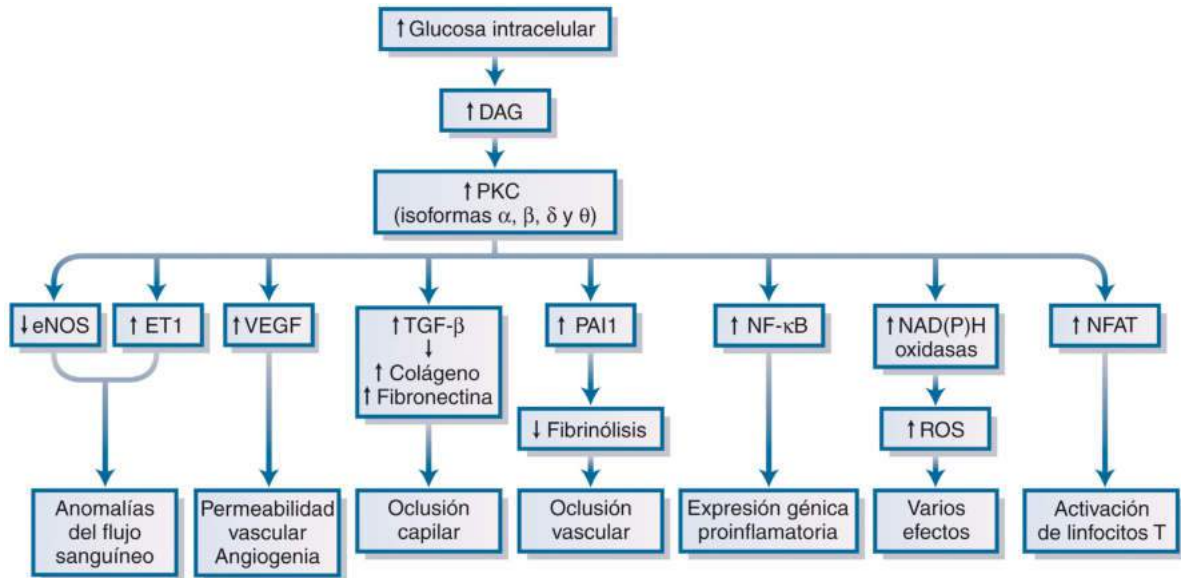
sensoriales no mielinizadas de pequeño diámetro llamadas fibras C. La modificación postranslacional de Nav1.8 por metilgloxal despolariza las neuronas sensoriales, facilitando la descarga de la vía del dolor desde esas neuronas. En modelos de diabetes inducida por estreptozotocina y en modelos genéticos de ratones diabéticos, pero no en los ratones diabéticos con supresión de Nav1.8 (*Scn10^{-/-}*),⁶² la modificación posterior a la traducción de Nav1.8 por metilgloxal aumentó la excitabilidad eléctrica y facilitó la descarga de las neuronas de la vía del dolor, lo que, a su vez, facilitó la neurosecreción del péptido relacionado con el gen de la calcitonina y aumentó la expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). El tratamiento con metilgloxal también evocó hiperalgesia térmica y mecánica, que se refleja en el aumento del flujo sanguíneo en las regiones del cerebro que intervienen en el tratamiento del dolor. Las concentraciones de metilgloxal en el plasma por encima de 600 nM discriminaron entre los diabéticos con neuropatía dolorosa y los que no tenían dolor.

El aumento del metilgloxal también es un elemento importante en la patogenia de la aterosclerosis diabética y la miocardiopatía diabética. En los ratones no diabéticos con ApoE nula, el aumento de las concentraciones de metilgloxal en el plasma hasta concentraciones diabéticas mediante un inhibidor de la glicoxalasa 1 causaba inflamación endotelial y aterogénesis similares a las inducidas por la diabetes mellitus.⁶³ En las placas ateroscleróticas humanas, las concentraciones de MG-H1 se asociaron a placas propensas a la rotura que presentaban un aumento de las concentraciones de los mediadores inflamatorios IL-8 y proteína quimiotáctica del monocito 1 (MCP1), y una mayor actividad de la metaloproteína de matriz 9 (MMP9). El MG-H1 se encontró principalmente en los macrófagos de la lesión que rodeaban el núcleo necrótico, y se localizó junto con la caspasa hendida 3.⁶⁴ En el corazón diabético, el metilgloxal reacciona preferentemente tanto con el receptor 2 de la rianodina, el principal mediador miocárdico intracelular de la liberación de calcio inducida por el calcio, como con la Ca^{2+} -ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA2a), que es responsable de la recaptación sincronizada del calcio intracelular liberado.⁶⁵ Este proceso coordina-

do del ciclo del calcio es crítico para que las contracciones cardíacas sean eficientes, y los defectos inducidos por la diabetes causados por el aumento de la formación de aductos de metilgloxal probablemente contribuyan a la alteración de la función sistólica.

El aumento de la producción de metilgloxal también parece ser responsable de la deficiente capacidad de reparación y angiogénesis mediada por las células madre cardíacas.⁶⁶ Las células madre cardíacas de las biopsias de corazones de diabéticos humanos fueron menos capaces de reparar el daño posterior al infarto en ratones inmunodeficientes que las células madre cardíacas de no diabéticos, y el medio condicionado de estas células tenía menos capacidad angiogénica. El cultivo con glucosa elevada de células madre cardíacas murinas no diabéticas indujo los mismos defectos de reparación cardíaca y angiogénesis que se observan en las células diabéticas humanas. Tanto en las células humanas como en las de los ratones, la sobreexpresión de GLO1 restauró los defectos angiogénicos.⁶⁶ En los ratones diabéticos con revascularización defectuosa de las extremidades posteriores postisquémicas, la sobreexpresión de la enzima metabolizadora del metilgloxal GLO1 exclusivamente en las células de la médula ósea fue suficiente para restablecer la función de esas células y la neovascularización del tejido isquémico en la diabetes mellitus.⁶⁷

El aumento de metilgloxal también activa la respuesta proteica desplegada en los miocardiocitos.⁶⁸ Aunque la activación transitoria de la respuesta proteica desplegada alivia el estrés del retículo endoplásmico, la activación prolongada de la respuesta proteica desplegada en las enfermedades cardiovasculares desencadena la apoptosis, mediada por el efector descendente proteína homóloga de C/EBP (CHOP). CHOP desempeña un papel fundamental en la apoptosis de los macrófagos, un proceso que interviene en la necrosis de la placa en los ateromas avanzados. En los ratones *Chop^{-/-}ApoE^{-/-}*, la necrosis de la placa del área de la lesión se redujo en un 50%. En los ratones ApoE^{-/-} alimentados con alto contenido de grasa y receptores^{-/-} de lipoproteínas de baja densidad (LDL), CHOP promovió el crecimiento de la placa, la apoptosis y la necrosis de la placa.⁶⁹ En los miocardiocitos, el metilgloxal



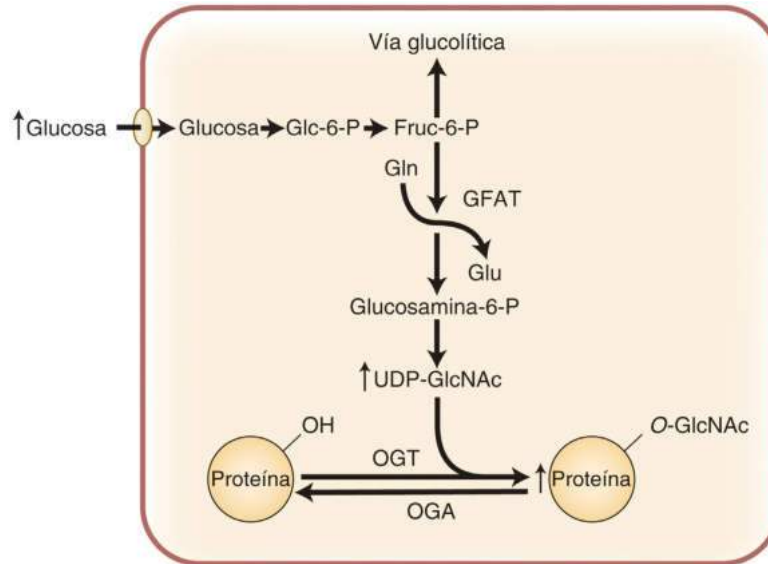
• **Figura 37.8** Posibles consecuencias de la activación de la proteína cinasa C (PKC) inducida por la hiperglucemia. La hiperglucemia aumenta el contenido de diacilglicerol (DAG), lo que activa varias isoformas de la PKC. La PKC activada tiene varias consecuencias patógenas. *eNOS*, sintasa del óxido nítrico endotelial; *ET1*, endotelina 1; *NAD(P)H*, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina; *NF-κB*, factor nuclear κB; *NFAT*, factor nuclear de linfocitos T activados; *PAI1*, inhibidor del activador de plasminógeno; *ROS*, especie reactiva de oxígeno; *TGF*, factor de crecimiento transformante; *VEGF*, factor de crecimiento endotelial vascular. (Adaptado de Koya D, Jirousek MR, Lin YW, et al. Characterization of protein kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest*. 1997;100:115–126.)

también induce la apoptosis a través de CHOP.⁶⁸ La infusión de metilgloxal en ratones no diabéticos indujo apoptosis de miocardiocitos, inflamación y una reducción significativa del acortamiento fraccionado y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Cada uno de estos efectos adversos se evitó en los ratones *CHOP*^{-/-}. En el corazón de los ratones diabéticos, la sobreexpresión de GLO1 en la vasculatura⁷⁰ impidió la reducción de la densidad capilar del miocardio inducida por la diabetes mellitus, el aumento de la apoptosis y la pérdida de la función cardíaca. La producción de neuregulina, que transduce señales entre la microvasculatura del corazón y los miocardiocitos,⁷¹ la dimerización de la sintasa del óxido nítrico endotelial (eNOS) y la expresión de la proteína antiapoptótica BCL-2, también se mantuvieron en los corazones transgénicos diabéticos *GLO1*.

Activación de la proteína cinasa C β, δ y θ

La proteína cinasa C (PKC) es una familia de enzimas de proteína cinasa con 15 isoformas que participan en la regulación de la función de las proteínas. Nueve de estas 15 isoformas de PKC son activadas por un segundo mensajero lipídico, el diacilglicerol. La glucosa intracelular elevada aumenta las concentraciones de diacilglicerol en diversos tejidos diana de los diabéticos, incluidas las células del músculo liso arterial y los miocardiocitos, mediante una síntesis *de novo*.^{72–74} La hiperglucemia activa principalmente las isoformas β y δ de la PKC, pero también se han encontrado aumentos en la actividad de varias otras isoformas (fig. 37.8). Estas isoformas de PKC también pueden ser activadas por ROS intracelulares en ausencia de diacilglicerol o Ca²⁺. El dominio regulador de estas isoformas de PKC contiene dos pares de dedos de cinc con seis residuos de cisteína y dos átomos de cinc, que pueden ser oxidados por ROS intracelulares. La oxidación altera la conformación de los dedos de cinc y activa la PKC.⁷⁵ La hiperglucemia intracelular activa la PKC en la retina y los glomérulos de los animales diabéticos.^{72,76} A diferencia de otros tejidos propensos a complicaciones, la actividad total de la PKC se reduce en los nervios periféricos de los animales diabéticos. La actividad de la PKCα de las células de Schwann se reduce, mientras que la actividad de PKCβII en la pared vascular se incrementa.⁷⁷

En la diabetes experimental temprana, la activación de las isoformas PKCβ media en las anomalías del flujo sanguíneo retiniano y renal,⁷⁸ quizás al deprimir la producción de óxido nítrico (NO) y aumentar la actividad de la endotelina 1. En la retina del diabético, la hiperglucemia activa persistentemente la PKC y la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) p38a para aumentar la expresión de un objetivo previamente desconocido de la señalización de la PKC, la fosfatasa 1 (SHP1), que contiene la homología 2 de Src, una proteína tirosina fosfatasa. Esta cascada de señalización conduce a la desfosforilación del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) β y a una reducción de las señales descendentes de este receptor, lo que da lugar a la apoptosis de pericitos.⁷⁹ La activación anómala de la PKC también ha estado implicada en la disminución de la producción glomerular de NO inducida por la diabetes experimental⁸⁰ y en la disminución de la producción de NO de las células del músculo liso inducida por la hiperglucemia.⁸¹ La activación de la PKC también media la acumulación de matriz extracelular potenciada por la glucosa en las células mesangiales glomerulares de las ratas.⁸² La hiperglucemia aumenta la actividad de la MAPK estimulada por la endotelina 1 en las células mesangiales glomerulares mediante la activación de las isoformas de PKC.⁸³ El aumento de la permeabilidad de las células endoteliales inducido por las concentraciones altas de glucosa en las células cultivadas está mediado por la activación de PKCα.⁸⁴ La activación de la PKC por concentraciones elevadas de glucosa también induce la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que aumenta la permeabilidad, en las células del músculo liso vascular.⁸⁵ Además de afectar a las anomalías del flujo sanguíneo y la permeabilidad inducidas por la hiperglucemia, la activación de la PKC contribuye a aumentar la acumulación de proteínas de la matriz, induciendo la expresión del factor de crecimiento transformante β1 (TGF-β1), la fibronectina y el colágeno de tipo IV α1 en los glomérulos de las ratas diabéticas.⁸⁰ Muchas anomalías celulares que intervienen en las enfermedades cardiovasculares de los diabéticos también se han vinculado a la activación de la PKC. Entre ellas figuran la disfunción endotelial, el aumento de la permeabilidad vascular, el deterioro de la angiogenia y el aumento de



• **Figura 37.9** Representación esquemática de la vía biosintética de la hexosamina (HBP). El intermediario glucolítico fructosa-6-fosfato (Fruc-6-P) se convierte en glucosamina 6-fosfato (GlcN-6-P) por la enzima glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT). El aumento de la donación de estructuras *N*-acetilglucosamina del UDP-GlcNAc a los residuos de serina y treonina de las proteínas por la *O*-GlcNAc transferasa (OGT) y su eliminación por la *O*-GlcNAcasa (OGA) afectan a las proteínas que regulan la expresión génica, la traducción, la degradación de las proteínas, la transducción de señales, la localización de las proteínas, la epigenética y la bioenergética mitocondrial. *Glc*, glucosa, *GlcNAc*, *N*-acetilglucosamina; *OGT*, *N*-acetilglucosamina ligada a la *O* (GlcNAc) transferasa; *UDP*, difosfato de uridina. (Modificado de Slawson C, Copeland RJ, Hart GW. *O*-GlcNAc signaling: a metabolic link between diabetes and cancer? *Trends Biochem Sci.* 2010;35:547–555.)

la apoptosis. Los mecanismos moleculares afectados por la activación de la PKC inducida por la diabetes incluyen alteraciones en actividades enzimáticas funcionalmente significativas, como la proteína cinasa activada por mitógenos, la fosfolipasa citosólica A_2 y la Na^+K^+ -ATPasa, y alteraciones en varios factores de transcripción.⁸⁶

La activación de PKC β inducida por la hiperglucemia promueve la inflamación vascular y la aceleración de la aterosclerosis en ratones diabéticos con ApoE nula al aumentar la expresión de los mediadores inflamatorios. Además, aumenta la expresión macrófaga del grupo de diferenciación 11c (CD11c), las quimiocinas (ligando 2 del motivo C-C) y la interleucina 1 β , mediante el aumento de las cinasas 1 y 2 reguladas por señales extracelulares (ERK1 y ERK2), y la cinasa c-Jun N-terminal (JNK) activada por mitógenos.⁸⁷ En este mismo modelo diabético, la activación de PKC β aumentó la transcripción de la citocina proinflamatoria IL-18 e inhibió la transcripción de la proteína de unión a la IL-18 en la aorta. Los ratones diabéticos mostraron un aumento de la formación de placas, contenido de éster de colesterol e infiltración de macrófagos. El tratamiento con un inhibidor de la PKC β evitó estos efectos.⁸⁸ La PKC β 2 de las células endoteliales de los ratones transgénicos con ApoE nula que sobreexpresan PKC β disminuyó la activación de la Akt/eNOS (sintasa del óxido nítrico endotelial) estimulada por la insulina, y aumentó la expresión basal y la de la endotelina 1 vasoconstrictora inducida por la angiotensina. Estos efectos duales aumentaron la disfunción endotelial y aceleraron la aterosclerosis en este modelo en comparación con los ratones con ApoE $^{-/-}$.⁸⁹

La actividad de la PKC se ha relacionado con la disfunción del miocardio, causando miocardiopatía e insuficiencia cardíaca. La sobreexpresión selectiva de la PKC β 2 en el miocardio de ratones diabéticos aumentó la expresión del factor de crecimiento del tejido conjuntivo y el factor de crecimiento transformante β 1, la miocardiopatía y la fibrosis cardíaca.⁹⁰ Más recientemente, se ha demostrado que la activación de PKC α/β en los corazones de los diabéticos media la reactivación de los programas de empalme fetal mediante la fosforilación y el aumento de la regulación de las proteínas de unión al ARN, miembro 1 de la familia tipo elav, CUGBP (CELF1) y homólogo 2 de fox 1 de unión al ARN

(Rbfox2).⁹¹ La activación crónica de las isoformas PKC α , β y δ promueve la disfunción diastólica y sistólica, la fibrosis, la hipertrofia de miocardiocitos y la apoptosis.⁹² Otra isoforma de PKC, PKC θ , desempeña un papel crucial en la proliferación, la diferenciación y la activación de los linfocitos T maduros mediante la activación de varios factores de transcripción en los núcleos de estas células, incluido el factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT), c-Jun, c-Fos y AP1. La fibrosis intersticial cardíaca inducida por la diabetes, la reducción de la contractilidad, la reducción de la expresión de la unión estrecha que mantiene la proteína ZO1 y la infiltración de linfocitos T mejoraron mediante el tratamiento con un inhibidor específico de la isoforma PKC θ .⁹³

Aumento de la modificación de proteínas por O-GlcNAc

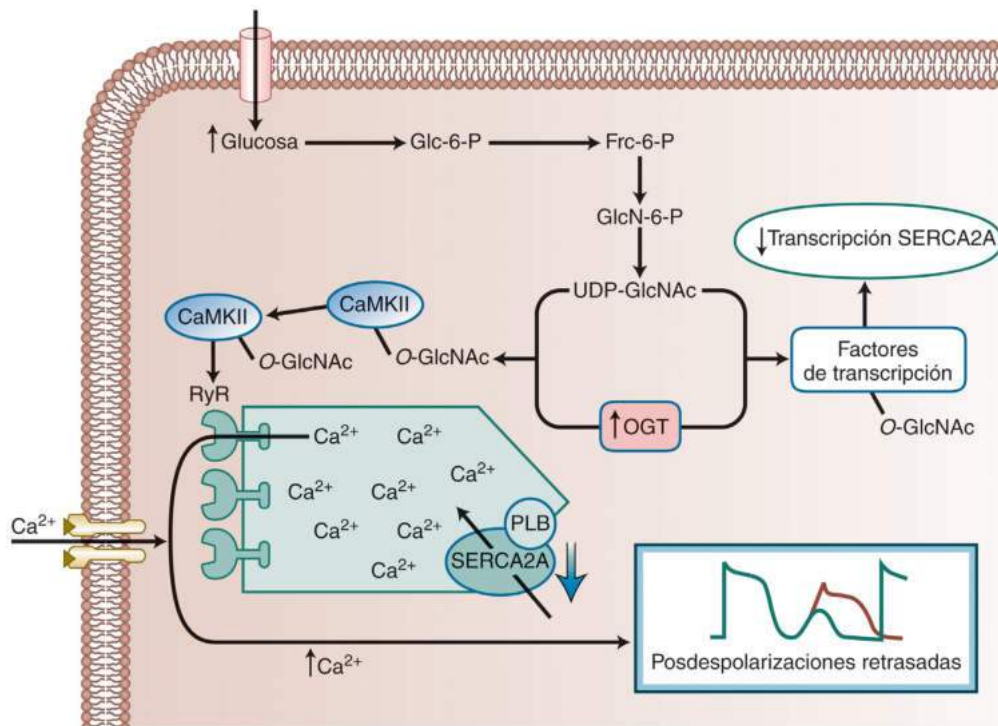
La vía de la hexosamina causa una modificación reversible postranslacional de los residuos intracelulares de proteínas serina y treonina por la *N*-acetilglucosamina. La *O*-GlcNAc modifica las proteínas que regulan la expresión génica, la traducción, la degradación de las proteínas, la transducción de señales, la localización de las proteínas, la epigenética y la bioenergética mitocondrial.⁹⁴ En las células dañadas por la hiperglucemia, el exceso de glucosa intracelular aumenta la fructosa-6-fosfato, que se convierte en glucosamina-6-fosfato por la enzima limitadora de la cinética glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa. La glucosamina-6-fosfato se convierte a su vez en *N*-acetilglucosamina-6-fosfato (GlcNAc-6-P) y finalmente en UDP-*N*-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc). La enzima *O*-GlcNAc transferasa (OGT) utiliza UDP-GlcNAc para transferir *N*-acetilglucosamina a diversas proteínas, lo que aumenta la modificación de las proteínas por la *N*-acetilglucosamina. Otra enzima, la *N*-acetilglucosaminidasa (*O*-GlcNAcasa [OGA]), elimina esta modificación de la proteína (fig. 37.9). El empalme alternativo de los genes que codifican las enzimas cíclicas GlcNAc ligadas al *O*, OGT y OGA, produce isoformas dirigidas a sitios discretos en el núcleo, el citoplasma y las mitocondrias. La *O*-GlcNAc sirve como un sensor de nutrientes y estrés que regula la homeostasis celular alterando la señalización, la transcripción, el metabolismo, la biogénesis de los orgánulos, la dinámica del citoesqueleto y la apoptosis.^{95,96} El

procesamiento aberrante de *O*-GlcNAc redujo la expresión de las proteínas mitocondriales y la respiración, las proteínas mitocondriales que participan en la cadena respiratoria y el ciclo del ácido tricarbónico (TCA) se redujeron, y se alteró la morfología mitocondrial.⁹⁷

En las células endoteliales coronarias de ratones aislados de ratones diabéticos, la expresión de la proteína *O*-GlcNAc se redujo significativamente en comparación con las células endoteliales coronarias de los ratones de control. Por el contrario, la expresión de la proteína OGT aumentó notablemente.⁹⁸ El aumento resultante de la modificación de la proteína *O*-GlcNAc fue responsable de la disminución de la relajación dependiente del endotelio de las arterias coronarias y de la reducción de la densidad capilar en el ventrículo izquierdo. Ambos defectos fueron restaurados por la sobreexpresión de *O*-GlcNAc. La disminución de la relajación de las arterias coronarias dependiente del endotelio y la reducción de la densidad capilar reflejan la inhibición de la eNOS, necesaria para la relajación arterial dependiente del endotelio y para la movilización de las células madre y progenitoras del compartimiento de la médula ósea.⁹⁹ En las células endoteliales arteriales humanas, la activación de la eNOS por fosforilación en la serina 1177 se inhibe directamente por la *O*-GlcNAc inducida por la hiperglucemia en este sitio.¹⁰⁰ La actividad de la eNOS también se ve afectada por otras modificaciones posteriores a la traducción, pero aún no se ha determinado el efecto de la diabetes sobre estas.¹⁰¹ Las placas carotídeas de pacientes diabéticos presentan un marcado aumento de la *O*-GlcNAc tanto en el citoplasma como en los compartimentos nucleares de las células endoteliales en comparación con los sujetos no diabéticos.¹⁰² El aumento de la *O*-GlcNAc también contribuye a la aterosclerosis acelerada por la diabetes al aumentar la ubicuidad y la degradación proteosómica de la proteína

inhibidora antiinflamatoria NF- κ B A20 en las células endoteliales coronarias y del músculo liso.¹⁰³

Las concentraciones crónicamente elevadas de *O*-GlcNAc también afectan negativamente a la función miocárdica. Los efectos cardíacos del aumento de la *O*-GlcNAc incluyen la disminución de la función mitocondrial, la disminución de la señalización autofágica y la disminución de la función contráctil.¹⁰⁴ La contracción y la relajación ventriculares se controlan principalmente por la liberación y captación de Ca^{2+} por la bomba SERCA2. En el miocardio hipertrofiado e insuficiente, el nivel de proteína SERCA2 y su función de captación de Ca^{2+} están deprimidos. La sobreexpresión de la OGT redujo significativamente la transcripción de SERCA2, causando una disminución de la recaptación de calcio y un deterioro de la relajación diastólica.¹⁰⁵ La glucosa elevada también aumentó la modificación del *O*-GlcNAc de la proteína cinasa dependiente del calcio/calmodulina II δ (CaMKII δ), una enzima crítica para la homeostasis del Ca^{2+} y la recaptación en los miocardiocitos. La CaMKII modificada por *O*-GlcNAc en la serina 279 está aumentada en el corazón de los seres humanos y las ratas diabéticas,¹⁰⁶ causando la activación autónoma de la CaMKII. Por lo tanto, la CaMKII permanece activada incluso después de la disminución del Ca^{2+} intracelular. Esto contribuye a la disminución de la contractilidad cardíaca y a la aparición de arritmias potencialmente mortales, como los complejos ventriculares prematuros y las posdespolarizaciones retardadas (fig. 37.10). Las posdespolarizaciones retardadas se asocian al inicio de arritmias con intervalo QT largo, como las *torsades de pointes*. La sobreexpresión de GlcNAc o la inhibición de la modificación de GlcNAc aumentó la expresión de *SERCA2a*, la fuga de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico ablacionado, mejoró la contractilidad cardíaca y redujo los episodios de arritmia. El aumento de las concentraciones de ROS



• **Figura 37.10** La modificación de la proteína miocárdica inducida por la hiperglucemia mediante *N*-acetilglucosamina (*O*-GlcNAc) vinculada a β aumenta el Ca^{2+} intracelular y retrasa las pospolarizaciones. El aumento de la modificación del *O*-GlcNAc de la proteína cinasa dependiente del calcio/calmodulina II δ (CaMKII) provoca la activación autónoma de la CaMKII. La CaMKII aumenta el Ca^{2+} intracelular al fosforilar el receptor de rianodina 2 (RyR). La *N*-acetilglucosamina ligada al *O* (GlcNAc) transferasa (OGT) también modifica los factores del complejo de transcripción que regulan la expresión del retículo sarcoplásmico Ca^{2+} -ATPasa (*SERCA2a*), reduciendo la expresión de *SERCA2a* y contribuyendo al aumento de Ca^{2+} intracelular. El aumento de la modificación de *O*-GlcNAc de estas proteínas retrasa la despolarización de los miocardiocitos. *PLB*, fosfolambán. (Reproducido a partir de Shah M, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res*. 2016;118:1808–1829.)

también causa la activación autónoma de la CaMKII por la oxidación de los residuos de metionina adyacentes en su dominio regulador.¹⁰⁷ La activación de esta vía mitocondrial de CaMKII oxidada por ROS aumentó la mortalidad después de un infarto de miocardio en modelos de ratones diabéticos.¹⁰⁸ La OGT mitocondrial aumenta en las mitocondrias cardíacas de los diabéticos, mientras que la O-GlcNAc (OGA) se reduce, causando un aumento de la O-GlcNAc de las proteínas mitocondriales cardíacas. La inhibición de OGA y el consiguiente aumento de la modificación de la proteína mitocondrial por O-GlcNAc aumenta el consumo de oxígeno y reduce la capacidad de reserva.¹⁰⁹ La reducción de la capacidad de reserva bioenergética hace que las células sean más sensibles al estrés y a la muerte celular.

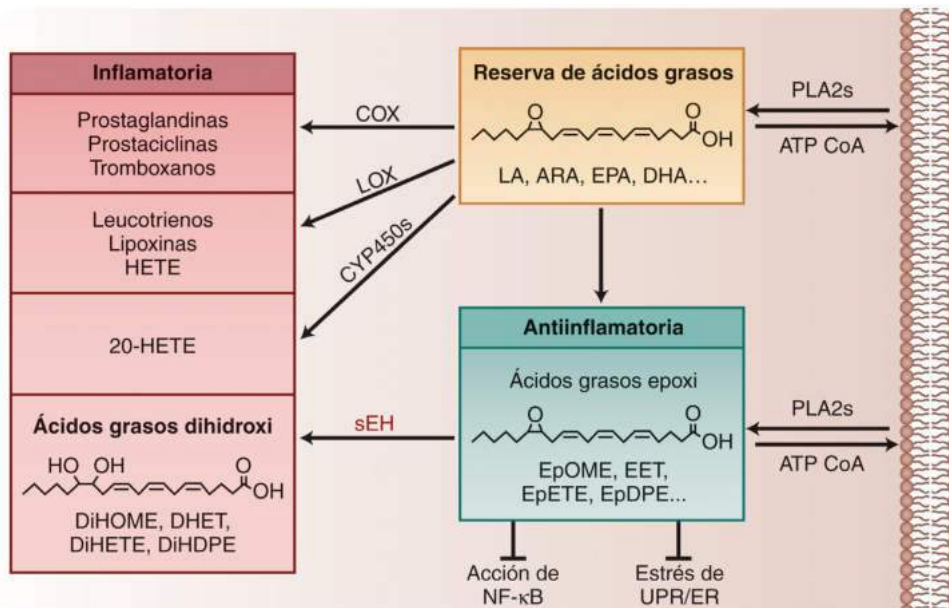
Aumento de la epóxido hidrolasa soluble

La epóxido hidrolasa soluble (sEH) es el miembro dominante de la familia de epóxido hidrolasas en los seres humanos. Se une a epóxidos específicos, como los ácidos epoxieicosatrienoicos (EET), y los convierte rápidamente en dihidrodioles menos activos o inactivos, los ácidos dihidroxiicosatrienoicos (diHETrEs). Los EET son moléculas de señalización formadas a partir del ácido araquidónico por enzimas del citocromo P450, como CYP2J2. En los modelos celulares y animales, los EET tienen una gran actividad antiinflamatoria.¹¹⁰ Reducen la activación de NF- κ B, lo que provoca una regulación transcripcional a la baja de las enzimas proinflamatorias inducibles por la síntesis del óxido nítrico (iNOS), la lipooxigenasa 5 (LOX5), la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y de varias citocinas proinflamatorias (fig. 37.11). Los EET también impiden la cascada de señalización activada por los tres principales sensores de la vía de la respuesta a las proteínas/estrés del RE: proteína que requiere inositol 1 α (IRE1 α), retículo endoplásmico cinasa del semejante a la ARN proteína cinasa (PERK) y factor de transcripción de activación 6 (ATF6).

La expresión de la sEH se incrementó en las retinas de ratones diabéticos y en las retinas y el humor vítreo de pacientes diabéticos.¹¹¹

Como consecuencia, se incrementaron las concentraciones del producto diol de la sEH 19,20-ácido dihidroxidocosapentaenoico (19,20-DHDP). La retinopatía diabética no proliferativa se caracteriza por la pérdida de pericitos y la disfunción de las células endoteliales. El 19,20-DHDP impidió la asociación de la presenilina 1 con la N-cadherina y la VE-cadherina en los vasos de la retina, afectando a las interacciones entre los pericitos y las células endoteliales y las uniones de las células interendoteliales.¹¹¹ La inhibición de la sEH impidió la etapa no proliferativa temprana de la retinopatía diabética en modelos de animales. Del mismo modo, la sEH en los podocitos glomerulares es un factor contribuyente significativo a la lesión renal inducida por la hiperglucemia. La deficiencia de sEH en los podocitos se asoció al estrés, la inflamación y la fibrosis del retículo endoplásmico renal inducidos por la hiperglucemia atenuada, y a una mayor autofagia. Esos efectos se recapitulaban en podocitos murinos inmortalizados tratados con un inhibidor farmacológico selectivo de la sEH.¹¹² Los EET y otros epóxidos también reducen el dolor causado por la neuropatía diabética periférica.¹¹³

En la pared arterial, las acciones antiinflamatorias de los EET incluyen la atenuación de la activación endotelial y la adhesión leucocítica inducidas por citocinas, la prevención de la remodelación vascular dependiente del endotelio, y la mejora de la inflamación vascular y la de la disfunción del endotelio. Los EET también inhiben la agregación plaquetaria y promueven la fibrinólisis, y pueden inhibir la proliferación de las células del músculo liso vascular. En estudios realizados en seres humanos, dos polimorfismos de un solo nucleótido en la región codificadora de la sEH del gen *EPHX2* se asocian a un mayor riesgo de desarrollar una cardiopatía coronaria en diferentes poblaciones. Los caucásicos homocigóticos para el alelo no sinónimo K55R, con una mayor actividad aparente de la epóxido hidrolasa soluble *in vivo*, tienen un riesgo 3,5 veces mayor de desarrollar enfermedad coronaria.¹¹⁴ Las concentraciones bajas de EET y altas de epóxido hidrolasa soluble también se asocian a hipertrofia cardíaca. El aumento de EET por



• **Figura 37.11** Visión general de las tres ramas proinflamatorias de la cascada del ácido araquidónico generadas por la ciclooxigenasa (COX), la lipooxigenasa (LOX) y el citocromo P450 (CYP450). A estos se oponen los ácidos grasos epoxídicos antiinflamatorios generados por las enzimas P450, como CYP2J2. Estos epóxidos antiinflamatorios se reducen a sus correspondientes 1,2 dioles por la enzima epóxido hidrolasa soluble. ARA, ácido araquidónico; DHA, ácido docosahexaenoico; EET, ácidos epoxieicosatrienoicos; EPA, ácido eicosapentaenoico; EpDPE, metabolitos de la epooxigenasa DHA; EpETE, ácidos epoxieicosatetraenoicos; EpOME, ácidos grasos epoxídicos cis; HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico; LA, ácido linoleico; NF- κ B, factor nuclear κ -cadena de luz-encargador de células B activadas; PLA2, fosfolipasa A2; RE, retículo endoplásmico; sEH, epóxido hidrolasa soluble; UPR, respuesta proteica desplegada. (Modificado de Morisseau C, Hammock BD. Impact of soluble epoxide hydrolase and epoxyeicosanoids on human health. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53:37–58.)

inhibición de la epóxido hidrolasa soluble disminuye los marcadores genéticos fetales de la hipertrofia cardíaca, reduce el tamaño del corazón y disminuye la fibrosis cardíaca en modelos de animales.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Los EET parecen actuar en parte reduciendo la inflamación de los miocardiocitos.

El aumento de la sEH disminuye las concentraciones de la señal de parada de la inflamación derivada del ácido araquidónico lipoxina A4, mientras que la inhibición de la sEH aumenta la lipoxina A4 al aumentar su precursor EET.¹¹⁹ Las lipoxinas son una de las cuatro clases de mediadores prorrresolventes de la inflamación.^{120,121} La lipoxina A4 es una señal de parada de las células polimorfonucleares (PMN) que limita un mayor reclutamiento. También estimula la eferocitosis de los macrófagos, la fagocitosis de los PMN apoptóticos y los desechos. El fracaso de la resolución de la inflamación arterial, que normalmente implica la supresión de la entrada de células inflamatorias, la eliminación efectiva de las células apoptóticas y la promoción de la salida de las células inflamatorias, promueve la progresión de las lesiones ateroscleróticas hacia placas inestables que pueden desencadenar acontecimientos vasculares aterotrombóticos.^{122,123}

Actividad reducida de la piruvato cinasa M2

La isoforma menos activa de la enzima glucolítica, la piruvato cinasa M2 (PKM2), solo es activa como homotetrámero. Su actividad puede inhibirse aún más por las tirosina cinasas, la acetilación, la O-GlycNAc-ilación¹²⁴ y la oxidación del residuo de cisteína 358.¹²⁵ Aunque la PKM2 se expresa en células normales diferenciadas y no proliferantes, el aumento de la expresión de esta isoforma menos activa en la mayoría de los tumores ha centrado la atención en el potencial de la PKM2 para desviar los intermediarios glucolíticos hacia vías biosintéticas en las células tumorales. Independientemente de su actividad enzimática, la PKM2 también regula la glucólisis aeróbica actuando como una proteína cinasa de especificidad dual, aumentando la transcripción de sí misma, del transportador de glucosa GLUT1 y de la lactato deshidrogenasa A (LDLA).¹²⁶⁻¹²⁸ En los riñones *post mortem* de personas con DM1 durante más de 50 años, un análisis proteómico imparcial identificó la expresión de la PKM2 glomerular como un determinante crítico de la susceptibilidad o la resistencia a la nefropatía diabética (fig. 37.12).¹²⁹ Personas sin nefropatía o con nefropatía leve mostraron un aumento significativo de la citocromo C oxidasa II codificada mitocondrial, una subunidad del complejo IV de la cadena de transporte de electrones mitocondriales, las dos enzimas desintoxicantes metilgloxalasa glicoxalasa 1 y AKR1B1 (aldocetorreductasa miembro 1B de la familia 1), y las proteínas antioxidantes superóxido dismutasa 1 (SOD1) y tioredoxina. Curiosamente, las concentraciones de proteína PKM2 en el grupo susceptible a la nefropatía eran idénticas a las encontradas en no diabéticos, mientras que las concentraciones de proteína del grupo protegido eran 40 veces más altas que en los no diabéticos. La actividad enzimática de la PK en el grupo protegido no fue diferente de la actividad PK en los no diabéticos, mientras que la actividad PK en el grupo no protegido fue significativamente menor. La mediana de la concentración de PKM2 sulfenilada y oxidada fue cuatro veces mayor en el grupo no protegido, lo que concuerda con las diferencias relativas observadas en el nivel de la proteína PKM2 en relación con su actividad. Las concentraciones de proteína citocromo C oxidasa II mitocondrial en los glomérulos de los diabéticos protegidos también fueron casi 30 veces más altas que en las personas no protegidas y los controles no diabéticos, y las concentraciones de proteína de las enzimas degradadoras de metilgloxalasa glicoxalasa 1 y AKR1B1 fueron 10 veces más altas.

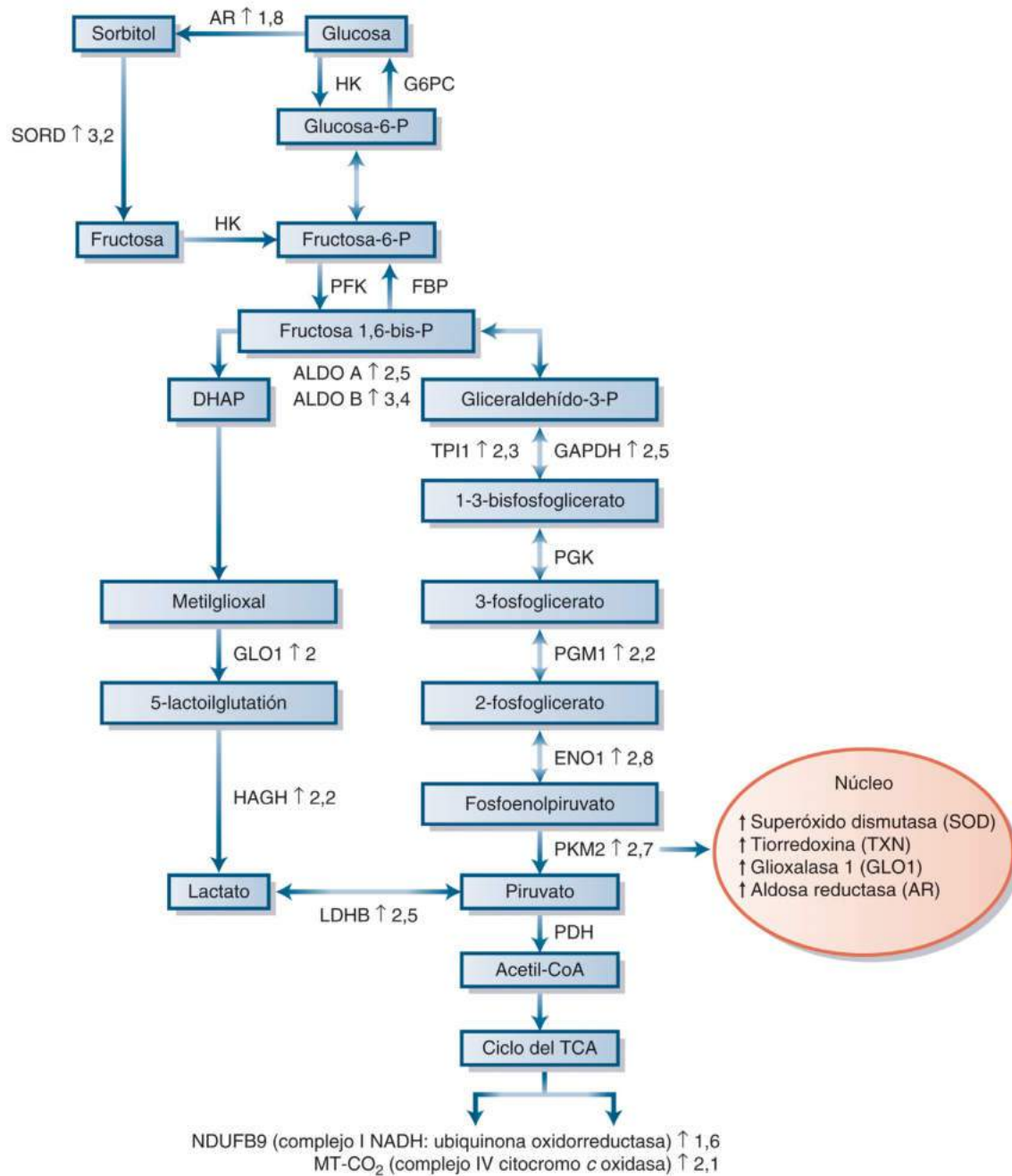
Diferentes mecanismos patógenos inducidos por la hiperglucemia reflejan un único proceso proximal: la sobreproducción mitocondrial de ROS

Un único proceso proximal inducido por la hiperglucemia (la sobreproducción mitocondrial de superóxido) activa todos los mecanismos patógenos descritos en los apartados anteriores.^{130,131} El aumento del transporte intracelular de glucosa y la oxidación conduce a la sobreproducción mitocondrial de superóxido.^{43,131} Esto puede, a su vez, activar

otras vías de producción de superóxido que amplifican el efecto perjudicial original de la hiperglucemia. Entre los ejemplos de mecanismos de amplificación figuran el aumento de la fisión mitocondrial mediada por la proteína cinasa 1 asociada a *rho* (ROCK1)^{132,133} y el desacoplamiento mediado por las ROS de dímeros de eNOS a monómeros de eNOS productores de superóxido en las células endoteliales.¹³⁴ Aunque se ha formulado la hipótesis de que la NADPH oxidasa 4 (Nox4) es una fuente directa de aumento de ROS en el riñón diabético,^{135,136} parece actuar indirectamente al aumentar la producción de ROS mitocondrial. La Nox4 es constitutivamente activa y se asocia a las mitocondrias, inhibiendo la biogénica y la función mitocondriales.¹³⁷ La disminución resultante de la respiración máxima supone que se ha producido un daño oxidativo en las enzimas del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA), la cadena de transporte de electrones (ETC) o los lípidos de la membrana mitocondrial interna.^{138,139} La genosupresión de Nox4 aumenta de manera drástica la biogénica mitocondrial y la capacidad respiratoria máxima, lo que impediría el aumento de la producción de ROS mitocondrial impulsado por el sustrato.¹³⁷ Las ROS mitocondriales causan la activación de otras isoformas de NOX.¹⁴⁰

El papel iniciador de las ROS mitocondriales se sospecha por la observación de que las células que carecen de la función de la cadena de transporte de electrones mitocondriales (células ρ^0)⁴³ no logran aumentar la producción de ROS en respuesta a la glucosa alta.

Dugan et al.¹⁴¹ han sugerido que la nefropatía diabética está causada por la reducción de la producción de ROS mitocondrial, y no de su aumento, basándose en la observación de que la actividad de la AMPK está disminuida en el riñón diabético. Las concentraciones de proteínas del regulador maestro de la biogénica y la función mitocondriales, PGC1 α , y la densidad mitocondrial también se redujeron. Estos autores propusieron un modelo en el que estas observaciones reflejan un ciclo de alimentación iniciado y mantenido por la disminución de las ROS mitocondriales. Sin embargo, en las células endoteliales humanas, el silenciamiento de la AMPK causa un aumento de las ROS, no una disminución.¹⁴² Un modelo alternativo de un ciclo de alimentación que involucra la disminución de la actividad de la AMPK y la disminución de la biogénica mitocondrial causada por el aumento de las ROS mitocondriales es compatible con estas y otras observaciones. En este modelo, el aumento del superóxido mitocondrial causa la liberación de Fe⁺⁺ de las proteínas que contienen la agrupación de ferritina y sulfuro de hierro. La interacción de este hierro libre liberado en el núcleo con el peróxido de hidrógeno mitocondrial derivado del superóxido forma radicales hidroxilo, la única especie de ROS capaz de romper los enlaces de las macromoléculas (fig. 37.13).¹⁴³ Esto da lugar a roturas de doble cadena de ADN mediadas por las ROS en el núcleo. Las roturas de doble cadena del ADN activan los mecanismos de reparación del ADN, incluida la enzima poli-ADP-ribosa polimerasa 1 (PARP1). La activación de la PARP1 inhibe la enzima glucolítica clave gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) por poli-ADP-ribosilación y agota el NAD⁺ intracelular, degradándolo para sintetizar ADP-ribosa. La inhibición de la actividad GAPDH provoca la acumulación proximal de los primeros intermediarios glucolíticos, que se desvían hacia vías de señalización patógenas.⁴³ La desviación de la glucosa aumenta el flujo de la vía del poliol, mientras que la desviación de la fructosa-6-fosfato aumenta la actividad de la vía de la hexosamina. El desvío de gliceraldehído-3-fosfato a α -glicerol-fosfato activa la PKC, y la actividad reducida del GAPDH desvía los fosfatos triosa acumulados hacia la formación de metilgloxal. El metilgloxal aumenta la expresión del receptor de los productos finales de la glucación avanzada (RAGE) y su ligando activador S100A8/9. Las ROS inducidas por hiperglucemia reducen el contenido intracelular de NAD⁺ en un 50%.¹⁴⁴ La reducción del contenido de NAD⁺ inhibe la actividad de la proteína desacetilasa dependiente de NAD⁺ sirtuina 1 (SIRT1), que normalmente desacetila y activa tanto el regulador maestro de la biogénica mitocondrial, PGC1 α , como la cinasa hepática B1 (LKB1), la cinasa que activa la AMPK. Así, la disminución de la actividad SIRT1 disminuiría la actividad de la LKB1, el PGC1 α y la AMPK, según lo observado por Nishikawa et al.,

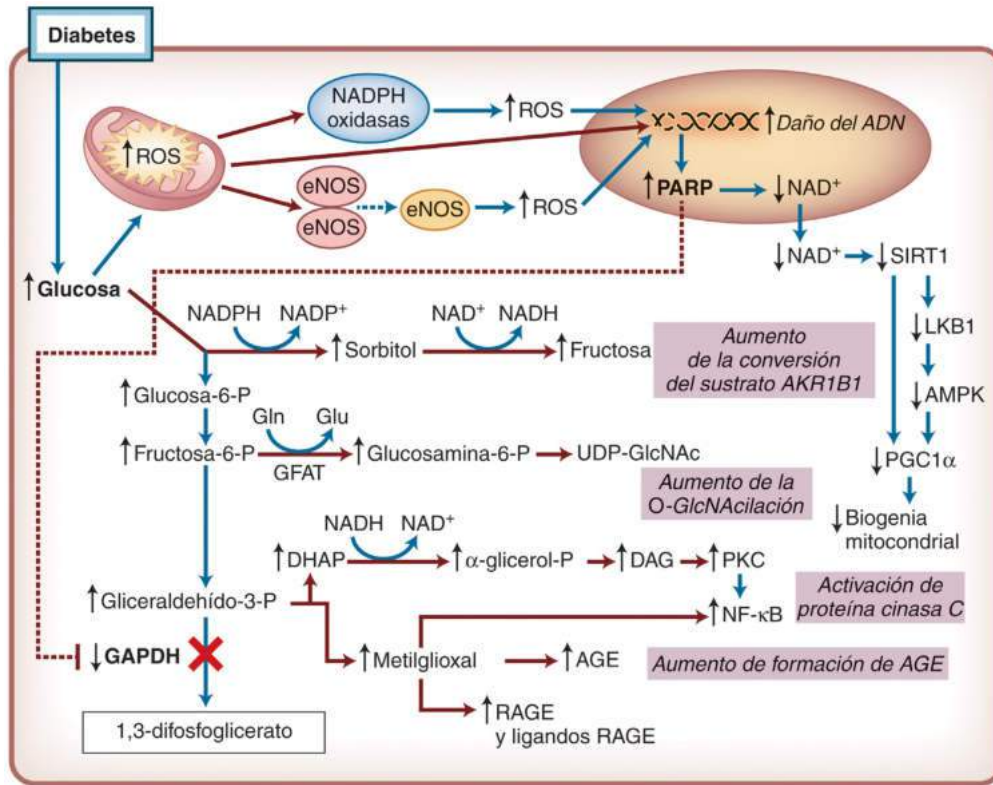


• **Figura 37.12** Esquema que ilustra las alteraciones significativas del metabolismo de la glucosa y las proteínas de la vía de la glucólisis de personas con DM1 durante 50 años o más, protegidos frente a no protegidos frente a la nefropatía diabética. *aldo A/B*, aldolasa A y B; *AR*, aldosa reductasa; *DAG*, diglicérido; *DHAP*, fosfato de dihidroxiacetona; *ENO1*, enolasa 1; *FBP*, fructosa-1,6-difosfatasa; *G6PC*, glucosa-6-fosfatasa, subunidad catalítica; *GAPDH*, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa; *GLO1*, glioxalasa 1; *GPI*, isomerasa de fosfato de glucosa; *HAGH*, hidroxilglutión hidrolasa; *HK*, hexocinasa; *LDHB*, lactato deshidrogenasa; *PDH*, piruvato deshidrogenasa; *PFK*, fosfofructocinasa; *PGK*, fosfoglicerato cinasa; *PGM1*, fosfoglucomutasa 1; *PHGDH*, 3-fosfoglicerato deshidrogenasa; *PKM*, isoenzima de piruvato cinasa tipo M2; *SORD*, sorbitol deshidrogenasa; *TPI1*, triosa fosfato isomerasa 1. (Modificado de Qi W, Keenan HA, Li Q, et al. Pyruvate kinase M2 activation may protect against the progression of diabetic glomerular pathology and mitochondrial dysfunction. *Nat Med*. 2017;23:753–765.)

pero causando un aumento, no una disminución, de la producción de ROS mitocondriales.¹⁴⁵

La SIRT1 también desacetila y, por lo tanto, inactiva la subunidad p65 del NF-κB, y desvía a los macrófagos a su polaridad reparadora.¹⁴⁶ De acuerdo con este modelo, los ratones diabéticos *db/db* con supresión condicional de SIRT1 en los podocitos desarrollaron más proteinuria

y una lesión renal mayor en comparación con los ratones control *db/db*,¹⁴⁷ y los ratones diabéticos con genosupresión de PGC1α desarrollaron una neuropatía más grave, con degeneración mitocondrial y aumento de la modificación oxidativa de las proteínas intracelulares.¹⁴⁸ Recientemente, estudios *in vivo* en tiempo real utilizando un biosensor redox basado en la GFP localizada en la matriz mitocondrial de ratones



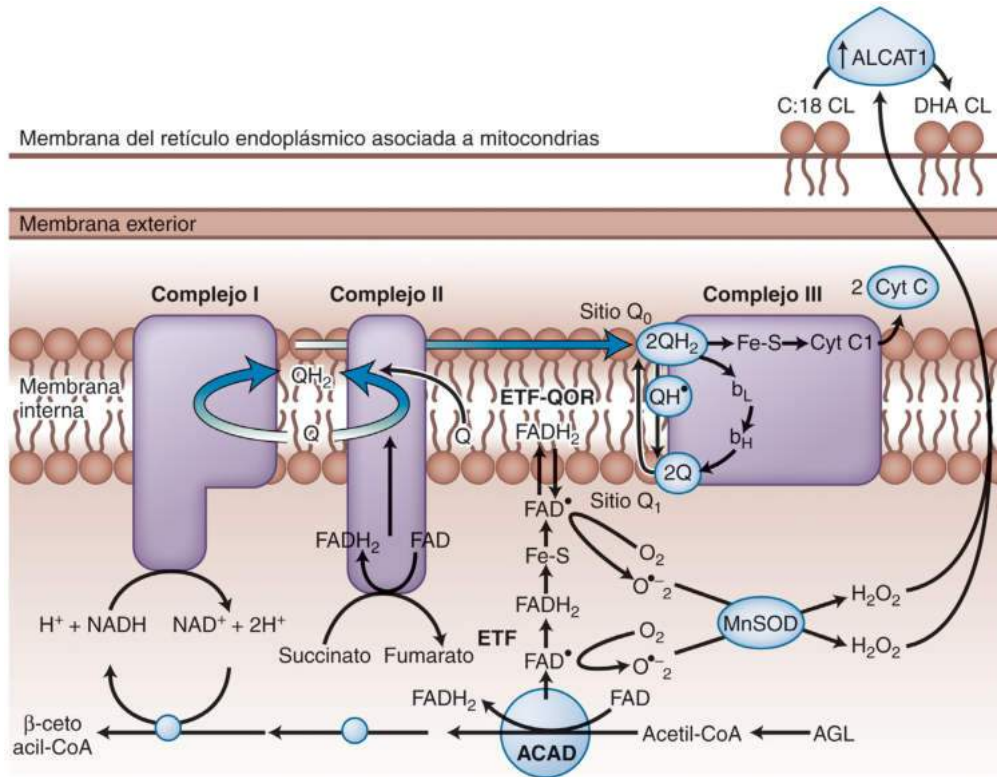
• **Figura 37.13** Cuatro mecanismos patógenos inducidos por la hiperglucemia se activan por la sobreproducción de especies reactivas del oxígeno (ROS). El aumento del flujo de glucosa intracelular causa la sobreproducción mitocondrial de ROS, que puede amplificarse aún más mediante la activación de las oxidasas NADPH y el desacoplamiento de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS). Las especies estables de ROS (peróxido de hidrógeno, H_2O_2) se difunden en el núcleo, donde causan daños en el ADN, lo que activa la polimerasa poli(ADP ribosa) (PARP). La poli-AD-P ribosilación de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) por la PARP reduce la actividad de la GAPDH, causando una acumulación ascendente de los primeros intermediarios glucolíticos, que se desvían hacia cuatro vías de señalización patógena. La actividad PARP agota el NAD^+ intracelular, degradándolo para sintetizar ADP ribosa. Esto reduce la actividad de la desacetilasa dependiente de NAD^+ sirtuina 1 (SIRT1), que reduce la actividad de la cinasa hepática B1 (LKB1), la enzima que activa la proteína cinasa activada por el AMP (AMPK), que activa el receptor γ coactivador activado por el proliferador del peroxisoma 1α (PGC1 α) mediante fosforilación, y del propio PGC1 α (que requiere desacetilación para su activación). Esto da lugar a la disminución de la biogénesis mitocondrial. AGE, productos finales de la glucación avanzada; AKR1B1, aldosa reductasa; DAG, diacilglicerol; DHAP, fosfato de dihidroxiacetona; eNOS, sintasa de óxido nítrico endotelial; GAPDH, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa; GFAT, glutamina fructosa-6-fosfato amidotransferasa; Gln, glucosamina; Glu, glucosa; NAD, dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADPH, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina; NF- κ B, factor nuclear- κ B; PKC, proteína cinasa C; RAGE, receptor para AGE; UDP-GlcNAc, difosfato de uridina *N*-acetilglucosamina. (Modificado de Shah M, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res.* 2016;118:1808–1829.)

db/db confirmaron el aumento de la producción de ROS mitocondriales en la nefropatía diabética.¹⁴⁹

En conjunto, estas desviaciones y activaciones de vías conducen a la disfunción celular, inflamación, apoptosis y fibrosis de las células expuestas a una glucosa intracelular alta. La importancia central de las ROS para iniciar cada uno de esos procesos queda ilustrada por el hecho de que cada uno de ellos puede prevenirse cuando la generación de ROS mediada por la hiperglucemia se ve reducida por la expresión transgénica de las enzimas superóxido dismutasa o catalasa.

La formación intracelular de ROS también regula el ARNm y la proteína hidrolasa epóxido soluble en las células endoteliales de los ratones.¹⁵⁰ Los genes mitocondriales esenciales se regulan negativamente en los glomérulos de la cepa de ratón susceptible a la nefropatía diabética DBA/2J, pero no en la cepa resistente a la nefropatía diabética C57BL/6J. Los ratones diabéticos susceptibles a la nefropatía DBA/2J presentaban un aumento de las concentraciones de tejido y de la excreción urinaria de 8-oxo-desoxiguanosina, un producto mayor de la oxidación del ADN. En seres humanos con nefropatía diabética,

las biopsias mostraron un aumento en el daño del ADN mitocondrial de la 8-oxo-desoxiguanosina urinaria.¹⁵¹ La genosupresión específica del podocito glomerular de PKM2 en ratones diabéticos susceptibles a la nefropatía tuvo una expresión reducida de PGC1 α , reducción de la masa mitocondrial, aumento de la fisión mitocondrial y aumento de ROS. El aumento de ROS causó la rotura de la cadena de ADN, el aumento de la activación de PKC δ y el aumento de las concentraciones de metilgloxal. No se informó de actividades PARP y GAPDH. Estos cambios se asociaron a la aceleración de la apoptosis de podocitos y a patología glomerular. El análisis de la respiración celular mediante los analizadores de flujo extracelular (XF) Seahorse demostró que la glucosa elevada disminuía la respiración máxima mitocondrial aproximadamente en un 36%, indicando que se había producido un daño oxidativo en las enzimas del ciclo del ácido tricarboxílico, la cadena de transporte de electrones o los lípidos de la membrana mitocondrial interna.^{138,139} En los podocitos cultivados y en los ratones diabéticos, la activación de PKM2 con un activador de pequeño peso molecular aumentó la biogénesis mitocondrial, normalizó la respiración mitocondrial máxima,



• **Figura 37.14** Aumento de la oxidación de los ácidos grasos, formación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y remodelación de la cardiolipina (CL). El aumento de la β oxidación de los ácidos grasos libres (AGL) inducida por la resistencia a la insulina causa una mayor producción de H_2O_2 que el aumento de la oxidación de la glucosa debido al aumento de la fuga de electrones del complejo de la flavoproteína de transferencia de electrones (ETF). Estos ROS activan la transcripción de la acil-CoA: lisocardiolipina aciltransferasa 1 (ALCAT1). La ALCAT1, ubicada en la membrana asociada a la mitocondria del retículo endoplásmico, causa una remodelación patológica de la tetra 18:2-cardiolipina a cardiolipina con cadenas laterales de ácidos grasos altamente insaturados y deficiencia de cardiolipina debido al daño oxidativo. Esto reduce el flujo de electrones ETC (cadena de transporte de electrones) y la síntesis de ATP, y aumenta aún más las ROS. ACAD, acil-CoA deshidrogenasa. (Reproducido a partir de Shah M, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res*. 2016;118:1808–1829.)

impidió que se elevaran las ROS inducidas por la glucosa y restauró las concentraciones de PKC δ y de metilgloxal a concentraciones bajas de glucosa. Estos efectos son compatibles con el aumento de la desviación de la glucosa a lactato, reduciendo así el aumento no productivo del flujo a través de la cadena de transporte de electrones mitocondriales.

La resistencia a la insulina aumenta la oxidación de los ácidos grasos, causando una sobreproducción mitocondrial de ROS

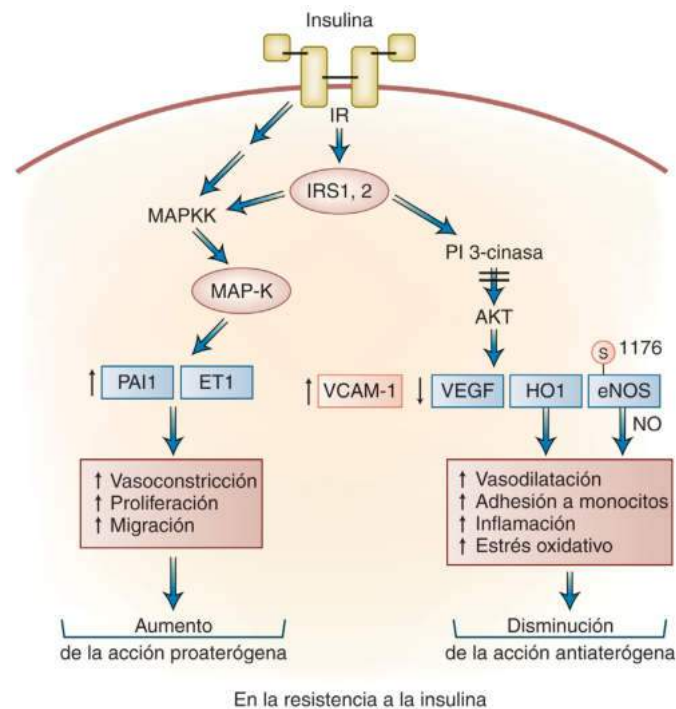
La resistencia a la insulina se produce en la mayoría de los pacientes con DM2. Para aislar los efectos de la resistencia a la insulina de los de la hiperglucemia y la diabetes, se evaluó la resistencia a la insulina en personas sin diabetes o con una tolerancia a la glucosa reducida. Los que se encontraban en el quintil más alto de resistencia a la insulina tenían un riesgo de enfermedades cardiovasculares 2,5 veces mayor que los que se encontraban en el quintil más bajo, tras la corrección de 11 factores de riesgo cardiovascular conocidos, entre ellos las LDL, los triglicéridos, la presión sistólica y el tabaquismo.¹⁷ Según esta observación, la resistencia a la insulina en sí misma es una causa importante de enfermedad cardiovascular en la DM2. La resistencia a la insulina de los adipocitos aumenta la lipólisis y los ácidos grasos libres (AGL) circulantes. La hidrólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos por las lipoproteína lipasas de la superficie celular inunda las arterias coronarias, el corazón y

el hígado con ácidos grasos derivados de los triglicéridos. En el hígado, esto impulsa la síntesis y la secreción de lipoproteínas hepáticas y suprime la producción de glucosa hepática.^{152–154} Los pacientes con DM1 también son resistentes a la insulina, con sensibilidad a la insulina reducida en un 50%. Los pacientes con DM1 tienen una resistencia significativa a la insulina en el tejido adiposo, así como en el hígado y el músculo esquelético.^{155,156} En los pacientes con DM1, la resistencia a la insulina predice el grado de calcificación de las arterias coronarias y probablemente contribuye a aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares.¹⁵⁷ La función de la insulina en sí misma sigue siendo controvertida. En los ratones alimentados con una dieta rica en grasas, la reducción de la hiperinsulinemia inducida genéticamente disminuyó la inflamación del tejido adiposo y aumentó la respuesta a la insulina.¹⁵³

La resistencia a la insulina/hiperinsulinemia aumenta la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales en las células endoteliales arteriales, los macrófagos y los miocardiocitos, causando una producción excesiva de ROS. El principal sitio de fuga de electrones por el aumento de la oxidación de los ácidos grasos es la flavoproteína de transferencia de electrones, que recibe electrones del $FADH_2$ formados durante el primer paso de oxidación de la β -oxidación¹⁵⁸ (fig. 37.14). Estas ROS derivadas de la oxidación de ácidos grasos inducen la expresión del ARN no codificante *gadd7*, que amplifica el estrés oxidativo y su inducción de la respuesta de estrés del retículo endoplásmico en un bucle de alimentación.¹⁵⁹ En dos modelos de animales no diabéticos resistentes a la insulina, la inhibición de la liberación de AGL desde

los adipocitos o la oxidación de AGL en el endotelio arterial impidió el aumento de la producción de ROS y sus efectos perjudiciales.¹⁶⁰ En las células endoteliales arteriales humanas, este aumento de ROS inducido por los AGL activa las mismas vías dañinas que se observan con la glucosa alta. La sobreproducción de superóxido inducida por los AGL también inactiva dos importantes enzimas antiaterogénicas: la prostaciclina sintasa y la eNOS.¹⁶⁰

Los estudios *in vitro* sugieren que la insulina tiene efectos tanto antiaterogénicos como proaterogénicos a nivel de la pared del vaso (fig. 37.15).¹⁶¹ Uno de los principales efectos antiaterogénicos es la estimulación de la producción de NO endotelial. El NO liberado de las células endoteliales es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y de la adhesión a la pared vascular. El NO endotelial también controla la expresión génica involucrada en la aterosclerosis. Disminuye la expresión de la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP1) y de las moléculas de adhesión superficial, como CD11/CD18, la P-selectina, la molécula 1 de adhesión de células vasculares (VCAM1) y la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM1). El NO de la célula



• **Figura 37.15** Resistencia selectiva a la insulina en las células vasculares. La resistencia selectiva a la insulina en las células vasculares se produce cuando la angiotensina II, los ácidos grasos libres (AGL) y los niveles de glucosa elevados, y las citocinas proinflamatorias inducidas por la diabetes y la resistencia a la insulina inhiben solo la vía IRS/PI3K/Akt. Por el contrario, la estimulación de la insulina de la vía SOS/Grb2/MAPK no se ve afectada o incluso aumenta. La pérdida selectiva de la acción de la insulina a través de la vía IRS/PI3K/Akt provoca la reducción de la acción antiaterosclerótica de la insulina y contribuye a la aceleración de la aterosclerosis y otras patologías cardiovasculares en la diabetes. *AKT*, proteína cinasa B; *CMLV*, célula muscular lisa vascular; *eNOS*, sintasa del óxido nítrico endotelial; *ET1*, endotelina 1; *HO1*, hemo oxigenasa 1; *ICAM*, molécula de adhesión intracelular; *IR*, receptor de insulina; *IRS1,2*, sustrato del receptor de insulina 1,2; *MAPK*, proteína cinasa activada por mitógenos; *MAPKK*, cinasa MAPK; *NO*, óxido nítrico; *PAI*, inhibidor del activador del plasminógeno; *PI*, fosfatidilinositol; *TNF*, factor de necrosis tumoral; *VCAM1*, molécula de adhesión celular vascular 1; *VEGF*, factor de crecimiento endotelial vascular. (Datos tomados de King G, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25:255–270; King GL, Park K, Li Q. Selective insulin resistance and the development of cardiovascular diseases in diabetes: the 2015 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes*. 2016;65:1462–1471.)

endotelial también reduce la permeabilidad vascular y disminuye la tasa de oxidación de LDL a su forma más proaterogénica. Finalmente, el NO de las células endoteliales inhibe la proliferación de las células del músculo liso vascular (CMLV).¹⁶² Sin embargo, en la resistencia a la insulina, la sobreproducción de ROS provoca la oxidación de la tetrahidropterina (BH_4), el cofactor esencial de la sintasa de óxido nítrico endotelial. La disminución de la BH_4 desacoplará la reducción de oxígeno procedente de la síntesis de NO, convirtiendo así a la eNOS en una enzima productora de superóxido.¹⁶³ Aunque este importante efecto antiaterogénico de la insulina está bloqueado por las ROS inducidas por la resistencia a la insulina, dos importantes efectos proaterogénicos de la insulina no lo están. La insulina potencia la proliferación de CMLV inducida por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y estimula la producción endotelial y de CMLV del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI1), inhibidor de la trombólisis.^{164–166}

Los macrófagos son un participante central en la aterosclerosis. Mientras que la mayoría de las lesiones ateroscleróticas son estables, la resistencia a la insulina aumenta las ROS de los macrófagos, que impulsan la inflamación crónica y aceleran su progresión a placas inestables propensas a la rotura. Estas placas tienen un mayor infiltrado inflamatorio, un núcleo necrótico protrombótico más grande y una mayor producción de metaloproteinasas de matriz que debilitan la tapa fibrosa. La resistencia a la insulina de los macrófagos induce la producción de ROS mitocondrial activando la rama CHOP de la respuesta proteínica desplegada por el estrés (UPR).^{167,168} La necrosis de la placa está causada por una combinación de aumento de la apoptosis de los macrófagos y disminución de la eliminación fagocítica de los macrófagos apoptóticos por un proceso llamado *eferocitosis*, que da lugar a la necrosis post-apoptótica de las células apoptóticas y la inflamación. Ambos procesos son promovidos por la resistencia a la insulina de los macrófagos.¹⁶⁹ Las células apoptóticas pueden expresar inapropiadamente la señal de superficie celular CD47 «don't eat me», inducible por las ROS-TNF- α -NF- κ B,¹⁷⁰ y los receptores de eferocitos en fagocitos como la tirosina cinasa MER (MerTK) pueden ser escindidos e inactivados por la proteasa mitocondrial ADAM17 activada por las ROS (una desintegrina y metaloproteína).¹⁷¹ Los anticuerpos bloqueantes de CD47 previenen la progresión de las lesiones establecidas, protegen contra la rotura de la placa e inducen la regresión del núcleo necrótico en varios modelos de ratones.^{123,170,172,173}

La oxidación de los ácidos grasos parece ser la fuente de la producción de ROS mitocondrial en los macrófagos, directa o indirectamente a través de la alteración de la composición de los ácidos grasos de la cardiolipina mitocondrial.^{174,175} Cuando se oxidan los ácidos grasos en lugar de la glucosa, la proporción de NADH a $FADH_2$ cambia de 5:1 a 2:1. Esto causa la sobre-reducción del conjunto de la coenzima Q (CoQ) de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, y aumenta el transporte inverso de electrones (RET) y la producción de ROS por el complejo I. Las ROS del complejo I de la cadena de transporte de electrones mitocondrial causan un alto porcentaje de sobre-oxidación irreversible de los tioles cisteína.^{41,42} El transporte inverso de electrones al complejo I, impulsado por el aumento de la oxidación del complejo II del succinato intermedio del ciclo del TCA, impulsa la polarización de los macrófagos a un fenotipo proinflamatorio.¹⁷⁶

En el corazón del diabético, el aumento de la producción de ROS en el miocardio se produce tempranamente, antes de que sea evidente la acumulación de triglicéridos y la subsiguiente síntesis de ceramidas C16:0.^{177,178} Esto probablemente refleja el aumento de la oxidación de los ácidos grasos y el daño oxidativo resultante de la cardiolipina mitocondrial,¹⁷⁹ el fosfolípido específico de las membranas mitocondriales. La cardiolipina es importante para un flujo de electrones eficiente, la síntesis de ATP y la reducción de la formación de ROS. Además, la cardiolipina está involucrada en la apoptosis mediada por las mitocondrias y tiene un papel crítico en la regulación de la fisión y la fusión mitocondrial.^{180–182} En el corazón no diabético, la principal especie de cardiolipina contiene cuatro ácidos linoleicos (tetra 18:2 cardiolipina). Esta composición acilo única no se deriva de la síntesis

de novo de la cardioplipina, sino de un proceso de remodelación en el que intervienen las fosfolipasas y las aciltransferasas-transacilasas. En el miocardio diabético de los modelos murinos con resistencia a la insulina (*ob/ob*, *db/db* y dieta rica en grasas) y en los modelos de diabetes de tipo 1 grave con deficiencia de insulina, se reduce drásticamente el contenido de acilo graso de la cardioplipina 18:2 más saturada, mientras que aumenta sustancialmente el contenido de la cardioplipina de acilo graso de cadena más larga, más insaturado, como el 20:4.¹⁸³ Debido a este aumento de las cadenas laterales altamente insaturadas, la cardioplipina del corazón diabético es más vulnerable al daño oxidativo. La sobreexpresión cardíaca de la cardioplipina sintasa aumenta la tetra 18:2 cardioplipina en ratones diabéticos y previene los cambios inducidos por la diabetes en la remodelación del lípido cardioplipina. La deficiencia de cardioplipina y la profunda remodelación causada por la diabetes y la resistencia a la insulina se deben a la transcripción inducida por ROS de la acil-CoA:lisocardioplipina aciltransferasa 1 (*ALCAT1*) (v. fig. 37.14). La *ALCAT1* cataliza la transferencia de linoleoil-CoA a la monolisocardioplipina o a la dilisocardioplipina. La sobreexpresión de *ALCAT1* causó una deficiencia de cardioplipina y cambios en la composición de los ácidos grasos similares a los de la diabetes y la obesidad, con una mayor producción de ROS, mientras que la deficiencia de *ALCAT1* aumentó las concentraciones de tetra 18:2 cardioplipina en el corazón de ratones y redujo la producción de ROS.¹⁸⁴

Las altas concentraciones de ROS son también un activador proximal importante de la familia de factores de transcripción FOXO. El aumento de ROS estimula la translocación de FOXO desde el citosol hacia el núcleo al aumentar la GlcNAcilación de FOXO, la señalización de la cinasa Jun N-terminal y la activación de la CaMKII.^{185,186} La oxidación de la cisteína también aumenta la producción transcripcional de FOXO. Las proteínas FOXO se activaron de forma persistente en el corazón de los ratones diabéticos y de los ratones con resistencia a la insulina inducida por una dieta rica en grasas.¹⁸⁷ Esta activación persistente se asoció a la regulación a la baja del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1), la reducción de la actividad del IRS1 y de su objetivo posterior Akt, y el desarrollo de la miocardiopatía. En los ratones de combate con FOXO1 específico para miocardiocitos, alimentados con una dieta rica en grasas, no se produjo ni resistencia a la insulina ni miocardiopatía.

La diabetes reduce la actividad del factor 2 relacionado con el eritrocito nuclear, el regulador maestro de la expresión genética antioxidante

El número de enzimas reguladoras de ROS reconocidas ha aumentado considerablemente en los últimos 15 años.⁴⁰ Entre los ejemplos figuran las superóxido dismutasas, las catalasas, las glutatión peroxidasas, la glutatión reductasa, las tioredoxinas, las tioredoxinas reductasas, las metionina sulfóxido reductasas y las peroxiredoxinas. La actividad de estas enzimas está determinada, en gran medida, por los cambios inducidos por las ROS en su transcripción. El aumento de la transcripción de muchas de estas enzimas antioxidantes está mediado por el factor 2 relacionado con el factor transcripción nuclear eritroide (Nrf2), un miembro de la subfamilia *cap 'n' collar* de factores de transcripción de la región básica de cremallera de leucina.¹⁸⁸ Al regular las concentraciones de oxidantes y la señalización de oxidantes, Nrf2 participa en el control de la respuesta de la proteína desplegada, la apoptosis, la biogénesis mitocondrial y la regulación de las células madre. Nrf2 también aumenta la transcripción de GLO1, la enzima limitadora de la tasa del sistema de la glioxalasa, que impide la modificación postranslacional de las proteínas e histonas por el metilglioxal, el principal precursor de AGE.^{189,190} También aumenta la transcripción de la enzima que controla la cinética en la parte no oxidativa de la vía de las pentosas fosfato, la transcetolasa. La activación de la transcetolasa inhibe tres de las principales vías impulsoras de la hiperglucemia implicadas en la patología del daño vascular diabético (la vía del diacilglicerol-PKC, la

vía de formación de AGE del metilglioxal y la vía de la hexosamina) e inhibe la activación del NF- κ B inducida por la hiperglucemia.⁵⁸ En los estudios preclínicos en los que se utilizaron activadores de Nrf2 o ratones diabéticos con deficiencia de Nrf2, se estableció que Nrf2 es un modulador endógeno crucial de las ROS y protege de la nefropatía diabética experimental.¹⁹¹⁻¹⁹³ En los riñones de los ratones *db/db*, el tratamiento con la tetraciclina minociclina aumentó las concentraciones de proteína Nrf2, redujo los marcadores de estrés oxidativo glomerular y mejoró la nefropatía diabética.¹⁹⁴

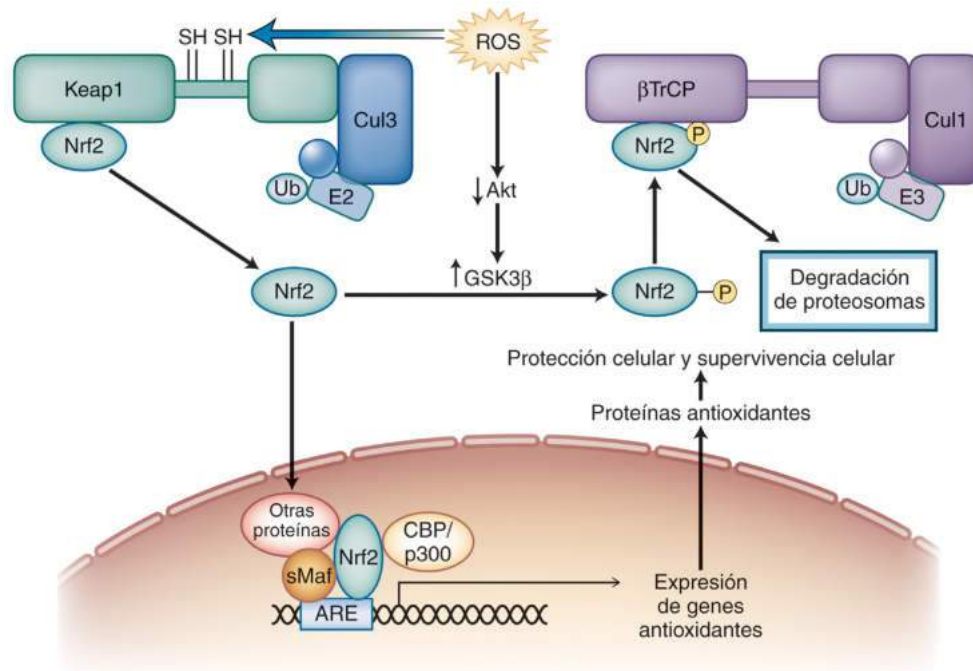
Nrf2 se expresa constitucionalmente, y sus concentraciones intranucleares se controlan después de la traducción. En ausencia de inductores, Nrf2 se asocia a la proteína derivada de la célula eritroide tipo Kelch sensible al redox con la proteína 1 asociada a la homología *cap 'n' collar* (Keap1), donde es rápidamente poliubiquitinada por las proteínas culin-3-ubiquitina ligasa RING E2 asociadas a Keap1 y degradada por los proteosomas. La proteína Nrf2 unida a Keap1 se libera por la oxidación por ROS de los tioles cisteína críticos de Keap1 o por la reacción de estos tioles con electrófilos generados por ROS como el metilglioxal derivado de la glucólisis y el 4-hidroxi-nonenal derivado de la peroxidación de ácidos grasos insaturados. La fosforilación de Nrf2 por las proteínas cinasas, como la caseína cinasa 2 (CK2), ayuda a dirigir Nrf2 al núcleo. Después de formar heterodímeros con proteínas Maf pequeñas, Nrf2 se une al elemento de respuesta antioxidante (ARE) para inducir la transcripción de sus genes diana. La exportación de Nrf2 desde el núcleo está controlada por la fosforilación. Miembros de la familia Src, como Fyn, fosforilan Nrf2 en Tyr568, causando la exportación desde el núcleo y la degradación.¹⁹⁵ La reducción de la proteína Nrf2 en el compartimento citosólico está mediada por la proteína que contiene repeticiones de transducina β , un adaptador de sustrato para la proteína 1-Cul1-F-box E3 ubiquitina ligasa asociada a la cinasa de la fase S, que dirige Nrf2 GSK3 β -fosforilada al proteosoma¹⁹⁶ (fig. 37.16).

La modificación de los tioles críticos cisteína Keap1 por el sulforafano, un isotiocianato de la dieta que se encuentra en los vegetales crucíferos, también libera Nrf2.¹⁹⁹ En las células endoteliales, el sulforafano impidió la activación inducida por la hiperglucemia de las vías de la hexosamina y la PKC, e impidió que aumentara la acumulación y la excreción celulares del principal precursor de AGE metilglioxal.¹⁹⁷ En la aorta de los ratones diabéticos, el tratamiento con sulforafano restableció los niveles de Nrf2 y de la expresión de genes antioxidantes dependientes de Nrf2, previniendo el aumento del grosor de las paredes, la fibrosis, la inflamación (factor de necrosis tumoral α [TNF- α] y expresión de la molécula de adhesión celular vascular-1), la apoptosis y el aumento de la proliferación celular inducidos por la diabetes.¹⁹⁸ La miocardiopatía diabética también se evitó en modelos de ratones mediante el tratamiento con sulforafano.¹⁹⁹ La actividad normalizada de Nrf2 también previno la inflamación cardíaca, la fibrosis, la acumulación de lípidos y el deterioro de la autofagia asociados a la diabetes.

En los corazones de los pacientes diabéticos, la proteína Nrf2 se reduce significativamente. En los ratones, la proteína Nrf2 cardíaca se redujo de manera similar después de 5 meses de diabetes mellitus.²⁰⁰ Se ha demostrado que la sobreproducción mitocondrial de ROS inducida por hiperglucemia aumenta la actividad de la glucógeno sintasa cinasa 3 β (GSK3 β) al inhibir la fosforilación dependiente de Akt1 de GSK3 β en la serina 9.¹⁴³ La GSK3 β activada se dirige a los objetivos citoplásmicos Nrf2 para una mayor degradación proteosómica mediada por la proteína con repeticiones de transducina β E3 ubiquitina ligasa/proteína 1 asociada a la cinasa de fase S-Cul1-caja F.¹⁹⁶

La diabetes activa el inflammasoma 3 que contiene el dominio pirina de la familia NLR

La actividad desregulada del inflammasoma NLRP3 subyace en muchos estados inflamatorios crónicos. El inflammasoma NLRP3 está formado por la oligomerización del NLRP3 inactivo, asociado a la proteína similar a *speck* asociada a apoptosis (ASC) y la procaspasa 1. Este complejo, a su vez, cataliza la conversión de la procaspasa 1 en caspasa 1,

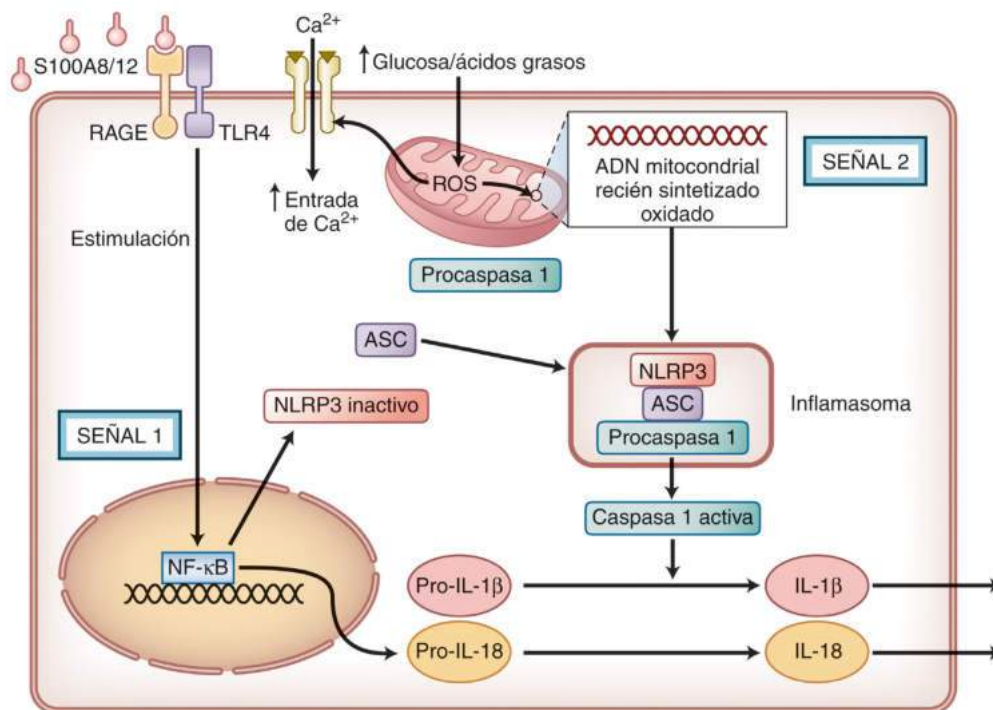


• **Figura 37.16** La diabetes mellitus reduce la proteína factor 2 relacionado con el eritroide nuclear (Nrf2) en el riñón y el corazón de los diabéticos. El Nrf2, el regulador maestro de la expresión de genes antioxidantes, se asocia a la proteína sensible al redox derivada de la célula eritroide tipo Kelch con la proteína 1 asociada a la homología *cap 'n' collar* (Keap1), donde es rápidamente poliubiquitinada por las proteínas de la culina 3 (Cul3) asociadas a la Keap1-RINGE2 ubiquitina ligasa y degradada por los proteasomas. La oxidación de las especies reactivas del oxígeno (ROS) de los tioles de cisteína críticos de la Keap1 causa la liberación del Nrf2 unido. La fosforilación de Nrf2 por las proteínas cinasas como la CK2 ayudan a dirigir el Nrf2 al núcleo. El Nrf2 forma heterodímeros con pequeñas proteínas Maf, que se unen al elemento de respuesta antioxidante (ARE) en sus promotores de genes objetivo. Después de la exportación de Nrf2 desde el núcleo, el Nrf2 citosólico es fosforilado por la GSK3β. Este Nrf2 fosforilado es reconocido por la proteína que contiene repetición de transductores β (βTrCP), un adaptador de sustrato para la ligasa ubiquitina E3 proteína 1-Cul1-F-box asociada a la cinasa de fase S, que se dirige al Nrf2 fosforilado por GSK3β al proteosoma. Akt, proteína cinasa B; CBP/p300, proteína de unión CREB y su homóloga p300; CK2, caseína cinasa II; E2, enzimas que conjugan la ubiquitina; GSK3β, glucógeno sintasa cinasa 3β; NRF2, factor nuclear (derivado del eritroide 2) similar al 2; sMaf, pequeñas proteínas de fibrosarcoma musculoponeurótico; Ub, ubiquitina. (Reproducido a partir de Shah M, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res*. 2016;118:1808–1829.)

lo que contribuye a la producción y secreción de los proinflamatorios maduros IL-1β e IL-18.²⁰¹ La activación requiere dos pasos. El primero, llamado *priming*, activa el factor de transcripción NF-κB, que promueve la transcripción de NLRP3, pro-IL-1β y pro-IL-18.²⁰² En células mononucleadas de pacientes diabéticos y en células endoteliales vasculares de ratas diabéticas, el NF-κB es crónicamente activo.²⁰³ Esto probablemente se debe a la señalización heterodímera de TLR4 o TLR4/RAGE estimulada por la unión de calgranulinas S100A8/9 inducidas por ROS. Una segunda señal activa el inflammasoma NLRP3 facilitando la oligomerización del NLRP3 inactivo, de la proteína similar a *speck* asociada a apoptosis y de la procaspasa 1. Aunque diversas señales moleculares pueden desencadenar este paso, en varios estudios se ha sugerido que todas ellas podrían actuar a través de una vía mitocondrial asociada a concentraciones altas de ROS mitocondriales. Se ha demostrado que el bloqueo de la generación de ROS por las mitocondrias suprime la activación del inflammasoma NLRP3, mientras que la inducción artificial de ROS mitocondriales induce espontáneamente la secreción de IL-1β mediada por NLRP3.^{204,205} Las ROS mitocondriales estimulan la entrada de calcio a través del canal TRPM2 (miembro 2 de la subfamilia M de canales catiónicos potenciales del receptor transitorio) y los macrófagos deficientes en TRPM2 han impedido drásticamente la activación del inflammasoma NLRP3 y la secreción de IL-1β.²⁰⁶ La síntesis y la oxidación del ADN

mitocondrial también impulsan este paso de activación. La señalización de TLR4 aumenta las concentraciones de la enzima CMP cinasa mitocondrial humana CMPK2, que aumenta el nucleótido trifosfato de citidina, causando la síntesis del ADN mitocondrial. Los fragmentos de ADN oxidados salen a continuación de las mitocondrias, se unen al inflammasoma NLRP3 y lo activan (fig. 37.17).

Se encontró una mayor expresión de los componentes Nlrp3 del inflammasoma NLRP3 y de la proteína similar a *speck* asociada a apoptosis en monocitos de pacientes nuevos con DM2 no tratados. Junto con el aumento de la expresión, hubo un aumento de la activación inflamatoria. De acuerdo con esto, los pacientes de DM2 que no habían recibido tratamientos tenían concentraciones séricas significativamente más altas de citocinas proinflamatorias IL-1β e IL-18 que las personas sanas.²⁰⁷ En los riñones de personas diabéticas y en modelos murinos tanto de DM2 como de DM1, se detectó la activación del inflammasoma en las células endoteliales glomerulares y en los podocitos.²⁰⁸ La deficiencia de Nlrp3 protegió a estos ratones de la nefropatía diabética experimental. El análisis de los datos de expresión génica en la base de datos Nephromine reveló una expresión glomerular persistentemente elevada de marcadores inflamatorios en pacientes con nefropatía diabética y en modelos murinos.²⁰⁹ La activación del inflammasoma NLRP3 también se produce en las células tubulointersticiales renales de los diabéticos. La fibrosis tubulointersticial es la vía



• **Figura 37.17** Familia de receptores similares a NOD, activación del inflammasoma con dominio de pirina 3 (NLRP3) en monocitos diabéticos, renales, arterias coronarias y corazón. La hiperglucemia y el aumento de los ácidos grasos inducen especies reactivas del oxígeno (ROS). Estos aumentan el receptor para la expresión de los productos finales de la glucación avanzada (RAGE), que se heterodimeriza con el receptor de peaje 4 (TLR4). Las señales de este complejo ponen en marcha la transcripción mediada por el factor nuclear κ B (NF- κ B) de NLRP3 inactivo, prointerleucina 1 β (pro-IL-1 β) y pro-IL-18. El aumento del Ca^{2+} intracelular o el ADN mitocondrial que acaba de ser oxidado desencadena la oligomerización del NLRP3 inactivo, asociado a la proteína similar a *speck* asociada a apoptosis (ASC), y la procaspasa 1. Este complejo inflamatorio activado cataliza la conversión de la procaspasa 1 en caspasa 1, y de pro-IL-1 β y pro-IL-18 en IL-1 β e IL-18. S100A8/12, ligando heterodímero de calgranulina A/B para RAGE. (Datos tomados de Shah M, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res*. 2016;118:1808–1829; Murphy MP. Newly made mitochondrial DNA drives inflammation. *Nature*. 2018;560:176–177.)

común final de la pérdida de la función renal en la nefropatía diabética y la transdiferenciación tubulointersticial a mesenquimatosa es una fuente de miofibroblastos fibróticos intersticiales renales. En la nefropatía diabética, el grado de fibrosis tubulointersticial es, probablemente, un factor predictivo más importante de la disminución de la FG que los cambios glomerulares.²¹⁰ Un mediador crítico de la fibrosis renal es la cinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis de cinasa sensible al redox activada por ROS (ASK1), que activa las vías de señalización distales p38 y JNK. En las biopsias renales de pacientes con nefropatía diabética, la activación de la ASK1 se asoció a los miofibroblastos, y en los ratones diabéticos *db/db* *eNOS*^{-/-}, la inhibición de la ASK1 detuvo el descenso progresivo de la FG, la glomerulosclerosis y la proteinuria.²¹¹

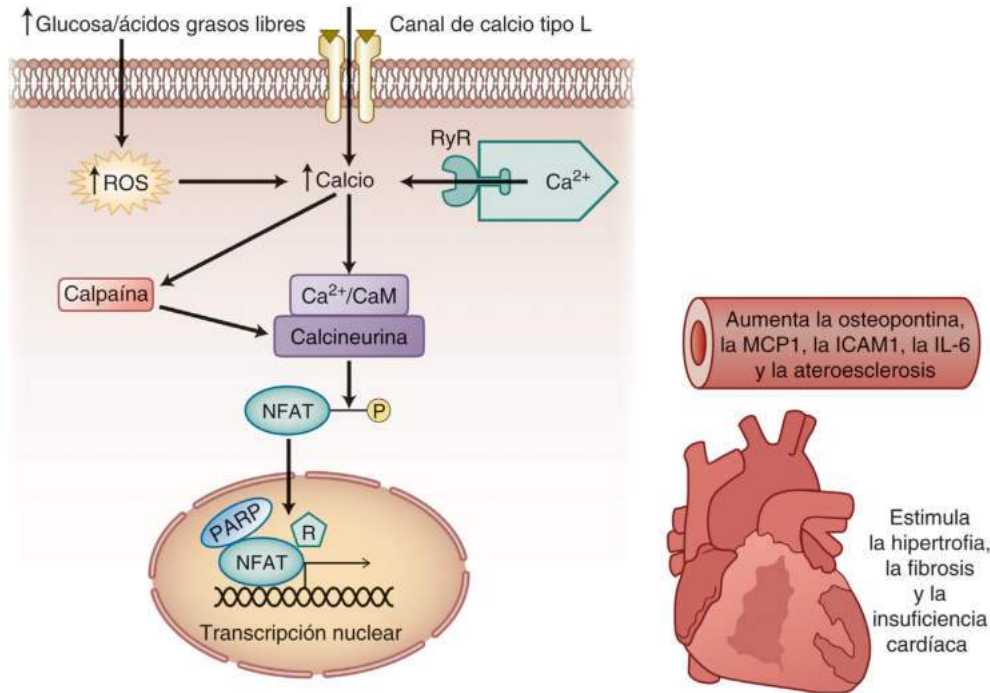
En un modelo de rata de DM2, la activación excesiva del NLRP3 se asoció a inflamación cardíaca, muerte celular, ultraestructura desorganizada y fibrosis. El silenciamiento del gen *NLRP3* mejoró la inflamación cardíaca, la apoptosis, la fibrosis y la disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo.²¹² En un modelo porcino de sobra conocido de aterosclerosis diabética, que desarrolla placas ateroscleróticas complejas parecidas a las de los seres humanos, el procesamiento de la división de los factores de transcripción de las proteínas de unión de elementos reguladores del esteroide (SREBP1 y SREBP2) y la expresión de sus genes diana, que aumentan la síntesis de ácidos grasos y la biosíntesis de colesterol, se incrementaron en las células endoteliales y en los macrófagos infiltrantes tanto de las estrías grasas como de las lesiones avanzadas con tapas fibrosas, núcleos necróticos y núcleos de colesterol. La actividad de SIRT1 y AMPK también se redujo.²¹³ El aumento de la SREBP1a en los macrófagos aumenta directamente la transcripción del NLRP3,²¹⁴

y, en la aterosclerosis diabética porcina, se encontró el aumento de NLRP3 tanto en los macrófagos de lesiones avanzadas como en las células endoteliales y las células del músculo liso. Los cambios encontrados en la aterosclerosis diabética porcina también estaban presentes en las muestras de aterosclerosis coronaria de pacientes diabéticos.

La diabetes activa el factor de transcripción NFAT

El factor de transcripción NFAT tiene un papel importante en el desarrollo de la retinopatía diabética, la nefropatía, la aterosclerosis y la miocardiopatía. En las células en reposo, las proteínas NFAT se fosforilan y se localizan en el citoplasma. En la diabetes, el calcio intracelular se incrementa por el aumento de ROS. El aumento del calcio intracelular activa entonces el NFATc1-c4 al aumentar la desfosforilación del NFAT por la serina dependiente de Ca^{2+} /calcineurina fosfatasa serina/treonina dependiente de calmodulina, lo que facilita la translocación del NFAT al núcleo. Una vez en el núcleo, el NFAT interactúa con los correguladores para lograr una óptima activación del NFAT.²¹⁵ En el núcleo, la ribosilación de ADP mediada por PARP1 actúa como un interruptor molecular para regular positivamente la transcripción del gen de la citocina dependiente de NFAT²¹⁶ (fig. 37.18). En la diabetes, la PARP1 nuclear se activa por la rotura de cadenas de ADN inducida por las ROS intracelulares (v. fig. 37.13).

En la retinopatía diabética, la estimulación de las citocinas proinflamatorias como el TNF- α y el aumento de las proteínas de adhesión de las células endoteliales microvasculares de la retina son componentes importantes de la inflamación crónica.²¹⁷ En las células endoteliales



• **Figura 37.18** El aumento de la oxidación mitocondrial de la glucosa o de los ácidos grasos activa el factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT) de los genes que promueven la retinopatía, la nefropatía, la aterosclerosis y la miocardiopatía en la diabetes. La sobreproducción mitocondrial de especies reactivas del oxígeno (ROS) aumenta el Ca²⁺ intracelular, que activa la calpaína proteasa cisteína neutra activada por calcio. La calpaína activa entonces la calcineurina fosfatasa serina/treonina (CaM; Ca²⁺) dependiente de Ca²⁺/calmodulina. La desfosforilación facilita la translocación nuclear del factor de transcripción NFAT. En el núcleo, el NFAT interactúa con la poli-AD-P ribosa polimerasa (PARP), lo que aumenta la actividad transcripcional del NFAT a través de la poli-AD-P ribosilación de este factor. *ICAM1*, molécula de adhesión intercelular 1; *IL-6*, interleucina 6; *MCP1*, proteína quimioatrayente de monocitos 1; *RyR*, receptor de rianodina. (Modificado de Shah M, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res*. 2016;118:1808–1829.)

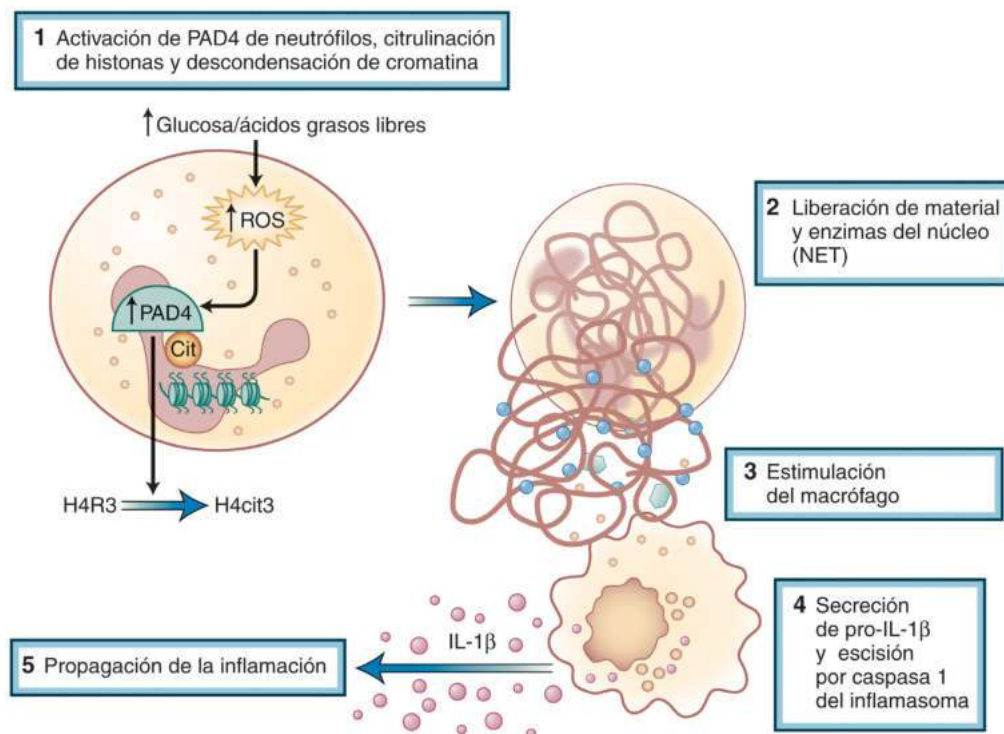
microvasculares de la retina humana, el TNF- α activa la señalización NFAT. El NFAT activado estimuló específicamente la expresión de la proteína de adhesión VCAM1, lo cual aumenta la adhesión de los linfocitos y macrófagos al endotelio, la citocina inflamatoria CX3CL1 (ligando 1 de la quimiocina con motivo C-X3-C), que promueve la adhesión de los leucocitos, la citocina quimiotáctica de neutrófilos CXCL6 y la citocina quimiotáctica de linfocitos T activada CXC11.²¹⁸ En los podocitos glomerulares renales humanos expuestos al suero de pacientes con nefropatía diabética, el aumento de la producción de TNF- α causó la represión mediada por NFATc1 del transportador de casetes de unión al ATP del regulador del flujo de colesterol A1 (ABCA1), y la reducción de la actividad de la esteroil-*O*-aciltransferasa 1 (SOAT1), dando lugar a una lesión de los podocitos mediada por el colesterol libre.²¹⁹

En las arterias de ratones diabéticos, el NFATc3 activado induce la expresión de las células del músculo liso arterial de la proteína proinflamatoria de la matriz osteopontina, una citocina que promueve la aterosclerosis y la enfermedad vascular diabética. La inhibición de NFAT redujo eficazmente la osteopontina de la pared arterial, la IL-6, la MCP1, la molécula de adhesión intercelular 1, CD68, y la expresión del factor tisular, y disminuyó la IL-6 plasmática en ratones diabéticos.²²⁰ En los ratones diabéticos con ApoE^{-/-}, la inhibición de la señalización del NFAT suprimió completamente un aumento de 2,2 veces de la zona de la placa aterosclerótica. La inhibición de NFAT también redujo el contenido de lípidos de la placa de los ratones diabéticos, independientemente de las concentraciones de glucosa y lípidos en el plasma.²²¹ La activación del NFATc3 por el aumento de la producción de ROS mitocondriales también aumenta la reactividad del vasoconstrictor arterial a la endotelina 1.²²² La activación del NFAT también parece desempeñar un papel en la hipertrofia cardíaca, la fibrosis y la

apoptosis de miocardiocitos.²²³ En el corazón del diabético, el NFAT se activa por la proteasa de cisteína neutra activada por calcio calpaína, que a su vez activa la calcineurina. En los miocardiocitos, el aumento de la actividad de calpaína activa la hipertrofia cardíaca dependiente de NFAT y la insuficiencia cardíaca.²²⁴ En dos modelos de diabetes en ratones, la supresión específica de la calpaína en el corazón redujo la hipertrofia y la fibrosis del miocardio, lo que mejoró la función miocárdica. La activación de la calpaína se correlacionó con el aumento de la actividad del NFAT y del NF- κ B, en consonancia con el papel de la calpaína en la activación de la calcineurina y la degradación del inhibidor citosólico NF- κ B, el inhibidor NF- κ B α .^{225,226}

La diabetes aumenta las trampas extracelulares de neutrófilos

En las placas ateroscleróticas, los neutrófilos estimulan a los macrófagos en las respuestas proinflamatorias.²²⁷ Este estímulo está mediado por redes extracelulares de ADN unidas a histonas citotóxicas, que son liberadas por neutrófilos activados, llamados *trampas extracelulares de neutrófilos* (NET).²²⁸ Este proceso sigue un proceso coordinado de varios pasos: citrulinación de las histonas, descondensación de la cromatina, migración de la elastasa y otras enzimas granulares al núcleo, desintegración de la membrana nuclear y liberación de ADN, histonas y proteínas granulares en el espacio extracelular.²²⁹ La liberación de las NET estimula a los macrófagos para producir pro-IL-1 β , que es escindido para madurar la IL-1 β proinflamatoria por la caspasa 1. La caspasa 1, a su vez, es secretada por los macrófagos en respuesta a la activación del inflammasoma NLRP3.²²⁷ Tanto las ROS como el aumento del Ca²⁺ intracelular activan la formación de NET (fig. 37.19).²³⁰



• **Figura 37.19** La diabetes aumenta las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), preparando a los macrófagos para la inflamación. El aumento de las especies reactivas del oxígeno (ROS) aumenta la transcripción y la activación de la peptidilarginina deiminasa 4 (PAD4), la enzima que inicia la formación y liberación de NET por citrulinación (Cit) de las histonas. Las NET liberadas ceban los macrófagos para producir prointerleucina 1β (pro-IL-1β), que es escindida para madurar el proinflamatorio IL-1β por la caspasa 1 secretada por los macrófagos en respuesta a la familia de receptores similares a NOD, activación del inflamasoma 3 con dominio de pirina. H4cit3, histona 4 con residuo de arginina 3 convertido en citrulina; H4R3, histona 4 arginina 3; ROS, especie reactiva de oxígeno. (Modificado de Shah M, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res*. 2016;118:1808–1829.)

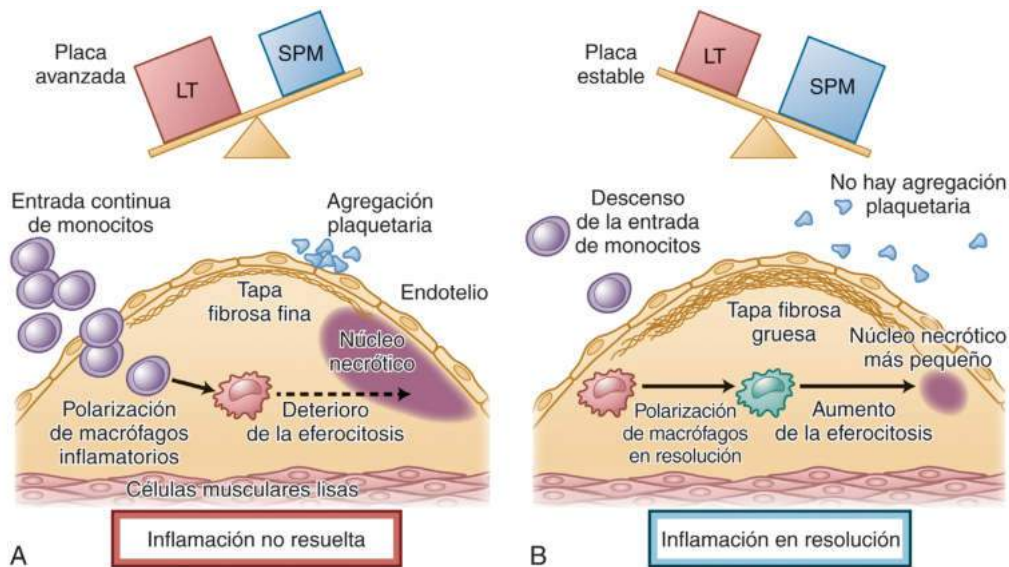
Los ratones ApoE^{-/-} propensos a la aterosclerosis con supresión de dos serina proteasas que se localizan en las NET desarrollaron lesiones ateroscleróticas llamativamente más pequeñas en comparación con los animales de control ApoE^{-/-}, a pesar de las concentraciones de lípidos y recuentos de leucocitos en sangre similares. Estos ratones triplemente mutantes no tenían NET, concentraciones sistémicas menores de IL-1β y menos linfocitos T productores de IL-17.²³¹ La desactivación de las ROS mitocondriales en un modelo de ratón de aterosclerosis (ratones quiméricos envejecidos con células mieloides mCAT → receptor nulo de LDL [Ldlr^{-/-}]) disminuyó las NET de las lesiones en comparación con los ratones Ldlr^{-/-} de la misma edad, y también disminuyó el contenido total de macrófagos en las lesiones ateroscleróticas.²³² Las LDL oxidadas (LDLox) y el 7-cetocolesterol, el oxisterol más abundante en las LDLox humanas, indujo la producción de ROS mitocondriales y NET unidas al ADN mitocondrial oxidadas, altamente proinflamatorias.²³³ Los neutrófilos de los pacientes diabéticos de tipo 1 y 2 tienen una expresión elevada de peptidilarginina deiminasa 4, la enzima crítica para la descondensación de la cromatina mediada por la citrulinación de histonas y la formación de NET.²³⁴

Inflamación no resuelta en el síndrome metabólico, la diabetes y la aterosclerosis

La inflamación crónica de bajo grado está asociada al síndrome metabólico, la diabetes y la aterosclerosis.^{235–240} En la fisiología normal, la inflamación sigue dos fases temporales: una fase de inicio de la inflamación aguda y una fase de resolución. La fase de inicio consiste en el reclutamiento de neutrófilos seguidos de monocitos, que se diferencian en macrófagos proinflamatorios. Estas células engullen el estímulo

inflamatorio y eliminan los restos de tejido dañado. La resolución de la inflamación es un proceso activo que implica el paso de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos proinflamatorios derivados del ácido araquidónico a la síntesis de al menos cuatro familias de mediadores de resolución especializados (SPM). Estas familias de SPM son lipoxinas derivadas del ácido araquidónico y resolvinas, protectinas y maresinas derivadas de los ácidos grasos poliinsaturados ω-3.¹²¹ Los SPM disminuyen el reclutamiento adicional de PMN, estimulan la captación de macrófagos y la eliminación de células apoptóticas (eferocitosis), desplazan el fenotipo de los macrófagos de proinflamatorio a pro-resolución e inician procesos de reparación de tejidos. La obesidad y la diabetes retrasan la apoptosis de la PMN y perjudican la eferocitosis de los macrófagos. En las arterias humanas, las altas concentraciones de resolvinas D1 y bajas del leucotrieno proinflamatorio B4 se asociaron a placas con menos necrosis y tapas fibrosas más gruesas. En cambio, las concentraciones altas del leucotrieno B4 y bajas de resolvinas D1 se asociaron a placas con grandes núcleos necróticos y tapas fibrosas finas.²⁴¹

Las pruebas actuales hacen pensar en que la diabetes causa una biosíntesis defectuosa de SPM distalmente a partir de sus precursores de ácidos grasos.^{238,239} La inflamación no resuelta causa una entrada continua de leucocitos en las lesiones ateroscleróticas, la polarización de macrófagos inflamatorios y una eferocitosis defectuosa. Todo ello impulsa la progresión de la aterosclerosis hasta el desarrollo de lesiones clínicamente peligrosas con grandes núcleos necróticos y procoagulantes y capas fibrosas finas. Los SPM limitan la progresión de la placa suprimiendo la inflamación, mejorando la eferocitosis y promoviendo un aumento del grosor de la tapa fibrosa (fig. 37.20). La mejora de la eferocitosis promueve la producción de macrófagos de varios SPM,



• **Figura 37.20** Inflamación no resuelta en la aterosclerosis. La reducción de los mediadores de proresolución especializados (SPM) y el aumento de los leucotrienos (LT) promueven la inestabilidad de las placas ateroscleróticas. Cuando la relación SPM:LT es baja (**A**), la resolución de la inflamación se ve afectada, lo que conduce a un flujo inflamatorio mantenido de monocitos, agregación plaquetaria, polarización proinflamatoria de los macrófagos, deterioro de la eferocitosis, grandes núcleos necróticos y tapas fibrosas finas en la placa. Por el contrario, cuando la relación SPM:LT es alta (**B**), la resolución de la inflamación se caracteriza por la disminución del influjo de monocitos, la polarización de los macrófagos proresolventes, la mayor eferocitosis, la disminución de la formación de núcleos necróticos y tapas fibrosas más gruesas. (Reproducido a partir de Kasikara C, Doran A, Cai B, et al. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2018;128:2713–2723.)

incluidas la lipoxina A4, la resolvinina E1 y la protectina D1. Las lipoxinas también reclutan monocitos, ya que los macrófagos aumentan aún más la eferocitosis en las lesiones en resolución. La eferocitosis requiere receptores fagocíticos específicos, que se unen a las células apoptóticas. La delección de uno de estos receptores, la tirosina cinasa MER (MerTK), causó el deterioro de la eferocitosis, la acumulación de células apoptóticas y grandes núcleos necróticos en las lesiones ateroscleróticas murinas. También causó una disminución de la producción de SPM por los macrófagos, por lo que la señalización MerTK disminuye la síntesis de leucotrienos proinflamatorios y aumenta la síntesis de la lipoxina A4, que favorece la resolución.²³⁹

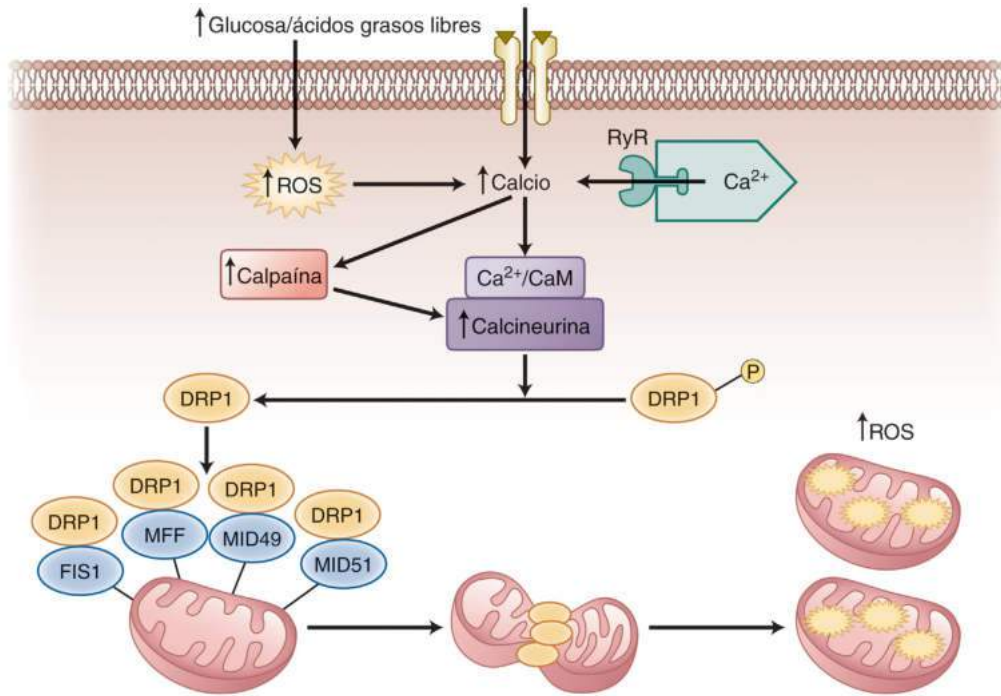
La metaloproteína ADAM17 puede inactivar la MerTK. Cuando es activada por la sobreproducción de macrófagos de ROS mitocondriales, ADAM17 escinde el receptor.¹⁷¹ En lesiones ateroscleróticas humanas avanzadas se encuentran concentraciones altas de MerTK soluble, lo cual hace pensar que este es un mecanismo que afecta a la eferocitosis. El aumento de las concentraciones de ROS provoca la activación autónoma de la CaMKII por oxidación de los residuos metionina adyacentes en su dominio regulador.¹⁰⁷ En las arterias, la CaMKII activada suprime la eferocitosis en los macrófagos y promueve la necrosis de la placa aterosclerótica.²⁴²

La diabetes altera la dinámica mitocondrial

La dinámica de las mitocondrias es un proceso continuo de fusión mitocondrial, fisión, biogénesis y mitofagia, que juntas mantienen una bioenergética celular óptima y la homeostasis de las ROS.²⁴³ En la fisiología normal, la fisión ayuda a facilitar la mitofagia, que degrada y recicla las mitocondrias dañadas y los fragmentos mitocondriales, aunque la fisión también aumenta la producción de ROS debido a la transferencia incompleta de electrones a través de la cadena de transporte de electrones. La fisión mitocondrial es un proceso crítico que permite a los macrófagos limpiar múltiples células apoptóticas. Cuando se desactiva la fisión, se afecta la formación de fagosomas

alrededor de las células apoptóticas secundarias.²⁴⁴ Los reguladores primarios de la fusión mitocondrial externa son las hidrolasas trifosfato de guanosa (GTPasas) relacionadas con la dinamina, denominadas mitofusina 1 (Mfn1) y mitofusina 2 (Mfn2), mientras que la fusión mitocondrial interna y la estabilización de las crestas implican la proteína 1 de atrofia óptica (Opa1). El regulador primario de la fisión mitocondrial de los mamíferos es la proteína 1 relacionada con la dinamina GTPasa (Drp1), que se recluta del citosol a la membrana externa de la mitocondria, donde se une a cuatro receptores Drp1: el factor de fisión mitocondrial (MFF), la proteína dinámica mitocondrial de 49 kDa (miD49) y 51 kDa (miD51), y la proteína 1 de fisión mitocondrial (FIS1).²⁴⁵ Se cree que la oligomerización de Drp1 proporciona la fuerza mecánica para constreñir las membranas mitocondriales y fragmentar los orgánulos. La fisión mitocondrial se produce en los sitios de contacto del retículo endoplásmico-mitocondria, con la participación del fosfolípido cardiolipina mitocondrial y la transferencia de calcio.²⁴⁶

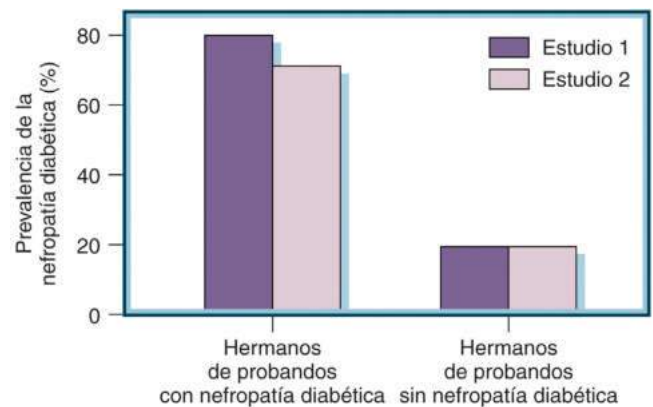
El aumento de la fisión mitocondrial causado por el aumento del reclutamiento mitocondrial de Drp1 se asocia a características clave de la nefropatía diabética en modelos de ratones diabéticos¹³³ (fig. 37.21). En los ratones diabéticos que carecen de Drp1, la disminución de la fisión protegió contra la progresión de la nefropatía diabética.²⁴⁷ El aumento de la fisión mitocondrial también se produce en las mitocondrias de las células endoteliales coronarias de los ratones, donde el nivel de la proteína de fusión Opa1 disminuye y el nivel de Drp1 aumenta.²⁴⁸ Esta respuesta representa una importante respuesta de proresolución en las lesiones ateroscleróticas, ya que la eferocitosis es defectuosa en ratones que carecen de Drp1 mieloide.^{235,244} El aumento persistente de la fisión también se asocia a la disfunción miocárdica en pacientes con diabetes de tipo 2, debido, en parte, a la disminución de la expresión de la proteína de fusión mitofusina 1.²⁴⁹ El reclutamiento de Drp1 hacia las mitocondrias está regulado por su fosforilación en la serina 616 por CaMKII o por ROCK1. En el corazón y el riñón del diabético, la ROS puede activar ambas cinasas.^{108,133}



• **Figura 37.21** La diabetes induce un aumento de la fisión mitocondrial en el riñón, la arteria coronaria y el miocardio. El aumento de las especies reactivas del oxígeno (ROS) por el exceso de glucosa o de ácidos grasos aumenta el Ca^{2+} intracelular. El aumento de Ca^{2+} activa la calpaína proteasa de cisteína neutra activada por calcio, que activa a su vez la calcineurina de fosfatasa serina/treonina dependiente de Ca^{2+} /calmodulina (CaM; Ca^{2+}). La calcineurina desfosforila la proteína 1 relacionada con dinamina GTPasa (DRP1), que luego se recluta desde el citosol a la membrana externa mitocondrial donde se une a cuatro receptores DRP1: el factor de fisión mitocondrial (MFF), la proteína de dinámica mitocondrial de 49 kDa (MID49) y 51 kDa (MID51), y la proteína de fisión mitocondrial 1 (FIS1). La oligomerización Drp1 proporciona la fuerza mecánica para contraer las membranas mitocondriales y fragmentar el orgánulo (fisión mitocondrial). El aumento de la fisión causa nuevos aumentos en la producción de ROS y la disfunción mitocondrial. (Modificado de Shah M, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res*. 2016;118:1808–1829.)

Determinantes genéticos de la susceptibilidad a complicaciones microvasculares

Los médicos han observado durante mucho tiempo que diferentes pacientes con duración y grado de hiperglucemia similares difieren notablemente en su susceptibilidad a las complicaciones microvasculares. Tales observaciones indican que existen diferencias genéticas que afectan a las vías por las que la hiperglucemia daña las células microvasculares. El nivel de riesgo de proteinuria manifiesta después de 30 años de duración de la DM1 en el 27% es una prueba de que solo un subconjunto de pacientes es susceptible de desarrollar una nefropatía diabética.²⁵⁰ El papel de los determinantes genéticos de la susceptibilidad a la nefropatía diabética se apoya más directamente en la agrupación familiar, con una heredabilidad estimada de al menos el 40%. En dos estudios de familias en las que dos o más hermanos tenían DM1, el riesgo de nefropatía en un hermano diabético era del 83 o del 72% si el hermano diabético probando tenía una nefropatía diabética avanzada, pero solo del 17 o del 22% si el paciente índice no tenía nefropatía diabética (fig. 37.22).^{251,252} En el DCCT también se informó de la agrupación familiar para el riesgo de retinopatía diabética grave. De igual manera, la agregación familiar de la calcificación de arterias coronarias se presenta en familias con DM2.²⁵³ Se han hecho numerosas asociaciones entre varios polimorfismos genéticos candidatos y el riesgo de complicaciones diabéticas. Sin embargo, en un metaanálisis de tres grandes cohortes de la iniciativa Genetics of Nephropathy, an International Effort (GENIE), ninguna asociación siguió siendo significativa después de corregir por pruebas múltiples o aplicar umbrales de significación estrictos.²⁵⁴



• **Figura 37.22** Agrupación familiar de la nefropatía diabética. Prevalencia de nefropatía diabética en dos estudios de hermanos diabéticos de probandos con o sin nefropatía diabética. (Adaptado de Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, et al. Familial clustering of diabetic kidney disease: evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1989;320:1161–1165; Quinn M, Angelico MC, Warram JH, et al. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia*. 1996;39:940–945.)

Si bien en los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) realizados en grandes poblaciones de estudio bien caracterizadas se han identificado unos pocos locus de susceptibilidad a la retinopatía diabética, la nefropatía y las enfermedades cardiovasculares,²⁵⁵ los efectos acumulados de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)

asociados a las enfermedades no han dado cuenta de la mayor parte de la heredabilidad de rasgos complejos para un gran número de enfermedades, incluida la diabetes y sus complicaciones (el problema de la «falta de heredabilidad»). En última instancia, la pregunta central sin respuesta es: ¿cómo se transmite la información reguladora de la expresión genética coordinada, es decir, la información que determina cuándo, dónde, a qué nivel, en qué combinaciones y durante cuánto tiempo se expresan los genes? Con secuencias de codificación de proteínas que representan aproximadamente el 2% del genoma, la investigación en la era post-GWAS se centra actualmente en los ARN no codificantes, las interacciones genéticas-epigenéticas y la arquitectura de bucles tridimensionales de cromatina de largo alcance.^{256,257}

ARN no codificantes y complicaciones de la diabetes

Aunque los ARN de interacción con piwi (piARN), los ARN pequeños de interferencia (siARN) endógenos, los micro-ARN (miARN) derivados de intrones y un gran número de ARN largos no codificantes tienen funciones reguladoras, los ARN no codificantes mejor comprendidos con respecto a las complicaciones diabéticas son los miARN, que regulan varias vías biológicas clave y las funciones celulares que intervienen en las complicaciones diabéticas. La mayoría de los miARN individuales se dirigen a cientos de ARNm específicos,²⁵⁸ regulando así de manera coordinada las complejas redes de genes. En la retina, la diabetes aumentó las concentraciones de varios miARN mediadores de la inflamación (miR146, miR155 y miR132),²⁵⁹ mientras que disminuyó las concentraciones del mediador antiinflamatorio miR146a. Las concentraciones de miR146a también se reducen en el nervio ciático de los ratones *db/db*. El tratamiento con un miR146a mimético redujo la activación de los macrófagos y mejoró la velocidad de conducción nerviosa, la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas y la degeneración axónica. El miR146a también se redujo en los riñones y los corazones de los animales diabéticos de tipo 1 y 2.²⁶⁰ En la corteza renal de ratones diabéticos, también se incrementaron las concentraciones de miR192 profibrótico, y la genosupresión de miR192 previno la proteinuria y la fibrosis renal inducidas por la diabetes.²⁶¹ La diabetes también aumentó el miR29c en el riñón, lo que induce la apoptosis celular y aumenta la acumulación de proteínas de la matriz extracelular. La genosupresión de miR29c evitó la apoptosis celular inducida por glucosa y redujo significativamente la albuminuria y la acumulación de la matriz mesangial renal en los ratones *db/db*.²⁶²

El miR33 regula las funciones celulares asociadas a las enfermedades cardiovasculares. Aumenta la activación de los macrófagos, inhibe la biogénesis mitocondrial y reprime la autofagia.²⁶³ En los ratones sometidos a una dieta aterógena durante 16 semanas y que luego se volvieron diabéticos por la inyección de estreptozotocina, el tratamiento con anti-miR33 disminuyó el contenido de los macrófagos y la expresión de genes inflamatorios en la placa aterosclerótica. La disminución del contenido de macrófagos en los ratones diabéticos tratados con anti-miR33 se asoció a la anulación de la monocitosis inducida por la hiperglucemia y a la reducción del reclutamiento de monocitos en la placa.²⁶⁴ La diabetes aumenta el número de neutrófilos y monocitos circulantes por medio de un mecanismo mediado por las ROS y perjudica la regresión de la aterosclerosis temprana al aumentar la entrada de macrófagos en la lesión en los modelos de ratones.^{265,266}

Los miARN también pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la miocardiopatía diabética. miR499, miR133a y miR373 se inhiben en los miocardiocitos diabéticos.²⁶⁷ La inhibición de miR133a sobre una base genética de un adulto normal fue suficiente para inducir la hipertrofia cardíaca, y su inhibición es un requisito previo para el desarrollo de la apoptosis, la fibrosis y la prolongación del intervalo QT en modelos animales.²⁶⁸ El miR133a también aumenta la capacidad protectora de las células progenitoras cardíacas después de un infarto de miocardio.²⁶⁹

En pacientes con más de 50 años de DM1, las concentraciones de expresión de miR200 diferenciaban a los que no tenían compli-

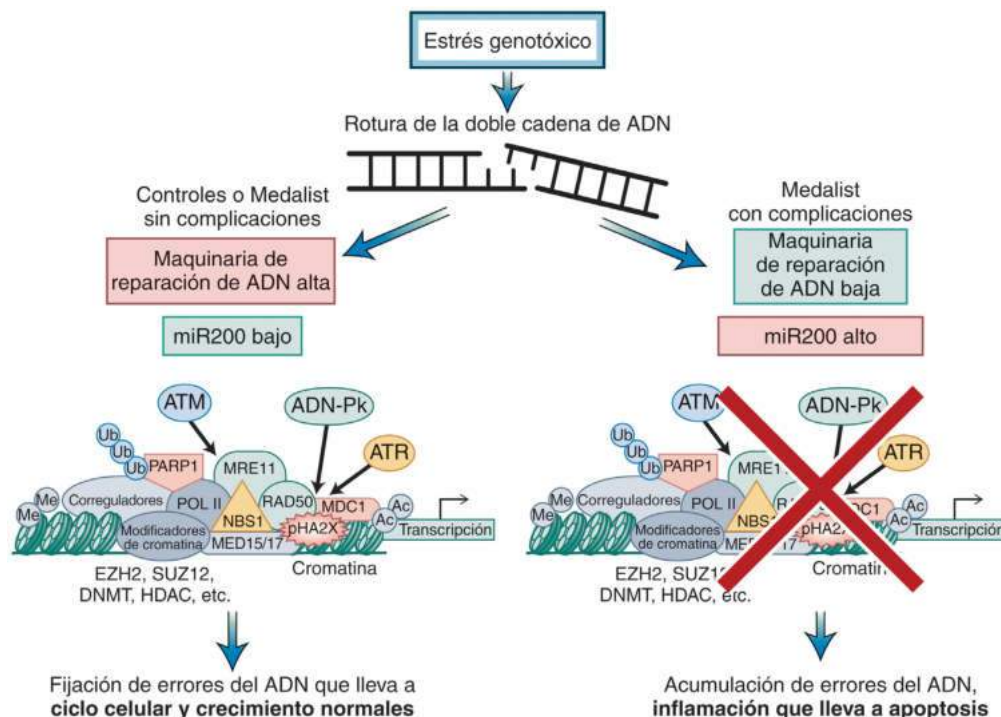
caciones de los que sí las tenían.⁴⁴ Las células madre pluripotentes inducidas (CMPi) de los fibroblastos de pacientes sin complicaciones tenían concentraciones bajas de miR200, mientras que las CMPi de los fibroblastos de pacientes con complicaciones (retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedades cardiovasculares) tenían concentraciones altas de miR200. Se comprobó que miR200 inhibía la expresión de las proteínas de los puntos de control de daños en el ADN, lo que causaba la acumulación de roturas de la doble cadena del ADN, inflamación y apoptosis (fig. 37.23). La genosupresión de miR200 en los fibroblastos de pacientes con complicaciones rescató la expresión de la proteína del punto de control y redujo el daño al ADN. En neuronas diferenciadas derivadas de todos los antecedentes clínicos, la sobreexpresión exógena de miR200 produjo la marca de daño del ADN de fosforilación γ H2AX (pH2AX). Estos datos concuerdan con el modelo de daño al ADN mediado por ROS que activa varios mecanismos patógenos inducidos por la hiperglucemia/IR, que se han comentado en apartados anteriores.

Base molecular de la memoria metabólica

Los fenotipos celulares estables se mantienen gracias a muchos bucles de retroalimentación positivos y negativos multinivel interconectados,^{270,271} que interactúan con señales extracelulares combinadas de las células adyacentes, de los ligandos receptores secretados por células de otros tejidos y de los cambios en el flujo y la concentración de metabolitos. Ejemplos conocidos de alteraciones estables en el fenotipo celular son la inducción de la pluripotencia en células diferenciadas terminalmente y la diferenciación de estas CMPi en diversos tipos de células.²⁷² En los modelos preclínicos de DM1 y DM2, la diabetes agota irreversiblemente dos subpoblaciones progenitoras mesenquimatosas derivadas de la médula ósea que tienen perfiles de expresión provasculogénica, y este déficit de las células progenitoras vasculares no puede corregirse mediante la restauración de la homeostasis de la glucosa *in vitro* o *in vivo*.²⁷³ Estos datos indican que la diabetes causa modificaciones permanentes en subpoblaciones de células progenitoras mesenquimatosas que se pasan a las células hijas con cada división.

De manera similar, cuando se utilizaron fibroblastos de pacientes con DM1 durante más de 50 años con complicaciones para fabricar CMPi, la familia miR200 se incrementó en fibroblastos de pacientes con complicaciones, en las CMPi reprogramadas de estos fibroblastos y en neuronas diferenciadas de las CMPi de la cohorte con complicaciones. Estas neuronas tenían una mayor susceptibilidad a los estresantes genotóxicos, incluida la exposición a la glucosa alta y a varias fuentes de aumento de ROS. La familia miR200 tiene como objetivo los transcritos que codifican las proteínas de los puntos de control de daño del ADN, y hubo un aumento concomitante del daño del ADN y pérdida de las proteínas de los puntos de control de daño del ADN.⁴⁴ Estos hallazgos se confirmaron en el tejido aórtico de pacientes con complicaciones y se revirtieron en los fibroblastos y las CMPi mediante la genosupresión del miR200. En los fibroblastos de los pacientes con complicaciones también hubo un sorprendente deterioro en la eficiencia de la reprogramación, y las CMPi inducidas habían dañado el crecimiento y la diferenciación celular. En el tejido de los pacientes con complicaciones, hubo un aumento de la inflamación debido a la infiltración de macrófagos. También hubo un aumento de la apoptosis debido a los elevados niveles de daño del ADN, que no se compensó con la diferenciación de las células progenitoras. En conjunto, las observaciones de ambos estudios podrían reflejar las causas genéticas o epigenéticas subyacentes. Sin embargo, dado que los pacientes del estudio DCCT fueron asignados al azar a uno de dos grupos de tratamiento diferentes, las causas epigenéticas relacionadas con el tratamiento son una explicación más probable de la memoria metabólica a largo plazo observada posteriormente en el estudio EDIC.

Las causas epigenéticas son las que cambian la estructura y la función del ADN o el ARN, pero no cambian la secuencia ADN-ARN. Junto con las actividades de los miARN y otros ARN no codificantes, diversas enzimas modifican la cromatina agregando y eliminando gru-



• **Figura 37.23** Los niveles de expresión de micro-ARN (miR) miR200 de los pacientes con DM1 durante más de 50 años diferencian a los pacientes que no tienen complicaciones de los que sí las tienen. Las células madre pluripotentes inducidas (CMPi) de los fibroblastos de pacientes sin complicaciones tenían niveles bajos de miR200, mientras que las CMPi de los fibroblastos de pacientes con complicaciones (retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedades cardiovasculares) tenían niveles altos de miR200. Se comprobó que el miR200 inhibía la expresión de las proteínas de los puntos de control de daño del ADN, lo que causaba la acumulación de roturas de doble cadena del ADN, inflamación y apoptosis. *ADN-PK*, proteína cinasa dependiente del ADN; *ATM*, ataxia telangiectasia mutada; *ATR*, ataxia telangiectasia y proteína relacionada con Rad3; *DNMT*, metiltransferasas de ADN; *EZH2*, potenciador de zeste homólogo 2; *HDAC*, histonas desacetilasas; *MDC1*, mediador del punto de control de daños al ADN 1; *Me*, metilo; *MED 15/17*, mediador de las subunidades 15 y 17 de transcripción de la ARN polimerasa II; *MRE11*, nucleasa de reparación de rotura de doble cadena; *NBS1*, proteína 1 del síndrome de Nijmegen; *PARP1*, poli-ADP-ribosa polimerasa 1; *pH2AX*, histona H2A fosforilada miembro de la familia X; *POL II*, ARN polimerasa II; *RAD 50*, proteína de reparación del ADN RAD50; *SUZ12*, supresor del homólogo 12 de la proteína zeste; *Ub*, ubiquitina. (Modificado de Bhatt S, Gupta MK, Khamaisi M, et al. Preserved DNA damage checkpoint pathway protects against complications in long-standing type 1 diabetes. *Cell Metab.* 2015;22:239–252.)

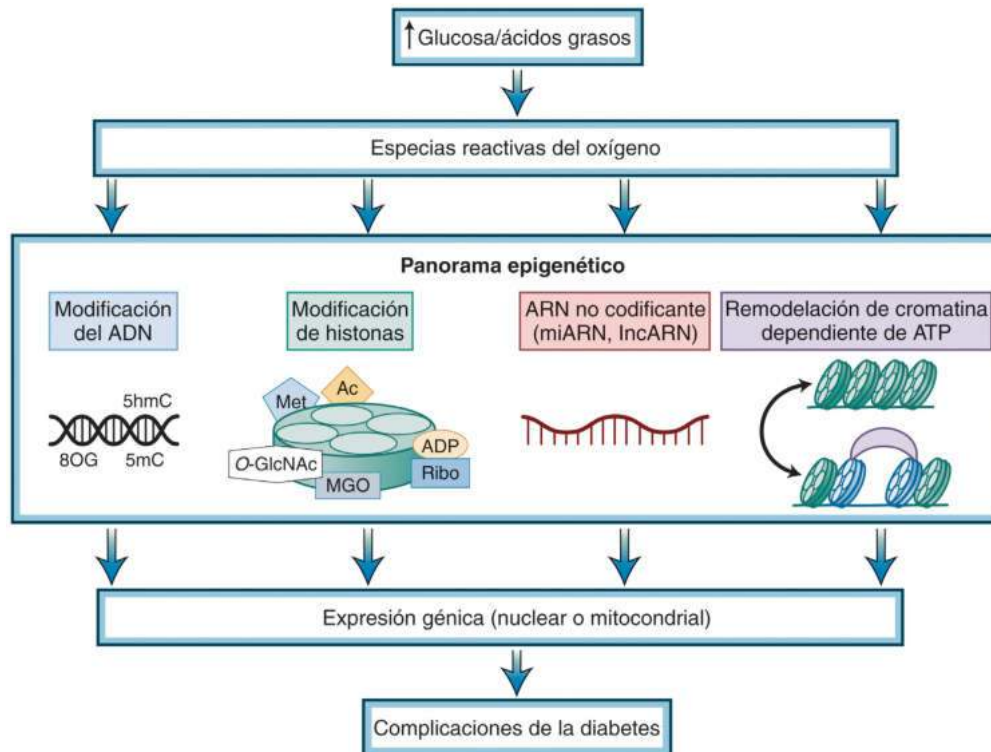
pos químicos al ADN (principalmente, metilación de citosina) y a las colas N-terminales salientes de las proteínas histónicas del nucleosoma (mono-, di- y trimetilación de los residuos lisina y arginina, acetilación de los residuos de lisina y modificación de argininas por metilglicoxal y de serinas y treoninas por la *O*-GlcNAc).^{190,274} Junto con los complejos de remodelación, estas modificaciones median la disponibilidad o no disponibilidad de secuencias de ADN para su transcripción (fig. 37.24). El aumento de ROS modula varios mecanismos epigenéticos en diferentes tipos de células y contextos.^{275–277}

La metilación del ADN puede reprimir o activar la transcripción, dependiendo de su ubicación cerca de los promotores o cerca de los potenciadores en las regiones intergénicas.²⁷⁵ De manera similar, la metilación de las colas de histonas puede reprimir o activar la transcripción, dependiendo de la posición del residuo modificado en una cola de histonas específica y del grado de metilación. La acetilación de las colas de histonas suele facilitar la transcripción.

En muestras de sangre y de monocitos aislados de pacientes diabéticos de tipo 1 del DCCT/EDIC en el momento inicial del estudio EDIC y en muestras de los mismos pacientes obtenidas durante los años 16 y 17 del EDIC, el perfil de metilación del ADN reveló fuertes conexiones con redes asociadas a complicaciones diabéticas, aunque los valores de HbA_{1c} posteriores al DCCT tanto para los grupos de tratamiento intensivo como para los grupos de tratamiento estándar se volvieron idénticos al final del DCCT (~8%), y permanecieron

idénticos durante todo el estudio EDIC. El cambio de metilación del ADN más significativo y persistente fue la hipometilación de la proteína que interactúa con la tiorredoxina (TXNIP).²⁷⁸ La TXNIP se une a la tiorredoxina y la inhibe, aumentando la producción de ROS e inhibiendo la autofagia tubular renal.²⁷⁹ La importancia de este estudio de perfiles de metilación del ADN es que demuestra, por primera vez, que la metilación diferencial en varios locus persiste durante más de 16 o 17 años en los leucocitos circulantes de la misma cohorte de pacientes diabéticos. Sin embargo, cada complicación diabética es un complejo proceso heterocelular y cada tipo de célula involucrada tiene un epigenoma distinto que regula la expresión génica y las patologías específicas del tipo de célula a pesar de compartir una secuencia genética común.²⁷⁵ Un estudio similar, pero técnicamente más limitado, de determinadas modificaciones de las histonas en los monocitos demostró un enriquecimiento de la activación de la acetilación de la histona 3 lisina 9 (H3K9Ac) en promotores de más de 15 genes relacionados con la vía inflamatoria del NF-κB.²⁸⁰

La hiperglucemia transitoria, a un nivel suficiente para aumentar la producción de ROS mitocondrial, induce cambios epigenéticos activadores de larga duración (aumento de la monometilación de la histona 3 lisina 4) en el promotor proximal de la subunidad p65 del NF-κB *in vitro* en las células endoteliales de aorta humana (exposición de 16 h), e *in vivo* en las células aórticas de ratones no diabéticos (exposición de 6 h). Estos cambios epigenéticos causaron aumentos



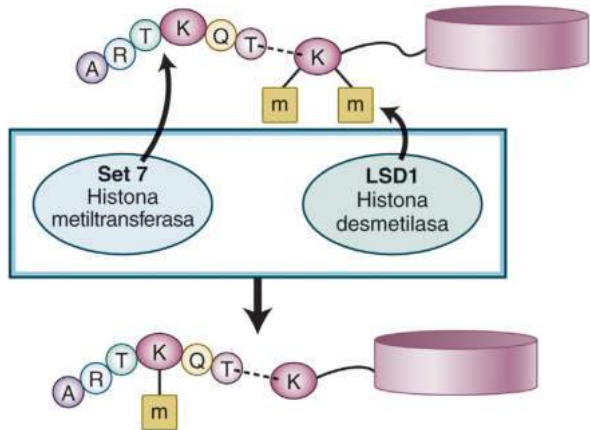
• **Figura 37.24** El aumento de las especies reactivas del oxígeno (ROS) generadas por metabolitos modula el paisaje epigenético, alterando las modificaciones de histonas, las modificaciones del ADN, la expresión de los ARN no codificantes y la remodelación de la cromatina dependiente de ATP. Estos cambios afectan posteriormente a los patrones de expresión génica implicados en la patogenia de las complicaciones de la diabetes. Las modificaciones del ADN comprenden la metilación de la citosina (5mC), la hidroximetilación (5hmC) o la formación de 8-oxo-2'-desoxiguanosina (8OG). Las modificaciones de las histonas comprenden la metilación (Met), acetilación (Ac), ADP-ribosilación (ADP-Ribo), fosforilación (P), glucosilación por metilglioxal (MGO) y glucosilación por *N*-acetilglucosamina ligada a O (O-GlcNAc). Los ARN no codificantes incluyen los micro-ARN (miARN) y los ARN no codificantes largos (lncARN). La remodelación de cromatina dependiente de ATP consiste en mover y añadir o eliminar nucleosomas por complejos que contienen ATPasa. (Modificado de Kietzmann T, Petry A, Shvetsova A, et al. The epigenetic landscape related to reactive oxygen species formation in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 2017;174:1533–1554.)

mantenidos de la expresión del gen p65 y de la expresión de genes proinflamatorios dependientes de p65. Tanto los cambios epigenéticos como los cambios de la expresión génica persisten durante al menos 6 días con glucemia normal posterior en las células cultivadas y durante meses en los ratones previamente diabéticos cuya función de células β se había recuperado.^{281,282} Los cambios epigenéticos inducidos por la hiperglucemia y el aumento de la expresión de p65 se previenen normalizando la producción de superóxido mitocondrial o metilglioxal inducido por el superóxido. La desmetilación de otro residuo de histona lisina, la histona 3 lisina 9, también se induce por la sobreproducción de ROS inducida por la hiperglucemia. Esto reduce la inhibición de la expresión del gen p65 y, por lo tanto, actúa sinérgicamente con la metilación activadora de la histona 3 lisina 4. El enriquecimiento específico de H3K4m1 está mediado por la lisina metiltransferasa Set7, que es reclutada hacia el núcleo por mecanismos inducidos por la glucosa.²⁸³ El análisis de la función de la Set7 en todo el genoma de las células endoteliales vasculares humanas confirmó su papel en la regulación de las vías dependientes de NF- κ B, que afectan a un gran número de genes asociados a la función vascular tanto por la metilación de la lisina en la histona como por la metilación de la lisina en sustratos no histonas, como los factores de transcripción.^{284,285} La desmetilación de la histona 3 lisina 9 está mediada por la histona desmetilasa LSD1 (histona desmetilasa 1 específica de lisina) (fig. 37.25).

Otro componente de la regulación epigenética es la acción de las proteínas lectoras epigenéticas que se unen a los residuos histona modificados y facilitan la formación de complejos transcripcionales. En las

células endoteliales, la activación proinflamatoria del NF- κ B condujo a un rápido reclutamiento de este factor hacia los superpotenciadores recientemente formados, y a una rápida redistribución a gran escala del bromodominio lector epigenético y del dominio extraterminal 4 (abreviado BET4 o BRD4) de los potenciadores basales preexistentes dados de baja a los superpotenciadores recién formados.²⁸⁶ Este reclutamiento causó un aumento de las concentraciones de H3K27ac y la transcripción inmediata de los genes de la inflamación. El bloqueo de la asociación de BRD4 con lisinas acetiladas en ratones hipercolesterolémicos con deficiencia de receptores LDL atenuó tanto el desarrollo temprano como el tardío de la aterosclerosis.

El BRD4 y otros miembros de la familia BET también son efectores críticos de la remodelación cardíaca patológica y de la insuficiencia cardíaca a través de su capacidad para coactivar múltiples factores maestros de transcripción conocidos por iniciar y promover la insuficiencia cardíaca, como el NF- κ B y el NFAT.²⁸⁷ La inhibición del BET suprime los programas de expresión de genes cardíacos patológicos y detiene la hipertrofia patológica y la insuficiencia cardíaca *in vivo*. El BRD4 (con más potencia, su isoforma de corte y empalme BRD4B) también funciona como un inhibidor endógeno de la señalización de la respuesta al daño del ADN, lo que aumenta la muerte celular inducida por la radiación y ROS. Por el contrario, la genosupresión de esta isoforma causó una rápida recuperación del ciclo celular en los puntos de control y mejoró la supervivencia de las células.²⁸⁸ Se ha aprendido mucho desde la descripción clínica original de la memoria metabólica, pero queda mucho por hacer antes de que se comprendan claramente sus bases moleculares.



• **Figura 37.25** La hiperglucemia transitoria induce cambios epigenéticos activadores de larga duración en el promotor proximal de la subunidad p65 de NF- κ B en las células endoteliales. Las especies reactivas del oxígeno (ROS) inducidas por la hiperglucemia y el metilgloxal provocan modificaciones activadoras de la histona 3 lisina 4 (monometilación) y modificaciones despresurizadoras de la histona 3 lisina 9 (eliminación de dos grupos metilo) en el promotor proximal NF- κ B p65. La K es el símbolo del aminoácido lisina. Las cadenas de letras en círculo son las colas N-terminales de la histona H3. *LSD1*, histona desmetilasa 1A específica de lisina; *Set 7*, proteína 7 que contiene el dominio SET. (Tomado de Brasacchio D, Okabe J, Tikellis C, et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that co-exist on the lysine tail. *Diabetes*. 2009;58:1229–1236; El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med*. 2008;205:2409–2417.)

Retinopatía diabética y otras complicaciones oculares de la diabetes^a

La retinopatía diabética es una complicación microvascular crónica bien caracterizada que amenaza la vista y que, a la larga, afecta prácticamente a todos los pacientes con diabetes mellitus.²⁸⁹ La retinopatía diabética se caracteriza por alteraciones gradualmente progresivas de la microvasculatura de la retina, que dan lugar a zonas de ausencia de perfusión retiniana, aumento de la permeabilidad vascular y proliferación intraocular patológica de los vasos de la retina. Las complicaciones asociadas a la neovascularización de la retina, denominada *retinopatía diabética proliferativa* (RDP), y el aumento de la permeabilidad vascular, denominado *edema macular diabético* (EMD), pueden dar lugar a una pérdida grave y permanente de la visión.

La retinopatía diabética en etapa temprana se presenta finalmente en casi todos los pacientes, aunque el tratamiento intensivo temprano de la hiperglucemia retrasa su aparición y progresión en la DM1. En determinados pacientes con DM2, el tratamiento sistémico con fenofibrato, inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA) afectan al desarrollo y la progresión de la retinopatía diabética. En varios estudios clínicos en fase 3 en los últimos

^aPartes de este apartado se basan, entre otros, en Aiello LM, Cavallerano JD, Aiello LP. Diagnosis, management, and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and Practice of Ophthalmology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000:1900–1914; Aiello LP, Cavallerano J, Klein R. Diabetic eye disease. In DeGroot LJ, James JL, eds. *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005:1305–1317; Aiello LP, Gardner TW, King GL, et al. Diabetic retinopathy: technical review. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1998;21:143–156; Aiello LP, Cavallerano J. Diabetic retinopathy. In Johnstone MT, Veves A, eds. *Contemporary Cardiology: Diabetes and Cardiovascular Disease*. Totowa, NJ: Humana Press; 2001:385–398.

5 años se ha establecido el tratamiento anti-VEGF administrado por vía intravenosa como la nueva norma asistencial para la mayoría de los ojos con discapacidad visual por el EMD que afecta al centro.^{290,291} Actualmente se puede prevenir más del 90% de la pérdida grave de la visión como resultado de la RDP, y aproximadamente el 50% de los ojos con pérdida visual por EMD pueden resolver el engrosamiento de la retina o recuperar la visión de 20/20 o mejor con el cuidado médico y oftalmológico apropiado.^{292,292a} Por lo tanto, el énfasis de la atención clínica primaria para la prevención de la pérdida de la visión en el paciente diabético está en la identificación temprana, la clasificación precisa y el tratamiento oportuno de la retinopatía a través de citas de seguimiento oftalmológico rutinarias de por vida y el tratamiento optimizado de la hiperglucemia, la hipertensión y la hiperlipidemia.

Epidemiología e impacto de la retinopatía diabética proliferativa y el edema macular diabético

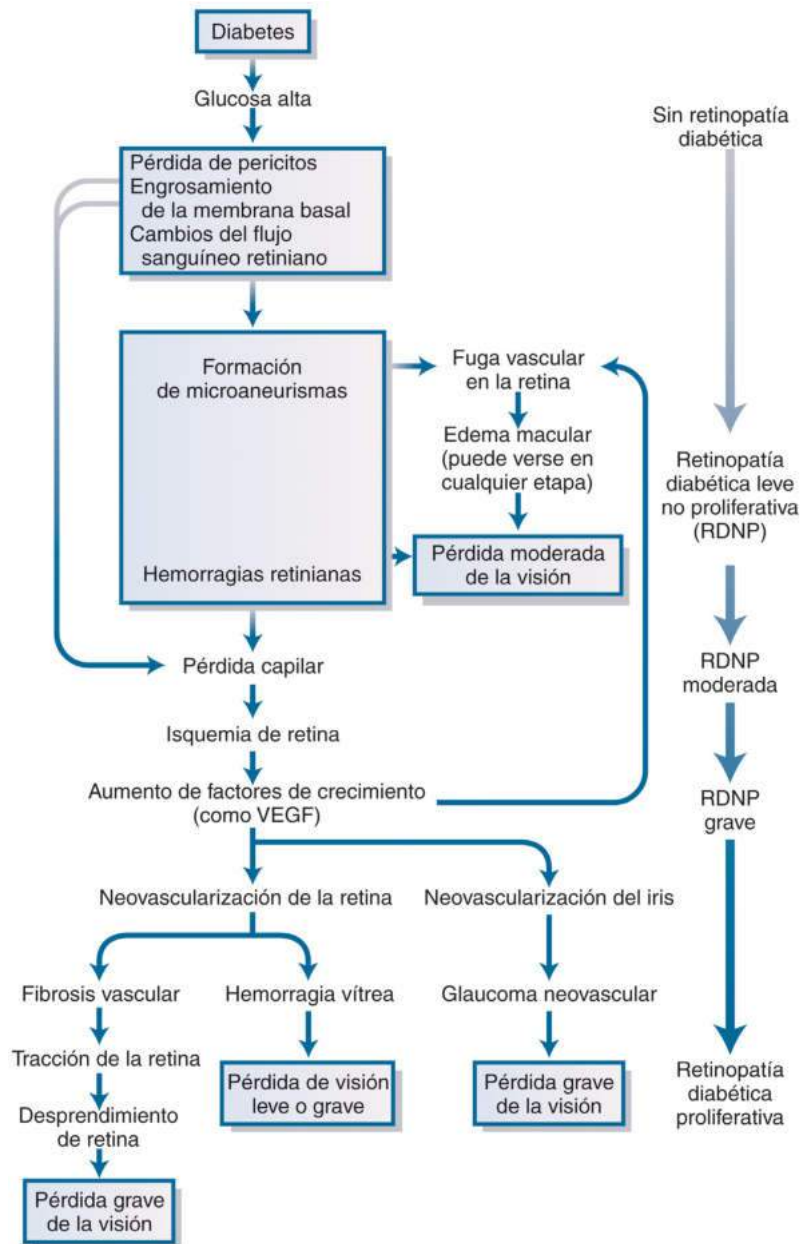
Hay un mayor riesgo de complicaciones oculares más frecuentes y graves en la DM1 que en la DM2.²⁹³ Aproximadamente, el 25% de los pacientes con DM1 tienen retinopatía después de 5 años, y esta cifra aumenta al 60 y el 80% después de 10 y 15 años, respectivamente. La forma de retinopatía (RDP) más amenazante visualmente está presente en el 67% de los pacientes con DM1 que han tenido diabetes durante 35 años.²⁹⁴ Sin embargo, debido a que la DM2 representa entre el 90 y el 95% de la población diabética en EE. UU., la enfermedad de tipo 2 representa una mayor fracción de los pacientes con pérdida de visión.

Se calcula que en EE. UU. hay 700.000 personas con RDP, 130.000 de las cuales tienen RDP de alto riesgo. Entre las personas con diabetes, 500.000 tienen edema macular, de los cuales 325.000 tienen edema macular clínicamente significativo (EMCS).^{295–299} Se calcula que cada año se producen 63.000 casos de RDP, 29.000 casos de RDP de alto riesgo, 80.000 casos de edema macular, 56.000 casos de EMCS, y entre 12.000 y 24.000 nuevos casos de ceguera legal como resultado de la retinopatía diabética.^{295,296,300} Se calcula que la ceguera es 25 veces más frecuente en las personas con diabetes que en las que no la padecen.^{301,302} Las tasas de progresión a la RDP o pérdida grave de la visión han disminuido en los últimos cuatro decenios en los países desarrollados debido a las mejoras en el tratamiento médico, la identificación temprana y el tratamiento de la retinopatía diabética con fotocoagulación por láser.³⁰³ Sin embargo, dado el espectacular aumento de la prevalencia de la diabetes en todo el mundo, ya que se prevé que 629 millones de personas se vean afectadas por la diabetes en 2045,³⁰⁴ un número proporcionalmente mayor de personas correrá el riesgo de perder la visión por complicaciones oculares de la diabetes en los próximos decenios. El aumento de tres veces de la retinopatía diabética que amenaza la visión afectará a 3,4 millones de estadounidenses de 40 años o más para 2050, según los cálculos de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC).³⁰⁶

Muchas personas con diabetes y retinopatía diabética que amenazan la visión no son conscientes de la presencia o la gravedad de su enfermedad. La National Health and Nutrition Examination Survey de 2010 reveló que solo el 45% de los estadounidenses con EMD eran conscientes de que la diabetes había afectado a sus ojos y casi el 60% no se había hecho una exploración ocular con dilatación de las pupilas en el último año. Estas conclusiones reflejan tanto la falta de conciencia entre los pacientes que corren el riesgo de perder la visión debido a complicaciones oculares diabéticas como la evaluación insuficiente de muchos pacientes con retinopatía que amenaza la visión.³⁰⁶

Fisiopatología de la retinopatía diabética

Anteriormente en este capítulo se ha presentado una revisión detallada de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la retinopatía diabética y otras complicaciones relacionadas con la diabetes. Entre los



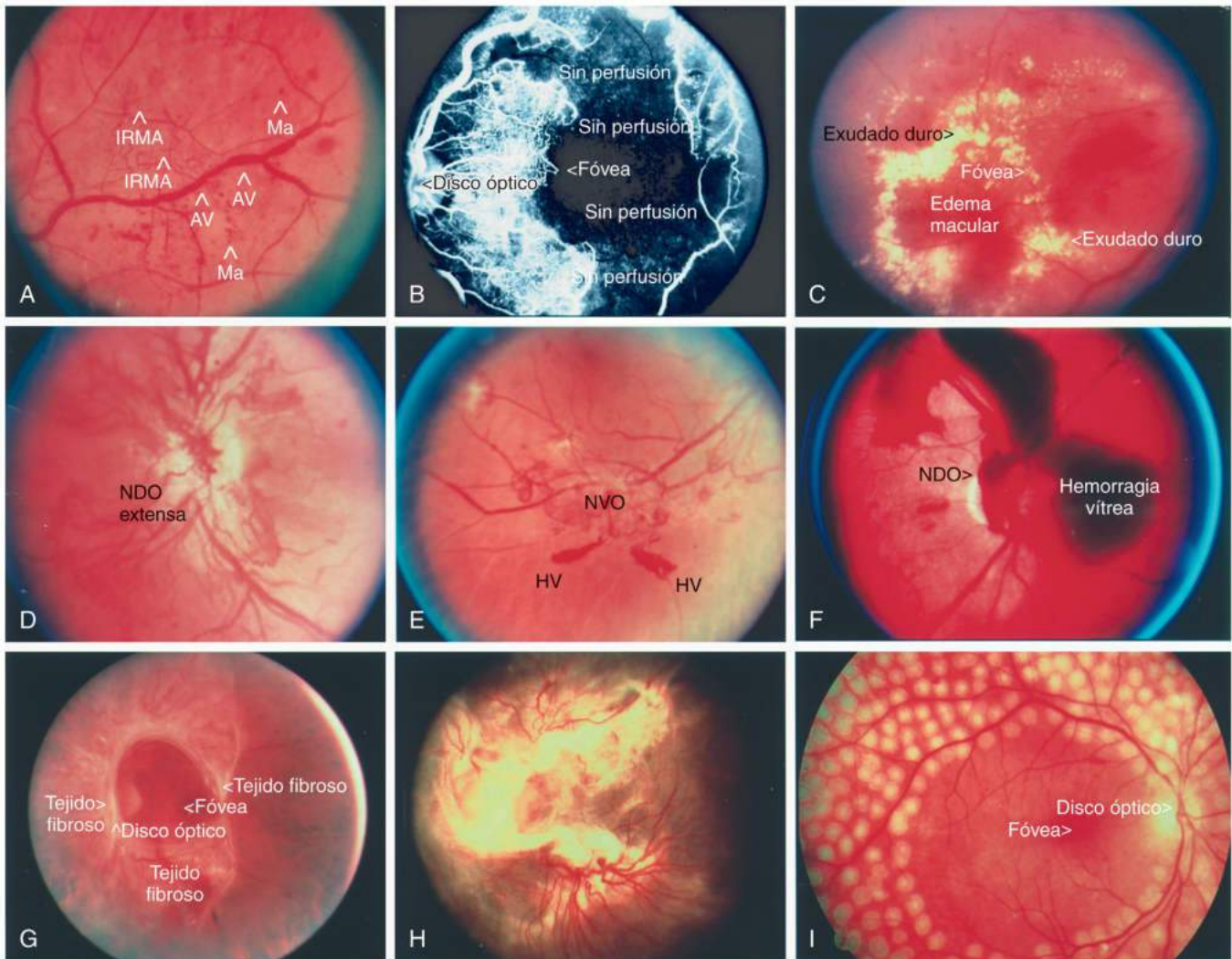
• **Figura 37.26** Patogenia de la retinopatía diabética. Este diagrama de flujo esquemático representa los principales hallazgos preclínicos y clínicos asociados a todo el espectro de la retinopatía diabética y el edema macular. *VEGF*, factor de crecimiento endotelial vascular.

primeros efectos histológicos de la diabetes mellitus en el ojo figuran la pérdida de pericitos vasculares de la retina (células de soporte de las células endoteliales de la retina), el engrosamiento de la membrana basal del endotelio vascular y las alteraciones en el flujo sanguíneo de la retina (fig. 37.26).³⁰⁷⁻³¹⁰ Con el aumento de la pérdida de pericitos retinianos, la pared de los vasos retinianos desarrolla dilataciones (microaneurismas) y se vuelve frágil.

Desde el punto de vista clínico, los microaneurismas y las pequeñas hemorragias de la retina no siempre pueden distinguirse fácilmente entre sí y suelen evaluarse conjuntamente como «hemorragias y microaneurismas» (fig. 37.27A). Los cambios reológicos se producen en la retinopatía diabética y son el resultado del aumento de la agregación plaquetaria, la adhesión leucocítica mediada por integrinas y el daño endotelial.³¹¹⁻³¹³ Se produce una alteración de la barrera hemato-retiniana, caracterizada por una mayor permeabilidad vascular.^{314,315} La fuga posterior de sangre y suero desde los vasos de la retina da lugar a hemorragias de la retina, edema de la retina y exudados duros

(v. fig. 37.27A y C). La pérdida de visión se produce si la fovea se ve afectada por la fuga.³¹⁶

Con el tiempo, el aumento de la esclerosis y la pérdida de células endoteliales provocan el estrechamiento de los vasos de la retina, lo que disminuye la perfusión vascular y conduce, finalmente, a la obliteración de los capilares y los pequeños vasos (fig. 37.27B). La isquemia retiniana resultante es un potente inductor de los factores de crecimiento angiogénicos. Se han aislado varios factores de crecimiento angiogénicos en ojos con retinopatía diabética, incluidos los factores de crecimiento similares a la insulina, el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y el VEGF.^{317,318} Estos factores promueven el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos y la permeabilidad vascular de la retina.^{319,320} De hecho, la inhibición de las moléculas angiogénicas, como el VEGF, y sus vías de señalización suprimen el desarrollo de la neovascularización y la permeabilidad vascular de la retina.^{321,322} También se han encontrado en el ojo inhibidores endógenos de la angiogenia y la permeabilidad vascular independientes del VEGF, como el factor



• **Figura 37.27** Características clínicas de la retinopatía diabética: algunos hallazgos típicos en la retinopatía diabética humana. **A.** Hallazgos en la retinopatía diabética no proliferativa grave, incluidos los microaneurismas (Ma), arterioesclerosis venosa (AV) y anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA). **B.** Angiograma con fluoresceína que muestra una intensa ausencia de perfusión capilar. **C.** Edema macular clínicamente significativo con engrosamiento de la retina y exudados duros que afectan a la fóvea. **D.** Neovascularización extensa del disco óptico (NDO), que ilustra la retinopatía diabética proliferativa de alto riesgo. **E.** Neovascularización en otros lugares (NVO) y dos pequeñas hemorragias vítreas (HV), que también ilustran la retinopatía diabética proliferativa de alto riesgo. **F.** Hemorragia vítrea extensa derivada de la neovascularización grave del disco (NDO). **G.** Proliferación fibrovascular grave alrededor de la fóvea. **H.** Desprendimiento de retina por tracción de una extensa proliferación fibrovascular. **I.** Cicatrices de la panfotocoagulación (panretiniana). La mácula, la fóvea y el disco óptico no se tratan para preservar la visión central. Las quemaduras de láser son evidentes como lesiones blancas en la retina. (Adaptado de Aiello LP. Eye complications of diabetes. In Korenman SG, Kahn CR, eds. *Atlas of Clinical Endocrinology*. Vol 2: *Diabetes*. Philadelphia, PA: Blackwell Scientific; 1999.)

derivado del epitelio pigmentado (PEDF), la calicreína plasmática y la eritropoyetina, que tienen un potencial terapéutico.^{323,324}

En las regiones de fuerte adhesión vítrea a la retina, como el disco óptico y las arcadas vasculares mayores, tienden a crecer nuevos vasos sanguíneos (fig. 37.27D y E). La cara vítrea posterior también sirve de andamio para la neovascularización patológica, y los nuevos vasos suelen surgir en las uniones entre la retina perfundida y la no perfundida. Cuando la retina está gravemente isquémica, la concentración de factores de crecimiento angiogénos alcanza un nivel suficiente en la cámara anterior para causar una nueva proliferación anómala de vasos en el iris y el ángulo de la cámara anterior.^{318,325} La neovascularización incontrolada del segmento anterior da lugar a un glaucoma neovascular, porque la proliferación fibrovascular en el ángulo del ojo causa el bloqueo del flujo de salida de agua a través de la malla trabecular.³⁰⁵

Los nuevos vasos proliferantes de la retinopatía diabética son frágiles y tienden a sangrar, lo que provoca hemorragias prerretinianas y vítreas (v. fig. 37.27E y F). Aunque la presencia de una gran cantidad de sangre en el espacio prerretiniano o en la cavidad vítrea no es perjudicial para la retina, estas hemorragias intraoculares causan la pérdida de visión al bloquear el eje visual. La hemorragia vítrea puede desaparecer espontáneamente sin intervención, pero los ojos en los que la hemorragia no desaparece pueden necesitar una vitrectomía para recuperar la visión. La hemorragia vítrea también disminuye la visualización de la retina y, por lo tanto, limita la capacidad de diagnosticar y tratar adecuadamente otras enfermedades de la retina. La sangre induce la formación de membrana en la superficie de la retina, que provoca arrugas y tracción en la retina, aunque toda neovascularización de la retina, si se le da el tiempo suficiente, termina por permanecer quies-

cente, como en la mayoría de los procesos de cicatrización hay una fibrosis progresiva de los nuevos complejos de vasos sanguíneos que se asocia a la contracción. En el ojo, esas fuerzas ejercen una tracción sobre la retina, lo que provoca un desprendimiento de retina por tracción y desgarras de retina que causan una pérdida grave y permanente de la visión si no se tratan (fig. 37.27G y H).

En resumen, las causas de la pérdida de visión por complicaciones de la diabetes mellitus incluyen la isquemia retiniana que afecta a la fovea, el edema macular en la fovea o cerca de ella, la hemorragia prerretiniana o vítrea, el desprendimiento de retina y el glaucoma neovascular. La pérdida de visión también puede ser resultado de efectos más indirectos de la vasculopatía en pacientes diabéticos, como la oclusión de los vasos retinianos, la aceleración de la enfermedad aterosclerótica y los fenómenos embólicos.

Características clínicas de la retinopatía diabética

Factores de riesgo

La duración de la diabetes está estrechamente relacionada con la aparición y la gravedad de la retinopatía diabética. Casi todos los pacientes con DM1 desarrollan algún grado de retinopatía después de 20 años.^{293,296,326} En EE. UU., aproximadamente el 20% de los pacientes con DM2 recién diagnosticados tienen retinopatía en el momento del diagnóstico,³²⁶ y más del 60% desarrollan algún grado de retinopatía en las décadas siguientes. En el estudio UKPDS sobre DM2, el 35% de las mujeres y el 39% de los varones tenían algún nivel de retinopatía diabética en el momento del diagnóstico de la diabetes.³²⁷

La edad de aparición de la diabetes es otro factor de riesgo. La retinopatía diabética es rara en pacientes prepuberales con DM1.⁸⁷ En el Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, aproximadamente el 4% de los pacientes menores de 30 años en el momento del diagnóstico y casi el 2% de los pacientes mayores de 30 años en el momento del diagnóstico eran legalmente ciegos. En el grupo de los más jóvenes, el 86% de las cegueras eran atribuibles a la retinopatía diabética. En el grupo de mayor edad, en el que también eran frecuentes otras enfermedades oculares, el 33% de los casos de ceguera legal se debían a la retinopatía diabética.^{294,326,328}

La falta de un control glucémico adecuado es el factor de riesgo más importante que se conoce para el inicio y la progresión de la retinopatía diabética. En el DCCT se demostró una clara relación entre la hiperglucemia y un mayor riesgo de complicaciones microvasculares diabéticas, incluida la retinopatía, en 1.441 pacientes con DM1.^{9,329-332} En ese estudio, el tratamiento intensivo con insulina redujo o previno el desarrollo de la retinopatía en un 27% en comparación con el tratamiento convencional en pacientes seguidos durante 4 a 9 años. Además, el tratamiento intensivo con insulina redujo la progresión de la retinopatía diabética en un 34%, hasta el 76%, y tuvo un efecto beneficioso sustancial en todo el intervalo de gravedad de la retinopatía. Estos resultados subrayan el hecho de que, aunque el tratamiento intensivo puede no prevenir completamente la retinopatía, reduce el riesgo de aparición y progresión de la retinopatía.

Curiosamente, el efecto de la reducción de la HbA_{1c} en este grupo, del 9,1% con el tratamiento convencional al 7,3% con el tratamiento intensivo, dio lugar a un beneficio que se mantuvo a lo largo de 18 años de seguimiento posteriores en el estudio EDIC, aunque la diferencia en las concentraciones medias de HbA_{1c} de los dos grupos de tratamiento aleatorizado mencionados fue solo del 0,4% a 1 año ($p < 0,001$), continuó estrechándose y fue estadísticamente no significativa a partir de los 5 años (8,1 frente a 8,2%; $p = 0,09$). La tasa de progresión de las complicaciones a partir de sus concentraciones al final del DCCT sigue siendo menor en el primer grupo de tratamiento intensivo mencionado. Así pues, los beneficios de 6,5 años de tratamiento intensivo siguen acumulándose mucho después del período de diferencia inicial de HbA_{1c}.^{9,22,330,333-335} Más allá de la progresión de la retinopatía en sí,

el riesgo de cirugía ocular relacionada con la diabetes se redujo en un 48% en el grupo de tratamiento intensivo³³⁶ durante una mediana de seguimiento de hasta 23 años. La aplicación del tratamiento intensivo de insulina en el DCCT a todas las personas de EE. UU. con DM1 daría como resultado una ganancia de 920.000 persona-años de visión,³³¹ aunque los costes del tratamiento intensivo son tres veces mayores que los del tratamiento convencional.³³⁷

La presencia de enfermedad renal, que se manifiesta por microalbuminuria y proteinuria, es otro factor de riesgo importante para el inicio y la progresión de la retinopatía diabética.^{338,339} La hipertensión está asociada a la RDP y es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de edema macular.³⁴⁰ Independientemente de la enfermedad renal, las concentraciones elevadas de lípidos séricos se asocian a lípidos extravasados en la retina (exudados duros) y pérdida de la visión.³⁴¹

Hallazgos clínicos

Los hallazgos clínicos asociados a la retinopatía diabética temprana y progresiva incluyen microaneurismas, hemorragias, exudados algodonosos, exudados duros, anomalías microvasculares intrarretinianas y anomalías venosas, como bucles venosos, tortuosidad venosa y arrosamiento venoso (v. fig. 37.27A y C). Los microaneurismas son dilataciones de las paredes capilares que pueden filtrar líquido y provocar edema y hemorragias intrarretinianas. Las hemorragias intrarretinianas tienen forma de llama o de punto, y reflejan la arquitectura de la capa retiniana en la que se producen. Las hemorragias en forma de llama se producen en el interior de la retina, más cerca del vítreo, y las hemorragias en forma de puntos se producen más profundamente en la retina. Las anomalías microvasculares intrarretinianas son el crecimiento de nuevos vasos dentro del propio tejido retiniano o la derivación de vasos a través de zonas de escasa perfusión vascular. Es común que las anomalías microvasculares intrarretinianas se encuentren adyacentes a los exudados algodonosos. Los exudados algodonosos se deben a microinfartos en la capa de fibras nerviosas de la retina. Las anomalías del calibre venoso, también conocidas como «arrosamiento venoso», suelen ser un signo de hipoxia retiniana grave. Sin embargo, en algunos casos de pérdida vascular extensa, la retina puede aparecer realmente libre de lesiones no proliferativas en la exploración clínica. Esas zonas se denominan *retina sin rasgos* y son un signo de hipoxia retiniana grave.

La pérdida de visión por la retinopatía diabética es consecuencia de una hemorragia vítrea persistente no eliminada, un desprendimiento de retina por tracción, la ausencia de perfusión de la retina o un EMD (v. figs. 37.26 y 37.27). La neovascularización con contracción de tejido fibroso distorsiona la retina y provoca un desprendimiento de retina por tracción. Los nuevos vasos pueden sangrar, causando una hemorragia prerretiniana o vítrea. Sin embargo, las causas más frecuentes de la pérdida de visión por la diabetes son la enfermedad macular y el edema macular. El edema macular es más probable en pacientes con DM2. En la enfermedad macular diabética, el edema macular que afecta a la fovea o la ausencia de perfusión de los capilares en la mácula central son los responsables de la pérdida de visión.

Sistemas de clasificación

Clasificación de la retinopatía diabética

La retinopatía diabética se clasifica ampliamente en las categorías de *retinopatía diabética no proliferativa* (RDNP) y *retinopatía diabética proliferativa*.^{342,343} El edema macular puede estar presente en los ojos con enfermedad no proliferativa o proliferativa y no se utiliza en la clasificación del nivel de retinopatía. Los términos históricos *retinopatía de base* y *retinopatía diabética preproliferativa* han sido sustituidos para reflejar las características específicas y la estratificación del riesgo de los subgrupos de importancia pronóstica en la RDNP (tabla 37.1).

En general, la retinopatía diabética avanza desde la ausencia de retinopatía a una RDNP leve, moderada, grave y muy grave, y, finalmente, a una RDP. El nivel de RDNP está determinado por el alcance y la ubicación de las manifestaciones clínicas de la retinopatía. La

TABLA 37.1 Glosario y abreviaturas correspondientes a la enfermedad diabética del ojo

Término	Definición
Antecedentes de retinopatía diabética (ARD)	Término anticuado que se refiere a algunas etapas más avanzadas de la RDNP; no está estrechamente asociado a la progresión de la enfermedad; se sustituye por los diversos niveles de RDNP
Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)	Estudio clínico multicéntrico y aleatorizado diseñado para abordar si el tratamiento intensivo con insulina podría prevenir o retrasar la progresión de las complicaciones sistémicas de la diabetes mellitus
Diabetic Retinopathy Study (DRS)	Primer estudio clínico multicéntrico y aleatorizado que demuestra el valor de la panfotocoagulación (panretiniana) para reducir el riesgo de pérdida de la visión en pacientes con todos los niveles de retinopatía diabética
Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS)	Estudio clínico multicéntrico que evalúa la vitrectomía temprana en pacientes con retinopatía diabética muy avanzada o hemorragia vítrea sin resolución
Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)	Estudio clínico multicéntrico y aleatorizado que abordó en qué etapa de la retinopatía estaba indicada la panfotocoagulación (panretiniana), si la fotocoagulación focal era eficaz para prevenir la pérdida moderada de la visión debido a un edema macular clínicamente significativo y si el tratamiento con ácido acetilsalicílico alteraba la progresión de la retinopatía diabética
Edema macular clínicamente significativo (EMCS)	Engrosamiento de la retina en la región macular de suficiente extensión y ubicación para amenazar la función visual central
Edema macular diabético central (o de afectación central) (EMDc)	Engrosamiento anómalo de la retina central (normalmente de 1 mm de diámetro en el subcampo central de la retina) debido al aumento de la permeabilidad vascular. Dado que es más probable que la participación central cause un deterioro de la vista, se suele utilizar como umbral para el tratamiento
Exudado algodonoso	Una lesión gris o blanca en la capa de fibra nerviosa de la retina, resultado de la estasis del flujo axoplásmico causado por microinfartos de la capa de fibras nerviosas de la retina
Exudado duro	Acumulación de lípidos en la retina como resultado de una mayor permeabilidad vascular
Fotocoagulación con láser focal o en cuadrícula	Un tipo de tratamiento con láser cuyo objetivo principal es reducir la fuga vascular, ya sea mediante el tratamiento focal de microaneurismas retinianos con fugas o mediante la aplicación de un tratamiento en forma de cuadrícula para pacientes con edema macular clínicamente significativo
Glaucoma neovascular (GNV)	Elevación de la presión intraocular causada por el desarrollo de neovascularización en el segmento anterior del ojo
Microaneurisma	Anomalía vascular temprana que consiste en una dilatación de la microvasculatura de la retina
Neovascularización en el disco (VND)	Neovascularización de la retina que ocurre en el disco óptico o en las 1.500 μm cercanas
Neovascularización del iris (NVI)	Neovascularización que se produce en el iris (<i>rubeosis iridis</i>), generalmente como resultado de una isquemia extensa de la retina
Neovascularización en otro lugar (VNR)	Neovascularización de la retina que se encuentra a más de 1.500 μm de distancia del disco óptico
No hay percepción de la luz (SPL)	Incapacidad de percibir la luz
Retinopatía diabética (RD)	Daño en la retina relacionado con la enfermedad sistémica de la diabetes mellitus subyacente
Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP)	Gravedad (leve, moderada o grave) de la retinopatía diabética clínicamente evidente que precede al desarrollo de la RDP
Retinopatía diabética preproliferativa (RDPP)	Término anticuado que se refiere a algunas etapas más avanzadas de la RDNP; no está estrechamente asociado a la progresión de la enfermedad; se sustituye por los diversos niveles de RDNP
Retinopatía diabética proliferativa (RDP)	Un nivel avanzado de retinopatía diabética en el que la proliferación de nuevos vasos o tejido fibroso se produce sobre o dentro de la retina
Retinopatía diabética proliferativa característica de alto riesgo (RDP-CAR)	Retinopatía diabética proliferativa de extensión, localización o hallazgos clínicos definidos que está particularmente asociada a la pérdida grave de la visión
<i>Rubeosis iridis</i>	Neovascularización del iris
Tratamientos con antifactor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF); inhibidores del VEGF	A los efectos del presente capítulo, estos se refieren a los inhibidores del VEGF (incluidos el aflibercept, el bevacizumab y el ranibizumab) que se administran por vía intravenosa para el tratamiento del edema macular diabético y la retinopatía diabética proliferativa

RDNP leve se caracteriza por pocas anomalías microvasculares, como hemorragias o microaneurismas, exudados algodonosos y aumento de la permeabilidad vascular. La RDNP moderada o grave se caracteriza por el aumento de la gravedad de las hemorragias o microaneurismas, las anomalías del calibre venoso, las anomalías microvasculares intrarretinianas y la oclusión vascular. El nivel de RDNP establece el

riesgo de progresión a una retinopatía que amenaza la vista y dicta el tratamiento y el seguimiento clínico apropiados.

La RDP se caracteriza por la proliferación vascular de la retina y sus complicaciones, incluidos los vasos nuevos en el disco óptico (VND), los vasos nuevos en otras partes de la retina (VNR), la hemorragia prerretiniana (HPR), la hemorragia vítrea y la proliferación de tejido

fibroso (PTF). En función del alcance y la ubicación de estas lesiones, la RDP se clasifica como *RDP temprana* o *RDP de alto riesgo*. Las áreas mayores de estas complicaciones, así como los vasos nuevos que se encuentran cerca del disco óptico, se asocian a riesgos más altos de pérdida de visión.

Clasificación del edema macular diabético

El EMD puede estar presente en una retinopatía diabética de cualquier gravedad. Históricamente, los ojos con EMD se clasificaban como con edema macular no clínicamente significativo o clínicamente significativo. El término EMCS se introdujo por primera vez en el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) para indicar un mayor riesgo de pérdida moderada de la visión y se utilizó como umbral para determinar la necesidad de tratamiento con láser. El EMCS existe si hay engrosamiento de la retina en la fovea o en los 500 μm cercanos, exudados duros en la fovea o en los 500 μm cercanos con engrosamiento de la retina adyacente, o una o más áreas de engrosamiento de la retina con una superficie de un disco o más de tamaño, cualquier parte de las cuales está a menos de 1.500 μm de la fovea.^{342,344,345} El EMCS es un diagnóstico clínico que no depende de la agudeza visual o de los resultados de pruebas auxiliares como la angiografía con fluoresceína, y puede estar presente incluso cuando la visión es de 20/20 o mejor.

En los últimos años, la llegada de la tomografía de coherencia ocular (TCO) y su medición cuantitativa objetiva del grosor de la retina ha permitido mejorar los cuidados clínicos, y los criterios de valoración de los estudios clínicos han pasado a evaluar si el centro de la mácula está involucrado o no. Los datos del ETDRS que evalúan los ojos con edema macular han demostrado la presencia o ausencia de engrosamiento que afecta al centro de la mácula, ahora llamado *EMD con afectación central*, que está íntimamente relacionado con los resultados de la agudeza visual a corto y largo plazo. En el ETDRS, los ojos con EMD con afectación central tenían casi 10 veces más riesgo de desarrollar una pérdida visual moderada en comparación con los ojos sin afectación central. La identificación del EMD con afectación central es crítica, porque indicará, en general, la probabilidad de que el EMD cause deterioro visual, y es un criterio clave para determinar la necesidad de tratamiento. El EMD sin afectación central no causa pérdida visual o síntomas, y con frecuencia no evoluciona a EMD con afectación central. Por lo tanto, si el centro de la mácula no está afectado, no hay una razón de peso para el tratamiento. En consecuencia, en estudios clínicos y directrices de atención clínica recientes se ha utilizado la presencia o ausencia de engrosamiento del diámetro central de 1 mm de la retina, junto con el estado visual, como criterios definitorios para considerar el inicio del tratamiento de los ojos con EMD.

Clasificación Internacional de la Retinopatía Diabética y del Edema Macular Diabético

La American Academy of Ophthalmology inició un proyecto para establecer la Clasificación Internacional de la Retinopatía Diabética y el Edema Macular Diabético consensuada, intentando simplificar la clasificación y normalizar la comunicación entre los proveedores de servicios de salud para la diabetes.^{346,347} Esta clasificación internacional describe cinco niveles clínicos de retinopatía diabética: sin retinopatía evidente (sin anomalías), RDNP leve (solo microaneurismas), RDNP moderada (más que solo microaneurismas, pero menos que RDNP grave), RDNP grave (cualquiera de los siguientes: > 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los cuatro cuadrantes de la retina, arteriolarización venosa definido en dos o más cuadrantes de la retina, anomalías microvasculares intrarretinianas prominentes en uno o más cuadrantes de la retina y sin RDP) y RDP (una o más de neovascularización de la retina, hemorragia vítrea o hemorragia prerretiniana). En la [tabla 37.2](#) se comparan los niveles de retinopatía de la clasificación internacional con los definidos por los puntos clave del ETDRS.

En lo que respecta al EMD, la clasificación internacional identifica dos grandes categorías: edema macular aparentemente ausente (sin engrosamiento evidente de la retina ni exudados duros en el polo pos-

terior) y edema macular aparentemente presente (algún engrosamiento evidente de la retina o exudados duros en el polo posterior). El edema macular se clasifica, a su vez, como leve (algunos engrosamientos de la retina o exudados duros en el polo posterior, pero distantes del centro de la mácula), moderado (engrosamiento de la retina o exudados duros que se acercan al centro de la mácula, pero no afectan al centro) o grave (engrosamiento de la retina o exudados duros que afectan al centro de la mácula). En la [tabla 37.3](#) se comparan los niveles de EMD de la clasificación internacional con los niveles de EMD del ETDRS.

En comparación con la clasificación de retinopatía de ETDRS, en la Clasificación Internacional de la Retinopatía Diabética y el Edema Macular Diabético se reduce el número de niveles de retinopatía diabética, se simplifican las descripciones de las categorías y se describen los niveles sin basarse en la referencia a las fotografías estándar de la clasificación de retinopatía diabética de Airlie House. Este enfoque hace que el uso clínico sea más fácil y uniforme entre los médicos que no están versados en las complejidades del sistema de clasificación del

TABLA 37.2 Niveles de retinopatía diabética

Nivel de clasificación internacional	Nivel del ETDRS
No hay retinopatía evidente	Nivel 10: RD ausente
RDNP leve	Nivel 20: RDNP muy leve
RDNP moderada	Niveles 35, 43 y 47: RDNP moderada
RDNP grave	Niveles 53A-E: RDNP grave o muy grave
RDP	Niveles 61, 65, 71, 75, 81, 85: RDP, RDP de alto riesgo, RDP muy grave o avanzada

ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; RD, retinopatía diabética; RDNP, retinopatía diabética no proliferativa; RDP, retinopatía diabética proliferativa.

Tomado de Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98:S786–S806.

TABLA 37.3 Clasificación internacional del edema macular diabético (EMD)

Nivel de gravedad de la enfermedad	Hallazgos oftálmicos (engrosamiento de la retina o exudados duros en el polo posterior)	Equivalente de la escala ETDRS
EMD aparentemente ausente	Ninguno evidente	
EMD aparentemente presente	Algunos evidentes	
EMD leve	Algunos hallazgos presentes, pero a distancia del centro de la mácula	EMD, pero no EMCS
EMD moderado	Los hallazgos se acercan al centro pero no lo afectan	EMCS
EMD grave	Los hallazgos afectan al centro de la mácula	EMCS

EMCS, edema macular clínicamente significativo; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

ETDRS. Sin embargo, debido a esta simplificación, la Clasificación Internacional de la Retinopatía Diabética y el Edema Macular Diabético no sustituye los niveles de ETDRS de la retinopatía diabética en los estudios clínicos o estudios a gran escala para los que se requiere una clasificación precisa de la retinopatía.

Otras manifestaciones oculares de la diabetes

Todas las estructuras del ojo son susceptibles de sufrir las complicaciones de la diabetes. Las consecuencias de estos cambios varían desde pasar desapercibidos tanto para el paciente como para el médico, hasta ser sintomáticos, pero no amenazantes, para la vista y requerir una evaluación para descartar causas subyacentes potencialmente mortales distintas de la diabetes.

Las mononeuropatías del tercer, el cuarto o el sexto nervios craneales surgen en asociación con la diabetes; la mononeuropatía del cuarto nervio craneal es la menos probable asociada a la diabetes y justifica un estudio por otras causas.³⁴⁸⁻³⁵⁰ Las parálisis de los nervios presentan un importante desafío para el diagnóstico, porque un diagnóstico erróneo puede hacer que una lesión potencialmente mortal quede sin tratamiento. En una revisión de las parálisis de los nervios craneales tratadas en una población de pacientes diabéticos en 1967, el 42% de las mononeuropatías no tenían un origen diabético.³⁴⁹ Este hallazgo subraya el peligro de atribuir rutinariamente las mononeuropatías a la propia afección diabética sin descartar cuidadosamente otras causas posibles. Se calcula que el porcentaje de todas las parálisis de los músculos extraoculares atribuibles a la diabetes mellitus es del 4,5 al 6%.³⁵⁰ Las mononeuropatías pueden ser el signo inicial de la diabetes de reciente aparición, por lo que la diabetes debe considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier mononeuropatía que afecte a los músculos extraoculares, incluso en pacientes que no afirmen tener antecedentes de diabetes. Las parálisis del tercer, el cuarto y el sexto nervios inducidas por la diabetes suelen ser autolimitadas y deberían resolverse espontáneamente en 2-6 meses. Las parálisis pueden repetirse o desarrollarse posteriormente en el ojo contralateral.

El disco óptico puede verse afectado por la diabetes de diversas maneras, además de la proliferación vascular. La papilopatía diabética es un diagnóstico de exclusión y debe distinguirse de otras causas de tumefacción del disco, como el edema de papila verdadero por aumento de la presión intracraneal, el pseudoedema de papila, como las drusas de la cabeza del nervio óptico, las neuropatías ópticas tóxicas, las neoplasias del nervio óptico y la hipertensión.³⁵¹ La palidez del disco óptico puede producirse tras la remisión espontánea de la retinopatía proliferativa o la panfotocoagulación (panretiniana) (fig. 37.27I). Dado que la diabetes supone un mayor riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo abierto, al evaluar la cabeza del nervio óptico por un glaucoma debe tenerse en cuenta la palidez del disco tras la remisión de la retinopatía o la fotocoagulación con láser.

La neovascularización del iris es una complicación ocular diabética con consecuencias potencialmente graves. La neovascularización del iris se produce en el 4-7% de los ojos de los diabéticos y puede estar presente en el 40-60% de los ojos con retinopatía proliferativa. Normalmente, los vasos nuevos del iris se observan primero en el borde de la pupila, seguidos de una fina red de vasos sobre el tejido del iris que progresa hacia el ángulo de filtración del ojo. El cierre del ángulo por la red fibrovascular da lugar a un glaucoma neovascular, que puede provocar daños irreversibles en el nervio óptico y pérdida de visión debido al aumento de la presión intraocular.³⁵⁴ El glaucoma neovascular es difícil de tratar y requiere un tratamiento intensivo. La diabetes es la segunda causa mayor de glaucoma neovascular, y representa el 32% de los casos.³⁵⁵ Cuando es posible, la panfotocoagulación (panretiniana) es el tratamiento de elección del glaucoma neovascular y proporciona una regresión duradera de la neovascularización del iris y del ángulo en la mayoría de los ojos. Cuando es necesario, se dispone de otros abordajes, como la goniofotocoagulación, los medicamentos antiglaucoma tópicos o sistémicos y la cirugía de filtración antiglaucomatosa.³⁵⁶⁻³⁵⁸ La administración intravítrea de inhibidores del VEGF se utiliza ahora

con frecuencia en ojos con glaucoma neovascular agudo y consigue una regresión notablemente rápida de la neovascularización, con la consiguiente normalización de la presión intraocular.³⁵⁹ Sin embargo, los efectos de los fármacos anti-VEGF son a menudo transitorios, y con frecuencia hay una recurrencia de la neovascularización a menos que se administren inyecciones mensualmente. Por lo tanto, a menudo se utiliza un tratamiento más duradero, como la panfotocoagulación.

La córnea del diabético es más sensible a las lesiones y se cura más lentamente después de una lesión de la córnea de una persona sin diabetes.^{359a,360} La córnea del diabético también es más propensa a las úlceras corneales infecciosas, que pueden llevar a una rápida pérdida de la visión, a la necesidad de un trasplante de córnea o a la pérdida del ojo si no se trata de forma intensiva. Por consiguiente, los pacientes diabéticos que utilizan lentes de contacto deben tener cuidado para evitar el uso excesivo de lentes de contacto y mantener una vigilancia cuidadosa.

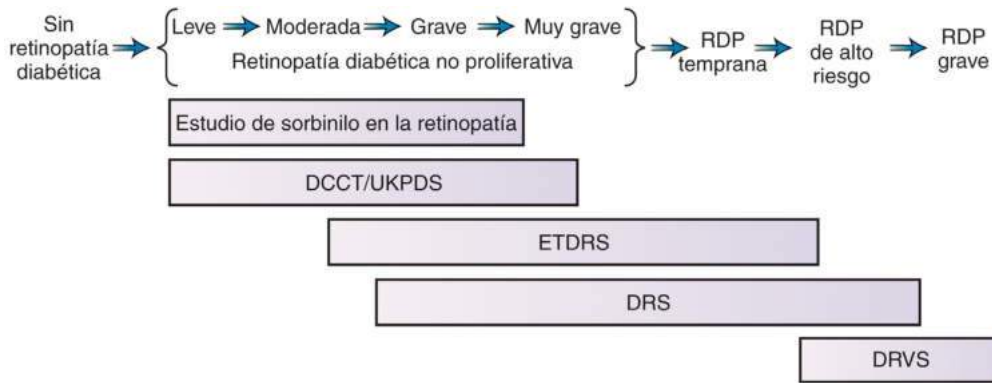
El glaucoma de ángulo abierto es 1,4 veces más frecuente en la población diabética que en la no diabética.³⁶¹ La prevalencia del glaucoma aumenta con la edad y la duración de la diabetes, pero el tratamiento médico para el glaucoma de ángulo abierto suele ser eficaz. En un estudio de 76.318 mujeres inscritas en el Nurses' Health Study, Pasquale et al. encontraron que la DM2 se asocia a un riesgo mayor de glaucoma primario de ángulo abierto en las mujeres.³⁶²

Los efectos de la diabetes en el cristalino dan lugar a cambios transitorios de la refracción, alteraciones en la capacidad de acomodación³⁶³ y cataratas. El cambio en la refracción puede ser significativo y está relacionado con la fluctuación de las concentraciones de glucemia y la tumefacción osmótica del cristalino.³⁶⁵ Las cataratas aparecen en edades más tempranas y progresan más rápidamente en presencia de diabetes.^{364,365} Las cataratas son 1,6 veces más frecuentes en personas con diabetes que en las que no la tienen.^{364,365} En los diabéticos de aparición temprana, la duración de la diabetes, el estado de la retinopatía, el uso de diuréticos y las concentraciones de HbA_{1c} son factores de riesgo.³⁶⁶ En los diabéticos de aparición tardía, la edad del paciente, la presión intraocular más baja, el tabaquismo y la disminución de la presión diastólica son factores de riesgo adicionales.^{367,368} Los pacientes diabéticos que se someten a un trasplante simultáneo de riñón y páncreas corren un riesgo mayor de desarrollar todo tipo de cataratas, independientemente del uso de corticosteroides después del trasplante.³⁶⁹ Tanto la faecoemulsificación como la extracción de cataratas extracapsulares con implantación de lentes intraoculares son tratamientos quirúrgicos apropiados. El principal determinante de la visión postoperatoria y la progresión de la retinopatía está relacionado con la presencia preoperatoria de EMD y la gravedad de la retinopatía diabética.^{370,371}

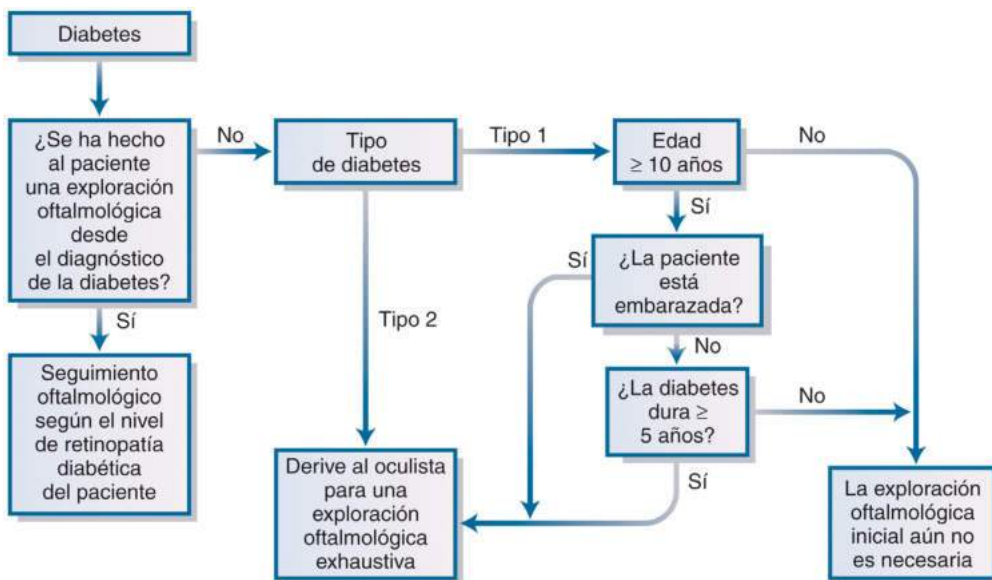
Otros hallazgos de mayor incidencia entre los diabéticos son el xantelasma,³⁴⁸ los microaneurismas de la conjuntiva bulbar,³⁷² el desprendimiento vítreo posterior³⁷³ y la rara, pero a menudo mortal, infección fúngica orbitaria fomicosis por *Mucorales*.^{352,353} El diagnóstico y el tratamiento rápidos de la fomicosis causada por las especies de *Mucor* son cruciales, aunque la tasa de supervivencia se mantiene solo en el 57%.^{353,374}

Vigilancia y tratamiento de la retinopatía diabética

El tratamiento clínico apropiado de la retinopatía diabética se ha definido por los resultados de los principales estudios clínicos aleatorizados y multicéntricos (fig. 37.28): los Protocolos I, S y T de la Diabetic Retinopathy Clinical Research Network,^{290,291,375} el Diabetic Retinopathy Study (DRS),³⁷⁶ el ETDRS,³¹⁶ el Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS),³⁷⁷ el DCCT³⁷⁸ y el UKPDS.³⁷⁹ Estos estudios han permitido establecer los índices de progresión de cada nivel de retinopatía diabética, los intervalos de seguimiento y la correcta administración, el momento oportuno y la eficacia resultante del control glucémico, la fotocoagulación con láser y el tratamiento



• **Figura 37.28** Representación esquemática de los principales estudios clínicos multicéntricos sobre la retinopatía diabética y los niveles de gravedad de la retinopatía diabética que se abordaron en un primer momento. DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; DRS, Diabetic Retinopathy Study; DRVS, Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; RDP, retinopatía diabética proliferativa; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study.



• **Figura 37.29** Diagrama de flujo esquemático de los principios más importantes que intervienen en la determinación del momento de la exploración oftalmológica inicial después del diagnóstico de diabetes mellitus. Estos son tiempos mínimos recomendados. Los síntomas oculares, las quejas u otros problemas médicos asociados requieren una evaluación más temprana. Las directrices se reevalúan periódicamente en función de los resultados de nuevos estudios.

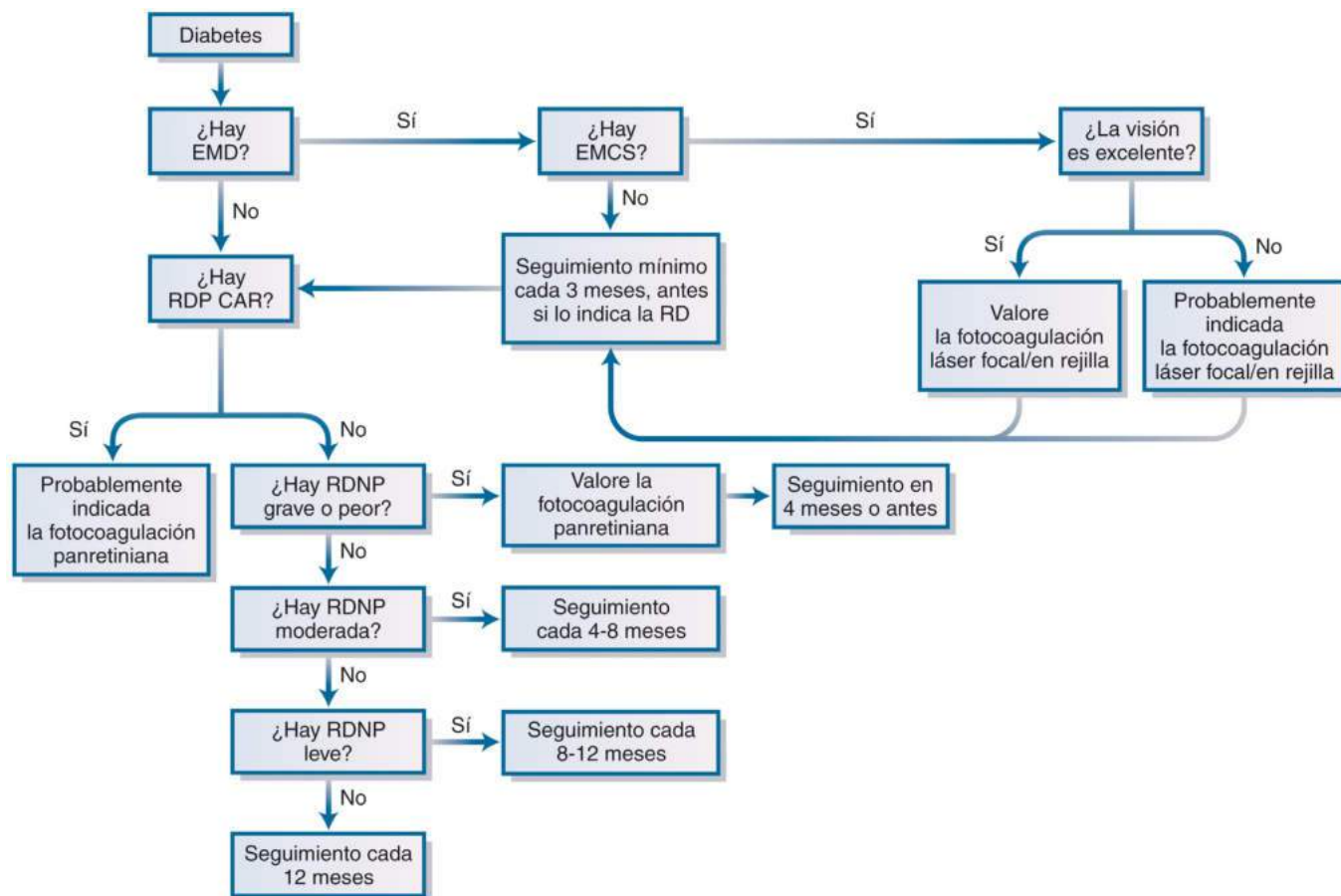
anti-VEGF intravítreo (figs. 37.29-37.32). También han establecido recomendaciones para la cirugía de vitrectomía para las complicaciones oculares de los diabéticos.

Exploración ocular exhaustiva

Para determinar las decisiones de seguimiento y tratamiento de los pacientes con retinopatía diabética es fundamental realizar una exploración ocular exhaustiva que detalle el alcance y la ubicación de los hallazgos relacionados con la retinopatía. Como se detalla más adelante, la mayor parte de las cegueras asociadas a las etapas avanzadas de la retinopatía pueden evitarse con un diagnóstico y un tratamiento adecuados y oportunos. Lamentablemente, muchos diabéticos no reciben una atención ocular adecuada en una etapa apropiada de su enfermedad.^{380,381} De hecho, el 11% de los pacientes de DM1 y el 7% de los casos de DM2 con RDP de alto riesgo que necesitan un tratamiento rápido no han sido examinados por un oftalmólogo en los últimos 2 años.³⁸¹ En un estudio, el 55% de los pacientes con alto riesgo de RDP o EMCS nunca habían recibido la fotocoagulación con láser.³⁸⁰

La exploración ocular completa es el pilar de esta evaluación, que es necesaria de forma repetitiva y de por vida para los diabéticos.^{342,382} Dicha evaluación tiene cuatro componentes principales: anamnesis, exploración, diagnóstico y tratamiento, según sea necesario. Para orientar la atención al paciente es esencial la evaluación anual de la retina, con el fin de valorar la presencia y el nivel de la retinopatía diabética y el EMD. La American Academy of Ophthalmology³⁸² y la American Optometric Association han detallado los fundamentos de la exploración ocular completa para el paciente no diabético.³⁸³ La exploración del diabético debe ser similar, con énfasis en las partes de la exploración que se relacionan con problemas particularmente pertinentes a la diabetes.

La exploración con el ojo dilatado es mejor que la evaluación no dilatada, porque solo el 50% de los ojos se clasifican correctamente en cuanto a la presencia y la gravedad de la retinopatía a través de las pupilas no dilatadas.^{384,385} La evaluación oftálmica apropiada implica la dilatación de las pupilas, la biomicroscopia con lámpara de hendidura, la exploración de la periferia de la retina con oftalmoscopia indirecta o con lentes de contacto de espejo y, a veces, la gonioscopia.^{382,383} Debido



• **Figura 37.30** Exploración de la retinopatía diabética y el edema macular y diagrama de flujo del tratamiento: pacientes no embarazadas. El diagrama de flujo esquemático presenta los principios más importantes que intervienen en la determinación del seguimiento oftalmológico rutinario y las indicaciones para el tratamiento de pacientes diabéticos no embarazadas. Estos intervalos son solo las frecuencias generales y mínimas recomendadas. Los síntomas oculares, las molestias u otros problemas médicos u oftalmológicos asociados requieren una evaluación más temprana o un enfoque distinto. Las directrices se reevalúan periódicamente en función de los resultados de nuevos estudios. *EMCS*, edema macular clínicamente significativo; *EMD*, edema macular diabético; *RD*, retinopatía diabética; *RDNP*, retinopatía diabética no proliferativa; *RDP*, retinopatía diabética proliferativa; *RDP CAR*, retinopatía diabética proliferativa con características de alto riesgo.

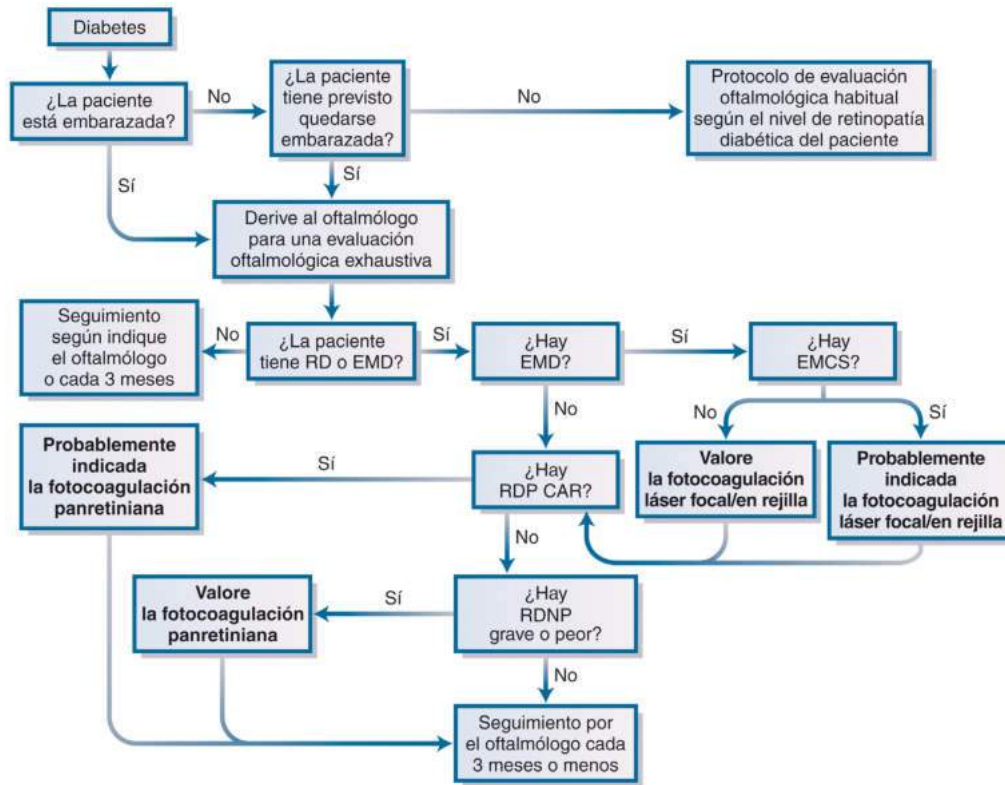
a las complejidades del diagnóstico y el tratamiento de la RDP y el EMCS, se necesitan oftalmólogos con conocimientos especializados y experiencia en el tratamiento de la retinopatía diabética para determinar y proporcionar la intervención quirúrgica apropiada.³⁸⁶ Por lo tanto, se recomienda que todos los diabéticos se sometan a exploraciones oculares con dilatación de las pupilas por un profesional con experiencia (oftalmólogo u optometrista), y que los pacientes diabéticos estén bajo la atención directa o de consulta de un oftalmólogo experimentado en el tratamiento de la retinopatía diabética, al menos en el momento en que estemos ante una retinopatía diabética moderada o el EMD. Las imágenes de la retina que han demostrado equivalencia con la exploración del fondo de ojo dilatado o el estándar aceptado de las imágenes estereoscópicas de la retina de siete campos del ETDRS cuando son interpretadas por un profesional oftalmólogo capacitado también pueden ser apropiadas para la evaluación de la retina.^{387,388} Además, los programas de telemedicina para la retinopatía diabética que utilizan medios validados de imágenes de la retina permiten ampliar el acceso a la atención ocular de la diabetes altamente eficaz basada en la evidencia y proporcionar métodos alternativos de atención rentables.³⁸⁹

Evaluación oftalmológica inicial

La recomendación de realizar una exploración ocular inicial en las personas con diabetes se basa en las tasas de prevalencia de la retinopatía

y la incidencia de complicaciones oculares posteriores que amenazan la visión de los diabéticos (v. fig. 37.29). Aproximadamente el 80% de los pacientes con DM1 tienen retinopatía después de 15 años de enfermedad, pero solo alrededor del 25% tienen alguna retinopatía después de 5 años de diabetes.³⁸⁵ La prevalencia de la RDP es menos del 2% a los 5 años y del 25% a los 15 años. En el caso de la DM2, la fecha de inicio de la diabetes suele ser desconocida, y se observa una grave enfermedad de la retina incluso en el momento del diagnóstico de la diabetes. Hasta el 3% de los pacientes cuya diabetes se diagnostica por primera vez después de los 30 años (DM2) tienen EMCS o RDP de alto riesgo en el momento del diagnóstico inicial de la diabetes.³⁹⁰ Por lo tanto, en pacientes mayores de 10 años se recomienda una exploración oftalmológica inicial a partir de 5 años después del diagnóstico de la DM1 e inmediatamente después del diagnóstico de la DM2 (v. fig. 37.29).^{342,391}

La pubertad y el embarazo aceleran la progresión de la retinopatía. La aparición de una retinopatía que amenaza la visión es poco frecuente en los niños antes de la pubertad, independientemente de la duración de la diabetes;^{391,392} sin embargo, puede surgir una retinopatía importante en los primeros 6 años de enfermedad si se diagnostica entre los 10 y los 30 años.²⁹⁵ La retinopatía diabética puede volverse particularmente agresiva durante el embarazo en diabéticas.^{393,394} En el pasado, el pronóstico del embarazo en la paciente diabética con



• **Figura 37.31** Exploración de la retinopatía diabética y el edema macular, y diagrama de flujo del tratamiento: pacientes embarazadas. El diagrama de flujo esquemático presenta los principios más importantes que intervienen en la determinación del seguimiento oftalmológico rutinario y las indicaciones para el tratamiento de pacientes diabéticas embarazadas. Estos intervalos son solo las frecuencias generales y mínimas recomendadas. Los síntomas oculares, las molestias u otros problemas médicos u oftalmológicos asociados requieren una evaluación más temprana o un enfoque distinto. Dado que la retinopatía puede progresar rápidamente en pacientes embarazadas con diabetes, está indicada una evaluación cuidadosa y más frecuente. Las directrices se reevalúan periódicamente en función de los resultados de nuevos estudios. *EMCS*, edema macular clínicamente significativo; *EMD*, edema macular diabético; *RD*, retinopatía diabética; *RDNP*, retinopatía diabética no proliferativa; *RDP CAR*, retinopatía diabética proliferativa con características de alto riesgo.

complicaciones microvasculares era tan malo que se aconsejaba a estas pacientes que evitaran o interrumpieran los embarazos.³⁹⁵ Al reconocerse la importancia del control glucémico, las pacientes diabéticas en edad de procrear tienen ahora embarazos y partos seguros con un riesgo mínimo tanto para la madre como para el bebé.³⁹⁶

Lo ideal sería que las diabéticas que planean un embarazo se sometieran a una exploración ocular completa en el año anterior a la concepción (v. fig. 37.31). El tratamiento está indicado antes de la concepción en las pacientes que corren el riesgo de perder la visión si la retinopatía diabética empeora durante el embarazo. Las pacientes que se quedan embarazadas deben hacerse una exploración ocular completa en el primer trimestre de embarazo. Está indicado el seguimiento cercano durante todo el embarazo, con exploraciones posteriores determinadas por los hallazgos presentes en la exploración del primer trimestre.³⁴² Esta recomendación no se aplica a las mujeres que desarrollan diabetes gestacional, porque no tienen un riesgo mayor de desarrollar una retinopatía diabética.

Exploración oftalmológica de seguimiento

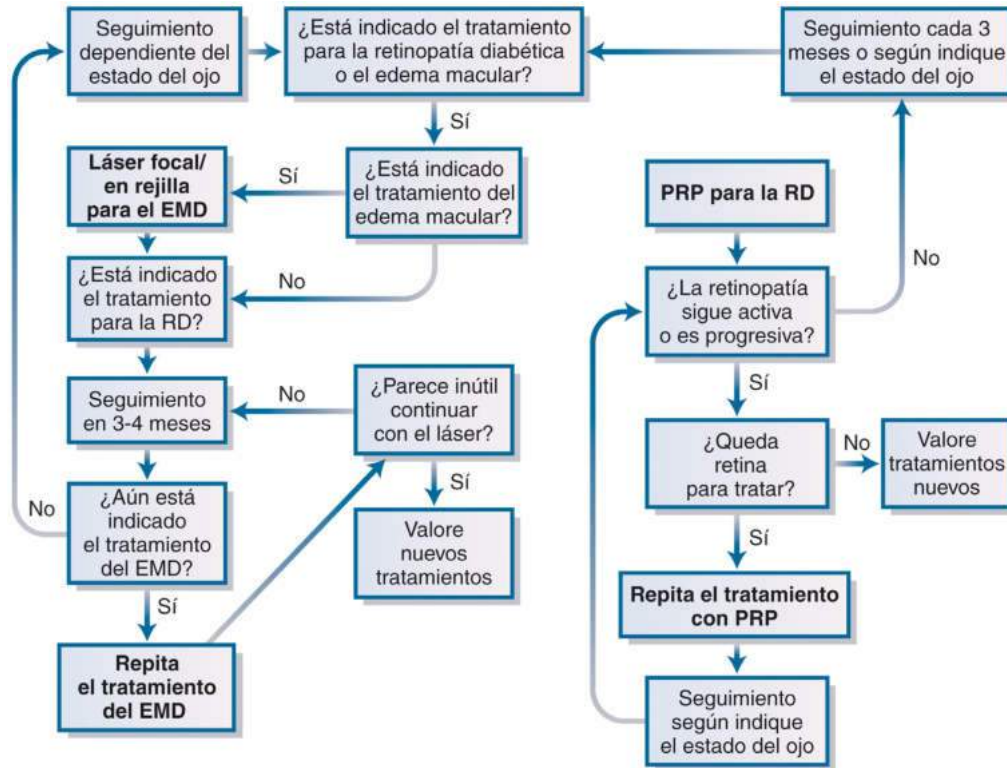
La exploración oftalmológica de seguimiento se determina a partir del riesgo de progresión de la enfermedad en cualquier nivel de gravedad de la retinopatía (v. fig. 37.30). La RDNP se clasifica clínicamente en cuatro niveles de gravedad basados en los hallazgos clínicos comparados con los estándares fotográficos del fondo estereoscópico: leve, moderado, grave y muy grave.³⁹⁷ La progresión de la retinopatía no proliferativa hasta el nivel visualmente amenazante de la RDP de alto riesgo

está estrechamente correlacionada con la gravedad inicial de la RDNP (tabla 37.4). También se conocen los índices de progresión de cada nivel de RDNP a cualquier otro nivel de retinopatía. Estos se utilizan para definir los intervalos mínimos de seguimiento estándar, como se detalla en la figura 37.30 y en la tabla 37.5. Dado que una retinopatía importante que amenaza la vista puede presentarse inicialmente sin síntomas visuales o con síntomas visuales mínimos, los pacientes sin retinopatía diabética clínicamente evidente y sin problemas oculares conocidos siguen necesitando exploraciones oftalmológicas anuales completas, incluso si están totalmente asintomáticos.

Evaluación y tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa

El grado y la ubicación de la neovascularización determinan el nivel de la RDP.^{398,399} La mejor manera de evaluar la RDP es mediante una exploración del fondo de ojo con dilatación utilizando biomicroscopía con lámpara de hendidura combinada con una oftalmoscopia indirecta o una estereofotografía del fondo de ojo. La angiografía con fluoresceína y la angiografía con tomografía de coherencia óptica también ayudan a identificar pequeños y sutiles parches de neovascularización de la retina. Sin embargo, estas modalidades de diagnóstico por imágenes no suelen ser necesarias para diagnosticar la RDP, porque estos hallazgos son clínicamente evidentes en la mayoría de los casos (fig. 37.33).

La presencia de RDP en un ojo aumenta sustancialmente el riesgo de pérdida grave de la visión. La pérdida grave de la visión se define como una agudeza mejor corregida de 5/200 o peor en dos visitas



• **Figura 37.32** Diagrama de flujo de la fotocoagulación. Este diagrama de flujo esquemático detalla los abordajes generales del tratamiento de fotocoagulación en pacientes con retinopatía diabética o edema macular diabético. Estas son solo directrices generales, y las opciones de tratamiento reales dependen de muchos otros factores, incluidos los hallazgos en el mismo ojo o en el ojo contralateral y los problemas sistémicos. EMD, edema macular diabético; PRP, panfotocoagulación (panretiniana); RD, retinopatía diabética.

TABLA 37.4 Progresión a retinopatía diabética proliferativa por niveles desde la retinopatía diabética no proliferativa

Nivel de retinopatía	PROBABILIDAD DE RDP DE ALTO RIESGO (%)	
	1 año	5 años
RDNP leve	1	16
RDNP moderada	3-8	27-39
RDNP grave	15	56
RDNP muy grave	45	71
RDP con menos características de alto riesgo	22-46	64-75

RDNP, retinopatía diabética no proliferativa; RDP, retinopatía diabética proliferativa.
 Tomado de Aiello LP, Gardner TW, King GL, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1998;21:143-156.

eficazmente el riesgo de pérdida de visión grave por RDP en un 50% o más. Además, en el ETDRS se demostró que la fotocoagulación con láser panretiniana aplicada cuando un ojo se acerca o acaba de alcanzar una RDP de alto riesgo reduce el riesgo de pérdida grave de la visión a menos del 4%. Sobre la base de estos resultados, se considera que la panfotocoagulación rápida es apropiada para todos los pacientes con RDP de alto riesgo, apropiada habitualmente para pacientes con RDP de riesgo menos que alto, y puede ser aconsejable para pacientes con RDNP grave o muy grave, especialmente en el entorno de la DM2 (v. fig. 37.30).^{316,398-401}

En estos pacientes, para determinar si se debe realizar la cirugía con láser, se deben tener en cuenta la reciente progresión de la enfermedad ocular, el estado del otro ojo, el cumplimiento del seguimiento, los problemas de salud concurrentes, como la hipertensión o la enfermedad renal, y otros factores. En particular, se debe considerar la panfotocoagulación en pacientes con DM2 antes de que se desarrolle una RDP de alto riesgo, porque el riesgo de pérdida grave de la visión y la necesidad de vitrectomía de la *pars plana* (VPP) se puede reducir en un 50% en estos pacientes, especialmente cuando hay edema macular.⁴⁰¹

En la panfotocoagulación se aplican de 1.200 a 1.800 quemaduras de láser al tejido retiniano periférico, destruyendo, en realidad, de manera focal el fotorreceptor externo y el epitelio pigmentario de la retina (v. fig. 37.27I). Se evitan los grandes vasos, así como las zonas de hemorragia prerretiniana. Se considera que el tratamiento ejerce su efecto al aumentar el suministro de oxígeno al interior de la retina, disminuyendo las células viables productoras de factor de crecimiento hipóxico y aumentando la perfusión relativa en cada zona de retina viable. El tratamiento total se aplica en una o tres sesiones, espaciadas de 1 a 2 semanas. La evaluación de seguimiento tiene lugar a los 3 meses.

La respuesta a la panfotocoagulación varía. El efecto más deseable es ver una regresión de los vasos nuevos, aunque puede lograrse la estabilización de la neovascularización sin más crecimiento. Esta última

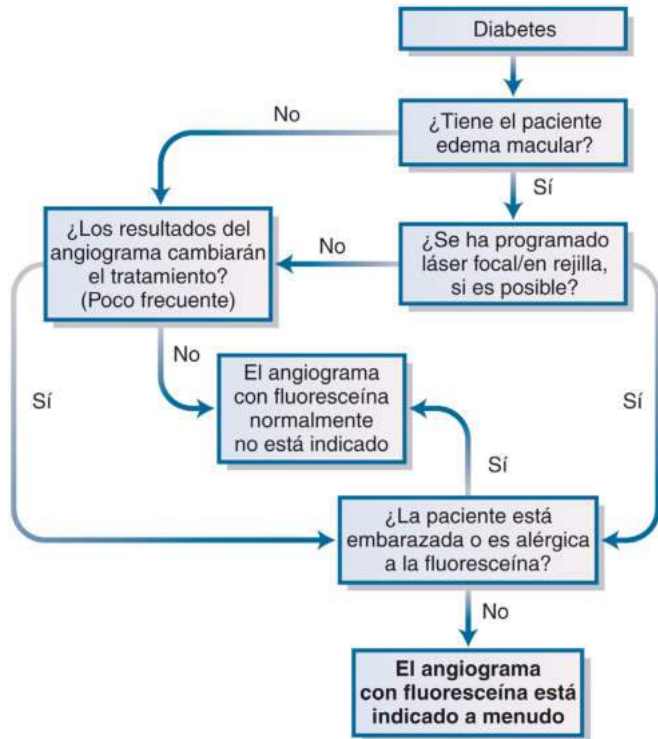
consecutivas con 4 meses de diferencia. Esto representa una pérdida de visión sustancialmente peor que el límite de 20/200 o peor definido como ceguera legal. Sin tratamiento, los ojos con alto riesgo de RDP tienen un riesgo del 28% de pérdida grave de visión antes de 2 años. Este riesgo es comparable al 7% de riesgo de pérdida de visión grave después de 2 años en ojos con RDP, pero sin características de alto riesgo.³⁹⁸

Hasta esta década, la panfotocoagulación (panretiniana) fue el único tratamiento que demostró ser efectivo contra la RDP. En el DRS se demostró que la fotocoagulación con láser panretiniana redujo

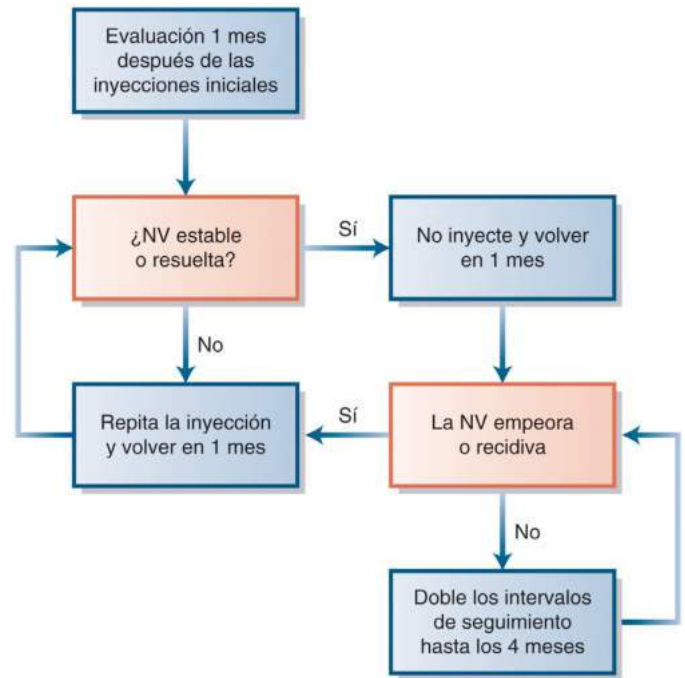
TABLA 37.5 Tratamiento general recomendado de la retinopatía diabética

Nivel de RD	RIESGO DE PROGRESIÓN (%)		EVALUACIÓN			TRATAMIENTO			Seguimiento (meses)
	A RDP (1 año)	A RDP de alto riesgo (5 años)	Foto en color	TCO	AF	Panfotocoagulación (PRP)	Láser focal	Inhibidores del VEGF intravítreos	
RDNP leve									
Todos	5	15							
No hay EMD			No	No	No	No	No	No	12
Sin EMDc			Sí	Sí	Oc.	No	Oc.	Oc.	4-6
EMDc			Sí	Sí	Sí	No	Oc.	Sí	1-4
RDNP moderada									
Todos	12-27	33							
No hay EMD			Sí	No	No	No	No	No	6-8
Sin EMDc			Sí	Sí	Oc.	No	Oc.	Oc.	4-6
EMDc			Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	1-4
RDNP grave									
Todos	52	60							
No hay EMD			Sí	No	No	Raramente	No	No	3-4
Sin EMDc			Sí	Sí	Oc.	Oc. después del tratamiento del EMD	Oc.	Oc.	2-3
EMDc			Sí	Sí	Sí	Oc. después del tratamiento del EMD	Sí	Sí	1-3
RDNP muy grave									
Todos	75	75							
No hay EMD			Sí	No	No	Oc.	No	No	2-3
Sin EMDc			Sí	Sí	Oc.	Oc. después del tratamiento del EMD	Oc.	Oc.	2-3
EMDc			Sí	Sí	Sí	Oc. después del tratamiento del EMD	Sí	Sí	1-3
RDP < alto riesgo									
Todos	—	75							
No hay EMD			Sí	No	No	Oc.	No	Oc.	2-3
Sin EMDc			Sí	Sí	Oc.	Oc. después del tratamiento del EMD	Oc.	Oc.	2-3
EMDc			Sí	Sí	Sí	Oc. después del tratamiento del EMD	Sí	Sí	1-3
RDP con características de alto riesgo									
Todos	—	—							
No hay EMD			Sí	No	No	Sí	No	Oc.	2-3
Sin EMDc			Sí	Sí	Oc.	Sí	Normalmente	Oc.	1-2
EMDc			Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	1-2

AF, angiografía con fluoresceína; EM, edema macular; EMD, edema macular diabético; EMDc, edema macular diabético central; Oc., ocasionalmente; RDNP, retinopatía diabética no proliferativa; RDP, retinopatía diabética proliferativa; TCO, tomografía de coherencia óptica; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.



• **Figura 37.33** Diagrama de flujo del angiograma con fluoresceína. El diagrama de flujo esquemático detalla un algoritmo general para el uso correcto de la angiografía con fluoresceína en la evaluación ocular de la diabetes mellitus. En casos inusuales, los factores de confusión pueden alterar el enfoque apropiado.



• **Figura 37.34** Principios del algoritmo de tratamiento con antifactor de crecimiento endotelial vascular de la retinopatía diabética proliferativa de la Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net). NV, neovascularización. (Reproducido a partir de Sun JK, Glassman AR, Beaulieu WT, et al. Rationale and application of the protocol S anti-vascular endothelial growth factor algorithm for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmol.* 2018;125.)

situación requiere una cuidadosa vigilancia clínica. En algunos casos, siguen proliferando vasos sanguíneos nuevos, lo que requiere una panfotocoagulación adicional o un tratamiento adyuvante con fármacos anti-VEGF intravítreos (v. fig. 37.32).

Estudios recientes han demostrado que el tratamiento anti-VEGF con aflibercept o ranibizumab es una alternativa eficaz de primera línea a la panfotocoagulación en pacientes cuidadosamente seleccionados con RDP.^{375,402,403} Los procesos neovasculares son exquisitamente sensibles a los fármacos anti-VEGF, y se ha demostrado una mejora drástica y rápida de los ojos con neovascularización grave de la retina o del segmento anterior tras el tratamiento anti-VEGF.^{322,404} El Protocolo S de la Diabetic Retinopathy Clinical Research (DRCR) Network permitió demostrar que los resultados de la agudeza visual a los 2 y 5 años no eran inferiores en los ojos tratados con ranibizumab intravítreo a los obtenidos con panfotocoagulación. El tratamiento anti-VEGF con ranibizumab se asoció a varias ventajas sobre el tratamiento láser. Hubo una mayor ganancia visual media en el curso de los primeros 2 años, menores tasas de deterioro visual desde el inicio del EMD, menor pérdida del campo visual periférico y menor necesidad de cirugía de vitrectomía tanto a los 2 como a los 5 años en el grupo tratado con ranibizumab.

Cuando se aplica mediante un algoritmo de retratamiento normalizado como el desarrollado para el Protocolo S (fig. 37.34), el tratamiento anti-VEGF es muy eficaz para reducir la neovascularización de la retina. En el Protocolo S, el 38% de los ojos tratados con ranibizumab reunían las condiciones para aplazar las inyecciones mensuales, ya que se mantenía la estabilidad de la neovascularización al menos una vez durante los primeros 2 años de seguimiento; la neovascularización de la retina se resolvió completamente en el 44% de las visitas a lo largo de 2 años.⁴⁰⁵ No obstante, los ojos asignados al azar al tratamiento con ranibizumab en el Protocolo S siguieron necesitando una mediana de tres inyecciones por año durante 2 a 5 años. También hay que tener en cuenta que los pacientes con RDP suelen tener enfermedades asociadas

sistémicas que contribuyen a que se salten o se reprogramen las visitas al consultorio. Por lo tanto, el cumplimiento de los pacientes con las recomendaciones de seguimiento y tratamiento es un aspecto crítico para asegurar el éxito del tratamiento anti-VEGF en la RDP. Si se espera que el cumplimiento sea un problema en un paciente específico, el tratamiento con fotocoagulación con láser panretiniana, solo o en combinación con un inhibidor del VEGF, es el enfoque terapéutico preferido.

La intervención quirúrgica con VPP se reserva para ojos con hemorragia vítrea no eliminada o desprendimiento por tracción en la RDP. En el DRVS, que finalizó en 1989, se demostró que la VPP temprana en personas con proliferación fibrovascular grave tenía más probabilidades de mejorar la visión y menos de provocar una visión deficiente, en particular en pacientes con DM1.³⁷⁷ El objetivo principal de la VPP es eliminar el tejido fibrovascular anómalo, aliviar la tracción de la retina, permitir que la retina obtenga una posición anatómicamente más normal y eliminar las opacidades vítreas, como la hemorragia vítrea. Los datos de los resultados reales de este estudio no son totalmente aplicables hoy en día, debido a los espectaculares avances en las técnicas quirúrgicas y a la llegada de la endofotocoagulación con láser que se han producido en estos años. No obstante, está claro que la VPP salva y restaura la visión en muchos casos de enfermedad retiniana grave que no son susceptibles, o no responden, a la fotocoagulación con láser.

Tratamiento de la retinopatía diabética no proliferativa

Los estudios del tratamiento intravítreo con inhibidores del VEGF y esteroides han demostrado los efectos beneficiosos de estos medicamentos en la gravedad de la RD y en las tasas de progresión a complicaciones relacionadas con la RDP, como la hemorragia vítrea y la necesidad de una vitrectomía. Casi el 40% de los ojos logran una regresión de dos o más pasos de la gravedad de la retinopatía diabética después de 3 años de tratamiento mensual continuo anti-VEGF para el EMD.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸ También se observa una disminución en los índices de inicio y necesidad

de tratamiento de la RDP después del tratamiento con ranibizumab en comparación con el tratamiento simulado.⁴⁰⁷ Después de una media de 4,4 inyecciones de aflibercept durante 6 meses, el 58% de los ojos experimentaron una mejora de dos o más pasos en la gravedad de la retinopatía diabética en comparación con el 6% de los ojos tratados de manera simulada.⁴⁰⁸ El tratamiento con esteroides, ya sea por vía peribulbar o intravítrea, también disminuyó el riesgo de empeoramiento de la retinopatía diabética. En el transcurso de 2 años, la administración de esteroides intravítreos dio como resultado una reducción del riesgo relativo del 32% para la progresión de la retinopatía en comparación con el tratamiento simulado.⁴⁰⁷ Aunque estos resultados son prometedores, no existe, por el momento, un tratamiento de primera línea para los ojos con retinopatía diabética no proliferativa, ya que los resultados visuales a largo plazo no han demostrado claramente mejoras después del tratamiento con cualquiera de estos abordajes terapéuticos intraoculares frente a la atención médica sola.

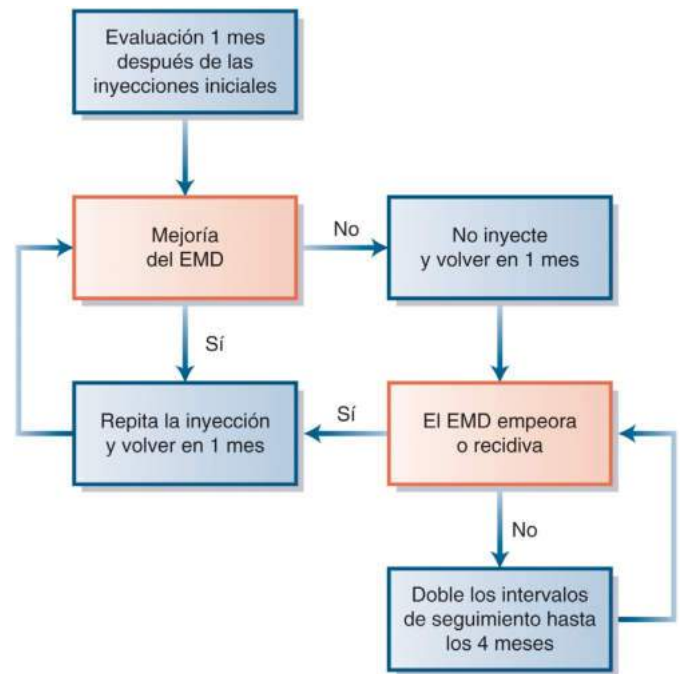
Tratamiento del edema macular diabético

El EMCS no tratado se asocia a una probabilidad del 25% de pérdida moderada de la visión después de 3 años (definida como aumento al menos del doble del ángulo visual; por ejemplo, 20/40 reducido a 20/80).³¹⁶ En la clínica, la mejor manera de evaluar el edema macular es mediante una exploración dilatada utilizando el biomicroscopio con lámpara de hendidura o la fotografía del fondo de ojo en estéreo. La nueva técnica de diagnóstico por imágenes oftálmicas de TCO ha proporcionado un medio para cuantificar objetivamente el engrosamiento de la retina y es actualmente el método objetivo de elección. Cuando se utiliza junto con la medición de la agudeza visual, la TCO se ha utilizado para vigilar la respuesta al tratamiento y ayudar a determinar el momento de la intervención.^{409,410} Como se comentó anteriormente, el estándar actual para la evaluación del edema macular se centra en determinar la presencia o la ausencia de edema que afecta al centro de la mácula.

El tratamiento actual de primera línea para la mayoría de los ojos con EMD con afectación central y con una deficiencia visual relacionada con el EMD de 20/32 o peor son las inyecciones intravítreas con inhibidores del VEGF siguiendo un protocolo definido, como el descrito por la DRCR Network²⁹¹ (fig. 37.35). Normalmente, las inyecciones se realizan una vez al mes con una dosis de carga de al menos cuatro a seis inyecciones. Como media, se aplican ocho o nueve inyecciones durante el primer año de tratamiento. La media de inyecciones necesarias para mantener los beneficiosos aumentos de la agudeza visual disminuye sustancialmente a tres o cuatro en el segundo año, a uno o dos en el tercero y a cero o uno en los años 4 y 5.

Los resultados de un estudio clínico inicial multicéntrico, aleatorizado y controlado, que evaluó la administración intravítrea de ranibizumab, ya sea con láser inmediato o con láser diferido, muestran un marcado beneficio del fármaco anti-VEGF en comparación con el láser solo. Después de 1 año, el ranibizumab, tal como se aplicó en el estudio, dio lugar a una ganancia media de nueve letras ($p < 0,001$) cuando se combinó con el láser inmediato o diferido durante al menos 24 semanas. Este tratamiento fue más efectivo que el láser inmediato solo (ganancia de tres letras) para el tratamiento del EMD de los ojos con engrosamiento central y visión reducida a 20/32 a 20/320. El número de ojos que ganan dos o más líneas de visión casi se duplicó en los grupos anti-VEGF en comparación con el láser solo. Por el contrario, los ojos que perdieron dos o más líneas de visión fueron un tercio en los grupos anti-VEGF en comparación con el láser solo. Los resultados se mantuvieron a lo largo de 5 años, a pesar de que el número de inyecciones disminuyó sustancialmente a lo largo de los años 2 a 5.^{411,412} No se atribuyó al tratamiento ningún aumento de los acontecimientos sistémicos ni oculares graves, salvo el pequeño riesgo conocido de endoftalmítis (1 de cada 1.000 inyecciones) asociado a las propias inyecciones intravítreas.

En un estudio comparativo de efectividad se demostró la eficacia general de los tres inhibidores del VEGF intraoculares actualmente disponibles en el mercado (aflibercept, bevacizumab y ranibizumab)



• **Figura 37.35** Diagrama que muestra el fundamento de la Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) para el tratamiento y seguimiento del edema macular diabético (EMD) que afecta a la zona central con tratamiento antifactor de crecimiento endotelial vascular. (Modificado de Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, et al. Rationale for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network intravitreal anti-VEGF treatment and follow-up protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmol.* 2011;118:e5–e14.)

para mejorar la agudeza visual y reducir el engrosamiento de la retina en los ojos con EMD con afectación central.²⁹¹ Los ojos con solo un deterioro visual leve por el EMD y una visión de referencia de 20/32 a 20/40 tuvieron resultados de agudeza visual similares como media, independientemente de la asignación del grupo terapéutico. Sin embargo, en los ojos con una visión de referencia de 20/50 o peor, el aflibercept proporcionó ganancias visuales mayores que las logradas con el bevacizumab a 1 y 2 años, y los resultados de la visión fueron mejores que con el ranibizumab a 1 año, pero no a 2 años.

Aunque los inhibidores del VEGF tienen un gran éxito en muchos ojos, aproximadamente del 40 al 50% de los ojos todavía tienen EMD o deterioro visual a pesar del tratamiento mensual a largo plazo. Así pues, existe una necesidad insatisfecha de nuevos tratamientos que aborden los mecanismos independientes del VEGF para el inicio, la persistencia y el empeoramiento del EMD.

La fotocoagulación con láser focal puede seguir estando indicada para algunos pacientes con EMD (v. figs. 37.27C y 37.30) sin afectación del centro o en ojos con buena visión, o en pacientes que no toleran un régimen de inyecciones intravítreas. En el ETDRS se demostró que la fotocoagulación con láser focal para el EMCS redujo el riesgo de pérdida moderada de la visión a 5 años en un 50%, pero el 15% de los pacientes siguen experimentando pérdida de la visión.³⁴⁵ En la fotocoagulación con láser focal, las lesiones de 500 a 3.000 μm desde el centro de la mácula que están contribuyendo al engrosamiento del área macular se tratan con fotocoagulación directamente. Estas lesiones se identifican clínicamente o mediante angiografía con fluoresceína y consisten principalmente en microaneurismas con fugas. Cuando las fugas son difusas o los microaneurismas son extensos, se puede aplicar la fotocoagulación a la mácula en una configuración de rejilla, evitando la región de la fóvea.

Si se prevé el uso de láser macular, la angiografía con fluoresceína puede ser una prueba útil para orientar el tratamiento focal de los

microaneurismas que están filtrando líquido en la retina e identifican las zonas de no perfusión de los capilares maculares que podrían beneficiarse del tratamiento con láser en cuadrícula (v. fig. 37.33). Debido a que existen riesgos asociados a la angiografía con fluoresceína, entre ellos náuseas, urticaria, habones y rara vez la muerte (1 de cada 222.000 pacientes) o secuelas médicas graves (1 de cada 2.000 pacientes),⁴¹³⁻⁴¹⁵ la angiografía con fluoresceína no forma parte, por lo demás, de la exploración de rutina de un paciente diabético sin retinopatía diabética, y el procedimiento suele estar contraindicado en pacientes con alergia conocida al colorante fluoresceína o durante el embarazo.

La evaluación de seguimiento después del tratamiento con láser focal suele realizarse después de 3 meses (v. fig. 37.30). En los casos en que persista el edema macular, puede ser necesario un tratamiento adicional. En presencia de edema macular, en los pacientes con RDP o RDNP grave deben valorarse el tratamiento anti-VEGF o láser del edema macular, ya sea que el edema macular esté o no con afectación central, porque es probable que requieran panfotocoagulación en un futuro cercano y porque, si bien la panfotocoagulación es beneficiosa para la RDP, puede exacerbar el edema macular existente.

El uso oftálmico de corticosteroides administrados por vía periorbitaria o intravítrea para el tratamiento del EMD se generalizó debido a los primeros informes de casos y a los estudios clínicos no controlados que documentaron su rápido, y a menudo espectacular efecto, en el engrosamiento de la retina. Se realizaron dos estudios clínicos prospectivos aleatorizados multicéntricos para abordar tanto la eficacia como la seguridad de ambas vías de administración de esteroides. En el primero, se comprobó que las inyecciones peribulbares de esteroides no tenían ningún beneficio significativo como tratamiento del EMD.⁴¹⁶ Los resultados a 3 años de un segundo estudio controlado aleatorizado multicéntrico en el que se comparaban los esteroides intravítreos con el tratamiento láser focal han demostrado que, a pesar de una rápida reducción inicial del grosor de la retina y la mejora de la visión con la inyección intravítrea de esteroides, a 1 año los resultados no eran mejores que la fotocoagulación con láser, y a 2 años y 3 años, los esteroides eran peores que el tratamiento láser tanto en el resultado visual como en la mejora del grosor de la retina.^{417,418} Las inyecciones intravítreas de esteroides se asociaron a un aumento de aproximadamente cuatro veces de la tasa de complicaciones de la presión intraocular y a un aumento de cuatro veces de la necesidad de cirugía de cataratas en comparación con el tratamiento con láser. Es probable que el desarrollo de cataratas haya contribuido en gran medida a la disminución de la agudeza visual en el grupo tratado con esteroides después de los primeros 6 meses. Esta hipótesis se ve respaldada por el hecho de que la mejora de la visión de los pacientes que ya habían sido sometidos a una cirugía de cataratas antes de iniciar el tratamiento con esteroides intravítreos fue comparable a la observada en el grupo tratado con anticuerpos anti-VEGF.³⁷⁵

También se ha investigado el tratamiento con esteroides intravítreos como posible tratamiento aditivo de los inhibidores del VEGF intravítreos en pacientes que tienen un engrosamiento persistente de la retina y deterioro de la vista, a pesar de haber recibido al menos seis inyecciones de anti-VEGF. Aunque el engrosamiento de la retina se reduce significativamente en los ojos después de un tratamiento combinado de esteroides y anti-VEGF en comparación con los que reciben tratamiento anti-VEGF solamente, los resultados de la agudeza visual no parecen mejorar.⁴¹⁹ Por lo tanto, actualmente, el esteroide intravítrea solo no es el tratamiento de primera línea preferido para el EMD ni un tratamiento adyuvante recomendado en los ojos que no han respondido con éxito al tratamiento anti-VEGF. Sin embargo, el tratamiento intraocular con esteroides tiene un papel en el tratamiento de pacientes con EMD que no reciben fármacos anti-VEGF o que son pseudofácicos antes del tratamiento.

La patogenia del EMD es sumamente compleja, y se ha observado en muchos pacientes una respuesta variable a las modalidades de tratamiento. Se están investigando variaciones de las dosis de los fármacos para determinar la concentración óptima de tratamiento, así como el

desarrollo de dispositivos de administración mantenida de fármacos para limitar los riesgos, los costes y los inconvenientes asociados a las inyecciones intraoculares repetidas. También se están analizando en estudios clínicos varias posibilidades terapéuticas para el tratamiento del EMD, incluidos un anticuerpo biespecífico contra el VEGF y la angiotensina II, la inhibición de la calcireína plasmática, el tratamiento de fotobiomodulación y otros enfoques novedosos.

Control de los trastornos sistémicos y efecto de los medicamentos sistémicos

Además de la importancia del control intensivo de la glucemia para reducir la aparición y la progresión de la retinopatía diabética, como se ha señalado anteriormente, es fundamental para la salud ocular óptima de los pacientes diabéticos que se optimicen otras consideraciones sistémicas.

La presión arterial elevada exacerba el desarrollo y la progresión de la retinopatía diabética. La hipertensión concomitante es frecuente en la diabetes. Los pacientes con DM1 tienen una prevalencia del 17% de hipertensión en el momento inicial y una incidencia del 25% después de 10 años.⁴²⁰ Hay una prevalencia del 38 al 68% en la DM2.⁴²¹⁻⁴²³ En la mayoría de los estudios, la hipertensión se correlaciona con otros factores de riesgo de retinopatía, incluidos la duración de la diabetes, un nivel más alto de HbA_{1c}, la presencia de proteinuria y el sexo masculino. El riesgo de RDP se asocia a la presencia de hipertensión en la visita inicial, concentraciones más altas de HbA_{1c} y niveles más graves de retinopatía en la visita inicial.⁴²⁴ Los pacientes con hipertensión tienen más probabilidades de desarrollar retinopatía, edema macular difuso y niveles más graves de retinopatía,⁴²⁵⁻⁴²⁷ así como una progresión más rápida de la retinopatía cuando se comparan con los pacientes diabéticos que no tienen hipertensión.⁴²⁷⁻⁴²⁹

El estudio de gran tamaño, aleatorizado y prospectivo UKPDS en 1.148 pacientes con DM2 demostró una reducción del 34% ($p = 0,0004$) y del 47% ($p < 0,004$) del riesgo de progresión de la retinopatía diabética y pérdida moderada de la agudeza visual en pacientes asignados al control intensivo de la glucemia.⁴³⁰ Los efectos fueron independientes del control glucémico y las reducciones de riesgo fueron similares, independientemente de si la hipertensión se controlaba con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (captopril) o con un β -bloqueante (atenolol). En general, la hipertensión parece ser un importante factor de riesgo en el desarrollo y la progresión de la retinopatía diabética, y debe controlarse rigurosamente. Hasta que se conozcan los resultados de los estudios específicos que investigan los niveles de presión arterial necesarios para reducir al mínimo los daños en los órganos diana de los pacientes diabéticos,⁴³¹ lo más probable es que la presión arterial objetivo se mantenga tan baja como sea posible y con seguridad para el paciente.

Las asociaciones entre la angiopatía renal y la retiniana son numerosas. Tanto la microalbuminuria como la proteinuria se asocian a la retinopatía.⁴³²⁻⁴³⁵ La presencia y la gravedad de la retinopatía diabética son indicadores del riesgo de proteinuria grave,^{436,437} y a la inversa, la proteinuria predice la RDP.^{433,438,439} La mitad de los pacientes de DM1 con RDP y 10 años o más de diabetes tienen proteinuria concomitante.⁴³² En la DM1, la prevalencia de RDP aumenta del 7% al inicio de la microalbuminuria al 29% 4 años después del inicio de la albuminuria, en comparación con el 3 y el 8%, respectivamente, en pacientes sin microalbuminuria persistente.⁴⁴⁰ En el estudio Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) se demostró que tanto la gravedad como la progresión de la retinopatía estaban asociadas a la albuminuria manifiesta.⁴⁴¹⁻⁴⁴³ La presencia de proteinuria macroscópica en el momento inicial se asocia a un aumento del 95% del riesgo de desarrollar edema macular en los pacientes con DM1,⁴²⁴ y la diálisis mejora el edema macular en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal.

A pesar de estas asociaciones, no se ha establecido una relación causal entre la nefropatía diabética y la retinopatía diabética. Establecer dicha relación es difícil, ante la frecuente coexistencia de microangiopatías

retinianas y renales con factores que afectan a ambas complicaciones, como la hipertensión asociada y la duración de la enfermedad.⁴⁴⁴ En general, es importante considerar cuidadosamente el estado renal de cualquier diabético y asegurarse de que este recibe una atención óptima a este respecto. Además, la retinopatía rápidamente progresiva, especialmente en un paciente con un historial prolongado de diabetes en el que la retinopatía ha estado estable anteriormente, hace pensar en la necesidad de la evaluación renal.

El hematocrito bajo fue un factor de riesgo independiente en el análisis del ETDRS de los factores de riesgo de base para el desarrollo de RDP de alto riesgo y pérdida grave de la visión.⁴⁴⁵ En un estudio de prevalencia en el que participaron 1.691 pacientes, se demostró un riesgo dos veces mayor de cualquier retinopatía en pacientes con un nivel de hemoglobina inferior a 12 g/dl en comparación con los que tenían una concentración mayor de hemoglobina, utilizando análisis multivariantes en los que se controlaban la creatinina sérica, la proteinuria y otros factores.⁴⁴⁶ En los pacientes con retinopatía, los que presentan concentraciones bajas de hemoglobina tienen un riesgo cinco veces mayor de retinopatía grave en comparación con los que tienen concentraciones más altas de hemoglobina. Hay pocas publicaciones sobre la resolución del edema macular y el exudado duro tras la mejoría o la estabilización de la agudeza visual en pacientes tratados con eritropoyetina tras el aumento de la media del hematocrito.⁴⁴⁷ En vista de la posible asociación entre un hematocrito bajo y la retinopatía diabética, es importante asegurar que los pacientes con retinopatía diabética y anemia reciban el tratamiento adecuado.

En resumen, la diabetes es claramente una enfermedad multisistémica que requiere un enfoque integral del equipo médico. Incluso en lo que respecta a la salud ocular, esto requiere la participación de múltiples especialistas médicos para una atención óptima del paciente.

Nefropatía diabética

La nefropatía diabética sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y muerte en la DM1 o la DM2. En los países occidentales, la diabetes es la principal causa de enfermedad renal terminal.²¹⁰ De hecho, en muchos países como EE. UU., más del 50% de los pacientes en programas de tratamiento de reemplazo renal tienen la diabetes como la principal causa de su insuficiencia renal. Sin embargo, el impacto total de la nefropatía diabética es mucho mayor.⁴⁴⁸ A nivel mundial, la mayoría de los diabéticos se encuentran en países en desarrollo que no cuentan con los recursos o la infraestructura de salud necesarios para proporcionar un tratamiento de reemplazo renal a todos ellos.⁴⁴⁹ Incluso en los países desarrollados, por cada 20 diabéticos con enfermedades renales crónicas, menos de 1 sobrevivirá a una enfermedad renal terminal, sucumbiendo en cambio a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la insuficiencia cardíaca o la infección. Además, la presencia y la gravedad de la nefropatía diabética contribuyen significativamente al riesgo de estas afecciones. Por ejemplo, casi todo el exceso de muertes cardiovasculares en personas con diabetes menores de 50 años puede atribuirse a la nefropatía.⁴⁵⁰ De hecho, en los sujetos con DM1 sin nefropatía puede haber un riesgo menor de muerte prematura,⁴⁵¹ aunque una exploración reciente de la cohorte FinnDiane indica que aún hay evidencias del aumento de mortalidad en los pacientes con DM1 sin albuminuria.⁴⁵² En los pacientes con DM2, la microalbuminuria se asocia a un aumento de entre dos y cuatro veces del riesgo de muerte. En los pacientes con proteinuria franca e hipertensión, el riesgo es aún mayor.⁴⁵³ Por consiguiente, el objetivo de reducir la enfermedad renal en los diabéticos es solo un componente más del beneficio general de la prevención de la nefropatía diabética.

Se calcula que entre el 25 y el 40% de los pacientes con DM1 y entre el 5 y el 40% con DM2 desarrollan finalmente algunas características de nefropatía diabética.^{454,455} Más del 20% de los pacientes con DM2 ya tienen nefropatía diabética cuando se les diagnostica la diabetes,⁴⁵⁶ y otro 20-40% desarrollan nefropatía diabética, en su mayoría dentro de los 10 años siguientes al diagnóstico. Aunque la nefropatía parece

ser más frecuente en la DM1, debido al gran número de personas con DM2, un número cada vez mayor,^{449,457} más del 80% de los pacientes diabéticos en programas de reemplazo renal tienen DM2.

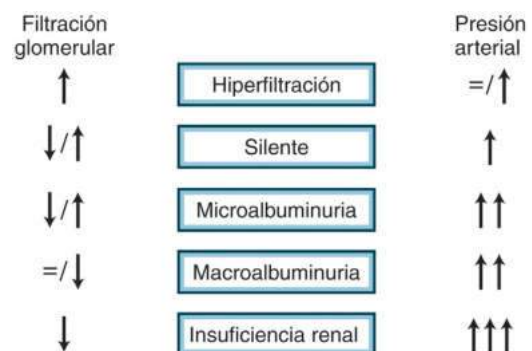
Evolución natural de la nefropatía en la diabetes de tipo 1

La nefropatía, y específicamente la proteinuria en el marco de la diabetes, se conoce desde hace más de 100 años, y las características estructurales clásicas de la glomeruloesclerosis se describieron hace más de 70 años.⁴⁵⁸ Sin embargo, la evolución natural de esta afección se ha definido con detalle solo desde la década de los ochenta. Esto se debe, en parte, a que un número significativamente mayor de pacientes sobreviven para ver la presentación completa de esta dolencia. Por ejemplo, en 1971, la mediana de supervivencia de los pacientes con DM1 y nefropatía manifiesta era de 5 años, y menos del 10% sobrevivían más de 10 años. Como consecuencia, pocos pacientes pudieron sobrevivir al curso de su enfermedad renal. Como comparación, en 1996, la mediana de supervivencia en una población equivalente era de más de 17 años. No es sorprendente que casi 10 veces más pacientes con DM1 entren ahora en programas de nefropatía terminal.

La nefropatía diabética se caracteriza en la clínica como una tríada de hipertensión, proteinuria y, en última instancia, insuficiencia renal.⁴⁵⁹ Aunque no son totalmente exactas, las cinco etapas clásicas de la nefropatía descritas por Mogensen et al.⁴⁶⁰ siguen siendo la mejor manera de describir esta afección (fig. 37.36). Esta descripción se basa en la evaluación funcional de la enfermedad renal y en mediciones seriadas de la filtración glomerular (FG) y la albuminuria.

Etapas 1: hiperfiltración

La fase inicial se ha denominado fase de *hiperfiltración*. Se asocia a una elevación de la filtración glomerular⁴⁶⁰ y, presumiblemente, al aumento de la presión glomerular capilar. Aunque invariablemente está presente en modelos de animales de DM1,⁴⁶¹ la FG aumenta hasta en el 40% de los diabéticos de tipo 1. La hiperfiltración se produce como resultado de la hipertrofia renal concomitante,⁴⁶² y en parte también a varias anomalías hemodinámicas intrarrenales que se producen en el entorno diabético y que contribuyen a la hipertensión glomerular.⁴⁶¹ Aún se desconoce la fisiopatología de la hipertrofia renal asociada a la diabetes, aunque se han implicado factores de crecimiento específicos, como el sistema de la hormona del crecimiento (GH)/factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β).^{463,464} Cabe destacar que no solo existe una hipertrofia glomerular, sino también tubular. De hecho, la hipertrofia tubular explica el aumento de peso del riñón en la diabetes, porque los túbulos constituyen más del 90% del peso de ese órgano.⁴⁶⁵ Además, el aumento de la reabsorción de sal asociado a la hipertrofia tubular proximal también contribuye a la hiperfiltración glomerular a través de la retroalimentación tubuloglomerular.⁴⁶³



• **Figura 37.36** Fases (evolución natural) de la nefropatía diabética.

La segunda explicación para el aumento de la FG asociado a la diabetes se relaciona con los cambios hemodinámicos en el riñón. Aunque no se han realizado pruebas directas en seres humanos, los estudios de micropunción en roedores, en particular los del grupo de Brenner en la década de los ochenta, revelaron que la diabetes experimental se asoció a varios cambios hemodinámicos intrarrenales.⁴⁶¹ Junto con la hiperfiltración, se produce un aumento del flujo plasmático renal efectivo, por lo que algunos investigadores la denominan fase de *hiperperfusión-hiperfiltración* de la nefropatía diabética. Al mismo tiempo, aumenta la presión capilar intraglomerular, lo que refleja la vasoconstricción arteriolar relativa eferente respecto a la aferente,⁴⁶¹ con la activación del sistema renina-angiotensina (SRA) intrarrenal y la reducción de la síntesis del óxido nítrico vasodilatador.

La importancia de esta fase de hiperfiltración para predecir y conducir a la nefropatía diabética sigue siendo controvertida. Varios grupos han confirmado la relación inicial entre una FG elevada y el desarrollo posterior de la proteinuria, tal como lo describen Mogensen y Christensen.⁴⁶⁶ Sin embargo, este hallazgo no se ha confirmado en todos los casos. No obstante, en estudios posteriores con fármacos antihipertensivos, y en particular con fármacos que interrumpen el sistema renina-angiotensina, se ha demostrado la atenuación de algunas de estas anomalías hemodinámicas glomerulares.⁴⁶⁷ Esto justifica que se considere que al menos algunos de estos cambios hemodinámicos intrarrenales de la diabetes participan en el desarrollo y la progresión de la nefropatía. Sin embargo, el inhibidor de la ECA captopril en pacientes diabéticos insulino dependientes tuvo el menor efecto (17%) reduciendo el riesgo de duplicar la creatinina sérica en pacientes con creatinina sérica de 1 mg/dl y el mayor efecto (76%) en pacientes cuya creatinina sérica era de 2 mg/dl. Estos datos no parecen respaldar una función primordial de la hiperfiltración temprana en el desarrollo de la nefropatía diabética temprana. Los resultados indican que no se observó una relación con la hiperfiltración en los diabéticos de tipo 2 con enfermedad renal avanzada.^{468,469}

Este campo se ha reactivado recientemente con la llegada de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), que influyen en la retroalimentación tubuloglomerular y se ha demostrado que reducen la presión intraglomerular por sus efectos en la dilatación arteriolar aferente.⁴⁷⁰ De hecho, estos fármacos tienen efectos muy importantes en la atenuación de la hiperfiltración asociada a la diabetes, como se informó inicialmente en la DM1, pero posteriormente también en la DM2.^{471,472} Queda por determinar si estos beneficios hemodinámicos explican, al menos en parte, la renoprotección observada con estos fármacos en estudios clínicos de gran envergadura, como el Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose (EMPA-REG OUTCOME) y el Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (SAVNAC).^{473,474}

Etapa 2: la etapa silenciosa

La siguiente etapa se conoce como la *etapa silenciosa*, en la cual, desde un punto de vista clínico, no hay evidencias manifiestas de ninguna forma de disfunción renal. Los pacientes suelen tener una FG normal sin signos de albuminuria. Sin embargo, esta fase se asocia a cambios estructurales significativos, incluidos el engrosamiento de la membrana basal y la expansión mesangial. Más recientemente, también se ha descrito la pérdida de las células glomerulares conocidas como podocitos como un cambio estructural relativamente temprano en el riñón del diabético. De hecho, al realizar estudios cuantitativos detallados de la morfología renal, es posible detectar los casos que desarrollarán un daño renal.⁴⁷⁵ Esta es una fase muy importante desde el punto de vista clínico, porque se espera que los investigadores desarrollen nuevas pruebas, como biomarcadores en el plasma o la orina o evaluaciones sofisticadas a partir del material de biopsia renal, para identificar qué pacientes progresarán a una enfermedad renal más avanzada. Debido a que, en general, menos del 40% de los pacientes con DM1 progresarán, es fundamental detectar a los que potencialmente pueden progresar y

que podrían ser candidatos a la prevención temprana y a las estrategias de tratamiento para evitar la enfermedad renal terminal. Hasta ahora, no se han identificado marcadores o factores predictivos sustitutos fiables y traducibles clínicamente que valga la pena seguir en la práctica clínica durante esta fase silenciosa de la enfermedad.

En estudios amplios se han ensayado diversos marcadores plasmáticos, como la prorenina,⁴⁷⁶ el receptor del factor de necrosis tumoral α (TNF- α),⁴⁷⁷ los productos finales de glucación avanzada⁴⁷⁸ y los precursores como el metilgloxal,⁴⁷⁹ pero el valor predictivo no ha sido concluyente. Aunque es probable que la nefropatía diabética tenga, al menos en parte, una base genética, se han identificado pocos polimorfismos genéticos potencialmente pertinentes, como el gen de la enzima convertidora de la angiotensina.⁴⁸⁰ Los recientes estudios de asociación del genoma no han sido muy útiles.^{481,482} La medición de los fragmentos de albúmina (albúmina fantasma) en la orina de los diabéticos puede ser otro abordaje, aunque no está demostrado.⁴⁸³ Los estudios prospectivos seriados de vigilancia ambulatoria de la presión arterial también han demostrado pequeños aumentos de este parámetro en pacientes en esta fase silenciosa hasta 5 años antes de que empiece a aumentar la excreción de albúmina en la orina.⁴⁸⁴ Sin embargo, ninguno de estos marcadores ha demostrado ser lo suficientemente sensible o específico en una evaluación clínica ulterior para su aplicación clínica generalizada.

Etapa 3: microalbuminuria

La tercera fase se conoce como *microalbuminuria* o etapa de *nefropatía incipiente*. En esta etapa, a menudo de 5 a 15 años después del diagnóstico inicial de la DM1, la tasa de excreción de albúmina urinaria ha aumentado en el intervalo microalbuminúrico de 20 a 200 μ g por minuto o de 30 a 300 mg en 24 h.⁴⁸⁵ En el pasado, se consideraba que la microalbuminuria era un factor de predicción más que una manifestación de la nefropatía diabética. Cada vez es más evidente, en particular cuando se parte de la interpretación de estudios morfológicos renales, que en la fase microalbuminúrica hay a menudo, pero no siempre, pruebas generalizadas de cambios estructurales glomerulares avanzados.^{486,487} Simultáneamente a estos cambios, se incrementan las presiones arteriales sistólica y diastólica. Además, el descenso nocturno de la presión arterial que se observa en las personas normales suele perderse con el desarrollo de la microalbuminuria.⁴⁸⁸ La función renal durante esta fase puede estar aumentada, normal o reducida.

El mejor enfoque para detectar la microalbuminuria sigue siendo controvertido. En los estudios originales se utilizaron métodos de obtención de muestras de orina de 24 h o durante la noche. Sin embargo, se ha validado una relación albúmina:creatinina en la primera muestra de orina de la mañana, que parece ser una opción buena para la práctica clínica habitual.^{210,485} Dado que, sin tratamiento, la aparición de microalbuminuria persistente es un presagio fiable de una nefropatía manifiesta,⁴⁶⁶ incumbe a los médicos realizar mediciones en serie de este parámetro y repetir la medición si hay una elevación aislada de la excreción de albúmina en orina.

Según algunos estudios, la microalbuminuria puede ser transitoria en muchos pacientes con DM1 y puede revertirse a normoalbuminuria.⁴⁸⁹ Por lo tanto, el inicio de la microalbuminuria no sella irrevocablemente el destino del paciente. En un estudio de 386 pacientes con microalbuminuria persistente al comienzo del estudio, se demostró que la regresión de la microalbuminuria se producía en el 58% de los casos,⁴⁸⁹ aunque otros grupos han informado de tasas mucho más bajas de este fenómeno.⁴⁹⁰ Cabe destacar que, en ese estudio, la microalbuminuria de corta duración, las concentraciones óptimas de HbA_{1c} (< 8%), la presión sistólica baja (< 115 mmHg) y las concentraciones bajas de colesterol y triglicéridos se asociaron independientemente con la regresión de la microalbuminuria. Por lo tanto, ahora se recomienda que la evaluación de los pacientes diabéticos para detectar la nefropatía incluya cada año al menos dos mediciones de las concentraciones de albúmina urinaria en los pacientes con DM1.

Etapa 4: macroalbuminuria

La siguiente etapa es la fase de *macroalbuminuria* o *nefropatía manifiesta*. Esta etapa representa la fase que se describía anteriormente como nefropatía diabética y es altamente predictiva de una insuficiencia renal futura si no se trata. Se caracteriza por una tasa de excreción de albúmina urinaria mayor de 300 mg en 24 h (200 µg/min). Esta fase suele ocurrir después de 10 a 15 años de diabetes, pero el riesgo de enfermedad renal manifiesta nunca desaparece realmente y puede aparecer después de 40 o 50 años de DM1.

Hay por lo menos dos picos de incidencia de nefropatía manifiesta, un comportamiento que algunos investigadores han calificado como la representación de los rastreadores lentos y rápidos.⁴⁹¹ Los principales factores que contribuyen a esta importante variación en el momento de aparición de la proteinuria, independientemente del control glucémico o de la presión arterial, siguen siendo difíciles de determinar, aunque se han propuesto varios factores genéticos, moleculares y ambientales. Asociada a este aumento de la proteinuria, más de dos tercios de los pacientes tienen hipertensión sistémica manifiesta.⁴⁹² Durante esta fase, si no se trata, la presión arterial sigue aumentando, acelerando la disminución de la FG, lo que promueve un nuevo aumento de la presión arterial, creando un círculo vicioso de deterioro renal progresivo que, en última instancia, conduce a una enfermedad renal terminal.

Etapa 5: uremia

La fase *urémica* final, que históricamente ocurría hasta en el 40% de los pacientes con DM1,⁴⁵⁴ requiere la institución de un tratamiento de reemplazo renal. Ya en los años setenta, los diabéticos no se consideraban candidatos al tratamiento de reemplazo renal debido a su pronóstico ominoso. Sin embargo, las mejoras en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y las opciones de reemplazo renal han hecho que la supervivencia con diálisis se acerque a la de los pacientes con enfermedades renales por otras causas. Muchos pacientes diabéticos y con enfermedades renales terminales también se consideran ahora candidatos a un trasplante renal, lo cual se asocia a mejores resultados que permanecer en diálisis. Sin embargo, hay pruebas de que las lesiones renales de la diabetes reaparecen a menudo en el riñón trasplantado, aunque el tiempo necesario para desarrollar la nefropatía terminal significa que se pierden pocos riñones a causa de la enfermedad recurrente.

Cada vez más, el trasplante simultáneo de páncreas-riñón y el de páncreas después de riñón se han convertido en opciones terapéuticas para los pacientes con DM1 y enfermedad renal terminal, y estas nuevas opciones ofrecen ventajas sobre el trasplante de riñón aislado. En particular, hay algunas pruebas de que el mantenimiento de la euglucemia después de un trasplante de páncreas conduce a la resolución de muchas lesiones renales relacionadas con la diabetes, como la expansión mesangial.⁴⁹³ Esta reversión no suele ser evidente hasta después de 10 años de euglucemia, lo que pone de relieve la lenta renovación de la matriz y los posibles efectos a largo plazo de la memoria hiperglucémica en el riñón.

Evolución natural de la nefropatía en la diabetes de tipo 2

La evolución natural de la nefropatía diabética en pacientes con DM2 es menos conocida que en los pacientes con DM1. Esto refleja, en parte, el hecho de que la DM2 es, en gran medida, una enfermedad de una población de edad avanzada, con obesidad, hipertensión, dislipidemia y altas tasas de enfermedades cardiovasculares asociadas, que son todos factores asociados a un mayor riesgo de enfermedad renal. Además, aproximadamente el 7% de los pacientes con DM2 ya tienen microalbuminuria en el momento del diagnóstico. Esto puede estar relacionado, en parte, con el hecho de que la mayoría de estos pacientes han tenido diabetes sin tratar durante 5 a 10 años (como media) antes del diagnóstico. A los 5 años del diagnóstico de la DM2, hasta el 18% de los pacientes tienen microalbuminuria, especialmente

los que tienen un control metabólico deficiente y presión arterial alta. Esto ha llevado a algunos investigadores a sugerir que la nefropatía de la DM2 es diferente de la que se observa en los pacientes con DM1.

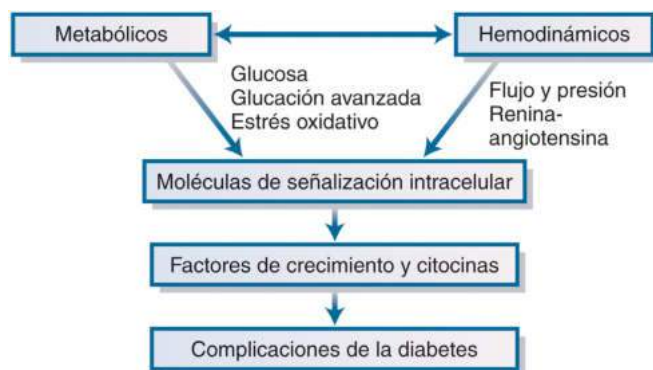
Sin embargo, la evolución natural de la nefropatía en la DM2 tiene más similitudes que diferencias con respecto a la observada en la DM1. En la DM2 se presenta hiperfiltración,⁴⁹⁴ aunque se ha descrito con menos frecuencia que en la DM1. Esta observación debe interpretarse con cautela, porque la FG normalmente disminuye con la edad, y la hiperfiltración puede seguir existiendo, aunque la FG se mantenga en el intervalo normal de los adultos. La microalbuminuria también se produce en la DM2. Sin embargo, el hallazgo de microalbuminuria en la DM2 podría no ser tan específico en la nefropatía diabética como se describe en los estudios fundamentales en la DM1. En el contexto de una prevalencia muy alta de enfermedades cardiovasculares, la microalbuminuria puede estar asociada más estrechamente a acontecimientos no renales, como el accidente cerebrovascular y el infarto de miocardio.⁴³⁹ Además, la insuficiencia cardíaca incipiente o manifiesta, la infección de las vías urinarias y la obstrucción urinaria (p. ej., el agrandamiento de la próstata) también pueden dar lugar a microalbuminuria.

Muchos pacientes con DM2 y microalbuminuria también evolucionan a proteinuria manifiesta. Sin embargo, cada vez se aprecia más que la situación se ha vuelto más compleja, y muchos grupos han descrito ahora a sujetos con DM1⁴⁹⁵ y DM2⁴⁹⁶ que desarrollan insuficiencia renal con un descenso progresivo de la FG en ausencia de una proteinuria significativa. Se desconoce la explicación exacta de este fenómeno, y los estudios en curso exploran si estos pacientes tienen cambios morfológicos renales diferentes de los del síndrome de la nefropatía diabética más clásico: proteinuria manifiesta y disminución de la FG. Los estudios preliminares indican un componente vascular prominente para esta forma de disfunción renal no proteinúrica. No obstante, parece que el riesgo de enfermedad renal terminal en pacientes con DM2 y deterioro renal es similar en presencia o ausencia de microalbuminuria, lo que subraya la importancia del cálculo de la FG en el tratamiento de los pacientes con DM2. Esto ha dado lugar a que muchas de las directrices nacionales e internacionales recomienden ahora la inclusión de mediciones periódicas de la creatinina sérica y la determinación de la FG estimada utilizando diversas fórmulas. La frecuencia de estas mediciones difiere entre las diversas directrices, pero, como mínimo, estas mediciones deben realizarse anualmente. Es importante señalar que, en la DM2, muchos sujetos desarrollarán una disminución progresiva de la FG sin el desarrollo de albuminuria. De hecho, estudios recientes de biopsia renal, aunque no son concluyentes, sugieren que puede haber diferencias en las lesiones morfológicas renales entre las formas albuminúricas y no albuminúricas de la nefropatía diabética.⁴⁹⁷

Patogenia de la nefropatía diabética

Es probable que muchos de los mecanismos implicados en las complicaciones microvasculares de la diabetes desempeñen un papel central en el desarrollo y la progresión de la nefropatía diabética (fig. 37.37).⁴³ Es evidente que la hiperglucemia es necesaria para iniciar la lesión renal, porque los pacientes sin diabetes no desarrollan este tipo de nefropatía. Además, el tratamiento intensivo destinado a lograr un mejor control glucémico puede atenuar el desarrollo de la nefropatía, evaluada por la excreción de albúmina urinaria, aunque no se previene totalmente.³³⁴ Sin embargo, ahora está claro que también deben intervenir otros factores, porque no es necesario que haya una hiperglucemia florida continua para que se produzca la hiperfiltración diabética y el crecimiento de los riñones. De hecho, la hiperfiltración glomerular y la hipertrofia tubular persisten en pacientes con DM1 incluso después de que se logre la euglucemia mediante el tratamiento intensivo con insulina.⁴⁹⁸

Otras vías que pueden estar implicadas en la nefropatía diabética son la generación de ROS mitocondriales, la acumulación de AGE y la activación de moléculas de señalización intracelular, como la



• **Figura 37.37** Interacciones entre los factores metabólicos y hemodinámicos en la aparición de complicaciones diabéticas, incluida la nefropatía.

PKC.^{131,499} Muchos de los estudios fundamentales realizados en células endoteliales que demuestran el papel central de las ROS mitocondriales en la activación de las vías implicadas en las complicaciones vasculares de la diabetes se han reproducido en células mesangiales.⁵⁰⁰ La glucación avanzada, que se produce a un ritmo acelerado en los pacientes diabéticos, es un fenómeno prominente en el riñón. No solo el riñón es el principal sitio de excreción de los AGE, sino que también muchas de las proteínas de larga vida, como el colágeno, se glucan ampliamente en los diabéticos.⁵⁰¹ Además, se han descrito en el riñón varios receptores de AGE (p. ej., RAGE), que parecen desempeñar un papel en la mediación de algunos de los efectos perjudiciales de los AGE, como la estimulación de la expresión del factor de crecimiento y la inducción de importantes cambios fenotípicos en determinadas poblaciones de células renales para promover la cicatrización.⁵⁶ En estudios preliminares se han utilizado diversos enfoques para inhibir la acumulación y la acción de los AGE renales, incluida una forma de RAGE soluble (sRAGE). Varios fármacos han mostrado resultados prometedores, pero la traducción clínica de estos hallazgos aún no está totalmente definida.⁵⁰¹ Los inhibidores selectivos de la isoforma PKC se han evaluado en pequeños estudios clínicos, pero su papel en la enfermedad renal sigue siendo controvertido.⁵⁰² En algunos estudios piloto interesantes en los que se evalúan varias fuentes citosólicas de estrés oxidativo, como la fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina oxidada, se propone que ciertas isoformas de la NADPH oxidasa, como la Nox4, pueden ser excelentes blancos para nuevos tratamientos renoprotectores.⁵⁰³ Esta hipótesis se ve reforzada por la llegada de los inhibidores de la NADPH oxidasa biodisponibles por vía oral,¹³⁶ que están siendo objeto de investigación clínica.

Además de los mecanismos descritos aquí, el riñón del diabético parece ser fácilmente modulable por varias hormonas vasoactivas. De hecho, cada vez es más evidente que puede haber importantes interacciones entre las vías metabólicas y diversos factores hemodinámicos, incluidas las hormonas vasoactivas, como la angiotensina II, en la mediación de la lesión renal en la diabetes (v. fig. 37.37).^{504,505} Aunque muchos medicamentos que modulan los niveles o la acción de las hormonas pueden no ser específicos de la nefropatía diabética, la interrupción del sistema renina-angiotensina parece ser un enfoque excelente no solo para reducir la presión arterial, sino también para corregir muchas de las anomalías celulares, bioquímicas, hemodinámicas y estructurales que se observan en el riñón diabético. Estos fármacos parecen ser antiproteinúricos muy potentes en todas las etapas de la enfermedad renal, incluidas la microalbuminuria y la macroalbuminuria, aunque el mecanismo exacto de acción aún no está totalmente definido. Además, estos fármacos influyen en la estructura renal, aunque estos hallazgos se deducen principalmente de los estudios preclínicos. Además, como se ha visto en el estudio Reduction in Endpoints in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL),⁵⁰⁶ también atenúan el declive de la función renal en pacientes de tipo 2 con enfermedad renal avanzada.

Basándose en el descubrimiento a finales de la década de los noventa de que la proteinuria en varias nefropatías podía producirse como resultado de anomalías moleculares y estructurales en una estructura altamente especializada conocida como diafragma de hendidura dentro de la célula epitelial glomerular (podocito), varios estudios experimentales, confirmados posteriormente en seres humanos, demostraron que el agotamiento de una de esas proteínas de hendidura, la nefrina, podía atenuarse o impedirse por fármacos que interrumpen el SRA.⁵⁰⁷

Además de promover el agotamiento de la nefrina glomerular, la angiotensina II también parece tener otras acciones que promueven el desarrollo de la proteinuria, incluidos los efectos tróficos en el riñón y el aumento del tamaño de los poros de la membrana glomerular.⁵⁰⁸ Aunque muchos investigadores se han centrado en el SRA y, en particular, en la angiotensina II vasoconstrictora, cada vez es más evidente que hay otros vasoconstrictores que pueden ser importantes. Entre ellos se encuentran la endotelina y varios vasodilatadores, como el óxido nítrico, la bradisinina, el péptido natriurético auricular y las angiotensinas vasodilatadoras, como la angiotensina 1-7.⁵⁰⁹ Esta exploración del papel de las hormonas vasoactivas y sus respectivos receptores en el riñón del diabético es fundamental para diseñar nuevos tratamientos para esta afección, porque estas vías son objetivos ideales para el desarrollo de medicamentos. Este aspecto ya ha sido demostrado para los fármacos que interrumpen el sistema renina-angiotensina, incluidos los inhibidores de la ECA y los ARA. Sin embargo, no se recomienda el uso de la inhibición dual del SRA, concretamente la combinación de un inhibidor de la ECA y un ARA, a pesar de los efectos positivos sobre la albuminuria,⁵¹⁰ debido al aumento del riesgo de hiperpotasemia y de lesiones renales agudas, como también se observó con el bloqueo del SRA con una combinación de un inhibidor de la renina y un ARA.⁵¹¹

Patología de la nefropatía diabética

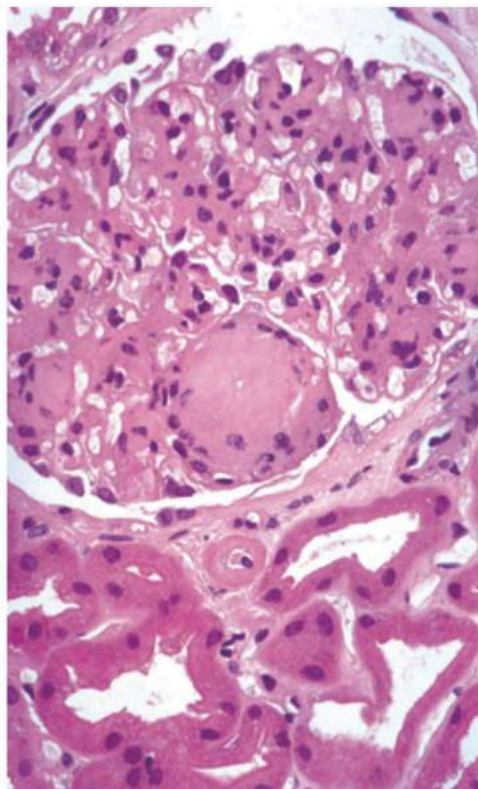
La nefropatía diabética se describió originalmente como una glomerulopatía asociada a la glomerulosclerosis difusa o nodular.⁴⁵⁸ Estudios posteriores realizados con microscopía electrónica han revelado que el engrosamiento de la membrana basal glomerular y la expansión mesangial son anomalías glomerulares prominentes en la diabetes⁴⁷⁵ (fig. 37.38). De hecho, en estudios prospectivos se ha demostrado que estos cambios predicen hasta cierto punto el desarrollo de la enfermedad renal manifiesta en pacientes con DM1. Sin embargo, menos de un tercio de los pacientes diabéticos con microalbuminuria tienen la glomerulopatía típica descrita por Kimmelsteil y Wilson en 1936.^{458,512} Aunque los estudios iniciales hicieron hincapié en los cambios de las células mesangiales en el glomérulo, las anomalías de las células epiteliales glomerulares representan nuevas áreas de investigación activa.⁵⁰⁷ La disfunción de los podocitos y la posterior apoptosis, que en última instancia conduce al agotamiento de los podocitos dentro del glomérulo, parece desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la proteinuria en la diabetes.⁵¹³

Aunque la mayor parte de la atención se ha centrado en los cambios glomerulares del riñón del diabético, estudios más recientes han identificado cambios importantes en los demás sitios del riñón, incluidos los túbulos, el intersticio, la médula y la papila.⁴⁶⁵ La *tubulopatía diabética* se caracteriza por diversos cambios estructurales y funcionales, entre ellos la hipertrofia de las células tubuloepiteliales, el engrosamiento de la membrana basal tubular, la transición epitelial-mesenquimatosa⁵¹⁴ y la acumulación de glucógeno (v. fig. 37.38). También hay una expansión del espacio intersticial con la infiltración de varios tipos de células, incluidos los miofibroblastos y los macrófagos.

Estos cambios tubulares representan algo más que las secuelas de la nefropatía diabética. La desregulación de las funciones tubulares en la diabetes puede preceder o al menos acompañar a los cambios en el glomérulo renal y al inicio de la albuminuria.⁵¹² De hecho, los cambios funcionales y estructurales en el túbulo proximal pueden ser fundamentales para contribuir al desarrollo y la progresión de la nefropatía diabética.⁴⁶⁵ Por ejemplo, se ha sugerido que los mecanismos

Glomerulopatía

- Expansión mesangial
- Hipertensión glomerular
- Engrosamiento difuso de la MBG
- Ensanchamiento de los podocitos
- Pérdida de podocitos
- Reducción de proteínas en el poro de la hendidura
- Glomerulomegalia
- Lesión de Kimmelstiel-Wilson
- Adherencias a la cápsula de Bowman
- Neovascularización
- Glomerulosclerosis nodular y difusa



Tubulopatía

- Hiperplasia e hipertrofia tubular
- Atrofia progresiva y acumulada
- Engrosamiento de la MBT
- Transición epitelial mesenquimatosa
- Acumulación de cuerpos lisosómicos
- Lesión de Armani-Ebstein
- Reducción del borde en cepillo tubular
- Aumento de la reabsorción tubular de sal
- Aumento de la actividad antiportadora Na^+/H^+
- Deterioro de la acidificación tubular
- Reprocesamiento tubuloglomerular anómalo
- Descenso de la endocitosis de proteínas
- Procesamiento lisosómico anómalo
- Deterioro de la captación de iones orgánicos

• **Figura 37.38** Manifestaciones glomerulares y tubulares de la nefropatía diabética. MBG, membrana basal glomerular; MBT, membrana basal tubular.

de retroalimentación tubuloglomerular pueden impulsar la hiperfiltración asociada a la diabetes,⁴⁶² y que la disfunción tubular puede contribuir a la albuminuria debido a la absorción defectuosa y al procesamiento lisosómico.⁴⁸³ De hecho, la función renal y el pronóstico se correlacionan mejor con las lesiones estructurales en los túbulos y el intersticio cortical que con los cambios glomerulares clásicos de la nefropatía diabética.

Otras manifestaciones renales de la diabetes

Estenosis de la arteria renal

Debido a que los pacientes diabéticos tienen, en general, una mayor carga de aterosclerosis, parecen tener un mayor riesgo de estenosis de la arteria renal. Sin embargo, aunque los estudios angiográficos han demostrado una alta prevalencia de estenosis de la arteria renal en pacientes diabéticos, estas lesiones a menudo no tienen importancia hemodinámica. No obstante, un pequeño subgrupo tendrá una estenosis hemodinámicamente significativa que aumentará la hipertensión, incrementará el riesgo de edema pulmonar agudo e inducirá un deterioro renal progresivo.⁵¹⁵ En esos pacientes, es necesario considerar intervenciones específicas, como la cirugía o la angioplastia.⁵¹⁶ Además, algunos pacientes tienen estenosis bilateral de la arteria renal, que, al comenzar a utilizar un fármaco como un inhibidor de la ECA, puede provocar una insuficiencia renal aguda.⁵¹⁷ Afortunadamente, en la mayoría de los pacientes, si la insuficiencia renal se diagnostica a tiempo, el cese del inhibidor de la ECA conduce a la rápida restauración de la función renal en esta situación.

Necrosis papilar renal

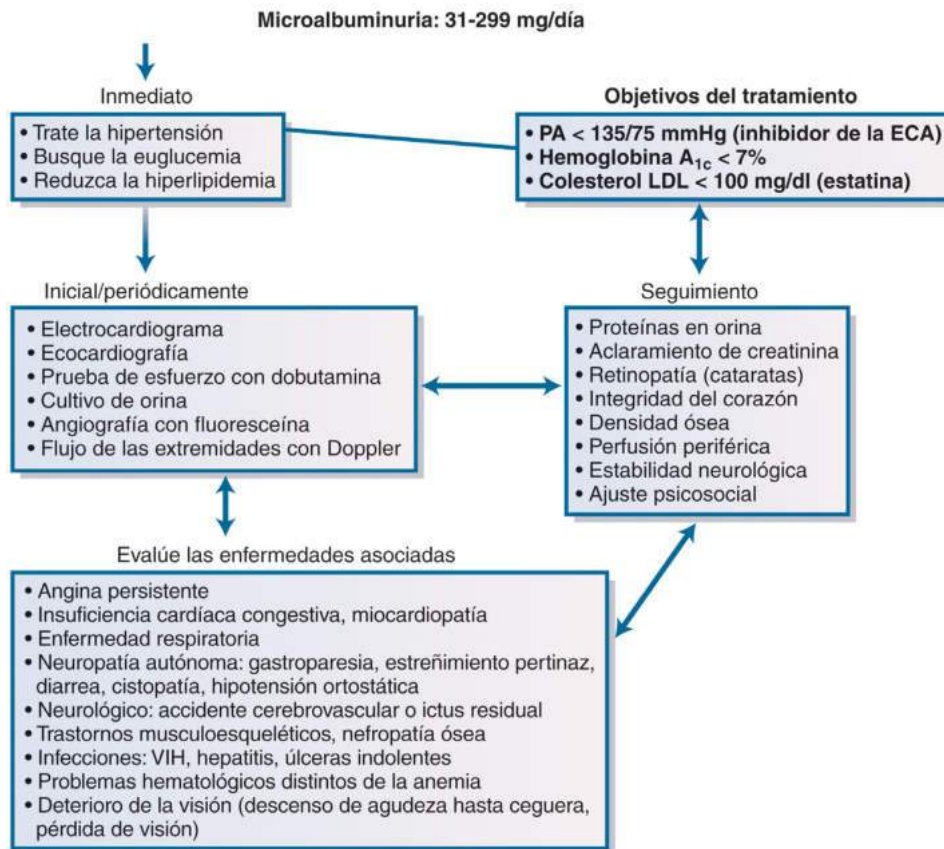
La necrosis papilar renal implica un proceso destructivo grave, presumiblemente como resultado de la isquemia de la médula y la papila.⁵¹⁸ La enfermedad terminal de Beethoven podría haber sido la necrosis papilar en el contexto de la diabetes.⁵¹⁹ La papila es muy sensible a

estos cambios isquémicos, porque, incluso en el entorno normal, está expuesta a un ambiente relativamente hipóxico. Entre los factores agravantes concomitantes figuran la infección de vías urinarias y el abuso de analgésicos. La importancia de la isquemia y, posiblemente, de la angiotensina II en este trastorno se ha sugerido en estudios experimentales realizados en ratas transgénicas que sobreexpresan renina y angiotensina II en su riñón después de inducir la diabetes.⁵²⁰ En estas ratas, la diabetes se asoció al desarrollo de la necrosis papilar, lo cual se evitó mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina. Clínicamente, la necrosis papilar se manifiesta a menudo como dolor en el flanco, hematuria y fiebre. El análisis de orina revela eritrocitos y leucocitos, bacterias y fragmentos papilares. La obstrucción ureteral puede ocurrir como resultado de estos fragmentos y se atenderá como una urgencia.

Acidosis tubular renal

Una anomalía funcional bien conocida asociada a la tubulopatía diabética es la *acidosis tubular renal (tipo 4)*, que se manifiesta como hiperpotasemia y acidosis metabólica hiperclorémica.⁵²¹ Se cree que se trata de una manifestación de hipoadosteronismo hiporreninémico asociado a la diabetes, que da lugar a que la producción de amoníaco en el túbulo proximal se reduzca a concentraciones inadecuadas para amortiguar el ácido en la nefrona distal. Aún no se ha establecido la causa precisa de esta anomalía. En algunos pacientes parece haber un defecto en la conversión de la prorenina en renina activa.⁵²² También se ha sugerido que el daño de las células tubulares del aparato yuxtglomerular asociado a la diabetes contribuye a la disminución de la liberación de renina, posiblemente debido a la reducción de la producción de prostaglandina renal y a las elevadas concentraciones de vasopresina.⁵²³

Uno de los principales riesgos asociados al hipoadosteronismo hiporreninémico es la aparición de hipercalcemia potencialmente mortal. Se trata de un problema cada vez más importante debido al



• **Figura 37.39** Diagrama de flujo que ilustra el tratamiento de la nefropatía diabética antes de la aparición de la insuficiencia renal. ECA, enzima convertidora de la angiotensina; LDL, lipoproteína de baja densidad; TA, presión arterial; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

uso generalizado de los inhibidores de la ECA y los ARA, a menudo en combinación, en esta población. Esto se ve agravado por el uso de diuréticos ahorradores de potasio (como la espironolactona) y los β -bloqueantes.

Nefropatía inducida por contraste

Debido a que muchos diabéticos tienen una función renal deteriorada, corren un alto riesgo de sufrir un mayor deterioro renal por ciertos fármacos nefrotóxicos. Uno de los riesgos más importantes se relaciona con los contrastes radiológicos.⁵²⁴ Siempre que sea posible, los diabéticos con insuficiencia renal deben evitar los estudios por imágenes que impliquen el uso de contraste y, en particular, varios estudios realizados en rápida sucesión. En los casos en que el contraste intravenoso constituye un instrumento indispensable para el tratamiento, los medios de contraste de baja osmolalidad, no iónicos o basados en gadolinio pueden ser menos nefrotóxicos en los pacientes con insuficiencia renal.^{525,526} Se ha sugerido que los pacientes que requieren tales procedimientos deben estar bien hidratados antes, durante y después del procedimiento. Sin embargo, en una publicación reciente se propone que este enfoque puede no ser tan eficaz como se presumía anteriormente.⁵²⁷ El papel de la *N*-acetilcisteína, un antioxidante que contiene tiol, es prometedor para proteger contra la nefropatía inducida por contraste.⁵²⁸ El hipoglucemiante oral metformina también debe suspenderse antes de los procedimientos con contraste para prevenir la acidosis láctica potencialmente mortal.

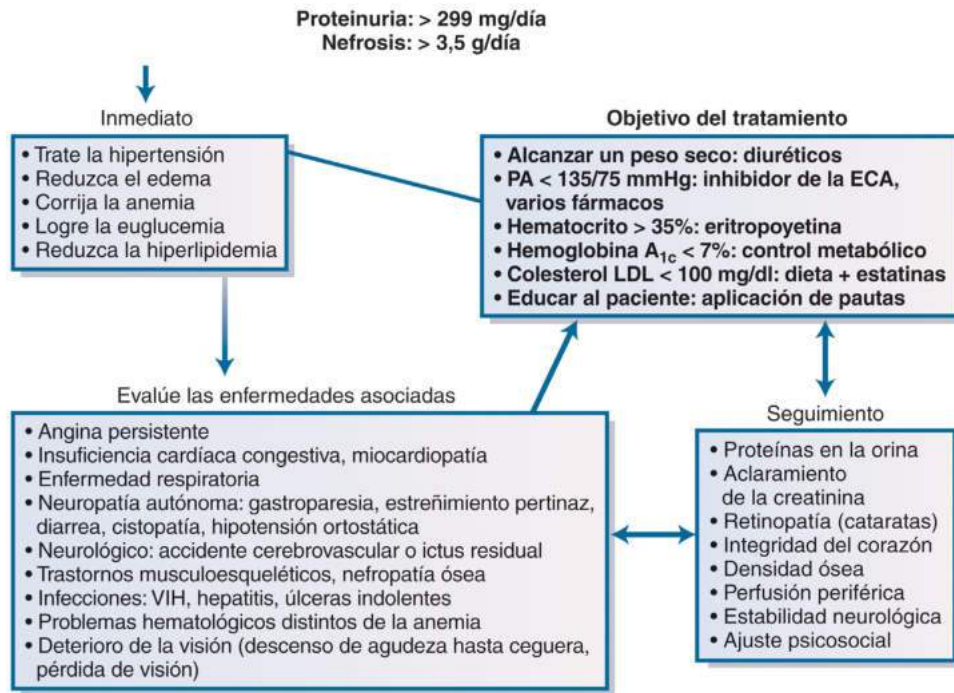
Tratamiento de la nefropatía diabética

La presión arterial y el control glucémico representan los principales pilares para la prevención y el tratamiento de la nefropatía diabética

(figs. 37.39 y 37.40). A principios de la década de los ochenta, varios investigadores escandinavos descubrieron que la reducción intensiva de la presión arterial reduce la tasa de progresión de la nefropatía diabética^{529,530} y en la década de los noventa otros investigadores descubrieron que el control glucémico intensificado tiene un beneficio similar tanto en los sujetos diabéticos con DM1 (DCCT)⁹ como con DM2 (UKPDS). Estos hallazgos han llevado a la conclusión de que la optimización de la presión arterial y de las concentraciones de glucosa en el plasma debe ser el pilar del tratamiento para la nefropatía diabética.

Control glucémico en la nefropatía diabética

La importancia de la glucosa como factor de progresión de la nefropatía diabética, como se sugirió inicialmente en los estudios epidemiológicos y preclínicos, quedó claramente demostrada en el estudio DCCT en pacientes con DM1.⁹ Tanto en el grupo de prevención primaria como secundaria del estudio, cualquier disminución de la HbA_{1c} se asoció fuertemente a la reducción del riesgo de desarrollar microalbuminuria, así como a la disminución del riesgo de progresión a nefropatía manifiesta. En el estudio EDIC de seguimiento se han confirmado los beneficios duraderos de este enfoque terapéutico.⁵³¹ En el UKPDS se demostró claramente el papel del control intensivo de la glucemia en sujetos recién diagnosticados con DM2 cuando el tratamiento condujo a una reducción de la HbA_{1c} del 7,9 al 7%. El estudio Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE) se ha demostrado que una mayor reducción de la HbA_{1c} a una media del 6,5% se asoció a una mayor reducción de los acontecimientos renales, evaluada por el desarrollo y la progresión de la microalbuminuria.⁵³² En una evaluación posterior de este estudio⁵³³ se demostró que el control glucémico intensificado



• **Figura 37.40** Diagrama de flujo que ilustra el tratamiento de la nefropatía diabética antes de la aparición de la insuficiencia renal. *ECA*, enzima convertora de la angiotensina; *LDL*, lipoproteína de baja densidad; *TA*, presión arterial; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana;

redujo el desarrollo de la enfermedad renal terminal, haciendo hincapié en el hecho de que un control glucémico más estricto sigue confiriendo beneficios renales incluso en el marco de una enfermedad renal más avanzada. Este beneficio renal persistió, como se vio en el estudio de seguimiento conocido como ADVANCE-ON.⁵³⁴ Así pues, a pesar de la controversia en curso en cuanto al objetivo apropiado de la HbA_{1c} para reducir la enfermedad macrovascular como resultado de las conclusiones del estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD),⁵³⁵ no se ha informado de ninguna controversia en cuanto a un posible efecto perjudicial de la intensificación del control glucémico con respecto a la nefropatía.

Queda por determinar la utilidad de la intensificación de la lucha contra la glucemia en el marco de la nefropatía manifiesta como estrategia de último recurso para retrasar la aparición de la enfermedad renal terminal. El tratamiento intensivo de la hipertensión y la reducción de los lípidos son claramente más importantes que el control glucémico para reducir los episodios cardiovasculares y frenar la progresión de la enfermedad renal en esta etapa de la enfermedad relativamente avanzada, aunque en algunos estudios se propone que un control glucémico deficiente acelera la pérdida de la función renal en la nefropatía diabética.⁵³⁶ Sin embargo, en varios estudios de gran envergadura no se ha podido demostrar que el control glucémico estricto por sí mismo retarde la progresión renal una vez que se presenta una nefropatía manifiesta.⁵³⁷ De hecho, en el Veterans Administration Diabetes Trial (VADT), el control glucémico estricto redujo la albuminuria, pero no demostró ningún efecto sobre la FG.⁵³⁸ Además, a medida que la función renal falla, el control glucémico estricto se vuelve más peligroso, con un mayor riesgo de hipoglucemia. No obstante, dado que hay pruebas suficientes de que el control glucémico reduce tanto los episodios macrovasculares como las complicaciones microvasculares de la diabetes en otros territorios, es razonable sugerir que sigue valiendo la pena optimizar el control metabólico en los pacientes con nefropatía manifiesta.

Sin embargo, la elección del fármaco sigue siendo controvertida. Ciertamente, varios tipos de fármacos mejoran la fiscalización de la glucemia en pacientes con DM2,⁵³⁹ sin embargo, aún no se han

establecido las ventajas particulares de una clase sobre otra para la prevención y el tratamiento de la nefropatía diabética. No obstante, esta cuestión parece haber cobrado mayor relevancia clínica con el uso generalizado de nuevas clases de fármacos hipoglucemiantes, como los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4), los análogos del GLP1 y los inhibidores del SGLT2.⁵³⁹ Con respecto a los inhibidores de la DPP4, se han sugerido beneficios renales pequeños, en particular con saxagliptina, en el estudio Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)⁵⁴⁰ y en los análisis combinados con linagliptina.⁵⁴¹ Los resultados pendientes de estudios como el Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA)⁵⁴² aclararán aún más el posible papel renoprotector de estos fármacos. Se han realizado estudios recientes con análogos del GLP1, como liraglutida y semaglutida.⁵⁴³⁻⁵⁴⁵ Ambos fármacos, además de conferir protección cardiovascular, proporcionaron beneficios renales. En el Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER), los pacientes tratados con liraglutida tuvieron una incidencia un 22% menor de la aparición de macroalbuminuria persistente nueva y una disminución más lenta de la FG con el tiempo, en particular en el subgrupo de pacientes que tenían pruebas de daño renal en el momento inicial.⁵⁴⁵ En el Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN 6), los pacientes tratados con semaglutida tuvieron una reducción similar de los resultados renales. Sin embargo, los pacientes tratados con semaglutida también tenían un mayor riesgo de sufrir una retinopatía diabética grave, con un riesgo 1,91 veces mayor de fotocoagulación de la retina y un riesgo 2,29 veces mayor de hemorragia vítrea,^{543,544} lo cual puede deberse a una enfermedad retiniana más grave en el momento inicial y a mejoras rápidas de la glucemia. Finalmente, los inhibidores del SGLT2 han demostrado tener efectos renoprotectores importantes. Por ejemplo, en el estudio EMPA-REG OUTCOME, se demostró una disminución del 50% en los resultados renales compuestos que incluyen beneficios en la reducción de los criterios de valoración renales duros, como la insuficiencia renal terminal.⁴⁷⁴ También se han reportado beneficios

similares en el estudio CANVAS usando el inhibidor del SGLT2 canagliflozina.⁴⁷³ Es de gran interés que se observe renoprotección incluso en ausencia de disminución de la glucosa con estos fármacos, como se observa en sujetos con una FGe inferior a 45 ml por minuto.⁵⁴⁶ Esto hace pensar que estos fármacos confieren la renoprotección de manera independiente de la glucosa al menos en parte, pero se desconocen los mecanismos. Se han sugerido como posibles mecanismos los cambios en el equilibrio del sodio, la hemodinámica intrarrenal, el volumen plasmático, la disminución de la resistencia a la insulina y la producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos, así como acciones pequeñas para reducir la presión arterial, el peso corporal y el ácido úrico.

Varias diferencias en los perfiles de efectos secundarios influyen en los hábitos de prescripción. En los pacientes con insuficiencia renal se debe tener especial cuidado al seleccionar y pautar el tratamiento oral para diabéticos, porque la acumulación del fármaco o de metabolitos activos provoca hipoglucemia (p. ej., con gliburida) y otros efectos adversos graves, como acidosis láctica (con metformina). Las tiazolidinedionas (TZD), como la pioglitazona y la rosiglitazona, deben utilizarse con precaución en los pacientes con nefropatía avanzada que tienen o corren el riesgo de tener una insuficiencia cardíaca, aunque la insuficiencia renal en sí misma no es una contraindicación para esta clase de medicamentos.

Control de la presión arterial en la nefropatía diabética

La reducción mantenida de la presión arterial parece ser una de las intervenciones más importantes para prevenir la nefropatía progresiva en la DM1 y la DM2. Por ejemplo, en el UKPDS, la reducción de la presión arterial de 154 a 144 mmHg se asoció a la reducción del 30% de la microalbuminuria. Todas las directrices nacionales e internacionales destacan ahora la importancia de la reducción de la presión arterial en el paciente diabético. Aunque muchas directrices hacen pensar que se deben alcanzar objetivos específicos, no parece existir un umbral de este tipo para ningún criterio de valoración renal en los diabéticos. En particular, el riesgo de nefropatía diabética progresiva sigue disminuyendo, con reducciones de la presión arterial dentro de límites normales y por debajo de ellos, lo que significa que la presión arterial más baja que se pueda alcanzar se asocia a los mejores resultados clínicos. Esto es particularmente importante en los casos que tienen mayor riesgo de daño renal, los pacientes con nefropatía manifiesta. En ellos, se ha sugerido que el control óptimo de la presión arterial es menor de 125/75 mmHg.⁵⁴⁷ De hecho, en un subanálisis del grupo de presión arterial del estudio ADVANCE no se detectó ningún umbral de presión arterial. Concretamente, en los sujetos en los que la presión arterial se redujo a concentraciones incluso más bajas que las recomendadas actualmente en las directrices nacionales e internacionales, se produjo una nueva disminución de los episodios renales.⁵⁴⁸ Así pues, es posible que, si las personas pueden tolerar presiones sanguíneas más bajas sin efectos secundarios importantes, como mareos y síncope, tal vez valga la pena considerar la posibilidad de tratar a algunos sujetos con DM2 hasta niveles de presión arterial inferiores a los recomendados actualmente. Sin embargo, el síncope suele ser un efecto secundario que limita las opciones para intensificar la reducción de la presión arterial, en particular en los diabéticos con hipertensión sistólica como resultado de la rigidez vascular asociada a la diabetes.

Hay pruebas fehacientes de que el control estricto de la presión arterial, independientemente de cómo se haya logrado, se asocia a la reducción significativa del riesgo de microalbuminuria (prevención primaria). Aunque la reducción de la presión arterial parece ser primordial, también hay pruebas de que los inhibidores de la ECA⁵⁴⁹ tienen acciones renoprotectoras más allá de sus efectos antihipertensivos para la prevención primaria.^{550,551} Sin embargo, si el tratamiento comenzara en la etapa normoalbuminúrica, esa estrategia entrañaría el tratamiento de la mayoría de los pacientes que no corren riesgo de nefropatía. Lo ideal sería poder identificar a los pacientes todavía normoalbuminúricos cuya probabilidad de progresión es mayor. Hasta ahora no se dispone de tales marcadores de predisposición a las enfermedades renales, aunque

la prorrénina sérica⁴⁷⁶ y las pequeñas elevaciones de la excreción de albúmina urinaria, aunque todavía dentro de los límites normales (microalbuminuria límite),⁴⁸⁹ podrían ser, en última instancia, ejemplares de tales marcadores.

La cuestión de la prevención primaria se ha vuelto a abordar en dos estudios en los que se trató a sujetos con normoalbuminuria con fármacos que interrumpen el SRA. En el primer estudio más pequeño, que incluyó la obtención de biopsias renales secuenciales, no se observó ningún beneficio de la institución temprana del IECA enalapril o del antagonista del receptor de la angiotensina II losartán, según se define no solo por la falta de efecto sobre la albuminuria, sino también por el retraso significativo de la progresión de la lesión morfológica renal a pesar de los beneficios sobre la retinopatía.⁵⁵² En el segundo estudio, mucho más amplio, conocido como Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT), el antagonista de la angiotensina II candesartán, a pesar de algunos pequeños efectos renoprotectores, no tuvo un impacto importante en la reducción de la microalbuminuria de nueva aparición.⁵⁵³

En los estudios de prevención secundaria, los beneficios adicionales que se obtienen al bloquear el sistema renina-angiotensina son más claros. Un metaanálisis que incorpora los hallazgos de más de 10 estudios en pacientes con microalbuminuria ha demostrado la capacidad de los inhibidores de la ECA no solo para retrasar el desarrollo de la proteinuria manifiesta, sino también para disminuir la excreción de albúmina en la orina en más de un 30%. En algunos pacientes con microalbuminuria, la inhibición de la ECA puede reducir la excreción de albúmina urinaria en el intervalo normoalbuminúrico.⁵⁵⁰ En pacientes con DM1 y proteinuria manifiesta, la reducción intensiva de la presión arterial redujo la proteinuria hasta en un 50% y retrasó la tasa de disminución de la función renal.^{529,530}

Se han realizado estudios similares en pacientes con DM2. Dos estudios históricos, RENAAL e Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT), examinaron los efectos renoprotectores de los ARA losartán e irbesartán, respectivamente.^{506,469} En ambos estudios, cuando se compararon varios fármacos antihipertensivos alternativos, como los antagonistas del calcio (pero no los inhibidores de la ECA), el tratamiento con ARA se asoció a una reducción de la insuficiencia renal terminal, una disminución de más del 30% de la proteinuria y una importante reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Como resultado de estos estudios, los ARA se recomiendan como tratamiento de primera línea para la reducción de la presión arterial en pacientes con DM2 y proteinuria manifiesta.⁵⁵⁴

Aunque los inhibidores de la ECA no se han estudiado tan extensamente en esta población, el Diabetic Exposed to Telmisartan and Enalapril (DETAIL) sugirió acciones renoprotectoras similares para ambas clases de fármacos.⁵⁵⁵ En el estudio mucho más amplio ONTARGET, también se informa de hallazgos similares que comparan el antagonista de la angiotensina II, telmisartán, con el inhibidor de la ECA, ramipril, aunque ese estudio no se realizó exclusivamente en sujetos diabéticos.⁵⁵⁶ Por lo tanto, desde una perspectiva clínica no se ha identificado ninguna diferencia clara entre estas dos clases de fármacos. La única excepción es la tos, que se presenta en el 5-30% de los pacientes que toman inhibidores de la ECA, dependiendo del origen étnico, que es mayor en los sujetos asiáticos. En los sujetos microalbuminúricos con DM2, también se ha demostrado que los ARA tienen un papel. Por ejemplo, en el Irbesartan Microalbuminuria Type 2 (IRMA2), el irbesartán redujo en forma dependiente de la dosis el riesgo de desarrollar macroproteinuria,⁵⁵⁷ lo que confirma los resultados observados predominantemente con los inhibidores de la ECA en los sujetos microalbuminúricos con DM1.⁵⁵⁰

Otro enfoque para inhibir el sistema renina-angiotensina ha consistido en utilizar inhibidores de renina recientemente introducidos, como el aliskirén. Por ejemplo, en el estudio Safety and Efficacy of Aliskiren When Added to Standardized Losartan and Optimal Antihypertensive Therapy in Patients With Hypertension, Type 2 Diabetes and Proteinuria (AVOID) en sujetos con DM2,⁵⁵⁸ este fármaco pareció tener

un efecto adicional sobre la albuminuria cuando se administró con el antagonista de la angiotensina II losartán. Lamentablemente, como se informó en el estudio posterior de mayor tamaño Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints (ALTITUDE),⁵¹¹ el aliskirén no ha demostrado una protección cardiovascular o renal superior, por lo que no se recomienda este enfoque de inhibición de la renina adicional. En estas poblaciones se siguen explorando otros enfoques centrados en la reducción de la presión arterial. Estudios piloto con varios antagonistas de los mineralocorticoides (MC), aunque no han sido estudiados extensamente, han revelado que la espironolactona y la eplerenona reducen la albuminuria.^{559,560} Lamentablemente, estos fármacos se asocian a hiperpotasemia, en particular en sujetos con insuficiencia renal o acidosis tubular renal de tipo 4. Sin embargo, la aparición de un nuevo antagonista de los MC, la finerenona, que tiene un menor riesgo de hiperpotasemia, ha suscitado un renovado interés en este enfoque de tratamiento. De hecho, en el estudio Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study—Diabetic Nephropathy (ARTS-DN), un efecto dependiente de la dosis de finerenona se asoció a la disminución progresiva de la albuminuria.⁵⁶¹ Estos hallazgos positivos han dado lugar a estudios más amplios con este fármaco, que están actualmente en curso.

Evaluación de enfoques adicionales para el tratamiento de la nefropatía diabética

Se ha demostrado que las dietas con bajo contenido proteínico (0,75 g/kg/día) retrasan la progresión de la enfermedad renal, aunque los datos no son totalmente convincentes en el caso de la nefropatía diabética, *per se*. Un metaanálisis de cinco estudios en sujetos con DM1 apoyó un papel renoprotector menor de estas dietas,⁵⁶² pero esto no ha sido un hallazgo universal.⁵⁶³ Hay incluso menos datos en los sujetos con DM2 con nefropatía manifiesta.⁵⁶⁴ Sin embargo, los beneficios esperados que pueden lograrse mediante la restricción de proteínas en pacientes con nefropatía diabética son, en el mejor de los casos, pequeños en comparación con el control adecuado de la presión arterial y el bloqueo del sistema renina-angiotensina. Además, se deben examinar cuidadosamente las repercusiones nutricionales de esas intervenciones, en particular en los pacientes con un control glucémico frágil.

El papel de los fármacos hipolipidémicos como fármacos renoprotectores sigue siendo controvertido. Aunque en los roedores hay un gran número de pruebas que indican que los lípidos promueven la lesión renal y que diversos fármacos hipolipidémicos reducen la nefropatía, incluso en el caso de que no se produzca ningún efecto, o que este sea mínimo, sobre los lípidos,⁵⁶⁵ los datos en los seres humanos son variables.⁵⁶⁶ Sin embargo, en un estudio de fenofibrato en DM2, conocido como Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), hubo una impresionante reducción de la albuminuria.^{567,568} Además, en el Heart Protection Study, la simvastatina pareció retrasar la disminución de la función renal, aunque este análisis no se limitó al subgrupo de los diabéticos.⁵⁶⁹ Otro grupo también ha descrito un posible efecto renoprotector de una estatina,⁵⁷⁰ aunque este efecto no se ha observado en todos los estudios. De hecho, en varios metaanálisis se han descrito, en el mejor de los casos, beneficios pequeños de las estatinas en la enfermedad renal.^{571–573} No obstante, como la enfermedad cardiovascular es tan prominente en los pacientes diabéticos, en particular en los que tienen una enfermedad renal incipiente o manifiesta, se debe considerar el tratamiento hipolipidémico en la mayoría de los pacientes, independientemente de sus supuestas acciones renoprotectoras.⁵⁷⁴

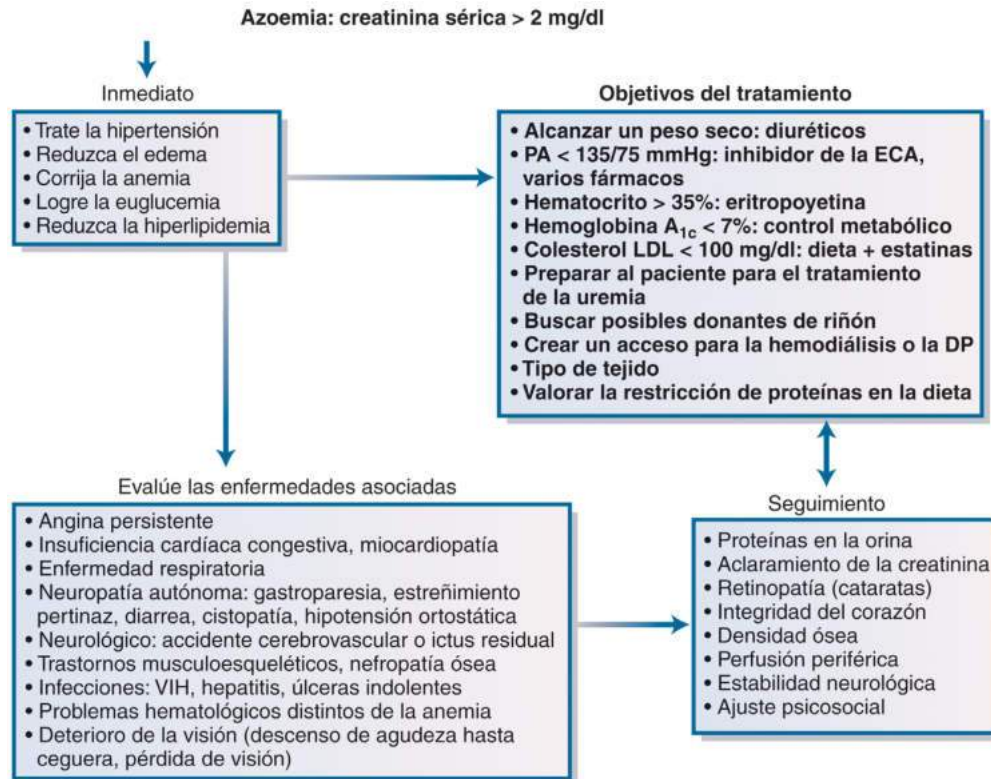
Otros enfoques que hay que considerar incluyen la corrección de la anemia con fármacos como la eritropoyetina.⁵⁷⁵ La función de estos fármacos como fármacos renoprotectores está aún por aclarar,⁵⁷⁶ pero los posibles beneficios para el bienestar general de los pacientes y la reducción de la hipertrofia del ventrículo izquierdo⁵⁷⁷ justifican la utilización de esos fármacos con sensatez en los pacientes diabéticos. Sin embargo, el Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp

Therapy (TREAT), aunque se centró en los episodios cardiovasculares y la mortalidad utilizando el análogo de la eritropoyetina, darbepoyetina, no demostró que la darbepoyetina sea renoprotectora. Además, el fármaco se asoció, desafortunadamente, a un aumento del doble de acontecimientos cerebrovasculares.⁵⁷⁸ Con la llegada de fármacos nuevos que aumentan la hemoglobina, como los inhibidores prolilhidroxilasa del factor inducible por la hipoxia,⁵⁷⁹ es probable que haya un nuevo enfoque para corregir la anemia en la enfermedad renal crónica asociada a la diabetes.

En el último decenio, varios estudios clínicos sobre la nefropatía diabética con fármacos novedosos han dado resultados decepcionantes. Por ejemplo, la inhibición de la PKC β con ruboxistaurina, que tuvo beneficios renales en la diabetes experimental, no mostró ningún beneficio importante en la albuminuria en sujetos con DM2.⁵⁸⁰ Otro fármaco prometedor, la sulodexida, que se postuló para restablecer la carga glomerular replegando la pérdida de glucosaminoglucanos⁵⁸¹ y actuar así como un fármaco antiproteinúrico y, en última instancia, renoprotector, tampoco demostró ninguna prueba de renoprotección en varios estudios de gran envergadura. Un antagonista de la endotelina, avosentán, se evaluó en el estudio Assess the Effect of the Endothelin Receptor Antagonist Avosentan on Time to Doubling of Serum Creatinine, End Stage Renal Disease or Death in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy (ASCEND).⁵⁸² Aunque este medicamento se asoció a reducciones impresionantes de la albuminuria, el efecto secundario asociado de retención de líquidos redujo el entusiasmo por este fármaco. Sin embargo, se desarrolló otro antagonista de la endotelina, el atrasentán, que tiene menos efectos secundarios y es antiproteinúrico.⁵⁸³ Sin embargo, este antagonista de la endotelina también fracasó lamentablemente en una etapa relativamente avanzada del desarrollo clínico. Por último, la bardoxolona, un agonista del factor de transcripción Nrf2, que parece actuar como antioxidante, ha sido investigada en sujetos con DM2 con alteraciones de la función renal. En el Bardoxolone Methyl Treatment: Renal Function in CKD/Type 2 Diabetes (BEAM) inicial⁵⁸⁴ se describió la mejoría de la función renal. Sin embargo, un estudio posterior más grande en sujetos con DM2 con enfermedad renal crónica en etapa 4, conocido como Bardoxolone Methyl Evaluation in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: the Occurrence of Renal Events (BEACON), se dio por terminado prematuramente debido al aumento de episodios cardiovasculares.⁵⁸⁵ No obstante, este medicamento sigue siendo objeto de evaluación,⁵⁸⁶ incluso en nuevos estudios, aunque con una dosis más baja, como en el estudio en fase II Bardoxolone Methyl in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes (TSUBAKI), en el que se han descrito resultados positivos.

Tratamiento del paciente urémico diabético

La insuficiencia renal en un diabético requiere cambios del tratamiento. A menudo, el control glucémico se vuelve más frágil, porque la semivida de la insulina se prolonga y la respuesta renal a la hipoglucemia se ve afectada. Los niveles altos de glucemia en un paciente con nefropatía conducen erróneamente al aumento del tratamiento oral. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal, se debe tener especial cuidado en la selección y la dosificación del tratamiento hipoglucémico oral. Afortunadamente, los inhibidores de la DPP4 pueden utilizarse de manera segura en tales pacientes, aunque a menudo es necesario reducir la dosis en sujetos con FG baja. Es importante que un inhibidor de la DPP4, la linagliptina, que no es excretada por el riñón, se puede administrar sin reducir la dosis, incluso en sujetos en diálisis.⁵⁸⁷ Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los inhibidores de la COX-2 deben evitarse en la medida de lo posible, porque su uso se asocia a un control inadecuado de la presión arterial, a menudo como resultado de la eficacia reducida del tratamiento antihipertensivo. En los pacientes con riesgo alto de deterioro progresivo de su función renal se debe valorar la derivación temprana a un servicio de nefrología para el tratamiento de la insuficiencia renal (fig. 37.41). Esto facilita el acceso



• **Figura 37.41** Diagrama de flujo que ilustra el tratamiento de la nefropatía diabética antes de la aparición de la insuficiencia renal. DP, diálisis peritoneal; ECA, enzima convertidora de la angiotensina; LDL, lipoproteína de baja densidad; TA, presión arterial; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

a la eritropoyetina, el control del equilibrio de fosfato y calcio, y la planificación del tratamiento de reemplazo renal con la colocación preventiva de catéteres y vías de acceso. El retraso en la derivación puede dar lugar a un inicio más precipitado del reemplazo renal y, por lo general, a un mal pronóstico.⁵⁸⁸

Ahora hay muchas opciones disponibles para el paciente diabético que requiere un tratamiento de reemplazo renal.⁵⁸⁹ Entre ellas figuran la hemodiálisis a domicilio o en un centro, incluida la diálisis nocturna, la diálisis peritoneal, el trasplante renal (de cadáver o de familiar vivo) o el trasplante combinado de páncreas y riñón. La mayoría de los pacientes optan por la hemodiálisis en lugar de la diálisis peritoneal, aunque los datos son contradictorios en cuanto a cuál de los dos enfoques conduce a una mejor supervivencia (tabla 37.6). Algunos pacientes optan por la retirada del tratamiento, porque su calidad de vida, con enfermedades cardiovasculares avanzadas, discapacidad visual y amputaciones, es mala.

Carga de la nefropatía

Nunca se debe considerar la enfermedad renal en un paciente diabético como un cuadro aislado. La proteinuria, en sí misma, está fuertemente asociada a otras complicaciones, como la enfermedad macrovascular, la insuficiencia cardíaca y la retinopatía. Además, los tratamientos dirigidos a una complicación pueden ser útiles para las otras complicaciones. De hecho, se ha demostrado que la intensificación del control glucémico es particularmente útil para otras complicaciones microvasculares.⁹ Además, los diversos regímenes antihipertensivos, en particular los que utilizan fármacos que interrumpen el sistema renina-angiotensina, así como la disminución de la glucosa y la presión arterial con los inhibidores del SGLT2, también confieren importantes beneficios cardiovasculares, como la reducción de la insuficiencia cardíaca.^{469,506,590} Los datos recientes también apoyan el uso de los inhibidores de la neprilisinina y del receptor de angiotensina (ARNi).

Se publicó un análisis *post hoc* del estudio Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF), en el que se utilizó sacubitril/valsartán, una combinación de la inhibición de la neprilisinina y del bloqueo de los receptores de la angiotensina II, para reducir la tasa de reducción de la FGe en los pacientes con insuficiencia cardíaca en las etapas 2 a 4 con una fracción de eyección reducida, un hallazgo que fue más prominente en los participantes con DM2 al inicio del estudio.⁵⁹¹ Curiosamente, este fármaco también se asocia a pequeños efectos de reducción de la glucosa.⁵⁹²

Así pues, como se expone claramente en el estudio titulado Intensified Multifactorial Intervention in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (Steno-2), el enfoque multifactorial en sujetos microalbuminúricos no solo producirá beneficios renales, como se confirmó en un estudio de seguimiento,⁵⁹³ sino que también conferirá otras ventajas al paciente diabético, entre ellas la reducción de la mortalidad por cualquier causa.⁵⁹⁴ Dado que las personas que padecen enfermedades renales tienen el mayor riesgo de sufrir complicaciones no renales, es lógico suponer que también es probable que obtengan el mayor beneficio absoluto de las estrategias de reducción de riesgos.

Neuropatías diabéticas

Las neuropatías diabéticas son un grupo de síndromes clínicos con distintas presentaciones secundarias a diferentes mecanismos patógenos subyacentes. Estos síndromes se clasifican habitualmente en dos grandes grupos: neuropatías difusas frente a focales. Entre las neuropatías diabéticas difusas, la polineuropatía distal simétrica (PNDS) es la más frecuente, seguida de la familia de las neuropatías autónomas, incluida la neuropatía cardíaca autónoma (NCA), y la neuropatía autónoma de los sistemas digestivo, urogenital y sudomotor. Las neuropatías focales son mucho menos frecuentes que las difusas e incluyen mononeuropatías aisladas de uno o más nervios periféricos; aún más raras son las

TABLA 37.6 Opciones de tratamiento de la nefropatía terminal en pacientes diabéticos

Variable	Diálisis peritoneal	Hemodiálisis	Trasplante renal
Enfermedad extrarrenal extensa	No hay limitación	No hay limitación, excepto por hipotensión	Excluido en la insuficiencia cardiovascular
Pacientes geriátricos	Limitado por la fragilidad, la disfunción cognitiva; la satisfacción del tratamiento del paciente es mayor con la diálisis peritoneal asistida	No hay limitación	Exclusión arbitraria según lo determinado por el programa
Rehabilitación completa	Raro, si se usa alguna vez	Muy pocos pacientes	Es frecuente mientras el injerto funcione
Tasa de mortalidad	Mucho mayor que en no diabéticos	Mucho mayor que en no diabéticos	Más o menos igual que en no diabéticos
Tasa de supervivencia en el primer año	~75%	~75%	> 90%
Morbilidad durante el primer año	~15 días en el hospital	~12 días en el hospital	Semanas a meses de hospitalización
Supervivencia en la segunda década	Casi nunca	< 5%	~1 de cada 5
Progresión de las complicaciones	Habitual y no remitente; hiperglucemia e hiperlipidemia	Habitual y no remitente; podría beneficiarse del control metabólico	Prohibido por el páncreas más el riñón funcionantes; parcialmente mejorado por la corrección de la azoemia
Ventaja especial	Puede hacerla el propio paciente; evita las oscilaciones de solutos y el nivel de volumen intravascular	Puede hacerla el propio paciente; extracción eficiente de solutos y agua en horas	Cura la uremia; libertad para viajar
Inconvenientes	Peritonitis; hiperinsulinemia; hiperglucemia, hiperlipidemia; largas horas de tratamiento; más días de hospitalización que con hemodiálisis o trasplante	El acceso a la sangre es un riesgo de coagulación, hemorragia e infección; hipotensión cíclica, debilidad, toxicidad por aluminio y amiloidosis	Desfiguración estética, hipertensión, gastos personales por fármacos citotóxicos; malignidad inducida; transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Aceptación del paciente	Cumplimiento variable y habitual de la tolerancia pasiva de la pauta	Variable; a menudo no cumple con los componentes dietéticos, metabólicos o antihipertensivos de la pauta	Entusiasta durante los períodos de buena función de los aloinjertos renales; exaltada cuando el páncreas ofrece euglucemia
Coste relativo	Más caro a largo plazo	Menos costoso que el trasplante de riñón en el primer año; más costoso los años siguientes	El injerto de páncreas más injerto de riñón es el tratamiento más costoso de la uremia para los diabéticos; después del primer año, el trasplante de riñón solo es la opción de menor coste

neuropatías focales de una o más raíces nerviosas, clasificadas como radiculopatía o polirradiculopatía, respectivamente (tablas 37.7 y 37.8).

Epidemiología e impacto de las neuropatías diabéticas

Las neuropatías diabéticas son las complicaciones más frecuentes de la DM1 y la DM2. La polineuropatía distal simétrica es la más diagnosticada y la de mayor morbilidad de las neuropatías diabéticas. Si bien las estimaciones de prevalencia varían según la forma en que se haga el diagnóstico, la PNDS se presenta por lo menos en la mitad, si no más, de todos los pacientes diabéticos a lo largo del tiempo.⁵⁹⁵ La prevalencia determinada por la exploración clínica fue de aproximadamente el 45% después de 25 años de diabetes en el estudio clásico de Pirat, que siguió a una cohorte de 4.400 pacientes diabéticos entre 1947 y 1973.⁵⁹⁶ Sin embargo, cuando se utilizan pruebas sensoriales cuantitativas más contemporáneas o estudios de conducción nerviosa como parte de los criterios diagnósticos, la prevalencia de la PNDS aumenta del 60⁵⁹⁷ a más del 75%.⁵⁹⁸ Múltiples estudios confirman ahora que la PNDS también se presenta en pacientes con prediabetes y síndrome metabólico,⁵⁹⁹⁻⁶⁰¹ y, si bien es mayor en los pacientes con síndrome me-

tabólico e hiperglucemia, que van desde prediabéticos hasta niveles de DM2, la PNDS también puede presentarse independientemente del estado glucémico.⁶⁰¹ Con el alarmante aumento de la prediabetes, la DM2 y el síndrome metabólico, se calcula que en EE. UU. hay entre 15 y 30 millones de personas que viven con PNDS.⁶⁰²

La PNDS conduce a una mala calidad de vida y limita la función del paciente, especialmente la PNDS asociada a dolor. Hasta el 70% de los casos de PNDS experimentan alguna forma de sueño interrumpido, depresión, ansiedad y baja productividad laboral.⁶⁰³ El deterioro del funcionamiento físico en la PNDS se asocia al aumento de 15 veces en la probabilidad de caídas y fracturas, particularmente en los diabéticos de edad avanzada.⁶⁰⁴ La ulceración del pie que conduce a la amputación es uno de los efectos más graves y adversos de la PNDS. Las úlceras en los pies son un fuerte factor predictivo de la mortalidad temprana en los pacientes diabéticos⁶⁰⁵ y preceden a casi todas las amputaciones.⁶⁰⁶ De los pacientes con nuevas úlceras en los pies, el 5% fallecen dentro del año siguiente a su primera úlcera y el 42,2% de las personas con úlceras existentes mueren en 5 años, como se muestra en un estudio reciente de 414.523 diabéticos.⁶⁰⁷ En una revisión sistemática realizado en 2017 se informó de que la prevalencia mundial de úlceras del pie es del 6,3%, y que la mayor prevalencia, el 13%, se da en América del

TABLA 37.7 Clasificación de las neuropatías diabéticas

Neuropatías diabéticas

A. Neuropatía difusa

PNDS

- Principalmente, neuropatía de fibras pequeñas
- Principalmente, neuropatía de fibras grandes
- Neuropatía mixta de fibras pequeñas y grandes (la más frecuente)

Autónomo

Cardiovascular

- Reducción de la VFC
- Taquicardia en reposo
- Hipotensión ortostática
- Muerte súbita (arritmia maligna)

Gastrointestinal

- Gastroparesia diabética (gastropatía)
- Enteropatía diabética (diarrea)
- Hipomotilidad colónica (estreñimiento)

Urogenital

- Cistopatía diabética (vejiga neurógena)
- Disfunción eréctil
- Disfunción sexual femenina

PNDS, polineuropatía distal simétrica.

Tomado de Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathies: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136–154. Derechos de autor y todos los derechos reservados. El material de esta publicación se ha utilizado con el permiso de la American Diabetes Association.

Disfunción sudomotora

- Hipohidrosis/anhidrosis distal
- Sudoración gustativa

Desconocimiento de la hipoglucemia

Función pupilar anómala

B. Mononeuropatía (mononeuritis múltiple) (formas atípicas)

Nervio craneal o periférico aislado (p. ej., NC III, cubital, mediano, femoral, peroneo)

Mononeuritis múltiple (si es confluyente puede parecerse a una polineuropatía)

C. Radiculopatía o polirradiculopatía (formas atípicas)

Neuropatía del plexo radicular (también conocida como polirradiculopatía lumbosacra, amiotrofia motora proximal)

Radiculopatía torácica

Las neuropatías no diabéticas son frecuentes en la diabetes

Parálisis por presión

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

Neuropatía del plexo radicular

Neuropatías agudas y dolorosas de fibras pequeñas (inducidas por el tratamiento)

TABLA 37.8 Mononeuritis y síndromes de atrapamiento

Característica	Mononeuritis	Atrapamiento
Inicio	Repentino	Gradual
Nervios	Normalmente único, pero puede ser múltiple	Nervios individuales expuestos a un traumatismo
Nervios habituales	C3, C6, C7, cubital, mediano, peroneo	Mediano, cubital, peroneo, plantar medial y lateral
Progresión	No es progresivo; se resuelve espontáneamente	Progresión
Tratamiento	Sintomática	Descanso, férulas, diuréticos, inyecciones de esteroides, cirugía para la parálisis

C3, C6, C7, nervios espinales cervicales 3, 6 y 7.

Modificado de Vinik AJ, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am*. 2004;88:947–999.

a una amplia variedad de sistemas orgánicos, incluidos los sistemas cardiovascular, digestivo, urogenital y sudomotor/termorregulador. De estos, la neuropatía cardíaca autónoma es la mejor estudiada. Múltiples estudios confirman la mortalidad temprana y la muerte súbita en pacientes diabéticos con NCA, con estimaciones de mortalidad hasta del 56% en un período de 10 años.⁶¹³ Un tercio de los pacientes con neuropatía autónoma tienen una calidad de vida deteriorada,⁶¹⁴ y la disfunción eréctil predice no solo una mala calidad de vida en el paciente afectado,⁶¹⁵ sino también en su pareja sexual.⁶¹⁶

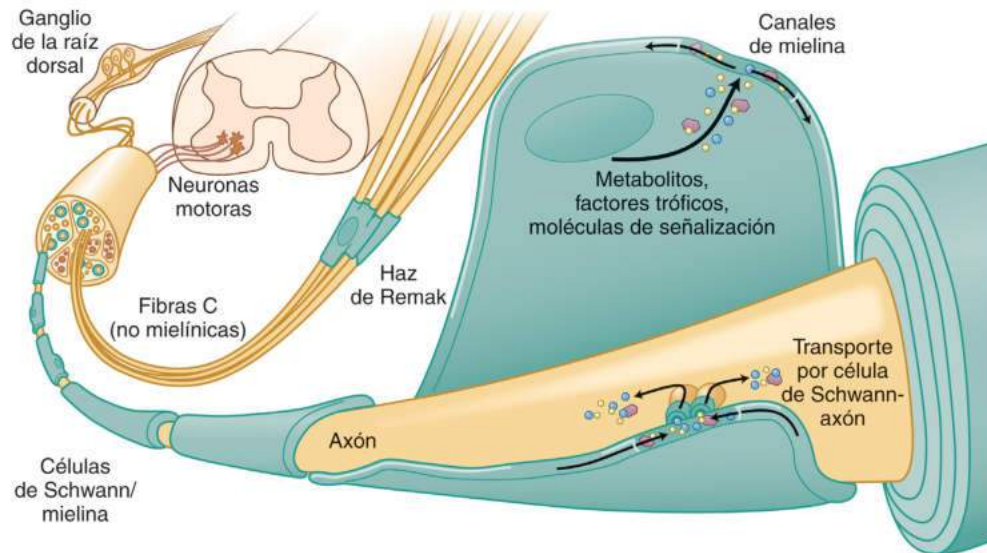
Si bien las estimaciones de costes varían, se calcula que el coste total anual de la PNDS es mayor de 25.000 millones de dólares,⁶¹⁷ y los costes médicos anuales totales de un paciente diabético con PNDS indolora se estiman en 12.492 dólares, en comparación con los 6.632 dólares de un paciente diabético sin PNDS. Los costes son aún mayores con la PNDS dolorosa, de 27.931 a 30.755 dólares por paciente, dependiendo de la gravedad del dolor⁶¹⁷ y del uso de medicamentos genéricos frente a los no genéricos.⁶¹⁸ Es importante señalar que en EE. UU. se gasta poco dinero en la educación de los pacientes o en el cuidado preventivo de los pies, inversión que ha demostrado ser eficaz para reducir la incidencia de las complicaciones de la PNDS.⁶¹⁹

Fisiopatología de las neuropatías diabéticas

Si bien la fisiopatología de la neuropatía diabética se ha examinado anteriormente en el presente capítulo, la estructura nerviosa (fig. 37.42) permite comprender mejor la patogenia y la presentación clínica de la neuropatía. En el sistema nervioso periférico, los axones aferentes de los receptores sensoriales envían información a los ganglios de la raíz dorsal del sistema nervioso central (SNC), mientras que los axones aferentes transmiten señales del SNC a los músculos y las articulaciones. Las células de Schwann envuelven y mielinizan axones sensoriales grandes y medianos, conocidos como *fibras grandes*. Por el contrario, el citoplasma de una célula de Schwann puede envolver 30 o más axones pequeños no mielinizados, conocidos como *fibras pequeñas*. Estas fibras grandes y pequeñas transportan información específica: las fibras grandes transmiten las sensaciones vibratorias, de propiocepción

Norte.⁶⁰⁸ La PNDS a nivel mundial representa más hospitalizaciones que todas las demás complicaciones diabéticas combinadas y es la causa fundamental del 50 al 75% de las amputaciones no traumáticas en América del Norte.^{609,610} Aunque las tasas de amputación de las extremidades inferiores entre los diabéticos inscritos en Medicare han disminuido en un 28,8% entre 2000 y 2010,⁶¹¹ el coste de la atención de las complicaciones de la PNDS no ha disminuido debido al retraso en el diagnóstico.⁶¹²

Al igual que la PNDS, las neuropatías autónomas afectan negativamente a la función de los pacientes con DM1 y DM2, implicando



• **Figura 37.42** Sistema nervioso periférico. El sistema nervioso periférico (SNP) está compuesto tanto por neuronas como por células de Schwann (CS), y la estructura, la ubicación y la interacción de estos componentes tienen importantes implicaciones para la función del SNP. Los axones aferentes de las neuronas motoras, cuyos cuerpos celulares están situados en el asta ventral de la médula espinal, llevan las señales del sistema nervioso central (SNC) a los músculos y las glándulas, mientras que los axones aferentes de las neuronas sensoriales, cuyos cuerpos celulares están situados en los ganglios de la raíz dorsal, transmiten la información de los receptores sensoriales periféricos al SNC. Los axones sensoriales delgados y amielínicos, también conocidos como fibras C o fibras pequeñas, se asocian a las células Schwann no mielinizantes y se agrupan como haces de Remak. Estas representan una gran parte de las neuronas del SNP. Por otro lado, los axones sensoriales mielinizados están rodeados de vainas de mielina elaboradas por células de Schwann que forman distintos dominios nodales importantes para la conducción saltatoria. También forman una red tubular de canales mielínicos que conectan el citoplasma de la CS con el espacio periaxonal, proporcionando un sustrato para la generación de energía al compartimento axónico. (Reproducido a partir de Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, et al. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*. 2017;93:1296–1313.)

y táctiles; las fibras pequeñas transmiten las sensaciones térmicas y el dolor, y también regulan el flujo sanguíneo microvascular. El daño de las fibras pequeñas suele preceder al daño de las fibras grandes en la diabetes⁶²⁰ y frecuentemente se presenta como un dolor urente, aunque los pacientes también refieren hormigueo y sensaciones punzantes.⁶²¹ Con el tiempo, se produce una gran afectación de las fibras, con el correspondiente entumecimiento y sensación incorrecta de la posición.

Todavía no se entiende cómo cambia la diabetes la interacción entre las células de Schwann y los axones, y sigue sin estar claro si el principal daño de la PNDS reside en la neurona sensorial, el axón o la célula de Schwann; lógicamente, es probable que los tres componentes se vean afectados negativamente, tanto de forma distinta como superpuesta. En el microambiente diabético, los intermediarios glucolíticos se agotan en las células de Schwann,⁶²² mientras que la oxidación de los ácidos grasos aumenta,⁶²³ produciendo un estado de estrés oxidativo celular y un exceso de lípidos bioactivos citosólicos.⁶²⁴ Nuevas pruebas revelan que la comunicación entre las células de axón-Schwann, a través de canales mielínicos entre los dos tejidos, permite el transporte bidireccional de estos intermediarios glucolíticos y lípidos bioactivos.^{602,625} El concepto de la comunicación *crucada* entre las células de Schwann y los axones se apoya, además, en un reciente descubrimiento de que la entrega de exosomas desde las células de Schwann cultivadas en glucosa alta hacia los nervios ciáticos de ratones dio lugar a la PNDS murina.⁶²⁶ Por último, la idea de la comunicación cruzada entre células de Schwann y axones y el suministro recíproco de metabolitos intermediarios críticos está respaldada por los experimentos de genesupresión específicos en las células de Schwann de una cinasa de serina/treonina necesaria para la regulación de la energía de las células de Schwann. Esta genesupresión causó una degeneración mayor en los axones sensoriales que en los motores, especialmente en las pequeñas fibras no mielinizadas.⁶²⁷

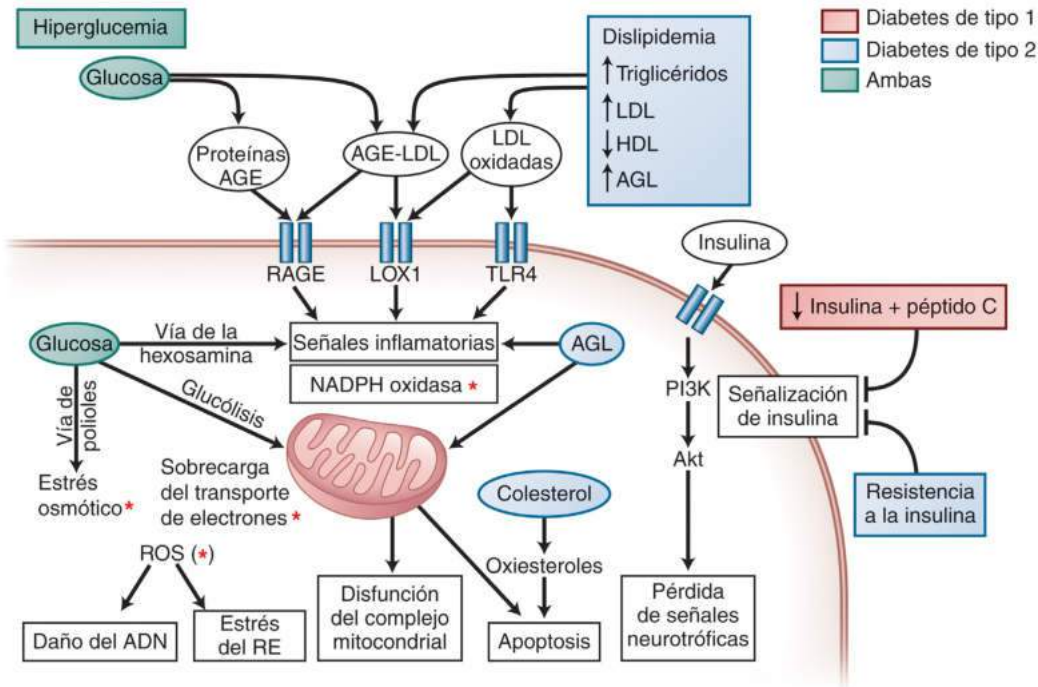
Los estudios clínicos han permitido comprender las posibles diferencias que subyacen en la patogenia de la PNDS en la DM1 y la DM2. El control de la glucosa tiene un efecto significativo en el inicio y la progresión de la PNDS en la DM1, pero sin efecto o con un efecto pequeño, del 3 al 5% en el mejor de los casos, en la PNDS en la DM2.⁶²⁸ La idea de que la PNDS es en realidad dos trastornos distintos, PNDS DM1 y PNDS DM2, es una fuente de investigación activa,¹¹ con el concepto emergente de que las neuronas pueden desarrollar resistencia a la insulina,⁶²⁹ lo cual contribuye a la PNDS en la DM2 (fig. 37.43).⁶³⁰

Características clínicas de la polineuropatía diabética distal simétrica

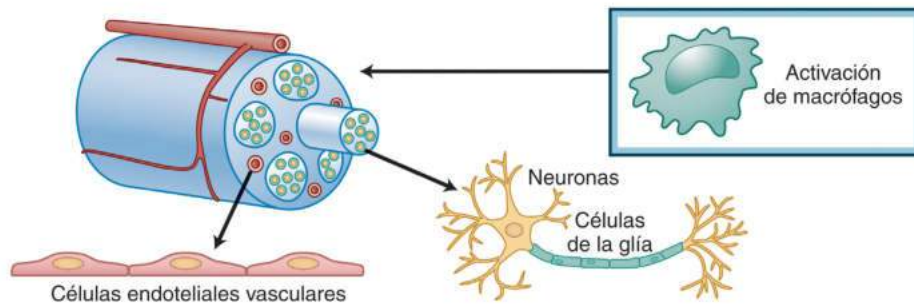
Síntomas clínicos

La PNDS es la forma más frecuente y ampliamente reconocida de la neuropatía diabética. En una reunión de consenso internacional se definió la PNDS como «la presencia de síntomas o signos de disfunción de un nervio periférico en personas con diabetes tras la exclusión de otras causas».^{631,632} Las causas alternativas de la PNDS incluyen la deficiencia de vitamina B₁₂, el mieloma múltiple y las neuropatías hereditarias. La aparición de la PNDS suele ser insidiosa, pero puede ser aguda, como se verá más adelante. La PNDS es principalmente una neuropatía sensorial y puede involucrar fibras pequeñas, fibras grandes o ambas.⁶³³ La implicación motora solo se ve en las últimas etapas de la enfermedad, si es que se ve.

Los síntomas de la PNDS secundaria a la diabetes dependen de los tipos de fibra afectados. Al principio del curso de la enfermedad se afectan preferentemente las fibras pequeñas, lo que lleva a síntomas de



A Mecanismos del daño celular



B Daño celular → disfunción nerviosa

• **Figura 37.43** Mecanismos de la neuropatía diabética. Los factores relacionados con la diabetes de tipo 1 (rojo), la diabetes de tipo 2 (azul) y ambas (verde) causan daños en el ADN, estrés en el retículo endoplásmico, disfunción del complejo mitocondrial, apoptosis y pérdida de la señalización neurotrófica (A). Estos mecanismos dañan las neuronas, las células gliales y las células endoteliales vasculares, y desencadenan la activación de los macrófagos. El daño a cada uno de estos tipos de células puede conducir a una disfunción nerviosa y neuropatía (B). La importancia relativa de las vías en esta red variará según el tipo de célula, el perfil de la enfermedad y el tiempo. AGE, productos finales de la glucación avanzada; AGL, ácidos grasos libres; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; LOX1, receptor 1 de LDL oxidadas; PI3K, fosfatidilinositol 3-cinasa; RAGE, receptor de productos finales de la glucación avanzada; RE, retículo endoplásmico; ROS, especie reactiva del oxígeno (estrella roja); TLR4, receptor 4 de tipo Toll. (Reproducido a partir de Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012;11:521-534.)

dolor, hiperalgesia y alodinia en las extremidades inferiores, seguidos con el tiempo por una pérdida de sensibilidad térmica y de percepción del dolor.⁶²¹ Estos mismos síntomas tempranos de la PNDS son también la principal constelación de síntomas que se presentan en la neuropatía prediabética.⁶⁰⁰ Los síntomas suelen exacerbarse por la noche y se manifiestan en los pies más que en las manos. Los episodios espontáneos de dolor pueden ser gravemente incapacitantes. El dolor varía en intensidad y carácter, y los pacientes lo han descrito de forma variable como un dolor lancinante, punzante o agudo. Las parestesias o los episodios de sensación distorsionada, como hormigueos, parestesias dolorosas, frialdad, entumecimiento o quemazón, suelen acompañar al dolor.⁶³³ En conjunto, estos múltiples síntomas se clasifican como síntomas *positivos*, ya que el paciente diabético afectado experimenta molestias activamente.

Por el contrario, los síntomas de la neuropatía por fibras grandes se denotan más comúnmente como síntomas *negativos*, y el paciente

presenta un pie entumecido e insensible. Los pacientes diabéticos con PNDS predominantemente de fibras grandes no son conscientes de su neuropatía y se sorprenden cuando una exploración física revela la ausencia de sensación en sus pies. Como las fibras grandes median el sentido de la posición, el mal equilibrio con caídas francas es un síntoma de presentación frecuente en los pacientes diabéticos con una PNDS predominantemente de fibras grandes. Aunque es menos frecuente, estos pacientes también experimentan una sensación de dolor profundo y sordo, como un dolor de muelas, en sus pies y, en casos muy graves, experimentarán síntomas de debilidad distal en los dedos de los pies y los tobillos, secundarios a la afectación de inicio tardío de las fibras motoras grandes.

Aunque la distinción se hace clásicamente entre la PNDS predominantemente de fibras pequeñas y grandes, una presentación común de la PNDS en los pacientes diabéticos es una combinación de síntomas

de ambos tipos de fibras. Unas pocas pistas clínicas ayudan al médico a identificar los síntomas atípicos de la PNDS secundaria a la diabetes. Estas son síntomas motores mayores que los sensoriales y una asimetría muy apreciable. Si la exploración física confirma estos síntomas, se debe buscar un diagnóstico alternativo a la PNDS.

Signos clínicos de la neuropatía diabética

Una simple exploración puede distinguir entre el deterioro de las fibras pequeñas o grandes. La inspección de la piel es una primera parte esencial de la exploración clínica, porque las pequeñas fibras también atienden la función sudomotora. Se inspecciona el pie para detectar piel seca, fisuras y callosidades. La función de las fibras pequeñas se evalúa a continuación utilizando un simple imperdible desechable o un algodón, o evaluando la capacidad del paciente de distinguir las temperaturas entre una ubicación proximal (la cara) y una ubicación distal (el dorso del dedo gordo). Un simple enfoque de cabecera consiste en determinar si el paciente puede diferenciar entre el extremo puntiagudo y sin filo del imperdible en el dorso del dedo, y si puede percibir el algodón en el mismo lugar anatómico. Para evaluar la temperatura de la manera más simple, se coloca un diapason frío en la mejilla del paciente, luego se coloca el mismo instrumento en el dedo gordo y se le pide al paciente que indique si percibe la misma temperatura fría en ambos lugares anatómicos. La función de las fibras grandes se evalúa inicialmente midiendo el tiempo en segundos que un paciente tarda en percibir la sensación de vibración en el dedo gordo después de que el profesional sanitario coloque el diapason vibratorio de 128 Hz sobre el dorso del dedo gordo. La propiocepción se evalúa mediante movimientos menores de la primera articulación metatarsofalángica del dedo gordo. Los reflejos del tobillo son una parte esencial de la evaluación de la función de las fibras grandes y se provocan mejor cuando el examinador hace una ligera dorsiflexión del pie del paciente y golpea el tendón de Aquiles con un martillo de reflejos de Tromner o de Queens Square.

Dado que la distribución en guante y calcetín de la PNDS refleja la longitud de la fibra nerviosa, los pacientes empiezan a percibir una pérdida sensorial simétrica de las puntas de los dedos cuando la pérdida sensorial llega a la parte media de la pantorrilla. La exploración de la extremidad superior se realiza habitualmente como se indicó antes para la extremidad inferior, excepto que el examinador utiliza el dorso del dedo índice.

Para evaluar la presión de contacto, se puede usar el monofilamento de 10 g de Semmes-Weinstein. Se trata de función de fibras grandes y puede usarse como herramienta de detección de la PNDS.⁶³⁴ El filamento se dobla en forma de C y se aplica presión a la superficie plantar del dedo gordo. Debido a la variabilidad en la sensibilidad y especificidad del filamento de 10 g,⁶³⁵ se recomienda hacer una prueba en tres sitios, las caras plantares del dedo gordo, el tercer metatarsiano y el quinto metatarsiano. Los podólogos también usan la capacidad de detectar el filamento de 10 g en la planta del pie como instrumento de detección de la PNDS, aunque, en general, se considera que no es lo suficientemente sensible como para establecer el diagnóstico.⁶³⁴

En casos avanzados de PNDS, la exploración revelará el desgaste de los pequeños músculos de los pies, con dedos en martillo y debilidad de la extensión de los dedos; en casos extremos, hay debilidad del tibial anterior y de los músculos intrínsecos de la mano.

Diagnóstico diferencial de la neuropatía diabética

La American Academy of Neurology propone realizar una electroforesis de proteínas séricas con inmunofijación, determinación de B₁₂ y pruebas de función tiroidea en todos los pacientes sospechosos de tener PNDS. Si son normales y no hay signos atípicos, el diagnóstico más probable es el de neuropatía prediabética o PNDS.⁶³¹ La importancia de realizar estas pruebas de detección se confirmó en el Rochester Diabetic Neuropathy Study, en el que se determinó que hasta el 10% de las neuropatías periféricas en pacientes diabéticos no eran secundarias a la diabetes.⁶³⁶

Es importante que los síntomas y signos de la PNDS sean sensoriales y simétricos, y cualquier evidencia convincente de asimetría motora

mayor que la afectación sensorial, o un curso clínico rápido e intenso, debe llevar al médico a sospechar una etiología alternativa para la presentación clínica del paciente. En estos casos atípicos, es esencial excluir otras causas de neuropatía en los diabéticos (tabla 37.9).⁶³⁷

Clasificación de la PNDS diabética

El Grupo de Consenso de Toronto se reunió en 2009 y redefinió los criterios mínimos para el diagnóstico de la neuropatía diabética típica.⁶³⁸

1. PNDS posible. Los síntomas o signos de PNDS pueden ser los siguientes síntomas: disminución de la sensación, síntomas sensoriales neuropáticos positivos (p. ej., «entumecimiento con adormecimiento», punzadas o pinchazos, quemazón o dolor) predominantemente en los dedos de los pies, los pies o las piernas; o los siguientes signos: disminución simétrica de la sensación distal o disminución o ausencia inequívoca de reflejos en los tobillos.
2. PNDS probable. La presencia de una combinación de síntomas y signos de neuropatía, incluidos dos o más de los siguientes: síntomas neuropáticos, disminución de la sensación distal, o disminución o ausencia inequívoca de los reflejos del tobillo.
3. PNDS confirmada. La presencia de anomalías de la conducción nerviosa y un síntoma o signo de neuropatía confirman la PNDS. Si la conducción nerviosa es normal, se puede utilizar una medición validada de la neuropatía de fibras pequeñas (con evidencia de clase 1). Para evaluar la gravedad de la PNDS se pueden utilizar varias puntuaciones clínicas graduadas que incluyen mediciones continuas de sumas de puntuaciones de signos y síntomas neurológicos o puntuaciones clínicas y electrofisiológicas compuestas, junto con puntuaciones de la función de las actividades de la vida diaria o puntuaciones de tareas predeterminadas o de discapacidad.
4. PNDS subclínico. Se confirma la ausencia de signos o síntomas de neuropatía con anomalías de la conducción nerviosa o una medición validada de la neuropatía de fibras pequeñas (con evidencia de clase 1). Las definiciones 1, 2 o 3 pueden utilizarse en la práctica clínica, y las definiciones 3 o 4, en estudios de investigación.
5. Neuropatía de fibras pequeñas (NFP). La NFP se califica de la siguiente manera: 1) posible: presencia de síntomas dependientes de la longitud o signos clínicos de daño de fibras pequeñas; 2) probable: presencia de síntomas dependientes de la longitud, signos clínicos de daño de fibras pequeñas y conducción normal del nervio sural, y 3) definitiva: presencia de síntomas dependientes de la longitud, signos clínicos de daño de fibras pequeñas, conducción normal del nervio sural y alteración de la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas (FNIE) en el tobillo o umbrales térmicos anómalos en el pie (estos dos últimos proporcionan evidencias de clase 1).

Puntuaciones para clasificar la PNDS

Si bien la PNDS se diagnostica en la cama del enfermo, como se ha señalado anteriormente, hay varias puntuaciones que estructuran la exploración, desde evaluaciones simples de fibras grandes y pequeñas hasta evaluaciones más complejas que requieren pruebas térmicas cuantitativas, electrofisiología o biopsias de piel. Estas puntuaciones son la Neuropathy Impairment Score de la extremidad inferior (NIS-LL),⁶³⁹ la Michigan Diabetic Neuropathy Score (MDNS),⁶⁴⁰ la Modified Toronto Clinical Neuropathy Score (mTCNS),⁶⁴¹ la Total Neuropathy Score-Clinical (TNS-C),⁶⁴² la Utah Early Neuropathy Score (UENS)⁶⁴³ y la Neuropathy Disability Score (NDS).⁶⁴⁴ La sensibilidad y la especificidad de cada una de ellas se resumen en la tabla 37.10. Normalmente no se necesitan pruebas electrofisiológicas o estudios de conducción nerviosa junto con la derivación a un neurólogo, a menos que el paciente tenga síntomas o signos atípicos.

La importancia de la biopsia de piel como herramienta diagnóstica de la PNDS es cada vez mayor cuando no hay pruebas objetivas claras de disfunción de fibras pequeñas o grandes en la exploración.⁶²¹ Esta técnica cuantifica pequeñas FNIE a través de la tinción de anticuerpos del producto génico de la proteína del antígeno neuronal (PGP) 9.5.

TABLA 37.9 Causas frecuentes de subtipos poco frecuentes de las neuropatías periféricas

Localización	Afección
Neuropatía difusa, no dependiente de la longitud; desmielinización sensorial y motora	PDIA; PDIC; variantes de PDIC: síndrome POEMS Neuropatía IgM anti-MAG, macroglobulinemia de Waldenström y GMSI; difteria, y exposiciones tóxicas (hexano, arsénico y amiodarona)
Desmielinización sensorial	PDIC o PDIA sensorial; y SDDA (neuropatía IgM anti-MAG)
Motora desmielinizante	NMM
Motora sensorial axónica	Exposiciones tóxicas; NASMA; y PAI
Sensorial axónica	Paraneoplásica (Hu, CRMP5 y anfifisina); síndrome de Sjögren; quimioterapia (a base de platino, bortezomib); toxicidad de la vitamina B ₆ ; idiopática; VIH, HTLV; hepatitis autoinmunitaria; enfermedad celíaca; NASH; ataxia de Friedreich; SAVNAC; NASDO y NACOPM
Motora axónica	ELA; AMP; síndrome pospolio; VIH, HTLV, WNV, enterovirus D68; NMM sin bloqueo de conducción; radiación; amiotrofia monomérica; NMH; AME (incluido el síndrome de Kennedy), y PEH complicada
Mononeuropatías múltiples	Neuropatía vasculítica sistémica: polivascularitis microscópica, granulomatosis de Wegener, panarteritis nudosa, síndrome de Churg-Strauss, crioglobulinemia, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y LES; neuropatía vasculítica no sistémica; neoplasia (maligna y benigna); NHPP; sarcoidosis; amiloidosis; NMM, y NSMDAM
Polirradiculopatía	Compresivas: hernia discal/espondilosis, osteomielitis y neoplasia; no compresivas: infección (CMV, VZ, Lyme y tuberculosis), inflamatoria (sarcoidosis), neoplásica (leucemia y linfoma) y radiación
Plexopatía	Compresivas: neoplasia y hemorragia No compresivas: infección (VZ, VHS, CMV y Lyme), inflamatoria (sarcoidosis), neoplásica (leucemia, linfoma) y radiación
Neuropatía del plexo radicular	Lumbar diabética (amiotrofia diabética); cervical diabética; inflamatoria posquirúrgica; lumbar o cervical no diabética; infección (VZ, VHS, CMV y Lyme); inflamatoria (sarcoidosis); neoplásica (leucemia y linfoma), y radiación

AME, atrofia muscular espinal; AMP, atrofia muscular progresiva; CMV, citomegalovirus; CRMP5, proteína 5 mediadora de la respuesta al colapso; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; GMSI, gammapatía monoclonal de significado incierto; HTLV, virus linfotrópico T humano; LES, lupus eritematoso sistémico; NACOPM, neuropatía atáxica crónica, oftalmoplejía, proteína monoclonal IgM, aglutininas frías, anticuerpos disialosil; NASDO, neuropatía de ataxia sensorial, disartria, oftalmoplejía; NASH, neuropatía autónoma sensorial hereditaria; NASMA, neuropatía axónica sensitiva y motora aguda; NHPP, neuropatía hereditaria con tendencia a parálisis por presión; NMH, neuropatía motora hereditaria; NMM, neuropatía motora multifocal; NSMDAM, neuropatía sensorial y motora desmielinizante adquirida multifocal; PAI, porfiria aguda intermitente; PDIA, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda; PDIC, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; PEH, paraplejía espástica hereditaria; POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel; SAVNAC, síndrome de arreflexia vestibular de la neuropatía de ataxia cerebelosa; SDDA, síndrome desmielinizante distal adquirido; VHS, virus del herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VZ, virus de la varicela zóster; WNV, virus del Nilo Occidental.

Reproducido con autorización a partir de Callaghan BC, Price RS, Chen KS, et al. The importance of rare subtypes in diagnosis and treatment of peripheral neuropathy: A review. *JAMA Neurol.* 2015; 72:1510–1518. Copyright ©2015 American Medical Association. Todos los derechos reservados.

Es mínimamente invasiva (biopsias en sacabocados de 3 mm de diámetro), pero permite el estudio directo de pequeñas fibras que no pueden evaluarse mediante los estudios habituales de conducción nerviosa. La neuropatía prediabética y la PNDS se acompañan de la pérdida de estas pequeñas fibras en un gradiente distal a proximal.

Tratamiento de la PNDS

El tratamiento de la PNDS se divide en tratamientos directos modificadores de la enfermedad o en el tratamiento del dolor, que es frecuente en los pacientes con PNDS. La evidencia acumulada apoya la idea de que los tratamientos modificadores de la enfermedad son distintos en la PNDS, dependiendo de si el paciente tiene DM1 o DM2.⁶⁴⁵ Por el contrario, el tratamiento del dolor no depende del tipo de diabetes, aunque las nuevas investigaciones indican que puede haber diferencias en los fenotipos de dolor entre los distintos tipos de diabetes.⁶⁰²

Tratamiento modificador de la enfermedad en la PNDS

No hay tratamientos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. que aborden directamente la PNDS como una entidad patológica. En ausencia de productos farmacéuticos, se recomiendan intervenciones dietéticas y de estilo de vida para modificar el curso de la enfermedad. En una revisión Cochrane de 2012 se determinó que el control de la glucosa solo tiene efectos pequeños, si es que los tiene, en la PNDS de la DM2, mientras que es un factor importante para determinar el inicio y la progresión de la PNDS en la

DM1.⁶⁴⁵ Tanto en la prediabetes como en la DM2, los componentes del síndrome metabólico conducen, en conjunto, a la neuropatía. En varios estudios se confirma la presencia de dislipidemia, hipertensión, obesidad y baja relación cadera-cintura en los pacientes con neuropatía prediabética o con DM2 con PNDS. Es necesario modificar estos factores, más allá del control de la glucosa solamente, para lograr un cambio clínicamente significativo en la neuropatía en ambos grupos de pacientes. Es interesante que los pacientes obesos con síndrome metabólico, pero con normogluceemia, también tienen neuropatía, lo que confirma aún más que el control de la glucosa por sí solo es insuficiente para abordar la patogenia de la neuropatía en el paciente prediabético o con DM2.⁶⁰⁰

Las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) de 2017 se exponen en la [tabla 37.11](#).⁶⁴⁶

Tratamiento de la neuropatía dolorosa

El dolor es una presentación frecuente de la neuropatía prediabética y se presenta aproximadamente en el 20% de los pacientes con PNDS.⁶⁴⁷ No hay estudios convincentes que demuestren que el control de la glucosa sea útil para tratar el dolor. Por el contrario, el control intensivo de la glucosa durante un corto período de tiempo puede dar lugar a síndromes de dolor debilitantes tanto en los pacientes con DM1 como con DM2.⁶⁴⁸ Estos síndromes de dolor se conocen como neuropatías inducidas por el tratamiento. Es de sobra conocido que el grado de deficiencia de un paciente se correlaciona con la velocidad de cambio

TABLA 37.10 Sensibilidad y especificidad de las escalas de neuropatía estudiadas

	Valor umbral	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	PPP	PPN
Puntuación de neuropatía clínica modificada de Toronto (mTCNS)	3	98	97	0,99	0,94	31,2	0,03
Puntuación total de neuropatía (clínica) (TNSc)	5	81	97	0,99	0,66	25,9	0,2
Escala de neuropatía temprana de Utah (UENS)	3	85	97	0,99	0,72	27,2	0,15
Puntuación de neuropatía temprana (ENS)	5	83	97	0,99	0,67	26,67	0,17
Puntuación de neuropatía diabética de Michigan (MDNS)	5	80	100	1	0,65	—	0,2
Puntuación del deterioro por neuropatía de la extremidad inferior (NISLL)	3	83	97	0,98	0,69	26,47	0,18
Puntuación de discapacidad por neuropatía (NDS)	4	89	100	1	0,78	—	0,11

PPN, razón de posibilidades negativa; PPP, razón de posibilidades positiva; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo.

Modificado de Zilliox LA, Ruby SK, Singh S, et al. Clinical neuropathy scales in neuropathy associated with impaired glucose tolerance. *J Diabetes Complications*. 2015;29:372–377.

de la HbA_{1c} (fig. 37.44),⁶⁴⁹ por lo que se advierte al médico de que debe lograr el control glucémico con una velocidad inferior al 1% de HbA_{1c} cada mes.⁶⁴⁹

Hay tres medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la PNDS dolorosa, con mejores evidencias para la duloxetina y la pregabalina. El opioide tapentadol también está aprobado por la FDA, pero con evidencias más débiles. A la luz de la actual difusión del uso de opioides tanto en América del Norte como en el mundo entero, se desaconseja el uso de estos fármacos como tratamiento de la PNDS dolorosa.

Tanto la American Academy of Neurology (AAN) como la European Federation of Neurological Societies (EFNS) han revisado los estudios de clase 1 y 2 sobre el tratamiento de la PNDS dolorosa (tabla 37.12). En general, tres clases de tratamientos parecen ser eficaces en el tratamiento de la PNDS: los ligandos $\alpha 2\delta$ activados por voltaje (pregabalina o gabapentina), los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (duloxetina o venlafaxina) y los antidepresivos tricíclicos aminor secundarias (amitriptilina, nortriptilina o desipramina). En la figura 37.45 se presenta un algoritmo de tratamiento para pacientes con una PNDS dolorosa; en la tabla 37.13 se resumen las dosis más utilizadas y los efectos secundarios. Una regla sencilla es comenzar con un fármaco de una de las tres clases, y maximizar la dosis de este fármaco hasta que aparezcan efectos secundarios o hasta la dosis terapéutica conocida; si hay algún beneficio clínico, aunque no completo, entonces se debe agregar un segundo fármaco de una clase de fármaco diferente para un mayor alivio de los síntomas. Este fármaco se ajusta lentamente hasta los efectos secundarios o la máxima dosis terapéutica conocida. Si bien las cifras varían, este enfoque suele proporcionar alivio a por lo menos dos tercios, si no más, de los pacientes;⁶¹⁸ también hay publicaciones nuevas que afirman que la combinación del tratamiento del dolor con una pauta de ejercicios proporciona un alivio de los síntomas aún mayor.⁶⁵⁰ Este enfoque del dolor se recomienda en las directrices de la AAN de 2011 y en la declaración de posición de la ADA de 2017.

Aunque no forma parte de la declaración de posición de la ADA, las directrices de la AAN tratan de la adición de tratamientos seleccionados, que se describen brevemente más adelante, en pacientes que no logran controlar el dolor con el control metabólico, el tratamiento combinado y el ejercicio.⁶⁵¹ El ácido α -lipoico es un antioxidante que se utiliza en Europa en dosis de 600 mg al día como adyuvante del tratamiento de la PNDS dolorosa.^{652,653} La capsaicina es una sustancia natural que agota localmente la sustancia P, lo que da lugar a

TABLA 37.11 Recomendaciones de la American Diabetes Association para la polineuropatía distal simétrica (PNDS)

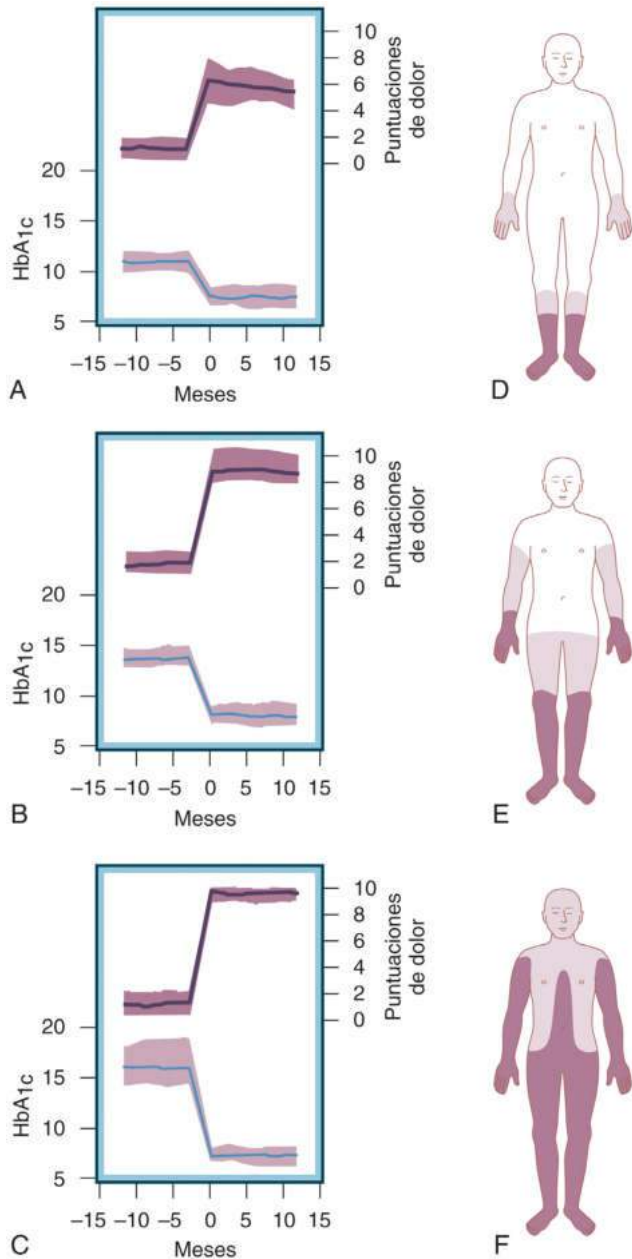
- Un control estricto de la glucosa que se centra en la glucemia casi normal en diabéticos de tipo 1 reduce drásticamente la incidencia de la polineuropatía distal simétrica y se recomienda para prevenir la polineuropatía distal simétrica en la diabetes de tipo 1. **A**
- En los diabéticos de tipo 2 con enfermedad más avanzada y múltiples factores de riesgo y enfermedades asociadas, el control intensivo de la glucosa por sí solo es poco eficaz para prevenir la polineuropatía distal simétrica, y se deben fijar objetivos centrados en el paciente. **B**
- Se recomiendan intervenciones en el estilo de vida para prevenir la polineuropatía distal simétrica en pacientes con prediabetes/síndrome metabólico y diabetes de tipo 2. **B**

A las recomendaciones de la ADA se les asigna una calificación de A, B o C dependiendo de la calidad de las evidencias.

Tomado de Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathies: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136–154. Derechos de autor y todos los derechos reservados. El material de esta publicación se ha utilizado con la autorización de la American Diabetes Association.

una pérdida de pequeñas fibras. Se ha informado de que la crema de capsaicina aplicada por vía tópica (al 0,075%, cuatro veces al día) en los pies de los pacientes con PNDS dolorosa mejora ligeramente el dolor.⁶⁵⁴ De manera similar, se ha informado de que la lidocaína local aplicada a zonas dolorosas mejora el dolor en estudios seleccionados de pequeño tamaño,⁶⁵⁵ aunque en una revisión sistemática Cochrane no se encontró ninguna función para la lidocaína en el tratamiento de la neuropatía dolorosa.⁶⁵⁶ Hay pocos estudios sobre el uso de unidades de estimulación transdérmica (TENS) en la PNDS dolorosa, pero apoyan su uso como tratamiento adyuvante en pacientes resistentes al tratamiento.^{657–659}

Los opioides no tienen ninguna función en el tratamiento de la PNDS dolorosa crónica, y su uso es limitado, si es que lo tiene, en la PNDS dolorosa aguda, posiblemente para el dolor que se experimenta por la neuropatía inducida por el tratamiento. Si no se logra controlar el dolor sin opioides, el siguiente paso es la derivación a una clínica del dolor.



• **Figura 37.44** Complicaciones y riesgos asociados a la neuropatía inducida por el tratamiento de la diabetes (NITD). **A-F.** Los 104 pacientes con neuropatía diabética inducida por el tratamiento se agrupan según el cambio de las puntuaciones de la HbA_{1c} glucosilada. **A.** Se muestran los 27 pacientes con una disminución de HbA_{1c} del 2 al 3,9%. **B.** Se muestran los 52 pacientes con una disminución de HbA_{1c} de 4 al 7%. **C.** Se muestran los 25 pacientes con una disminución de HbA_{1c} de más del 7%. **A-C.** La parte inferior del gráfico (*eje y izquierdo*) muestra los resultados de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) a lo largo del tiempo. El valor medio se muestra en azul y la desviación estándar en morado claro. La parte superior del gráfico (*eje y derecho*) muestra las puntuaciones de dolor neuropático durante el mismo período de tiempo. El valor medio se muestra en negro y la desviación estándar en morado oscuro. La distribución representativa de la neuropatía se muestra en **(D-F)**, con el área en morado oscuro representando el dolor común a todos los pacientes y el área en morado claro, el común a muchos pacientes. **D.** Distribución del dolor menos extendida en personas con el menor cambio de la HbA_{1c} (correspondiente a **A**). **E.** Distribución del dolor en personas con disminuciones moderadas de HbA_{1c} (**B**). **F.** Grupo con la mayor disminución de HbA_{1c}. **(C)** tiene dolor neuropático generalizado. (Reproducido a partir de Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes (part 1). *Brain*. 2015;138:43–52.)

Otras neuropatías somáticas diabéticas: características clínicas y paradigmas de tratamiento

Como se presenta en la [tabla 37.7](#), hay otras neuropatías diabéticas. Las mononeuropatías craneales se producen principalmente en la población de edad avanzada. El inicio suele ser agudo y se asocia a dolor, y el curso es autolimitado, resolviéndose en un plazo de 6 a 8 semanas. En general, se cree que estas neuropatías son secundarias a la insuficiencia vascular.⁶⁶⁰ La mononeuropatía craneal más frecuente secundaria a la diabetes es una mononeuropatía del tercer nervio craneal, que se presenta como una parálisis completa del tercer nervio con preservación de la pupila. Menos frecuentes son las mononeuropatías de los nervios craneales 4, 6 y 7. Dado que es esencial distinguir estas mononeuropatías frente a una etiología central más grave, como los aneurismas craneales y los accidentes cerebrovasculares, a menudo se requieren imágenes neurológicas para confirmar que los síntomas y signos se deben únicamente a la diabetes.

Las mononeuropatías deben distinguirse de los síndromes de atrapamiento, que comienzan lentamente, progresan y persisten sin intervención (v. [tabla 37.8](#)). El sitio de atrapamiento más frecuente en los pacientes diabéticos es el nervio mediano, aunque los pacientes también experimentan atrapamiento del nervio cubital, el femorocutáneo lateral y el peroneo. El atrapamiento del nervio mediano, conocido como el síndrome del túnel carpiano, es tres veces más frecuente en los diabéticos que en una población normal y sana,^{661,662} y su mayor prevalencia en la diabetes puede estar relacionada con la quiroartropatía diabética,⁶⁶³ los traumatismos reiterados no detectados (debido al uso repetitivo de las manos), los cambios metabólicos o la acumulación de líquidos o edema dentro del espacio confinado del túnel carpiano.⁶⁶⁴ El diagnóstico puede confirmarse mediante estudios de conducción nerviosa o ecografía.⁶⁶⁵ Los pilares del tratamiento no quirúrgico son el reposo de la muñeca, ayudado por la colocación de una férula de muñeca en posición neutral para su uso diurno y nocturno, y la adición de antiinflamatorios. El tratamiento quirúrgico consiste en seccionar el ligamento carpiano volar.⁶⁶⁶ La decisión de proceder a la cirugía debe basarse en varias consideraciones, entre ellas la gravedad de los síntomas, la aparición de debilidad motora y el fracaso del tratamiento no quirúrgico.⁶⁶⁷

Otra clase distinta de neuropatías diabéticas es la que engloba las poliradiculoneuropatías diabéticas. Este trastorno también se conoce con muchos otros nombres, como neuropatía motora proximal, amiotrofia diabética, neuropatía diabética femoral y neuropatía diabética del plexo raquídeo. Afecta principalmente a pacientes varones mayores con DM2. La aparición de la enfermedad puede ser gradual, pero con mayor frecuencia es abrupta, con dolor insoportable en los muslos y las caderas o las nalgas, seguido de una debilidad significativa de los músculos proximales de los miembros inferiores. La neuropatía comienza unilateralmente, pero con frecuencia se extiende bilateralmente, y coexiste con la PNDS. La evaluación electrofisiológica revela que la plexopatía lumbosacra se superpone muy frecuentemente a la PNDS.⁶⁶⁸ La afección se resuelve clínicamente con el tiempo y el curso general del tratamiento es de soporte. Se ha descrito que el uso de gammaglobulina intravenosa acelera la resolución de los síntomas,⁶⁶⁹ pero debe utilizarse con precaución en diabéticos, debido al mayor riesgo de inducir una insuficiencia renal.⁶⁷⁰

Características clínicas de la neuropatía autónoma diabética

La neuropatía autónoma diabética es secundaria a la disfunción de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. La patogenia subyacente a la neuropatía diabética autónoma se considera similar a la de la PNDS, con muerte distal a proximal de los axones debido a múltiples agresiones metabólicas.⁶⁷¹ Dado el patrón de inervación generalizado

TABLA 37.12 Estudios controlados y aleatorizados de clase I y clase II de la American Academy of Neurology y directrices de la European Federation of Neurologic Societies para el tratamiento de la polineuropatía diabética distal simétrica dolorosa

Fuente ^c	Tratamiento por día	Clase de evidencia ^a	Duración del estudio (semana)	N.º que recibe el tratamiento/muestra total ^b	Reducción media del dolor en una escala de 0-10 frente a placebo (IC del 95%)	PACIENTES CON REDUCCIÓN DEL DOLOR > 50%		
						Efecto del tratamiento (%)	Efecto placebo (%)	Efectos adversos frecuentes
Lesser et al., 2004	Pregabalina, 300 mg	I	5	81/337	-1,26 (-1,86 a -0,65)	46	18	Mareos, somnolencia, edema periférico, confusión, visión borrosa
Rosenstock et al., 2004	Pregabalina, 300 mg	I	8	76/146	-1,47 (-2,19 a -0,75)	40	14,5	
Lesser et al., 2004	Pregabalina, 600 mg	I	5	82/337	-1,45 (-2,06 a -0,85)	48	18	
Richter et al., 2005	Pregabalina, 600 mg	I	6	72/223	-1,26 (-1,89 a -0,64)	39	15	
Freyhagen et al., 2005	Pregabalina, 300-600 mg	II	12	82/209	Aproximadamente -1,4 a 1,6 ($p = 0,002$)	48-52	24	
Backonja et al., 1998	Gabapentina, 900-3.600 mg	I	8	70/135	-1,2 (-1,9 a -0,6)	No descrito; el 60% tratado con gabapentina tuvo una mejoría al menos moderada (> 30%) frente al 33% tratado con placebo		Mareos, somnolencia y confusión
Gorson et al., 1999	Gabapentina, 900 mg	II	6	19/30	No hay diferencia	No descrito; el 42,5% tratado con gabapentina informó de un alivio del dolor moderado o excelente frente al 22,5% tratado con placebo		
Simpson, 2001	Gabapentina, 900-3.600 mg	II	8	27/54	-1,9 (no descrito; $p < 0,01$)	No descrito; el 55,5% tratado con gabapentina describió una mejoría de mucho a moderada frente al 25,9% tratado con placebo		
Vrethem et al., 1997	Amitriptilina, 75 mg	I	4	33/99	-1,8 (no descrito; $p < 0,001$)	No descrito; el 63% de los pacientes tratados con amitriptilina tuvieron una mejoría de al menos el 20 frente al 22% tratado con placebo		Boca seca, sedación y vértigo
Max et al., 1987	Amitriptilina, 25-150 mg	II	6	29 (cruzado)	No descrito	No descrito; el 65,5% tratado con amitriptilina describió una mejoría de moderada a completa frente al 3,5% tratado con placebo		
Raskin et al., 2005	Duloxetina, 60 mg	I	12	116/348	-0,9 (-1,39 a -0,42)	50	30	Náuseas, somnolencia, hiperhidrosis y anorexia
Goldstein et al., 2005	Duloxetina, 60 mg	II	12	86/344	-1,17 (-1,84 a -0,5)	49	26	
Wernicke et al., 2006	Duloxetina, 60 mg	II	12	85/248	-1,32 (-1,95 a -0,69)	43	27	

Raskin et al., 2005	Duloxetina, 120 mg	I	12	116/348	-0,87 (-1,36 a -0,39)	39	30
Goldstein et al., 2005	Duloxetina, 120 mg	II	12	80/344	-1,45 (-2,13 a -0,78)	52	26
Wernicke et al., 2006	Duloxetina, 120 mg	II	12	78/248	-1,44 (-2,08 a -0,81)	53	27
Rowbotham et al., 2004	Venlafaxina, 150-225 mg	I	6	82/242	-0,7 (no descrito; $p < 0,001$)	56	34

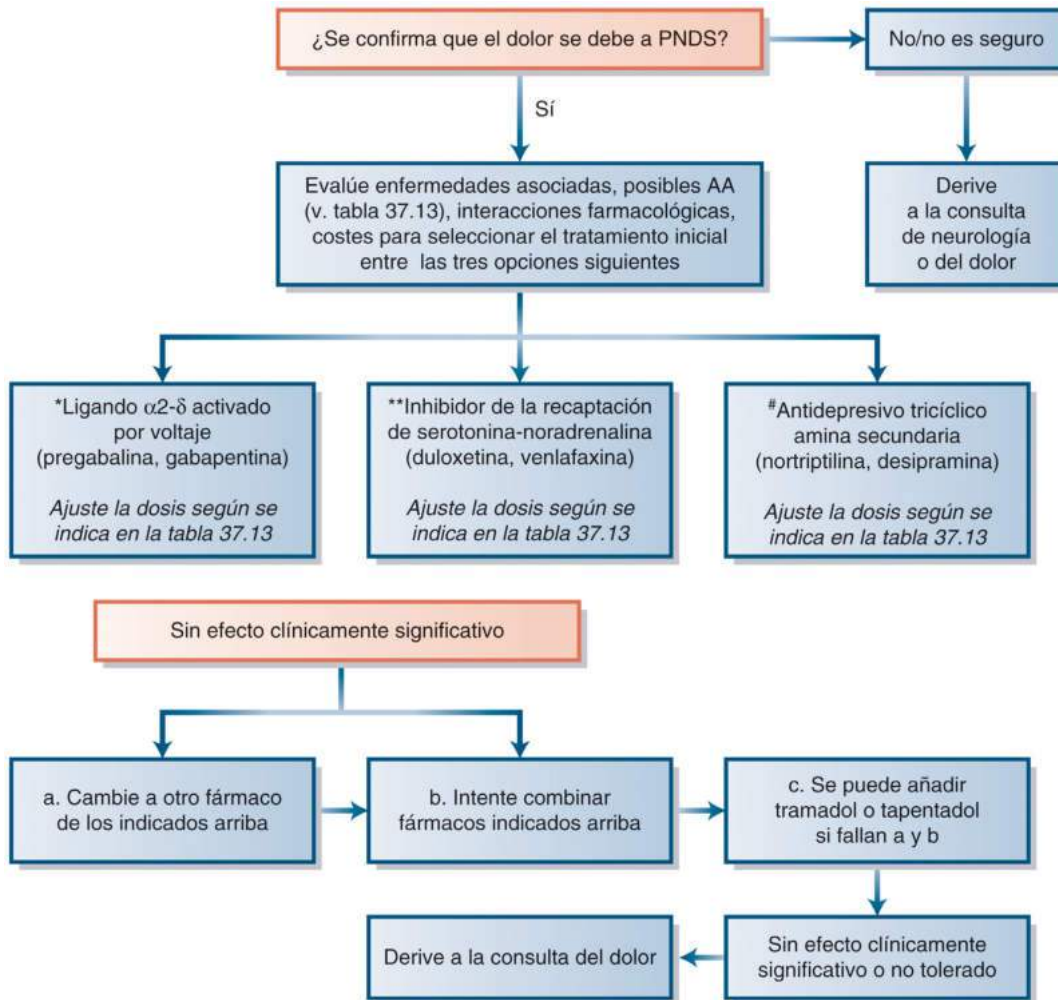
Náuseas, dispepsia, sudoración, somnolencia, insomnio, cambios de la presión arterial y del ritmo cardíaco

^aUn estudio controlado aleatorizado de clase I debe tener ocultación de la asignación, resultados principales claramente definidos y criterios de inclusión y exclusión con más del 80% de los pacientes que completan el estudio. Los estudios controlados aleatorizados de clase II carecen de uno o más de los requisitos indicados para los estudios de clase I.

^bNúmero de participantes que reciben la dosis en la columna 2 del total de participantes en el estudio. Muchos estudios tenían varios grupos de intervención.

^cConsulte el artículo de origen para obtener la lista completa de referencias.

Modificado con autorización de Callaghan BC, Price RS, Chen KS, et al. Distal symmetric polyneuropathy: a review. *JAMA*. 2015;14:2172-2181. Copyright ©2015 American Medical Association. Todos los derechos reservados.



• **Figura 37.45** Algoritmo para el tratamiento del paciente con dolor debido a la polineuropatía distal simétrica (PNDS). AA, acontecimientos adversos. *La pregabalina está aprobada por la FDA para la PNDS dolorosa, mientras que la gabapentina no lo está. Al seleccionar el fármaco de elección, deben tomarse en consideración el perfil farmacocinético, el espectro de AA, las interacciones medicamentosas, las enfermedades asociadas y los costes. **La duloxetina está aprobada por la FDA para la PNDS dolorosa, mientras que la venlafaxina no lo está. Al seleccionar el fármaco de elección deben tomarse en consideración el perfil farmacocinético, el espectro de AA, las interacciones medicamentosas, las enfermedades asociadas y los costes. #Ninguno está aprobado por la FDA para la PNDS dolorosa. Al seleccionar estos fármacos deben tomarse en consideración el espectro de AA, las interacciones medicamentosas y las enfermedades asociadas. (Modificado de Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136–154.)

del sistema nervioso autónomo a los órganos críticos, los síntomas y signos de disfunción autónoma son variados y dependen del sistema de órganos. Se resumen en la [tabla 37.14](#).⁶⁴⁶

La neuropatía cardíaca autónoma es clínicamente la más importante de las neuropatías autónomas, ya que se asocia a una arritmia cardíaca temprana, infarto de miocardio silente y mortalidad temprana.⁶⁷² La NCA puede presentarse como mareo al ponerse de pie, palpitations, síncope franco y sensación generalizada de debilidad. En etapas muy tempranas, la NCA puede ser asintomática y solo se identifica por la variabilidad anómala de la frecuencia cardíaca, ya sea con una respiración profunda o al ponerse de pie. Entre los signos tardíos figuran la taquicardia en reposo, con una frecuencia cardíaca mayor de 100 latidos/min, y la hipotensión ortostática, definida como una reducción de más de 20 mmHg de la presión sistólica o 10 mmHg de la presión diastólica al pasar del decúbito a la bipedestación.

En las directrices de la ADA de 2017 se propone la realización de pruebas de detección de la NCA en todos los pacientes diabéticos

con PNDS u otras complicaciones microvasculares de la diabetes ([tabla 37.15](#)).⁶⁴⁶ Al igual que sucede con la PNDS, no hay tratamientos modificadores de la enfermedad, y se instruye a los pacientes de DM1 para que vigilen el control de la glucosa, mientras que a los pacientes de DM2 se les instruye para que se centren más en los parámetros generales del estilo de vida y en el control de todos los aspectos del síndrome metabólico. Estas recomendaciones se presentan en la [tabla 37.16](#) y son paralelas a las de la PNDS (v. [tabla 37.11](#)).

La neuropatía autónoma diabética afecta al tubo digestivo, y provoca dismotilidad esofágica, retraso en el vaciamiento gástrico y tanto estreñimiento como diarrea con incontinencia fecal franca. Entre estos trastornos, el más estudiado es el retraso del vaciamiento gástrico mediado por la diabetes, también conocido como gastroparesia. Si bien las estimaciones varían, el trastorno es más frecuente en la DM1 que en la DM2, con una prevalencia del 5% de los pacientes con DM2.⁶⁷³ Las recomendaciones de la ADA de 2017 para la detección y el diagnóstico de la gastroparesia se presentan en la [tabla 37.17](#).⁶⁴⁶

TABLA 37.13 Tratamiento del dolor asociado a la polineuropatía distal simétrica

Clase de fármaco	Fármaco ^a	DOSIS		Intervalo NNT 30-50% de mejora ^c	Acontecimientos adversos frecuentes	Acontecimientos adversos importantes
		Inicial	Efectivo			
Anticonvulsivos	Pregabalina ^b	25-75 mg, 1-3 veces/día	300-600 mg/ día	3,3-8,3	Somnolencia Mareos Edema periférico Cefalea Ataxia Cansancio Xerostomía Aumento de peso	Angioedema Hepatotoxicidad Rabdomiólisis Pensamientos y comportamientos suicidas Convulsiones tras la interrupción rápida Trombocitopenia
	Gabapentina	100-300 mg, 1-3 veces/día	900-3.600 mg/ día	3,3-7,2	Somnolencia Mareos Ataxia Cansancio	Síndrome de Stevens-Johnson Pensamientos y comportamientos suicidas Convulsiones tras la interrupción rápida
Antidepresivos						
Inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina	Duloxetina ^b	20-30 mg/día	60-120 mg/día	3,8-11	Náuseas Somnolencia Mareos Estreñimiento Dispepsia Diarrea Xerostomía Anorexia Cefalea Sudoración Insomnio Cansancio Disminución de la libido	Síndrome de Stevens-Johnson Hepatotoxicidad Crisis hipertensiva Hemorragia digestiva <i>Delirium</i> Infarto de miocardio Arritmias cardíacas Glaucoma Pensamientos y comportamientos suicidas Cambio a manía en pacientes con trastorno bipolar Crisis convulsivas Hiponatremia grave Fracturas por huesos frágiles Síndrome serotoninérgico Síndrome neuroléptico maligno
	Venlafaxina	37,5 mg/día	75-225 mg/día	5,2-8,4	Náuseas Somnolencia Mareos Estreñimiento Dispepsia Diarrea Xerostomía Anorexia Cefalea Sudoración Insomnio Cansancio Disminución de la libido	Igual que la duloxetina
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina	10-25 mg/día	25-100 mg/día	2,1-4,2	Xerostomía Somnolencia Cansancio Cefalea Mareos Insomnio Hipotensión ortostática Anorexia Náuseas Retención urinaria Estreñimiento Visión borrosa Acomodación Conmoción Midriasis Aumento de peso	<i>Delirium</i> Arritmias cardíacas Alteraciones de la conducción Infarto de miocardio Agravamiento de la insuficiencia cardíaca Ictus Crisis convulsivas Hepatotoxicidad Supresión de la médula ósea Pensamientos y comportamientos suicidas Cambio a manía en el trastorno bipolar Síndrome neuroléptico maligno Síndrome serotoninérgico Hiponatremia grave Fracturas por huesos frágiles

(Continúa)

TABLA 37.13 Tratamiento del dolor asociado a la polineuropatía distal simétrica (cont.)

Clase de fármaco	Fármaco ^a	DOSIS		Intervalo NNT 30-50% de mejora ^c	Acontecimientos adversos frecuentes	Acontecimientos adversos importantes
		Inicial	Efectivo			
	Desipramina				Lo mismo que arriba	Lo mismo que arriba
	Nortriptilina				Lo mismo que arriba	Lo mismo que arriba
Opioides	Tramadol	50 mg, 1-2 veces/día	210 mg/día	3,1-6,4	Somnolencia Náuseas Vómitos Estreñimiento Obnubilación Mareos Cefalea	Confusión Crisis convulsivas Arritmias cardíacas Hipertensión Reacciones de hipersensibilidad Síndrome de Stevens-Johnson
	Tapentado ^b	Liberación inmediata: 50-100 mg, 4-6 veces/día	Liberación inmediata: Día 1: 700 mg; después del día 1, 60 mg/día	N/D	Somnolencia Náuseas	Depresión respiratoria Síndrome serotoninérgico
		Liberación prolongada: 50 mg, 2 veces/día	Liberación prolongada: 50 mg, 2 veces/día		Vómitos Estreñimiento Mareos	Crisis convulsivas Hipertensión Síndrome neonatal de abstinencia de opioides

^aConsulte el artículo original para ver los estudios específicos referidos a cada fármaco.
^bAprobado por la FDA.
^cSegún la FDA, una mejora de entre el 30 y el 50% es significativa.
NNT, número necesario para tratar.
Modificado de Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathies: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136–154. Derechos de autor y todos los derechos reservados. El material de esta publicación se ha utilizado con la autorización de la American Diabetes Association.

El tratamiento de la gastroparesia es multifactorial. Se les indica a los pacientes que hagan varias comidas pequeñas con menor contenido de grasa y fibra, y que dejen de tomar cualquier medicamento que disminuya la motilidad gástrica, como los antidepresivos tricíclicos o los opioides. Si estas intervenciones no proporcionan suficiente alivio sintomático, los pacientes pueden comenzar con metoclopramida, el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la gastroparesia. Los pacientes no deben tomar el fármaco durante más de 5 días consecutivos, como consecuencia del riesgo de desarrollar síntomas extrapiramidales, e incluso esta breve pauta solo debe empezarse cuando todas las demás intervenciones han fracasado.⁶⁴⁶

Las funciones sexual y vesical también están bajo el control del sistema nervioso autónomo, y la disfunción se produce comúnmente en ambos tipos de diabéticos de larga duración. En los hombres, la disfunción eréctil es frecuente; esta puede presentarse hasta en el 50% de los hombres mayores de 40 años. Los hombres son más propensos a experimentar disfunción eréctil si tienen DM1 o DM2, y la disfunción aumenta con la mayor duración de la diabetes. La disfunción eréctil se exacerba por la obesidad, el tabaquismo y la hipertensión, junto con el consumo excesivo de alcohol y determinados medicamentos.⁶⁷⁴ Si bien es probable que exista un componente de disfunción autónoma en la mayoría de las personas afectadas, es esencial abordar los factores de riesgo modificables que se han esbozado anteriormente. Los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 proporcionan una primera línea de tratamiento para la disfunción eréctil; estos medicamentos son el sildenafil, el tadalafilo y el vardenafilo.⁶⁷⁵ Otros enfoques terapéuticos incluyen inyecciones intracavernosas, dispositivos de vacío, asesoramiento

psicosexual y tratamiento cognitivo-conductual.⁶⁷⁵ Por lo general, la combinación de tratamientos consigue las mejores respuestas.

La disfunción vesical y de las vías urinarias bajas puede verse tanto en hombres como en mujeres con diabetes. Los síntomas incluyen micción frecuente con urgencia urinaria, nicturia y un chorro urinario débil. En los hombres mayores, estos síntomas pueden atribuirse a la hiperplasia prostática benigna (HPB), pero con frecuencia se ven agravados por la diabetes. Aunque las estimaciones varían, los síntomas de las vías urinarias bajas son dos veces más frecuentes en los varones con diabetes en algunos estudios.⁶⁷⁶ La incontinencia urinaria se produce en el 50% de las mujeres de mediana edad que padecen diabetes; en varios estudios se ha descrito que la presencia de diabetes aumenta significativamente el riesgo de incontinencia urinaria femenina.⁶⁷⁶ Esto puede ser multifactorial, debido a los múltiples embarazos, la obesidad y los medicamentos, además de la diabetes. Los estudios que vinculan directamente la disfunción vesical y de las vías urinarias bajas con la neuropatía autónoma se enumeran en la [tabla 37.18](#)⁶⁷⁶ y proponen una asociación con la disfunción vesical y de las vías urinarias bajas tanto con la NCA como con la PNDS. Tanto en hombres como en mujeres, la disfunción vesical y de las vías urinarias bajas aumenta el riesgo de infecciones del tracto urinario.⁶⁷⁷ Como ocurre con todas las formas de neuropatía diabética autónoma, se aconseja a los pacientes que controlen la glucosa y aborden otras enfermedades asociadas, como la obesidad, la hipertensión y la hiperlipidemia, que contribuyen al trastorno.⁶⁷⁸

La hipoglucemia desapercibida es otra forma de neuropatía diabética autónoma, con una importante morbilidad del paciente. La

TABLA 37.14 Síntomas y signos asociados a la neuropatía autónoma diabética

Neuropatía cardíaca autónoma	Gastrointestinal	Urogenital	Sudomotor
Taquicardia en reposo Regulación anómala de la presión arterial <ul style="list-style-type: none"> • Sin descenso fisiológico nocturno de la PA • Inversión del descenso fisiológico nocturno de la PA 	Gastroparesia (gastropatía) <ul style="list-style-type: none"> • Náuseas • Flatulencia • Pérdida de apetito • Saciedad temprana • Vómitos posprandiales • Diabetes frágil 	Disfunción vesical <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia • Urgencia • Nicturia • Vacilación • Chorro débil • Goteo • Incontinencia urinaria • Retención urinaria 	Piel seca <ul style="list-style-type: none"> • Anhidrosis • Sudoración gustativa
Hipotensión ortostática (siempre al ponerse de pie) <ul style="list-style-type: none"> • Obnubilación • Debilidad • Desmayo • Deterioro de la vista • Síncope 	Disfunción esofágica <ul style="list-style-type: none"> • Pirosis • Disfagia para sólidos 	Disfunción sexual masculina <ul style="list-style-type: none"> • Disfunción eréctil • Disminución de la libido • Eyaculación anómala 	
Taquicardia o bradicardia ortostática e incompetencia cronótrópica (todas al ponerse de pie) <ul style="list-style-type: none"> • Obnubilación • Debilidad • Desmayo • Mareos • Deterioro de la vista • Síncope 	Diarrea diabética <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea profusa y acuosa • Incontinencia fecal • Puede alternar con estreñimiento 	Disfunción sexual femenina <ul style="list-style-type: none"> • Disminución del deseo sexual • Aumento del dolor durante el coito • Disminución de la excitación sexual • Lubricación inadecuada 	
Intolerancia al ejercicio	Estreñimiento <ul style="list-style-type: none"> • Puede alternar con diarrea explosiva 		

Tomado de Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathies: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136–154. Derechos de autor y todos los derechos reservados. El material de esta publicación se ha utilizado con la autorización de la American Diabetes Association.

TABLA 37.15 Recomendaciones de la American Diabetes Association para la detección y el diagnóstico de la neuropatía cardíaca autónoma

- Los síntomas y signos de la neuropatía autónoma deben evaluarse en los pacientes con complicaciones microvasculares y neuropáticas. **E**
- En presencia de síntomas o signos de neuropatía autónoma cardiovascular, se deben realizar pruebas que excluyan otras enfermedades asociadas o efectos e interacciones de los fármacos que puedan imitar la neuropatía autónoma cardiovascular. **E**
- Considere la posibilidad de evaluar los síntomas y signos de neuropatía autónoma cardiovascular en pacientes con hipoglucemia desconocida. **C**

A las recomendaciones de la ADA se les asigna una calificación de A, B o C dependiendo de la calidad de las evidencias. La opinión E de expertos es una categoría separada para recomendaciones en las que no hay pruebas de estudios clínicos, cuando realizar estos es poco práctico o cuando las evidencias son contradictorias.

Tomado de Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathies: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136–154. Derechos de autor y todos los derechos reservados. El material de esta publicación se ha utilizado con la autorización de la American Diabetes Association.

hipoglucemia se define como un nivel de glucosa en plasma inferior a 70 mg/dl (3,9 mmol/l) sin signos de aviso autónomos.^{679,680} En la mayoría de los pacientes, se presentan dos categorías de síntomas con la hipoglucemia: los síntomas neuroglucopénicos y los autónomos.

TABLA 37.16 Recomendaciones de la American Diabetes Association para la neuropatía cardíaca autónoma

- Optimizar el control de la glucosa lo antes posible para prevenir o retrasar el desarrollo de la neuropatía autónoma cardiovascular en personas con diabetes de tipo 1. **A**
- Considerar la posibilidad de adoptar un enfoque multifactorial que tenga en cuenta la glucemia entre otros factores de riesgo, para prevenir la neuropatía autónoma cardiovascular en personas con diabetes de tipo 2. **C**
- Considerar la posibilidad de modificar el estilo de vida para mejorar la neuropatía autónoma cardiovascular en pacientes con prediabetes. **C**

A las recomendaciones de la ADA se les asigna una calificación de A, B o C dependiendo de la calidad de las evidencias.

Tomado de Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathies: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136–154. Derechos de autor y todos los derechos reservados. El material de esta publicación se ha utilizado con la autorización de la American Diabetes Association.

Los síntomas neuroglucopénicos están directamente relacionados con la falta de glucosa disponible para la función cerebral, incluidos el hambre, la alteración del estado mental, la confusión, las parestesias periorales, la dificultad para hablar, la debilidad difusa y el síncope. En los casos más graves, los pacientes desarrollan convulsiones, entran en coma y (en casos extremos) mueren. Los síntomas autónomos incluyen diaforesis, temblores, palidez, palpitaciones y ansiedad generalizada. La

TABLA 37.17 Recomendaciones de la American Diabetes Association para las neuropatías digestivas

- Evaluar la gastroparesia en personas con neuropatía diabética, retinopatía o nefropatía, evaluando los síntomas de variabilidad glucémica inesperada, saciedad temprana, flatulencia, náuseas y vómitos. **C**
- Antes de realizar pruebas especializadas para la gastroparesia, es necesario excluir otras causas confirmadas que alteran el vaciamiento gástrico, como el uso de opioides o agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1, y la obstrucción orgánica de la salida gástrica. **C**
- Para estudiar la gastroparesia, o bien para medir el vaciamiento gástrico con gammagrafía de los sólidos digeribles en intervalos de 15 min durante 4 h después de la ingesta de alimentos o utilizar una prueba con ácido ¹³C-octanoico en el aliento. **B**

A las recomendaciones de la ADA se les asigna una calificación de A, B o C dependiendo de la calidad de las evidencias.

Tomado de Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathies: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136–154. Derechos de autor y todos los derechos reservados. El material de esta publicación se ha utilizado con la autorización de la American Diabetes Association.

hipoglucemia desapercibida se define como la presencia de síntomas neurológicos antes o en ausencia de síntomas de alerta autónomos.⁶⁸¹

Se requieren respuestas contrarreguladoras bajo el control del sistema nervioso autónomo para restablecer la glucemia normal en respuesta a la hipoglucemia. Estas respuestas esenciales consisten en la estimulación de catecolaminas (tanto noradrenalina como adrenalina), glucagón, cortisol y hormona del crecimiento, al tiempo que inhiben la secreción de insulina.⁶⁸² Estas respuestas de contrarregulación estimulan la producción de glucosa hepática al tiempo que disminuyen la utilización de glucosa en la periferia, y restauran colectivamente la euglucemia (fig. 37.46). Los episodios de hipoglucemia recurrentes disminuyen el nivel de glucosa en plasma, lo que sirve como punto de referencia para activar la respuesta contrarreguladora tanto en los pacientes con DM1 como con DM2.⁶⁸² La hipoglucemia grave con síntomas neurológicos que ponen en peligro la vida es más frecuente en los pacientes de DM1 con hipoglucemia desapercibida y se correlaciona con una mayor duración de la diabetes, el control intensivo y la edad avanzada.^{683,684} Si bien una estadística citada con frecuencia indica que el 40% de los pacientes con DM1 experimentan uno o más episodios de hipoglucemia desapercibida,⁶⁸² en un estudio multinacional reciente en el que se utilizó una herramienta de evaluación autoinformada por el paciente, la Hypoglycemia Assessment Tool (HAT) global, se describió

TABLA 37.18 Estudios en neuropatía autónoma y disfunción vesical en la diabetes

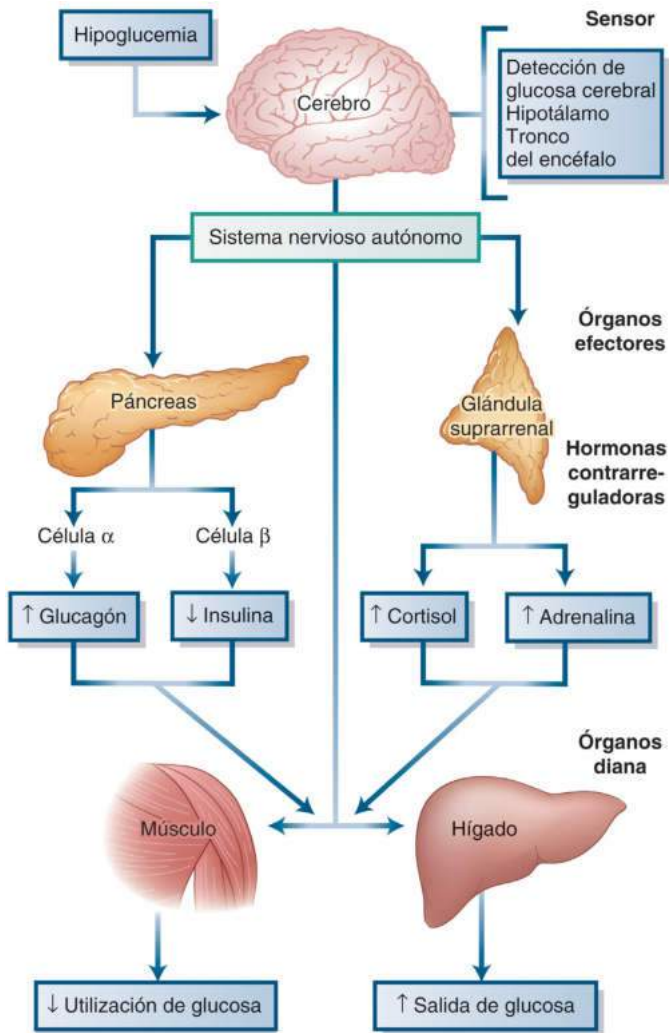
Autores (año) ^b	Población general (tipo de diabetes)	Definición de neuropatía autónoma	Definición de disfunción vesical	Hallazgos
Ambos sexos				
Ueda et al., 1997	63 diabéticos ^a	Respuesta simpática de la piel	Volumen al primer deseo de orinar Capacidad máxima vesical Presión vesical Orina residual	Volumen medio al primer deseo de orinar y capacidad máxima vesical menores por ausencia de la respuesta simpática de la piel. Presión media vesical y orina residual mayores por la ausencia de la respuesta simpática de la piel
Low et al., 2004	231 DM1/DM2	Perfil de síntomas autónomos (PSA) Puntuación compuesta de gravedad autónoma (PCGA)	Dominio urinario del PSA: disfunción vesical, disfunción sexual (solo varones)	Correlaciones significativas entre el dominio urinario del PSA y puntuaciones generales de la PCGA y dominios
Kebapci et al., 2007	54 DM2 27 varones 27 mujeres	NCA: respiración profunda, Valsalva, prueba de resistencia	STUI: IPSS, incontinencia urinaria, estudios urodinámicos	Prolongación del QT asociado al aumento de la orina residual posmiccional, razón de riesgos 2,33 (0,16-34,89)
Pavy-Le Traon et al., 2010	684 DM1	Puntuación de Ewing de la gravedad de la NCA (0-5): respiración profunda, Valsalva, prueba de resistencia, VFC, PBE	Síntomas de disfunción vesical	La disfunción vesical se asocia independientemente con la NAC
Varones				
Pop-Busui et al., 2015	635 casos de DM1 del estudio DCCT/EDIC	NCA: variación R-R < 15, o variación R-R 15-19,9 más caída de la proporción con Valsalva ≤ 1,5, caída de 10 mmHg de la PAD	STUI: AUASI 8-35	Prevalencia de STUI: 158 (25%) Probabilidades de DE + STUI: 2,65 (1,47-4,79)
Bansal et al., 2011	52 diabéticos ^a	Respuesta simpática de la piel: sistema electromiográfico de Medtronic	STUI: estudios de urodinámica con IPSS 8-35	La cistopatía diabética se correlaciona con anomalías en los estudios de velocidad de conducción nerviosa motora y sensorial y alteraciones de las respuestas cutáneas simpáticas
Mujeres				
Hotaling et al., 2016	571 casos de DM1 del estudio DCCT/EDIC	NCA: variación R-R < 15, o variación R-R 15-19,9 más caída de la proporción con Valsalva ≤ 1,5, caída de 10 mmHg de la PAD	IU: índice de gravedad de Sandvik 3-12	Prevalencia de la IU: 172 (30%)

^aNo se indica el tipo de diabetes.

^bConsulte el artículo original para obtener la lista completa de referencias de cada estudio.

AUASI, American Urological Association Symptom Index; DCCT/EDIC, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; DE, disfunción eréctil; DM1, diabetes mellitus de tipo 1; DM2, diabetes mellitus de tipo 2; IIEF, Índice Internacional de Disfunción Eréctil; IPSS, International Index of Erectile Dysfunction; IU, incontinencia urinaria; NCA, neuropatía cardiovascular autónoma; PAD, presión diastólica; PBE, pendiente barorrefleja espontánea; STUI, síntomas del tracto urinario inferior; VFC, variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Modificado de Braffett BH, Wessells H, Sarma AV. Urogenital autonomic dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rep*. 2016;16:119.



• **Figura 37.46** Respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia en la diabetes de tipo 2. (Tomado de Martín-Timón I, del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes*. 2015;6:912–926.)

que la incidencia global de hipoglucemia desapercibida en los pacientes con DM1 y DM2 que recibían tratamiento con insulina era del 97,4 y el 95,3%, respectivamente, con 6,9 acontecimientos por mes en pacientes con DM1 y 2,4 acontecimientos en pacientes con DM2.⁶⁸⁵

Independientemente de los porcentajes exactos, es evidente que la hipoglucemia desapercibida es frecuente y una fuente de morbilidad significativa en estos pacientes. Existe una importante asociación entre la hipoglucemia recurrente y el aumento de arritmias cardíacas mortales.⁶⁸⁶ En un análisis de hipoglucemia desapercibida de 10.096 participantes del estudio ACCORD, se demostró la relación entre el número de episodios de hipoglucemia desapercibida y muerte, lo que llevó a la interrupción prematura del estudio.⁶⁸⁷ Si bien la hipoglucemia desapercibida no causa deterioro cognitivo permanente significativo en los adultos,^{688,689} representa un acontecimiento importante y potencialmente discapacitante en los niños y los adolescentes.⁶⁹⁰ Los episodios recurrentes en niños pequeños dan lugar a problemas de comportamiento y disfunción neurocognitiva^{691,692} asociados a cambios en la estructura del cerebro.⁶⁹³ En los adultos que conducen, puede dar lugar a accidentes de tráfico potencialmente mortales.

El tratamiento de la hipoglucemia desapercibida comienza con la prevención, con una cuidadosa vigilancia de la glucosa en la sangre y objetivos razonables de glucosa en la sangre personalizados para cada paciente,⁶⁹⁴ en paralelo a su educación.⁶⁹⁵ Este enfoque puede

aumentarse con fármacos β_2 -adrenérgicos, cafeína e inhibidores de la recaptación de la serotonina, aunque los efectos son pequeños y su uso es controvertido.⁶⁸² La mayoría de los esfuerzos terapéuticos se centran en el control glucémico. El control continuo de la glucosa (CCG) para identificar la hipoglucemia disminuye el número y la gravedad de los acontecimientos adversos de este problema. En un grupo de pacientes con DM1 con hipoglucemia desapercibida, el CCG redujo los acontecimientos hipoglucémicos graves de 8,1 a 0,6 acontecimientos por año.⁶⁹⁶ Las opciones de tratamiento farmacológico comienzan con la optimización de la pauta de insulina; por ejemplo, los análogos de insulina de acción rápida permiten una mayor flexibilidad a los pacientes con pautas de ejercicio y horarios de comida variables,⁶⁹⁷ mientras que los análogos de insulina de acción prolongada proporcionan un perfil de glucemia más plano y menos variable que disminuye la tasa de hipoglucemia general y nocturna.⁶⁹⁸ El uso de la infusión continua de insulina subcutánea (bomba de insulina) es muy eficaz para reducir el número de episodios de hipoglucemia,⁶⁹⁹ y se han descrito mejoras en las evaluaciones de la calidad de vida comunicadas por los pacientes.⁷⁰⁰ Independientemente de la pauta de insulina elegida por el paciente, el tratamiento personalizado con objetivos glucémicos apropiados es la piedra angular del tratamiento.^{682,701}

Cardiopatía diabética

Enfermedad arterial coronaria

En los últimos decenios, las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular han disminuido considerablemente en la población general de EE. UU. Sin embargo, la mejora de las tasas de mortalidad cardiovascular ha sido significativamente menor en las personas con diabetes.⁸ La diabetes sigue estando asociada a tasas de morbilidad excesivas, incluso después de ajustar según los factores de riesgo tradicionales. La mayoría de los estudios sobre el riesgo cardiovascular en la diabetes se han realizado en la población con DM2, que representa a más del 90% de todos los diabéticos.

Efecto de la diabetes en el riesgo de cardiopatía coronaria

En el Framingham Heart Study se demostró la elevación de dos o tres veces del riesgo de enfermedad aterosclerótica clínicamente evidente en pacientes con DM2 en comparación con los que no tienen diabetes.⁷⁰² Los varones con diabetes del Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) tuvieron un riesgo absoluto de muerte cardiovascular más de tres veces mayor que el de la cohorte no diabética, incluso después de ajustar los factores de riesgo establecidos.⁷⁰³ Un trabajo fundamental realizado en Finlandia demostró que los pacientes con DM2 sin infarto de miocardio previo tienen un riesgo de infarto de miocardio a lo largo de 7 años tan alto como el de los no diabéticos con antecedentes de infarto de miocardio.⁷⁰⁴ En este estudio, la tasa de mortalidad después de un infarto de miocardio también fue sustancialmente mayor en los diabéticos. En las mujeres, la diabetes elimina los efectos cardioprotectores del período premenopáusico, y las mujeres con diabetes tienen una tasa de mortalidad cardiovascular tan alta como la de los hombres diabéticos. El seguimiento de la cohorte del Diabetes UK, un grupo de 23.751 sujetos con diabetes tratada con insulina diagnosticados antes de los 30 años, también mostró tasas de mortalidad similares para hombres y mujeres, y el tamaño de esta cohorte permitió obtener sólidas estimaciones específicas de las tasas de mortalidad normalizadas en ambos sexos.⁷⁰⁵ Por ejemplo, entre las personas de 30 a 39 años, las tasas de mortalidad normalizadas para la cardiopatía isquémica fueron de 8 y 41,6, respectivamente. También aumentan otras formas de enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión, las enfermedades valvulares, la miocardiopatía, la insuficiencia cardíaca y los accidentes cerebrovasculares.

El riesgo de episodios cardiovasculares y de muerte conferidos por la DM2 se ha examinado en varios estudios prospectivos y de observación

con diversas poblaciones de pacientes. El riesgo relativo ajustado suele aumentar en 1,3 a 1,6 para la mortalidad total, la mortalidad atribuida a episodios cardiovasculares, el infarto de miocardio no mortal o el accidente cerebrovascular, y la insuficiencia cardíaca congestiva.⁷⁰⁶⁻⁷⁰⁹ En muchos estudios epidemiológicos se observa que el cociente de riesgos del riesgo de mortalidad cardiovascular en diabéticos es similar al de los no diabéticos que han sufrido un infarto de miocardio previo. Si el diagnóstico de diabetes en sí mismo es un riesgo equivalente a tener antecedentes de infarto de miocardio previo, sigue siendo motivo de controversia.^{709,710} Sin embargo, todos los estudios demuestran que una de las consecuencias de la diabetes es el aumento significativo del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Así pues, la estrategia de considerar la diabetes como un equivalente del riesgo de cardiopatía coronaria (CC) es apropiada a los efectos de evaluar el riesgo y definir una pauta de tratamiento intensivo para riesgos múltiples. Con un control más intensivo del colesterol, la presión arterial y la disminución del tabaquismo, las tasas de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, amputación y mortalidad están disminuyendo entre las personas con diabetes, especialmente en los países de nivel socioeconómico alto. Sin embargo, la carga mundial de enfermedades cardiovasculares atribuibles a la diabetes no está disminuyendo, debido a un aumento importante del número de personas que padecen esta enfermedad.⁷¹¹

El riesgo de cardiopatía coronaria también se ha evaluado en un número menor de pacientes con DM1. En el estudio de Framingham, la tasa de mortalidad cardiovascular acumulada en pacientes con DM1 era cuatro veces mayor que la de los no diabéticos a la edad de 55 años.⁷¹⁰ Los pacientes con DM1 y una HbA_{1c} del 6,9% o inferior, considerado como objetivo por la mayoría de las directrices de tratamiento, tenían un riesgo de muerte por cualquier causa o por causas cardiovasculares que era el doble del riesgo de los controles equiparables.⁷¹² Al igual que en los pacientes con DM2, las muertes tempranas relacionadas con la enfermedad coronaria en pacientes con DM1 pueden ocurrir en la cuarta década de vida, y la tasa de mortalidad acumulada aumenta a un ritmo similar tanto en la DM1 como en la DM2 en las décadas siguientes. El aumento de la tasa de mortalidad cardiovascular con la edad en los pacientes con DM1 es sustancialmente mayor en los que también padecen nefropatía, con gradaciones de riesgo cardiovascular evidentes en todo el espectro que va de la microalbuminuria a la macroalbuminuria y a la enfermedad renal terminal, con un aumento de la mortalidad de 2,8, 9,2 y 18,3 veces en comparación con la población general en todos esos grupos.⁴⁵¹ Por lo tanto, la proteinuria persistente es un importante factor predictivo del desarrollo de enfermedades coronarias en esta población. Los estudios indican que la proteinuria es un marcador de daño vascular generalizado que predispone a la aterosclerosis y a los acontecimientos coronarios.

No está claro si ha habido alguna disminución reciente de las tasas de mortalidad o morbilidad por arteriopatía coronaria asociada a la DM1. En el estudio Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC), no se describió ninguna diferencia en la incidencia acumulada de enfermedades cardiovasculares con 20, 25 o 30 años de duración de la enfermedad según el año de diagnóstico (1950 a 1980).⁷¹³ Por consiguiente, los beneficios de un mejor tratamiento de la hiperglucemia y la hipertensión concomitante y otras afecciones asociadas con la atención estándar no parecen haber reducido las tasas de mortalidad cardiovascular asociadas a la DM1, en contraste con las drásticas reducciones realizadas en el caso de la retinopatía y la nefropatía diabéticas.

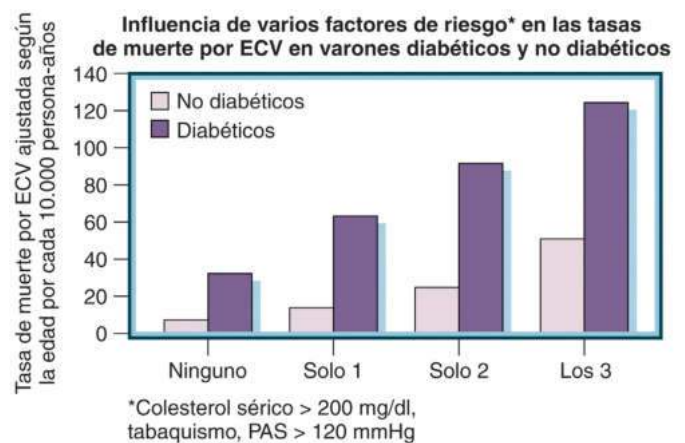
Agregación de los factores de riesgo tradicionales de cardiopatía coronaria en la diabetes

Los múltiples factores de riesgo cardiovascular tradicionales (hipertensión, dislipidemia, obesidad o resistencia a la insulina) se dan conjuntamente en los diabéticos.⁷¹⁴ El 50% de los pacientes con DM2 tienen hipertensión, y más del 30% tienen hipercolesterolemia en el momento del diagnóstico. Como en el caso de los no diabéticos,

estos factores de riesgo predicen independientemente la mortalidad cardiovascular.⁷⁰³ Sin embargo, la diabetes aumenta aún más la tasa de mortalidad cardiovascular incluso en presencia de uno o más factores de riesgo concomitantes (fig. 37.47). También parece que la diabetes interactúa sinérgicamente con otros factores de riesgo para aumentar el riesgo de manera más pronunciada a medida que aumenta el número de factores de riesgo totales.

El UKPDS confirmó además la importancia de la agregación de factores de riesgo en la DM2, así como la relación entre factores de riesgo específicos y episodios cardiovasculares futuros. En esta gran población de pacientes con diagnóstico reciente de DM2, las concentraciones más altas de colesterol LDL, más bajas de colesterol HDL y más altas de HbA_{1c} y de presión sistólica, así como los antecedentes de tabaquismo medidos en el momento inicial, se asociaron a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares futuras.¹⁰

El riesgo cardiovascular asociado a la DM2 puede ser consecuencia de la resistencia a la insulina y sus anomalías asociadas, que a menudo se presentan en el estado prediabético.⁷¹⁵ En los pacientes que abarcan el espectro de tolerancia a la glucosa, desde la tolerancia normal al deterioro de la tolerancia a la glucosa hasta la diabetes franca, la resistencia a la insulina se correlaciona positivamente con la aterosclerosis, evaluada por el grosor de la íntima-media de la carótida.⁷¹⁶ En el San Antonio Heart Study, un estudio poblacional sobre diabetes y enfermedades cardiovasculares en los mexicanos americanos y blancos no latinos, se demostró que quienes se convirtieron en diabéticos desde un estado prediabético y eran más resistentes a la insulina tenían una presión arterial más alta, triglicéridos más altos y colesterol HDL más bajo.¹⁷ Sorprendentemente, las personas con una tolerancia normal a la glucosa y resistencia alta a la insulina tenían el doble de riesgo de sufrir episodios cardiovasculares adversos durante 8 años que las personas con una resistencia baja a la insulina, incluso después de ajustar según 11 factores de riesgo. Aunque no es posible distinguir plenamente la hiperinsulinemia de la hiperglucemia, se ha formulado la hipótesis de que la hiperinsulinemia contribuye mecánicamente a la relación entre la hiperglucemia y la cardiopatía coronaria en pacientes con DM2,⁷¹⁷ y varios estudios han demostrado que la hiperinsulinemia predice de manera independiente el riesgo cardiovascular. Estos resultados hacen pensar que las estrategias de tratamiento que aumentan la sensibilidad a la insulina en estos pacientes pueden reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se observó ninguna diferencia significativa en las tasas



• **Figura 37.47** Tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV) ajustadas en función de la edad por número de factores de riesgo para hombres con y sin diabetes en el momento inicial que fueron estudiados para entrar en el Multiple Risk Factor Intervention Trial. En presencia de diabetes, la tasa de mortalidad cardiovascular se eleva bruscamente con cualquier nivel de factores de riesgo concomitantes. PAS, presión sistólica. (Tomado de Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-444.)

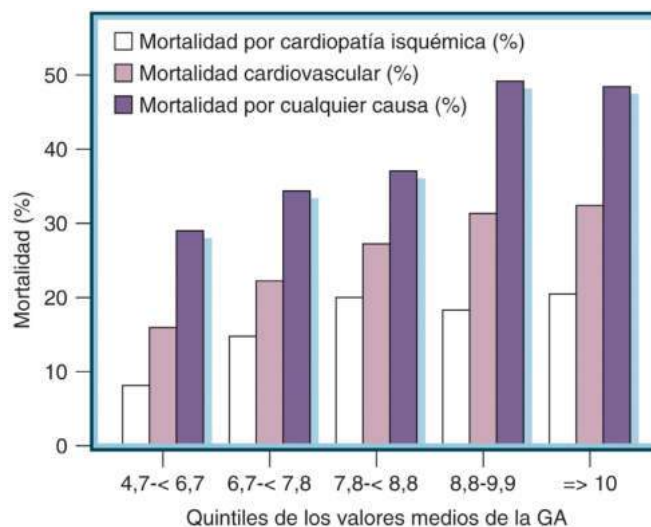
de mortalidad y de episodios cardiovasculares mayores utilizando la administración habitual de insulina en comparación con las estrategias terapéuticas de ahorro de insulina en pacientes con DM2 y enfermedades cardíacas en el Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial (BARI 2D).⁷¹⁸ Además, no se ha demostrado que los resultados cardiovasculares empeorasen cuando los tratamientos con insulina se utilizaron de manera prospectiva para reducir la HbA_{1c} en pacientes con DM2 o prediabetes. Esto indica que la hiperinsulinemia es un marcador de la resistencia a la insulina, pero no una causa de los efectos cardiovasculares adversos de la resistencia a la insulina.

Dada la naturaleza multifactorial del riesgo de aterosclerosis en los pacientes con DM2, es razonable concluir que una intervención multifactorial intensiva podría reducir significativamente el riesgo cardiovascular. El valor de esta pauta de tratamiento se analizó en el estudio Steno-2,⁵⁹⁵ en el que se asignó al azar a 160 pacientes con DM2 y microalbuminuria para recibir tratamiento convencional de conformidad con las directrices nacionales o un tratamiento intensivo que incluía la modificación del comportamiento y un tratamiento farmacológico específico para la hiperglucemia, la hipertensión, la dislipidemia y la microalbuminuria, junto con la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares con ácido acetilsalicílico. Durante un período medio de seguimiento de 7,8 años, la mejora de la HbA_{1c}, la presión arterial, los valores de colesterol y triglicéridos séricos en ayunas, y la excreción de albúmina en la orina fue mayor en los pacientes que recibieron tratamiento intensivo que en los pacientes que recibieron tratamiento convencional. El mayor grado de mejora de los factores de riesgo con el tratamiento intensivo también se reflejó en los resultados. En los pacientes que recibieron tratamiento intensivo, la reducción de los acontecimientos que comprendían un criterio de valoración cardiovascular múltiple, y en la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía autónoma, fue aproximadamente del 50%.⁵⁹⁴

Resistencia a la insulina, glucosa plasmática y exceso de riesgo de cardiopatía coronaria en la diabetes

La resistencia a la insulina y sus consecuencias aumentan el riesgo cardiovascular en personas con tolerancia normal a la glucosa. Sin embargo, la diabetes confiere un mayor riesgo que no se explica por los factores de riesgo conocidos asociados a la resistencia a la insulina. En el primer apartado de este capítulo se examinan las consecuencias proaterogénicas más recientes de la resistencia a la insulina específicas de cada vía. Aunque en un metaanálisis de estudios controlados aleatorizados se demostraron escasos beneficios del tratamiento intensivo de reducción de la glucosa en la mortalidad por cualquier causa y las muertes por causas cardiovasculares, usando la HbA_{1c} como indicador,¹³ los efectos de la hiperglucemia no captada por la HbA_{1c} también pueden explicar el exceso de riesgo cardiovascular en la prediabetes, así como en la diabetes. La hiperglucemia aumenta la resistencia a la insulina, y la variación circadiana de la resistencia a la insulina causa hiperglucemia en ayunas. En un estudio se demostró que las tasas de mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardiovascular y la cardiopatía isquémica aumentaban progresivamente en los quintiles de concentraciones de glucemia en ayunas en los pacientes con DM2 (fig. 37.48).⁷¹⁹ Otros datos apoyan la relación dosis-respuesta entre la hiperglucemia en ayunas y la tasa de mortalidad cardiovascular en la diabetes, ya que los pacientes con concentraciones más altas de glucemia en ayunas tienen una tasa de mortalidad cardiovascular casi cinco veces mayor que los pacientes con las dos concentraciones más bajas combinadas.⁷²⁰

La prediabetes se refiere a la presencia de alteraciones de la glucosa en ayunas (≥ 100 mg/dl $\geq 5,5$ mmol/l) y < 120 mg/dl [$< 6,7$ mmol/l]) y deterioro de la tolerancia a la glucosa, definida como un valor tras 2 h después de la carga oral de glucosa de 75 g de 140 a 199 mg/dl (7,8-11 mmol/l), con concentración en ayunas por debajo de 100 mg/dl ($< 5,5$ mmol/l) o HbA_{1c} entre el 5,7 y el 6,5%. La alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), un estado prediabético asociado a la resistencia a la insulina, también es un factor de riesgo de mortalidad. En un amplio estudio sobre la relación entre la glucemia a las 2 h des-



• **Figura 37.48** Tasas de mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cardiopatía isquémica en la diabetes mellitus de tipo 2 por quintiles de valores medios de glucemia en ayunas (GA). La mortalidad cardiovascular y las tasas de mortalidad por cualquier causa aumentan en todo el intervalo de glucosa plasmática en ayunas de forma gradual. (Tomado de Andersson DK, Svärdsudd K. Long-term glycem control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18:1534-1543.)

pués de la carga y la mortalidad cardiovascular, se supervisó a 17.869 funcionarios varones inscritos en el Whitehall Study entre 1967 y 1969, y los resultados se correlacionaron con las mediciones iniciales del nivel de glucemia 2 h después de la carga con 50 g de glucosa oral (G2h).⁷²¹ El cociente de riesgo de mortalidad cardiovascular aumentó como una función lineal de G2h para todos los valores de G2h superiores a 83 mg/dl ($> 4,6$ mmol/l). Con valores de G2h entre 83 y 200 mg/dl (4,6 y 11,1 mmol/l), el cociente de riesgo ajustado a la edad para la enfermedad cardiovascular fue de 3,62 (IC del 95%, 2,3-5,6).

Tominaga et al. examinaron las tasas de supervivencia de una cohorte de participantes en un estudio sobre la prevalencia de la diabetes en Japón⁷²² y llegaron a la conclusión de que el riesgo de mortalidad cardiovascular se asocia a una menor tolerancia a la glucosa y no a una menor glucosa en ayunas. Se obtuvieron más pruebas de la función de la disminución de la tolerancia a la glucosa en el riesgo de mortalidad cardiovascular en un análisis de los datos del Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE).⁷²³ En este estudio se siguió a más de 25.000 hombres y mujeres durante una media de 7,3 años, y los resultados se correlacionaron con las mediciones de glucosa en ayunas y G2h después de una carga de glucosa de 75 mg en el momento inicial. Los resultados indicaron que la prueba de tolerancia a la glucosa oral proporciona el mejor índice de riesgo de mortalidad asociado a la disminución de la tolerancia a la glucosa.

En el Nurses' Health Study también se implicó el estado prediabético como factor de riesgo cardiovascular.⁷²⁴ En esta gran cohorte de mujeres, 5.894 desarrollaron diabetes en un seguimiento de 20 años. La tasa relativa ajustada según la edad para el infarto de miocardio fue de 3,75 (IC del 95%, 3,1-4,53) en el período anterior al diagnóstico de diabetes y de 4,57 (IC del 95%, 3,87-5,39) después del diagnóstico, en comparación con las mujeres que no desarrollaron diabetes, incluso después de ajustar según otros factores de riesgo cardiovascular. El riesgo de accidente cerebrovascular también aumentó antes de la aparición de la diabetes.

También se ha identificado la continuidad del riesgo cardiovascular con el aumento de las concentraciones de glucosa en pacientes con DM1⁷²⁵ y en personas sin diabetes clínicamente manifiesta, pero con niveles variables de intolerancia a la glucosa.

Enfermedades cardiovasculares en pacientes con síndrome metabólico

Definiciones y diagnóstico

El término síndrome metabólico se refiere a la frecuente agrupación de los factores de riesgo cardiovascular de hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia y disglucemia en un solo paciente. El National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III),⁷²⁶ la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷²⁷ y la Federación Internacional de Diabetes (IDF)⁷²⁸ han establecido criterios diagnósticos separados para los distintos componentes del riesgo, con una superposición clínica entre esas definiciones y la designación de prediabetes.⁷²⁹

De acuerdo con anteriores directrices del NCEP,^{729a} el síndrome metabólico se basa en la presencia de tres de los cinco factores de riesgo siguientes:⁷²⁶

- Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura > 101,6 cm en los hombres y > 88,9 cm en las mujeres).
- Triglicéridos plasmáticos de 150 mg/dl (1,7 mmol/l) o mayores.
- Colesterol HDL en el plasma menor de 40 mg/dl (< 1,04 mmol/l) en los hombres o de 50 mg/dl (< 1,30 mmol/l) en las mujeres.
- Presión arterial de 130/85 mmHg o mayor.
- Glucosa plasmática en ayunas de 110 mg/dl (6,1 mmol/l) o mayor.

Los criterios del NCEP dan prioridad a la obesidad como factor que contribuye al síndrome metabólico y aplican puntos de corte para los triglicéridos y las HDL que probablemente sean menos estrictos que los que se utilizarían para identificar un factor de riesgo categórico, lo que refleja el hecho de que muchos factores de riesgo marginales pueden dar lugar a un riesgo significativo de CC. Los criterios del NCEP no requieren la demostración explícita de la resistencia a la insulina para el diagnóstico del síndrome metabólico, y los diabéticos no están excluidos del diagnóstico.⁷²⁷ Hay diferencias pequeñas entre los criterios del NCEP y los desarrollados por la OMS⁷²⁷ y la IDF.⁷²⁸ Un aspecto intrigante de los criterios de la IDF es que las personas de origen asiático pueden tener una mayor adiposidad visceral con una circunferencia de cintura más baja que la observada en los países occidentales y, por tanto, hay diferencia en los criterios de circunferencia de cintura para esas personas.

Los estudios apoyan el concepto de que la resistencia a la insulina durante el estado prediabético contribuye al riesgo aterógeno.⁷³⁰ Los sujetos prediabéticos resistentes a la insulina tenían concentraciones más altas de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, PAI1 y fibrinógeno) que los que se convertían en diabéticos con secreción de insulina predominantemente baja o los no convertidores. Así pues, la resistencia a la insulina se asocia a un estado proinflamatorio que puede contribuir al perfil de riesgo aterógeno en los pacientes prediabéticos. Muchos aspectos de la resistencia a la insulina y el estado proaterógeno y proinflamatorio de la prediabetes están asociados al aumento de la grasa visceral.⁷³¹

En 2012, más de un tercio de todos los adultos de EE. UU. cumplían la definición y los criterios del síndrome metabólico acordados conjuntamente por varias organizaciones internacionales.⁷³² Aunque sigue habiendo un debate sobre la validez y la importancia de identificar el síndrome metabólico o la prediabetes en los pacientes, los médicos, incluidos los de atención primaria, suelen encontrar muy útil comprender las cuestiones subyacentes pertinentes y explicarlas a los pacientes. Detrás de la reticencia a identificar el síndrome metabólico y los estados prediabéticos en los pacientes está la cuestión clínica de qué hacer después de que se establezca tal diagnóstico. Tal vez los nuevos datos que muestran la reducción del riesgo cardiovascular con los nuevos tratamientos hipoglucemiantes que no causan hipoglucemia (que se analizan más adelante) puedan cambiar esta perspectiva. Estas nuevas opciones de medicamentos, junto con otros eficaces para reducir el colesterol y la hipertensión, apoyan la utilidad clínica de seguir identificando la prediabetes y el síndrome metabólico.

Consecuencias cardiovasculares del síndrome metabólico

El síndrome metabólico, la prediabetes y otras definiciones que se superponen del NCEP, la OMS y otros se han evaluado en varios estudios sobre la incidencia y el riesgo de mortalidad de la enfermedad coronaria.⁷³³⁻⁷³⁵ En general, la mortalidad cardiovascular ajustada según la edad y la mortalidad por cualquier causa se duplican o triplican en los pacientes con síndrome metabólico, independientemente de los criterios diagnósticos utilizados para definir el síndrome. El aumento del riesgo no se observa en todos los estudios. Existen diferencias entre estos estudios, e implican cuándo y cómo se realizaron los análisis y las definiciones de síndrome metabólico utilizadas, incluidas cuestiones clave como si la diabetes franca se incluye o excluye de la definición de síndrome metabólico y el umbral de hiperglucemia utilizado.

En un metaanálisis definitivo de 87 estudios con 951.083 pacientes, se encontró que el síndrome metabólico estaba asociado a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (riesgo relativo [RR]: 2,35; IC del 95%: 2,02-2,73), mortalidad cardiovascular (RR: 2,4; IC del 95%: 1,87-3,08), mortalidad por cualquier causa (RR: 1,58; IC del 95%: 1,39-1,78), infarto de miocardio (RR: 1,99; IC del 95%: 1,61-2,46) y accidente cerebrovascular (RR: 2,27; IC del 95%: 1,80-2,85); el síndrome metabólico en ausencia de diabetes seguía estando asociado a un mayor riesgo cardiovascular,⁷³² aunque se basa en un número menor de estudios.

Otro enfoque para evaluar el riesgo cardiovascular del síndrome metabólico consiste en considerar esta cohorte en los estudios clínicos. Por ejemplo, en el West of Scotland Coronary Prevention Study,⁷³⁵ las personas con síndrome metabólico tenían un mayor riesgo cardiovascular, junto con concentraciones elevadas de proteína C reactiva en comparación con el resto de la cohorte, lo que añadía un valor pronóstico tanto para las enfermedades cardiovasculares como para la diabetes.

Existen controversias sobre el síndrome metabólico y otros estados prediabéticos.⁷³⁶ Una cuestión ha sido si el riesgo cardiovascular asociado al síndrome metabólico difiere del riesgo aditivo que confiere la presencia de cada componente del síndrome metabólico. Otra ha sido la intervención terapéutica que debe seguirse una vez que se hace un diagnóstico de síndrome metabólico. Estas y otras cuestiones han limitado el grado en que esta cuestión se ha analizado en estudios o se ha considerado con mayor detalle en las directrices.⁷³⁷ Siguen surgiendo evidencias sobre los problemas patológicos asociados a la prediabetes, incluido el engrosamiento de la íntima-media y de la placa en las arterias carótidas, y los parámetros funcionales cardíacos adversos, como la reducción del llenado diastólico (ahora denominada *insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada*).⁷³⁸ Por ahora, las diferencias específicas relativamente sutiles entre los criterios diagnósticos de los estados prediabéticos pueden ser menos pertinentes para el clínico que el reconocimiento del mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes asociado al síndrome metabólico, la agrupación más frecuente de estos factores de riesgo y el impacto que el estilo de vida y la pequeña reducción de peso tienen en muchos factores de riesgo componentes. Los nuevos datos sobre la reducción de los episodios cardiovasculares en diabéticos con fármacos que no causan hipoglucemia, así como los utilizados para la pérdida de peso, pueden estimular la reevaluación de estas cuestiones.

Papel del control glucémico en la mejora de los resultados cardiovasculares

En el UKPDS se confirmó la asociación positiva entre las concentraciones de glucosa en el plasma y el riesgo de CC con concentraciones de HbA_{1c} mayores del 6,2% en diabéticos.⁷¹⁷ El riesgo cardiovascular aumentó en un 11% por cada punto porcentual de elevación de la HbA_{1c}. Como se ha señalado, hay muchas otras líneas de evidencias que confirman la relación entre la hiperglucemia, la diabetes y el aumento del riesgo cardiovascular. A pesar de ello, ha sido difícil establecer que el control de la glucosa en la diabetes podría disminuir los futuros

acontecimientos macrovasculares, incluidos los estudios que investigan el tratamiento intensivo frente al tratamiento estándar de la diabetes y las diferentes estrategias para lograr el control glucémico. Aunque los metaanálisis de los estudios controlados aleatorizados de los tratamientos de la diabetes revelaron que un mejor control de la glucosa se asociaba a reducciones de las tasas de infarto de miocardio no mortal, no hay evidencias de que disminuyan ni la muerte cardiovascular ni la mortalidad por cualquier causa.¹³ Dado el claro aumento del riesgo cardiovascular con la diabetes, la incapacidad de reducir los episodios cardiovasculares en respuesta al tratamiento de la enfermedad representaba una paradoja clínica, en contraste con los estudios contemporáneos que demostraban que el aumento del riesgo cardiovascular por la hipercolesterolemia podía revertirse reduciendo las LDL con estatinas, incluso en diabéticos. Se han planteado diversas hipótesis sobre esta imposibilidad de que el tratamiento de la diabetes mejore los resultados cardiovasculares, incluidas cuestiones relativas al estudio, como su diseño, el tamaño de la muestra, la duración y los criterios de valoración principales mal seleccionados, y cuestiones de la enfermedad, como la duración de la enfermedad o factores específicos del tratamiento (p. ej., los medicamentos utilizados).

En 2008, la FDA ordenó que los nuevos tratamientos hipoglucemiantes que soliciten su aprobación deben demostrar seguridad cardiovascular. Los datos resultantes, que comprenden más de nueve estudios sobre resultados cardiovasculares notificados hasta la fecha y en los que participaron 200.000 pacientes, han dado lugar a un sorprendente giro en el ámbito de la diabetes y la cardiología con datos que demuestran no solo la seguridad cardiovascular, sino también el beneficio cardiovascular de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1RA) y de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2i). Otros estudios establecieron la seguridad cardiovascular, pero también identificaron posibles preocupaciones sobre un mayor riesgo de inducir la insuficiencia cardíaca, como se ha visto con algunos inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4i). Dada la naturaleza histórica de estos estudios, su impacto en el tratamiento clínico de la diabetes y las nuevas preguntas que plantean estos hallazgos, merece la pena revisar estudios anteriores con fármacos antidiabéticos más antiguos y proporcionar un contexto antes de que se consideren los resultados con estos fármacos más modernos.

Estudios anteriores, como el DCCT en la DM1 y el estudio más pequeño del Veterans Affairs Diabetes Feasibility (VA) en la DM2, no demostraron que el control metabólico intensivo redujese los criterios de valoración cardiovasculares. Estos estudios bien realizados tenían limitaciones inherentes. Aunque es relativamente grande ($N = 1.441$), en el DCCT se siguió a una población relativamente joven (edad media 27 años) de pacientes con DM1 durante aproximadamente 6 años. Al final del seguimiento, se habían producido pocos acontecimientos.⁹ El tratamiento intensivo redujo el riesgo de enfermedad coronaria y vascular periférica en un 41% en comparación con el tratamiento convencional, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. De manera similar, en el estudio de la VA, el control intensivo de la glucemia en pacientes con DM2 tendió a reducir los criterios de valoración cardiovasculares, pero no de manera significativa.⁷³⁹ Ambos estudios carecían del poder adecuado para detectar diferencias en los acontecimientos macrovasculares entre los grupos de tratamiento debido al pequeño número de acontecimientos en cada grupo, las pequeñas poblaciones de pacientes y el seguimiento relativamente corto.

Por el contrario, el seguimiento de 17 años de los 1.441 pacientes del estudio DCCT (EDIC) demostró el beneficio del control glucémico intensivo temprano en la DM1 sobre el riesgo cardiovascular en el entorno de observación posterior del DCCT, EDIC.⁷⁴⁰ Este estudio y sus conclusiones se comentan en los apartados sobre bioquímica y biología molecular celular y retinopatía, anteriormente en este capítulo. Durante el seguimiento, los que habían sido asignados previamente al azar a un tratamiento intensivo tuvieron una reducción añadida del riesgo cardiovascular del 42% ($p = 0,02$) y una reducción del riesgo compuesto de infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovas-

cular no mortal o muerte cardiovascular del 57% ($p = 0,02$). Cabe destacar que esta separación fue evidente, aunque, tras 11 años de seguimiento, la HbA_{1c}, así como la presión arterial y los factores de riesgo lipídicos, eran esencialmente idénticos entre los dos grupos. Los pacientes del grupo de tratamiento convencional tenían más albuminuria y microalbuminuria que los pacientes del grupo de tratamiento intensivo, pero las diferencias en el riesgo seguían siendo significativas después de ajustar estos factores. Estos hallazgos indican que el control glucémico intensivo temprano redujo el riesgo a largo plazo de enfermedades cardiovasculares en los pacientes con DM1, al mismo tiempo que planteó intrigantes cuestiones mecánicas en relación con la memoria metabólica (que se comentan en el primer apartado de este capítulo).

En la DM2, el UKPDS era más grande y tenía la potencia adecuada para detectar diferencias entre grupos en términos de acontecimientos macrovasculares en el control glucémico regular frente al intensivo.³⁷⁹ Los que recibieron control glucémico intensivo mostraron una tendencia a tasas de infarto de miocardio más bajas en comparación con el tratamiento convencional, lo cual no fue estadísticamente significativo ($p = 0,052$).³⁷⁹ A pesar de la falta de eficacia general del tratamiento intensivo en las complicaciones macrovasculares de la diabetes en el UKPDS, hubo indicios de que la metformina como tratamiento específico puede ser eficaz para reducir los episodios cardiovasculares.^{379,741} En un análisis retrospectivo de un subconjunto de personas con sobrepeso ($n = 342$) de la cohorte del SDPU que fueron asignadas al azar para recibir metformina, se observaron reducciones significativas en la ocurrencia de cualquier criterio de valoración relacionado con la diabetes (32%), muerte relacionada con la diabetes (42%) y mortalidad por cualquier causa (36%) en comparación con los pacientes tratados convencionalmente.⁷⁴¹ Aunque se trata de datos de un subconjunto con un número limitado de pacientes, estos resultados, junto con los datos de registro que indican la disminución de la mortalidad con el uso de metformina,⁷⁴² hicieron que se aceptase que la metformina tiene un potencial beneficio cardiovascular.

En estudios posteriores se analizó si la reducción del objetivo de control glucémico (hasta una HbA_{1c} < 7%) reducía los episodios cardiovasculares. En el estudio ACCORD se asignó al azar a los pacientes con DM2 que tenían enfermedades cardiovasculares establecidas o múltiples factores de riesgo para alcanzar un valor de HbA_{1c} dirigido por el tratamiento inferior al 7% o a un tratamiento estándar con un valor objetivo de HbA_{1c} entre el 7 y el 7,9%. Durante los 3,5 años de seguimiento, la tasa de mortalidad total aumentó en el grupo tratado intensivamente, sin que se redujeran significativamente los episodios cardiovasculares.⁵³⁵ El VADT, en el que se asignó al azar a los pacientes para recibir tratamiento intensivo (mediana de HbA_{1c}, 6,9%) o el tratamiento habitual (mediana de HbA_{1c}, 8,4%) tampoco logró demostrar un beneficio cardiovascular mediante un control más estricto de la HbA_{1c}.⁵³⁸ El estudio ADVANCE, en el que se asignó al azar a los pacientes a un grupo de tratamiento intensivo, que alcanzó una HbA_{1c} del 6,5% frente a un grupo de control estándar que tenía valores de HbA_{1c} del 7,3%, se demostró la reducción relativa del 10% del resultado combinado de los principales acontecimientos macro- y microvasculares, pero no fue estadísticamente significativa.⁵³² Cabe destacar que esta disminución relativa estadísticamente no significativa del 10% en los episodios cardiovasculares fue impulsada en gran medida por una reducción del 21% de la nefropatía. En conjunto, estos tres estudios no apoyan la reducción de la HbA_{1c} más allá del 7%, mejorando los resultados cardiovasculares en pacientes con enfermedades coronarias establecidas y tratados con estos fármacos.

Una perspectiva más sobre los datos anteriores que demuestra el escaso beneficio cardiovascular, si es que existe alguno, a través de los antiguos tratamientos hipoglucemiantes es que la HbA_{1c} representa un marcador sustituto defectuoso para identificar el riesgo de futuros resultados macrovasculares que respondan al tratamiento, en contraste con la capacidad de la HbA_{1c} para rastrear si se pueden predecir las respuestas microvasculares al tratamiento hipoglucemiante. Dado que la HbA_{1c} se

utiliza para definir el nivel de enfermedad de la diabetes, la inscripción de pacientes basándose en la HbA_{1c} puede no incluir sistemáticamente a los que tienen más probabilidades de beneficiarse en términos de resultados macrovasculares en respuesta al tratamiento en estudio.

En general, muchos estudios proporcionan sólidos datos epidemiológicos que muestran que la diabetes se asocia a un gran aumento del riesgo cardiovascular. A diferencia de los estudios sobre enfermedades microvasculares, en los que el riesgo asociado es alto por unidad de cambio en la HbA_{1c}, el riesgo cardiovascular asociado por unidad de cambio en la HbA_{1c} es menor, una vez corregidos los triglicéridos, el colesterol LDL, la hipertensión y el tabaquismo.

Aunque el beneficio hipoglucemiante de la glucosa con metformina para reducir el infarto de miocardio se demostró en el subestudio del UKPDS,⁷⁴¹ como se mencionó anteriormente, se disponía de pocos datos para apoyar otros enfoques terapéuticos o fármacos específicos.

Estudios que utilizan medicamentos sensibilizadores a la insulina

En el estudio BARI 2D se asignó al azar a 2.368 pacientes con DM2 y enfermedades coronarias para recibir la revascularización rápida o tratamiento médico intensivo solamente y a una sensibilización a la insulina o administración de insulina para la diabetes. La aleatoriedad se estratificó según el método de revascularización propuesto. Las tasas de supervivencia a 5 años y de episodios cardiovasculares mayores fueron similares en todos los subgrupos del estudio, salvo en el caso de los pacientes sometidos a derivación coronaria, que tuvieron menos episodios cardiovasculares mayores después de la revascularización. Hubo menos hipoglucemia y menor aumento de peso, y un mayor beneficio aparente del injerto de derivación coronaria en el grupo de sensibilización a la insulina.

Para evaluar la insulina frente a otros tratamientos hipoglucemiantes como estrategia para disminuir los episodios cardiovasculares, en el estudio Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention (ORIGIN) se utilizaron tratamientos con o sin insulina en pacientes con prediabetes o DM2 temprana para alcanzar una glucosa plasmática en ayunas de 95 mg/dl frente a 123 mg/dl (5,3 mmol/l frente a 6,8 mmol/l) con otros tratamientos.⁷⁴³ No se observaron diferencias en los resultados cardiovasculares en el grupo tratado más intensivamente.

Las tiazolidinedionas son sensibilizadores directos a la insulina que mejoran la sensibilidad a la insulina en lugar de aumentar las concentraciones de insulina. Las TZD se unen a receptores nucleares conocidos como receptores activados por proliferadores peroxisómicos γ (PPAR γ) y a mitoNEET, un regulador de proteínas del metabolismo energético mitocondrial.⁷⁴⁴ Los efectos de las TZD en las células vasculares e inflamatorias limitan la aterosclerosis y las respuestas inflamatorias. En el estudio PROactive (es decir, Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events), 5.238 pacientes con DM2 y evidencias de enfermedad macrovascular fueron asignados al azar para recibir pioglitazona o cuidados habituales con el objetivo de alcanzar un control similar de la glucosa en ambos grupos.⁷⁴⁵ Después de una media de 34,5 meses, no hubo diferencias significativas en los dos grupos de tratamiento en el criterio de valoración principal del estudio, compuesto de siete componentes de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo, intervención quirúrgica en una pierna o en las arterias coronarias y amputación por encima del tobillo. Este amplio criterio de valoración principal, que se extendía más allá del criterio de valoración cardiovascular objetivo estándar más utilizado en los estudios cardiovasculares, se utilizó para aumentar las posibilidades de demostrar el beneficio cardiovascular bajo el supuesto de que la enfermedad arterial periférica se comporta como una enfermedad coronaria. Sin embargo, las mejoras de los criterios de valoración de las enfermedades arteriales periféricas han sido difíciles de demostrar, incluso con potentes fármacos reductores del riesgo cardiovascular, como las estatinas. Los pacientes tratados con pioglitazona tenían un riesgo significativamente menor del criterio de valoración secundario preespecificado en este estudio, que era más

coherente con el criterio de valoración estándar del estudio cardiovascular principal de mortalidad combinada por todas las causas, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal (HR: 0,84; IC del 95%: 0,8-1,02; $p = 0,027$).

Dos problemas han complicado el uso de las TZD. En un meta-análisis de los efectos de la rosiglitazona sobre los resultados cardiovasculares en el que se revisaron estudios a corto plazo del control glucémico se indicó que la rosiglitazona se asociaba a un mayor riesgo de infarto de miocardio. Las tasas totales de acontecimientos fueron bajas en los estudios incluidos y no se examinaron los episodios cardiovasculares como criterios de valoración principales ni se juzgaron los episodios cardiovasculares.⁷⁴⁶ Por el contrario, otros metaanálisis, incluidos los que utilizaron solo estudios clínicos aleatorizados con criterios de valoración o adjudicación cardiovasculares preespecificados, no encontraron ningún aumento de los episodios cardiovasculares ni de la muerte cardiovascular con la rosiglitazona o la pioglitazona.⁷⁴⁷ Esta conclusión también fue apoyada por otros estudios posteriores y por un grupo de revisión de consenso de la FDA.⁷⁴⁸ Existen diferencias entre la pioglitazona y la rosiglitazona. Un segundo factor que limita el uso de estos fármacos ha sido sus conocidos efectos secundarios, como la retención de líquidos que puede aumentar la insuficiencia cardíaca (aunque sin cambios miocárdicos ni aumento de la mortalidad), el aumento de las fracturas óseas, los aumentos significativos de peso en un subconjunto de pacientes y el aumento del cáncer de vejiga.⁷⁴⁹ Para determinar si estos efectos adversos se ven compensados por el beneficio cardiovascular clínico, es necesario continuar las investigaciones, especialmente teniendo en cuenta los datos de estudios clínicos positivos más recientes que se revisan más adelante en el capítulo.

La incapacidad de demostrar de manera concluyente la reducción de los episodios cardiovasculares con enfoques o tratamientos específicos para la diabetes podría haberse debido a que no se contaba con el fármaco adecuado o a que no se había elegido el mecanismo más impactante, en lugar de otras explicaciones, como las características del paciente o el diseño del estudio.^{750,751}

Como resultado de las directrices de 2008 instituidas por la FDA, según las cuales los nuevos medicamentos antidiabéticos deben proporcionar datos de seguridad cardiovascular en su proceso de aprobación, han surgido, y sigue surgiendo, una gran cantidad de datos nuevos sobre los efectos cardiovasculares de los nuevos fármacos antidiabéticos, incluidos datos que muestran la reducción del riesgo cardiovascular de los pacientes tratados con GLP1RA o inhibidores del SGLT2. Estos resultados han centrado la atención en fármacos específicos y mecanismos potenciales que podrían ser más complejos que la simple reducción de la concentración de la glucemia.

Estudios que utilizan antidiabéticos más modernos: ¿una nueva era?

Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 y enfermedad cardiovascular

Los DPP4i reducen la glucosa al inhibir la degradación de la incretina GLP1. En el estudio SAVOR-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53 (SAVOR-TIMI 53), se estableció la seguridad de este fármaco sin diferencias en los episodios cardiovasculares adversos mayores (MACE) (compuesto de infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte cardiovascular); sin embargo, se observó un aumento del 27% en los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca.⁷⁵² El análisis del Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care (EXAMINE) estableció de manera similar la seguridad cardiovascular para el resultado de MACE con este DPP4i.⁷⁵³ Aunque los investigadores de EXAMINE informaron de que la alogliptina no afectó a la insuficiencia cardíaca,⁷⁵⁴ las diferencias en el diseño y las mediciones de los criterios de valoración en este estudio en comparación con el SAVOR-TIMI 53 limitan esta conclusión.⁷⁵⁵ En el Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes After Treatment With

Sitagliptin (TECOS), no se demostró ningún beneficio cardiovascular de este fármaco, pero tampoco efectos adversos, incluido el aumento en los ingresos por insuficiencia cardíaca, en comparación con la atención habitual. Las conclusiones sobre si cada fármaco específico difiere en el riesgo de insuficiencia cardíaca varían en otros enfoques de la relación entre DPP4i e insuficiencia cardíaca, como los estudios de observación y los metaanálisis. La FDA ha incluido advertencias sobre la insuficiencia cardíaca en el etiquetado del DPP4i. Si bien ninguno de estos fármacos aumenta la mortalidad, es prudente examinar a los diabéticos tratados con DPP4i para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. En particular, antes de estos estudios de resultados, formas menos rigurosas de datos habían sugerido beneficios cardiovasculares con DPP4i, lo que subraya la primacía de los datos de estudios clínicos aleatorizados, prospectivos y enmascarados.

En el estudio CARMELINA^{756,756a} se comparó el efecto de la linagliptina (5 mg una vez al día) con el placebo (ambos añadidos al tratamiento habitual) en los resultados cardiovasculares de 6.979 adultos con DM2 y riesgo cardiovascular alto, la mayoría de los cuales también padecían enfermedad renal. La linagliptina demostró un perfil de seguridad cardiovascular similar al placebo cuando se añadió al tratamiento habitual. El perfil de seguridad renal fue similar y la insuficiencia cardíaca no aumentó en comparación con el placebo.^{756,756a} En el estudio Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimpiride (CAROLINA)⁷⁵⁷ que lo acompaña se compara la linagliptina con la sulfonilurea glimepirida en pacientes con DM2 y un mayor riesgo cardiovascular (enfermedad cardiovascular conocida o daño en los órganos diana asociado a la DM2 o edad avanzada o dos o más factores de riesgo cardiovascular).

GLP1RA y enfermedad cardiovascular

A diferencia de los datos de los inhibidores de la DPP4, los estudios con inhibidores de GLP1RA y SGLT2 proporcionaron datos históricos que demostraban la disminución de los episodios cardiovasculares con el tratamiento hipoglucemiante. No es sorprendente que estos resultados positivos hayan dado lugar a un intenso escrutinio y a nuevos interrogantes sobre los mecanismos que explican estos resultados. Sin embargo, los hallazgos se mantienen. El hecho de que dos fármacos diferentes dentro de cada clase de fármaco hayan alcanzado un criterio de valoración cardiovascular principal positivo refuerza la validez general de los datos. Además, tanto los inhibidores del GLP1RA como del SGLT2 mejoraron los resultados renales (v. «Control glucémico en la nefropatía diabética»).

Los GLP1RA tienen efectos dependientes e independientes del receptor del GLP1 en el sistema cardiovascular.^{758,759} Los GLP1RA inducen saciedad, promueven la pérdida de peso, reducen la presión arterial y tienen otros efectos en estudios preclínicos y translacionales más pequeños que podrían promover el beneficio cardiovascular.⁷⁶⁰ En

el estudio LEADER⁵⁴³ (tabla 37.19), 9.340 pacientes con DM2 y mayor riesgo cardiovascular recibieron de manera aleatorizada liraglutida (ajustada hasta 1,8 mg una vez al día) o placebo, con una mediana de seguimiento de 3,8 años. El análisis primario del tiempo transcurrido hasta el acontecimiento, que fue el resultado combinado de la primera ocurrencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal, se redujo significativamente en el grupo de la liraglutida (incidencia general 13%) frente al de placebo (14,9%, $p < 0,001$ para la no inferioridad; $p = 0,01$ para la superioridad).⁵⁴³

La semaglutida, un GLP1RA que se administra una vez a la semana, se estudió en el SUSTAIN 6, en el que se reclutó a 3.297 pacientes con DM2, la mayoría con enfermedades cardiovasculares establecidas, enfermedades renales crónicas o ambas. Los participantes recibieron semaglutida (0,5 o 1 mg) o placebo una vez a la semana durante 2 años. El resultado compuesto principal, que fue la primera vez que se produjo el mismo episodio cardiovascular adverso importante de tres puntos, se redujo significativamente en los que recibían semaglutida ($p < 0,001$ para la no inferioridad), con un descenso no significativo del infarto de miocardio no mortal y un descenso significativo del ictus no mortal (v. tabla 37.19).⁵⁴⁴ Como apoyo adicional a los GLP1RA que tienen beneficios cardiovasculares, el estudio Harmony Outcomes demostró que 9.463 pacientes con DM2 y enfermedades cardiovasculares que recibían albiglutida de 30 a 50 mg en función de la glucemia y la tolerabilidad tuvieron una reducción del 22% de los episodios cardiovasculares en comparación con los que recibieron placebo junto a la atención habitual⁷⁶¹ durante una mediana de seguimiento de 1,5 años.

Por el contrario, otros GLP1RA han demostrado seguridad cardiovascular, pero ningún beneficio, en los estudios de resultados. En el Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA), 6.068 pacientes con DM2 con infarto de miocardio u hospitalización por angina inestable recientes (< 180 días) recibieron lixisenatida en dosis de 10 a 20 μg una vez al día o placebo⁷⁶² con el tratamiento habitual, con una mediana de seguimiento de 25 meses. El criterio de valoración principal compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u hospitalización por angina inestable no mostró ninguna superioridad, al tiempo que estableció la seguridad, dada la no inferioridad frente al placebo. En el Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) con exenatida de liberación prolongada también se demostró la seguridad, pero sin beneficios en 14.752 pacientes con DM2 tratados con este fármaco de liberación prolongada en dosis de 2 mg semanalmente o con placebo durante 3,2 años; no se observó ninguna diferencia en comparación con el placebo en el criterio de valoración compuesto principal de primera ocurrencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (HR: 0,91; IC del 95%: 0,83-1; $p < 0,001$ para la no inferioridad; $p = 0,06$ para la superioridad).⁷⁶³

TABLA 37.19 Hallazgos clave de los estudios de resultados cardiovasculares con agonistas del receptor del GLP1

Estudio	GLP1RA	Tamaño de la muestra	Años de seguimiento	Resultado compuesto CV principal ^a	Infarto de miocardio	Ictus no mortal	Mortalidad CV	Mortalidad por cualquier causa	Hospitalización por insuficiencia cardíaca
LEADER	Liraglutida	9.340	3,5	0,87 (0,78-0,97); $p = 0,01$	↓14% $p = 0,046$	↓11% $p = 0,3$ NS	↓22% $p = 0,007$	↓15% $p = 0,02$	↓13% $p = 0,14$ NS
SUSTAIN-6	Semaglutida	3.297	2	0,74 (0,58-0,95); $p = 0,02$	↓15% $p = 0,38$ NS	↓39% $p = 0,04$	→ $p = 0,92$ NS	→ $p = 0,79$ NS	→ $p = 0,57$ NS

Los resultados se muestran como razón de riesgos o razón de posibilidades con (intervalos de confianza del 95%), o como porcentaje del cambio.

Los nombres completos y referencias de los estudios se indican en el texto.

^aMuerte CV, infarto de miocardio o ictus.

CV, cardiovascular; GLP1RA, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1.

La base de los resultados cardiovasculares positivos con liraglutida, semaglutida y albiclutida, pero no con lixisenatida o exenatida de liberación prolongada, sigue siendo oscura. Las diferencias entre los estudios clínicos, como los criterios de inscripción, las diferencias sutiles en las poblaciones de pacientes, los lugares de estudio, la duración de los estudios y el uso concomitante de medicamentos pueden ser factores subyacentes. Sigue siendo posible que algunos miembros de la misma clase de fármacos puedan tener efectos más potentes en parámetros discretos de riesgo cardiovascular, como la presión arterial o la pérdida de peso. Dada la literatura publicada anteriormente, las diferencias en el control de la glucosa por sí solas no parecen explicar los beneficios de los resultados variables dentro de las clases de medicamentos o entre los fármacos más antiguos y los más nuevos. Es difícil excluir las diferencias farmacológicas entre los fármacos (p. ej., la actividad de corta duración frente a la de larga duración, que casi alcanza la significación estadística con la exenatida de larga duración).

Las dudas iniciales sobre el aumento del riesgo de pancreatitis, cáncer de páncreas y cáncer de tiroides con los GLP1RA no se han confirmado en los estudios clínicos, aunque se considera que los antecedentes de estos problemas son una posible contraindicación para su uso. Dado que el GLP1 proporciona una señal de saciedad derivada del intestino al cerebro, los efectos secundarios digestivos que se observan con estos medicamentos, principalmente las náuseas, no son sorprendentes, pueden contribuir a una beneficiosa pérdida de peso y no son una barrera para la mayoría de los pacientes. Los GLP1RA no plantean problemas para los pacientes con enfermedades renales crónicas, dentro de los límites de las poblaciones inscritas. Se ha observado que la progresión de la enfermedad renal crónica disminuye. En algunos pacientes, la naturaleza inyectable de los GLP1RA puede ser un problema. Estos fármacos por sí solos no causan hipoglucemia, aunque es necesario ser cauto cuando se combinan con tratamientos provisionales de diabetes con insulina (p. ej., sulfonilureas o insulina).

Inhibidores del SGLT2 y enfermedad cardiovascular

Al bloquear la absorción de la glucosa en el túbulo proximal, los inhibidores del SGLT2 disminuyen las concentraciones de glucosa al tiempo que desperdician el sustrato de energía y tienen un efecto diurético, con la consiguiente pérdida de peso y la disminución de la presión arterial.⁷⁶⁴

En el estudio EMPA-REG OUTCOME⁷⁶⁵ (tabla 37.20), 7.020 pacientes con DM2 y enfermedades cardiovasculares establecidas recibieron empagliflocina, 10 mg o 25 mg, o un placebo una vez al día además del tratamiento habitual. Después de una mediana de 3,1 años de seguimiento, el resultado compuesto de los principales episodios cardiovasculares mayores disminuyó significativamente en los que recibieron empagliflocina. Especialmente impresionante fue que este resultado positivo fue impulsado principalmente por una importante disminución de las muertes, que se observó tanto en la mortalidad cardiovascular (38%) como en la mortalidad por cualquier causa (32%). La hospitalización por insuficiencia cardíaca se redujo significativamente en los que tomaban empagliflocina (-35%, $p = 0,002$), un resultado evidente tanto en los casos con antecedentes de insuficiencia cardíaca como sin ellos, como posiblemente se esperaba en el caso de un fármaco con efectos diuréticos. El efecto antihipertensivo también fue evidente. Sin embargo, no se ha observado una magnitud similar de reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca en los estudios clínicos de diuréticos u otros fármacos antihipertensivos, lo que hace menos probable esta explicación. Dado que la mayoría de los participantes no tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca, este efecto pone de relieve el grado en que la insuficiencia cardíaca subclínica, así como el riesgo de insuficiencia cardíaca, es un problema importante en la DM2, al tiempo que también propone nuevas direcciones para el uso de los inhibidores del SGLT2 que se están investigando actualmente. También cabe destacar la rápida separación de las curvas en cuanto a la mortalidad y la insuficiencia cardíaca, ambas después de aproximadamente 6 meses.

La canagliflocina, otro inhibidor del SGLT2, se estudió en el programa CANVAS⁴⁷³ (v. tabla 37.20), que implicó dos estudios cardiovasculares, incluido el CANVAS-R, que se centró en pacientes con enfermedad renal. En estos estudios participaron 10.142 sujetos con DM2 y antecedentes de enfermedades cardiovasculares (aproximadamente dos tercios) o solo un factor de riesgo cardiovascular adicional (un tercio). Después de una media de 3,6 años (mediana de 2,4 años), el principal criterio de valoración cardiovascular adverso (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o mortalidad cardiovascular) se redujo significativamente. Aunque cada uno de estos componentes tendió al beneficio, ninguno de ellos fue significativo por sí solo, incluidas la mortalidad cardiovascular o la mortalidad total, al contrario de lo observado en el estudio EMPA-REG OUTCOME. En el estudio CANVAS se observaron signos de aumento del riesgo de amputaciones, sin pruebas claras de cuestiones similares en el estudio EMPA-REG OUTCOME. Otros análisis también han suscitado preocupación por el posible aumento del riesgo de amputaciones con canagliflocina. El grado en que esta conclusión se pudiera aplicar a otros inhibidores del SGLT2 y el posible mecanismo subyacente de esta supuesta cuestión siguen sin resolverse, y estamos a la espera de nuevos datos, aunque es evidente la importante reducción de los episodios cardiovasculares. En Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI 58), se estudiaron los efectos de la dapagliflocina en 17.150 diabéticos mal controlados con enfermedades cardiovasculares conocidas (cohorte de prevención secundaria) o al menos dos factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (cohorte de prevención primaria). En los resultados preliminares anunciados, pero aún no publicados, la dapagliflocina demostró seguridad cardiovascular y la reducción de un compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, pero sin una diferencia significativa en el criterio de valoración principal compuesto de muerte cardiovascular combinada, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular isquémico.

Se están haciendo otros estudios de gran tamaño sobre resultados cardiovasculares con otros inhibidores del SGLT2. La ertugliflocina también se está investigando en un estudio cardiovascular de resultados de gran tamaño. Los estudios futuros en otras poblaciones específicas permitirán comprender mejor los efectos de los inhibidores del SGLT2. Otros análisis de datos, realizados fuera del marco de un estudio clínico aleatorizado, han respaldado los beneficios cardiovasculares de los inhibidores del SGLT2. Por ejemplo, en el CVD-REAL⁷⁶⁶ (v. tabla 37.20), que examinó las reclamaciones médicas, los registros hospitalarios y los historiales de 309.056 pacientes de seis países que tomaban inhibidores del SGLT2, se determinó que el uso de inhibidores del SGLT2 se asociaba a un riesgo un 39% menor de hospitalización por insuficiencia cardíaca ($p < 0,001$) y una reducción del 51% de las muertes totales ($p < 0,001$), con independencia del país.

El mecanismo de los beneficios cardiovasculares con los inhibidores del SGLT2 aún está por definir. La multitud de estudios negativos previos con hipoglucemiantes va en contra de la pequeña mejora de la HbA_{1c} como base del beneficio observado. Se ha formulado la hipótesis de que la reducción de la presión arterial, el peso y el volumen, con el consiguiente aumento del hematocrito, así como los aspectos singulares de los cambios de volumen basados en los tejidos, contribuyen a la disminución del riesgo cardiovascular. Sin embargo, los cambios relativamente pequeños en estos parámetros y la falta de efectos similares en los estudios con diuréticos u otros antihipertensivos sugieren la participación de otros factores. Las concentraciones séricas de ácido úrico, anteriormente vinculadas al riesgo cardiovascular, se reducen con la inhibición del SGLT2, pero la rapidez con la que se separan las curvas en los estudios sobre el SGLT2 hace que esta explicación sea menos probable. Otros mecanismos propuestos incluyen un cambio de combustible más eficiente en pacientes con DM2 e isquemia, mediante el aumento del β -hidroxibutirato en el plasma como mejor sustrato energético, cambios en la señalización neurohormonal desregulada y alteraciones en el intercambio de sodio-hidrógeno, entre otros.

TABLA 37.20 Hallazgos clave de los estudios de observación y resultados cardiovasculares con inhibidores del SGLT2

Estudios	Dosis diaria del inhibidor del SGLT2 frente al producto de comparación	SGLT2i frente a placebo o producto de comparación, N	Pacientes con antecedentes de ECV, %	Mediana de seguimiento en años	Resultado compuesto CV principal ^a	Infarto de miocardio (mortal o no mortal)	Ictus (mortal o no mortal)	Mortalidad CV	Mortalidad por cualquier causa	Hospitalización por insuficiencia cardiaca
Estudios controlados aleatorizados frente a placebo										
RESULTADO DE EMPA-REG ¹	Empagliflocina 10 o 25 mg frente a placebo	4.687 frente a 2.333	99	3,1	0,86 (0,74-0,99); p = 0,04	0,87 (0,7-1,09); p = 0,23	1,18 (0,89-1,56); p = 0,26	0,62 (0,49-0,77); p < 0,001	0,68 (0,57-0,82); p < 0,001	0,65 (0,5-0,85); p = 0,002
CANVAS ²	Canagliflocina 100-300 mg frente a placebo	5.795 frente a 4.347	65	2,4	0,86 (0,75-0,97); p = 0,02	0,85 (0,69-1,05); NS	0,9 (0,71-1,15); NS	0,87 (0,72-1,06); NS	0,87 (0,74-1,01); NS	0,67 (0,52-0,87) ^b
Estudios observacionales frente a producto de comparación activo										
CVD-REAL ³	SGLT2i (dapagliflocina 42%, canagliflocina 53%)	15.4528 frente a 15.4528 (propensión equiparada)	13	0,6-0,7	ND	0,85 (0,72-1); p = 0,05	0,83 (0,71-0,97); p = 0,02	ND	0,49 (0,41-0,57); p < 0,001	0,61 (0,51-0,73); p < 0,001

Los resultados se muestran como razón de riesgos o razón de posibilidades (intervalos de confianza del 95%). Se proporcionan los valores de *p* cuando estén disponibles.

^aMuerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal.

^bLa hospitalización por insuficiencia cardiaca fue un resultado cardiovascular exploratorio preestablecido.

ND, no disponible; NS, no significativo; SGLT2, cotransportador de sodio-glucosa 2.

Datos tomados de ¹Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128; ²Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657; ³Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). *Circulation*. 2017;136:249-259.

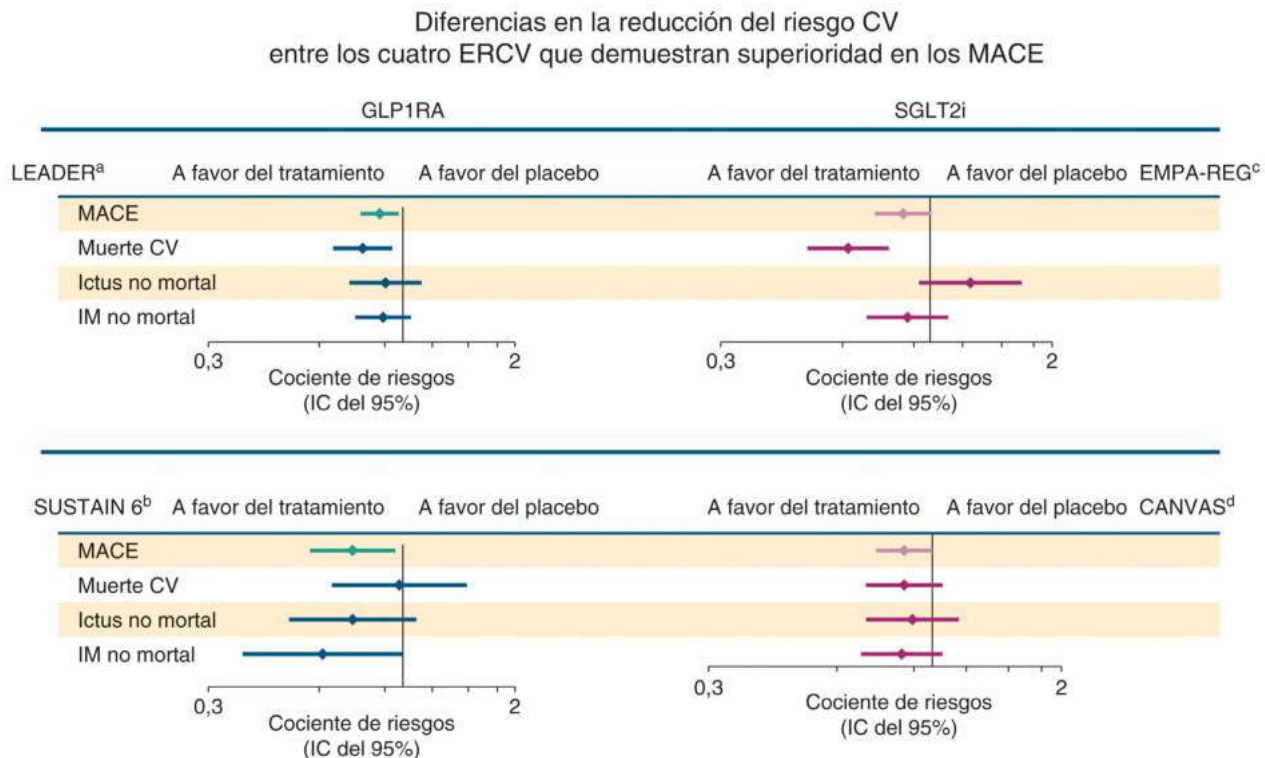
Los efectos adversos de la inhibición del SGLT2 concuerdan, en parte, con su conocido mecanismo de acción. La glucosuria inducida puede favorecer infecciones genitales micóticas, lo cual se puede compensar con buenas prácticas de higiene y valorando la posibilidad de evitar estos fármacos en pacientes con antecedentes de estos problemas. Se ha descrito el aumento de la cetoacidosis diabética y la cetoacidosis euglicémica con inhibidores del SGLT2, aunque no en los metaanálisis o en los estudios aleatorizados antes mencionados. La cuestión del aumento del riesgo de amputación con la canagliflozina se señaló anteriormente. La hipoglucemia no es un problema con esta clase de medicamentos, a menos que se añada a una pauta que incluya tratamientos provisionales de insulina.

Los estudios de resultados cardiovasculares positivos con los inhibidores de GLP1RA y SGLT2 (fig. 37.49) plantean cuestiones fundamentales en relación con el tratamiento óptimo de la DM2: ¿cómo deberían incorporarse estos datos a las directrices, incluida la elección entre los inhibidores del GLP1RA y el SGLT2? En la mayoría de las directrices se ha adoptado el criterio de recomendar estos fármacos de manera que se ajusten a los estudios, para su uso principalmente en pacientes con HbA_{1c} mal controlada y con un riesgo admitido o alto de enfermedades cardiovasculares. Esto deja sin resolver la cuestión del cambio de tratamiento en pacientes que tienen un control glucémico razonable, pero que utilizan medicamentos antidiabéticos sin ningún beneficio cardiovascular comprobado. Por otra parte, ¿deberían los cardiólogos prescribir fármacos hipoglucemiantes, y cómo deberían superarse los obstáculos que se han encontrado anteriormente para que

los cardiólogos se impliquen en el tratamiento de la diabetes? Un mejor conocimiento de los mecanismos que explican los beneficios cardiovasculares de estos fármacos nuevos permitiría un mayor refinamiento en su uso, a la vez que se avanzaría en el desarrollo farmacológico. Por último, los datos positivos de los estudios clínicos realizados en pacientes con DM2 y enfermedades cardiovasculares establecidas o de alto riesgo cardiovascular han llevado a seguir explorando la forma en que los beneficios observados con estos tratamientos podrían extenderse a otras indicaciones y grupos de pacientes, en particular a los pacientes de DM2 sin enfermedad cardiovascular concurrente. Ya se están llevando a cabo estudios clínicos con estos fármacos en personas con DM2 e hipertensión o insuficiencia cardíaca. Estos fármacos, que no causan hipoglucemia, pueden ser especialmente atractivos para reducir el riesgo cardiovascular en prediabéticos.

Características y tratamiento de la dislipidemia en pacientes diabéticos

La dislipidemia es de sobra conocida como un factor de riesgo que aumenta la aterosclerosis en pacientes con DM2. En la diabetes se suelen encontrar diversos patrones de dislipidemia que aumentan el riesgo aterógeno (v. también capítulo 41). Aunque los diabéticos no suelen tener elevaciones importantes de las concentraciones de colesterol LDL en el plasma, estas siguen siendo predictivas del riesgo cardiovascular. Las partículas de LDL en la diabetes son más pequeñas y más densas que las LDL normales. Estas partículas de LDL pequeñas y densas ricas



• **Figura 37.49** Componentes de las respuestas positivas de los criterios de valoración principales en los estudios de agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón 1 (GLP1RA) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2). Datos presentados de los estudios de resultados cardiovasculares (ERCV) de GLP1RA (LEADER/liraglutida, SUSTAIN 6/semaglutida) e inhibidor del SGLT2 (EMPA-REG/empagliflozina, SAVNAC/canagliflozina). IC, intervalo de confianza; IM, infarto de miocardio; MACE, episodios cardiovasculares adversos mayores. Los nombres completos de los estudios se indican en el texto. ^aMarso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–322; ^bMarso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–1844; ^cZinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128; ^dNeal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–657.

en triglicéridos son especialmente patógenas. Las partículas pequeñas y densas de LDL son más susceptibles a la oxidación, especialmente en el marco de un control deficiente de la glucosa. Otras evidencias indican que la glucación de las LDL puede estar aumentada en la diabetes, lo que impide el reconocimiento de la lipoproteína por su receptor hepático y prolonga su vida media. Por el contrario, las concentraciones de colesterol HDL se reducen en los pacientes con DM2.⁷⁶⁷

Una característica fundamental de la dislipidemia diabética es el aumento de la producción de lipoproteínas hepáticas de muy baja densidad (VLDL) en respuesta a las elevaciones del flujo de ácidos grasos libres que se observan a menudo en la diabetes con adipocitos resistentes a la insulina. Aunque la insulina y las lipasas como la lipoproteína lipasa median en la absorción de AGL derivados de triglicéridos por los músculos estriados, lo cual reduce las concentraciones que se presentan en el hígado, la resistencia a la insulina produce el efecto contrario, aumentando las concentraciones de AGL que se presentan en el hígado. El síndrome metabólico, con su característica obesidad abdominal y resistencia a la insulina, también aumenta el aporte de AGL al hígado. Además, la reducción de la actividad de la lipoproteína lipasa en la DM2 conduce a una acumulación de lipoproteínas ricas en triglicéridos en el plasma, y también puede disminuir la entrega fisiológica de las moléculas biológicamente activas derivadas de la lipólisis a las células. Esos modelos encajan con las pruebas genéticas obtenidas en la población general. Las variantes de ganancia de función con una mayor actividad de la lipoproteína lipasa, así como las que presentan una pérdida genética de la función de los inhibidores de la vía de la lipoproteína lipasa, parecen tener un menor riesgo cardiovascular. Las lipoproteínas ricas en triglicéridos también participan en la reducción de las concentraciones de colesterol HDL al aumentar la transferencia de colesterol desde estas partículas.

En varios estudios fundamentales se ha establecido que la reducción de las concentraciones de colesterol LDL produce importantes beneficios clínicos en cuanto a la reducción de los episodios cardiovasculares en pacientes con y sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares en el momento inicial. Estos hallazgos se han extendido ahora a la población de sujetos con DM2 y dislipidemia. Aunque las concentraciones de LDL suelen estar dentro del intervalo medio en los diabéticos, el tratamiento con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) ha obtenido sistemáticamente mejores resultados tanto en diabéticos como en no diabéticos, con o sin antecedentes de enfermedades cardíacas. Las estatinas se incorporan ahora a las directrices actuales de control de la diabetes, que se revisan más adelante en el capítulo.

En el estudio Cholesterol and Recurrent Events (CARE), los pacientes de DM2 con un episodio cardiovascular previo que recibieron pravastatina tuvieron una reducción del 25% de la incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, injerto de derivación arterial coronaria y procedimientos de revascularización en comparación con el placebo.⁷⁶⁸ En el estudio Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID), los diabéticos tuvieron una reducción del 19% de los principales episodios de enfermedades coronarias (enfermedades cardiovasculares mortales e infartos de miocardio no mortales).⁷⁶⁹ En un análisis de subgrupos *post hoc* de prevención secundaria en una gran cohorte de diabéticos, tolerancia a la glucosa disminuida o tolerancia a la glucosa normal, la simvastatina normalizó las elevaciones asociadas del colesterol total y los triglicéridos en todo el intervalo de valores de glucosa.⁷⁷⁰ El tratamiento también redujo significativamente los acontecimientos coronarios mayores y las revascularizaciones en los diabéticos, y redujo los acontecimientos coronarios mayores, las revascularizaciones y la mortalidad total y coronaria en los pacientes con intolerancia a la glucosa.

Varios estudios han validado aún más el uso de estatinas en diabéticos y afecciones conexas.^{567,771-774} En el Heart Protection Study, un estudio de gran tamaño ($N = 20.536$) aleatorizado y controlado con placebo sobre el uso de simvastatina en dosis de 40 mg en pacientes de alto riesgo, el 29% de los participantes tenían DM2.⁷⁷⁵ Durante los 5 años del estudio, el tratamiento con simvastatina redujo significativamente

la ocurrencia de acontecimientos vasculares mayores en pacientes con DM2 que tenían enfermedad coronaria conocida (33,4 frente a 37,8% en pacientes tratados con simvastatina o con placebo, respectivamente), DM2 sin enfermedad coronaria previa (13,8 frente a 18,6%) y en ambas categorías combinadas (20,2 frente a 25,1%). En general, el estudio también demostró una reducción muy significativa del 12% del riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa y una reducción del 18% de la mortalidad coronaria entre todos los sujetos tratados con simvastatina.

El Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) tuvo un impacto fundamental en el control de la diabetes debido a la magnitud de los efectos beneficiosos observados en el grupo tratado con estatinas. El CARDS fue un estudio aleatorizado y controlado con placebo que analizó el efecto de comenzar con una dosis baja de atorvastatina (10 mg/día) en pacientes con DM2 sin antecedentes de enfermedad cardíaca, con concentraciones de LDL en el plasma inferiores a 160 mg/dl ($< 4,1$ mmol/l) ($N = 2.838$), en la prevención de acontecimientos coronarios agudos, revascularización coronaria o accidente cerebrovascular.⁵⁷⁴ El estudio se terminó 2 años antes de lo previsto, porque se cumplieron los criterios de eficacia preestablecidos. Después de una mediana de 3,9 años de seguimiento, los pacientes tratados con atorvastatina tuvieron una reducción del riesgo relativo del primer episodio cardiovascular del 37% (IC del 95%: reducción del 52-17%; $p = 0,001$), comparados con los tratados con placebo. Evaluados por separado, los acontecimientos de enfermedad coronaria aguda, revascularizaciones coronarias y accidentes cerebrovasculares se redujeron significativamente, en un 36, un 31 y un 48%, respectivamente. El estudio CARDS demostró que el umbral de colesterol LDL no debería ser el único determinante para prescribir una estatina en pacientes con DM2. Cabe destacar que los accidentes cerebrovasculares también se redujeron en el CARDS, abordando cuestiones previas sobre si la reducción de las LDL con estatinas podría o no reducir el accidente cerebrovascular en la misma medida que reducen la enfermedad coronaria. Actualmente, se acepta que las estatinas son efectivas en la reducción de las enfermedades cerebrovasculares.⁷⁷⁶ Como resultado del CARDS y de otros estudios comentados, la mayoría, si no todas, las guías han respaldado el uso de estatinas en la mayoría de las personas de edad apropiada con diabetes.

El estudio Treating to New Targets (TNT) comparó los efectos de la atorvastatina 10 u 80 mg diarios durante una mediana de seguimiento de 4,9 años en pacientes con enfermedad coronaria clínicamente evidente que también cumplían los criterios del NCEP para el diagnóstico del síndrome metabólico.⁷⁷² El estudio incluyó a 778 pacientes con DM2, que constituían el 22% de la población del estudio. El tratamiento con atorvastatina 80 mg redujo los episodios cardiovasculares mayores en un 29% más que la atorvastatina 10 mg, presumiblemente debido a la mayor reducción del colesterol LDL observada con la dosis más alta del fármaco.

La combinación de los datos de varios estudios sobre las estatinas apoya aún más los beneficios de este grupo en las personas con diabetes. En el Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration,⁷⁷⁷ el análisis de 18.646 diabéticos en 14 estudios diferentes reveló una reducción proporcional del 9% en la mortalidad por cualquier causa por cada mmol/l de reducción del colesterol LDL (RR: 0,91; IC del 99%: 0,82-1,01; $p = 0,02$) en comparación con una reducción similar del 13% en los que no tienen diabetes (RR: 0,87; IC del 99%: 0,82-0,92; $p < 0,001$).⁷⁷⁸ En los diabéticos se observó una reducción proporcional del 21%, clínica y estadísticamente significativa, de los acontecimientos vasculares mayores por mmol/l de reducción del colesterol LDL (RR: 0,79; IC del 99%: 0,72-0,86; $p = 0,0001$).

En 2013, el American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) revisaron sus directrices para el tratamiento del colesterol.⁷⁷⁹ Estas recomendaciones se apartan de las pautas anteriores al centrar el inicio del tratamiento hipolipidemiante en cuatro grupos de pacientes clínicamente definidos que merecían una intervención de intensidad alta, moderada o baja con estatinas, al tiempo que abandonaron el uso de objetivos de LDL como medio para guiar el tratamiento. Los diabéticos eran uno de esos cuatro grupos de

tratamiento, como lo demuestran los datos de los estudios de prevención primaria y secundaria señalados anteriormente. Un aspecto controvertido de estas directrices fue su abandono de objetivos específicos de LDL. Tanto el TNT como el subsiguiente Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), que demostró que la adición de un fármaco reductor de las LDL no estatina, la ezetimiba, al tratamiento estable con estatinas disminuía aún más los episodios cardiovasculares en los pacientes con enfermedad coronaria,^{780,781} respaldan la utilidad clínica del uso de objetivos específicos de LDL. Las directrices de 2013 podrían considerarse mejor como una declaración científica, dado que se centran precisamente en lo que se ha demostrado en los estudios clínicos, lo que explica los límites de edad específicos para el tratamiento con estatinas de los diabéticos.

Los estudios clínicos también han revelado que las estatinas se asocian al aumento de diabetes de reciente aparición en un pequeño subconjunto de pacientes con alto riesgo de desarrollar DM2. En el estudio Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), en el que se investigó la rosuvastatina 20 mg frente a placebo en 17.603 pacientes sin antecedentes de episodios ateroscleróticos, con concentraciones medias de LDL iniciales de 108 mg/dl y proteína C reactiva elevada de 4,2 mg/l, el médico informó de diabetes de nueva aparición en 270 pacientes que tomaban rosuvastatina frente a 216 que tomaban placebo.⁷⁸² En la población del estudio JUPITER, el 41% de los participantes tenían síndrome metabólico al entrar en el estudio. La diabetes de reciente aparición se diagnosticó en el 28% de los pacientes con uno o más factores de riesgo de desarrollar diabetes, que al mismo tiempo se beneficiaron de una reducción del 39% de los episodios cardiovasculares y una reducción del 17% de la mortalidad total. Los nuevos diagnósticos de diabetes no aumentaron entre los que no tenían factores de riesgo de diabetes.⁷⁸³ Así pues, el pequeño aumento de diabetes en respuesta al tratamiento con estatinas se compensa notablemente con importantes disminuciones de los episodios cardiovasculares. En el caso de los pacientes en los que el tratamiento con estatinas es apropiado, la preocupación por el aumento de la conversión a diabetes no debe ser un factor en la decisión de utilizar estos fármacos. Si bien se ha observado un aumento de diabetes de nueva aparición con varias estatinas, sigue sin conocerse el mecanismo subyacente.

Actualmente se dispone de datos adicionales sobre las concentraciones de colesterol LDL y riesgo cardiovascular asociado al uso de nuevos tratamientos adicionales para reducir las LDL. En estudios poblacionales se determinó que las personas con concentraciones bajas de colesterol LDL de larga duración tenían una pérdida genética de la función del gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (*PCSK9*), que se asociaba a la disminución de aterosclerosis y episodios cardiovasculares, pero no con otros efectos adversos. Apoyando aún más a la *PCSK9* como objetivo farmacológico, las variantes genéticas con una mayor función de la *PCSK9* dieron como resultado un cuadro lipídico y clínico que replicó la hipercolesterolemia familiar (HF). La acción de la *PCSK9* se dirige al receptor de LDL para la degradación proteosómica en lugar de permitirle su regreso a la superficie de la célula para otro ciclo de eliminación de las LDL. En una impresionante anticipación de las perspectivas de desarrollo futuro de fármacos, en menos de 10 años, se analizaron los inhibidores de la *PCSK9* en forma de anticuerpos monoclonales por su eficacia clínica en la reducción de los episodios cardiovasculares. En estudio FOURIER, la adición del inhibidor de la *PCSK9* evolocumab al tratamiento con estatinas frente a estatinas solas en 27.546 pacientes con enfermedad coronaria establecida redujo las concentraciones de LDL en un 59% (92 a 30 mg/dl [2,4 a 0,78 mmol/l]) y se asoció a una reducción estadísticamente significativa de los episodios cardiovasculares de un 15%.⁷⁸⁴ El estudio ODYSSEY con alirocumab en pacientes con síndrome coronario agudo reciente también demostró la reducción estadísticamente significativa de los episodios cardiovasculares, con datos presentados, pero aún no publicados.⁷⁸⁵ Los diabéticos están recibiendo atención en cuanto al uso de los inhibidores de la *PCSK9* en función de su mayor riesgo de

episodios cardiovasculares. Los estudios *post hoc* sobre los resultados en diabéticos fue un análisis preespecificado del FOURIER que demostró un beneficio similar y ningún problema adverso en estos pacientes (40%) en comparación con los que no tenían diabetes en el momento inicial (60%). En el ODYSSEY, el 29% de los sujetos tenían diabetes, lo que sugiere que deberíamos tener datos de este grupo próximamente. En otros estudios no hay problemas con el uso de alirocumab en personas con diabetes, y las presentaciones indican un mayor impacto en la reducción de acontecimientos en pacientes con síndrome coronario agudo. Las pruebas que sugieren que la pérdida de la función de la *PCSK9* puede estar asociada a un mayor riesgo de hiperglucemia y tal vez de diabetes suscita una cuestión científica permanente,⁷⁸⁶ aunque en los estudios clínicos publicados hasta la fecha no se ha observado aumento alguno de indicios de nuevas diabetes.

Los resultados del tratamiento con otros fármacos no estatinas han sido variables. En el caso de la niacina, los datos han sido decepcionantes, sin que se haya observado ningún beneficio adicional cuando se añadió a las estatinas en varios estudios.^{773,787,788} Aunque los niveles más bajos de HDL encontrados en diabéticos podrían convertir a este fármaco en una opción de tratamiento atractiva, su falta de eficacia probada combinada con sus efectos secundarios de aumento de la resistencia a la insulina y su tolerancia relativamente mala han limitado su uso. En estudios genéticos recientes que utilizan la aleatorización mendeliana, se ha demostrado que las variantes asociadas a niveles más altos de HDL no protegen siempre contra los acontecimientos CV.⁷⁸⁹ La atención actual se centra en el concepto de que el elemento clave en la relación inversa entre las HDL y enfermedades cardiovasculares es la funcionalidad de las HDL, que puede no reflejarse en los niveles totales de estas partículas.⁷⁹⁰

Los derivados del ácido fibríco, que reducen los triglicéridos elevados y aumentan las HDL, también se han propuesto como tratamiento en las personas con diabetes, dada la naturaleza habitual de la dislipidemia diabética. En el VA High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT), los varones que recibieron gemfibrocilo tuvieron una disminución significativa de acontecimientos coronarios y apoplejías sin usar estatinas.⁷⁷⁴ Los análisis *post hoc* que sugieren estos beneficios fueron impulsados por el subgrupo de diabetes, centrando la atención en los fibratos. El estudio FIELD evaluó el efecto de fenofibrato a largo plazo en los episodios cardiovasculares de pacientes con DM2.⁵⁶⁷ Los pacientes se asignaron aleatorizadamente para recibir 200 mg de fenofibrato micronizado por día ($n = 4.895$) o placebo ($n = 4.900$). Durante el seguimiento de 5 años, el 5,9% de los pacientes tratados con placebo frente al 5,2% de los tratados con fenofibrato tuvieron un acontecimiento coronario mayor (muerte por enfermedad coronaria o infarto de miocardio no mortal), el criterio de valoración principal del estudio, una diferencia que no fue estadísticamente significativa. El tratamiento con fenofibrato redujo significativamente algunos criterios de valoración secundarios, incluidos los episodios cardiovasculares totales (HR: 0,89; IC del 95%: 0,75-1,05, $p = 0,035$), revascularización coronaria, progresión de la albuminuria y necesidad de tratamiento con láser de la retinopatía. Otros criterios de valoración secundarios, como la mortalidad cardiovascular, fueron más altos, aunque no estadísticamente significativos, con fenofibrato. La importancia estadística del criterio de valoración principal del estudio podría haberse pasado por alto, debido a que un mayor porcentaje de pacientes del grupo placebo comenzó el tratamiento con estatinas durante el período de estudio en comparación con el grupo de fenofibrato, modulando así su riesgo y enmascarando potencialmente el efecto del tratamiento.

El estudio ACCORD abordó el uso de fibratos en combinación con estatinas en pacientes con DM2. En este estudio se investigó si el tratamiento combinado con simvastatina más fenofibrato, en comparación con la simvastatina sola, reduciría los episodios cardiovasculares en los pacientes diabéticos con alto riesgo de enfermedades cardiovasculares. Se trataba de un estudio clínico aleatorizado en el que se comparó el fenofibrato con placebo en pacientes tratados con estatinas y el tratamiento combinado no redujo la tasa de mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio no mortal ni el accidente cerebrovascular no

mortal, aunque mejoraron otros parámetros secundarios, como el primer infarto de miocardio. En un subgrupo preespecificado con concentraciones altas de triglicéridos (≥ 204 mg/dl [$\geq 5,3$ mmol/l]) y HDL [≤ 34 mg/dl [$\leq 0,88$ mmol/l)], el fenofibrato redujo el resultado principal en comparación con el grupo placebo. En los estudios con fibratos ha surgido una pauta de mayor beneficio en los casos con triglicéridos significativamente elevados y menores HDL, la población en la que los fibratos se utilizarían habitualmente. Por el momento, no existe ninguna recomendación formal para que los pacientes con dislipidemia importante reciban tratamiento combinado con estatinas y fibratos para reducir aún más el riesgo basado solo en la DM2.⁷⁹¹ En los que tienen un historial significativo de enfermedades cardiovasculares, triglicéridos elevados y HDL bajas, la opinión de los expertos podría respaldar los fibratos como complemento del tratamiento con estatinas una vez que las LDL se controlen adecuadamente, como una opción razonable si no se establece de forma definitiva. Es importante señalar que un mejor control glucémico y una menor resistencia a la insulina, ya sea mediante tratamiento médico o con intervenciones para mejorar el estilo de vida y una pequeña pérdida de peso, mejoran la dislipidemia diabética. Los resultados más importantes del Reduction of Cardiovascular Events With EPA—Intervention Trial (REDUCE-IT),⁷⁹² en el que se utilizó ácido eicosapentaenoico específico procedente únicamente del aceite de pescado en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o diabetes mellitus y al menos otro factor de riesgo cardiovascular, indican una reducción del 25% en el compuesto del criterio de valoración principal de primera aparición de episodios cardiovasculares adversos importantes, incluidos muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, revascularización coronaria o angina inestable que requiera hospitalización.

Se han descrito variantes genéticas vinculadas a concentraciones bajas de triglicéridos, como la pérdida de función de la apolipoproteína CIII (ApoCIII), que predice futuros episodios cardiovasculares.⁷⁹³ La pérdida de función de la ApoCIII reduce los triglicéridos plasmáticos y la aterogenia de quilomicrones, VLDL, LDL y HDL. Estos resultados sientan la base para buscar la inhibición de la ApoCIII y su genosupresión como estrategia terapéutica. Este objetivo sigue investigándose a pesar del rechazo inicial de la FDA al volanesorsén, un tratamiento antisentido de la ApoCIII, por la preocupación que suscita la trombocitopenia.⁷⁹⁴

Las fuentes para las directrices sobre colesterol han pasado de las anteriores recomendaciones del Adult Treatment Panel del NCEP, la última de las cuales fue el ATP III del NCEP, a la orientación conjunta del American College of Cardiology y la American Heart Association. Es importante tomar en consideración las recomendaciones del ATP III y de los enfoques más recientes del ACC/AHA, ya que proporcionan una perspectiva adicional. La importancia de la dislipidemia como factor contribuyente al riesgo cardiovascular en los diabéticos se incorporó en las directrices de la ATP III del NCEP, en las que se identificaba la diabetes como un factor de riesgo cardiovascular igual que el de haber tenido anteriormente episodios coronarios.⁷²⁶ Según las directrices de la ATP III del NCEP, los pacientes con DM2 recibirían tratamiento hipocolesterolemiantes si el colesterol LDL fuera mayor de 130 mg/dl ($> 3,36$ mmol/l), con el objetivo de reducirlo a menos de 100 mg/dl ($< 2,57$ mmol/l).⁷²⁶ En la práctica, se utilizaban a menudo enfoques más intensivos, instituyendo un tratamiento farmacológico si el colesterol LDL era mayor de 100 mg/dl ($> 2,57$ mmol/l). Las directrices posteriores apoyaron un objetivo de colesterol LDL menor de 70 mg/dl ($< 1,81$ mg/dl) en los pacientes de riesgo más alto, incluso cuando los casos de alto riesgo tenían colesterol LDL inicial menor de 100 mg/dl ($< 2,57$ mmol/l).⁷⁹⁵ Las directrices más recientes sobre el colesterol de la AHA/ACC siguieron un enfoque completamente diferente. Se abandonan los objetivos específicos de LDL, identificando en cambio cuatro grupos de pacientes concretos en los que los datos de los estudios clínicos apoyaban el uso de estatinas. Dado que los estudios clínicos no se habían dirigido específicamente a objetivos de LDL más intensivos frente a otros menos intensivos con una sola estatina, las recomendaciones también se centraron en la intensidad de la dosis de estatina apro-

piada para determinados grupos de pacientes. La presencia de diabetes compone uno de esos cuatro grupos de pacientes, con la recomendación de que los pacientes diabéticos designados (de 40 a 75 años), según la definición de los sujetos inscritos en los estudios, recibieran estatinas con intensidad alta (atorvastatina 40 u 80 mg, rosuvastatina 20 o 40 mg) si el riesgo calculado a 10 años era mayor o igual al 7,5%, y una estatina de intensidad moderada (esas mismas estatinas en dosis más bajas y otras estatinas en dosis medias o más altas) si el riesgo calculado a 10 años era inferior al 7,5%. Este enfoque ha sido controvertido, especialmente el abandono de los niveles objetivo de LDL. Sin embargo, los datos de múltiples estudios clínicos, incluidos los realizados con ezetimiba, respaldaban los beneficios de concentraciones de LDL más bajas. Los datos posteriores sobre los inhibidores de la PCSK9 han fortalecido aún más las evidencias del beneficio cardiovascular adicional al lograr concentraciones más bajas de LDL, como se menciona en las actualizaciones de las directrices, y probablemente se incorporarán en una próxima publicación de directrices de la AHA/ACC.

Características y tratamiento de la hipertensión en pacientes diabéticos

Aproximadamente el 50% de los diabéticos recién diagnosticados también tienen hipertensión. Al igual que la dislipidemia, la hipertensión interactúa con la diabetes para amplificar el riesgo de mortalidad cardíaca (v. fig. 37.47). Aunque la causa de la hipertensión es multifactorial, el estado de resistencia a la insulina es uno de los factores que se postulan como predisponentes para el desarrollo de la hipertensión. Además de sus efectos negativos en el sistema cardiovascular, la hipertensión arterial es un factor clave que contribuye al desarrollo de enfermedades microvasculares en la diabetes. Según las directrices del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), la presión arterial debe reducirse a menos de 130/85 mmHg en los diabéticos.⁵⁴⁷ La duración más prolongada de la diabetes se ha vinculado al aumento de la rigidez arterial, la disminución de la función vasomotora y los cambios en la presión del pulso, que contribuyen a los síntomas del paciente en respuesta al tratamiento de la presión arterial. Los diabéticos también pueden perder el descenso nocturno habitual de la presión arterial.

Los resultados de los estudios clínicos más recientes subrayan los beneficios del tratamiento intensivo de la hipertensión en diabéticos, aunque lograr reducciones medias de la presión arterial hasta los objetivos recomendados actualmente es un reto tanto en los estudios clínicos como en el mundo real. Esto también ayudaría a explicar los resultados discordantes de los estudios. Los datos siguen apoyando el logro de una presión sistólica de entre 120 y 140 mmHg en diabéticos, mientras que el beneficio adicional es menos claro con una presión sistólica de menos de 120 mmHg.⁷⁹⁶

El uso de un antagonista de los canales de calcio dihidropiridina de acción prolongada en el estudio Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) logró reducciones sustanciales de las tasas de mortalidad total (55%), mortalidad cardiovascular (76%) y episodios cardiovasculares (69%) en el subgrupo de diabéticos, beneficios mayores que los observados en los no diabéticos. En el estudio Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), en el que casi el 40% de los pacientes tenían diabetes y otro factor de riesgo cardiovascular, el ramipril redujo el resultado principal en un 24% y el riesgo total de mortalidad en un 25%.⁷⁹⁷ Incluso en pacientes normotensos con diabetes se observó algún beneficio con una caída de la presión arterial (2-4 mmHg) con inhibidores de la ECA, lo que plantea interrogantes sobre los mecanismos responsables del beneficio observado con cambios incluso pequeños de la presión arterial. En otros estudios rigurosamente diseñados, como el UKPDS⁷⁹⁸ y el Hypertension Optimal Treatment (HOT),⁷⁹⁹ se sugirió que el control estricto de la presión arterial en diabéticos causaba beneficios cardiovasculares de una magnitud aún mayor. En el estudio ADVANCE, más de 11.000 pacientes con diabetes de tipo 2 recibieron una combinación de dosis fijas de perindopril e indapamida

o un placebo junto con el tratamiento habitual.⁸⁰⁰ Los que tomaban perindopril/indapamida tenían como media 5,6 mmHg de presión sistólica más baja y 2,2 mmHg de presión diastólica, con una disminución del 9% en el riesgo relativo de un acontecimiento macro- o microvascular importante en comparación con el 16,8% de los que tomaban placebo, con un coeficiente de riesgo de 0,91. Los acontecimientos macro- y microvasculares respondieron de manera similar, pero no independiente, destacando el papel patógeno de la hipertensión en la enfermedad de vasos grandes y pequeños.

En el estudio Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE), se asignó al azar a diabéticos con hipertensión y signos de hipertrofia ventricular izquierda para recibir un tratamiento para la hipertensión basado en losartán ($n = 586$) o en atenolol ($n = 609$).^{800a} A pesar de las reducciones similares de la presión arterial, el losartán fue más eficaz que el atenolol para reducir las tasas de morbilidad y mortalidad cardiovasculares, y también demostró menos conversiones a nueva diabetes. La capacidad del losartán para reducir los acontecimientos con mayor eficacia que el atenolol puede estar relacionada con la capacidad de los antagonistas de los receptores de la angiotensina para revertir la hipertrofia del ventrículo izquierdo con mayor eficacia que los β -bloqueantes.

Aunque se cree que los β -bloqueantes empeoran el control glucémico en los diabéticos, no está claro si se trata de una propiedad de todos los miembros de esta clase de medicamentos o si esta propiedad persiste si los β -bloqueantes se administran en combinación con los inhibidores del sistema renina-angiotensina, que aumentan la sensibilidad a la insulina. En el Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GENINI), se asignó al azar a los pacientes con DM2 e hipertensión confirmadas que estaban tomando una dosis estable de un ARA o un inhibidor de la ECA para que recibieran carvedilol, un β -bloqueante no selectivo que también bloquea los receptores α_1 -adrenérgicos, o metoprolol, un bloqueante β_1 -adrenérgico selectivo. Aunque el grado de control de la presión arterial fue similar con ambos β -bloqueantes, la HbA_{1c} y la resistencia a la insulina aumentaron significativamente con el metoprolol, pero no con el carvedilol. Por lo tanto, el carvedilol no parece causar los efectos adversos que produce metoprolol sobre la glucosa cuando se utiliza en combinación con los inhibidores del SRA, aunque esta conclusión debe confirmarse en un estudio de resultados a más largo plazo.

Los investigadores del Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) compararon los resultados durante el primer paso del tratamiento de la hipertensión en 31.512 pacientes con DM2, alteraciones de la glucemia en ayunas (AGA) o normogluceia con un antagonista de los canales de calcio (amlodipino, 2,5-10 mg/día) o un inhibidor de la ECA (lisinopril, 10-40 mg/día) en comparación con un diurético de tipo tiazídico (clortalidona, 12,5-25 mg/día).⁸⁰¹ No hubo diferencias significativas en la aparición del resultado principal (enfermedad cardiovascular mortal o infarto de miocardio no mortal) en los pacientes con DM2 tratados con un antagonista de los canales de calcio o un inhibidor de la ECA en comparación con la clortalidona. Los pacientes con alteraciones de la glucosa en ayunas tratados con un antagonista de los canales de calcio tenían un riesgo relativo significativamente mayor del resultado principal que los que recibieron clortalidona.

Una importante cuestión no resuelta ha sido si el tratamiento de la hipertensión hasta objetivos más bajos que los recomendados actualmente reduciría aún más el riesgo cardiovascular en los diabéticos de tipo 2. La mayoría de los estudios que establecen el notable beneficio de la disminución de la presión arterial, independientemente de los medicamentos utilizados, han estudiado a personas cuya presión sistólica era mayor de 140 mmHg. En el estudio ACCORD se evaluó el efecto de la reducción de la presión sistólica a dos niveles diferentes en el riesgo cardiovascular.⁸⁰² Un grupo fue asignado al azar a una presión sistólica inferior a 120 mmHg (tratamiento intensivo); el otro grupo fue tratado hasta una presión sistólica inferior a 140 mmHg (tratamiento estándar). Alcanzar el objetivo de presión arterial más bajo

no redujo la tasa de episodios cardiovasculares mortales y no mortales. Según este resultado, no se recomienda tratar a los pacientes con DM2 e hipertensión hasta una presión sistólica inferior al objetivo actualmente recomendado de 130 mmHg para disminuir los episodios cardiovasculares. Sin embargo, una mayor reducción de la presión arterial puede reducir la incidencia de la nefropatía diabética.^{548,802} Por el contrario, en el estudio Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), en que no se incluían diabéticos, la reducción más intensiva de la presión arterial fue beneficiosa,⁸⁰³ dando lugar a controversias posteriores sobre las posibles discrepancias entre el estudio SPRINT y estos otros estudios, incluidas las diferencias en el control de la hipertensión en presencia o ausencia de diabetes.⁸⁰⁴

En el estudio HOT también se estudió el control intensivo frente al tratamiento habitual en 18.790 participantes, incluidos 1.501 sujetos que tenían diabetes, con un enfoque en la inclusión y el objetivo de presión arterial basado en las mediciones diastólicas. Si bien un control más intensivo de la presión arterial no marcó diferencias en el resultado cardiovascular principal en el estudio en su conjunto, el subgrupo de diabéticos experimentó una disminución del 51% de los acontecimientos, y se encontró una reducción óptima del riesgo cardiovascular en los que alcanzaron una presión diastólica de 82,6 mmHg y una presión sistólica de 138,5 mmHg.⁷⁹⁹

Síndromes coronarios agudos en la diabetes mellitus

La tasa de mortalidad por infarto de miocardio es casi el doble en los diabéticos que en los no diabéticos. Este exceso de riesgo se observa tanto en la fase aguda como en los períodos iniciales y finales post-infarto. Se ha formulado la hipótesis de que hay varios mecanismos responsables de los peores resultados en los diabéticos, entre ellos los siguientes:

- Mayor riesgo de insuficiencia cardíaca debido a la remodelación inadaptada del ventrículo izquierdo.⁸⁰⁵⁻⁸⁰⁷
- Mayor riesgo de muerte súbita debido al desequilibrio simpático-vagal como consecuencia de la neuropatía autónoma.⁸⁰⁸⁻⁸¹⁰
- Aumento de la probabilidad de un reinfarcto temprano debido al deterioro de la fibrinólisis.⁸¹¹⁻⁸¹³
- Aterosclerosis extensa subyacente.^{814,815}
- Cambios en el metabolismo celular miocárdico, incluido el paso de la oxidación de la glucosa a la oxidación de los AGL, con una menor generación de ATP en cualquier nivel de consumo de oxígeno.^{816,817}
- Miocardiopatía asociada.⁸¹⁸

En su conjunto, los datos proporcionan pruebas sólidas de que diversas modalidades de tratamiento pueden mejorar los resultados del infarto de miocardio en los diabéticos. En cuanto a las intervenciones, los diabéticos que sufren un infarto agudo responden tan favorablemente al tratamiento fibrinolítico como los no diabéticos.^{814,815} El control glucémico es un componente esencial del tratamiento general. Los niveles de glucosa en el momento del ingreso en el hospital se han correlacionado independientemente con la mortalidad temprana y tardía después del infarto de miocardio en pacientes con y sin diabetes mellitus.⁸²⁰⁻⁸²³

En estudios como Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI), se han evaluado las repercusiones del control glucémico intensivo en los diabéticos durante la fase aguda del infarto de miocardio. Los pacientes de este estudio fueron asignados al azar para recibir un tratamiento intensivo de insulina (infusión de insulina y glucosa durante 24 h, seguida de una inyección de insulina subcutánea, durante 3 meses) o a un control glucémico estándar.⁸²⁴ El régimen intensivo de insulina redujo el nivel de glucemia durante la primera hora después del ingreso y en el momento del alta, en comparación con el tratamiento convencional. La tasa de mortalidad al año se redujo con el grupo de infusión de insulina en comparación con el grupo de control, diferencia que se mantuvo después de 3,4 años de seguimiento.

Aunque los mecanismos responsables del posible beneficio mostrado en el estudio DIGAMI original no están del todo claros, los datos experimentales indican que el control glucémico estricto puede mejorar el metabolismo de las células miocárdicas al aumentar la disponibilidad de glucosa como sustrato para la generación de ATP y reducir la formación de AGL, con lo que el metabolismo cardíaco pasa de la oxidación de AGL a la glucólisis y la oxidación de glucosa. El control intensivo de la glucemia también puede revertir el deterioro de la fibrinólisis que se observa en los diabéticos.

Sin embargo, en el DIGAMI 2, un estudio prospectivo, aleatorizado y abierto en el que se hizo un seguimiento del estudio DIGAMI comparando los resultados en pacientes con DM1 o DM2, no se pudo corroborar la mejora descrita anteriormente de los resultados del tratamiento intensivo con insulina.⁸²⁵ La falta de efecto del tratamiento con insulina a largo plazo en los resultados puede haberse visto influida, quizás parcialmente, por las transgresiones del protocolo, incluido el grupo de pacientes asignados al tratamiento metabólico estándar, sin infusiones de insulina o de glucosa, que se sometieron a esas intervenciones, de manera que el 14% recibió infusiones de insulina y glucosa y hasta un 41% recibió inyecciones de insulina adicionales. Como resultado, los niveles de glucemia en los tres grupos no fueron significativamente diferentes después del tratamiento.

Los resultados del Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment Evaluation—Estudios Cardiológicos Latinoamérica (CREATE-ECLA), un estudio aleatorizado y controlado de 20.201 pacientes que presentaron un infarto de miocardio con elevación del segmento ST dentro de las 12 h siguientes al inicio de los síntomas, son compatibles con los hallazgos del DIGAMI 2. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir una infusión de dosis altas de glucosa, insulina y potasio (GIK) (es decir, el 25% de glucosa, 50 U/l de insulina regular y 80 mEq de KCl) administrada durante 24 h o el tratamiento habitual.⁸²⁶ Aproximadamente el 18% de los pacientes de ambos grupos de tratamiento tenían DM2. Después de 30 días, no hubo diferencias en la tasa de mortalidad, paro cardíaco, shock cardiogénico o reinfarcto en los dos grupos de tratamiento.

Se ha descrito que las sulfonilureas están implicadas en el aumento de la tasa de mortalidad cardiovascular, en particular en pacientes sometidos a revascularización por infarto agudo de miocardio.⁸²⁷ En el UKPDS no se demostró un efecto deletéreo de estos fármacos en la incidencia de muerte súbita o infarto de miocardio³⁷⁹ ni en los 10 años de seguimiento.²⁴ Las sulfonilureas actúan a través del componente receptor de la sulfonilurea de los canales de potasio sensibles al ATP en la célula β pancreática. En el corazón, los canales de potasio sensibles al ATP participan en el precondicionamiento isquémico y la vasodilatación coronaria.⁸²⁸⁻⁸³⁰ No está claro si las sulfonilureas modulan estos canales en el corazón o el sistema vascular, ni si aumentan significativamente el riesgo de los diabéticos que sufren un infarto agudo de miocardio.

Los inhibidores de la ECA reducen drásticamente la tasa de mortalidad después de un infarto de miocardio en diabéticos, aparentemente a través de sus efectos para reducir el tamaño del infarto y limitar la remodelación ventricular. Además de estos beneficios hemodinámicos, los inhibidores de la ECA también mejoran los resultados en la diabetes, al mejorar la función endotelial,⁸³¹ mejorar la fibrinólisis⁸³² y disminuir la resistencia a la insulina.⁸³³

En un análisis retrospectivo del estudio Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-3),⁸³⁴ la administración de lisinopril en las 24 h posteriores al ingreso hospitalario por infarto agudo de miocardio redujo las tasas de mortalidad tanto a las 6 semanas como a los 6 meses, más en los diabéticos que en los pacientes sin diabetes.

De manera similar, en el Trandolapril Cardiac Evaluation Study (TRACE), en el que se investigó el uso de trandolapril en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio previo, el análisis de subgrupos de los pacientes diabéticos reveló que el tratamiento con trandolapril mejoró enormemente los resultados, con una disminución del 36% de la mortalidad por cualquier causa

y una reducción del 62% en la progresión a la insuficiencia cardíaca grave en comparación con el placebo en los diabéticos, beneficios que fueron más pronunciados que los efectos observados en los sujetos del TRACE sin diabetes (reducción del 18% de la mortalidad, sin efecto en la progresión a la insuficiencia cardíaca grave).^{834a}

El uso de β -bloqueantes se ha generalizado en el tratamiento del síndrome coronario agudo en diabéticos. Es posible que los β -bloqueantes no cardioselectivos más antiguos hayan afectado negativamente al perfil de lípidos e inhibido la respuesta metabólica a la hipoglucemia, pero los datos más recientes sobre los β -bloqueantes cardioselectivos indican que estos fármacos tienen un efecto menos negativo en los índices metabólicos, tal vez porque aumentan el flujo sanguíneo periférico y mejoran la liberación de glucosa.^{835,836} Los datos de los estudios clínicos confirman que los β -bloqueantes reducen los índices de mortalidad y reinfarcto en pacientes con infarto de miocardio en presencia de diabetes. De hecho, la magnitud de sus efectos en los diabéticos parece superar la observada en no diabéticos. En una extensa revisión de los datos de más de 45.000 pacientes, el 26% de los cuales tenían diabetes, se demostró que el tratamiento con β -bloqueantes se asociaba a una tasa de mortalidad al año más baja en los diabéticos que en los no diabéticos, sin que hubiera pruebas de un aumento de las complicaciones relacionadas con la diabetes.⁸³⁷

Entre los mecanismos que se postulan para el beneficio de los β -bloqueantes en los diabéticos se incluye la amortiguación de la sobreactividad del sistema nervioso simpático que surge como consecuencia de la neuropatía autónoma. Los β -bloqueantes también reducen los niveles de AGL y, por lo tanto, las necesidades de oxígeno del miocardio. El carvedilol, aunque no es un β -bloqueante cardioselectivo, tiene propiedades únicas de bloqueo de los receptores α_1 -adrenérgicos, además de supuestos efectos antioxidantes. Estas acciones pueden explicar la disminución de la resistencia a la insulina y a los mayores efectos de este fármaco en la presión arterial, lo que puede resultar especialmente beneficioso para los diabéticos de tipo 2.⁸³⁸

El ácido acetilsalicílico ha sido el pilar del tratamiento para la prevención primaria o secundaria del síndrome coronario agudo en pacientes con DM1 y DM2 que no tienen contraindicaciones para su uso. El ácido acetilsalicílico reduce significativamente el riesgo de infarto de miocardio sin aumentar el riesgo de hemorragia vítrea o retiniana, incluso en pacientes con retinopatía.⁸³⁹ La ADA recomienda usar el ácido acetilsalicílico (75-162 mg/día) como estrategia de prevención secundaria en las personas con diabetes y antecedentes de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas,⁸⁴⁰ con supuestos beneficios mediante la modulación de la mayor agregación plaquetaria observada tanto en la DM1 como en la DM2.⁸⁴¹ A pesar de ello, ha surgido una controversia acerca de la dosis ideal de ácido acetilsalicílico, si la cubierta entérica podría interferir en los efectos del fármaco⁸⁴² y, más recientemente, si los beneficios del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria se ven contrarrestados por el riesgo de hemorragias. En el estudio Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE), se analizaron los efectos del ácido acetilsalicílico en dosis de 100 mg frente a placebo en 19.114 sujetos de 70 años o más sin enfermedad cardiovascular conocida, siendo diabéticos el 10% de los participantes, y no encontró ningún beneficio en los resultados cardiovasculares, incluido el subgrupo de la diabetes, pero sí un aumento significativo de las hemorragias.⁸⁴³ Por el contrario, en el ASCEND, en el que 15.480 participantes con diabetes recibieron o bien 100 mg de ácido acetilsalicílico o bien placebo durante una media de 7,4 años, el grupo de ácido acetilsalicílico tuvo menos acontecimientos vasculares graves (658 participantes [8,5%] frente a 743 [9,6%]; RR: 0,88; IC del 95%: 0,79-0,97, $p = 0,01$) que el placebo, pero a expensas de una mayor hemorragia digestiva o extracraneal (el 4,1% en el grupo del ácido acetilsalicílico frente al 3,2% en el grupo placebo, RR: 1,29, $p = 0,003$).⁸⁴⁴ El uso del ácido acetilsalicílico en diabéticos debe adaptarse a su riesgo general cardiovascular y de hemorragias.

El tratamiento antiagregante con el antagonista de la subclase P2Y₁₂ del receptor de ADP clopidogrel también beneficia a los diabéticos. En

el estudio Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE) se compararon los resultados de pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST tratados con ácido acetilsalicílico o con clopidogrel, y el grupo incluía a 3.866 diabéticos.⁸⁴⁵ Aunque la tasa de acontecimientos fue mayor entre los pacientes diabéticos que en la población general del estudio, la respuesta al tratamiento también fue mejor. La tasa de acontecimientos del criterio de valoración principal (muerte vascular, accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio o rehospitalización por isquemia o hemorragia) fue del 17,7% para los pacientes diabéticos tratados con ácido acetilsalicílico y del 15,6% para los asignados al azar a clopidogrel, un RR significativo del 12,5%. Ahora se dispone de nuevos tratamientos antiagregantes, incluidos algunos antagonistas del receptor P2Y₁₂ más potentes. En el Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38), los participantes con diabetes tuvieron una reducción del riesgo relativo del 30% del criterio de valoración principal (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal), sin que hubiera pruebas de un aumento de hemorragias mayores.⁸⁴⁶ En el estudio Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO), el ticagrelor redujo por igual la tasa de acontecimientos isquémicos en pacientes con síndrome coronario agudo, tanto con diabetes como sin ella; en el subgrupo de diabetes se observaron reducciones del criterio de valoración compuesto principal (18%), mortalidad por cualquier causa (18%) y trombosis de la endoprótesis (35%) sin aumento de hemorragias mayores. Se considera que los diabéticos tienen un mayor riesgo de complicaciones en las intervenciones percutáneas, como la trombosis de la endoprótesis, y puede estar justificado el tratamiento antiagregante oral más intensivo en los pacientes apropiados.

También se han evaluado tratamientos adyuvantes más modernos, como los antagonistas de los receptores de la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa que antagonizan la acción de las plaquetas, en diabéticos que presentan angina inestable o infarto sin onda Q. En general, estos fármacos funcionan igual de bien, o quizás un poco mejor, en diabéticos en comparación con no diabéticos. En el estudio Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS), la adición de tirofiban al tratamiento con heparina redujo el criterio de valoración compuesto a 7 días, en comparación con la heparina sola. Este efecto fue mayor en los pacientes con diabetes que en los pacientes sin diabetes.⁸⁴⁷

En un estudio de pacientes sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea, el tratamiento con un antagonista de la glucoproteína IIb/IIIa se asoció a menos episodios agudos, pero a una mayor tasa de revascularización de los vasos diana a largo plazo, en la cohorte diabética en comparación con la cohorte no diabética.⁸⁴⁸ Sin embargo, en otro estudio, en el que se utilizaron endoprótesis, la tasa de revascularización de los vasos diana a los 6 meses disminuyó significativamente con la adición de un antagonista de la glucoproteína IIb/IIIa en comparación con el placebo.⁸⁴⁹

Los resultados del estudio BARI demostraron que el injerto de derivación arterial coronaria proporciona mejores resultados que la angioplastia coronaria transluminal percutánea en diabéticos, posiblemente porque aborda la extensa enfermedad coronaria vascular en estos pacientes.⁸⁵⁰ En este estudio no se emplearon endoprótesis o inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, dos modalidades que, cuando se usan juntas, parecen mejorar los resultados después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea en diabéticos.

En cuanto a las estrategias de revascularización, el estudio Future Revascularization Evaluation in Patients With Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM) tuvo un gran impacto en las decisiones de tratamiento. Se trataba de una comparación aleatorizada, de potencia adecuada, de intervenciones coronarias percutáneas (con endoprótesis liberadoras de fármacos) e injerto de derivación de las arterias coronarias (utilizando un injerto arterial) en diabéticos con enfermedad coronaria de varios vasos que

recibían tratamiento médico óptimo simultáneamente. El estudio aportó pruebas sólidas de que la derivación coronaria dio lugar a menos episodios cardiovasculares mayores y redujo la mortalidad a 5 años en comparación con las intervenciones coronarias percutáneas.⁸⁵¹ Como se ha señalado, los continuos progresos en la tecnología de las endoprótesis y los tratamientos adyuvantes siguen haciendo que esta sea una decisión difícil. Ciertamente, los diabéticos con enfermedad coronaria menos extensa en los que esté justificada una intervención invasiva pueden ser tratados con intervenciones percutáneas.

Miocardopatía en pacientes con diabetes mellitus

La diabetes se asocia a un aumento de cuatro veces del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, incluso después de ajustar otros factores de riesgo cardiovascular, como la edad, la presión arterial, la concentración de colesterol, la obesidad y los antecedentes de enfermedad coronaria.⁸⁵² Entre los factores que contribuyen a ello figuran la disfunción de los miocardiocitos inducida por la diabetes, el deterioro de la perfusión microvascular debido a una función endotelial defectuosa, el aumento de los depósitos de colágeno con fibrosis y la remodelación inadaptada después de un infarto de miocardio, que da lugar a una insuficiencia cardíaca tanto diastólica como sistólica (que también se comenta en «Bioquímica y biología celular molecular»). La nomenclatura actual⁸⁵³ organiza la insuficiencia cardíaca en dos grandes categorías: con fracción de eyección conservada (ICFEc) y con fracción de eyección reducida (ICFER).⁸⁵⁴ Los diabéticos, que normalmente se presentan con cualquiera de las dos formas, también experimentan mayores tasas de insuficiencia cardíaca que los no diabéticos después de un infarto agudo de miocardio, independientemente del tamaño de la zona del infarto.^{806,855} Estos hallazgos hacen pensar que la diabetes en sí misma causa efectos deletéreos en el miocardio, lo que conduce a resultados peores.

Se han implicado varios factores estructurales, funcionales y metabólicos clave de la diabetes en el aumento del riesgo de remodelación inadaptable que conduce a la insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, se encuentran evidencias de infarto de miocardio silente hasta en el 40% de los diabéticos que presentan un infarto clínicamente evidente, lo cual puede dar lugar a una disfunción ventricular regional y global no reconocida.^{834,856} Hasta el 50% de los diabéticos con enfermedad coronaria tienen neuropatía cardíaca autónoma, que contribuye a la disfunción sistólica y diastólica.⁸⁵⁷ Al igual que la hipertensión, la diabetes causa fibrosis miocárdica y aumenta los depósitos de colágeno.^{858,859} Estos efectos son aún más pronunciados en los pacientes con hipertensión y diabetes coexistentes, y contribuyen a la detección de la disfunción diastólica, frecuente en los diabéticos.⁸⁶⁰ El aumento de la disfunción endotelial del miocardio en la diabetes también se ha descrito como una vía fisiopatológica para el deterioro de la perfusión microvascular y la isquemia.^{861,862}

A nivel celular, tanto la hiperglucemia como la resistencia a la insulina tienen efectos negativos directos en el metabolismo del miocardio. El descenso de los niveles miocárdicos de GLUT4 en el entorno de la diabetes inhibe la entrada de glucosa y la glucólisis en el corazón. Como resultado, el metabolismo intracelular pasa de la glucólisis a la oxidación de los AGL, reduciendo así la generación de ATP glucolítico, una importante fuente de energía en condiciones anaerobias (es decir, isquémicas).⁸¹⁶ La producción de radicales libres de oxígeno también aumenta en esta situación, lo que deprime aún más la función contráctil miocárdica.⁸⁶² La disfunción mitocondrial es una característica de la lesión por isquemia-reperusión y da lugar a la generación de especies reactivas del oxígeno. En los modelos experimentales de isquemia-reperusión, la generación de especies mitocondriales de oxígeno reactivo está mediada por la inversión de la succinato deshidrogenasa, que conduce a la acumulación de succinato. En la reperusión, el restablecimiento de la actividad de la succinato deshidrogenasa conduce a una rápida oxidación de los succinatos, lo que provoca la generación de especies reactivas del oxígeno mediante el transporte inverso de electrones en el complejo mitocondrial I.⁸⁶³ El aumento de la producción

miocárdica de succinato es una característica del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en los seres humanos.⁸⁶⁴

Un importante avance en el campo de la insuficiencia cardíaca en general fue el hallazgo en el PARADIGM-HF de que la combinación de un antagonista de los receptores de angiotensina (valsartán) y un inhibidor de la neprilisina (sacubitril) demostró ser mejor que el inhibidor de la ECA enalapril en los pacientes con fracción de eyección reducida ($\leq 40\%$), reduciendo significativamente la muerte cardiovascular o la hospitalización por insuficiencia cardíaca, y haciéndolo frente a un medicamento que anteriormente había demostrado tener un beneficio sobre la mortalidad.⁸⁶⁵ También se redujo la progresión de la insuficiencia cardíaca y la disfunción renal. Cabe destacar que en el 45% de los pacientes de este estudio que tenían diabetes hubo evidencias de disminuciones mayores de la HbA_{1c} y menor progresión al uso de insulina, lo que plantea intrigantes preguntas mecanicistas a la vez que apoya el uso de sacubitril/valsartán en diabéticos con descenso de la fracción de eyección.⁵⁹²

Los conocimientos sobre la fisiopatología que explica el aumento de la cardiopatía coronaria en las personas con prediabetes y diabetes de tipo 2 han aumentado enormemente en los últimos años. Ese conocimiento ha dirigido estudios clínicos fundamentales, que, a su vez, han ampliado nuestra comprensión de dicha fisiopatología. Estos estudios fundamentales proporcionan la base de un enfoque multifactorial optimizado para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares diabéticas, incluida la elección de medicamentos para controlar la hiperglucemia, la dislipidemia y la hipertensión, así como las secuelas posteriores del infarto. Los datos de los estudios clínicos en curso y los nuevos avances farmacéuticos mejorarán aún más el pronóstico cardiovascular de las personas con diabetes.

Pie diabético

Las complicaciones de la ulceración y la amputación de los pies se asocian a una alta mortalidad, pero las úlceras del pie diabético son el resultado adverso tardío de la diabetes que más se puede prevenir.⁸⁶⁶⁻⁸⁶⁹ Elliott Joslin señaló correctamente en 1934 que «la gangrena diabética no es enviada por el cielo, sino nacida en la tierra». El pie neuropático no se ulcera espontáneamente; la insensibilidad, la deformidad y los traumatismos no percibidos (p. ej., por el calzado inadecuado) promueven la rotura de la piel. La mayoría de las amputaciones van precedidas de úlceras en los pies. La mayor apreciación de la compleja patogenia de las úlceras del pie permite diseñar programas de detección para identificar los riesgos, brindar educación preventiva y diseñar programas multidisciplinarios del cuidado de los pies. Se han hecho muchos progresos, pero el cumplimiento insuficiente de las directrices profesionales actuales ha impedido que esto se traduzca en una disminución universal de las tasas de amputación.

Epidemiología de la úlcera del pie diabético

La úlcera del pie es frecuente y ocurre tanto en la DM1 como en la DM2. La incidencia anual de las ulceraciones de los pies es del 2 al 2,5% en los países occidentales: las tasas de incidencia más altas se encuentran en algunas poblaciones diabéticas, como los beneficiarios de Medicare de EE. UU. (6%), los veteranos de EE. UU. (5%) y la población diabética mundial (6,3%).⁸⁷⁰ Entre el 5 y el 10% de los diabéticos han tenido úlceras en el pie en el pasado o en el presente, y el 1% ha sufrido una amputación.⁸⁶⁶ Aunque entre 1990 y 2010 se informó de una reducción significativa de ciertas complicaciones relacionadas con la diabetes en EE. UU.,⁸ las tasas de amputaciones no se redujeron, lamentablemente, en ese período. En un amplio estudio comunitario realizado en el Reino Unido se demostró una incidencia anual de ulceración de aproximadamente el 2%, que aumentó al 7% en caso de neuropatía diabética conocida y hasta el 50% con antecedentes de ulceración.⁸⁷¹ Se calcula que el riesgo de desarrollar una úlcera en el pie de un paciente diabético a lo largo de su vida es hasta de un 25%.^{868,872} Es probable

que múltiples factores contribuyan a las diferentes tasas de ulceración de los pies, incluidos la duración de la diabetes, el tabaquismo y otros factores de riesgo neurológicos y cardiovasculares. La ulceración del pie es más frecuente en pacientes con antecedentes de problemas similares. En las clínicas de pie diabético con experiencia, más del 50% de los casos con úlceras de pie de nueva aparición tienen antecedentes de úlceras pasadas. Los pacientes con otras complicaciones de la diabetes, como la retinopatía y la disfunción renal, corren un mayor riesgo de sufrir una ulceración en el pie. Los pacientes en diálisis están entre los que tienen mayor riesgo de ulceración.^{872a}

Más del 80% de las amputaciones están precedidas por úlceras en los pies. La diabetes es la causa más frecuente de amputación no traumática de miembros inferiores en EE. UU., y las tasas son 15 veces mayores que las de la población no diabética. Las tasas de amputación se reducen cuando se implantan programas de detección y educación sobre los pies.^{873,874} Es necesario implantar estrategias para reducir la ulceración y la amputación, y se benefician de la educación adicional sobre los aspectos conductuales del cuidado de los pies de los diabéticos, como son la conciencia del riesgo de ulceración, el cumplimiento de la inspección diaria de los pies y la importancia de no apoyar el peso en caso de infecciones incipientes de los pies.⁸⁷⁵ Es probable que los tratamientos para reducir el riesgo cardiovascular y renal reduzcan aún más las tasas de amputación, pero aún no se ha confirmado.

Patogenia de la úlcera del pie

La ulceración de los pies es el resultado de múltiples componentes que interactúan entre sí, ninguno de los cuales por sí solo es suficiente para causar una ulceración, pero, cuando se combinan, dan lugar a la rotura de la piel. Una combinación de dos o más factores de riesgo promueve la ulceración del pie diabético, y la tríada de causas componentes (neuropatía, deformidad y traumatismo) está presente en el 63% de las úlceras incidentes. El edema y la isquemia también son causas frecuentes. Esos factores de riesgo se demostraron en un estudio realizado en colaboración entre América del Norte y el Reino Unido sobre más de 150 casos consecutivos de úlceras en los pies.⁸⁷⁶

Neuropatía diabética y úlceras del pie

Los tres componentes de la neuropatía (sensorial, motor y autónomo) contribuyen a la ulceración del pie. El riesgo de ulceración de los pies en los pacientes con neuropatía es siete veces mayor que en los que no tienen esta complicación de la diabetes.⁸⁷¹ La neuropatía sensoriomotora crónica es frecuente y afecta al menos a un tercio de los pacientes diabéticos de edad avanzada en los países occidentales. Su aparición es gradual e insidiosa, y los síntomas pueden ser tan mínimos que pasan desapercibidos. Aunque los síntomas incómodos, dolorosos y parestésicos predominan en la mayoría de los casos, algunos nunca experimentan síntomas. La exploración clínica suele revelar un déficit sensorial en distribución de guantes y calcetines, con signos de disfunción motora, como atrofia de los pequeños músculos de los pies y ausencia de reflejos en los tobillos. Aunque la historia de síntomas típicos hace pensar claramente en el diagnóstico de neuropatía, la ausencia de síntomas no excluye el diagnóstico y nunca debe equipararse a la falta de riesgo de úlceras en los pies. Por lo tanto, la evaluación del riesgo de úlceras en los pies siempre debe incluir una exploración cuidadosa de estos, incluida la evaluación de la propiocepción (es decir, la percepción de la presión utilizando un monofilamento de 10 g), independientemente de los antecedentes. La pérdida de sensibilidad y propiocepción reduce la perfusión capilar y aumenta la isquemia en los sitios de mayor presión.

La neuropatía autónoma simpática que afecta a las extremidades inferiores tiene como resultado la reducción de la sudoración, la sequedad de la piel y el desarrollo de grietas y fisuras. En ausencia de una enfermedad arterial de vasos grandes, puede haber un aumento del flujo sanguíneo hacia el pie, con derivación arteriovenosa que conduce al pie caliente, pero con riesgo.

Callos, deformidades y presiones altas en el pie

La neuropatía motora, con desequilibrio de los músculos flexores y extensores del pie, da lugar a la deformidad del pie, con cabezas de metatarsianos prominentes y dedos en garra (fig. 37.50). La combinación de la pérdida de propiocepción debida a la neuropatía sensorial y la prominencia de las cabezas de los metatarsianos aumenta las presiones y cargas que sufre el pie diabético. La neuropatía es solo una de las causas de las presiones elevadas en los pies. Las presiones altas, junto con la sequedad de la piel, provocan la formación de callos en las zonas de soporte del peso de las cabezas de los metatarsianos. La presencia de callo plantar es un marcador muy significativo del riesgo de úlceras en los pies. Por el contrario, la eliminación del callo plantar se asocia a una reducción de la presión en los pies y, por lo tanto, a un menor riesgo de úlceras en ellos.⁸⁷⁷

Enfermedad vascular periférica, úlceras en el pie diabético y riesgo de amputación

La enfermedad vascular periférica aislada rara vez causa ulceración. Sin embargo, la combinación, frecuente, de la enfermedad vascular con un traumatismo menor lleva a la ulceración. Las lesiones leves y las infecciones subsiguientes aumentan la demanda de aporte de sangre más allá de la capacidad circulatoria, y se desarrollan úlceras isquémicas y riesgo de amputación. Es esencial la identificación temprana de los pacientes que corren riesgo de padecer una enfermedad vascular periférica, y la investigación apropiada que incluya estudios Doppler no invasivos junto con la arteriografía permite programar procedimientos de revascularización que mejoran el flujo sanguíneo de las extremidades inferiores. La presencia o ausencia de pulso en la arteria pedía o la tibial posterior puede ser el indicador más sencillo y fiable de isquemia significativa que se puede verificar en la cama del enfermo.⁸⁷⁸ Sin embargo, la presión del tobillo con Doppler puede ser

engañosamente alta en diabéticos de larga duración, por lo que el uso del índice braquial-dedos del pie junto con las formas de onda Doppler de las arterias distales puede ser útil para decidir qué pacientes necesitan una mayor intervención diagnóstica.⁸⁷⁹

La cirugía de *bypass* distal o las intervenciones endovasculares tienen buenos resultados a corto plazo, pero variables a largo plazo en cuanto a la recuperación de la extremidad.^{878,880} Se ha avanzado en las técnicas y dispositivos tanto para la cirugía de derivación arterial distal como para las intervenciones endovasculares, y no está claro qué enfoque se prefiere. En una revisión sistemática reciente no se pudo concluir que ningún método en particular fuera mejor que otro.⁸⁸¹ Sin embargo, un estudio reciente en todos los pacientes con úlceras diabéticas en el pie demuestra que la evaluación vascular y la revascularización rápidas en un plazo de 2 semanas reducen la tasa de amputaciones hasta cifras de no diabéticos con enfermedad arterial periférica, lo que apoya un cambio en el tratamiento clínico de la enfermedad.⁸⁸²

Prevención de la ulceración y amputación del pie

Intervenciones relativamente simples pueden reducir las amputaciones hasta en un 80%.^{873,874} Por lo tanto, se requieren estrategias para la identificación temprana de los pacientes con riesgo potencial de ulceración, y es necesario desarrollar programas de educación que puedan ser adaptados para su aplicación generalizada. Dado que las úlceras de los pies preceden a la mayoría de las amputaciones, se encuentran entre las causas más frecuentes de ingreso hospitalario de los diabéticos y son responsables de mucha morbilidad e incluso de muertes, se requiere con urgencia la aplicación generalizada de estrategias preventivas para el cuidado de los pies.

Los pacientes con cualquier tipo de diabetes requieren la exploración periódica de los pies para comprobar los factores de riesgo de ulceración, independientemente de la duración de la enfermedad. La



• **Figura 37.50** Pie neuropático de alto riesgo. **A, B.** Dos imágenes laterales de un paciente con los signos típicos de pie neuropático de alto riesgo. Obsérvense la atrofia de los músculos pequeños, los dedos en garra y la marcada prominencia de las cabezas de los metatarsianos. En la presentación con diabetes mellitus de tipo 2, este paciente tenía una neuropatía grave con ulceración en ambos pies, derecho (*mostrado aquí*) e izquierdo. (Tomado de Andersson DK, Svärdsudd K. Long-term glycemic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18:1534–1543.)

neuropatía, la enfermedad vascular e incluso la ulceración de los pies pueden ser la característica de presentación de la DM2, por lo que no puede haber ninguna excepción a la regla del cribado (fig. 37.51). Como mínimo, esa exploración debería realizarse anualmente. De todas las complicaciones a largo plazo de la diabetes, los problemas de los pies y sus factores de riesgo son probablemente los más fáciles de detectar. No se requiere ningún equipo costoso, y los pies pueden explorarse para buscar pruebas de déficit neuropático y vascular en el entorno de la consulta utilizando un equipo sencillo.⁸⁷¹

En 2008, un grupo de trabajo de la ADA publicó un informe sobre los componentes de la exploración que deberían incluirse en la exploración anual completa del pie diabético (tabla 37.21).⁸⁸⁴ El mensaje más importante es que los profesionales hagan que los pacientes se quiten los zapatos y los calcetines para examinar los pies y detectar la presencia de callosidades, deformaciones, desgaste muscular y piel seca, todo lo cual es claramente visible en la inspección. El examen neurológico sencillo incluye la evaluación de la percepción de la presión utilizando un monofilamento de 10 g. La neuropatía sensorial con evidencias clínicas de arteriopatía periférica es el factor predictivo más importante de una ulceración futura en el pie. Si no se puede percibir la presión de un monofilamento de 10 g, un diapasón vibrante de 128 Hz sobre el dedo gordo y la ausencia de reflejos en el tobillo son factores predictivos demostrados de ulceración en el pie.^{868,869}

Equipo de cuidados del pie diabético

Los pacientes identificados como de alto riesgo de ulceración del pie deben ser tratados por un equipo de especialistas con experiencia en el pie diabético. El podólogo suele encargarse del cuidado de la piel y las uñas y, junto con la enfermera especializada o el educador de diabetes, imparte educación sobre el cuidado de los pies. El ortopedista, o ajustador de zapatos, es muy valioso para aconsejar, y a veces diseñar, sobre el calzado para proteger los pies de alto riesgo. Los miembros del equipo deben trabajar estrechamente con el diabetólogo y los cirujanos vas-

culares y ortopédicos. Los pacientes con factores de riesgo de ulceración requieren educación preventiva sobre el cuidado de los pies que incluya el cuidado de los pies en el hogar, la revisión frecuente por un cirujano de pies o un podólogo, un buen calzado con ortopedia cuando esté indicado y la evitación de productos para los pies potencialmente peligrosos de venta libre.^{874,877}

Clasificación de las úlceras del pie

Se han descrito muchos sistemas de clasificación diferentes para calificar las úlceras del pie diabético.^{868,877} Uno desarrollado por Wagner⁸⁸⁵ (tabla 37.22) se utiliza y acepta ampliamente. Más recientemente, el grupo de la University of Texas (UT) elaboró un sistema de clasificación alternativo que, además de la profundidad de la úlcera (como en el sistema de Wagner), da cuenta de la presencia o ausencia de infección e isquemia (tabla 37.23). En un estudio prospectivo de 2001 se compararon estos dos sistemas de clasificación de heridas y se llegó a la conclusión de que el esquema de la UT es un factor predictivo mejor de los resultados que el sistema de Wagner, más antiguo.⁸⁸⁵

Tratamiento de las úlceras del pie diabético

Los principios básicos de la curación de heridas se aplican tanto a las úlceras del pie diabético como a las heridas en cualquier otro sitio o afección. En general, una úlcera del pie diabético tiene una alta probabilidad de curarse si se cumplen las tres condiciones siguientes:

- El flujo arterial es adecuado.
- La infección se trata adecuadamente.
- Se elimina la presión sobre la herida y el área circundante inmediata.

Aunque este enfoque parece simplista, la falta de cicatrización de las úlceras del pie diabético suele ser el resultado de la falta de atención

TABLA 37.21 Componentes clave de la exploración completa del pie diabético

Dermatológico

Estado de la piel: color, grosor, sequedad, agrietamiento
Sudoración
Infección: comprobar entre los dedos de los pies si hay infección por hongos
Ulceración
Callosidades y ampollas: ¿hemorragia en los callos?

Musculoesquelético

Deformación (p. ej., dedos en garra, cabezas de metatarsianos prominentes, articulación de Charcot)
Desgaste muscular (canalización entre los metatarsianos)
Evaluar si los zapatos son apropiados para los pies (p. ej., la talla y el ancho)

Neurología

Capacidad de percibir la presión de un monofilamento de 10 g más uno de los siguientes:
Vibración usando el diapasón de 128 Hz
Sensación de pinchazo
Reflejo aquileo
Umbral de percepción vibratoria

Vascularización

Pulsos de los pies
Índice tobillo-brazo, si está indicado

Adaptado de Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31:1679–1685.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Figura 37.51** Algoritmo simple para la detección de riesgos en el pie diabético.

suficiente a una o más de las condiciones que contribuyen a ello, entre ellas, la presión sobre la herida, la infección, la isquemia y el desbridamiento inadecuado.

La causa más frecuente de las úlceras neuropáticas del pie que no cicatrizan es la falta de eliminación de la presión sobre la herida y el área circundante inmediata. A los pacientes a los que se les aconseja no ejercer presión sobre una úlcera les resulta especialmente difícil seguir ese consejo cuando se pierde o se reduce la sensación periférica. El dolor da lugar a la protección de una zona lesionada; la falta de dolor permite ejercer presión directamente sobre la úlcera y hace que no cicatrice. Un paciente con sensibilidad normal y una herida en el pie cojeará para evitar ejercer presión sobre la herida, porque hacerlo es doloroso. Un paciente que camina sobre una herida plantar sin cojear debe tener una neuropatía.

El efecto del alivio de la presión sobre las características histopatológicas de las úlceras neuropáticas se evaluó en un estudio aleatorizado⁸⁸⁶ con biopsia, ya sea en el momento de la presentación o después de 20 días de descarga con una férula de contacto total (FCT). Las características histológicas de la inflamación crónica, con infiltración mononuclear, restos celulares y escasa evidencia de angiogenia o granulacion, se observaron en pacientes que se sometieron a una biopsia en el momento de la presentación; mientras que la granulacion, la neoangiogenia y el predominio de los fibroblastos se observaron en pacientes tratados con FCT antes de la biopsia. Estas importantes observaciones respaldan que la presión repetitiva sobre una herida neuropática contribuye a la cronicidad de la herida, mientras que el alivio de la presión da lugar a una fase reparadora.

El siguiente error más frecuente es el tratamiento inapropiado de la infección. Las aplicaciones tópicas no suelen ser útiles, y, si se presenta

una infección clínica, entonces debe ser tratada urgentemente con antibióticos. La mayoría de las infecciones son polimicrobianas, con cocos grampositivos, bacilos gramnegativos y anaerobios, con o sin microorganismos multiresistentes a los fármacos (v. más adelante).

Otro error frecuente del tratamiento es la falta de apreciación de los síntomas isquémicos, que son atípicos debido a que la sensación de dolor está alterada como resultado de la neuropatía. La úlcera más difícil de curar es la úlcera neuroisquémica. Los síntomas, e incluso los signos de isquemia, pueden alterarse en el estado diabético. Por lo tanto, la investigación no invasiva apropiada y la arteriografía están indicadas en pacientes con una úlcera del pie diabético que no cicatriza, si hay alguna duda sobre el estado vascular.

El desbridamiento inapropiado de la herida contribuye a la lenta cicatrización o no cicatrización de una úlcera del pie diabético. El desbridamiento apropiado y la eliminación de todos los callos y tejido muerto y macerado es esencial para el tratamiento local de una úlcera del pie diabético, que da lugar a una curación más rápida en comparación con las heridas que han sido desbridadas inadecuadamente.

Los principios del tratamiento de las úlceras neuropáticas y neuroisquémicas de los pies se exponen en los apartados siguientes, en los que se hace referencia tanto al sistema de clasificación de la UT como al de Wagner.

Úlcera del pie neuropática sin osteomielitis (grados de Wagner 1 y 2; grados 1a, 1b, 2a y 2b de la University of Texas)

El alivio adecuado de la presión es la característica más importante del tratamiento de las úlceras neuropáticas de los pies que se producen en las zonas de soporte del peso, como las cabezas de los metatarsianos y el dedo. Esto se consigue normalmente con una FCT o una férula Scotch extraíble.^{868,877}

Hace tiempo, la FCT se reconoce como el tratamiento de referencia para descargar una herida en el pie. La FCT se asoció a un menor tiempo de curación en un estudio aleatorizado y controlado llevado a cabo por Anderson et al. en el que se compararon tres técnicas de descarga demostradas.⁸⁸⁷ Cuando se utiliza un dispositivo de yeso, se requiere la retirada periódica, porque es esencial el desbridamiento periódico de la herida por un especialista, y la férula de yeso podría lesionar la piel insensible, especialmente sobre las prominencias óseas. Dado que la FCT requiere un técnico de enyesado especialmente capacitado para aplicarla, y que se necesita una retirada frecuente para evaluar la herida, las investigaciones recientes se han centrado en dispositivos alternativos reutilizables que solo se pueden retirar en el consultorio del especialista.

El andador de yeso extraíble (AYE) tuvo como resultado una curación más lenta que la FCT en el estudio de Armstrong et al. mencionado anteriormente,⁸⁸⁷ aunque estudios previos en el laboratorio de marcha sugirieron que son igualmente eficaces en la descarga. La razón de esta disparidad puede explicarse por la observación de que, aunque los pacientes recibieron instrucciones de llevar el AYE en todo

TABLA 37.22 Sistema de clasificación de úlceras del pie diabético de Wagner

Grado	Descripción
0	No hay úlcera, pero el pie es de alto riesgo (p. ej., deformidad, callo o insensibilidad)
1	Úlcera superficial de espesor total
2	Úlcera más profunda, penetra en tendones, no hay afectación ósea
3	Úlcera más profunda con afectación ósea, osteítis
4	Gangrena parcial (p. ej., dedos del pie o antepié)
5	Gangrena de todo el pie

Modificado de Oyibo S, Jude EB, Tarawneh I, et al. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care*. 2001;24:84-88.

TABLA 37.23 Sistema de clasificación de heridas de la University of Texas

Estadio	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3
A	Lesión pre o postulcerosa; no hay rotura de piel	Úlcera superficial	Úlcera profunda sobre el tendón o la cápsula	Herida penetrante en el hueso o la articulación
B	+ infección	+ infección	+ infección	+ infección
C	+ isquemia	+ isquemia	+ isquemia	+ isquemia
D	+ infección e isquemia	+ infección e isquemia	+ infección e isquemia	+ infección e isquemia

Modificado de Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;12:855-859.

momento, utilizaron estos dispositivos solo en el 28% de todos los pasos durante un período de 24 h. Para superar esta limitación, el AYE, que se puede aplicar por cualquier personal de la consulta y no requiere una formación especializada, puede hacerse inamovible envolviéndolo en material de enyesado. En un estudio controlado se demostró que el AYE inamovible era tan efectivo en la curación de las heridas neuropáticas del pie como la FCT.⁸⁸⁸

Teóricamente, la curación completa de todas las úlceras superficiales y neuropáticas debería ser posible sin necesidad de amputación. En el tratamiento de las úlceras neuropáticas con una buena circulación periférica, los antibióticos no están indicados a menos que haya claros signos clínicos de infección, incluida la secreción prominente, el eritema local y la celulitis. La presencia de cualquier rasgo infeccioso en las úlceras de grado 1 o 2 de Wagner justificaría la reclasificación en el sistema UT de 1a o 2a a 1b o 2b. En tales casos, se deben tomar muestras de heridas profundas y se iniciará el tratamiento antibiótico oral de amplio espectro con, por ejemplo, una combinación de amoxicilina y ácido clavulánico o clindamicina. Puede ser necesario cambiar el antibiótico después de que estén disponibles los resultados del antibiograma.⁸⁸⁹

Úlceras neuroisquémicas (grados 1 y 2 de Wagner; grados 1c y 1d de la University of Texas)

Los principios de tratamiento de las úlceras neuroisquémicas de grado 1 y 2 de Wagner son similares a los de las úlceras neuropáticas, con las siguientes diferencias importantes. Las FCT no suelen recomendarse para el tratamiento de las úlceras neuroisquémicas, aunque pueden utilizarse yesos removibles y botas de yeso neumáticas en los casos en que no haya infección. El tratamiento antibiótico es necesario para la mayoría de las úlceras neuroisquémicas. Está indicado investigar la circulación, incluida la evaluación no invasiva y, de ser necesario, la arteriografía, con el tratamiento quirúrgico o angioplastia posteriores adecuados.⁸⁷⁸

Osteomielitis (grado 3 de Wagner; grados 3b y 3d de la University of Texas)

Las úlceras de grado 3 de Wagner o de la UT son más profundas y afectan al hueso subyacente, a menudo con formación de abscesos. La osteomielitis es una complicación grave de la úlcera del pie y puede estar presente hasta en el 50% de los pacientes diabéticos con infecciones del pie moderadas o graves.⁸⁶⁸ La sospecha de osteomielitis es muy fuerte si el médico puede llegar hasta el hueso con una sonda en una úlcera profunda. Las radiografías simples están indicadas en toda úlcera del pie que no cicatriza y son útiles en el diagnóstico de la osteomielitis en más de dos tercios de los pacientes, aunque los cambios radiológicos pueden retrasarse. En los casos difíciles, la realización de investigaciones adicionales, como la resonancia magnética (RM), las gammagrafías óseas o la gammagrafía con leucocitos marcados con indio 111 (¹¹¹In), puede ser útil para diagnosticar una infección ósea.⁸⁹⁰

Aunque el tratamiento de la osteomielitis es tradicionalmente quirúrgico e implica la resección del hueso infectado, en ocasiones, el tratamiento a largo plazo con antibióticos puede ser efectivo. *Staphylococcus aureus* es la bacteria infecciosa más frecuente. Por lo tanto, a menudo se utilizan fármacos como la clindamicina (que penetra bien en los huesos) o la flucloxacilina. En un reciente estudio aleatorizado, el tratamiento con antibióticos durante 90 días fue tan eficaz como la cirugía local para la osteomielitis del pie diabético.⁸⁹¹

Gangrena (grados 4 y 5 de Wagner)

La presencia de gangrena siempre es un signo grave en el pie diabético. Sin embargo, las zonas localizadas de gangrena, especialmente en los dedos de los pies, que no tienen celulitis, infección o secreción, pueden dejarse a veces para que se autoamputen espontáneamente. La presencia de una gangrena más extensa requiere un ingreso hospitalario urgente; el tratamiento de la infección, a menudo con varios antibióticos; el control glucémico, generalmente con insulina intravenosa, y la evaluación vascular detallada. Es en esta situación en la que el abordaje de equipo

es más importante, con una estrecha colaboración entre el especialista en diabetes, el cirujano vascular y el radiólogo.

Neuroartropatía de Charcot

La neuroartropatía de Charcot es una afección incapacitante que afecta a las articulaciones y huesos del pie en la población diabética general. Es mucho más frecuente (10-13%) en pacientes diabéticos de alto riesgo. Entre las características permisivas para el desarrollo de esta afección se incluyen la presencia de una grave neuropatía periférica y una disfunción autónoma con aumento del flujo sanguíneo hacia el pie. La circulación periférica suele estar intacta. En el mundo occidental, la diabetes es la causa más frecuente del pie de Charcot, y una mayor conciencia de su presencia permite el diagnóstico y el tratamiento más tempranos para prevenir la deformación y la discapacidad graves.

La patogenia del proceso de Charcot sigue sin comprenderse bien; sin embargo, el paciente con insensibilidad periférica y disfunción autónoma, con un aumento del flujo sanguíneo que refleja la disfunción autónoma, hace que el pie sea vulnerable a un traumatismo, que tal vez no se recuerde. El traumatismo repetitivo da lugar al aumento del flujo sanguíneo a través del hueso, aumento de la actividad osteoclástica y remodelación del hueso. En algunos casos, los pacientes caminan con una fractura, lo que lleva a la continua destrucción de huesos y articulaciones en esa zona. Las evidencias recientes hacen pensar que la neuropatía aguda de Charcot puede desencadenarse en el paciente susceptible (es decir, neuropático) por cualquier acontecimiento que lleve a una inflamación localizada en el pie afectado, desencadenando un círculo vicioso en el que hay un aumento de la inflamación, una mayor expresión del activador del receptor del ligando del factor nuclear κ B (RANKL), un miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral y un aumento de la degradación ósea.⁸⁹² Abordar la activación de la vía RANKL/osteoprotegerina podría conducir a nuevos tratamientos futuros.

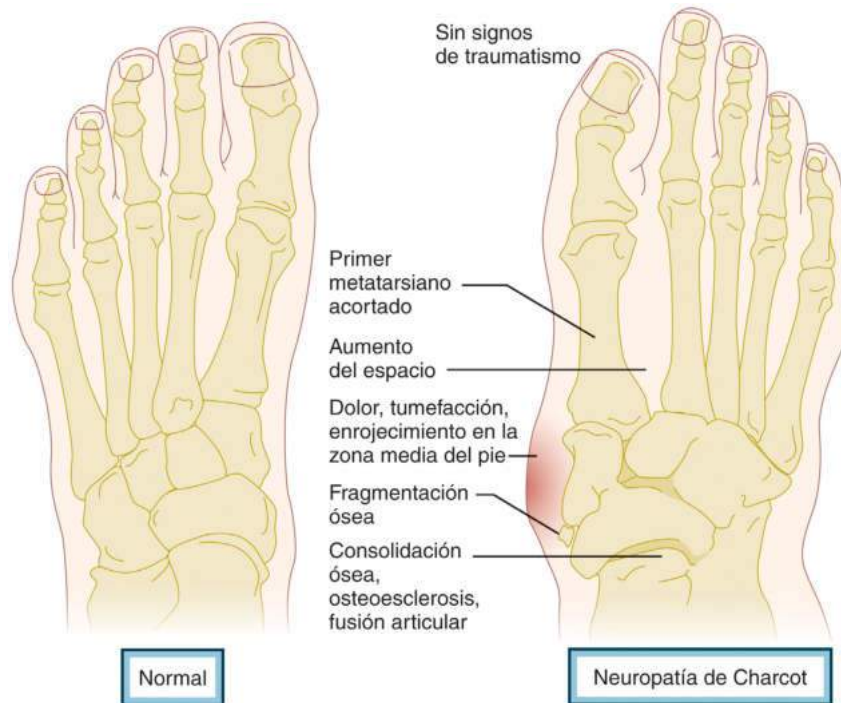
La neuropatía de Charcot puede ser difícil de distinguir de la osteomielitis o de una artropatía inflamatoria.⁸⁹⁰ Un pie hinchado y caliente unilateral sin úlcera en un paciente con neuropatía debe considerarse como pie de Charcot hasta que se demuestre lo contrario. La artropatía de Charcot se puede diagnosticar en la mayoría de los pacientes mediante una simple radiografía y un alto índice de sospecha (fig. 37.52). Las radiografías revelan la destrucción, la fragmentación y la remodelación de huesos y articulaciones, aunque los hallazgos radiográficos pueden ser normales al principio de la enfermedad. En esos casos, las exploraciones óseas con bisfosfonatos trifásicos muestran una mayor captación de hueso, mientras que las exploraciones óseas con ¹¹¹In serán negativas en ausencia de infección. En los pacientes en los que se sospecha una osteomielitis, la tomografía computarizada por emisión de positrones y ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET/TC) tiene la mayor sensibilidad para distinguir la artropatía de Charcot de la osteomielitis.

Después del diagnóstico, el tratamiento de la fase aguda implica la inmovilización, generalmente con una FCT.⁸⁹³ Hay pocas evidencias que apoyen el uso del tratamiento farmacológico en el tratamiento de esta afección. Aunque la neuroartropatía de Charcot es poco frecuente, debe sospecharse en cualquier paciente con hinchazón y calor inexplicables en un pie neuropático. La intervención temprana con inmovilización puede detener la progresión, que, sin tratamiento, conduce a una deformidad importante del pie y requiere amputaciones locales o mayores.

Tratamientos adyuvantes de las úlceras de los pies

Ingeniería de tejidos de la piel y factores de crecimiento derivados de las plaquetas

Se han desarrollado factores de crecimiento derivados genéticamente y nuevos sustitutos de la piel mediante bioingeniería como tratamientos complementarios de las úlceras de los pies de los diabéticos, entre ellos un equivalente de la piel humana viva de dos capas, un sustituto



• **Figura 37.52** Algunas de las principales características de la neuroartropatía de Charcot, una complicación de la diabetes que a menudo se pasa por alto. (Reproducido a partir de Botek G, Anderson MA, Taylor R. Charcot neuroarthropathy: an often overlooked complication of diabetes. *Cleve Clin J Med.* 2010;77:593–599. doi:10.3949/ccjm.77a.09163. With permission from The Cleveland Clinic Foundation. © 2010 The Cleveland Clinic Foundation. All rights reserved.)

dérmico derivado de los fibroblastos humanos y factores de crecimiento derivados de las plaquetas humanas. Aunque cada uno de estos fármacos tiene algunos beneficios, son costosos⁸⁹⁴ y deben reservarse para las úlceras que no responden a los tratamientos habituales. Cualquier tratamiento más moderno debe considerarse una adición al cuidado correcto de las heridas, que debe incluir siempre una descarga adecuada y el desbridamiento periódico. Hasta la fecha, hay pocas pruebas objetivas que apoyen el uso rutinario de estos tratamientos, así como otros que se están estudiando, como el tratamiento con células madre y el oxígeno hiperbárico.⁸⁹⁵

Tratamiento de heridas con presión negativa (THPN)

El THPN, también conocido como cierre asistido por vacío, se utiliza cada vez más para tratar heridas grandes y complejas del pie diabético. El tratamiento puede estimular el desarrollo de tejido de granulación en heridas no cicatrizadas previamente y es útil en el tratamiento postoperatorio de las heridas del pie diabético, como lo demuestran los estudios aleatorizados y controlados en casos complejos de úlceras del pie diabético no cicatrizadas⁸⁹⁶ y en el postoperatorio.⁸⁹⁵ El uso del THPN sigue siendo controvertido, como se ha examinado en una revisión sistemática. Las pruebas más contundentes de la eficacia se encuentran en las heridas postoperatorias de los pies de los diabéticos.⁸⁹⁵

Procedimientos de alargamiento del tendón de Aquiles

Aunque algunos centros defienden y realizan el alargamiento del tendón de Aquiles como tratamiento adyuvante para prevenir las úlceras

recurrentes del pie diabético después de su curación, no hay datos adecuados que apoyen el uso de este procedimiento en el pie diabético. Dado el alto riesgo de cualquier cirugía en el pie diabético, es preferible el enfoque no quirúrgico de prescribir calzado diseñado para reducir la presión en las cabezas de los metatarsianos, a menos que los estudios clínicos prospectivos aleatorizados de los procedimientos de alargamiento del tendón de Aquiles con un poder adecuado demuestren resultados mejores.

Inhibidores del SGLT2 y pie diabético

En el estudio CANVAS,⁴⁷³ diseñado para evaluar la seguridad cardiovascular de la canagliflocina, se observó una mayor incidencia de amputaciones distales de las extremidades inferiores, principalmente a nivel de los dedos de los pies y los metatarsianos. Se han sugerido varios mecanismos posibles, pero la causa de este hallazgo sigue siendo enigmática. Sin embargo, en un reciente análisis de farmacovigilancia, se confirmó que el uso de canagliflocina, pero no de dapagliflocina o empagliflocina, podría estar asociado a un mayor riesgo de amputaciones. Probablemente, debería evitarse el uso de la canagliflocina en pacientes con neuropatía distal o enfermedad arterial periférica o con antecedentes de enfermedad del pie. Aunque este no parece ser un efecto de clase,⁸⁹⁷ el uso de otros inhibidores del SGLT2 debe utilizarse con precaución en los grupos mencionados.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

38

Hipoglucemia

PHILIP E. CRYER Y ANA MARÍA ARBELÁEZ

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Fisiología de los mecanismos de defensa frente a la hipoglucemia, 1526

Hipoglucemia clínica, 1530

Hipoglucemia en las personas con diabetes, 1531

Hipoglucemia en las personas sin diabetes, 1541

Hipoglucemia en la lactancia y la infancia, 1545

PUNTOS CLAVE

- La hipoglucemia –una concentración plasmática de glucosa suficientemente baja como para originar síntomas o signos– es infrecuente en personas no diabéticas, pero es frecuente en pacientes diabéticos tratados con sulfonilureas, glinidas o insulina.
- La concentración plasmática de la glucosa se suele mantener dentro de un estrecho margen, entre 72 y 144 mg/dl (4-8 mmol/l), merced a un delicado equilibrio entre el flujo de glucosa hacia el torrente circulatorio (aporte de glucosa exógena y producción endógena de glucosa) y hacia el exterior de este (utilización de la glucosa por parte de tejidos sensibles a la insulina, como el músculo esquelético, e insensibles a esta, particularmente el cerebro).
- La hipoglucemia es consecuencia de un desequilibrio entre el flujo de glucosa hacia el torrente circulatorio y hacia el exterior de este debido a una captación excesiva de la glucosa circulante, a un aporte insuficiente de glucosa hacia el torrente circulatorio o a ambas causas.
- La hipoglucemia en los pacientes diabéticos suele ser consecuencia de la combinación de hiperinsulinemia terapéutica con unos mecanismos de defensa defectuosos frente a la disminución de la concentración de glucosa, que origina insuficiencia autónoma asociada a hipoglucemia (IAAH), con anomalías de la regulación compensatoria de la glucosa y del reconocimiento de la hipoglucemia.
- El rasgo más característico de la IAAH es la atenuación de la respuesta simpático-suprarrenal ante la disminución de la concentración de glucosa, que puede ser inducida por episodios recientes de hipoglucemia, sueño o ejercicio físico, y que es reversible si se evita cuidadosamente a corto plazo la hipoglucemia.
- La hipoglucemia iatrógena se asocia a morbilidad y mortalidad tanto en la diabetes mellitus de tipo 1 como en la de tipo 2.
- Para reducir el riesgo de hipoglucemia en individuos diabéticos susceptibles a padecerla, se debe afrontar la situación aplicando los principios de tratamiento glucémico intensivo y valorando los factores de riesgo convencionales y los indicativos de IAAH.
- Los individuos enfermos o sometidos a tratamiento farmacológico también pueden desarrollar hipoglucemia, aunque no padezcan diabetes, y su causa puede ser múltiples fármacos, enfermedades graves, déficits endocrinos o tumores ajenos a las células de los islotes pancreáticos; en individuos aparentemente sanos puede ser consecuencia de hiperinsulinismo endógeno o de diversos mecanismos accidentales, subrepticios u originados por malas intenciones. En los niños, también puede ser consecuencia de déficits enzimáticos esenciales para el metabolismo de los combustibles biológicos, que pueden originar anomalías en la producción y utilización de la glucosa.
- La evaluación sistemática de un individuo no diabético para comprobar si existe un trastorno metabólico o un exceso de secreción de insulina endógena durante los episodios de hipoglucemia solamente se recomienda en las personas en las que se haya constatado la presencia de la tríada de Whipple (síntomas, signos o ambos sugestivos de hipoglucemia; una concentración baja de glucosa determinada mediante un método fiable, y la desaparición de dichos síntomas o signos al incrementarse la concentración de glucosa).
- El tratamiento a corto plazo de la hipoglucemia consiste en la administración de hidratos de carbono por vía oral o de glucagón o glucosa por vía parenteral; el tratamiento a largo plazo ha de ir dirigido a la corrección del mecanismo hipoglucemiante.

La hipoglucemia iatrógena es el factor limitante para el control glucémico de la diabetes mellitus mediante tratamientos que aumentan la insulina: insulina, una sulfonilurea o una glinida.¹ La hipoglucemia es un trastorno clínico muy poco frecuente en personas no diabéticas.²

La glucosa es un combustible metabólico esencial para el cerebro en condiciones fisiológicas.³ El cerebro no es capaz de sintetizar glucosa, solo puede almacenar en forma de glucógeno la cantidad necesaria para seguir funcionando escasos minutos, y tampoco dis-

pone de los mecanismos adecuados para aprovechar eficazmente las concentraciones fisiológicas de otras sustancias circulantes que pueden actuar como fuente de energía; por ello, la supervivencia del cerebro y, en consecuencia, la del individuo requiere un aporte prácticamente continuo de glucosa a través de la circulación. El transporte de glucosa desde la sangre al cerebro depende directamente de la concentración de glucosa en plasma arterial, y para que se produzca es preciso que dicha concentración iguale o supere los valores considerados fisiológicos. La hipoglucemia da lugar a insuficiencia cerebral funcional, que suele

TABLA 38.1 Tríada de Whipple

La tríada de Whipple es:

Síntomas, signos o ambos compatibles con hipoglucemia, una concentración baja de glucosa determinada mediante un método fiable, y la resolución de dichos signos y síntomas una vez que se eleva la concentración plasmática de glucosa^a

Clínicamente, los síntomas de neuroglucopenia son más convincentes que los síntomas neurógenos

La definición de «bajo» es arbitraria, pero una concentración de glucosa plasmática inferior a 55 mg/dl (3 mmol/l) es inequívocamente baja

La documentación de la tríada de Whipple es particularmente importante para el diagnóstico de la hipoglucemia en pacientes diabéticos que no estén siendo tratados con insulinas, sulfonilureas, ni glinidas, ya que los trastornos hipoglucémicos no son frecuentes en estos casos

^aModificado de Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 1938; 3:237–276.

corregirse al incrementarse la concentración plasmática de glucosa (tabla 38.1). En raras ocasiones puede desencadenar una arritmia cardíaca fatal o, si es profunda y prolongada, daño cerebral y muerte.

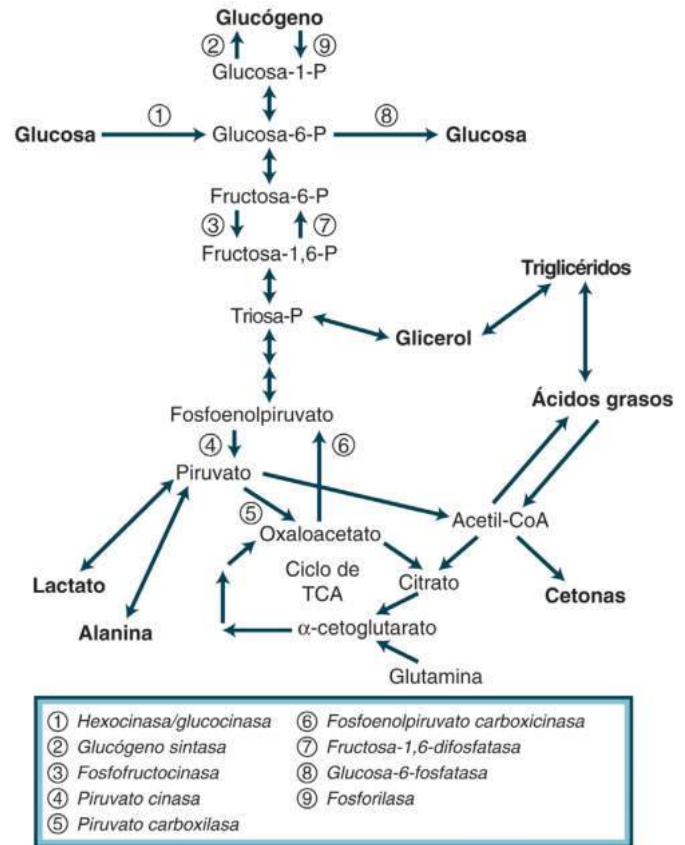
Dado que el mantenimiento de una concentración adecuada de glucosa es esencial para la supervivencia, no es extraño que a lo largo de la evolución se hayan desarrollado mecanismos fisiológicos y conductuales que tienen por objetivo prevenir o corregir rápidamente la hipoglucemia.³ La alta eficacia de estos mecanismos hace que la hipoglucemia sea un acontecimiento clínico poco frecuente, excepto en individuos tratados con fármacos que reducen la concentración plasmática de glucosa, como la insulina, las sulfonilureas o el alcohol.

La incapacidad para regular la concentración de glucosa que da lugar a hiperglucemia (diabetes mellitus) se trata en los capítulos 33 a 37; la que origina hipoglucemia se aborda en los párrafos siguientes.

Fisiología de los mecanismos de defensa frente a la hipoglucemia

Metabolismo de la glucosa

La glucosa procede de tres fuentes: la absorción intestinal que se produce tras la digestión de los hidratos de carbono presentes en la dieta; la *glucogenólisis*, que consiste en la degradación del glucógeno, una forma de almacenamiento de glucosa en forma de polímero, y la *gluconeogenia*, que es la síntesis de glucosa a partir de precursores como el lactato (y el piruvato), los aminoácidos (especialmente la alanina y la glutamina) y, en menor medida, el glicerol. La glucosa que se transporta al interior de las células se utiliza de formas muy diversas (las pérdidas hacia el exterior suelen ser despreciables) (fig. 38.1). La glucosa se puede almacenar en forma de glucógeno o transformarse en piruvato mediante el proceso de glucólisis, que se puede reducir a lactato y convertirse en alanina mediante transaminación o en acetyl-coenzima A (CoA). La acetyl-CoA se puede oxidar en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y dar lugar a dióxido de carbono y agua, o transformarse en ácidos grasos, que a su vez pueden incorporarse a triglicéridos, ser oxidados o derivados a la síntesis de cuerpos cetónicos (acetoacetato, β-hidroxibutirato) o de colesterol. Finalmente, la glucosa también puede ser liberada al torrente circulatorio. Solamente el hígado y los riñones expresan la glucosa-6-fosfatasa, una enzima necesaria para que la glucosa se libere a la sangre en cantidad suficiente como para modificar sustancialmente la distribución sistémica de esta. Muchos tejidos expresan las enzimas necesarias para sintetizar e hidrolizar el glucógeno (glucógeno sintetasa y fosforilasa, respectivamente). El hígado y los riñones también expresan las enzimas que son precisas para la gluconeogenia, entre las que se encuentran la piruvato carboxilasa, la fosfoenolpiruvato



• **Figura 38.1** Representación esquemática del metabolismo de la glucosa. CoA, coenzima A; P, fosfato; TCA, ácido tricarboxílico.

carboxicinas y la fructosa-1,6-difosfatasa, todas ellas esenciales para la consecución de este proceso.

El hígado es la principal fuente de producción endógena de glucosa (mediante la glucogenólisis y la gluconeogenia). Además, el hígado también puede presentar una captación neta positiva de glucosa y síntesis de glucógeno. Los riñones también producen glucosa (mediante gluconeogenia) y la utilizan.

El tejido muscular puede capturar glucosa y almacenarla en forma de glucógeno o metabolizarla (mediante la glucólisis) produciendo piruvato; el destino de este último puede ser, entre otros, la reducción a lactato o la transaminación y formación de alanina. El lactato (y el piruvato) liberado por los músculos puede ser transportado al hígado y a los riñones, donde actúa como precursor para la gluconeogenia (ciclo de Cori o de la glucosa-lactato). La alanina, la glutamina y otros aminoácidos también pueden ser transportados desde el tejido muscular al hígado y a los riñones, donde también pueden servir como precursores para la gluconeogenia. Su transformación se lleva a cabo a través de los ciclos de la glucosa-alanina y de la glucosa-glutamina, en los que la glucosa de nueva formación se sintetiza a partir de precursores (p. ej., aminoácidos), cuyos átomos de carbono no proceden de glucosa. El tejido adiposo también puede capturar y metabolizar glucosa, aunque con menor importancia cuantitativa que en el caso del tejido muscular.

En condiciones fisiológicas se puede considerar que la glucosa es el único combustible metabólico que puede utilizar el cerebro.³ La mayor parte de la glucosa que alcanza el cerebro se oxida totalmente. Aunque el cerebro de un ser humano adulto constituye solamente alrededor del 2,5% del peso corporal, su metabolismo oxidativo representa aproximadamente el 25% de la tasa metabólica basal y más del 50% del consumo total de glucosa. El cerebro también puede utilizar otros combustibles fisiológicos si estos llegan en cantidades suficientemente elevadas. Por ejemplo, tras períodos de ayuno prolongado, la conside-

TABLA 38.2 Balance de glucosa sistémico^a y efectos de las hormonas circulantes sobre la producción endógena y la utilización de glucosa

Origen de los flujos de glucosa	EFECTOS HORMONALES		
	Insulina	Glucagón	Adrenalina
Flujo de glucosa hacia el torrente circulatorio			
Aporte exógeno de glucosa			
Aporte endógeno de glucosa			
En el hígado: gluconeólisis y gluconeogenia	↓	↑	↑
En los riñones: gluconeogenia	↓		↑
Flujo de glucosa hacia los tejidos			
Utilización continua de glucosa por parte del cerebro			
Utilización variable de glucosa por parte de otros tejidos (p. ej., muscular, adiposo, hepático, renal)	↑		↓

^aFlujo de glucosa hacia el torrente circulatorio = flujo de glucosa hacia los tejidos.

able elevación de la concentración de cetonas circulantes puede ser suficiente para satisfacer la mayor parte de las necesidades energéticas del cerebro sin que este haya de recurrir al consumo de glucosa. En especial, la cetogenia se inhibe durante los episodios de hipoglucemia inducida por insulina, de modo que, nuevamente, el cerebro depende de un aporte continuo de glucosa a través del torrente circulatorio.³

Equilibrio sistémico de la glucosa

En circunstancias normales, el flujo de glucosa de origen endógeno hacia el torrente circulatorio y su captura desde este por parte de los tejidos no cerebrales están sometidos a una regulación coordinada —en gran medida por parte de la hormona hipoglucemiantes (reguladora) insulina y de las hormonas hiperglucemiantes glucagón y adrenalina (contrarreguladoras)—, de tal manera que se mantenga un equilibrio de la glucosa a nivel sistémico, se prevenga la hipoglucemia (y la hiperglucemia) y el suministro de una cantidad suficiente de glucosa al cerebro esté garantizado (tabla 38.2). Esto se consigue pese a las grandes fluctuaciones de los aportes de glucosa exógena (p. ej., tras una comida, en ayunas) y del consumo de esta (p. ej., al hacer ejercicio, en reposo). La hipoglucemia se produce cuando la velocidad de aporte de glucosa a la sangre (suma de la producción endógena de glucosa y de la procedente de los hidratos de carbono ingeridos) no es capaz de compensar su velocidad de desaparición (suma de la glucosa metabolizada, principalmente en el cerebro, y de su consumo variable en otros tejidos, como el muscular, el adiposo, el hepático o el renal).

El rango fisiológico de concentración plasmática de glucosa en estado de no absorción (en ayunas) en adultos sanos está comprendido entre aproximadamente 70 mg/dl (3,9 mmol/l) y 110 mg/dl (6,1 mmol/l), con una media de alrededor de 90 mg/dl (5 mmol/l).³ En el estado estacionario de no absorción, las velocidades promedio de producción y de utilización de glucosa equivalen a aproximadamente 2,2 mg/kg/min (12 μmol/kg/min), con un rango de entre 1,8 a 2,6 mg/kg/min (10 y 14 μmol/kg/min). Estas velocidades son hasta tres veces mayores en los lactantes, debido en parte al mayor tamaño de su cerebro en relación con su peso corporal.

En ayunas, el hígado es la fuente principal de producción endógena de glucosa; los riñones, que producen y consumen glucosa, desempeñan

un papel modesto en la producción neta de glucosa. No obstante, la producción de glucosa en los riñones está sometida a regulación, al igual que en el hígado; es inhibida por la insulina y estimulada por la adrenalina, pero no por el glucagón. En consecuencia, en algunas ocasiones hay producción neta de glucosa por parte de los riñones, como sucede en la hipoglucemia.⁴ Por tanto, la producción endógena total de glucosa no es exactamente igual únicamente a la producción hepática de glucosa.

La gluconeogenia y la glucogenólisis son importantes para el mantenimiento de la concentración plasmática de glucosa.⁵ La cantidad total de glucosa —es decir, la glucosa presente en forma libre en los líquidos extracelulares y en las células de ciertos tejidos (fundamentalmente el hígado)— solo supone alrededor de 15-20 g (83-111 mmol). La cantidad de glucógeno que puede ser movilizado para incrementar la concentración de glucosa circulante (es decir, el glucógeno hepático) equivale a unos 70 g (390 mmol) de glucosa, y suele estar comprendida entre 25 y 130 g (135-722 mmol). Por lo tanto, en un adulto de constitución media solo hay glucosa almacenada para algo menos de 8 h de energía, incluso al ritmo de bajo consumo propio del ayuno.

Si el ayuno se prolonga entre 24 y 48 h, la concentración plasmática de glucosa disminuye, y se estabiliza después; el contenido hepático de glucógeno se reduce a menos de 10 g (55 mmol), y la gluconeogenia se convierte en la única fuente de producción de glucosa. Como los precursores principales de la glucosa a través de la vía de la gluconeogenia son los aminoácidos, se produce una degradación de la proteína muscular. La utilización de glucosa por parte de los tejidos muscular y adiposo se interrumpe. Al activarse la lipólisis y la cetogenia, aumenta la concentración de cetonas circulantes, que se convierten en un combustible importante para el cerebro. La utilización de glucosa por parte del cerebro se reduce aproximadamente a la mitad, lo que hace que se reduzca a su vez la intensidad de la gluconeogenia precisa para el mantenimiento de la concentración plasmática de glucosa, con lo que la degradación proteica se atenúa.

Después de una comida, la absorción de glucosa hacia el torrente circulatorio duplica la velocidad de generación de glucosa endógena en ayunas, dependiendo la magnitud de este incremento del contenido en hidratos de carbono de la comida, de la velocidad de tránsito gástrico y de las velocidades de digestión y absorción. Al irse absorbiendo la glucosa, la producción endógena de glucosa queda inhibida y la utilización de la glucosa por parte de los músculos, el tejido adiposo y el hígado se incrementa. La glucosa exógena se asimila y, tras un pequeño aumento, la concentración plasmática de glucosa retorna a los niveles propios del estado de ayuno.

El ejercicio físico aumenta el consumo de glucosa (por parte del tejido muscular) a niveles que pueden ser varias veces mayores que los propios del estado de ayuno. La producción endógena de glucosa se suele acelerar para compensar su utilización, de tal manera que se mantenga la concentración plasmática de glucosa.

En resumen, la concentración plasmática de glucosa se suele mantener dentro de un rango relativamente estrecho, independientemente de las grandes variaciones que se producen en los flujos de glucosa; de esta manera se garantiza el equilibrio sistémico de la glucosa. Esta notable capacidad homeostática es fruto de un conjunto de factores glucorreguladores de naturaleza hormonal, neuronal o relacionada con los sustratos.

Respuestas frente a la hipoglucemia

La disminución de la concentración plasmática de glucosa en individuos sanos provoca una cascada de respuestas, cada una a partir de un cierto umbral de glucemia^{1,6-9} (tabla 38.3). La primera respuesta es una disminución de la secreción de insulina. Esta disminución se inicia cuando la concentración de glucosa decrece aún dentro del rango de normalidad fisiológica. Cuando la concentración alcanza el límite inferior de dicho rango, se incrementa la secreción de hormonas contrarreguladoras, como glucagón y adrenalina. Si la concentración de glucosa plasmática sigue bajando, se produce una respuesta conjunta

TABLA 38.3 Respuestas fisiológicas ante la disminución de la concentración de glucosa

Respuesta	Umbral de glucemia ^a (mmol/l [mg/dl])	Efectos fisiológicos	Función en la prevención o corrección de la hipoglucemia (contrarregulación de la glucemia)
↓ Insulina	4,4-4,7 (80-85)	↑ V _a (↓ V _d)	Principal factor regulador de la glucemia, primera línea de defensa frente a la hipoglucemia
↑ Glucagón	3,6-3,9 (65-70)	↑ V _a	Principal factor contrarregulador de la glucemia, segunda línea de defensa frente a la hipoglucemia
↑ Adrenalina	3,6-3,9 (65-70)	↑ V _a , ↓ V _c	Implicada, esencial en situaciones de déficit de glucagón, tercera línea de defensa frente a la hipoglucemia
↑ Cortisol y hormona del crecimiento	3,6-3,9 (65-70)	↑ V _a , ↓ V _c	Implicados, no esenciales
Síntomas	2,8-3,1 (50-55)	↑ Glucosa exógena	Desencadenantes de los mecanismos de defensa conductuales (ingestión de alimentos)
↓ Capacidad cognitiva	< 2,8 (50)	—	(Pone en peligro los mecanismos de defensa conductuales)
↓ Metabolismo de la glucosa cerebral	< 2,8 (50)	—	—

^aConcentraciones plasmáticas de glucosa en sangre venosa arterializada, no en sangre venosa.
V_a, velocidad de aparición de la glucosa, producción de glucosa por parte del hígado y los riñones; V_c, velocidad de captación de la glucosa por parte de los tejidos sensibles a la insulina; V_d, velocidad de desaparición de la glucosa, utilización de la glucosa por parte de tejidos sensibles a la insulina como el músculo esquelético (sin efecto directo sobre la utilización de glucosa por parte del sistema nervioso central).

más intensa simpático-suprarrenal (del sistema nervioso simpático y de la médula suprarrenal), con sus correspondientes síntomas. Finalmente, cuando las concentraciones de glucosa se reducen aún más, aparecen alteraciones cognitivas y manifestaciones adicionales de insuficiencia funcional cerebral, como convulsiones o coma.

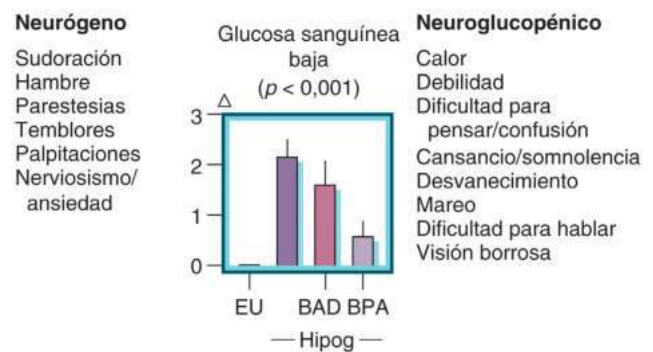
Manifestaciones clínicas de la hipoglucemia

Los síntomas y signos de hipoglucemia son inespecíficos.⁹ La hipoglucemia clínica —la capaz de originar síntomas y signos²— se constata por la presencia de la tríada de Whipple (v. tabla 38.1).

Los síntomas neuroglucopénicos son consecuencia directa de la escasez de glucosa en el cerebro. Entre ellos se encuentran las anomalías cognitivas, los cambios conductuales, las alteraciones psicomotoras y, cuando la concentración es más baja, las convulsiones y el coma.^{1,9} Los síntomas neurógenos (o autónomos) son en gran medida manifestaciones de los cambios fisiológicos debidos a la activación simpático-suprarrenal (especialmente del sistema nervioso simpático¹⁰) desencadenada por la hipoglucemia. Entre ellos se encuentran síntomas adrenérgicos (mediados por catecolaminas), como palpitaciones, temblores y ansiedad/excitación, y colinérgicos (mediados por acetilcolina), como sudoración, hambre y parestesias. En la generación de algunos de estos síntomas (p. ej., el hambre) pueden intervenir también mecanismos localizados a nivel central.¹¹ El reconocimiento subjetivo de la hipoglucemia es en gran medida el resultado de la percepción de estos síntomas de origen neurológico⁹ (fig. 38.2).

No se conocen el mecanismo o los mecanismos de señalización de la hormona que regula positiva y negativamente la glucosa, ni los de las respuestas simpáticas ante la hipoglucemia. No obstante, estas respuestas no están mediadas por una disminución del metabolismo cerebral de la glucosa, ya que el umbral de glucemia para que esta se reduzca, determinado mediante tomografía de emisión de positrones con ¹¹C-glucosa, está situado por debajo de los umbrales de glucemia a partir de los cuales se producen las respuestas hormonales y simpáticas¹² (v. tabla 38.3).

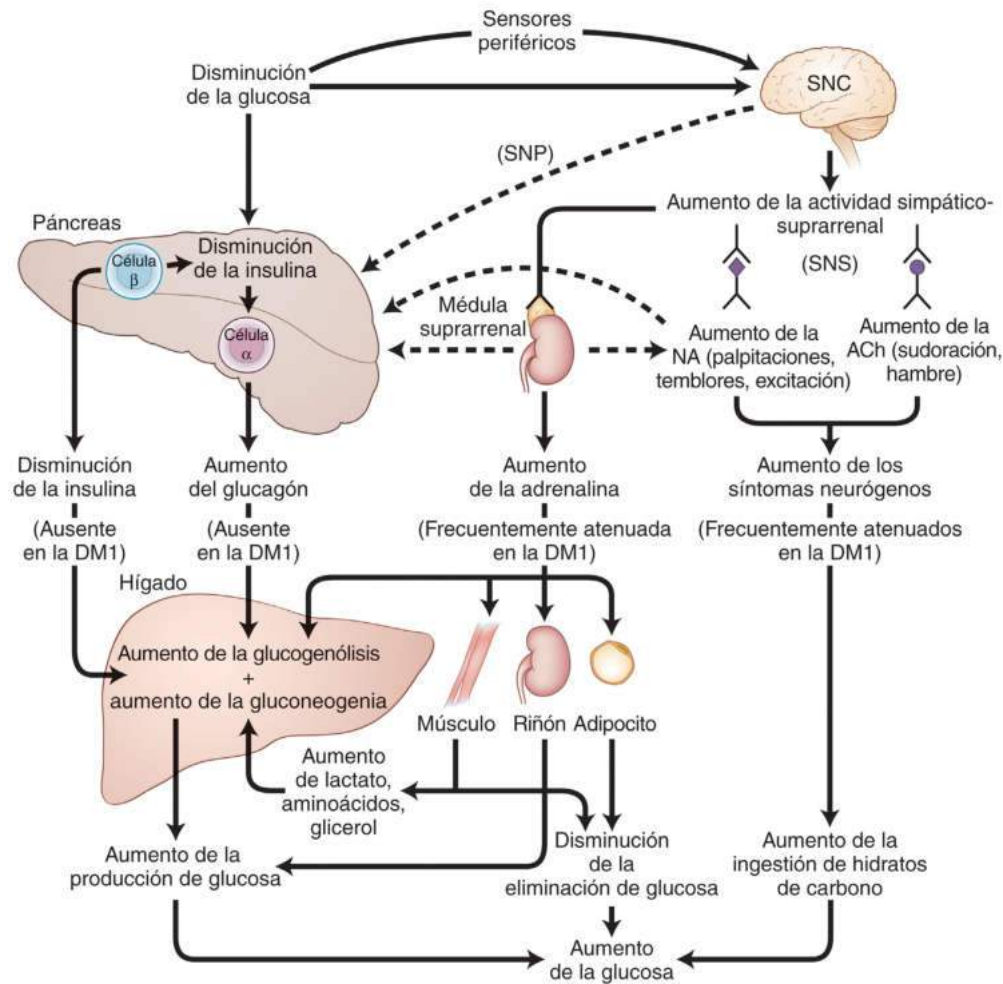
Entre los signos de hipoglucemia se encuentran la palidez y la diaforesis, que son debidas respectivamente a la vasoconstricción cutánea de origen adrenérgico y a la activación colinérgica de las glándulas sudoríparas.^{2,3} La frecuencia cardíaca y la presión arterial se elevan, pero en general no excesivamente. Las manifestaciones neuroglucopénicas suelen ser evidentes.



• **Figura 38.2** Síntomas de hipoglucemia neurógenos (autónomos) y neuroglucopénicos en individuos sanos. Entre los síntomas neurógenos son de origen colinérgico «sudoración», «hambre» y «parestesias», y de origen adrenérgico «temblores», «palpitaciones» y «nerviosismo/ansiedad». Véase la explicación en el texto. Se muestran las puntuaciones medias (\pm error estándar) de reconocimiento de la hipoglucemia (glucosa sanguínea baja) durante el pinzamiento euglucémico (EU) y en tres situaciones de hipoglucemia (Hipog.): aislada, con bloqueo adrenérgico α y β inducido mediante la infusión de fentolamina y propranolol (BAD), y con bloqueo mixto adrenérgico α y β y bloqueo colinérgico muscarínico mediante atropina (bloqueo panautónomo, BPA). (Tomado de Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia: perception of neurogenic [predominantly cholinergic] rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes Care*. 1993;42:1791-1798, utilizado con autorización de la American Diabetes Association.)

Mantenimiento del equilibrio sistémico de la glucosa

Aunque disponer de forma continua de glucosa es imprescindible, especialmente para el cerebro, el aporte de glucosa exógena procedente de los hidratos de carbono presentes en la dieta es de naturaleza intermitente. En condiciones normales existe un equilibrio sistémico de glucosa (v. tabla 38.2) que impide que se produzcan episodios de hipoglucemia o de hiperglucemia, y que se debe a una regulación dinámica, minuto a minuto, de la producción endógena de glucosa en el hígado y los riñones, y de la utilización de la glucosa por parte de tejidos ajenos al sistema nervioso central (SNC), como los músculos.^{1,3} Esta



• **Figura 38.3** Mecanismos de defensa fisiológicos y conductuales frente a la hipoglucemia en los seres humanos. ACh, acetilcolina; célula α , célula α de los islotes pancreáticos; célula β , célula β de los islotes pancreáticos; DM1, diabetes mellitus de tipo 1; NA, noradrenalina; SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso parasimpático; SNS, sistema nervioso simpático. (Tomado de Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. *J Clin Invest.* 2006;116:1470–1473, utilizado con autorización de la American Society for Clinical Investigation.)

regulación es ejercida fundamentalmente por la insulina, el glucagón y la adrenalina¹⁻³ (fig. 38.3; v. tabla 38.3), aunque también intervienen muchas otras hormonas, neurotransmisores y sustratos.¹³

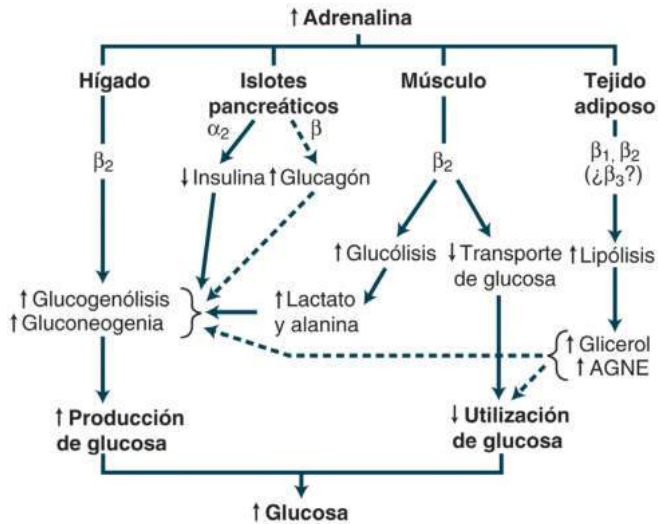
Los principales mecanismos fisiológicos que se activan ante una disminución de la concentración plasmática de glucosa son: 1) una disminución de la insulina; 2) un aumento del glucagón, y, en ausencia del anterior, 3) un aumento de la adrenalina.³ El mecanismo de defensa conductual consiste en la ingestión de hidratos de carbono, promovida por síntomas neuronales de origen principalmente simpático^{1,3,10} (v. tabla 8.3 y fig. 38.3).

La primera línea de defensa fisiológica frente a la hipoglucemia es la disminución de la secreción de insulina por parte de las células β de los islotes pancreáticos. La señal que desencadena esta respuesta es la disminución de la concentración de glucosa a nivel de las células β . La respuesta se produce en el momento en que se detecta una disminución de la concentración de glucosa, aún dentro del rango fisiológico³ (v. tabla 38.3), y a consecuencia de esta aumenta la producción hepática y renal de glucosa y cesa prácticamente en su totalidad la utilización de glucosa por parte de los tejidos sensibles a la insulina, como el tejido muscular (v. fig. 38.3).

La segunda línea de defensa fisiológica frente a la hipoglucemia es el aumento de la secreción de glucagón por parte de las células α de los islotes pancreáticos. Este incremento se produce cuando la concentración plasmática de glucosa cae justo por debajo del rango fisiológico

(v. tabla 38.3), y da lugar a un aumento de la producción hepática de glucosa, principalmente mediante la estimulación de la glucogenólisis (v. fig. 38.3). La señal que da lugar a esta respuesta es principalmente la disminución de la concentración de insulina en los islotes pancreáticos, y tal vez también la de otros compuestos secretados por las células β , todo ello en un contexto de concentraciones bajas de glucosa a nivel de las células α ¹⁴⁻¹⁸ (v. fig. 38.3) y de otras señales, entre las que se puede encontrar la disminución de la concentración de somatostatina, así como mediante otros mecanismos todavía no identificados¹⁴⁻¹⁸ y solo secundariamente por estimulación debida al aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo (simpático, parasimpático, médula suprarrenal).¹⁹

La tercera línea de defensa fisiológica frente a la hipoglucemia, que es esencial cuando existe un déficit de glucagón, es el aumento de la secreción de adrenalina por parte de la médula suprarrenal. La señal que la desencadena proviene del SNC, se produce también cuando la concentración de glucosa cae justo por debajo del rango fisiológico¹⁻³ (v. tabla 38.3) y da lugar a una elevación de la concentración plasmática de glucosa fundamentalmente mediante estimulación β_2 -adrenérgica de la producción hepática y renal de glucosa (v. fig. 38.3). No obstante, el efecto hiperglucemiante de la adrenalina también se debe a la limitación de la captación de glucosa por parte de los tejidos sensibles a la insulina, a la movilización de precursores para la gluconeogénesis, como lactato y aminoácidos de origen muscular y glicerol del tejido



• **Figura 38.4** Representación esquemática de los mecanismos del efecto hiperglucemiante de la adrenalina, mediados por estimulación adrenérgica α y β . AGNE, ácidos grasos no esterificados. (Tomado de Cryer PE. Catecholamines, pheochromocytoma and diabetes. *Diabetes Rev.* 1993;1:309–317, utilizado con autorización de la American Diabetes Association.)

adiposo, y a la inhibición de la secreción de insulina mediada por receptores α_2 -adrenérgicos²⁰ (fig. 38.4). De hecho, los efectos adrenérgicos sobre la secreción de insulina por parte de las células β suelen desempeñar un papel importante en los efectos globales de la adrenalina sobre la glucemia. La inhibición de la secreción de insulina a través de la estimulación de los receptores α_2 -adrenérgicos es lo que hace posible esta respuesta hiperglucemiante; el efecto de la estimulación β_2 -adrenérgica por sí solo es muy limitado, ya que también promueve la secreción de insulina. Sin embargo, la magnitud de la respuesta hiperglucemiante a la adrenalina también se ve limitada por un ligero aumento de la secreción de insulina –debido al incremento de la concentración de glucosa, a estimulación β_2 -adrenérgica o a ambas

causas—. Estas interacciones fisiológicas explican por qué la sensibilidad de la glucemia a la adrenalina es mayor en los pacientes incapaces de incrementar la secreción de insulina (p. ej., en los que tienen diabetes mellitus de tipo 1 [DM1]).²⁰ En los individuos adultos, la adrenalina circulante procede prácticamente en su totalidad de la médula suprarrenal.¹⁰ Mientras que en estado de reposo y en muchas situaciones de estimulación (p. ej., ejercicio físico) la noradrenalina circulante procede en su mayor parte de las terminaciones nerviosas simpáticas, en la hipoglucemia, el incremento de la concentración plasmática de noradrenalina es atribuible principalmente a la médula suprarrenal.¹⁰

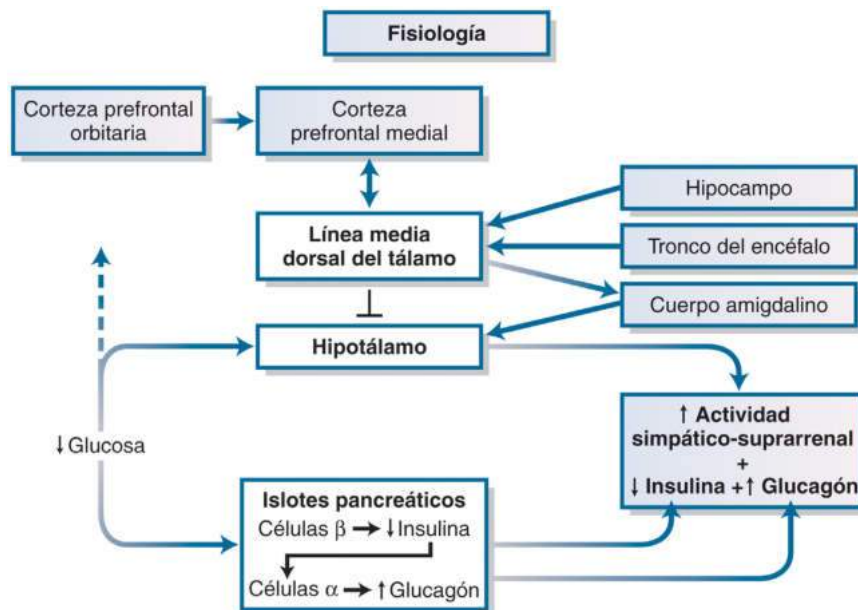
Normalmente estos mecanismos de defensa fisiológicos frente a la hipoglucemia corrigen los episodios en que disminuye la concentración plasmática de glucosa y previenen la hipoglucemia clínica (es decir, sintomática). Cuando no son capaces de hacerlo, la baja concentración plasmática de glucosa induce una respuesta simpático-suprarrenal más intensa, que da lugar a síntomas^{1,3} (v. tabla 38.3). Estos síntomas, especialmente los síntomas neurógenos, hacen que la hipoglucemia resulte perceptible y desencadenan, de esa manera, respuestas conductuales, como la ingestión de hidratos de carbono³ (v. fig. 38.3).

En la figura 38.5 se muestra detalladamente la fisiología integrada de los mecanismos de contrarregulación de la glucemia.¹⁻³ La disminución de la concentración de glucosa en las células de los islotes pancreáticos inhibe la secreción de insulina y promueve la de glucagón. Esta misma disminución de la concentración de glucosa se detecta en los tejidos periféricos y en el SNC, concretamente en el hipotálamo, y da lugar a un incremento de la actividad simpático-suprarrenal que origina un aumento de la secreción de adrenalina y la aparición de síntomas neurógenos, debidos estos últimos principalmente a una mayor actividad simpática neuronal. En la figura 38.5 se muestra también una posible estructura de la red neuronal que gobernaría la respuesta hipotalámica.

Hipoglucemia clínica

Definición y diagnóstico

Por definición, la hipoglucemia clínica consiste en la presencia de una concentración plasmática de glucosa lo suficientemente baja como para



• **Figura 38.5** Representación esquemática de los mecanismos integrados de respuesta fisiológica a la hipoglucemia en los seres humanos: disminuciones de la secreción de insulina, incrementos de la secreción de glucagón e incrementos de la actividad simpático-suprarrenal (médula suprarrenal y sistema nervioso simpático). Células α , células α de los islotes pancreáticos; células β , células β de los islotes pancreáticos. (Tomado de Cryer PE. *Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence and Prevention*. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2009, utilizado con autorización de la American Diabetes Association.)

causar síntomas o signos, incluida la disfunción cerebral. Los umbrales de glucemia a partir de los cuales aparecen los síntomas y signos de hipoglucemia son de naturaleza dinámica; por ejemplo, se desplazan a valores más bajos de concentración plasmática de glucosa en pacientes con hipoglucemia recurrente,²¹⁻²³ y a valores más altos en individuos diabéticos mal controlados. Por tanto, no es posible fijar una única concentración plasmática de glucosa que defina de forma inequívoca la hipoglucemia. Además, los síntomas y signos de la hipoglucemia son inespecíficos, y la obtención de un valor bajo de concentración de glucosa en un análisis puede tratarse de un artificio. Por todo ello, la manera más segura de constatar la existencia de hipoglucemia es comprobar si el paciente presenta la tríada de Whipple^{1,2} (v. tabla 38.1).

La constatación de la presencia de la tríada de Whipple es especialmente importante cuando se sospecha la presencia de hipoglucemia en una persona que no padece diabetes mellitus, ya que los trastornos que cursan con hipoglucemia son poco frecuentes. En ausencia de diabetes, solo se recomienda llevar a cabo una evaluación diagnóstica en profundidad en los casos en los que se haya comprobado la presencia de la tríada de Whipple.² Lo ideal sería que los pacientes tratados con secretagogos de insulina o directamente con insulina monitorizaran su concentración plasmática de glucosa siempre que sospechasen que pudieran estar hipoglucémicos. No obstante, la probabilidad de que un episodio sintomático se deba a hipoglucemia es alta, ya que esta es frecuente en pacientes tratados con insulina, una sulfonilurea o una glinida. También es importante tener en cuenta que las concentraciones de glucosa en la sangre son aproximadamente un 15% más bajas que las medidas en el plasma, porcentaje que puede ser aún mayor si el hematocrito es alto.

Clasificación clínica de la hipoglucemia

En la tabla 38.4 se enumeran las causas de hipoglucemia.² Los fármacos son, con mucha diferencia, la causa más frecuente de hipoglucemia. Entre estos fármacos se encuentran los promotores de la secreción de insulina y la propia insulina, que se utilizan para el tratamiento de la diabetes. Aunque las personas diabéticas pueden sufrir los mismos trastornos hipoglucémicos que las no diabéticas, sus episodios de hipoglucemia suelen ser consecuencia del tratamiento de su enfermedad. Además, la fisiopatología de la hipoglucemia en los individuos diabéticos es diferente a la propia de las personas no diabéticas, como también lo son su diagnóstico y tratamiento. Por tanto, en este capítulo se abordan por separado la hipoglucemia en los individuos diabéticos y la hipoglucemia en los individuos no diabéticos.

Hipoglucemia en las personas con diabetes

El problema clínico de la hipoglucemia en la diabetes

El factor limitante en el control glucémico en la diabetes con insulina, una sulfonilurea o una glinida es la hipoglucemia iatrogénica.¹ Es causa de morbilidad recurrente en la mayoría de las personas con DM1 y en muchas otras con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) avanzada, y en algunos casos puede resultar fatal. El problema de la hipoglucemia impide muchas veces el mantenimiento de la euglucemia a lo largo de la historia natural de la enfermedad, y de esa forma la posibilidad de obtener todas las ventajas que proporciona una glucemia controlada. Además, la hipoglucemia perturba los mecanismos de defensa fisiológicos y conductuales frente a subsiguientes disminuciones de la concentración de glucosa, con lo que se origina un círculo vicioso de hipoglucemia recurrente.

La hipoglucemia del diabético se debe a un tratamiento farmacocinéticamente incorrecto con insulina o un promotor de la secreción de insulina (p. ej., sulfonilureas o glinidas), que da lugar a episodios de hiperinsulinemia de origen farmacológico. Por tanto, es fundamentalmente de origen iatrogénico. Los episodios importantes de hiperinsulinemia terapéutica absoluta pueden dar lugar a episodios aislados de hipoglucemia. Sin embargo, la hipoglucemia recurrente en

TABLA 38.4 Causas de hipoglucemia en los adultos

Individuo enfermo o en tratamiento farmacológico

Fármacos

Insulina o promotores de la secreción de insulina

Alcohol

Otros (v. tabla 38.8)

Enfermedades críticas

Insuficiencia hepática, renal o cardíaca

Sepsis

Inanición

Déficit hormonal

Cortisol

Glucagón y adrenalina (en la diabetes mellitus por déficit de insulina)

Tumor de células ajenas a los islotes

Individuo aparentemente sano

Hiperinsulinismo endógeno

Insulinoma

Trastornos funcionales de las células β (nesidioblastosis)

Hipoglucemia por enfermedad pancreática distinta del insulinoma

Hipoglucemia secundaria a derivación quirúrgica gástrica

Hipoglucemia autoinmunitaria

Anticuerpos frente a insulina

Anticuerpos frente a los receptores de insulina

Secretagogos de insulina

Otros

Hipoglucemia accidental, subrepticia o inducida con mala intención

Tomado de Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709–728, utilizado con autorización de The Endocrine Society.

individuos diabéticos suele ser consecuencia de los efectos conjuntos de una hiperinsulinemia relativa o absoluta, entre leve y moderada, unidos a anomalías de los mecanismos de defensa fisiológicos y conductuales frente a la disminución de la concentración plasmática de glucosa, como se explica más adelante en este mismo capítulo.^{1,2}

Frecuencia de la hipoglucemia en la diabetes

Desafortunadamente, la hipoglucemia es una posibilidad que siempre han de tener presente las personas con DM1.²⁴⁻²⁶ Un paciente medio sufre innumerables episodios de hipoglucemia asintomática (que no son benignos, ya que debilitan los mecanismos de defensa frente a posteriores episodios de hipoglucemia), aproximadamente dos episodios por semana (miles de episodios de este tipo a lo largo de su vida), y aproximadamente un episodio anual de hipoglucemia grave, al menos temporalmente incapacitante, y muchas veces con convulsiones o coma. Este problema no se ha mitigado desde que fue puesto de manifiesto en el informe del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en 1993.²⁴ En 2007, el United Kingdom Hypoglycaemia Study Group detectó en un estudio basado en la población una incidencia de hipoglucemia grave doble a la descrita en el DCCT entre pacientes que padecían DM1 desde hacía menos de 5 años, y de más del quintuple que en el DCCT entre los que la padecían desde hacía más de 15 años.²⁷

La incidencia total de hipoglucemia durante el tratamiento de la DM2 con promotores de la secreción de insulina, o incluso con insulina, es menor que en el caso de pacientes con DM1.²⁶⁻³⁴ No obstante, debido a cuestiones fisiopatológicas que se explicarán más adelante, la incidencia de hipoglucemia aumenta paulatinamente a lo largo del tiempo al irse aproximando los pacientes al déficit absoluto de insulina característico de los estadios finales del espectro de la DM2.^{27,29,30} De

hecho, cuando se ajustan los datos según la duración del tratamiento con insulina, se ha descrito una incidencia de hipoglucemia parecida en los pacientes con DM2 y DM1.³⁰ El United Kingdom Hypoglycaemia Study Group observó una prevalencia de hipoglucemia grave del 7% y una incidencia de 10 episodios por 100 paciente-años entre los pacientes con DM2 tratados con insulina durante menos de 2 años; estas cifras aumentaron hasta una prevalencia del 25% y 70 episodios por 100 paciente-años entre los que habían sido tratados durante más de 5 años.²⁷ Los datos obtenidos a partir de los pacientes con hipoglucemia tratada por ellos mismos fueron parecidos. En conclusión, la frecuencia de la hipoglucemia iatrogénica es relativamente baja durante los primeros años de tratamiento de la DM2 con insulina, al menos con los objetivos actuales, que no persiguen la euglucemia absoluta, pero aumenta de forma sustancial en la DM2 avanzada, donde se aproxima a la frecuencia observada entre los pacientes con DM1. Como se señala más adelante en este capítulo, las nuevas tecnologías, especialmente el control continuo de la glucosa (CCG) y los fármacos para el tratamiento de la DM2 que no provocan hipoglucemia, reducirán la frecuencia de los episodios de hipoglucemia en las personas que puedan utilizarlos.

La incidencia y la prevalencia de la hipoglucemia en los pacientes con diabetes suelen estar infravaloradas, debido al reto que plantea su verificación.^{1,2} Los episodios asintomáticos no se detectan salvo cuando se descubren casualmente al automonitorizar la glucemia o cuando se lleva a cabo un CCG. Los episodios sintomáticos pueden no ser atribuidos a hipoglucemia, debido a la inespecificidad de sus síntomas. Incluso cuando son reconocidos, es posible que después no se recuerden^{35,36} o no se notifiquen cuando el paciente acude a sus revisiones periódicas. Como los episodios de hipoglucemia grave (los que requieren asistencia por parte de otras personas) son más notorios, se suelen notificar con más frecuencia (por el propio paciente u otra persona), por lo que la frecuencia descrita en este caso es más fiable, aunque estos episodios solamente representen una pequeña parte del total de eventos de hipoglucemia. Los datos más fiables deberían obtenerse a partir de estudios de hipoglucemia prospectivos y basados en la población.

Los datos prospectivos y basados en la población de Donnelly et al.²⁶ indican que las incidencias totales de al menos un episodio de hipoglucemia y de hipoglucemia grave en los pacientes con DM2 tratados con insulina suponen alrededor de una tercera parte de las observadas en los pacientes con DM1. En otros dos estudios basados en la población, la incidencia de hipoglucemia grave que hizo preciso tratamiento urgente en los pacientes con DM2 tratados con insulina fue del 40%,³¹ y del 100%³² en los pacientes con DM1. Analizando estos datos en conjunto, y teniendo en cuenta que la prevalencia de la DM2 es aproximadamente 20 veces mayor que la de la DM1 y que la mayoría de los pacientes con DM2 precisan finalmente ser tratados con insulina, se llega a la conclusión de que la mayoría de los episodios de hipoglucemia iatrogénica, incluidos los más graves, afectan a los pacientes con DM2.

Consecuencias de la hipoglucemia en la diabetes

La hipoglucemia iatrogénica es causa de morbilidad física y psicológica recurrente, y debilita los mecanismos de defensa frente a futuros episodios de hipoglucemia en los pacientes diabéticos.¹ El problema de la hipoglucemia suele dificultar el mantenimiento de un estado de euglucemia a lo largo de la vida del diabético. La hipoglucemia suele provocar insuficiencia funcional cerebral, que es reversible tras el incremento de la concentración plasmática de glucosa. En raras ocasiones es causa de muerte súbita, probablemente como consecuencia de arritmia cardíaca o, si es profunda y prolongada, de disfunción cerebral permanente y muerte.

En el mejor de los casos, un episodio de hipoglucemia sintomática es molesto y desequilibrante. Puede alterar la cordura, el comportamiento y la ejecución de tareas físicas como la conducción. Puede provocar convulsiones o pérdida de la conciencia. En algunas ocasiones se producen déficits neurológicos transitorios, pero las lesiones neurológicas permanentes son poco frecuentes. El seguimiento sistemático a largo plazo de los pacientes incluidos en el DCCT sugiere que la hipoglucemia iatrogénica recurrente no ocasiona anomalías cognitivas crónicas en los adultos jóve-

nes,³⁷ pero es posible que sí que las pueda provocar en los niños^{38,39} y las personas mayores.⁴⁰ Junto con otros trastornos psicológicos, el miedo a la hipoglucemia puede constituir un obstáculo para el control glucémico.⁴¹

La hipoglucemia iatrogénica puede resultar fatal.⁴²⁻⁵³ Desde el descubrimiento de la insulina se sabe que la hipoglucemia puede matar.⁴² La hipoglucemia ha sido relacionada epidemiológicamente con la muerte,⁴³ hay estudios controlados y aleatorizados sobre el tratamiento intensivo de la glucemia en los pacientes con DM2^{43,44} e ingresados en unidades de cuidados intensivos^{45,46} en que se observaron tasas de mortalidad anormalmente elevadas, y existen estudios sobre tasas de mortalidad por hipoglucemia en diversas series de pacientes con diabetes.⁴⁷⁻⁵¹ Los primeros estudios indicaban que entre el 2 y el 4% de los pacientes con DM1 morían a causa de hipoglucemia.⁴⁷⁻⁴⁹ En estudios más recientes se ha observado que el 4,^{49,50} el 7,⁵¹ el 8⁵² y el 10% o más⁵³ de los fallecimientos de pacientes con DM1 se deben a hipoglucemia. De hecho, mediante el CCG se han constatado casos de hipoglucemia en el momento del fallecimiento.⁵⁴ Se han descrito incidencias de mortalidad hasta de un 10% en pacientes con hipoglucemia grave inducida por sulfonilureas.⁵⁵

El hallazgo de Currie et al.⁵⁶ en el sentido de que las concentraciones bajas de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se asocian a una mayor mortalidad en los pacientes con DM2 con mayor riesgo de hipoglucemia es totalmente compatible con estos datos que indican que la hipoglucemia iatrogénica es un factor de riesgo de mortalidad en la diabetes. Por tanto, la mortalidad iatrogénica afecta tanto a pacientes con DM1 como con DM2.

Aunque la hipoglucemia prolongada y profunda puede ocasionar muerte cerebral, se cree que la mayoría de los casos de muerte súbita por hipoglucemia son consecuencia de arritmias cardíacas desencadenadas por la intensa respuesta simpático-suprarrenal frente a la hipoglucemia.^{44,57,58} Esta respuesta se produce a través de receptores β-adrenérgicos.⁵⁸ La muerte súbita se ha asociado a prolongación del intervalo QT y a una sensibilidad reducida de los barorreflejos en los pacientes con neuropatía autónoma diabética clásica.⁵⁹⁻⁶¹ Adler et al.⁶² demostraron, en estudios llevados a cabo en individuos sin diabetes, que los antecedentes recientes de hipoglucemia reducen la sensibilidad de los barorreflejos al día siguiente. Más adelante en este mismo capítulo se explicará la inducción de insuficiencia simpática funcional por antecedentes recientes de hipoglucemia como característica adicional y potencialmente fatal del concepto de insuficiencia autónoma asociada a hipoglucemia (IAAH).¹

Definición y clasificación clínica de la hipoglucemia en la diabetes

La American Diabetes Association/Endocrine Society Workgroup on Hypoglycemia⁶³ (ADA/ES Workgroup) han definido la hipoglucemia en la diabetes como «cualquier episodio que cursa con una concentración plasmática de glucosa baja y en el que el paciente se encuentra expuesto a acontecimientos adversos». Esta definición abarca más que la correspondiente a la hipoglucemia clínica en los pacientes sin diabetes (es decir, una concentración plasmática de glucosa suficientemente baja como para causar síntomas o signos^{1,2}), ya que en ella se incluyen también los episodios asintomáticos. Estos episodios asintomáticos no son benignos en las personas diabéticas; debilitan los mecanismos de defensa frente a futuros episodios de hipoglucemia,^{1,2} y son señal de un mayor riesgo de hipoglucemia iatrogénica grave inminente.⁶⁴ En este caso tampoco es posible fijar una concentración plasmática de glucosa que defina categóricamente la hipoglucemia, ya que el umbral de glucemia en que se produce una respuesta a la hipoglucemia es de naturaleza dinámica. Se desplaza hacia concentraciones plasmáticas más bajas de glucosa cuando la hipoglucemia es recurrente,^{21,22} y hacia concentraciones más altas en los pacientes con diabetes mal controlada.^{20,21}

La ADA/ES Workgroup recomienda a los individuos diabéticos (implícitamente a los tratados con insulina o con un secretagogo de insulina) que se han de considerar en riesgo de hipoglucemia cuando la concentración plasmática de glucosa medida por ellos mismos alcance los 70 mg/dl (3,9 mmol/l) o caiga por debajo de este valor.⁶³ Teniendo en cuenta el margen de error del autocontrol (o del CCG),

este moderado valor de alarma se aproxima al límite inferior del rango de concentración normal de glucosa plasmática para individuos no diabéticos en ayunas^{1,2} y al umbral de glucemia a partir del cual se activan los sistemas fisiológicos contrarreguladores de la glucosa^{1,2} (v. tabla 38.3); es suficientemente bajo como para debilitar los mecanismos de defensa frente a futuros episodios de hipoglucemia en los individuos no diabéticos. Por tanto, la recomendación de establecer el nivel de alerta a una concentración de glucosa plasmática igual o menor de 70 mg/dl (3,9 mmol/l) está basada en datos concretos; el paciente suele tener tiempo para intervenir e impedir que se produzca un episodio de hipoglucemia clínica, y además existe un cierto margen para compensar la poca exactitud de los dispositivos de control de glucosa a concentraciones plasmáticas bajas de esta. Esta recomendación ha sido avalada de manera implícita por la Food and Drug Administration de EE. UU. y la Agencia Europea de Medicamentos.

La recomendación de estos valores de alerta no implica, por supuesto, que las personas diabéticas deban iniciar el tratamiento siempre que la concentración de glucosa plasmática sea igual o esté por debajo de 70 mg/dl (3,9 mmol/l). Por el contrario, deben considerar la conveniencia de llevar a cabo determinadas acciones, como repetir la determinación transcurrido un cierto tiempo, tomar decisiones conductuales, como evitar el ejercicio físico o la conducción hasta que la concentración de glucosa se eleve, ingerir hidratos de carbono o, posteriormente, ajustar el régimen terapéutico.

La ADA/ES Workgroup⁶³ también ha recomendado una clasificación clínica de la hipoglucemia en la diabetes (tabla 38.5).

El International Hypoglycaemia Study Group⁶⁵ ha propuesto tres niveles de hipoglucemia iatrogénica en personas diabéticas:

- *Nivel 1*: un valor de alerta de glucosa igual o menor a 70 mg/dl (3,9 mmol/l).
- *Nivel 2*: un valor de glucosa inferior a 54 mg/dl (3 mmol/l), que es un valor lo suficientemente bajo como para indicar la existencia de una hipoglucemia clínicamente importante.
- *Nivel 3*: hipoglucemia grave, según la definición de la American Diabetes Association.

Estos niveles han sido respaldados por la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes.⁶⁵

Dado que la concentración de HbA_{1c} proporciona información útil sobre el control glucémico a largo plazo, pero ninguna acerca de su control a corto plazo, se ha sugerido⁶⁶ que la clasificación de la hipoglucemia grave (v. tabla 38.5) podría ampliarse de tal manera que incluyese una categoría con una concentración plasmática de glucosa inequívocamente baja, tal vez inferior a 50 mg/dl (2,8 mmol/l) o a 54 mg/dl (3 mmol/l),⁶⁵ detectada mediante el autocontrol de la glucosa plasmática, el CCG, o una determinación de laboratorio. Esto sería particularmente útil en ausencia de síntomas en el momento de la detección de la concentración inequívocamente baja de glucosa, ya que serviría para constatar una percepción inadecuada de la hipoglucemia, que es un problema tratable.

Fisiopatología de la contrarregulación de la glucosa en la diabetes

La fisiopatología de la contrarregulación de la glucosa y su relación con la hipoglucemia clínica en la diabetes^{1,2} se resumen en los próximos párrafos (v. explicaciones anteriores y figs. 38.3 y 38.5). Aquí, de nuevo, los principales mecanismos fisiológicos de defensa frente a la disminución de la concentración plasmática de glucosa son la disminución de la insulina, el aumento del glucagón y, en ausencia de este último, el aumento de la adrenalina. El mecanismo de defensa conductual es la ingestión de hidratos de carbono como respuesta a los síntomas,⁹ que en su mayoría se originan en las neuronas del sistema simpático.¹⁰

Exceso de insulina

Un requisito previo para el desarrollo de hipoglucemia iatrogénica es la presencia de episodios de hiperinsulinemia terapéutica debidos a la administración de secretagogos de insulina (sulfonilureas o glinidas) o de la propia insulina. Un acusado exceso absoluto de insulina puede provocar

TABLA 38.5 Clasificación de la hipoglucemia en la diabetes

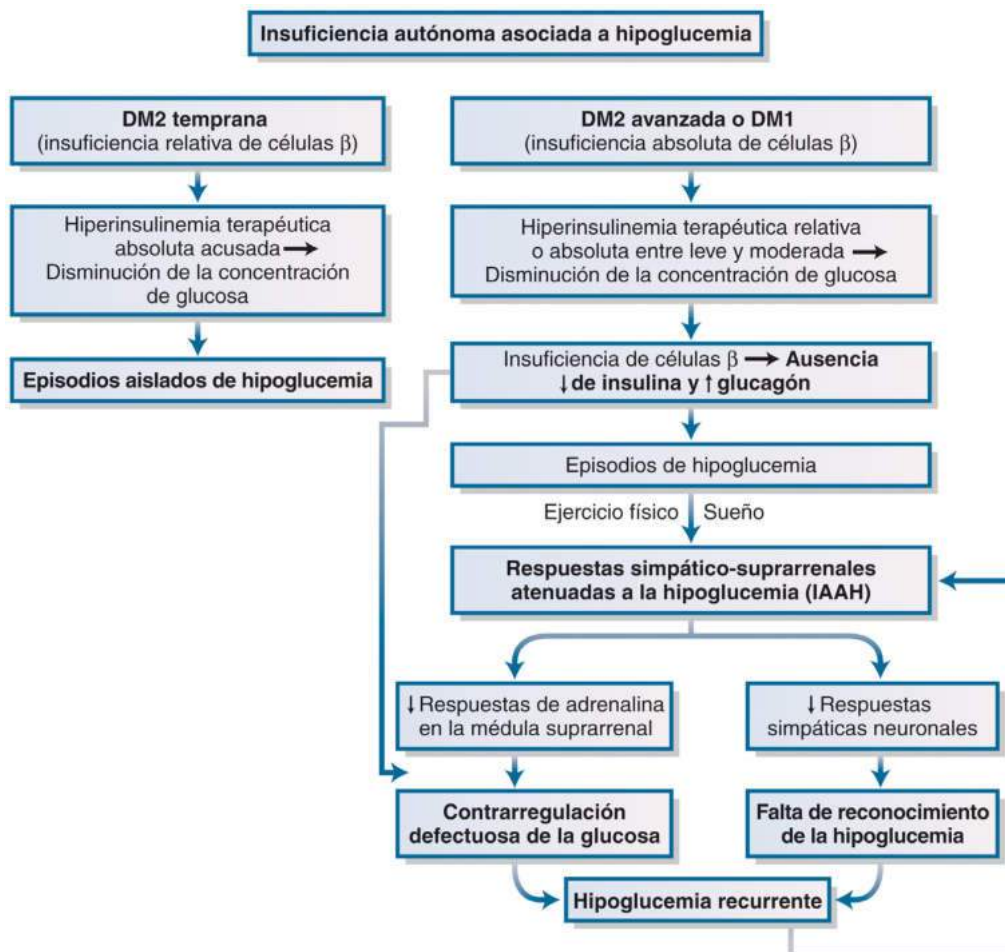
Clasificación clínica	Definición
Hipoglucemia grave	Acontecimiento que hace precisa la intervención de otra persona para administrar de forma activa hidratos de carbono o glucagón, o para llevar a cabo cualquier otra maniobra de reanimación. Es posible que en el momento del acontecimiento no se disponga de los valores de concentración plasmática de glucosa, pero una recuperación neurológica atribuible a la restauración de una concentración plasmática de glucosa normal se considera evidencia suficiente como para considerar que el episodio ha sido debido a una baja concentración plasmática de glucosa
Hipoglucemia sintomática documentada	Acontecimiento durante el cual se presentan los síntomas típicos de hipoglucemia acompañados de una determinación de la concentración plasmática de glucosa ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l)
Hipoglucemia asintomática	Acontecimiento que no va acompañado de los síntomas típicos de hipoglucemia, pero en el curso del cual se mide una concentración plasmática de glucosa ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l)
Probable hipoglucemia sintomática	Acontecimiento en que los síntomas típicos de hipoglucemia no van acompañados de una determinación de la concentración plasmática de glucosa, pero que probablemente se deben a la existencia de una concentración plasmática de glucosa ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l)
Seudohipoglucemia	Acontecimiento durante el cual una persona diabética refiere padecer cualquiera de los síntomas típicos de hipoglucemia y los interpreta como indicativos de esta, en presencia de una concentración plasmática de glucosa > 70 mg/dl (3,9 mmol/l), pero próxima a ese nivel

episodios aislados de hipoglucemia. No obstante, la hipoglucemia iatrogénica suele ser consecuencia de la combinación de una hiperinsulinemia terapéutica absoluta de carácter leve o moderado con un debilitamiento de los mecanismos de defensa fisiológicos y conductuales frente a la disminución de la concentración plasmática de glucosa^{1,2} (fig. 38.6).

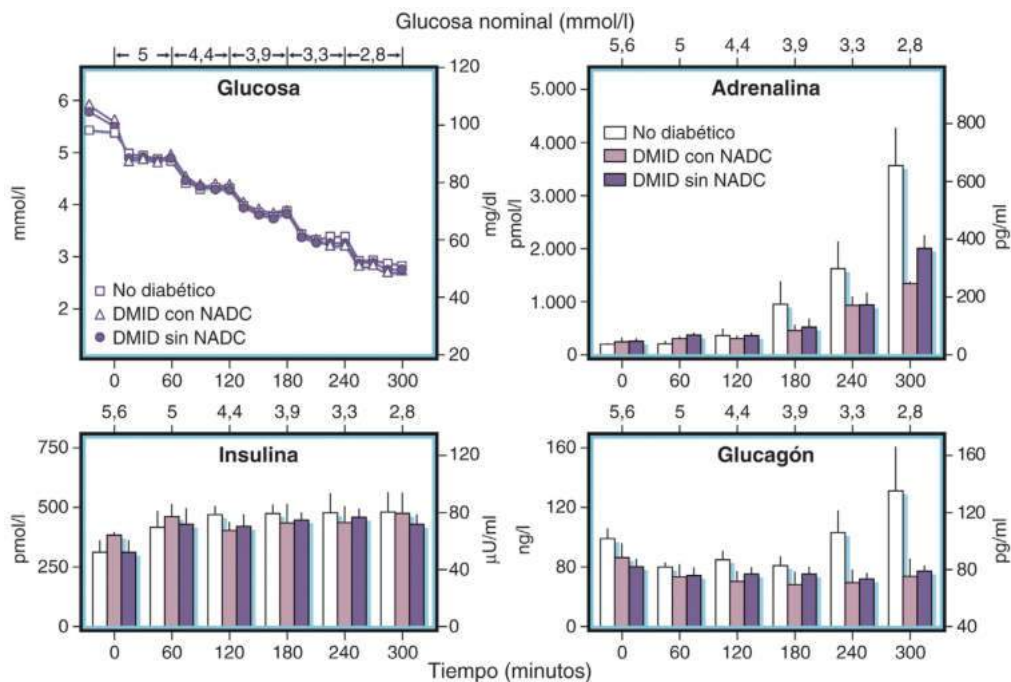
Contrarregulación defectuosa de la glucosa y falta de reconocimiento de la hipoglucemia

En la DM1 bien documentada (déficit absoluto de insulina endógena), la concentración de insulina circulante (de origen exógeno) no se reduce al ir disminuyendo la concentración plasmática de glucosa como consecuencia de la hiperinsulinemia terapéutica. Esto se debe al fracaso de las células β a la hora de secretar insulina endógena de forma regulada. De esta manera queda suprimida la primera línea de defensa fisiológica frente a la hipoglucemia.³ Además, pese a la presencia de células α funcionales, no se produce un aumento de la secreción de glucagón^{1,2,18} (fig. 38.7). Esto es también consecuencia, en gran parte, de la insuficiencia de las células β ,¹⁴⁻¹⁸ debido a la cual no se produce la disminución de la concentración de insulina que, en condiciones normales, constituye la señal para que las células α secreten más glucagón ante una situación de hipoglucemia^{1,18} (v. figs. 38.3 y 38.5). Por ello, la segunda línea de defensa fisiológica frente a la hipoglucemia³ también queda anulada.

Además, el incremento de la secreción de adrenalina, que constituye la tercera línea de defensa fisiológica frente a la hipoglucemia,³ también suele ser de una magnitud inferior a lo normal^{1,2,67} (v. fig. 38.7). En



• **Figura 38.6** Representación esquemática del concepto de insuficiencia autónoma asociada a hipoglucemia (IAAH) en la diabetes y de la patogenia de la hipoglucemia yatrógena, en la que se incluyen los síndromes clínicos de contrarregulación defectuosa de la glucosa y de falta de reconocimiento de la hipoglucemia. *Célula β*, célula β de los islotes pancreáticos; *DM1*, diabetes mellitus de tipo 1; *DM2*, diabetes mellitus de tipo 2.



• **Figura 38.7** Media (\pm error estándar) de las concentraciones plasmáticas de glucosa, insulina, adrenalina y glucagón durante pinzamientos hipoglucémicos de glucosa hiperinsulinémicos y escalonados en tres grupos de individuos: individuos no diabéticos (*cuadrados y columnas blancas*); individuos con diabetes de tipo 1 (DMID) con neuropatía autónoma diabética clásica (NADC; *triángulos y columnas rosas*), e individuos con DMID sin NADC (*círculos y columnas moradas*). DMID, diabetes mellitus insulínica dependiente. (Tomado de Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993;91:819–828, utilizado con autorización de la American Society for Clinical Investigation.)

esta situación en la que no existen respuestas de insulina ni de glucagón, la respuesta atenuada de la adrenalina da lugar al síndrome de contrarregulación defectuosa de la glucosa⁶⁷⁻⁶⁹ (v. fig. 38.6), que se ha asociado a una elevación de 25 veces⁶⁹ o más⁷⁰ del riesgo de hipoglucemia grave en la DM1. La respuesta atenuada de adrenalina constituye un marcador de la atenuación de la respuesta simpático-suprarrenal (en la que se incluye la respuesta de las neuronas del sistema simpático), que habitualmente provoca síntomas neurógenos que son los principales factores desencadenantes de la respuesta conductual que incita a ingerir hidratos de carbono (v. figs. 38.3 y 38.5). Esta respuesta atenuada (principalmente la respuesta atenuada de las neuronas del sistema simpático) provoca el síndrome clínico de falta de reconocimiento de la hipoglucemia^{1,2} (v. fig. 38.6).

Aunque el término *falta de reconocimiento de la hipoglucemia* es muy utilizado, sería más preciso denominar a este síndrome «reconocimiento anómalo de la hipoglucemia»,⁷¹ porque abarca un espectro que va desde un enmascaramiento parcial hasta una ausencia total de los síntomas. Las respuestas simpático-suprarrenales atenuadas frente a la disminución de la concentración plasmática de glucosa pueden ser consecuencia de antecedentes recientes de hipoglucemia⁷² (figs. 38.8 y 38.9), de haber realizado ejercicio físico⁷³ o del sueño,^{74,75} pero no se conocen los mecanismos concretos. (Véase más adelante el comentario sobre IAAH.)

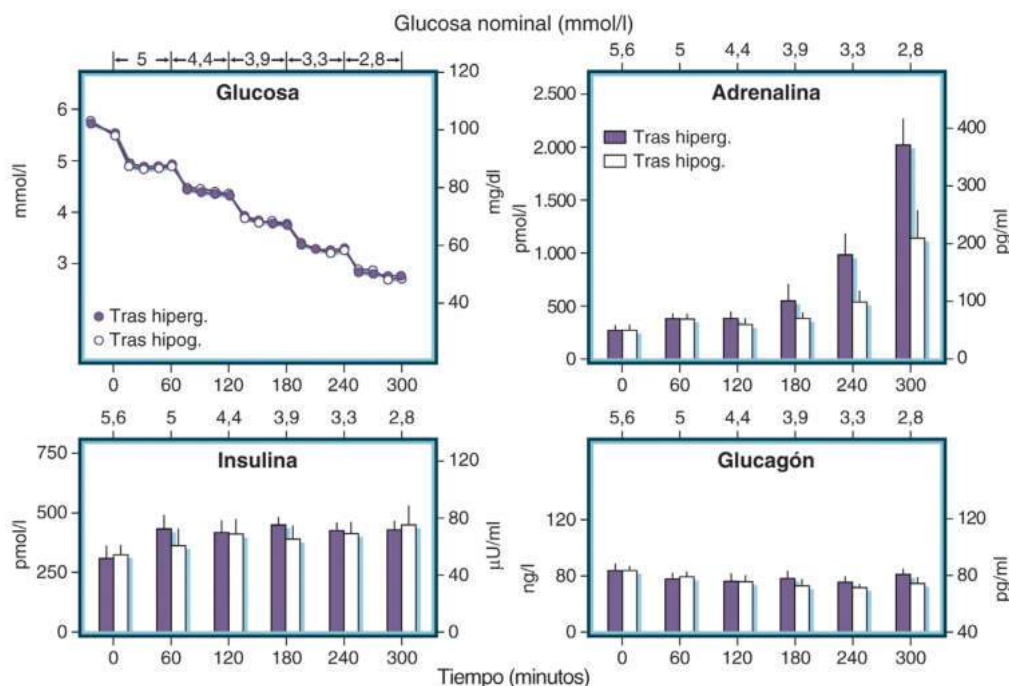
La falta de reconocimiento de la hipoglucemia es en gran medida el resultado de una menor liberación de los neurotransmisores del sistema simpático noradrenalina y acetilcolina.¹⁰ En los pacientes afectados se ha constatado una reducción de la sensibilidad β -adrenérgica, concretamente de la sensibilidad cronótrópica cardíaca al isoproterenol.^{76,77} No obstante, no se ha observado una reducción de la sensibilidad vascular a los agonistas β -adrenérgicos en estos pacientes.⁷⁸ No se ha podido demostrar la existencia de una disminución de la sensibilidad a la señalización β -adrenérgica de los síntomas neurógenos en los pacientes con falta de reconocimiento de la hipoglucemia, y sería preciso postular también una reducción de la sensibilidad colinérgica para poder justificar síntomas colinérgicos, como la sudoración.

Al contrario que en el caso de la DM1, en las fases iniciales de la DM2 los mecanismos de defensa frente a la hipoglucemia se encuentran intactos. Sin embargo, se van deteriorando con el transcurrir del tiempo.^{1,79} En la DM2 avanzada (es decir, con déficit absoluto de insulina endógena) desaparecen las respuestas de insulina y glucagón ante una disminución de la concentración plasmática de glucosa, y las respuestas simpático-suprarrenales frente a la hipoglucemia resultan atenuadas por los antecedentes recientes de hipoglucemia, como ocurre en la DM1.⁷⁹

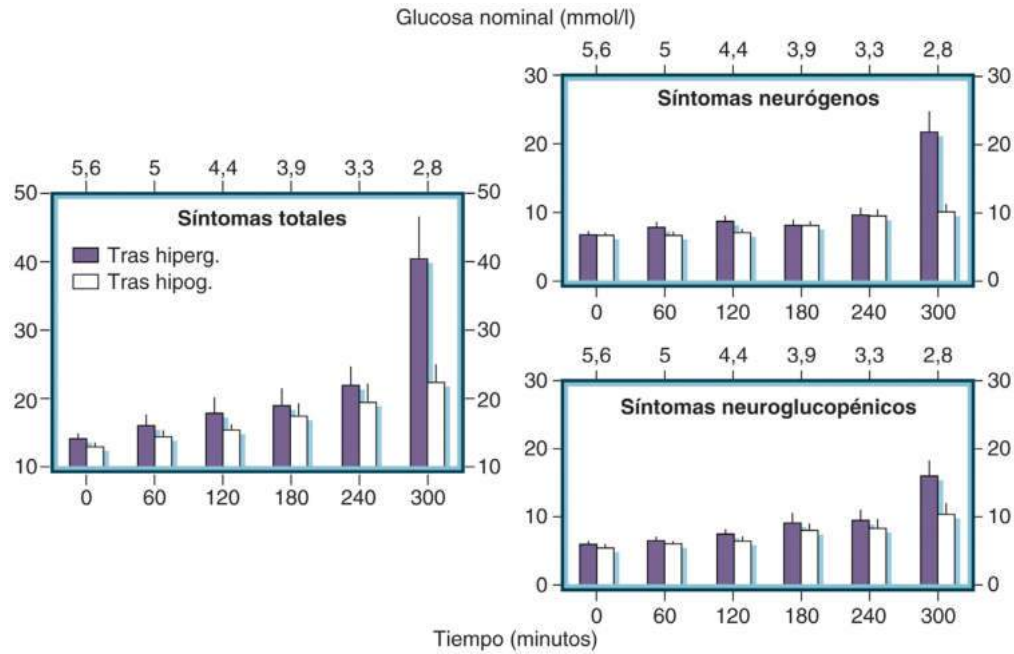
En resumen, la fisiopatología de la contrarregulación defectuosa de la glucosa es igual en la DM1 y en la DM2, pero varía su curso temporal.^{67,79,80} La patogenia de un episodio de hipoglucemia yatrógena consiste en una hiperinsulinemia terapéutica que acarrea una disminución de la concentración plasmática de glucosa. Al no producirse la necesaria disminución de la concentración de insulina ni el aumento de la de glucagón, se desencadena la hipoglucemia. Esto, a su vez, provoca una atenuación de las respuestas simpático-suprarrenales a subsiguientes caídas de la concentración de glucosa, lo que da lugar a episodios recurrentes de hipoglucemia (v. fig. 38.6). Debido a que la insuficiencia de las células β , que es la causa de la ausencia de las respuestas de insulina y de glucagón, aparece rápidamente en la DM1, pero más lentamente en la DM2, los síndromes de contrarregulación defectuosa de la glucosa y de falta de reconocimiento de la hipoglucemia se manifiestan en fases tempranas de la DM1, pero más tarde en la DM2. Esta evolución temporal de las anomalías de los mecanismos de defensa frente a la hipoglucemia es la razón por la que, en los individuos con DM2, la hipoglucemia yatrógena va siendo cada vez más frecuente al irse aproximando el paciente a las fases finales del espectro de la enfermedad, en las que ya existe un déficit de insulina.²⁷

IAAH en la diabetes

El concepto de IAAH^{1,2,67,68,81} en la diabetes en seres humanos postula que, en los pacientes diabéticos con carencia absoluta de insulina endógena (DM1 o DM2 avanzada), el reemplazo inevitablemente



• **Figura 38.8** Media (\pm error estándar) de las concentraciones plasmáticas de glucosa, insulina, adrenalina y glucagón durante pinzamientos hipoglucémicos y escalonados en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 (insulinodependiente) sin neuropatía autónoma diabética clásica por la mañana tras haber padecido hiperglucemia la tarde anterior (Tras hiperg.; círculos y columnas moradas) y por la mañana tras haber padecido hipoglucemia la tarde anterior (Tras hipog.; círculos y columnas blancas). (Tomado de Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993;91:819–828, utilizado con autorización de la American Society for Clinical Investigation.)



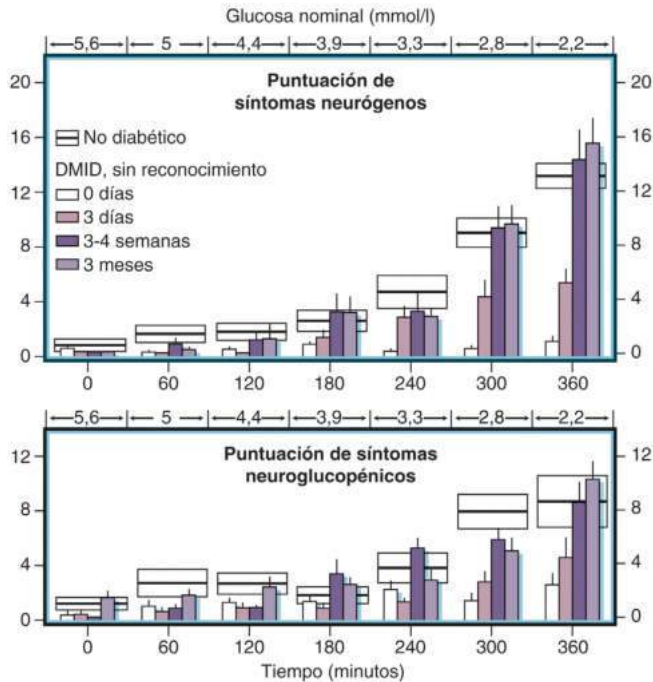
• **Figura 38.9** Media (\pm error estándar) de las puntuaciones de síntomas totales, neurógenos y neuroglucopénicos durante pinzamientos hipoglucémicos de glucosa hiperinsulinémicos y escalonados en pacientes con diabetes de tipo 1 (insulinodependiente) sin neuropatía autónoma diabética clásica por la mañana tras haber padecido hiperglucemia la tarde anterior (Tras hiperg.; *columnas moradas*) y por la mañana tras haber padecido hipoglucemia la tarde anterior (Tras hipog.; *columnas blancas*). (Tomado de Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993;91:819–828, utilizado con autorización de la American Society for Clinical Investigation.)

inexactos de la insulina da lugar a una disminución de la concentración plasmática de glucosa, pero no a una disminución de la secreción de insulina ni a un aumento de la de glucagón y, por tanto, a episodios recurrentes de hipoglucemia. Estos episodios⁷² (así como el sueño^{74,75} o el ejercicio previo⁷³) atenúan la secreción de adrenalina por parte de la médula suprarrenal y la activación neuronal simpática en respuesta a la hipoglucemia subsiguiente. En ausencia de respuestas de insulina y glucagón, la atenuación de la respuesta de la adrenalina da lugar al síndrome clínico de regulación compensatoria defectuosa de la glucemia, que va asociado a un riesgo 25⁶⁹ o más⁷⁰ veces mayor de hipoglucemia yatrógena grave durante los tratamientos intensivos para el control glucémico. La atenuación de las respuestas neuronales simpáticas da lugar al síndrome clínico de percepción inadecuada de la hipoglucemia, que va asociado a un incremento de al menos seis veces del riesgo de hipoglucemia yatrógena grave durante los tratamientos intensivos para el control glucémico.⁷¹ La hipoglucemia recurrente resultante atenúa aún más la respuesta simpática suprarrenal a la disminución de la concentración plasmática de glucosa (v. fig. 38.6). La IAAH es una forma funcional de insuficiencia autónoma, diferente de la neuropatía autónoma clásica de la diabetes.⁸² La IAAH tiene implicaciones cardiovasculares, ya que, al igual que la neuropatía autónoma, reduce la sensibilidad de los barorreflejos⁶² y puede predisponer a los pacientes a arritmias cardíacas.

Los antecedentes recientes de hipoglucemia, incluso los de hipoglucemia nocturna asintomática, reducen las respuestas de adrenalina y sintomáticas ante un determinado nivel de hipoglucemia subsiguiente,⁸³ dificultan la detección de la hipoglucemia en el entorno clínico⁸⁴ y debilitan los mecanismos de defensa de la glucemia frente a la hiperinsulinemia⁸⁰ en la DM1. Tal vez el hecho que subraya más claramente la importancia clínica de la IAAH es el hallazgo llevado a cabo inicialmente en tres laboratorios diferentes⁸⁵⁻⁸⁸ de que en la mayoría de los pacientes prevenir escrupulosamente la hipoglucemia durante únicamente 2 o 3 semanas subsana la falta de reconocimiento de la hipoglucemia (fig. 38.10) y mejora el componente de atenuación de la adrenalina que da lugar a la contrarregulación defectuosa de la glucosa. La IAAH también se da en pacientes con DM2 avanzada.⁷⁹

Se conocen tres causas de respuesta reversible simpático-suprarrenal atenuada frente a la hipoglucemia y, por tanto, tres tipos de IAAH.^{1,2} El concepto se desarrolló a partir de la IAAH asociada a antecedentes de hipoglucemia.^{72,80} El paradigma de la IAAH⁷³ relacionada con el ejercicio físico es la hipoglucemia tardía tras ejercicio físico, que se presenta entre 6 y 15 h después de haber llevado a cabo esfuerzos extenuantes y suele ser nocturna.^{89,90} La IAAH relacionada con el sueño^{74,75} es consecuencia de una atenuación aún mayor durante el sueño de las respuestas simpático-suprarrenales frente a la hipoglucemia. Los individuos dormidos que padecen DM1 tienen mucha menos probabilidad de despertarse debido a la hipoglucemia que los individuos sin diabetes,⁷⁵ probablemente debido a la atenuación de sus respuestas simpático-suprarrenales. Es posible que existan formas aún no descubiertas de IAAH, y también que en estos fenómenos intervenga un componente estructural (neuropático).^{1,2}

En la figura 38.11 se muestran los mecanismos fisiopatológicos integrados de la IAAH. La ausencia de las respuestas de insulina y de glucagón ante la disminución de la concentración plasmática de glucosa debida a hiperinsulinemia terapéutica en la DM1 y en la DM2 avanzada es consecuencia de la insuficiencia de las células β .^{1,2,67} Ninguna de las dos puede ser atribuida a anomalías en la innervación autónoma de los islotes, ya que las bajas concentraciones de glucosa reducen la secreción de insulina e incrementan la de glucagón en los pacientes con páncreas transplantados (es decir, desnervados),⁹¹ en perros con desnervación pancreática,⁹² y en páncreas aislados perfundidos e islotes bañados. El mecanismo de la atenuación de la respuesta simpático-suprarrenal no se conoce, pero en él deben intervenir el cerebro o los componentes aferentes o eferentes del sistema simpático-suprarrenal.⁶⁷ Entre los mecanismos propuestos se encuentran la intervención de mediadores sistémicos, el transporte de combustible al cerebro, el metabolismo cerebral, e hipótesis relacionadas con redes neuronales cerebrales.⁹³⁻⁹⁷ Existen numerosos datos que cuestionan los dos primeros de estos mecanismos propuestos.⁶⁷ Entre otras muchas posibilidades, se han estudiado los efectos del lactato sobre el metabolismo cerebral,⁹⁸⁻¹⁰⁰ y se ha constatado una menor liberación de glutamato en el núcleo ventromedial del hipotálamo de ratas.¹⁰¹



• **Figura 38.10** Media (\pm error estándar) de las puntuaciones de síntomas neurógenos y neuroglucopénicos durante pinzamientos hipoglucémicos de glucosa hiperinsulinémicos y escalonados en individuos sin diabetes (*rectángulos*) y en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 (DMID) seleccionados por presentar falta de reconocimiento de la hipoglucemia y estudiados en distintos momentos durante una escrupulosa prevención de hipoglucemia yatrógena: al inicio (0 días), tras 3 días, tras 3-4 semanas y tras 3 meses (v. clave en la figura). DMID, diabetes mellitus insulinodependiente. (Tomado de Dagogo-Jack S, Rattarasarn C, Cryer PE. Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes*. 1994;43:1426–1434, utilizado con autorización de la American Diabetes Association.)

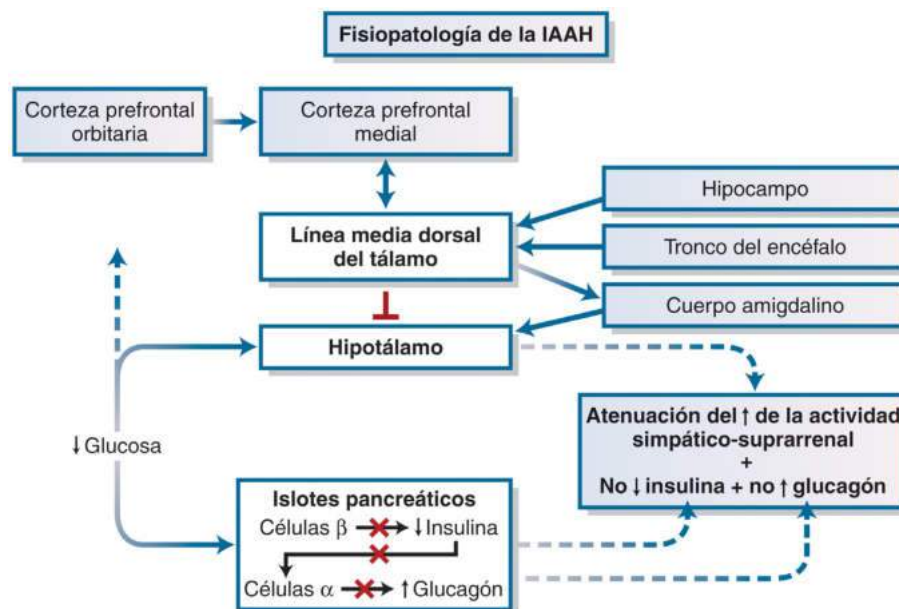
Una parte importante de los esfuerzos en investigación básica acerca del mecanismo de la IAAH se han dedicado al hipotálamo, que es el centro de integración de la respuesta simpático-suprarrenal frente a la hipoglucemia. No obstante, pudiera ser que los cambios en las respuestas hipotalámicas/simpático-suprarrenales reflejasen efectos moduladores por parte de centros cerebrales superiores.^{67,95-97} Por ejemplo, la medición del flujo sanguíneo regional en el cerebro de seres humanos mediante agua marcada con oxígeno 15 y tomografía por emisión de positrones indica que la hipoglucemia induce un aumento de la actividad sináptica en regiones cerebrales muy diversas, pero interconectadas entre sí,⁹⁵ y que los antecedentes recientes de hipoglucemia reducen las respuestas simpático-suprarrenales y sintomáticas (un modelo de IAAH), e incrementan la activación sináptica en la línea media dorsal del tálamo (y únicamente en esa región cerebral) durante subsiguientes episodios de hipoglucemia.^{96,97} Por tanto, se ha sugerido que en la IAAH podría existir una red neuronal cerebral que diera lugar a inhibición talámica de la actividad hipotalámica.^{96,97} En la [figura 38.11](#) se incluye esta hipotética red cerebral, aunque su existencia aún no se ha demostrado.

Factores de riesgo de hipoglucemia en la diabetes

Los factores de riesgo de hipoglucemia yatrógena¹⁰² ([tabla 38.6](#)) son consecuencia directa de la fisiopatología de la contrarregulación de la glucosa en los individuos diabéticos, y se basan en que la hipoglucemia yatrógena suele ser consecuencia de la combinación de un exceso relativo o absoluto de insulina terapéutica y el debilitamiento de los mecanismos de defensa fisiológicos y conductuales (es decir, IAAH) frente a la disminución de la concentración plasmática de glucosa en los individuos con DM1 y DM2 avanzada, como se ha explicado anteriormente.

Exceso de insulina absoluto o relativo

Los factores de riesgo convencionales de hipoglucemia en personas diabéticas^{1,102} (v. [tabla 38.6](#)) se basan en la premisa de que el exceso absoluto o relativo de insulina es la única causa de riesgo. El exceso



• **Figura 38.11** Representación esquemática de los mecanismos integrados de la insuficiencia autónoma asociada a hipoglucemia (IAAH) en la diabetes. Compárese con la [figura 38.5](#) y véase la explicación en el texto. Células α , células α de los isloles pancreáticos; células β , células β de los isloles pancreáticos. (Tomado de Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57:3169–3176 y Cryer PE. *Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence and Prevention*. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2009, utilizado con autorización de la American Diabetes Association.)

TABLA 38.6 Factores de riesgo de hipoglucemia en la diabetes**Factores de riesgo convencionales: exceso absoluto o relativo de insulina**

Dosis de insulina o promotor de la secreción de insulina excesivas, mal cronometradas, o del fármaco equivocado
 Disminución del aporte exógeno de glucosa (p. ej., al prescindir de alguna comida, tras ayuno nocturno)
 Incremento de la utilización de glucosa (p. ej., ejercicio físico)
 Disminución de la producción endógena de glucosa (p. ej., tras la ingestión de alcohol)
 Aumento de la sensibilidad a la insulina (p. ej., tras pérdida de peso, con la mejoría de la forma física o con un mejor control glucémico, a media noche)
 Disminución del aclaramiento de insulina (p. ej., en la insuficiencia renal)

Factores de riesgo de la insuficiencia autónoma asociada a hipoglucemia

Déficit absoluto de insulina endógena
 Antecedentes de hipoglucemia grave, falta de reconocimiento de la hipoglucemia o ambos, y antecedentes recientes de hipoglucemia, ejercicio físico previo o sueño
 Tratamiento intensivo para el control glucémico *per se* (disminución de la concentración de HbA_{1c}, objetivos más bajos de glucemia o ambos)

HbA_{1c}, glucohemoglobina.

absoluto de insulina terapéutica se produce cuando las dosis de insulina o del secretagogo de insulina son excesivas, mal cronometradas o del fármaco equivocado, o cuando el aclaramiento de insulina es menor de lo normal (como en la insuficiencia renal). El exceso relativo de insulina se produce cuando se reduce el aporte exógeno de glucosa, se incrementa la utilización de glucosa, disminuye la producción de glucosa endógena o la sensibilidad a la insulina se encuentra aumentada. Cuando la hipoglucemia yatrógena se convierte en un problema, las personas diabéticas y sus cuidadores deben tener presentes estos factores de riesgo, revisando cada uno de los ejemplos enumerados en la tabla 38.6. No obstante, estos factores de riesgo permiten explicar solamente una pequeña parte de los episodios.¹⁰³

Entre los factores de riesgo clínicos de hipoglucemia se encuentran la presencia de IAAH (que incluye tanto la defectuosa regulación compensatoria de la glucemia como la percepción inadecuada de la hipoglucemia), los antecedentes de hipoglucemia grave, las nefropatías crónicas, una diabetes de larga duración y la malnutrición.¹

Factores de riesgo de IAAH

Entre los factores de riesgo de IAAH^{102,104-109} (v. tabla 38.6) se encuentran los siguientes:

1. Déficit absoluto de insulina endógena.^{1,102,104-108}
2. Antecedentes de hipoglucemia yatrógena grave, de falta de reconocimiento de la hipoglucemia o de ambos síndromes, y antecedentes recientes de hipoglucemia, ejercicio físico o sueño.^{102,105-107}
3. Tratamiento intensivo para el control glucémico *per se* (p. ej., reducción de la concentración de HbA_{1c}, de la glucemia o de ambas).^{102,105-109}

Como se ha indicado anteriormente, el grado de insuficiencia de las células β es el que determina hasta qué punto no decrecerá la concentración de insulina y no aumentará la de glucagón cuando la glucemia se reduzca debido a hiperinsulinemia terapéutica. La importancia que tiene el hecho de que la secreción de insulina se reduzca al disminuir la concentración de glucosa como consecuencia de una hiperinsulinemia terapéutica se pone de manifiesto por la observación de que la incidencia de hipoglucemia es menor en los pacientes con DM1 que todavía son capaces de secretar una cierta cantidad de insulina.¹¹⁰ Los casos de hipoglucemia grave indican (y los de falta de reconocimiento de la hipoglucemia implican) la existencia de episodios recientes de hipoglucemia. Al igual que el ejercicio previo o el sueño, los antecedentes

TABLA 38.7 Reducción de los factores de riesgo de hipoglucemia^a

1. Evaluación del problema
2. Aplicación de los principios de tratamiento intensivo para el control glucémico
 Automanejo de la diabetes (educación del paciente y delegación)
 Automonitorización frecuente de la glucemia (y en algunos casos monitorización continua de la glucosa)
 Tratamientos con insulina (y otros fármacos) flexibles y apropiados
 Objetivos de glucemia individualizados
 Asesoramiento y apoyo profesional continuo
3. Consideración de los factores de riesgo de hipoglucemia convencionales^a
4. Consideración de los factores de riesgo de IAAH^a

^aVéase tabla 38.6.

IAAH, insuficiencia autónoma asociada a hipoglucemia en la diabetes.

recientes de hipoglucemia atenúan las respuestas simpático-suprarrenales y sintomáticas ante nuevos episodios de hipoglucemia, lo que constituye la característica principal de la IAAH. Los tratamientos intensivos para el control glucémico constituyen un factor de riesgo de hipoglucemia. Esto no significa, sin embargo, que no sea posible mejorar el control glucémico y minimizar el riesgo de hipoglucemia en muchos pacientes¹⁰² (v. más adelante).

Prevención de la hipoglucemia en la diabetes

La reducción de los factores de riesgo de hipoglucemia^{102,111} (tabla 38.7) es una forma empírica de abordar la minimización del riesgo de hipoglucemia yatrógena, manteniendo o mejorando al mismo tiempo el control glucémico de los individuos diabéticos. Se ha de llevar a cabo en cuatro pasos: evaluar el problema; aplicar los principios del tratamiento intensivo para el control glucémico;¹⁰² considerar los factores de riesgo convencionales, y considerar los factores de riesgo de IAAH (v. tabla 38.6).

Evaluación del problema

El problema de la hipoglucemia debe ser abordado en cada visita que realice el paciente, al menos si este está tratado con insulina o fármacos secretagogos de insulina. La evaluación del problema permite al profesional sanitario pasar a otras cuestiones, si es que la hipoglucemia no representa una amenaza, o tratarla y tenerla siempre presente, si es que sí la representa. Algunos pacientes son reacios a plantear la cuestión de la hipoglucemia, pero sus preocupaciones acerca de su existencia, o incluso de la posibilidad de que se produzca, pueden constituir un obstáculo para el control de su glucemia.¹¹²⁻¹¹⁴ Siempre que sea posible se debe preguntar a personas próximas al paciente si han observado pistas tras las que puedan ocultarse episodios no reconocidos por el paciente. Revisar el registro de datos del autocontrol glucémico (o el del CCG) puede poner de manifiesto la existencia de problemas de hipoglucemia, incluso cuando el paciente no haya expresado preocupación en este sentido.

Aplicación de los principios de tratamiento intensivo para el control glucémico

Entre estos principios¹¹¹ se encuentran el automanejo de la diabetes por parte de pacientes bien informados, el autocontrol frecuente de la glucemia (y en algunas ocasiones del CCG), pautas de tratamiento flexibles y adecuadas con insulina y con otros fármacos, objetivos de glucemia individualizados, y asesoramiento y apoyo continuos por parte de profesionales sanitarios (v. tabla 38.7).

A medida que se complica la pauta de tratamiento —en fases tempranas de la DM1 y más tarde en la DM2—, el control adecuado de la glucemia va dependiendo cada vez más de las muchas decisiones que ha de tomar y de las habilidades que posea el propio paciente diabético.

Por ello, la educación y la delegación de funciones en el paciente son de suma importancia. Es preciso que los pacientes tratados con insulina o con promotores de la secreción de insulina conozcan los síntomas más comunes de la hipoglucemia, cuáles pueden detectar ellos mismos más fácilmente y cómo tratar (sin excederse) el episodio. Deben saber cuáles son los factores de riesgo convencionales más importantes de la hipoglucemia, así como los patrones temporales de acción hipoglucemiante de los fármacos que utilizan y los efectos de omitir una comida, del ayuno nocturno, del ejercicio físico y del consumo de alcohol. También deben ser conscientes de que el incremento del número de episodios de hipoglucemia es señal de futuros episodios de hipoglucemia cada vez más frecuentes y, muchas veces, de mayor gravedad.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Las personas más próximas al paciente también deben saber cómo reconocer la hipoglucemia, comprender por qué un paciente neuroglucopénico puede negarse a colaborar, y saber cuándo y cómo administrar glucagón. Finalmente, los pacientes necesitan aprender a utilizar los datos obtenidos en el autocontrol de la glucemia (o mediante CCG) con objeto de minimizar los episodios de hipoglucemia (así como la hiperglucemia). Una enseñanza estructurada dirigida a la prevención de la hipoglucemia puede hacer que el paciente vuelva a ser consciente del problema de la hipoglucemia y se reduzca la incidencia de episodios graves sin que se resienta por ello el control glucémico.¹¹⁵⁻¹¹⁷

El autocontrol frecuente también va siendo más importante al irse complicando la pauta terapéutica, lo que ocurre en fases tempranas de la DM1 y en fases más avanzadas de la DM2. Lo ideal sería que los pacientes monitorizaran su glucemia siempre que sospecharan la presencia de hipoglucemia. De esta manera se confirmaría o descartaría la existencia del episodio, el paciente aprendería a reconocer sus síntomas clave personales, y es posible que también se llevaran a cabo ajustes de la pauta terapéutica. Es importante que los pacientes que tengan una falta de reconocimiento de la hipoglucemia monitoricen la concentración de glucosa antes de llevar a cabo tareas críticas, como conducir. Desgraciadamente, el sistema convencional de control de la glucosa solo permite determinar el valor de la glucemia en un instante determinado, y no indica si la concentración está en descenso, estable o en ascenso. En la actualidad se está trabajando para eludir este inconveniente mediante nuevas tecnologías de CCG.^{118,119}

Pese al notable entusiasmo que ha despertado la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en comparación con la inyecciones múltiples diarias (IMD) de insulina,¹²⁰ en un metaanálisis¹²¹ se ha puesto de manifiesto que no existen diferencias significativas en la incidencia de episodios menores o graves de hipoglucemia al usar ISCI o IMD, y en un ensayo clínico aleatorizado¹²² en el que se incluyó específicamente la instrucción estructurada de los pacientes de ambos grupos no se observaron diferencias entre la incidencia de hipoglucemia grave en los grupos tratados con ISCI y con IMD.

Existen datos convincentes que indican que los análogos de la insulina reducen la incidencia de hipoglucemia grave en pacientes diabéticos con alto riesgo de hipoglucemia¹²³, como las insulinas prandiales de acción rápida (lispro, asparta) y las insulinas basales de acción prolongada degludec¹²⁴ y glargina U-300,¹²⁵ en comparación con la glargina U-100 administrada una vez al día.

Cada vez son más los datos que indican que los sistemas de administración de insulina híbridos de circuito cerrado, concretamente los que interrumpen temporalmente la infusión de insulina cuando se predice una baja concentración de glucosa, reducen la hipoglucemia en la DM1.¹²⁶ El trasplante de islotes pancreáticos previene la hipoglucemia, siempre y cuando este trasplante sea funcional, y mejora la regulación compensatoria de la glucemia.¹²⁷

La hiperinsulinemia terapéutica es un requisito previo para la hipoglucemia iatrogénica, y puede aparecer durante el tratamiento con un promotor de la secreción de insulina (p. ej., las sulfonilureas o las glinidas) o con la propia insulina. En sus primeras fases, la DM2 puede responder a fármacos que, al no incrementar la concentración de insulina ante concentraciones plasmáticas de glucosa normales o bajas, no deberían, y probablemente no lo hacen,^{1,128} provocar hipoglucemia. Entre

estos fármacos se encuentra la biguanida metformina, los inhibidores de cotransportador de sodio-glucosa 2, las tiazolidinedionas, los inhibidores de la α -glucosidasa, los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón 1 (GLP1) y los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4. Todos estos fármacos requieren que exista secreción endógena de insulina para reducir la concentración plasmática de glucosa, reduciéndose después la secreción de forma adecuada cuando la concentración de glucosa retorna a la normalidad. Esto es cierto incluso en el caso de los agonistas de los receptores del GLP1 y de los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4, que promueven la secreción de insulina ante el estímulo de la glucosa (entre otros efectos). Sin embargo, estas seis clases de fármacos incrementan el riesgo de hipoglucemia si se utilizan de forma conjunta con insulina o promotores de la secreción de insulina.

En el caso de las sulfonilureas, unos fármacos prescritos con mucha frecuencia, la hipoglucemia es más frecuente en los pacientes tratados con gliburida (glibenclamida), cuya duración de acción es larga, que en los tratados con glicipirida, cuyos efectos son de menor duración.¹²⁹ Pese a presentar algunas ventajas,¹²³⁻¹²⁵ los análogos de la insulina pueden provocar hipoglucemia.^{130,131}

Como se explica detalladamente en una revisión publicada,¹³² existen datos que demuestran de forma inequívoca que un control estrecho de la glucemia previene parcialmente o retrasa las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) de la DM1 y de la DM2. Como se señala en dicha revisión y se ha indicado aquí con anterioridad, también existen pruebas de que dicho control estrecho de la glucemia incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad por hipoglucemia. Por tanto, se deduce que, para seleccionar el objetivo de glucemia, se debe considerar también el riesgo de hipoglucemia.¹³²

Considerando que en las personas diabéticas la glucemia objetivo ha de representar un compromiso entre el control glucémico y la hipoglucemia iatrogénica,¹³² se ha propuesto que un objetivo individualizado y razonable de glucemia puede ser la menor HbA_{1c} que en un determinado estadio de la diabetes del paciente no provoque episodios de hipoglucemia grave ni percepción inadecuada de la hipoglucemia, preferiblemente con episodios de hipoglucemia muy leves o inexistentes, o incluso sin que se produzca hipoglucemia asintomática. Cabe señalar que la sustancial relación que existe entre las concentraciones bajas de HbA_{1c} y una mayor incidencia de episodios de hipoglucemia grave ha sido claramente demostrada en ensayos clínicos controlados y aleatorizados tanto en la DM1^{28,133} como en la DM2.^{13,43,52,134,135} En estos ensayos clínicos, al asignar aleatoriamente a los pacientes diabéticos a grupos con tratamientos intensivos de control glucémico, fundamentalmente con insulina, como consecuencia de los cuales las concentraciones de HbA_{1c} de los pacientes fueron más bajas, o a grupos con objetivos de glucemia más convencionales, en los cuales las concentraciones de HbA_{1c} de los pacientes fueron más altas, se observó que la incidencia de hipoglucemia era entre dos y tres veces mayor en todos los grupos que presentaban las concentraciones de HbA_{1c} más bajas. La frecuencia de hipoglucemia presentó una relación inversa con la concentración de HbA_{1c} tanto en el DCCT original como en su fase de seguimiento, Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC),^{28,133} aunque la pendiente fue menos pronunciada en la fase EDIC. No se sabe hasta qué punto estas observaciones son consecuencia de la utilización de análogos de la insulina, de una administración más eficaz de la insulina, del control glucémico, de la instrucción de los pacientes, de la habilidad de los pacientes o sus cuidadores, o de algún otro factor desconocido.

Cada vez se dispone de más datos que indican que la hipoglucemia induce arritmias cardíacas.¹³⁶⁻¹³⁸ La monitorización Holter durante episodios de hipoglucemia iatrogénica detectados mediante CCG ha puesto de manifiesto arritmias de más de tres extrasístoles, que pueden ir desde taquicardia ventricular¹³⁶ a bradicardia,¹³⁷ y también se han detectado anomalías de la repolarización en personas diabéticas.¹³⁸ Por todo ello, es casi seguro que la causa del fallecimiento por motivos cardiovasculares en los episodios de hipoglucemia debidos a la diabetes son las arritmias cardíacas fatales.

En una extensa revisión, Rodríguez-Gutiérrez y Montori¹³⁹ han concluido que, exceptuando una reducción de un 15% en los episodios de infarto de miocardio no fatal, un control estricto de la glucemia no mejora el desenlace de las complicaciones más preocupantes para los pacientes con DM2, a saber, insuficiencia renal terminal y diálisis, muerte por causas renales, ceguera, neuropatía clínica, mortalidad cardiovascular o por cualquier causa, accidente cerebrovascular, amputación o vasculopatía periférica. Observaron un incremento de entre dos y tres veces de la incidencia de hipoglucemia grave durante el tratamiento intensivo. Los autores concluyeron que el amplísimo consenso que existe a favor del control estricto de la glucemia para prevenir complicaciones debe ser revisado. Existen datos que demuestran la asociación entre mortalidad y elevaciones importantes de la HbA_{1c} en la DM1.^{140,141} En un seguimiento durante 27 años a pacientes incluidos en el DCCT, solo se observó una mortalidad superior a la de la población general de EE. UU. en pacientes con una HbA_{1c} superior al 9% (75 mmol/mol).¹⁴⁰ El análisis de una muestra mucho mayor¹⁴¹ condujo a los mismos resultados. Cabe destacar que el 8% de las muertes totales de pacientes del DCCT/EDIC se asociaron a hipoglucemia o hipoglucemia con convulsiones, coma o ambas.⁵² Tras 30 años de seguimiento, el tratamiento intensivo previo para el control glucémico (es decir, el llevado a cabo durante el DCCT) no redujo significativamente los episodios cardiovasculares graves (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares), aunque sí que se detectó una tendencia en este sentido.¹⁴² A la vista de estos datos,^{52,139-142} parecería que la evidencia no acredita el amplio consenso existente a favor de un control estricto de la glucemia para prevenir las complicaciones macrovasculares,¹⁴³ así como para las complicaciones neurovasculares.¹³⁹ No obstante, estos estudios fueron llevados a cabo antes de la aparición de los fármacos para tratar la DM2 que no provocan hipoglucemia, como los agonistas de los receptores del GLP1 y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2, y de las nuevas tecnologías como el CCG, que sin duda alguna reducirán el riesgo de los tratamientos intensivos de control glucémico en los pacientes que puedan utilizarlos.

Es obvio que al fijar un objetivo de glucemia para una persona diabética se deben realizar todos los esfuerzos que sean necesarios para equilibrar los efectos beneficiosos y adversos. Muchas personas diabéticas, como las que presentan IAAH, antecedentes de hipoglucemia grave, nefropatía crónica, diabetes de larga duración o malnutrición, presentan riesgo de sufrir daños debidos a hipoglucemia yatrógena. Es poco probable que las personas diabéticas que padecen complicaciones vasculares crónicas, comorbilidades importantes o una corta esperanza de vida se vean favorecidas en este sentido. En estos grupos está indicado un objetivo de glucemia menos estricto,¹⁴⁴ que tal vez podría cifrarse en una HbA_{1c} inferior al 8,5% (69 mmol/mol).¹⁴⁵

Finalmente, como el manejo de la glucemia en la diabetes es de naturaleza empírica, los médicos han de diseñar para cada paciente la pauta de tratamiento más eficaz y segura en cada momento de la evolución de la diabetes de ese paciente concreto.

Consideración de los factores de riesgo convencionales

Los factores de riesgo convencionales para hipoglucemia son los que dan lugar a un exceso relativo o absoluto de insulina (v. tabla 38.6). Entre ellos se encuentran, además de la dosis, la duración de la enfermedad y el tipo de fármaco secretagogo utilizado, los trastornos en los que el aporte de glucosa exógena o la producción de glucosa endógena son limitados, la utilización de glucosa o la sensibilidad a la insulina son mayores de lo normal, o el aclaramiento de insulina se encuentra reducido.

Consideración de los factores de riesgo de IAAH

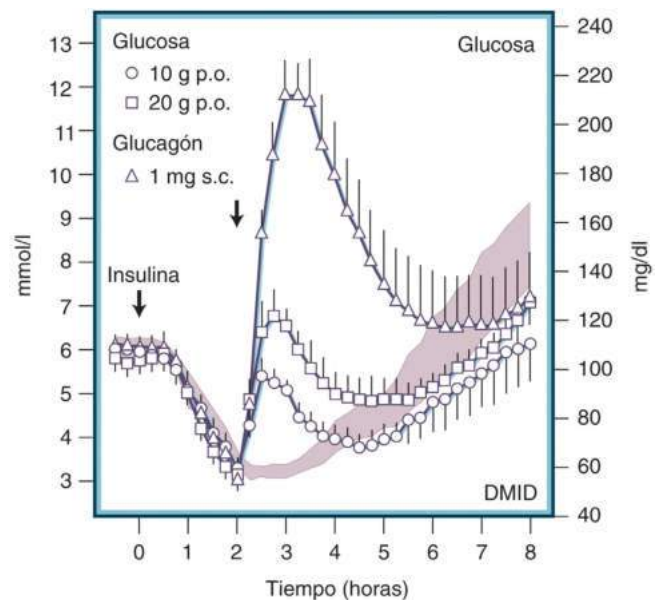
Entre los factores de riesgo de IAAH (v. tabla 38.6) se encuentran el grado de déficit de insulina endógena; los antecedentes de hipoglucemia grave, falta de reconocimiento de la hipoglucemia, o ambos, así como los antecedentes recientes de hipoglucemia, el ejercicio previo y el sueño, y los tratamientos intensivos para el control glucémico *per se*. Un episodio

de hipoglucemia grave es la señal de alarma. En el caso de que la causa no sea fácilmente explicable, ello debe ser motivo para plantearse un cambio radical de la pauta terapéutica. Si no se lleva a cabo dicho cambio, el riesgo de un episodio subsiguiente de hipoglucemia es muy elevado.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ En los pacientes con falta de reconocimiento de la hipoglucemia es aconsejable la reeducación del paciente¹¹⁵⁻¹¹⁷ y un período de entre 2 y 3 semanas de prevención escrupulosa de la hipoglucemia, con lo que cabe esperar que el paciente vuelva a ser capaz de reconocer la hipoglucemia.⁸⁵⁻⁸⁸ Esta estrategia suele requerir fijar unos objetivos de glucemia algo más altos a corto plazo. Cuando se produzcan hipoglucemia tras ejercicio físico, hipoglucemia nocturna o ambas, se debe reajustar la pauta terapéutica y su cronometraje para proporcionar una mayor ingesta de hidratos de carbono, una menor acción de la insulina o ambas.

Tratamiento de la hipoglucemia en la diabetes

La mayoría de los episodios de hipoglucemia sintomática o asintomática detectados mediante autocontrol o CCG son tratados eficazmente por el propio paciente mediante la ingestión de glucosa en comprimidos o hidratos de carbono.¹ Una dosis razonable es de 20 g de glucosa.¹ Un metaanálisis indica que la glucosa en comprimidos alivia con mayor eficacia la hipoglucemia sintomática que el azúcar alimentario.¹⁴⁶ La mejoría clínica debe producirse en el plazo de 15 o 20 min. La tentación de tratar excesivamente es comprensible, pero debe ser evitada. En presencia de hiperinsulinemia, la respuesta de la glucemia a la ingestión de glucosa por vía oral es transitoria, normalmente de menos de 2 h (fig. 38.12). Por ello, es recomendable tomar un tentempié o una comida poco tiempo después de que se haya elevado la concentración de glucosa.

En el caso de los pacientes que no son capaces o que se resisten (debido a neuroglucopenia) a ingerir hidratos de carbono por vía oral, se hace preciso el tratamiento parenteral. Una tercera persona puede inyectar al paciente una dosis de 1 mg (para adultos) de glucagón por vía subcutánea o intramuscular. La administración de glucagón puede salvar la vida del paciente, pero muchas veces causa también una importante, aunque transitoria, hiperglucemia (v. fig. 38.12),



• **Figura 38.12** Media (\pm error estándar) de las concentraciones plasmáticas de glucosa durante hipoglucemia inducida mediante inyección subcutánea de insulina en individuos con diabetes mellitus de tipo 1 tras la administración de 10 g (círculos) o 20 g (cuadrados) de glucosa por vía oral (p.o.) o de 1 mg de glucagón (triángulos) por vía subcutánea (s.c.) en comparación con placebo (región sombreada). DMID, diabetes mellitus insulinodependiente. (Tomado de Wiethop BV, Cryer PE. Alanine and terbutaline in treatment of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care*. 1993;16:1131-1136, utilizado con autorización de la American Diabetes Association.)

y en algunos casos puede originar náuseas o incluso vómitos. Se ha comprobado que la administración de dosis menores de glucagón (p. ej., 150 µg), de forma repetida si es preciso, es eficaz y no provoca efectos adversos.¹⁴⁷ Para el pronto tratamiento de los episodios de hipoglucemia yátrógena grave y, especialmente, para perfusión, con insulina, en páncreas artificiales bihormonales, se ha desarrollado un análogo del glucagón que es estable en disolución y que, como el glucagón, eleva rápidamente la concentración plasmática de glucosa. Este preparado¹⁴⁷ y otro a base de glucagón para administración nasal¹⁴⁸ constituyen avances importantes para el tratamiento de la hipoglucemia con glucagón, ya que simplifican el tratamiento.

El glucagón no es eficaz en los individuos que hayan agotado sus reservas de glucógeno (p. ej., debido a una intoxicación etílica), ya que actúa promoviendo la glucogenólisis. Aunque esto no tenga importancia en la DM1 ni en la DM2 avanzada, el glucagón estimula la secreción de insulina. De hecho, se han descrito episodios de hipoglucemia tras la administración de glucagón a individuos sin diabetes (v. más adelante). El personal médico puede administrar glucagón por vía intravenosa; no obstante, en estas circunstancias, el tratamiento parenteral estándar es la glucosa (dextrosa) administrada por vía intravenosa (i.v.). La dosis inicial típica es de 25 g, pero generalmente es preferible administrar dosis más bajas para evitar la hiperglucemia posthipoglucémica.¹³

Evidentemente, en una situación de hiperinsulinemia, la respuesta de la glucemia a la glucosa i.v. es de naturaleza transitoria. Por tanto, muchas veces la administración i.v. de glucosa ha de ir seguida de una infusión de glucosa y, cuando sea posible, de la ingestión de hidratos de carbono.

La duración de un episodio de hipoglucemia grave depende de su causa. Un episodio debido a un promotor de la secreción de insulina o a un análogo de la insulina de acción rápida será relativamente breve. Por el contrario, uno que se deba a un promotor de la secreción de insulina o a un análogo de la insulina de acción prolongada puede provocar una hipoglucemia de larga duración, que puede hacer preciso el ingreso hospitalario.

Finalmente, las investigaciones para el desarrollo de formulaciones de insulina que respondan a la glucosa y que no provocarían hipoglucemia siguen en curso.¹⁴⁹

Hipoglucemia en las personas sin diabetes

Decisión de investigar la existencia de hipoglucemia

Aunque la hipoglucemia es muy frecuente en las personas diabéticas,¹ es un acontecimiento clínico muy poco común en las personas que no padecen esta enfermedad,^{2,150} debido a la eficacia de los mecanismos normales de defensa fisiológicos y conductuales frente a la disminución de la concentración plasmática de glucosa. Por tanto, en ausencia de diabetes solamente se recomienda llevar a cabo una evaluación a fondo de la hipoglucemia en las personas en las que esté documentada de forma fehaciente la tríada de Whipple (v. tabla 38.1). En ausencia de esta tríada, evaluar la existencia de hipoglucemia puede hacer que el paciente se vea expuesto a pruebas, gastos y posibles daños, todos ellos innecesarios, sin que quepa esperar beneficio alguno.²

La concentración plasmática de glucosa que se utilice para documentar la presencia de la tríada de Whipple se ha de determinar mediante un método de laboratorio fiable, y no con un dispositivo para el autocontrol glucémico. En ausencia de signos y síntomas reconocidos, una concentración plasmática baja de glucosa que se haya obtenido de forma fiable debe tomarse en consideración. No obstante, este tipo de hallazgos suelen deberse a «seudohipoglucemia», un artefacto debido a que, una vez extraída la sangre, los elementos formes de esta siguen metabolizando glucosa.² Esto puede ocurrir cuando se extrae la sangre en tubos que no contienen inhibidores de la glicólisis, como fluoruro sódico o ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)-citrate, y se demora la separación del plasma o el suero de los elementos formes, especialmente si existen eritrocitosis, leucocitosis o trombocitosis.

En el entorno clínico se suele determinar la glucemia en sangre venosa, cuando en realidad lo que alimenta el cerebro es la concentración plasmática de glucosa en sangre arterial. Las diferencias de concentración plasmática de glucosa entre sangre venosa y arterial son despreciables en ayunas, pero, cuando se incrementa la secreción de insulina (p. ej., tras la administración oral de glucosa), que promueve la utilización de glucosa por parte del antebrazo, la concentración de glucosa medida en sangre extraída de la vena antecubital puede ser hasta tres veces más baja que la concentración arterial de glucosa.¹⁵¹ Debido al aporte al cerebro de combustibles alternativos (concretamente cetonas), los individuos sanos, especialmente las mujeres y los niños, sometidos a ayuno prolongado pueden presentar concentraciones plasmáticas de glucosa inferiores a las del rango fisiológico que cabe esperar tras el ayuno nocturno.³ Finalmente, en los pacientes con hipoglucemia recurrente, el umbral de glucemia en que se produce la respuesta a la hipoglucemia se desplaza hacia concentraciones plasmáticas de glucosa más bajas.^{21,22} Por todas estas razones, es importante comprobar la existencia de la tríada de Whipple antes de llegar a la conclusión de que un paciente sin diabetes presenta un trastorno hipoglucémico.² Sin embargo, una determinación fiable de la concentración plasmática de glucosa que dé un resultado normal (es decir, > 70 mg/dl [3,9 mmol/l]) durante un episodio sintomático permite descartar con casi total certeza que los síntomas se hayan debido a un episodio de hipoglucemia.²

Clasificación clínica de los trastornos que cursan con hipoglucemia

La clasificación tradicional de la hipoglucemia en las personas no diabéticas, que las dividía en hipoglucemias postabsorción (en ayunas) e hipoglucemias posprandiales (reactivas), ha sido reemplazada por una clasificación clínica. En esta última se diferencia a los pacientes que presentan una enfermedad o están sometidos a un tratamiento relevante de los que, excepto por la hipoglucemia, aparentan estar en buen estado de salud.^{2,152} (v. tabla 38.4). La presencia de síntomas posprandiales en ausencia de la tríada de Whipple (v. tabla 38.1), que anteriormente se denominaba *hipoglucemia reactiva*, se considera en la actualidad un trastorno funcional en el que los síntomas no se deben a hipoglucemia y para cuyo diagnóstico no se recomiendan las pruebas de tolerancia oral a la glucosa.²

Individuos enfermos o en tratamiento farmacológico

Los fármacos son la causa más frecuente de hipoglucemia.¹⁵³⁻¹⁵⁹ Además de los promotores de la secreción de insulina y de la propia insulina (que ya se han mencionado anteriormente), pueden desencadenar también hipoglucemia el alcohol y muchas otras sustancias¹⁵⁴⁻¹⁵⁸ (tabla 38.8). En el entorno hospitalario, los fármacos son la principal causa de hipoglucemia, generalmente en situaciones críticas como la insuficiencia renal.¹⁵³ Aquí también los fármacos responsables con mayor frecuencia son la insulina o los promotores de su secreción,^{153,160} especialmente cuando se administran tras la interrupción de la nutrición entérica o parenteral.

El etanol inhibe la gluconeogénesis. La hipoglucemia clínica inducida por alcohol suele ser consecuencia de un consumo abusivo de alcohol durante un período en que el individuo apenas ingiere otros alimentos (es decir, en una situación en que se agota el glucógeno).¹⁵⁵ La hipoglucemia inducida por el alcohol puede resultar fatal, pero lo normal es que el paciente se recupere mediante la normalización de la glucemia y el tratamiento de apoyo. El etanol suele ser detectable en sangre en el momento de la presentación.

La hipoglucemia afecta en algunas ocasiones a pacientes con enfermedades graves² (v. tabla 38.4). La hipoglucemia de origen hepático es más frecuente cuando la destrucción del hígado es rápida y masiva (p. ej., en la hepatitis tóxica). Es rara en las formas más comunes de cirrosis y hepatitis, aunque en la hepatitis viral no complicada se pueden constatar anomalías del metabolismo de la glucosa.¹⁶¹ La hipoglucemia tampoco es frecuente en la enfermedad metastásica hepática pese a la gran cantidad de tejido hepático que resulta reemplazado.¹⁶² La patogenia de la hipoglucemia en algunos pacientes con insuficiencia renal no

TABLA 38.8 Fármacos distintos de los hipoglucemiantes y el alcohol que han sido descritos como causa de hipoglucemia

Nivel de evidencia moderado

Cibenzolina
 Gatifloxacino
 Pentamidina
 Quinina
 Indometacina
 Glucagón (durante las endoscopias)

Nivel de evidencia bajo

Cloroquinóxalina sulfamida
 Artesunato/artemisina/arteméter
 Factor de crecimiento similar a la insulina 1
 Litio
 Propoxifeno/dextropropoxifeno

Nivel de evidencia muy bajo

> 25 casos descritos

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
 Antagonistas de los receptores de angiotensina
 Antagonistas de los receptores β -adrenérgicos
 Levofloxacino
 Mifepristona
 Disopiramida
 Trimetoprim-sulfametoxazol
 Heparina
 6-mercaptopurina

< 25 casos descritos

Véase Murad et al. 2009¹⁵⁷

Tomado de Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709–728; basado en Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, et al. Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:741–745, con autorización de la Endocrine Society.

se conoce bien, y probablemente es de naturaleza multifactorial; se ha atribuido a fármacos, a sepsis y a inanición.^{153,163-165} La disminución del aclaramiento renal de insulina y la reducción de la producción renal de glucosa podrían ser factores importantes. No obstante, el trasplante renal no corrige la hipoglucemia en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfatasa.¹⁶⁶

Tampoco se comprende bien la patogenia de la hipoglucemia que presentan ocasionalmente los pacientes con insuficiencia cardíaca grave. El hecho de que la hipoglucemia vaya acompañada de elevadas concentraciones sanguíneas de lactato¹⁶⁷ indica que podría existir una inhibición de la gluconeogénesis. La sepsis en una causa relativamente frecuente de hipoglucemia.^{153,154,168} La sepsis experimental se caracteriza por un incremento de la utilización de glucosa (por parte del músculo esquelético y los tejidos ricos en macrófagos, como el hígado, el bazo y el pulmón), un fenómeno probablemente mediado por citocinas y que, inicialmente, se ve compensado por un aumento de la producción de glucosa.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ La posterior disminución de la producción de glucosa, que en estas situaciones en que el consumo es elevado conduce a hipoglucemia, no es consecuencia de un fallo de la contrarregulación de la glucosa; por el contrario, se debe a la disminución de la capacidad de respuesta a señales adecuadas del sistema de contrarregulación (es decir, concentraciones bajas de insulina y altas de glucagón y adrenalina).¹⁷² La hipoglucemia puede deberse a inanición.¹⁷³ Una sugerencia plausible es que, en una situación de agotamiento total de la grasa corporal, la glucosa se convierte en el único combustible para la oxidación, y la alta velocidad de utilización

de la glucosa supera la capacidad de producción, debido al aporte limitado de precursores para la gluconeogénesis (es decir, aminoácidos). Se ha descrito hipoglucemia postabsorción (con baja concentración de alanina circulante) en pacientes con atrofia muscular profunda;^{174,175} probablemente la hipoglucemia en estos casos es consecuencia de la escasez de sustratos para la gluconeogénesis.

Con la notable excepción de la IAAH en pacientes con DM1 o DM2 avanzada (ya explicada anteriormente), las hipoglucemias debidas a déficits hormonales son poco frecuentes. Puede producirse hipoglucemia postabsorción en pacientes con déficits de secreción de cortisol, hormona del crecimiento o ambos, especialmente en lactantes y niños pequeños, y habitualmente tras periodos de baja ingesta de calorías debidos a enfermedades concomitantes.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ La hipoglucemia por intolerancia al ayuno se corrige en gran medida mediante la administración de glucocorticoides; los efectos del reemplazo de la hormona del crecimiento son de menor magnitud.^{177,178} Como en condiciones normales el cortisol promueve la gluconeogénesis al aumentar la actividad de las enzimas implicadas y al movilizar los precursores de esta,^{177,179} se cree que el mecanismo que da lugar a la hipoglucemia es la disminución de la producción de glucosa en una situación de escasez de glucógeno. No obstante, la mayoría de los adultos con déficits de estas hormonas no sufren hipoglucemia. De hecho, se ha comprobado que la concentración plasmática de glucosa y la velocidad de producción de glucosa endógena después del ayuno nocturno son idénticas a los valores normales que se observan en los pacientes con insuficiencia hipofisaria privados a corto plazo de glucocorticoides y que nunca han sido tratados con hormona del crecimiento.¹⁸⁰ Se ha descrito hipoglucemia en adultos con déficit de hormona adrenocorticotrópica cuando se incrementan la utilización o las pérdidas de glucosa (como al practicar ejercicio físico o durante el embarazo, respectivamente)¹⁸¹ o cuando la producción de glucosa es anómala (p. ej., tras la ingestión de alcohol).¹⁸²

La hipoglucemia debida a tumores ajenos a las células de los islotes pancreáticos (HTAIP) es poco frecuente. Los tumores suelen ser de gran tamaño, aunque no siempre, clínicamente evidentes y de origen mesenquimatoso. La HTAIP es muchas veces consecuencia de la producción excesiva del precursor del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (pro-IGF-2),¹⁸³⁻¹⁸⁶ pero también se ha descrito hipoglucemia asociada a la sobreproducción de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1).¹⁸⁷ El pro-IGF-2 se une deficientemente a sus proteínas fijadoras, por lo que penetra libremente en los espacios tisulares, donde sus efectos similares a los de la insulina provocan hipoglucemia. La concentración plasmática de IGF-2 (o de IGF-1¹⁸⁷) libre es elevada.¹⁸⁴ Como consecuencia de la supresión de la secreción de hormona del crecimiento y la consiguiente disminución de la concentración de IGF-1, en la hipoglucemia mediada por pro-IGF-2, la relación entre las concentraciones plasmáticas de IGF-2 e IGF-1 se encuentra elevada. La concentración plasmática total de IGF-2 puede encontrarse dentro del rango de normalidad, pero la relación entre la de pro-IGF-2 e IGF-2 puede estar elevada.¹⁸⁵ En los episodios de HTAIP, la secreción de insulina endógena se ve convenientemente suprimida. El tratamiento del tumor no suele llevar a la curación, pero puede aliviar la hipoglucemia. A veces, también resultan eficaces los tratamientos con glucocorticoides, hormona del crecimiento o ambos.

Individuo aparentemente sano

En los individuos aparentemente sanos en que no existen indicios de consumo de fármacos, enfermedad grave, déficit hormonal o tumores ajenos a las células de los islotes pancreáticos como posibles causas de hipoglucemia, el diagnóstico diferencial se reduce a dos únicas categorías: 1) la hipoglucemia accidental, subrepticia o, incluso, inducida con malas intenciones, y 2) el hiperinsulinismo endógeno.^{2,150,152,188-190} (v. tabla 38.4). Antes de proceder a la evaluación de esta última posibilidad, hay que descartar las primeras. Los errores médicos, farmacéuticos u hospitalarios, que sin duda se producen en la realidad, pueden ser causa de hipoglucemia. La hipoglucemia subrepticia¹⁸⁸⁻¹⁹² es más frecuente entre personas que conocen y tienen acceso a fármacos hipoglu-

glucemiantes. La hipoglucemia inducida con malas intenciones^{188,189} puede deberse a la administración de un promotor de la secreción de insulina o de la propia insulina.

Los insulinomas (tumores de las células β pancreáticas secretoras de insulina) son la causa prototípica, aunque no la única, de hipoglucemia hiperinsulinémica endógena.^{2,150,193-197} Los pacientes con insulinomas suelen solicitar asistencia médica tras sufrir episodios de neuroglucopenia en la fase de postabsorción (en ayunas). No obstante, una considerable cantidad de pacientes (el 6% en una de las series¹⁹³) presentan síntomas solamente en estado posprandial. Los insulinomas son poco frecuentes; se ha descrito una incidencia de 1 por 250.000 paciente-años. Menos del 10% de los pacientes presentan insulinomas malignos, insulinomas múltiples o el síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1).¹⁹⁷ Lo normal es que la supervivencia sea larga una vez extirpado quirúrgicamente con éxito el insulinoma.¹⁹⁷

Algunos pacientes (el 4% en una de las series¹⁹⁷) con hipoglucemia hiperinsulinémica endógena en ayunas no presentan un insulinoma, sino una implicación difusa de los islotes con hipertrofia de estos, a veces con hiperplasia, y con la presencia de núcleos agrandados e hiperromáticos en las células β . Este trastorno suele denominarse *nesidioblastosis*, aunque el hallazgo histológico de islotes en gemación a partir de los conductos pancreáticos no siempre pueda ponerse de manifiesto. No es posible distinguir clínicamente a estos pacientes de los que padecen insulinoma.¹⁹⁸⁻²⁰² Otros pacientes presentan el síndrome de hipoglucemia de origen pancreático sin insulinoma (SHPSI)²⁰²⁻²⁰⁵ o la hipoglucemia secundaria a derivación gástrica.²⁰⁶⁻²¹⁶

El SHPSI²⁰²⁻²⁰⁵ se caracteriza por episodios de neuroglucopenia debidos a hipoglucemia hiperinsulinémica endógena que se presentan habitualmente, aunque no siempre, después de una comida. El SHPSI es menos frecuente que el insulinoma.^{2,150} Como el síndrome es difuso, los estudios mediante imagen de la anatomía del tumor son siempre negativos. Una vez constatada la existencia de hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial, para diagnosticar la hiperfunción difusa de las células β es preciso obtener un resultado positivo en la prueba de estimulación arterial selectiva con calcio. Los hallazgos realizados mediante dicha prueba pueden ser utilizados como guía para la pancreatectomía parcial si fracasa el tratamiento médico (es decir, dieta, un inhibidor de la α -glucosidasa, diazóxido, octreotida). En una serie quirúrgica relativamente extensa, la mayoría de los pacientes mejoraron, sin embargo, como regla general, los síntomas reaparecieron y algunos de los pacientes no vieron su problema solucionado tras la pancreatectomía parcial.²⁰⁴

Algunos pacientes sometidos a derivación gástrica en Y de Roux desarrollan hipoglucemia hiperinsulinémica endógena posprandial varios meses o años después de la intervención.^{206-214,217,218} Los pacientes afectados presentan una absorción acelerada de la glucosa ingerida que desencadena una potente respuesta de secreción de insulina mediada, al menos en parte, por un notable aumento del GLP1.²⁰⁹⁻²¹³ La hipoglucemia tras derivación gástrica es poco frecuente, y se ha calculado que afecta solamente al 0,2% de los pacientes intervenidos.²¹⁴ Se ha afirmado que el bloqueo de los receptores del GLP1 suprime la hipoglucemia,²¹⁵ aunque se trata de conclusiones experimentales. Los tratamientos propuestos son una dieta pobre en hidratos de carbono, la acarbosa, los análogos de la somatostatina, el diazóxido y, tal vez, la alimentación a través de derivaciones estomacales.²⁰⁸

La hipoglucemia autoinmunitaria debida a anticuerpos frente a la insulina es poco frecuente.^{216,219} Los individuos afectados suelen presentar antecedentes de otras enfermedades autoinmunitarias. La hipoglucemia aparece en las últimas fases del período posprandial, cuando la insulina secretada como respuesta a la comida y después unida a los anticuerpos, se separa de estos de forma no controlada. Un elemento clave para el diagnóstico es el hallazgo de concentraciones muy elevadas de insulina durante el episodio de hipoglucemia. El diagnóstico se confirma mediante el hallazgo de un título elevado de anticuerpos frente a insulina. No existe ningún tratamiento que resulte sistemáticamente eficaz. Se ha descrito un trastorno parecido que afecta a individuos con paraproteínas monoclonales con alta capacidad de unión a la insulina.²²⁰

La ingestión accidental o subrepticia de un fármaco secretagogo de insulina provoca una hipoglucemia hiperinsulinémica endógena indistinguible de la causada por un insulinoma, excepto por la presencia del fármaco hipoglucemiante oral en sangre en el curso de la hipoglucemia.^{2,150}

Se han descrito causas muy raras de hipoglucemia relacionada con la insulina, como una mutación del receptor de insulina,²²¹ la hiperinsulinemia inducida por el ejercicio²²² o la presencia de un anticuerpo con actividad agonista sobre los receptores de insulina.²²³ En este último caso, la secreción de insulina endógena se suprime adecuadamente, y se cree que las concentraciones anormalmente elevadas de insulina se deben al bloqueo por parte del anticuerpo del aclaramiento de la insulina mediado por los propios receptores. Finalmente, aunque se han descrito casos aparentemente reales de secreción ectópica de insulina (p. ej., por parte de Seckl et al.²²⁴), este trastorno debe de ser extremadamente raro.

Abordaje diagnóstico

Los pacientes con hipoglucemia pueden presentarse de diferentes maneras, ya sea con antecedentes de episodios sintomáticos compatibles con hipoglucemia, tras la detección casual de una baja concentración plasmática de glucosa, o con un síndrome hereditario que incluya algún trastorno hipoglucémico (p. ej., MEN1).^{2,152,188} El diseño del plan diagnóstico requiere que se documente bien la presencia previa de cualquier episodio significativo –incluyendo qué síntomas concretos se produjeron, su relación temporal con las comidas, su duración y cualquier factor que lo hubiese agravado o aliviado–. Los antecedentes de neuroglucopenia son especialmente concluyentes.² De nuevo, la verdadera existencia de un trastorno hipoglucémico se ha de confirmar mediante la demostración de la existencia de la tríada de Whipple.² A continuación se describe la estrategia diagnóstica recomendada en las directrices de práctica clínica de la Endocrine Society.²

En primer lugar se ha de revisar la historia clínica, los hallazgos de la exploración física y todos los datos de laboratorio de que se disponga, buscando datos que puedan orientar hacia la posible existencia de determinados trastornos, como consumo de fármacos, enfermedades graves, déficits hormonales o tumores ajenos a las células de los islotes pancreáticos (v. tabla 38.4).² En la mayoría de los casos, esta revisión pondrá de manifiesto la causa de la hipoglucemia. De nuevo, los fármacos² son, con mucho, la causa más frecuente de hipoglucemia (v. tabla 38.8).

Si la causa del trastorno hipoglucémico no es evidente (es decir, en un individuo aparentemente sano), se deben determinar las concentraciones plasmáticas de glucosa, insulina, péptido C, proinsulina y β -hidroxibutirato, realizar un cribado de fármacos hipoglucemiantes orales durante un episodio de hipoglucemia espontánea, y comprobar cómo responde la glucosa plasmática a una inyección i.v. de 1 mg de glucagón.² También se debe estudiar la presencia de anticuerpos frente a insulina.²

El rasgo fisiopatológico más característico del hiperinsulinismo endógeno es la incapacidad para inhibir la secreción de insulina hasta un grado mínimo cuando la concentración plasmática de glucosa alcanza niveles propios de la hipoglucemia. La hipoglucemia es consecuencia de la baja velocidad de producción de glucosa, y no de la elevada utilización de esta.²²⁵ Las concentraciones plasmáticas de insulina, péptido C y proinsulina pueden no ser siempre altas con respecto a los valores normales obtenidos en condiciones de euglucemia, pero casi siempre son inadecuadamente elevadas en relación con la baja concentración plasmática de glucosa.^{2,152-188} Los criterios diagnósticos a los que tradicionalmente se ha dado más importancia (siempre y cuando se haya constatado la existencia de la tríada de Whipple) son las concentraciones plasmáticas de insulina de 3 μ U/ml (18 pmol/l) o superiores, de péptido C iguales o superiores a 0,6 ng/ml (0,2 nmol/l) y de proinsulina iguales o superiores a 5 pmol/l, cuando la concentración plasmática de glucosa es inferior a 55 mg/dl (3 mmol/l) (tabla 38.9). Estos datos se publicaron por primera vez en 1995,¹⁵² se confirmaron de nuevo en 2009^{193,196} y se evaluaron de nuevo de forma independiente cuando se incorporaron a las directrices de práctica clínica para

TABLA 38.9 Patrón de los hallazgos durante el ayuno o tras una comida mixta en individuos normales^a y en individuos con hipoglucemia hiperinsulinémica (o mediada por IGF) o hipoglucemia causada por otros mecanismos

Síntomas, signos o ambos	Glucosa (mg/dl)	Insulina (μ U/ml)	Péptido C (nmol/l)	Proinsulina (pmol/l)	β -hidroxibutirato (mmol/l)	Incremento de la glucosa tras glucagón (mg/dl)	Fármacos hipoglucemiantes orales circulantes	Anticuerpos frente a la insulina	Interpretación diagnóstica
No	< 55	< 3	< 0,2	< 5	> 2,7	< 25	No	No	Normal
Sí	< 55	\gg 3	< 0,2	< 5	\leq 2,7	> 25	No	Neg. (pos.)	Insulina exógena
Sí	< 55	\geq 3	\geq 0,2	\geq 5	\leq 2,7	> 25	No	Neg.	Insulinoma, SHPSI, HTDG
Sí	< 55	\geq 3	\geq 0,2	\geq 5	\leq 2,7	> 25	Sí	Neg.	Fármaco hipoglucemiante oral
Sí	< 55	\gg 3	\gg 0,2 ^b	\gg 5 ^b	\leq 2,7	> 25	No	Pos.	Autoinmunidad frente a la insulina
Sí	< 55	< 3	< 0,2	< 5	\leq 2,7	> 25	No	Neg.	IGF ^c
Sí	< 55	< 3	< 0,2	< 5	> 2,7	< 25	No	Neg.	No mediado por insulina ni por IGF

^aLos individuos normales son los que no presentan signos ni síntomas pese a sus concentraciones plasmáticas relativamente bajas de glucosa (es decir, aquellos en los que no se puede constatar la existencia de la tríada de Whipple).

^bConcentraciones bajas de péptido C y proinsulina.

^cIncremento de pro-IGF-2, IGF-2 libre, y del cociente IGF-2/IGF-1.

HTDG, hipoglucemia tras derivación gástrica; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; SHPSI, síndrome de hipoglucemia de origen pancreático sin insulinoma.

Tomado de Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709–728, utilizado con autorización de la Endocrine Society. Datos tomados de Service¹⁵² y Placzkowski et al.¹⁹³ Véanse datos independientes en Guettier et al.¹⁹⁶

los trastornos hipoglucémicos² del adulto de la Endocrine Society en 2013.¹⁹⁶ Sin embargo, es notable el hecho de que en el último estudio no se aclara cuántos individuos no afectados presentaban concentraciones bajas de glucosa en el momento de la toma de muestras para la determinación de insulina, péptido C y proinsulina.¹⁹⁶ La validez del criterio de una insulina igual a 18 pmol/l (3 μ U/ml) o superior se confirmó adecuadamente: una sensibilidad del 93% con una especificidad del 95 al 100%¹⁹³ y una sensibilidad del 98% con una especificidad del 60%.¹⁹⁶ Por el contrario, la validez del criterio de un péptido C igual a 0,6 ng/ml (0,2 nmol/l) o superior quedó en entredicho: sensibilidad del 100% o menor con especificidad de entre el 60 y el 78%¹⁹³ frente a sensibilidad del 100%, pero especificidad de solamente el 10%;¹⁹⁶ al aumentar el punto de corte del criterio hasta 2,3 ng/ml (0,8 nmol/l) o mayor, la sensibilidad se redujo al 84%, pero la especificidad aumentó hasta el 76%.¹⁹⁶ Con el criterio de una proinsulina igual o superior a 5 pmol/l se obtuvo una sensibilidad del 100% en ambas series, pero con especificidades de entre el 68 y el 78%¹⁹³ y del 41%;¹⁹⁶ modificando el criterio hasta valores iguales o superiores a 27 pmol/l, la sensibilidad se mantuvo en el 100% y la especificidad aumentó hasta el 100%.¹⁹⁶ Una concentración plasmática de β -hidroxibutirato igual a 2,7 mmol/l o inferior y un aumento de la concentración plasmática de glucosa de más de 25 mg/dl (1,4 mmol/l) sobre el valor mínimo en los 30 min siguientes a la inyección de glucagón pone de manifiesto los efectos biológicos de una concentración inadecuadamente alta de insulina (o de IGF), con supresión de la lipólisis y la cetogenia y conservación de las reservas hepáticas de glucógeno, respectivamente. En la tabla 38.9 se muestran los hallazgos en los pacientes con trastornos hipoglucémicos y en aquellos con hipoglucemia hiperinsulinémica (o mediada por IGF). En algunas ocasiones es posible que un paciente con insulinoma no cumpla estos criterios, incluso tras 72 h de ayuno,^{2,226} y algunos presentan concentraciones plasmáticas de insulina inferiores a 3 μ U/ml (18 pmol/l) durante la hipoglucemia; sin embargo, al menos en algunas series²²⁷ las concentraciones plasmáticas de péptido C y proinsulina se encuentran elevadas en este tipo de pacientes.

Si no ha sido posible constatar la existencia de la tríada de Whipple y no se han podido llevar a cabo las determinaciones mencionadas durante un episodio de hipoglucemia espontánea, se debe intentar recrear las circunstancias en las que es probable que se produzca un episodio de hipoglucemia sintomática.² Esto se puede conseguir privando de alimentos a pacientes con antecedentes sugestivos de hipoglucemia en ayunas o haciendo que los pacientes con una posible hipoglucemia posprandial ingieran una comida mixta. Si no se obtienen buenos resultados con estos procedimientos relativamente informales, los pacientes sospechosos de padecer hipoglucemia en ayunas deben ser sometidos a un ayuno prolongado bajo supervisión.^{2,226} Este ayuno debe mantenerse hasta que se pueda constatar la existencia de la tríada de Whipple (o hasta que la concentración plasmática de glucosa llegue a menos de 55 mg/dl [$<$ 3 mmol/l] si con anterioridad ya se había constatado la existencia de la tríada de Whipple²²⁶), salvo que un aumento progresivo de la concentración plasmática de β -hidroxibutirato anuncie una prueba de ayuno negativa. Se deben realizar determinaciones seriadas de la concentración de glucosa plasmática utilizando un método preciso, no mediante dispositivos para la determinación de la glucemia a la cabecera del enfermo. Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con insulinoma cumplen los criterios diagnósticos tras un ayuno de menos de 24 h; la mayoría, aunque no todos, los cumplen en menos de 48 h.²²⁶ Por tanto, el ayuno diagnóstico se puede comenzar, y generalmente terminar, en el entorno ambulatorio, completándolo en el hospital si fuese necesario. Sin embargo, un individuo con sospecha de padecer hipoglucemia posprandial debe ser sometido a una prueba de comida mixta durante 5 h. No se han establecido estándares para la interpretación de los hallazgos en la prueba de comida mixta; lo habitual² es aplicar los mismos criterios desarrollados para la prueba de ayuno.¹⁵² Se han publicado sugerencias detalladas acerca de la manera de llevar a cabo las pruebas de ayuno y de la comida mixta.²

Un insulinoma puede estar presente en un paciente en el que se haya constatado la existencia de la tríada de Whipple; unas concentraciones inadecuadamente altas de insulina, péptido C y proinsulina junto con

TABLA 38.10 Causas de hipoglucemia propias de la lactancia y de la infancia, o que suelen manifestarse durante estas

Intolerancia al ayuno

Lactantes prematuros o con bajo peso para su edad gestacional
Insuficiencia hipofisaria, hipoplasia suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congénita
Hipoglucemia cetósica de la infancia

Hiperinsulinismo

Hijo de madre diabética
Medicación materna (sulfonilureas, agonistas β_2 -adrenérgicos)
Hiperinsulinismo congénito
Estrés perinatal, bajo peso para la edad gestacional
Otras: incompatibilidad Rh, síndrome de Beckwith-Wiedemann, exanguinotransfusiones, estrés perinatal, tumores de las células de los islotes pancreáticos secretores de insulina (insulinomas)

Errores congénitos del metabolismo (defectos enzimáticos)

Metabolismo de los hidratos de carbono: enfermedades de almacenamiento del glucógeno de tipos I, III y VI; déficit de glucógeno sintetasa; déficit de fructosa-1,6-difosfatasa; déficit de fructosa-1-fosfato aldolasa; déficit de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa

Metabolismo de las proteínas: déficit del complejo α -cetoácido ramificado deshidrogenasa

Metabolismo de los lípidos: defectos de la oxidación de los ácidos grasos, como déficits en el ciclo de la carnitina, en la espiral de β -oxidación de los ácidos grasos, en la cadena de transporte de electrones y en la secuencia de cetogenia

la ausencia de cualquier fármaco hipoglucemiante oral en sangre; una supresión de la concentración de β -hidroxibutirato; una enérgica respuesta al glucagón i.v. durante la hipoglucemia en ayunas (o incluso posprandial¹⁹³), y la ausencia de anticuerpos circulantes frente a la insulina. No obstante, y como se ha señalado anteriormente, existen otras causas de hipoglucemia hiperinsulinémica (v. tablas 38.4 y 38.9). Por tanto, el siguiente paso es tratar de poner de manifiesto el insulinoma.²

Aproximadamente el 75% de los insulinomas son detectables mediante tomografía computarizada, resonancia magnética o ecografía transabdominal.^{193,228,229} Estas técnicas también permiten detectar metástasis en los pocos pacientes con un insulinoma maligno. La gammagrafía de receptores de somatostatina más antigua es algo menos sensible.²³⁰ La ecografía pancreática endoscópica, que brinda además la opción de aspiración mediante aguja fina del tumor detectado, presenta una sensibilidad mayor del 90%.^{230,231} Con la combinación de las técnicas de imagen no invasivas y, si es preciso, la ecografía pancreática endoscópica, es posible localizar antes de la intervención cualquier insulinoma.¹⁹³ Dadas las expectativas que despierta la tomografía por emisión de positrones con marcadores radiactivos, como ⁶⁸galio-DOTA-(Tyr3)-octreotato,²³² la localización no invasiva de insulinomas puede convertirse en la técnica de elección. Si la localización anatómica del insulinoma no es posible o es equívoca, es posible detectar con alta sensibilidad en qué región se encuentra el insulinoma mediante inyecciones pancreáticas arteriales selectivas de calcio, estableciendo como punto final un incremento de al menos dos veces^{232,233} (o, tal vez, de al menos cinco veces con los métodos contemporáneos²³⁴) de la concentración venosa hepática de insulina.^{233,235} Aunque este procedimiento invasivo no suele ser necesario en los pacientes con insulinomas, es el procedimiento de elección para confirmar el SHPSI^{216,219} y la hipoglucemia secundaria a derivación gástrica en Y de Roux²⁰⁶⁻²¹⁴ (tabla 38.10). Finalmente, la ecografía pancreática intraoperatoria casi siempre permite localizar tumores que pueden pasar inadvertidos hasta para el cirujano pancreático más experto.

Tratamiento de los trastornos que cursan con hipoglucemia

La prevención de la hipoglucemia presente o recurrente requiere un tratamiento que corrija o soslaye el mecanismo responsable de la hipoglucemia.² Es obvio que el tratamiento debe acomodarse al trastorno hipoglucémico concreto que se haya diagnosticado. Si el origen es un fármaco, se puede interrumpir su administración o reducir las dosis. Las enfermedades graves suelen poder ser tratadas. Los déficits hormonales, como el de cortisol, se pueden corregir mediante reemplazo. La hipoglucemia debida a un tumor ajeno a las células de los islotes pancreáticos puede ser aplacada mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, incluso aunque el tumor sea incurable. En estos pacientes también se puede tratar la hipoglucemia con glucocorticoides, hormona del crecimiento o incluso, octreotida. La extirpación quirúrgica de los insulinomas benignos suele ser curativa. Cuando la resección no sea posible, se pueden probar tratamientos empíricos (dieta, diazóxido u octreotida); se han conseguido unos ciertos avances utilizando quimioterapia (p. ej., everolimus).²³⁶ En los pacientes con SHPSI o hipoglucemia secundaria a derivación gástrica se pueden intentar tratamientos mediante dietas, con comidas frecuentes, o administrando un inhibidor de la α -glucosidasa, diazóxido u octreotida. El tratamiento de la hipoglucemia autoinmunitaria (con corticoides u otra medicación inmunodepresora) es problemático, pero en algunas ocasiones la enfermedad es autolimitada. Cuando estos tratamientos fracasan, puede ser necesario comer con frecuencia durante todo el día y administrar a la hora de dormir grandes dosis de almidón de maíz crudo o, incluso, infundir continuamente glucosa por vía gástrica durante toda la noche. Cabe destacar que en dos familias diferentes se ha detectado una mutación de sentido erróneo en MAFA que da lugar a insulinomas o diabetes mellitus hereditarios.²³⁷

Hipoglucemia en la lactancia y la infancia

El feto recibe un aporte continuo de glucosa desde el torrente circulatorio materno a través de la placenta suficiente como para satisfacer una proporción importante de sus necesidades energéticas, y sus concentraciones de glucosa son fundamentalmente un reflejo de la glucemia materna. La producción hepática de glucosa y la gluconeogenia no están presentes durante la vida fetal, debido a la ausencia o muy baja actividad de la piruvato carboxilasa, la fosfoenolpiruvato carboxinasa, la glucosa-6-fosfatasa y la fructosa-1,6-difosfatasa.²³⁸ Estas enzimas son las limitantes de la velocidad de la gluconeogenia, y su actividad se incrementa rápidamente a las pocas horas del nacimiento. Aunque las enzimas necesarias para la síntesis de glucógeno y para la glucogenólisis se encuentran presentes en el hígado fetal, los depósitos hepáticos de glucógeno no aumentan mucho hasta el tercer trimestre, y constituyen alrededor del 5% del peso total del hígado en el momento del parto.²³⁹

Las concentraciones plasmáticas de glucosa decrecen rápidamente tras el parto, al interrumpirse el flujo sanguíneo placentario, y alcanzan su valor mínimo durante las primeras 2 h de vida.²⁴⁰ Esto va acompañado de una disminución de la insulina y de la activación de los sistemas compensatorios de la glucemia, lo que promueve en el neonato no solamente la movilización de las reservas de glucógeno y la gluconeogenia, sino también la lipólisis y, finalmente, la cetogenia. Como las reservas de glucógeno movilizable son limitadas y se consumen rápidamente, y la alimentación es intermitente, el neonato se ve obligado a incrementar su producción endógena de glucosa y, de esta manera, pasa a depender inicialmente en gran medida de la gluconeogenia. En la mayoría de los lactantes, la concentración plasmática de glucosa se suele estabilizar o va en aumento a las 4-6 h de vida. Al irse espaciando las tomas de alimento y, en consecuencia, al alargarse los intervalos de ayuno, aumentan la lipólisis y la cetogenia, y las cetonas se convierten en una importante fuente de energía, especialmente para el cerebro.

El cerebro requiere un aporte constante de glucosa para satisfacer sus necesidades metabólicas y para promover su crecimiento y maduración.

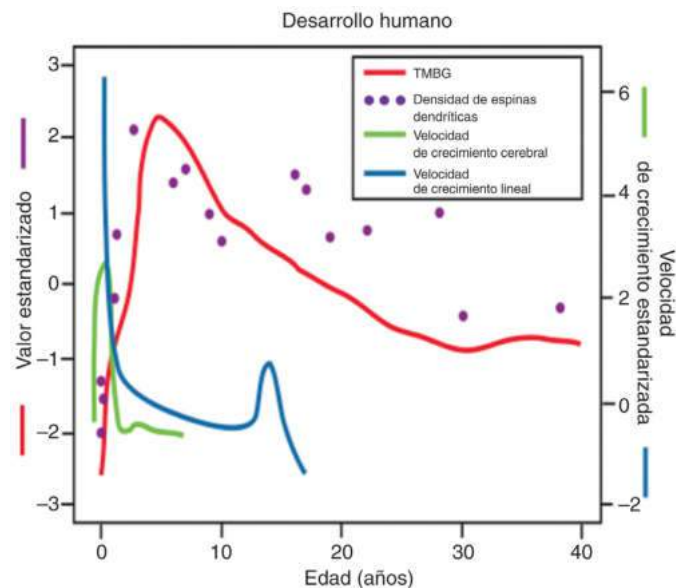
El cerebro no puede recurrir a la gluconeogénesis ni utilizar ácidos grasos libres, ya que no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. No obstante, en circunstancias especiales puede utilizar cuerpos cetónicos (ácido β -hidroxibutírico y ácido acetoacético) o lactato como combustibles alternativos de forma transitoria, si sus concentraciones se elevan suficientemente. En los primeros años de vida, el 50% del consumo de glucosa es atribuible al cerebro, debido a la mayor proporción de masa cerebral con respecto a la corporal,^{238,241} y este consumo cerebral de glucosa es máximo entre los 5 y los 10 años, aproximadamente.²⁴² Este máximo metabólico se refleja en incrementos en la densidad y en la poda sináptica, que se prolongan más allá de los períodos en los que el crecimiento lineal del cerebro es máximo y que son diferentes según la región del cerebro de que se trate²⁴³ (fig. 38.13). Finalmente, la actividad del metabolismo cerebral y corporal total de la glucosa cae hasta los valores propios de la edad adulta. En conjunto, la velocidad de los flujos de la glucosa (producción y utilización) de lactantes y niños triplica la de los adultos. Para el mantenimiento de la euglucemia, estos flujos de glucosa están sometidos en el curso de la vida a una delicada regulación por parte de la insulina, las hormonas compensatorias (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento), las incretinas, otras hormonas intestinales (grelina y leptina) y señales neuronales.²⁴⁴ No obstante, puede producirse hipoglucemia transitoria o persistente cuando el aporte de glucosa es demasiado bajo y la producción de cetonas baja o anómala, como ocurre en niños con hiperinsulinismo o defectos congénitos del metabolismo, o cuando los mecanismos de regulación de la glucemia se encuentran alterados.^{245,246} Si la hipoglucemia es grave, puede causar problemas neurológicos o la muerte. Parece que el alcance de los daños cerebrales depende de múltiples factores, como la duración o el grado de la hipoglucemia.

Es fundamental comprender que es muy frecuente que las concentraciones sanguíneas de glucosa que se observan de forma transitoria en lactantes sanos durante las primeras 24 o 48 h de vida sean bajas, debido a los cambios que conlleva la sustitución de un sistema de aporte continuo a través de la placenta a un sistema de aporte intermitente dependiente de las tomas de alimento, que conduce a un rápido agotamiento de las reservas de glucógeno. Además, durante

estas primeras horas de vida, los neonatos son relativamente hiperinsulinémicos en comparación con niños de más edad, debido a que poco después del nacimiento el umbral de glucemia para la secreción de insulina es más bajo, entre 55 y 65 mg/dl (3-3,6 mmol/l), frente a los 80-85 mg/dl (4,4-4,7 mmol/l) de los lactantes de más edad, los niños y los adultos.²⁴⁷ Por tanto, si se retrasan las primeras tomas de alimento después del parto, una gran cantidad de neonatos nacidos a término son incapaces de mantener una concentración plasmática de glucosa superior a 40 mg/dl (2,2 mmol/l).²⁴⁰ Una vez que se inicia la toma de alimentos, el mantenimiento de la concentración plasmática de glucosa no depende ya primariamente de la gluconeogénesis, y la hipoglucemia es menos frecuente. Por ello, es importante saber diferenciar esta respuesta fisiológica transitoria y normal de los trastornos que dan lugar a hipoglucemia persistente o recurrente más allá de los primeros 3 días de vida. Debido a las posibles dificultades que pueden presentarse para diferenciar los trastornos que cursan con hipoglucemia persistente de estas bajas concentraciones transicionales de glucosa durante las primeras 48 h de vida del neonato, la Pediatric Endocrine Society propone posponer la evaluación diagnóstica de la hipoglucemia hasta que hayan transcurrido 2 o 3 días desde el nacimiento. No obstante, en lactantes que presenten riesgo de hipoglucemia, se debe llevar a cabo una determinación de glucosa después de la primera toma de alimento, que debe producirse a lo largo de la primera hora después del parto. Las concentraciones plasmáticas de glucosa se deben seguir determinando cada 3-6 h, antes de las tomas de alimento, durante las primeras 24 o 48 h de vida, ya que muchos neonatos de riesgo presentan su primera hipoglucemia documentada durante este período.²⁴⁷

Al igual que en los adultos,² el diagnóstico de hipoglucemia clínica se debe considerar en pacientes pediátricos que presenten la tríada de Whipple (v. tabla 38.1). Los signos y síntomas de la hipoglucemia en neonatos y niños son bastante inespecíficos, y pueden ser difíciles de detectar. Entre ellos se encuentran nerviosismo/temblores, hipotonía, alteraciones del grado de conciencia, apnea/bradicardia, cianosis, taquipnea, anomalías de la succión o de la ingestión, hipotermia y/o convulsiones. Además, y al igual que en los adultos, no es posible fijar un único límite bajo de concentración plasmática de glucosa que defina categóricamente la hipoglucemia en lactantes y niños; su definición precisa sigue siendo motivo de controversia. Esto se debe a que: 1) las distribuciones normales de glucosa varían con la edad; 2) los valores de la glucemia varían según las condiciones de alimentación y ayuno; 3) existen posibles artefactos que pueden dar lugar a inexactitudes en la determinación de la glucosa; 4) los umbrales a los que se producen determinadas respuestas a la hipoglucemia pueden verse alterados por episodios recientes de hipoglucemia, y 5) se carece de datos sobre desenlaces, ya que no existe un valor único de glucosa que se haya podido asociar a lesiones cerebrales.²⁴⁵⁻²⁴⁷ No obstante, la mayoría de las directrices clínicas aportan valores umbral arbitrarios de glucosa para ayudar a decidir cuándo se debe iniciar un procedimiento de detección de los niños que padezcan un defecto subyacente y cuándo se deben iniciar intervenciones para paliar los posibles daños debidos a la hipoglucemia y minimizar el riesgo de un posible sobretreatmento.

En 2011, la American Academy of Pediatrics primero, y después la Pediatric Endocrine Society, en 2015, publicaron informes clínicos y directrices acerca del cribado y subsiguiente tratamiento de la hipoglucemia neonatal.^{247,248} Aunque los umbrales de glucemia para el diagnóstico de hipoglucemia no coinciden en estas directrices, en ambos casos se afirma que no es probable que una hipoglucemia que persista durante más de 48 h sea transicional, y hacen hincapié en la importancia de detectar precozmente a los lactantes con riesgo de hipoglucemia grave durante las primeras 48 h siguientes al parto o de hipoglucemia persistente a partir de 48 h después del parto, para poder determinar si es preciso llevar a cabo el correspondiente cribado. Entre ellos se encuentran no solamente los hijos de madres diabéticas, o los niños con antecedentes familiares de formas hereditarias de hipoglucemia o síndromes congénitos asociados a hipoglucemia, como el hiperinsulinismo congénito, el síndrome de Beckwith-Wiedemann o



• **Figura 38.13** Valores de las velocidades de crecimiento cerebral (verde) y lineal (azul), densidad de espinas dendríticas (violeta) y tasa metabólica cerebral de la glucosa (rojo) durante el desarrollo humano a lo largo de la vida. TMCG, tasa metabólica cerebral de la glucosa. (Datos tomados de Goyal MS, Venkatesh S, Milbrandt J, et al. Feeding the brain and nurturing the mind: linking nutrition and the gut microbiota to brain development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112[46]:14105-14112.)

la insuficiencia hipofisaria, sino también los que presentan hiperinsulinismo por estrés perinatal, más frecuente, concretamente con asfisia neonatal, restricciones del crecimiento intrauterino o toxemia, o los lactantes alimentados mediante nutrición parenteral total.

La Pediatric Endocrine Society propone una concentración plasmática de glucosa de 50 mg/dl (2,8 mmol/l) o menor como umbral para la realización de pruebas diagnósticas adicionales a niños de menos de 48 h, y de 60 mg/dl (3,3 mmol/l) o menor para los de más de 48 h.²⁴⁷ No obstante, muchos pueden pensar que este es un umbral relativamente conservador, mientras que otros opinarán que puede conducir al sobretratamiento de muchos neonatos, pero este umbral neonatal tiene por objeto no pasar por alto a los neonatos que puedan presentar riesgo de hipoglucemia recurrente y grave.^{247,249} La evaluación diagnóstica de la hipoglucemia neonatal debe incluir una determinación que confirme el valor bajo de glucemia y, al mismo tiempo, las determinaciones de dióxido de carbono para constatar si existe acidosis, de concentraciones de insulina y de cuerpos cetónicos para comprobar la posible presencia de hiperinsulinismo, de hormonas compensatorias (cortisol y hormona del crecimiento) para descartar sus posibles carencias, de ácidos grasos libres para verificar si existe algún defecto de la oxidación de los ácidos grasos y de lactato. Una vez transcurrido el período neonatal, o si existe sospecha de hiperinsulinismo exógeno, se debe determinar también el péptido C, un subproducto del metabolismo de la insulina. En el caso de niños con hipoglucemia de origen desconocido, una prueba de estimulación con glucagón durante el episodio de hipoglucemia puede proporcionar información diagnóstica muy útil acerca de los depósitos de glucógeno y de un posible hiperinsulinismo. Para llevar a cabo esta prueba, se administran por vía intravenosa o intramuscular 0,03 mg/kg de glucagón cuando el niño se encuentre hipoglucémico. Antes de la inyección se determina la concentración plasmática de glucosa, y esta determinación se repite 10, 20 y 30 min después de la inyección. Si la glucosa plasmática se eleva más de 30 mg/dl (1,7 mmol/l) durante los 30 min siguientes a la administración de glucagón, esto indica que el niño padece hiperinsulinemia, ya que en el hiperinsulinismo no se almacena adecuadamente en el hígado el glucógeno que se libera como respuesta a la administración de glucagón.

Si la hipoglucemia del paciente persiste o el paciente desarrolla hipoglucemia tras la obtención de las muestras necesarias para el análisis y la realización de la prueba de estimulación con glucagón, es esencial tratar la hipoglucemia para evitar desenlaces adversos. Si el paciente está consciente y es capaz de beber y tragar sin peligro, puede ser tratado mediante la administración de 10 a 20 g de hidratos de carbono de absorción rápida por vía oral o a través de una sonda nasogástrica, si se encuentra disponible. Este proceso puede repetirse transcurridos 15 min, pero, si después de 30 min la hipoglucemia no ha mejorado, se recomienda administrar glucosa por vía parenteral. A los lactantes y niños con alteraciones de la conciencia se les debe administrar dextrosa por vía i.v. Se puede administrar lentamente un bolo de 2 ml/kg de solución de dextrosa al 10%, seguido de una infusión continua de dextrosa a una velocidad de entre 6 y 9 mg/kg/min. Si no se puede disponer inmediatamente de un acceso i.v. y el paciente padece hiperinsulinismo contrastado, se debe administrar glucagón (0,03 mg/kg hasta un máximo de 1 mg) por vía intramuscular.

Los niños en los que se hayan detectado concentraciones plasmáticas bajas de glucosa deben ser sometidos a un cuidadoso seguimiento, para determinar si son precisas más pruebas diagnósticas o un tratamiento adecuado. En los neonatos, la monitorización no se debe interrumpir hasta que las concentraciones plasmáticas de glucosa se puedan mantener con tomas de alimento regulares por encima de 50 mg/dl (2,8 mmol/l) en las 48 h siguientes al parto o de 60 mg/dl (3,3 mmol/l) cuando el neonato tenga más de 48 h. No obstante, la concentración plasmática media de glucosa de niños y neonatos de más de 48 h en la fase posterior a la absorción no difiere de la de los adultos (70-100 mg/dl [3,9-5,5 mmol/l]). Por eso, en los niños a los que se haya diagnosticado algún trastorno que origine hipoglucemia o que tengan riesgo de desarrollar cualquier trastorno hipoglucémico persistente, el objetivo del

tratamiento ha de ser mantener la concentración plasmática de glucosa por encima de 70 mg/dl (3,89 mmol/l). Por lo tanto, antes del alta hospitalaria siempre se debe llevar a cabo un ayuno de seguridad (de 6 h), en el que se prive de una única toma de alimento a los neonatos a término de más de 3 días para comprobar si son capaces de mantener concentraciones de glucosa por encima de los valores indicados.

Aunque la hipoglucemia en los niños puede estar causada por los mismos mecanismos que en los adultos² (v. tabla 38.4), incluidos fármacos y enfermedades graves, hay ciertos trastornos que cursan con hipoglucemia y que son específicos de lactantes o niños, que pueden clasificarse en intolerancias al ayuno, hiperinsulinismos y anomalías congénitas del metabolismo^{245,246} (v. tabla 38.10). La presentación de estos diversos trastornos es variable, así como la edad a la que aparecen y la tolerancia a los períodos de ayuno (fig. 38.14). Por ello, el establecimiento del diagnóstico requiere una buena anamnesis, una exploración física concienzuda y la realización de ciertas pruebas esenciales de laboratorio.

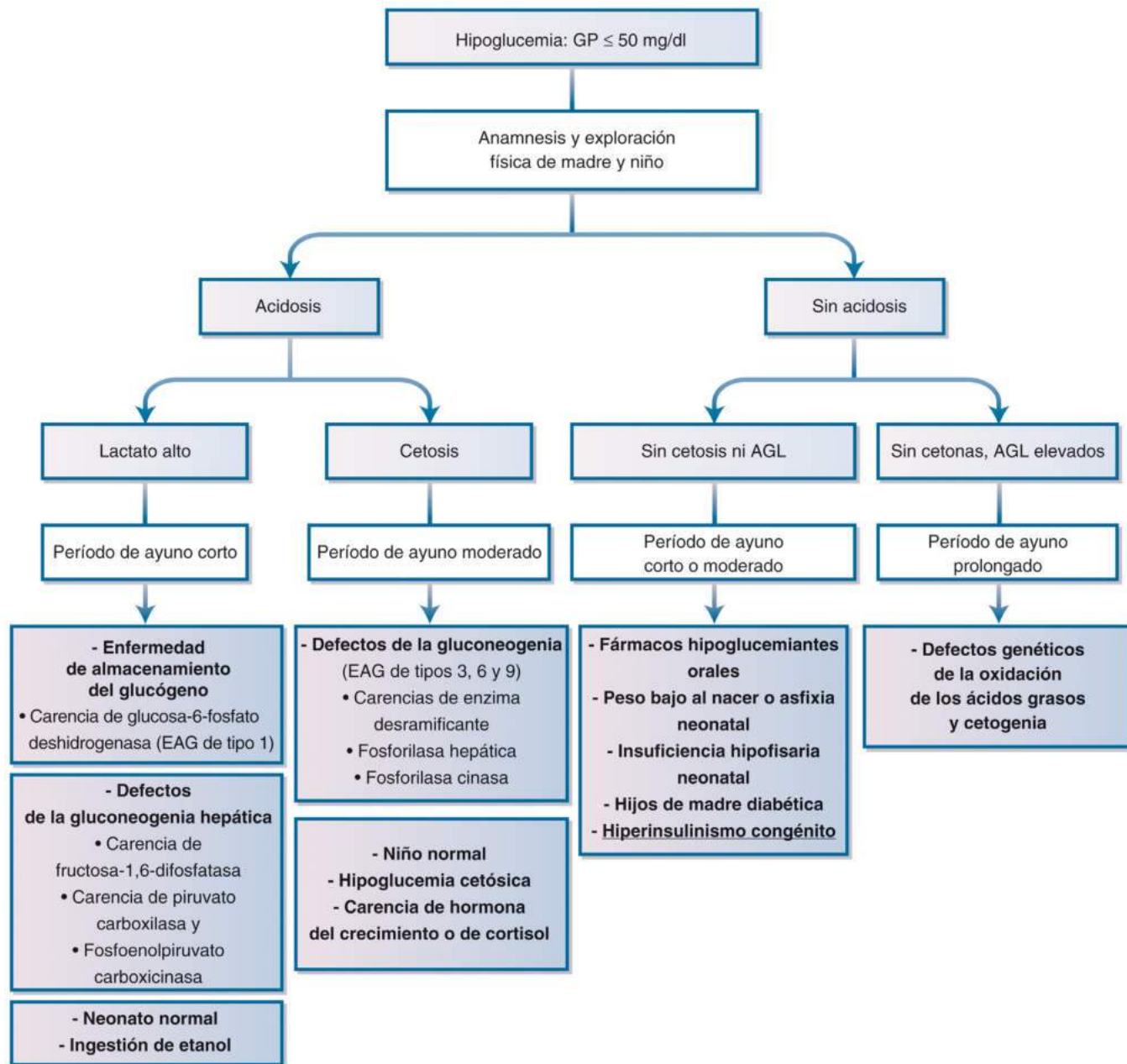
Intolerancia al ayuno

Los lactantes y los niños más pequeños pueden presentar concentraciones plasmáticas de glucosa inferiores a 70 mg/dl (3,9 mmol/l) e hipercetoneamia tras el ayuno nocturno, debido a una cierta intolerancia al ayuno.²⁵⁰⁻²⁵² Esto es particularmente frecuente en lactantes que han nacido prematuramente o con peso corporal bajo para la edad gestacional, y se cree que se debe en parte a un desarrollo incompleto de los mecanismos de la gluconeogenia.² Cuando aparece la hipoglucemia, el primer mecanismo compensatorio que se pone en marcha es la glucogenólisis, al que sigue la gluconeogenia, ambos con objeto de incrementar la concentración sanguínea sistémica de azúcares. Sin embargo, si el ayuno es prolongado o se interrumpe la alimentación, como ocurre en el curso de una enfermedad en niños con una menor tolerancia al ayuno, la gluconeogenia renal no se ve incrementada, y la disponibilidad de sustratos endógenos procedentes de músculo o hígado es baja,^{253,254} lo que conduce a hipoglucemia cetósica. El síndrome de hipoglucemia cetósica de la infancia suele aparecer en niños de entre 2 y 5 años, y remite espontáneamente antes de que cumplan los 10 años, cuando cambia la proporción entre los pesos del cerebro y del cuerpo. A este diagnóstico se debería llegar por exclusión, tras descartar otras entidades que cursan con cetosis, como la carencia de hormona del crecimiento, la insuficiencia hipofisaria, la falta de respuesta a la hormona adrenocorticotropa y la carencia de glucógeno sintetasa. Las carencias de cortisol y de hormona del crecimiento reducen la gluconeogenia y la producción hepática de glucosa. Además, las concentraciones plasmáticas de sustratos para la gluconeogenia son bajas, y la respuesta al glucagón está atenuada.²⁵⁵

Hiperinsulinismo

Se puede sospechar la existencia de hiperinsulinismo cuando la concentración plasmática de insulina es inapropiadamente normal o elevada para el nivel de hipoglucemia, y las concentraciones plasmáticas o urinarias de cetonas, así como de ácidos grasos libres, son bajas. Además, también se debe sospechar la presencia de este trastorno cuando la glucemia responde al glucagón durante el episodio de hipoglucemia. En el período neonatal, estos niños son típicamente grandes para su edad gestacional, y la hipoglucemia aparece después de un período corto o moderado de ayuno.

La diabetes materna es una causa común de hipoglucemia neonatal, debido a hiperinsulinismo transitorio del neonato.²⁴⁶ Debido a la hiperglucemia materna, los lactantes nacidos de madres diabéticas se encuentran *in utero* en un entorno hiperglucémico, que da lugar a una estimulación crónica de la secreción de insulina por parte del feto. Por ello, al poco tiempo del nacimiento, la concentración de insulina no puede reducirse con normalidad al ir disminuyendo las concentraciones de glucosa, y el lactante desarrolla hipoglucemia neonatal transitoria. La



• **Figura 38.14** Algoritmo diagnóstico para la determinación de la etiología de la hipoglucemia en niños. AGL, ácidos grasos libres; EAG, enfermedad de almacenamiento del glucógeno; GP, glucosa plasmática. (Modificado de Sprague JE, Arbeláez AM. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011;9[1]:463-475.)

hiperinsulinemia transitoria también provoca hipoglucemia transitoria, y puede deberse a otras causas que se enumeran en la [tabla 38.10](#). Los lactantes que han padecido estrés perinatal, o que han nacido prematuramente o con bajo peso para su edad gestacional, pueden desarrollar hipoglucemia transitoria secundaria a hiperinsulinismo, que normalmente responde al diazóxido y desaparece a los 6 meses de edad. En los niños, la funduplicatura de Nissen puede dar lugar a hipoglucemia posprandial, parecida a la que se produce tras las intervenciones de derivación gástrica. Los tumores de las células de los islotes pancreáticos secretoras de insulina son poco frecuentes en niños, pero se han descrito asociados a MEN1 y aparecen después del período neonatal. Al igual que en los adultos, la hipoglucemia hiperinsulinémica puede ser accidental, subrepticia o incluso malintencionada. Cuando se sospeche cualquiera de estos orígenes, la determinación de péptido C puede ser muy esclarecedora.

El hiperinsulinismo congénito²⁵⁶⁻²⁵⁸ es la causa más frecuente de hipoglucemia neonatal no transitoria, aunque solo afecta a 1 de entre

cada 30.000 a 50.000 nacidos vivos. No obstante, esta incidencia puede llegar a 1 entre cada 2.500 nacidos vivos en comunidades con un alto grado de consanguinidad.²⁵⁹ La hipoglucemia puede persistir desde el período neonatal o manifestarse a lo largo del primer año de vida. Estos trastornos suelen ir asociados a un elevado riesgo de convulsiones hipoglucémicas y retrasos del desarrollo. Una clave diagnóstica es la necesidad de velocidades muy altas de infusión de glucosa.

La secreción de insulina estimulada por glucosa requiere generalmente un incremento del transporte de glucosa hacia el interior de las células β , la fosforilación de la glucosa catalizada por la glucocinasa y el metabolismo de la glucosa a través de la vía glucolítica, dando lugar a un incremento de la relación entre trifosfato de adenosina (ATP) y difosfato de adenosina. Esto conduce al cierre de los canales de potasio controlados por ATP (K_{ATP}) y de sus subunidades receptor de sulfonilureas de tipo 1 (SUR1) y canal rectificador de entrada de potasio (Kir6.2), a la despolarización de la membrana, a la entrada de calcio y a

la exocitosis de insulina. La secreción de insulina suele verse estimulada por la oxidación de la glucosa mediante la glucocinasa, pero también puede producirse mediante la estimulación por parte de la leucina de la oxidación del glutamato mediante la glutamato deshidrogenasa. En la actualidad, se conocen varias anomalías hereditarias de estos diversos mecanismos celulares (fig. 38.15) que provocan hiperinsulinismo congénito e hipoglucemia en neonatos y lactantes.^{256-258,260,261}

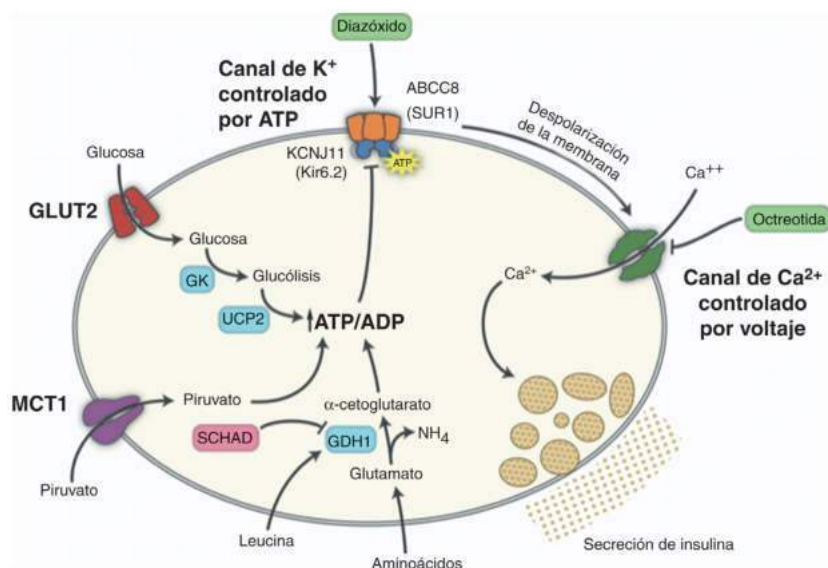
El hiperinsulinismo congénito se ha asociado a mutaciones de una cantidad creciente de genes,^{256-258,260,261} como las de SUR1 (codificado por *ABCC8*), Kir6.2 (codificado por *KCNJ11*), glucocinasa (GK, codificada por *GCK*), glutamato deshidrogenasa (GDH, codificada por *GLUD1*), y 3-hidroxiacil-CoA de cadena corta deshidrogenasa (SCHAD, codificada por *HADH*), así como a la expresión ectópica en las membranas de las células β de *SLD16A1* (que codifica el transportador de monocarboxilato de tipo 1 [MCT1]), y a mutaciones en *HNF4A* y *HNF1A*. Muchos pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica responden al diazóxido, que induce la apertura de los canales K_{ATP} ,²⁶² y otros a octreotida,²⁶³ mientras que algunos no responden a ningún tratamiento médico.

La identificación de la mutación genética en los pacientes con hiperinsulinismo congénito es esencial, ya que el tratamiento y el pronóstico varían según el gen que esté afectado. Las mutaciones que inactivan SUR1 o Kir6.2 son las más frecuentes, y las causas más graves de hiperinsulinismo congénito. Dan lugar a una disminución de la actividad de los canales K_{ATP} y, en consecuencia, a un incremento de la secreción constitutiva de insulina. Por tanto, los pacientes más afectados no responden al tratamiento con diazóxido, que en condiciones normales abre los canales K_{ATP} y suprime la secreción de insulina. Por el contrario, los pacientes con mutaciones heredadas con carácter dominante sí que responden al diazóxido. Las mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas recesivas de los genes *ABCC8* o *KCNJ11* dan lugar a hiperinsulinismo congénito focal. Sin embargo, los pacientes con mutaciones hereditarias recesivas paternas de los genes *ABCC8* o *KCNJ11* y la pérdida específica de alelos maternos de la impronta de la región cromosómica 11p15 desarrollan hiperinsulinismo congénito focal, en el que solo una pequeña parte del páncreas se ve afectado con pérdida somática de la heterocigosidad e isodisomía paterna de la región cromosómica 11p15, que contiene los genes *ABCC8* y *KCNJ11*

además de varias improntas génicas que promueven la proliferación de las células β .²⁶⁴ Los pacientes que no presentan una respuesta sostenida al tratamiento médico (p. ej., tomas frecuentes de alimento, diazóxido, octreotida) han de ser sometidos a pancreatocetomía subtotal. Los que presentan una lesión focal no responden al diazóxido y suelen ser tratados mediante la resección quirúrgica de la lesión. Las lesiones focales pueden ser detectadas de forma no invasiva mediante tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-dihidroxifenilalanina²⁶⁵ con una sensibilidad del 85%, una especificidad del 96% y un valor predictivo positivo del 96% para el diagnóstico de hiperinsulinismo focal.²⁶⁶ Estos niños han de ser evaluados por médicos expertos en hiperinsulinismo congénito y tratados por los múltiples subespecialistas necesarios para el abordaje correcto de este trastorno.²⁶⁷

Las mutaciones activadoras del gen de la glutamato deshidrogenasa, que se transmiten con carácter dominante, provocan el síndrome de hiperinsulinemia e hiperamoniemia, la segunda forma más común de hiperinsulinismo congénito. La hipoglucemia suele manifestarse a los pocos meses de vida y responde al tratamiento con diazóxido. Las mutaciones activadoras del gen de la glucocinasa, que también se transmiten con carácter dominante, provocan diferentes grados de hipoglucemia que pueden responder al diazóxido, pero que pueden hacer necesaria la pancreatocetomía. Las mutaciones del gen *SCHAD* se transmiten con carácter recesivo y dan lugar a una hipoglucemia que normalmente responde al diazóxido. Además de la hipoglucemia hiperinsulinémica, otras características bioquímicas son las elevaciones de la concentración plasmática de 3-hidroxiubutirilcarnitina y de la concentración urinaria de 3-hidroxioglutarato. Las mutaciones del gen transportador de monocarboxilato de tipo 1 (*SLC16A1*), que se transmiten con carácter dominante, dan lugar a un incremento de la penetración de piruvato en las células β y a hiperinsulinismo, y han sido relacionadas con la hipoglucemia asociada al ejercicio físico.

Al igual que en el caso de la hipoglucemia hiperinsulinémica del adulto,² las manifestaciones clínicas que caracterizan al hiperinsulinismo congénito de lactantes y niños son una baja concentración plasmática de glucosa, una concentración plasmática de insulina y péptido C inadecuadamente elevada, una concentración plasmática baja de β -hidroxiubutirato, y una respuesta energética de la glucemia ante la administración de glucagón.^{256-258,260,261} Como también ocurre en



• **Figura 38.15** Mecanismos celulares que afectan a la secreción de insulina por parte de las células β en el hiperinsulinismo congénito y blancos terapéuticos. Los medicamentos que se utilizan para tratar el hiperinsulinismo congénito se muestran en verde. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; GDH1, glutamato deshidrogenasa de tipo 1; GK, glucocinasa; GLUT2, transportador de glucosa de tipo 2; MCT1, transportador de monocarboxilato de tipo 1; SUR1, receptor de sulfonilureas de tipo 1; UCP2, proteína desacoplante de tipo 2. (Por cortesía del Dr. Stephen Stone.)

los adultos con hiperinsulinismo endógeno,² en los pacientes con hiperinsulinismo congénito, la concentración plasmática de insulina no siempre se mantiene igual a 3 μ U/ml (18 pmol/l) o por encima durante un episodio de hipoglucemia,²⁵⁷ aunque muchas veces el hiperinsulinismo se constata basándose en determinaciones seriadas de insulina y al análisis del péptido C durante los episodios de hipoglucemia. Hay disponibles comercialmente pruebas genéticas para muchas de estas mutaciones. Finalmente, se ha descrito una asociación entre la miocardiopatía hipertrófica y el hiperinsulinismo congénito.²⁶⁸

Las mutaciones activadoras de la vía de señalización de la insulina a nivel postreceptor (p. ej., en el gen de la RAC- β serina/treonina proteína cinasa [AKT2]^{269,270}) dan lugar a hipoglucemia hipoinsulinémica, que se asemeja a la hipoglucemia hiperinsulinémica salvo por el hecho de una secreción reducida de insulina.

Dada la gran variedad de posibles causas de hipoglucemia en lactantes y niños, cuando el mecanismo no está claro, el diagnóstico diferencial se ve facilitado por diversas determinaciones llevadas a cabo durante el episodio de hipoglucemia.²⁷¹ Aparte de las concentraciones de glucosa, insulina, péptido C y β -hidroxibutirato (y de la respuesta de la glucemia ante el glucagón), otros parámetros que conviene determinar son las concentraciones plasmáticas de bicarbonato, lactato, ácidos grasos no esterificados (AGNE), hormona del crecimiento y cortisol. Cuando los hallazgos de laboratorio no apuntan a hiperinsulinismo, se deben investigar otras posibles causas de hipoglucemia. En estos casos, también son necesarios un perfil de acilcarnitinas plasmáticas y las determinaciones de amonio y ácidos orgánicos en la orina, pero en este caso no es preciso obtener las muestras durante el episodio de hipoglucemia.

Defectos congénitos del metabolismo (carencias enzimáticas)

La hipoglucemia que aparece en la lactancia o en la infancia y que, convenientemente tratada, persiste hasta la edad adulta puede deberse a defectos enzimáticos del metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas o de los lípidos²⁴⁵ (v. tabla 38.10). La hipoglucemia se suele manifestar durante la infancia, al irse prolongando los períodos de ayuno entre comidas.

Las anomalías en el metabolismo de los hidratos de carbono suelen deberse a carencias enzimáticas que afectan a la síntesis o al metabolismo del glucógeno, a la gluconeogénesis, o al metabolismo de la galactosa o la fructosa. Las enfermedades de almacenamiento del glucógeno (EAG) se deben a diversas carencias enzimáticas, se manifiestan en las primeras etapas de la infancia y se suelen caracterizar por hipoglucemia tras períodos cortos de ayuno, que puede ir acompañada de cetosis leve o moderada, y que puede presentarse con o sin hepatomegalia y no responder a la estimulación con glucagón. La EAG de tipo 0 se debe a la carencia de glucógeno sintetasa como consecuencia de mutaciones en *GYS2* y no provoca hepatomegalia, sino que se caracteriza por hipoglucemia cetósica preprandial e hiperglucemia y acidemia láctica posprandial. La EAG de tipo Ia (enfermedad de von Gierke) se debe a mutaciones en *G6PC*, el gen que codifica la actividad glucosa-6-fosfatasa hidrolasa. Afecta a aproximadamente 1 de cada 100.000 nacidos vivos²⁷² y supone el 80% de los casos de EAG de tipo I. Dado que la glucosa-6-fosfatasa es la enzima final que libera desde el hígado la glucosa procedente de las vías de la gluconeogénesis y la glucogenólisis, en ausencia de su actividad, la producción de glucosa endógena se ententece y da lugar a hipoglucemia grave en ayunas²⁷² con falta de respuesta de la glucemia a la administración de glucagón. Entre los hallazgos clínicos a que da lugar se encuentran retraso en el crecimiento, hepatomegalia (debida a la acumulación tanto de glucógeno como de grasa), hipertrigliceridemia, aceleración de la lipólisis y la cetogénesis, hiperuricemia, disfunción plaquetaria y acusada acidosis láctica (debida al metabolismo de la glucosa-6-fosfato). Con la excepción de la hepatomegalia, todas estas anomalías pueden ser corregidas mediante la ingestión de numerosas comidas a lo largo del día y la infusión

intragástrica continua de glucosa durante la noche, o también mediante la administración de grandes dosis de almidón de maíz crudo antes de acostarse. El trasplante hepático corrige la hipoglucemia y las anomalías metabólicas asociadas. Entre las complicaciones tardías se cuentan la enfermedad renal progresiva debida a la acumulación de glucógeno en los riñones y los adenomas hepáticos. La EAG de tipo Ib se debe a mutaciones en *G6PT1*, que codifica el transportador microsómico de glucosa-6-fosfato. La presentación clínica y los hallazgos bioquímicos son idénticos a los de la EAG de tipo Ia, pero estos pacientes presentan también neutropenia crónica o intermitente y disfunciones de los neutrófilos que los hacen susceptibles a infecciones recurrentes. El diagnóstico de las EAG de tipo Ia e Ib se confirma mediante el análisis de mutaciones en *G6PC* y *G6PT1*. En las EAG de tipo III (déficit hepático de amilo-1,6-glucosidasa debido a mutaciones en *AGL*), de tipo VI (déficit hepático de glucógeno fosforilasa debido a mutaciones en *PYGL*) y de tipo IX (déficit hepático de fosforilasa cinasa debido a mutaciones en *PHKA2*), la hipoglucemia es menos prominente, porque la gluconeogénesis hepática no se ve afectada y estos defectos de la glucogenólisis rara vez son completos. Estas formas de EAG son poco frecuentes y se tratan previniendo la hipoglucemia mediante la administración frecuente de alimentos ricos en hidratos de carbono y almidón de maíz crudo, especialmente antes de acostarse; en la EAG de tipo III, también puede ser beneficiosa una dieta rica en proteínas.

La hipoglucemia también puede deberse al déficit de enzimas que intervienen en la gluconeogénesis, como fructosa-1,6-difosfatasa, fosfoenolpiruvato carboxinasa y piruvato carboxilasa.²⁴⁵ La carencia de glucosa-6-fosfatasa se considera por algunos un defecto de la gluconeogénesis; sin embargo, se ha explicado anteriormente porque esta enzima interviene también en la glucogenólisis. Los trastornos de la gluconeogénesis se manifiestan en forma de hipoglucemia tras períodos cortos de ayuno en momentos en que los depósitos hepáticos de glucógeno están vacíos. Por ello, se presentan con acidemia láctica, cetosis, hiperlipidemia y ausencia de respuesta a la estimulación con glucagón, excepto en el caso de la carencia de fructosa-1,6-difosfatasa, que puede responder cuando el paciente ha comido previamente. La presentación de la carencia de fructosa-1,6-difosfatasa es parecida a la de la EAG de tipo I, excepto porque no se produce acumulación hepática de glucógeno, porque la hepatomegalia, que es consecuencia de la acumulación de lípidos y no de glucógeno, suele ser leve, y porque la función hepática es normal. Este trastorno se suele tratar con una dieta rica en hidratos de carbono y con comidas frecuentes. Las carencias de PEPCK y de piruvato carboxilasa son bastante raras. En los pacientes con mutaciones en el gen del transportador de la glucosa de tipo 1 (*GLUT1*), la concentración plasmática de glucosa es normal, pero la concentración cerebral de glucosa es baja, lo que da lugar a neuroglucopenia. En el síndrome de Fanconi-Bickel, la hipoglucemia ha sido atribuida al déficit de GLUT2. En la galactosemia y en la intolerancia hereditaria a la fructosa (déficit de fructosa-1-fosfato aldolasa), la hipoglucemia aparece en el período posprandial, y no en ayunas. Otros trastornos de la gluconeogénesis pueden deberse a la carencia de algunos sustratos de esta, como la galactosa, la fructosa o aminoácidos. En la galactosemia, existe una carencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (*GALT*) y el niño no es capaz de convertir la galactosa en glucosa, lo que origina una acumulación hepática de galactosa-1-fosfato que inhibe las enzimas de la gluconeogénesis. Esto puede constituir un grave problema en niños muy pequeños, teniendo en cuenta que la hidrólisis de la lactosa, que es el hidrato de carbono más abundante en la dieta de los lactantes, da lugar a galactosa. Estos niños pueden presentar hipoglucemia, vómitos tras la ingestión de lactosa o galactosa, retraso en el crecimiento o sepsis. En la intolerancia hereditaria a la fructosa, que se debe a la carencia de la enzima aldolasa B, la hipoglucemia aparece tras la ingestión de fructosa o sacarosa (un disacárido cuya hidrólisis da lugar a glucosa y fructosa). El objetivo principal en el tratamiento a largo plazo de la galactosemia clásica es reducir al mínimo la ingesta dietética de galactosa. En los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, la eliminación total de la fructosa y la sacarosa de la dieta constituye un

tratamiento eficaz en la mayor parte de los casos, si bien conseguirlo puede ser complicado. La gluconeogénesis también se puede ver afectada por la intoxicación etílica o por salicilatos.

Entre los déficits de enzimas que intervienen en el metabolismo proteico (v. tabla 38.10) y que pueden provocar hipoglucemia en ayunas, se encuentra la cetoaciduria de cadenas ramificadas (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y tirosinemia). Se presentan con acidosis profunda y retraso en el crecimiento. La patogenia de la hipoglucemia en este caso no está clara, pero en ella interviene una gluconeogénesis defectuosa debido a enfermedad hepática.

Hay varios defectos en que tras períodos prolongados de ayuno aparecen hipoglucemia e hipocetonemia, y que en última instancia conducen a anomalías en la oxidación de los ácidos grasos.²⁶⁹ La oxidación de los ácidos grasos y la cetogénesis que se llevan a cabo en las mitocondrias requieren que los ácidos grasos atraviesen la membrana plasmática, que se formen los correspondientes derivados acil-CoA de dichos ácidos grasos y que estos derivados sean transportados al interior de las mitocondrias. Como las membranas mitocondriales internas no son permeables a los ésteres acil-CoA de los ácidos grasos de cadena larga (aunque sí lo son a los de cadena media y corta), estos ésteres son transesterificados para dar lugar a acilcarnitinas de ácidos grasos en la superficie externa de las membranas (mediante la carnitina palmitoiltransferasa de tipo 1, CPT1), son transportados a través de las membranas (mediante una translocasa), y reconvertidos de nuevo en ésteres acil-CoA de ácidos grasos (mediante la carnitina palmitoiltransferasa de tipo 2, CPT2) en la superficie interna de las membranas. Ahí ya pueden ser oxidados o transformados en cetonas. La insulina reduce la oxidación de los ácidos grasos y la cetogénesis mediante la inhibición de la lipólisis y la estimulación de la lipogénesis, y de la formación de malonil-CoA, que inhibe CPT1. Por el contrario, las concentraciones bajas de insulina promueven la oxidación de los ácidos grasos y la cetogénesis. Las concentraciones elevadas de glucagón ejercen este mismo efecto reduciendo la concentración de malonil-CoA, y las catecolaminas mediante la estimulación de la lipólisis. Cualquier defecto en esta compleja secuencia de acontecimientos (v. tabla 38.10) reduce la oxidación de los ácidos grasos (y la cetogénesis) y, al mismo tiempo, incrementa la velocidad de oxidación de la glucosa, dando lugar a hipoglucemia postabsorción con hipocetonemia. La disminución de la concentración plasmática de carnitina (20-50% de lo normal) es típica en estos trastornos, pero los defectos del transporte de carnitina se caracterizan por concentraciones de carnitina extremadamente bajas, un estado de verdadero déficit de carnitina que responde a la administración de suplementos de esta.²⁷⁰ El diagnóstico de defectos concretos de la oxidación de los ácidos grasos se suele llevar a cabo analizando el perfil sanguíneo de acilcarnitinas,²⁷¹ aunque cada vez se encuentran disponibles más técnicas de diagnóstico molecular.

Existen muchos trastornos de la oxidación de los ácidos grasos que dan lugar a hipoglucemia hipocetonémica.^a El más frecuente es el déficit de la deshidrogenasa de acil-CoA de cadena media. Como los pacientes afectados pueden presentar síntomas –fatiga, vómitos, convulsiones y coma– previos a la manifestación de la hipoglucemia, antes de realizar una prueba diagnóstica de ayuno en estos niños conviene comprobar que su perfil de acilcarnitinas es normal. Otros trastornos de la oxidación de los ácidos grasos son los defectos de las deshidrogenasas de acil-CoA de cadena muy larga, larga y corta, así como defectos en la cadena de transporte de electrones (acidemia

glutárica de tipo 2), el déficit de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintetasa, y el déficit de HMG-CoA liasa. Entre los defectos del transporte de carnitina y del ciclo de la carnitina que provocan hipoglucemia hipocetonémica se encuentra el déficit primario de carnitina debido a mutaciones del gen que codifica el transportador de carnitina (*OCTN2*), que se transmite con carácter autosómico recesivo. Otros son el déficit de CPT1, el de carnitina acilcarnitina translocasa (*CACT*) y el de CPT2. El tratamiento consiste en comer con frecuencia y en seguir una dieta baja en grasas y rica en triglicéridos de cadena media en el déficit de CPT1,²⁷⁶ y en la administración de suplementos de carnitina en el déficit primario de carnitina.

Resumiendo, la hipoglucemia neonatal se puede presentar con o sin acidosis. Si hay acidosis, esta puede ir asociada a acidemia láctica o a cetois. La ausencia de acidosis y las concentraciones indetectables de AGNE y de β -hidroxibutirato son indicativas de hiperinsulinismo; si el paciente presenta concentraciones elevadas de AGNE, pero bajas de β -hidroxibutirato, lo más probable es que exista un defecto en la oxidación de los ácidos grasos o en la cetogénesis. La hipoglucemia con acidosis y altas concentraciones de lactato es sugestiva de algún defecto en la gluconeogénesis o en la liberación de glucosa. Si tanto las concentraciones de AGNE como las de β -hidroxibutirato son altas, es probable que exista algún defecto en la producción o la liberación de glucosa, como la carencia de cortisol, aunque las concentraciones de AGNE y cetonas no tienen por qué estar elevadas en los pacientes con insuficiencia hipofisaria (v. fig. 38.14).

Agradecimientos

Los trabajos del autor principal que se citan en este capítulo fueron subvencionados parcialmente por el U. S. Public Health Service, las becas R37 DK27085, M01 RR00036 (en la actualidad UL1 RR24992), P60 DK20579 y T32 DK07120 de los National Institutes of Health y otras becas concedidas como miembro de la American Diabetes Association. El autor agradece la colaboración de estudiantes posdoctorales y el concienzudo trabajo de todo el personal de enfermería, técnicos, dietistas y estadísticos del Washington University General Clinical Research Center. Los autores agradecen la ayuda de Alex Shimony en la preparación de este capítulo.

Este capítulo fue escrito después de que el autor principal dirigiese un equipo de expertos que desarrolló las directrices de práctica clínica *Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders*,² publicadas por la Endocrine Society, y poco después de la publicación de la tercera edición del libro del autor *Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence and Prevention*.¹ Por ello, una gran parte del contenido conceptual e interpretativo es idéntico en ambas publicaciones, al igual que muchas de las frases utilizadas.

Conflicto de intereses

El autor principal ha trabajado como consultor para la empresa Novo Nordisk A/S en los últimos años.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

^aReferencias 245, 246, 253, 256, 257, 260-263, 265, 268, 273-275.

39

Control neuroendocrino de las reservas de energía

MARTIN G. MYERS JR. Y DAVID P. OLSON

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Control biológico del equilibrio energético, 1552

Sistema hipotalámico de la melanocortina, 1554

Sistemas y señales hipotalámicas que regulan el equilibrio energético, 1556

Control de la termogenia por el sistema nervioso central, 1561

Control de la homeostasis de la glucosa por el cerebro, 1561

Intersección entre el equilibrio energético y los circuitos de recompensa, 1562

Circuitos del tronco del encéfalo que regulan el equilibrio energético, 1563

PUNTOS CLAVE

- Los sistemas naturales del cuerpo mantienen estables las reservas de energía y el peso corporal, ajustando a largo plazo la ingesta de alimentos con el gasto energético.
- El estudio de los síndromes monogénicos de obesidad con roedores y con seres humanos, más la identificación de variantes genéticas en el hombre que predispongan a la obesidad, han puesto de manifiesto productos génicos y sistemas cerebrales clave (como la hormona derivada del tejido adiposo, la leptina y el sistema hipotalámico de la melanocortina) que participan en la regulación del equilibrio energético.
- Los circuitos hipotalámicos intervienen en el equilibrio duradero entre el consumo y el gasto de energía; los núcleos hipotalámicos que desempeñan una función importante en la homeostasis energética son el núcleo arqueado, el núcleo ventromedial, el núcleo dorsomedial, el núcleo paraventricular y el área hipotalámica lateral.
- En el control central sobre la homeostasis de la glucosa también intervienen regiones cerebrales del tipo del núcleo ventromedial, además de los circuitos de la melanocortina.
- Los alimentos y los fármacos comparten algunos sustratos nerviosos como lugar común de recompensa, y las señales y los sistemas que gobiernan el consumo de comida y el peso corporal modulan los circuitos cerebrales que rigen esta recompensa. El conocimiento de los mecanismos moleculares y neurales que regulan los aspectos gratificantes de la alimentación puede desvelar las regiones adecuadas para la intervención terapéutica en la obesidad.
- Tradicionalmente, se ha considerado que el tronco del encéfalo gobierna la alimentación a corto plazo como mediador de los efectos generados por las señales de saciedad procedentes del intestino, pero representa el punto de acción más probable para varios fármacos frente a la obesidad que disminuyen la ingesta y el peso corporal durante un periodo largo. Entre los núcleos del tronco del encéfalo que contribuyen a controlar la ingesta de alimentos figura el área postrema, el núcleo del tracto solitario, el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo parabraquial lateral.

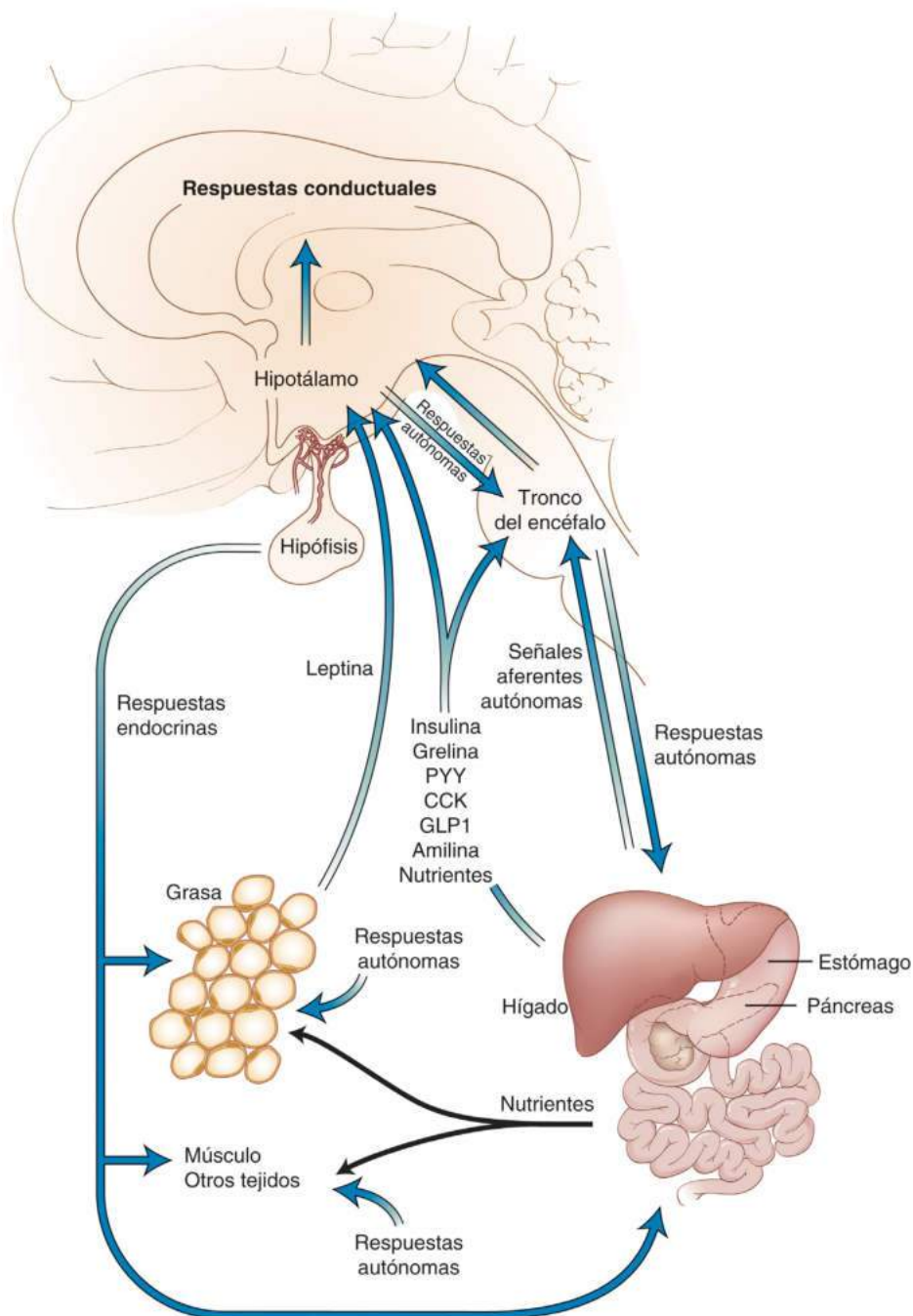
Control biológico del equilibrio energético

La ley de conservación de la energía prescribe que las reservas energéticas del cuerpo expresan la diferencia entre la energía asimilada y la energía consumida. El consumo de un número de calorías mayor que las gastadas produce el almacenamiento del exceso de energía (en general, en el tejido adiposo); si sigue de forma prolongada, tal balance positivo de la energía provoca obesidad. A la inversa, cuando el gasto supera el consumo, bajan las reservas de energía/grasa.

Aunque a menudo se la concibe como una cuestión estética, la obesidad representa un grave problema sanitario que contribuye a la aparición de diabetes, trastornos cardiovasculares y cáncer (entre otras enfermedades).¹ Además del peaje que impone a los seres humanos, la obesidad y sus complicaciones cuestan 147.000 millones de dólares anuales solo en EE. UU.¹ Es más, a pesar de que la sabiduría popular sostenga que los comportamientos voluntarios (esto es, la elección de comer demasiado)

dictaminan el equilibrio energético y sientan las bases que producen la obesidad, varias líneas de indicios demuestran las bases biológicas (involuntarias) que rigen la regulación del peso corporal y la adiposidad.²

El ser humano y otros animales presentan un grado notable de estabilidad en el peso a largo plazo, porque la destrucción de las reservas de energía corporal activa sistemas funcionales compensadores para contrarrestar las desviaciones ponderales y devolverlas a sus valores anteriores o al punto de equilibrio.² El déficit de energía provoca hiperfagia y reduce su gasto, mientras que una hiperalimentación forzada causa anorexia o un mayor gasto de energía, de modo que el peso corporal acaba por regresar a los niveles previos correspondientes a una alimentación a voluntad. Tales observaciones movieron a Gordon Kennedy³ a proponer un modelo de regulación del peso corporal en el que una señal proporcional a los almacenes de energía despertaba cambios compensatorios en el consumo de comida y en el gasto de energía para mantener la masa adiposa en un supuesto punto de equilibrio.



• **Figura 39.1** Circuitos y hormonas que contribuyen a controlar la ingesta de alimentos y la homeostasis energética por parte del eje cerebro-intestino-tejido adiposo. *CCK*, colecistocinina; *GLP1*, péptido similar al glucagón 1; *PYY*, péptido YY.

Desde hace tiempo se sabe que las lesiones orgánicas en regiones cerebrales específicas pueden generar obesidad. Por ejemplo, a finales del siglo XIX, los clínicos, entre ellos Alfred Fröhlich, describieron un proceso caracterizado por tumores hipofisarios asociados a obesidad e hipogonadismo.^{4,5} Aunque diversos grupos (como el de Harvey Cushing et al.) sostuvieron que el síndrome se debía a una perturbación de la hipófisis,⁶⁻⁸ su resección en perros sin dañar el hipotálamo suprayacente no producía obesidad.⁹ En realidad, más tarde se demostró que la destrucción del hipotálamo basal medial (que contiene los núcleos arqueado y ventromedial) sin lesionar la hipófisis ocasionaba una obesidad patológica y unas alteraciones neuroendocrinas semejantes a las descritas por Fröhlich.¹⁰ Por el contrario, las lesiones de otras regiones cerebrales (del tipo del área

hipotalámica lateral) reprimieron la alimentación, dando lugar a delgadez.¹¹ Por tanto, el hipotálamo desempeña una función decisiva en el control del equilibrio energético y en el funcionamiento neuroendocrino, de manera que las primeras exposiciones indican que el área hipotalámica lateral contiene un supuesto centro de la alimentación, mientras que el hipotálamo basal medial contiene un presunto centro de la saciedad.¹¹

Las últimas décadas han ampliado nuestro conocimiento de los sistemas que contribuyen al control del equilibrio energético.² Aparte de los centros hipotalámicos descritos inicialmente, hemos aprendido mucho sobre los sistemas del tronco del encéfalo que regulan la alimentación, los circuitos que modulan el valor incentivador de la comida y las señales periféricas que los modulan (fig. 39.1).

La leptina señala la reposición de las reservas adiposas

La parabiosis (unión de los sistemas circulatorios de dos animales para permitir el intercambio de hormonas) entre ratas obesas con lesiones en el hipotálamo basal medial y ratas indemnes llevó a la inanición y el adelgazamiento de estas últimas, mientras que la parabiosis entre dos ratas con lesiones en el hipotálamo basal medial no modificó el equilibrio energético en ningún animal.¹²⁻¹⁴ Así pues, las ratas obesas con una lesión en el hipotálamo basal medial deben producir algún factor circulante que inhiba la alimentación en los animales normales y actúe a través de un centro de la saciedad en el hipotálamo basal medial.¹¹ Una serie importante de experimentos de Douglas Coleman hace casi 50 años aportó las primeras intuiciones hacia un posible mediador de este efecto. Coleman utilizó ratones homocigóticos para *ob*, un alelo recesivo que provoca hiperfagia, menor gasto de energía, disfunción endocrina y obesidad, y para *db*, que está situado en un locus diferente, pero produce un fenotipo similar al de *ob*. La parabiosis de ratones delgados (genéticamente intactos) con ratones *ob/ob* suprimió el aumento de peso en los ratones *ob/ob*, mientras que la parabiosis de ratones genéticamente intactos y *db/db* causó una profunda hipofagia y adelgazamiento en los ratones genéticamente intactos.¹⁵⁻¹⁷ A partir de estos resultados, Coleman pronosticó que el locus *ob* produce un factor de saciedad circulante, mientras que el locus *db* codifica un componente necesario para la respuesta a la hipotética hormona de *ob*.

La clonación de las mutaciones génicas causantes en las cepas *ob* y *db* confirmó las predicciones de estos estudios de parabiosis: el gen mutado en *ob* codifica una hormona de la familia de las citocinas de tipo 1 (llamada más tarde leptina [del griego *leptos*, que significa «delgado»]), mientras que *db* afecta al gen que codifica el receptor de leptina (LepR), un miembro de la familia del receptor de citocinas de tipo 1.¹⁸⁻²⁰ El tratamiento con leptina reduce la alimentación, la masa adiposa y el peso corporal en ratones *ob/ob* carentes de leptina (*Lep^{ob/ob}*) y en ratones normales delgados, pero sin llegar a modificar los ratones *db/db* (*Lep^{db/db}*).²¹⁻²³

El tejido adiposo produce leptina en una proporción aproximada a las reservas de triglicéridos, lo que actúa como una señal de la reposición de los depósitos de energía adiposa con la que el sistema nervioso central regula el equilibrio energético. El descenso de leptina tras una restricción calórica pone en marcha la respuesta neuroendocrina al hambre, que aumenta la búsqueda de comida y el apetito, y reprime el gasto de energía mediante sistemas neuroendocrinos (que dan lugar a esterilidad, disminución del tono en el sistema nervioso simpático, del funcionamiento tiroideo, etc.).^{24,25} La leptina exógena anula las manifestaciones neuroendocrinas del ayuno, así como la disfunción neuroendocrina de los ratones *Lep^{ob/ob}*. Su administración también revierte la hiperfagia, la obesidad y la disfunción neuroendocrina de los escasos pacientes humanos con una carencia congénita de leptina.²⁶⁻²⁸

En este mismo sentido, los pacientes humanos y los animales transgénicos que carecen de tejido adiposo (lipodistrofia) presentan hiperfagia junto con una predisposición a la resistencia a la insulina, y otras alteraciones endocrinas y metabólicas que no se corrigen con la restricción calórica.^{29,30} Debido a la escasez de tejido adiposo que existe en la lipodistrofia, este síndrome causa unas concentraciones bajas de leptina, y el tratamiento con esta sustancia mejora los índices de hambre y las alteraciones endocrinas/metabólicas. En concreto, hace poco la leptina recibió su aprobación para el tratamiento de los síndromes lipodistróficos en los seres humanos.³¹

A diferencia de la tremenda capacidad de la leptina para dar marcha atrás a la hiperfagia y las alteraciones neuroendocrinas ligadas a la carencia congénita de leptina y la lipodistrofia, su administración exógena mitiga modesta y brevemente la ingesta de alimentos y el peso corporal en los animales con un peso normal, y modifica mínimamente el equilibrio energético en personas o animales obesos que tengan una elevación de la leptina endógena debido a un aumento de la masa grasa.³² En efecto, por regla general, los valores séricos de leptina son proporcionales a la masa adiposa en los seres humanos,^{33,34} por lo que la inmensa

mayoría de las personas obesas no tienen una carencia de leptina, sino que no adelgazan como respuesta a sus concentraciones elevadas. De ahí que la ausencia de leptina mande una señal funcional más potente que su exceso. En definitiva, aunque el descenso de la leptina representa claramente la señal decisiva ante un déficit de energía, no actúa como mediadora de la anorexia que sigue a una sobrealimentación forzada,³⁵ lo que indica la existencia de alguna señal independiente importante para la inhibición de la ingesta de alimentos durante los excesos nutricionales.

Sistema hipotalámico de la melanocortina

En 1902, el genetista francés Lucien Cuenot describió el ratón aguti obeso (*A^{y/a}*; también llamado *amarillo letal*, porque los homocigóticos para este alelo mueren en el período prenatal) criado durante décadas por los entusiastas europeos del ratón.³⁶ La cepa *A^{y/a}* destaca por la herencia dominante de un fenotipo de obesidad, proporcional a la intensidad del color amarillo del pelaje.³⁶ La elevación del peso corporal de los ratones *A^{y/a}* deriva, sobre todo, de la hiperfagia, y refleja el aumento de la masa grasa y la masa corporal magra (con un incremento de la longitud corporal).³⁷

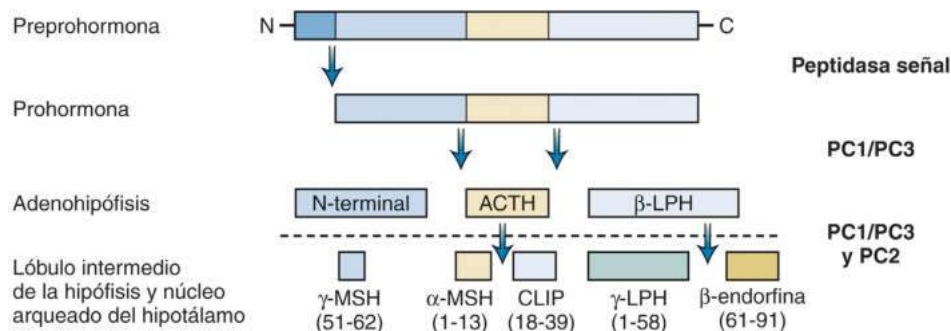
El alelo *A^y* procede de una reorganización genética que elimina el gen *Raly* y fusiona el gen *Asip* al promotor de *Raly*, lo que produce una expresión continua de la proteína señalizadora del aguti (ASIP) por todo el cuerpo.^{38,39} La ASIP es un péptido de secreción que se une a los receptores de melanocortina y los inhibe. El color amarillo del pelaje del ratón *A^{y/a}* deriva de la hiperexpresión de ASIP en la piel, que bloquea la señalización de la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH) en los receptores de MC1 (MC1R) del folículo piloso.³⁸ Dado que el MC1R favorece la síntesis de eumelanina (pigmento negro) en vez de feomelanina (pigmento amarillo) en los melanocitos, el antagonismo del MC1R del folículo piloso a través de la ASIP produce un color amarillo del pelaje.

El cerebro contiene dos isoformas predominantes del receptor de melanocortina: MC3R y MC4R,⁴⁰ activados en ambos casos por α -MSH e inhibidos por la ASIP. La administración intracerebroventricular de α -MSH u otros agonistas del receptor de melanocortina disminuye la ingesta de alimentos y el peso corporal; la hiperexpresión de ASIP en el cerebro antagoniza la acción anorexígena de la señalización de α -MSH y mitiga la actividad endógena del receptor de melanocortina, lo que da lugar a una hiperfagia. Así pues, el sistema hipotalámico de la melanocortina resulta decisivo para regular la ingesta de alimentos y el equilibrio energético.

En su centro, el sistema hipotalámico de la melanocortina dispone de las neuronas del núcleo arqueado que expresan proopiomelanocortina (POMC), el péptido precursor de los agonistas del receptor de melanocortina. La POMC se procesa en el núcleo arqueado para producir α -MSH (y, a veces, β -endorfina), aunque diversas células que expresan POMC en la hipófisis y en otros lugares produzcan otros péptidos derivados de la POMC⁴¹ (fig. 39.2). Los ratones con una mutación completa para *Pomc* por todo el organismo o específicamente en el núcleo arqueado tienen hiperfagia y pesan más o menos el doble que los animales de control adultos.⁴² Estos animales también presentan una insuficiencia suprarrenal debido a la falta de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) derivada de POMC en la adenohipófisis.

Además de las neuronas con POMC, el núcleo arqueado contiene otras neuronas diferentes que expresan el péptido relacionado con el aguti (AgRP), un homólogo de la ASIP.³⁸ El AgRP (igual que la ASIP) se une a los receptores de melanocortina y los inhibe (en especial, los receptores de MC3 y MC4, que se expresan sobre todo en el cerebro), y su administración intracerebroventricular despierta una respuesta prolongada de hiperfagia en los roedores.³⁸ Estas neuronas también contienen los transmisores inhibidores neuropéptido Y (el NPY, que, como el AgRP, fomenta la alimentación tras su administración intracerebroventricular) y ácido γ -aminobutírico (GABA). Un balance energético negativo (p. ej., una restricción calórica) activa estas neuronas del núcleo arqueado que contienen NPY/AgRP e incrementa la expresión de *AgRP* y *Npy*.⁴³

Los ratones con una mutación completa para *Mc4r* manifiestan una apreciable hiperfagia y un mayor peso corporal con adiposidad, y presentan un crecimiento lineal superior, como es característico de los ratones *A^{y/a}*.⁴⁴



• **Figura 39.2** Estructura de la proopiomelanocortina (POMC), la hormona precursora de la corticotropina (ACTH, hormona adrenocorticotropa), la β-lipoproteína (β-LPH) y otros péptidos afines. La proteína precursora contiene una secuencia guía (péptido señalizador), seguida de un fragmento largo que comprende la secuencia 51-62, correspondiente a la hormona estimulante de los melanocitos γ (γ-MSH). Este fragmento se escinde en los enlaces Lys-Arg para formar corticotropina 1-39, que a su vez lleva las secuencias para α-MSH (corticotropina 1-13) y el péptido del lóbulo intermedio semejante a la corticotropina (CLIP; corticotropina 18-39), más una secuencia correspondiente a β-LPH (1-91), que incluye γ-LPH (1-58) y β-endorfina (61-91). La secuencia de β-endorfina también consta de una secuencia correspondiente a metencefalina. La molécula precursora se procesa en la adenohipófisis, sobre todo hacia corticotropina y β-LPH. En el lóbulo intermedio de la hipófisis (en la rata), la corticotropina y la β-LPH vuelven a procesarse en α-MSH y una sustancia similar a β-endorfina. En todos los tejidos extrahipofisarios, el procesamiento tras la traducción de la prohormona se parece al del lóbulo intermedio. El procesamiento hipotalámico es semejante, pero no idéntico, al del lóbulo intermedio. En este último, la β-endorfina y α-MSH están sobre todo presentes en sus formas acetiladas. C, carboxiterminal; PC, enzima conversora de la prohormona. (Por cortesía del Dr. Malcolm Low, University of Michigan, Ann Arbor, MI.)

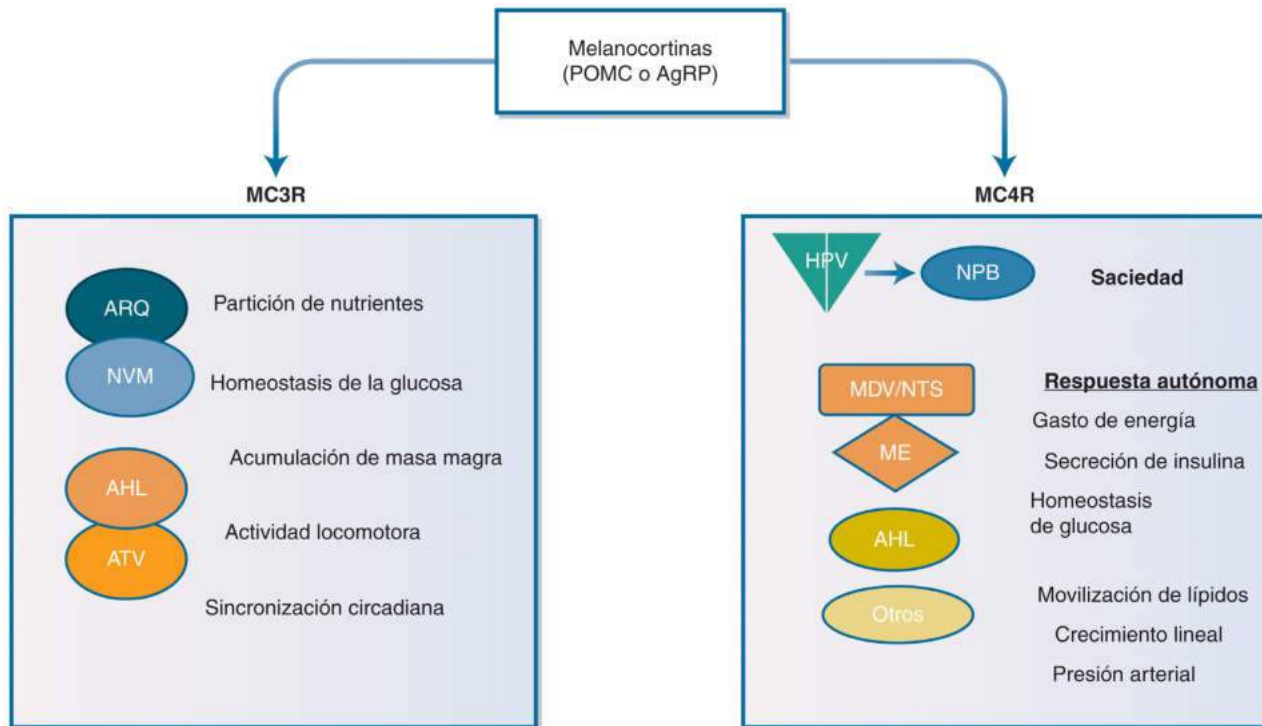
Los ratones con una mutación completa para *Mcr3r* muestran un fenotipo de obesidad más sutil, según se señala más adelante en este capítulo. Por tanto, el MC4R constituye el principal receptor de melanocortina que interviene en la regulación de la ingesta de alimentos y el peso corporal. El MC4R se expresa en zonas hipotalámicas fundamentales para el control de la alimentación, como el núcleo paraventricular, el núcleo dorsomedial, el núcleo ventromedial y el área hipotalámica lateral,³⁹ lo mismo que en el tronco del encéfalo y en otras regiones cerebrales. Aunque haya unos cuantos lugares diferentes implicados en el control del equilibrio energético, la expresión de *Mcr4r* en el núcleo paraventricular resulta necesaria y suficiente para regular la alimentación.^{45,46} Así pues, el sistema hipotalámico de la melanocortina reprime la ingesta de alimentos actuando sobre las neuronas del núcleo paraventricular que expresan *Mcr4r* (fig. 39.3).

Los MC4R extrahipotalámicos también contribuyen a la acción de la melanocortina sobre el equilibrio energético. Por ejemplo, la inyección de un agonista del MC4R en el cuarto ventrículo o en el núcleo motor dorsal del vago disminuye la ingesta de alimentos, mientras que la inyección de antagonistas del MC4R lo aumenta.^{47,48} Asimismo, la eliminación de los MC4R en las neuronas autónomas (colinérgicas) rebaja el gasto de energía e incrementa la adiposidad, sobre todo en los animales sometidos a una alimentación con mucha grasa.^{49,50} La eliminación de los MC4R en las neuronas preganglionares parasimpáticas (neuronas motoras vagales) provoca hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, pero no influye mucho sobre el equilibrio energético, lo que permite suponer un cometido importante para el MC4R en el control del gasto energético en las células presimpáticas.^{49,50}

El MC3R, cuya distribución por el sistema nervioso central ocupa unos lugares básicamente diferentes a los que contienen el MC4R, también desempeña una función en la homeostasis energética. En el ratón, este receptor presenta una mayor expresión en las neuronas con POMC y NPY/AGRP del núcleo arqueado, el núcleo ventromedial, el área tegmentaria ventral y la habénula medial.^{51,52} Dentro del núcleo arqueado, el MC3R también se expresa de manera presináptica en los terminales con NPY/AGRP y actúa como un autorreceptor inhibitorio sobre el circuito POMC-MC4R.⁵³ Aunque la haploinsuficiencia de *Mcr3r* no produce ningún fenotipo, su delección homocigótica en los ratones determina una mayor masa adiposa, una menor masa magra, una disminución del comienzo de la alimentación desencadenado por el ayuno,⁵⁴⁻⁵⁶ una elevación de la corticosterona basal e inducida por el ayuno,⁵⁴ y defectos en los ritmos circadianos y en la sincronización de las comidas.⁵⁷

La primera prueba sobre la existencia de un síndrome humano de obesidad por melanocortina procedió del sagaz reconocimiento en dos familias de un infrecuente síndrome similar al del ratón agutí, a raíz de mutaciones completas en el gen *POMC*⁵⁸ (fig. 39.4). Estos pacientes tienen una insuficiencia de ACTH, pelo rojo y obesidad, como consecuencia de la falta del péptido ACTH en el suero y una ausencia de péptidos de la melanocortina en la piel y en el cerebro, respectivamente. El síndrome de obesidad puso de manifiesto que el circuito central de la melanocortina ayuda a la homeostasis energética en el ser humano igual que en el ratón. Poco después de haberse descrito las mutaciones de *POMC* en el hombre, se publicaron mutaciones heterocigóticas con desplazamiento del marco de lectura en el locus humano de *MC4R* ligadas a una obesidad no sindrómica en dos familias independientes.^{59,60} Otros trabajos⁶¹⁻⁶³ ofrecen una imagen más nítida de la frecuencia y la diversidad de las mutaciones de *MC4R* y revelaron que la haploinsuficiencia de *MC4R* representa en el ser humano la causa monogénica más frecuente de obesidad grave, que explica hasta el 5% de los casos. Sorprendentemente, los datos obtenidos en la exploración física son casi idénticos a los señalados para el ratón,⁴⁴ con una mayor masa adiposa, un mayor crecimiento lineal y masa magra, hiperinsulinemia superior a la observada en un grupo de control formado por personas obesas equiparables e intensa hiperfagia. Los adultos con una haploinsuficiencia del MC4R también muestran una reducción del tono simpático y ligera hipotensión.⁶⁴ Los primeros métodos farmacológicos para los síndromes de obesidad por melanocortina se vieron obstaculizados por los efectos del tratamiento agonista del MC4R sobre la presión sanguínea. Sin embargo, hace poco se ha demostrado que el agonista del MC4R setmelanotida (actualmente, bajo desarrollo clínico) favorece un notable adelgazamiento sin los problemas asociados de presión sanguínea en los pacientes con una carencia del receptor de POMC o de leptina.^{65,66} Así pues, es posible actuar sobre los circuitos del sistema nervioso central que regulan el equilibrio energético con fines terapéuticos.

Aunque en el ser humano aún no se haya identificado de manera concluyente ningún síndrome derivado de mutaciones en el MC3R, probablemente otros diversos síndromes monogénicos de obesidad proceden de alteraciones en la señalización de la melanocortina en los ratones y en los hombres. Los productos de muchos de los genes afectados desempeñan funciones importantes en el procesamiento peptídico. La POMC se descompone mediante la prohormona convertasa 1 (PC1, también llamada PCSK1 o PC1/3) y PC2 (PCSK2) hasta generar un péptido precursor



• **Figura 39.3** Distribución de la acción de la melanocortina en el sistema nervioso central. Las neuronas con proopiomelanocortina (POMC) en el núcleo arqueado (ARQ) originan agonistas del receptor de melanocortina, mientras que las neuronas que producen el péptido relacionado con el agutí (AgRP) antagonizan la acción de la melanocortina. El MC3R y el MC4R son los receptores de melanocortina predominantes en el cerebro y desempeñan cometidos funcionales relativamente diferenciados. El MC3R se expresa en grandes concentraciones en el ARQ y el núcleo ventromedial (NVM), donde controla básicamente la partición de los nutrientes, la conversión de los alimentos en grasa y la acumulación de masa magra. En el área hipotalámica lateral (AHL) y el área tegmentaria ventral (ATV), el MC3R probablemente controla la motivación y la actividad. El MC4R se expresa en muchas regiones cerebrales y desempeña una función vital en el equilibrio energético. Los MC4R en el núcleo hipotalámico paraventricular (HPV) repercuten profundamente sobre la ingestión de los alimentos a través de las proyecciones hacia el núcleo parabraquial (NPB). En otras regiones cerebrales, como el hipotálamo lateral (AHL), el núcleo motor dorsal del vago (MDV), el núcleo del tracto solitario (NTS) y la médula espinal (ME), los MC4R participan en el gasto de energía, las eferencias autónomas y la regulación de la glucosa. Su acción en el MDV controla la secreción de insulina, y los MC4R regulan la eferencia simpática (y el gasto de energía) a través de la columna celular intermediolateral de la médula espinal. No se han caracterizado los lugares que median la acción de la melanocortina sobre el crecimiento lineal, el manejo lipídico y la presión arterial.

que se degrada a continuación por la carboxipeptidasa E (CPE) para generar α -MSH activa⁶⁷ (v. fig. 39.2). La prolilcarboxipeptidasa (PRCP) actúa sobre proteínas que ejercen como sustrato (del tipo de la α -MSH), donde el penúltimo aminoácido es un residuo de prolina, escindiendo el aminoácido carboxiterminal e inactivando el péptido.⁶⁸

La mutación de *fat*, que ocasiona diabetes y obesidad en ratones, surge de una mutación puntual en el gen *Cpe*,⁶⁹ los problemas en la degradación de la POMC constituyen la presunta base de la obesidad en los ratones *Cpe^{fat}*. En este mismo sentido, los ratones y los seres humanos con una mutación completa de *Pcsk1* son obesos y tienen una insuficiencia suprarrenal (aparte de presentar otros defectos endocrinos) debido a un trastorno en el procesamiento de la POMC y de otros péptidos.^{70,71} Sin embargo, los ratones con una mutación completa de *Pcsk2* no son obesos,⁷² se supone que debido a la actividad parcial del producto de la PC1 sobre la POMC en el MC3/4R, incluso a falta del procesamiento a cargo de la PC2. A la inversa, los ratones con una mutación completa de *Prpc* son delgados debido a la actividad prolongada de α -MSH.⁶⁸

Sistemas y señales hipotalámicas que regulan el equilibrio energético

El hipotálamo, una región cerebral muy conservada, representa papeles decisivos para el mantenimiento de la homeostasis; su destrucción

no es compatible con la vida.⁷³ El hipotálamo recibe aferencias sensitivas desde el medio externo e información acerca del medio interno. Además, varias hormonas fundamentales para la regulación de la ingesta de alimentos y el metabolismo (p. ej., leptina, insulina, estrógenos) actúan directamente sobre las neuronas hipotalámicas. Esta estructura integra dichas aferencias para modular las principales eferencias (como la hipófisis, la corteza cerebral, las neuronas motoras y premotoras en el tronco del encéfalo y la médula espinal, y las neuronas autónomas preganglionares [parasimpáticas y simpáticas]) en la coordinación de las respuestas endocrina, conductual y autónoma que mantienen la homeostasis en diversos sistemas funcionales, como el equilibrio energético (v. fig. 39.1). Varias regiones hipotalámicas (como el núcleo arqueado, el núcleo ventromedial, el núcleo dorsomedial, el núcleo paraventricular y el área hipotalámica lateral) desempeñan funciones clave en la coordinación de la ingesta de alimentos y en otros aspectos de la homeostasis energética. Por regla general, el flujo de información a través de los circuitos hipotalámicos comienza en el núcleo arqueado, el punto de entrada para muchas señales hormonales (del tipo de la insulina y la leptina) (fig. 39.5). El núcleo paraventricular participa en importantes flujos eferentes desde el hipotálamo hacia centros del tronco del encéfalo que controlan la ingesta de alimentos. Entre medias, el núcleo dorsomedial integra otras señales y transmite información hacia y desde los núcleos arqueado y paraventricular.



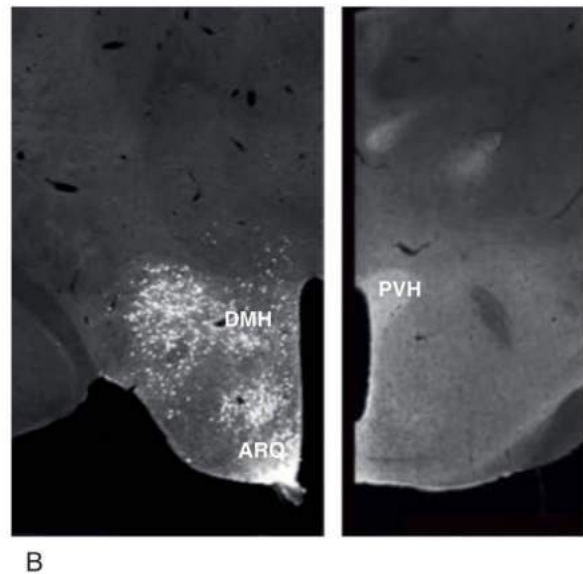
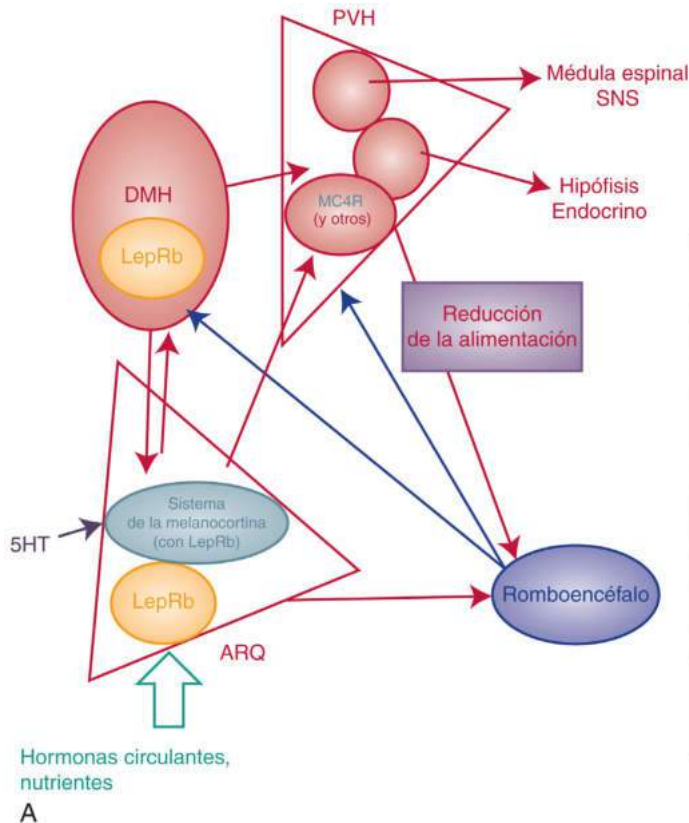
• **Figura 39.4** Síndrome de obesidad neuroendocrina monogénica con insuficiencia de la hormona adrenocorticotropa, obesidad y cabello rojo, a partir de una mutación completa en el gen de la proopiomelanocortina. (Fotografía por cortesía del Dr. A. Gruters, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Germany.)

Los ortólogos de muchos de los genes que codifican mediadores cruciales del equilibrio energético y/o que subyacen a los modelos de obesidad en roedores también causan obesidad en el ser humano o contribuyen a ella. Durante las últimas décadas, se han descubierto mutaciones causales en los trastornos de la obesidad humana que afectan a múltiples genes, como *LEP*, *LEPR*, *POMC*, *MCR4*, *PCSK1*, *GNAS*, *SH2B1*, *BDNF*, *TRKB* y *SIM1*.⁷⁴ Estos genes patológicos de herencia mendeliana parecen actuar principalmente en el hipotálamo. Más aún, los estudios de asociación del genoma completo han identificado más de 100 polimorfismos de un solo nucleótido profundamente asociados al índice de masa corporal, con una situación fundamental en genes que se cree que actúan de manera predominante en el hipotálamo o cerca de los que lo hacen.^{75,76}

Circuitos hipotalámicos regulados por la leptina

El corte y empalme alternativo del transcrito *Lepr* origina múltiples isoformas del LepR;⁷⁷ *Lepr^{db}* produce un error en el corte y empalme del ARNm, que introduce en él el exón final de una de las isoformas cortas del LepR (LepRa), lo que sustituye la isoforma larga LepRb (que contiene excepcionalmente todos los motivos señaladores del receptor intracelular de citocinas) por LepRa en todo el organismo.⁷⁸ Como el alelo *Lepr^{db}* sintetiza todas las isoformas del LepR excepto LepRb, esta isoforma representa un papel decisivo en la homeostasis energética.⁷⁹

De acuerdo con los efectos conductuales de la leptina (p. ej., sobre la alimentación) y sus consecuencias sobre los sistemas neuroendocrino y autónomo, la mayor parte de las células que expresan LepRb se encuentran en el cerebro,^{19,80,81} lo que denota la posible importancia del sistema nervioso central como un lugar de acción para la leptina. En concreto,



• **Figura 39.5** Flujo de información hacia el hipotálamo y desde él. **A.** Esquema de los circuitos. ARQ, núcleo arqueado; DMH, núcleo dorsomedial; LepRb, receptor de leptina; PVH, núcleo paraventricular; SNS, sistema nervioso simpático. Los circuitos hipotalámicos «homeostáticos» centrales aparecen en rojo, los circuitos del tronco del encéfalo en azul oscuro, las señales periféricas en verde, las vías del receptor de leptina en naranja y las vías de la melanocortina en azul claro. **B.** Imágenes de las regiones hipotalámicas en cuestión, mediante ratones reporteros para el LepRb-GFP (imagen izquierda) que muestran neuronas con LepRb en áreas como el ARQ y el DMH, y ratones reporteros para el LepRb-proteína fluorescente verde mejorada (EGFP) (imagen derecha), que revelan proyecciones desde las neuronas con LepRb hacia regiones como el PVH.

la hiperexpresión transgénica del LepRb en el sistema nervioso central corrige apreciablemente el síndrome de obesidad de los ratones *Lep^{rlb-3f}* (que carecen de todas las isoformas del LepR).⁸² En este mismo sentido, la desaparición específica del LepRb en el sistema nervioso central fomenta la hiperfagia, la insuficiencia neuroendocrina y la obesidad.⁸³

En el interior del cerebro, la mayoría de las neuronas que expresan el LepRb están situadas en el hipotálamo y en el tronco del encéfalo, lo que concuerda con el claro cometido de estas estructuras en el control de la alimentación y del funcionamiento endocrino y autónomo.^{80,81,84} En el tronco del encéfalo, la reducción del LepRb en el núcleo del tracto solitario y en las regiones que lo rodean altera el control de la cantidad de comida y aumenta un poco la ingesta de alimentos a largo plazo,⁸⁵ mientras que la desaparición del LepRb en el núcleo parabraquial lateral modifica la respuesta a la hipoglucemia y a otras emergencias metabólicas, pero no repercute sobre el equilibrio energético.^{86,87} Por el contrario, la destrucción panhipotalámica del LepRb favorece un fenotipo muy parecido en sus cualidades y su magnitud al de los animales *Lep^{rlb/db}* con una mutación completa por todo el cuerpo, lo que indica que las neuronas hipotalámicas con LepRb actúan como mediadoras de la mayor parte de la acción de la leptina sobre el equilibrio energético.⁸⁸

Dentro del hipotálamo, múltiples núcleos contienen poblaciones de neuronas con LepRb, como el núcleo arqueado, el núcleo ventromedial, el núcleo dorsomedial, el área hipotalámica lateral y el núcleo premamilar ventral.^{80,81} Abundantes subpoblaciones de neuronas del núcleo arqueado con POMC y NPY/AGRP contienen LepRb, aunque también lo expresan otras poblaciones en el núcleo arqueado.⁸⁹⁻⁹¹ Pese a que al principio se suponía que la ausencia del LepRb en las neuronas con POMC y/o NPY/AGRP recapitularía el fenotipo de obesidad de los ratones *Lep^{rlb/db}* (que deriva de defectos existentes al inicio del período embrionario), la destrucción embrionaria temprana del LepRb en estas poblaciones celulares solo modifica mínimamente el equilibrio energético, lo que apunta a la importancia de su cometido en poblaciones hipotalámicas diferenciadas.⁹²⁻⁹⁴

Sin embargo, hay que destacar la existencia de procesos de compensación indefinidos, que atenúan los fenotipos procedentes de una alteración temprana del desarrollo en las células con NPY/AGRP, y la desaparición del LepRb en las células con NPY/AGRP de ratones adultos produce una tremenda obesidad hiperfágica.⁹⁵ Así pues, mientras que el LepRb solo contribuye mínimamente al fenotipo *Lep^{rlb/db}* en neuronas con NPY/AGRP, su control sobre estas neuronas desempeña una función decisiva en el equilibrio energético de los animales adultos.

También se han examinado las consecuencias de la acción de la leptina sobre otra serie circunscrita de neuronas hipotalámicas con LepRb. La destrucción embrionaria temprana del LepRb en el núcleo ventromedial mitiga el gasto de energía y aumenta así la adiposidad,⁹⁶ mientras que su delección en las neuronas del área hipotalámica lateral que expresan neurotensina disminuye la actividad motora, lo que mitiga el gasto de energía y acentúa la adiposidad.^{96,97} El LepRb contribuye a la regulación de la reproducción en el núcleo premamilar ventral,⁹⁸ pero no al equilibrio energético; en las células del núcleo arqueado que expresan hormona liberadora de hormona del crecimiento (*Ghrh*), no contribuye de una manera detectable al control del crecimiento o al equilibrio energético.⁹⁴

A diferencia de los mínimos fenotipos observados tras la destrucción embrionaria temprana del LepRb en los grupos circunscritos de neuronas hipotalámicas con LepRb examinados hasta hoy, su desaparición en neuronas hipotalámicas con una amplia distribución, que expresen el transportador vesicular de GABA (vGat) o la óxido nítrico sintasa 1 (NOS1), favorece una tremenda hiperfagia y obesidad.^{99,100} Aunque esto podría querer decir que para controlar el equilibrio energético importa más la cantidad total de neuronas con LepRb afectadas (en vez de los tipos específicos de células), la delección del LepRb a lo largo de extensas poblaciones de neuronas hipotalámicas que expresan el receptor de serotonina 2c (*Ht2cr*), básicamente distintas de las células con vGat y NOS1, influye mínimamente sobre el equilibrio energético,⁹⁴ lo que indica que son tipos celulares concretos con LepRb los que cumplen funciones especializadas en el equilibrio energético. El núcleo dorsomedial contiene cuantiosas poblaciones de neuronas con LepRb

que expresan vGat y NOS1, lo que permite suponer que ahí puede haber importantes conjuntos de neuronas con LepRb que controlan la ingesta de alimentos. Aunque una subpoblación de estas neuronas que expresa la hormona liberadora de prolactina (*Prlh*) solo contribuye al control del gasto energético,¹⁰¹ la destrucción del LepRb en el núcleo dorsomedial de los adultos aumenta el consumo de comida y facilita una obesidad alarmante,¹⁰² lo que parece indicar un cometido sustancial en el control de la ingesta de alimentos y del equilibrio energético para las neuronas con LepRb y sin *Prlh* en el núcleo dorsomedial. Al menos parte de estas neuronas con LepRb decisivas en el control del equilibrio energético pueden corresponder a las del núcleo dorsomedial, que contienen vGat y desempeñan funciones importantes en la regulación inmediata de las neuronas con NPY/AGRP.¹⁰³

Implicaciones de las neuronas con NPY/AGRP en el equilibrio energético

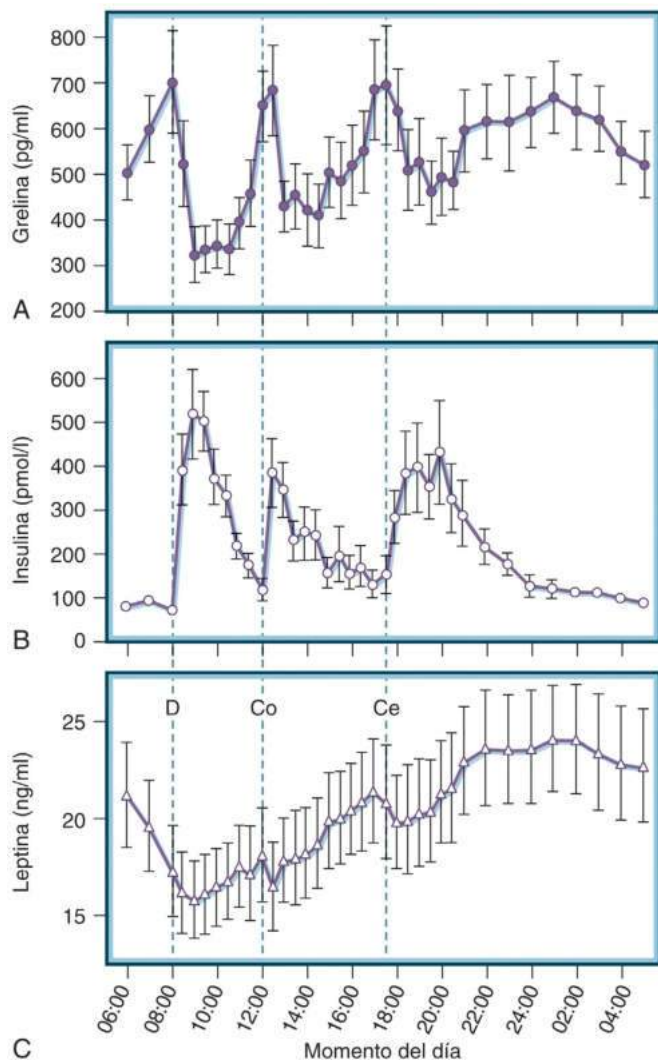
La activación de las neuronas con NPY/AGRP no solo aumenta la ingesta de alimentos y el peso corporal,¹⁰⁴ sino que su destrucción en animales adultos lleva a la anorexia.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Por tanto, las neuronas con NPY/AGRP cumplen funciones relevantes en el control de la ingesta de alimentos y del equilibrio energético. En última instancia, mientras que la leptina las inhibe, estas células también responden a otros moduladores hormonales del equilibrio energético (como la grelina, que activa las células con NPY/AGRP para favorecer la ingesta de alimentos; v. más adelante) y a las señales procedentes de los nutrientes (como la glucosa, que las inhibe).¹⁰⁸

Aunque los primeros modelos proponen que el par agonista/antagonista endógeno del MC4R (α -MSH y AgRP, respectivamente) podría actuar simplemente de manera competitiva para determinar su grado relativo de activación, las últimas observaciones han demostrado nuevas funciones para el AgRP.¹⁰⁹ El AgRP no solo actúa a través del MC4R para controlar la actividad de la proteína G, G α S, sino que también modifica el potencial de membrana en sus neuronas de destino al modular los canales de potasio con independencia de las proteínas G.

Es más, las neuronas con NPY/AGRP regulan la alimentación a través de diversos mecanismos neuronales. Aunque estas células contienen los péptidos orexígenos AgRP y NPY, la destrucción incipiente de estos péptidos en el desarrollo modifica mínimamente la capacidad de las neuronas con NPY/AGRP para fomentar el consumo de comida o controlar el equilibrio energético.¹¹⁰ Por el contrario, la desaparición de la señalización GABA por parte de estas células con NPY/AGRP abole su acción orexígena.¹¹¹ La señalización GABA debida a estas células no solo proporciona una aferencia inhibitoria directa sobre las neuronas con POMC del núcleo arqueado, sino que también es necesaria para que el núcleo paraventricular favorezca la ingesta de alimentos y para inhibir las células anorexígenas y aversivas del núcleo parabraquial lateral que expresan el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (v. apartado sobre el romboencéfalo más adelante en este capítulo).^{105,111,112}

Grelina

La grelina (un péptido acilado de 28 aminoácidos que estimula potentemente la ingesta de alimentos) actúa a través del receptor de grelina (conocido como receptor de los secretagogos de somatotropina [GHSR]).¹¹³⁻¹¹⁷ Secretada de manera predominante en el estómago, las concentraciones de grelina se reducen sensiblemente con la ingestión de comida en los roedores y en los seres humanos, pero repuntan hasta la situación inicial antes de la comida siguiente o suben después de una noche de ayuno¹¹⁵⁻¹¹⁷ (fig. 39.6). Lo especial de la grelina es que precisa la incorporación de una cadena lateral con un ácido graso de ocho carbonos (octanoato) para adquirir actividad agonista sobre el receptor de grelina.¹¹⁸ La enzima grelina-O-aciltransferasa cataliza la agregación del grupo octanoilo.¹¹⁸ A diferencia de otras señales que intervienen en la homeostasis energética, la secreción de grelina se inhibe como respuesta a las comidas y estimula el apetito, lo que lleva a la noción de su participación en el inicio de la comida.¹¹⁷ Las concentraciones de grelina en ayunas son inversamente proporcionales al peso corporal¹¹⁵ y más altas que las normales en las



• **Figura 39.6** Concentraciones plasmáticas medias de grelina (A), insulina (B) y leptina (C) durante un período de 24 h en 10 personas que consumen el desayuno (D), la comida (Co) y la cena (Ce) en los momentos indicados (8:00, 12:00 y 17:30 h, respectivamente). (Tomado de Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50:1714–1719.)

personas con una anorexia nerviosa y caquexia cardíaca que estén por debajo de su peso apropiado, en comparación con las personas de control.^{114,119} Estos dos cambios corresponden supuestamente a la regulación de la grelina por parte del estado nutricional más que a cualquier función que pueda cumplir en la patología de estas enfermedades.

La administración periférica de grelina activa las neuronas con NPY/AGRP del núcleo arqueado,¹²⁰ y la destrucción del núcleo arqueado bloquea las acciones sobre la alimentación derivadas de su administración.¹²¹ Más aún, solo la reexpresión del receptor de grelina en las neuronas con NPY/AGRP de ratones que tengan una mutación completa suya basta para restablecer el efecto orexígeno de la grelina exógena.¹²²

Pese a la abultada cantidad de datos indicativos de que la grelina aumenta la ingesta de alimentos, los ratones con una mutación completa de la grelina o de su receptor manifiestan escasas alteraciones en el consumo de comida o en el equilibrio energético. En este mismo sentido, ni la delección genética de la grelina-*O*-aciltransferasa¹²³ ni la destrucción de las células productoras de grelina¹²⁴ dan lugar a grandes cambios en la ingesta de alimentos y en el peso corporal. Estos descubrimientos han puesto en entredicho la relevancia funcional de la grelina. También puede que expresen una compensación de las neuronas con NPY/AGRP ocurrida durante el desarrollo ante la ausencia de acción de la grelina.

Funciones del núcleo paraventricular en el equilibrio energético

Las consecuencias metabólicas que derivan del desarrollo anormal del núcleo paraventricular o de cualquier interferencia en su funcionamiento subrayan la importancia de este núcleo en el equilibrio energético y en el funcionamiento autónomo. Su destrucción por una lesión electrolítica causa hiperfagia y obesidad.¹²⁵ De forma parecida, la pérdida de una copia del homólogo de *single-minded 1* (Sim1), un factor de transcripción clave que regula el desarrollo del núcleo paraventricular, perturba su formación y su funcionamiento, lo que deriva en una obesidad hiperfágica o en una desregulación asociada de la glucosa en los roedores y en los seres humanos.¹²⁶⁻¹²⁸ Además, el núcleo paraventricular sirve como un importante centro eferente para la regulación de los estímulos que modulan la ingesta de alimentos, como la leptina, las melanocortinas y la deshidratación.^{129,130} Los agonistas de la melanocortina movilizan las neuronas portadoras del receptor de melanocortina en el núcleo paraventricular y las estimulan hasta activar vías eferentes que inhiben la ingesta de alimentos y activan el gasto de energía (v. fig. 39.5). La acción de la melanocortina sobre las neuronas del núcleo paraventricular desempeña funciones vitales en el control del consumo de comida, del equilibrio energético y de la homeostasis de la glucosa.^{45,131} Aunque queda claro el cometido del núcleo paraventricular en la regulación del equilibrio energético, sin embargo, se sabe mucho menos sobre la identidad de las neuronas y los circuitos específicos que median estos efectos.

El núcleo paraventricular está compuesto por un grupo heterogéneo de neuronas glutamatérgicas que clásicamente se han descrito como parvocelulares o magnocelulares según el tamaño celular y los patrones de proyección axónica. Las células parvocelulares del núcleo paraventricular son variadas desde el punto de vista neuroquímico y envían proyecciones hacia tres áreas principales del sistema nervioso central: 1) la eminencia media, donde los factores secretados (p. ej., la hormona liberadora de tirotropina [TRH] y la hormona liberadora de corticotropina [CRH]) penetran en la circulación porta hipofisaria e influyen sobre el funcionamiento de la hipófisis; 2) el tronco del encéfalo, que incluye el complejo dorsal del vago (que comprende el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo del tracto solitario) y el núcleo parabraquial lateral, ambos implicados en la alimentación,^{105,132} y 3) los centros eferentes simpáticos preganglionares, como la columna intermediolateral de la médula espinal.^{133,134} Se piensa que las neuronas parvocelulares del núcleo hipotalámico paraventricular que reaccionan frente a las señales de saciedad regulan la alimentación mediante la modulación de las respuestas romboencefálicas frente a las señales ascendentes que vienen desde el intestino y desde la periferia.¹³⁵⁻¹³⁷ Las neuronas magnocelulares (que expresan oxitocina o vasopresina [AVP]) envían sus proyecciones axónicas hacia la neurohipófisis para liberar directamente sus neuropéptidos y transmisores hacia la circulación general. Se cree que el control del equilibrio energético a través del núcleo paraventricular está principalmente regulado por las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular.

Funciones específicas de subconjuntos neuronales del núcleo paraventricular en la homeostasis metabólica

Las neuronas con oxitocina y CRH del núcleo paraventricular se han granjeado una considerable atención como posibles reguladoras del equilibrio energético. La distribución de ambos péptidos, oxitocina y CRH, en el cerebro modifica la alimentación, y las neuronas con oxitocina y CRH del núcleo paraventricular proyectan hacia otras regiones cerebrales que regulan la alimentación. No obstante, en condiciones basales, los roedores que carecen de oxitocina o CRH tienen un equilibrio energético casi normal.^{138,139}

Es más, la activación directa de las neuronas con oxitocina del núcleo paraventricular no modifica la alimentación, y la desaparición de la oxitocina en el núcleo paraventricular ejerce escasos efectos sobre el peso corporal, salvo que se sobrecargue a los animales con una dieta abundante en grasa.^{140,141} Además, los ratones que carecen de neuronas

con oxitocina ofrecen unas respuestas anoréxicas normales a los agonistas de la melanocortina. Por tanto, las neuronas con oxitocina no son necesarias (ni sus contenidos) para la acción anoréxica de la melanocortina, y hay otras neuronas en el núcleo paraventricular (sin oxitocina) que desempeñan funciones vitales en el control de la alimentación (incluso como respuesta a la acción de la melanocortina).

Las neuronas del núcleo paraventricular con el MC4R ocupan un lugar decisivo en el control del equilibrio energético. La delección de *Mc4r* en el núcleo paraventricular da lugar a una obesidad hiperfágica, mientras que su reexpresión selectiva en un contexto por lo demás de mutación completa de *Mc4r* normaliza la alimentación y atenúa radicalmente el fenotipo de obesidad en estos ratones.^{45,131} La manipulación selectiva de las neuronas que expresan el MC4R en el núcleo paraventricular reveló su acción sobre la regulación directa de la alimentación, pero no sobre el gasto energético.⁴⁵ En definitiva, la vía de proyección del MC4R en el núcleo paraventricular → núcleo parabraquial lateral resulta crítica para ejercer estos efectos sobre la alimentación.⁴⁶ Otros tipos celulares del núcleo paraventricular cuya participación se ha demostrado en la regulación del equilibrio energético son las neuronas que expresan el factor neurotrópico cerebral,¹⁴² las que expresan *Nos1*,¹⁴⁰ las que tienen *AVP*¹⁴³ y las células que expresan *nesfatina*.¹⁴⁴ Sigue sin saberse si estos marcadores neuroquímicos identifican poblaciones celulares especiales o se dirigen a un circuito neural común para la anorexia.

Función del núcleo ventromedial en el equilibrio energético

Tal como se ha señalado antes, los estudios mediante la lesión del hipotálamo basal medial pusieron de manifiesto que la destrucción combinada del núcleo arqueado y el núcleo ventromedial produce obesidad. Además de las funciones desempeñadas por el núcleo arqueado (contando las neuronas con POMC y NPY/AGRP), el núcleo ventromedial también contribuye al control del equilibrio energético. En concreto, los animales con una mutación completa para el factor de transcripción factor esteroideogénico 1 (SF1), que se expresa en la mayor parte de las neuronas del núcleo ventromedial, si no en todas,¹⁴⁵ presentan una disgenesia del núcleo ventromedial y agenesia suprarrenal, y contraen una obesidad de inicio tardío.^{97,146,147} Más aún, la delección del *LepRb* en las neuronas con SF1 produce obesidad debido a un descenso en el gasto de energía (sobre todo, en los animales expuestos a una dieta con abundantes grasas),⁹⁶ pero sin aumentar la ingesta de alimentos, lo que da a entender que las neuronas del núcleo ventromedial cumplen un papel en el control del gasto energético. En definitiva, el núcleo ventromedial representa un punto importante para modular la descarga del sistema nervioso simpático.

Control serotoninérgico del equilibrio energético

El sistema central de la serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) representa otro regulador clave del equilibrio energético. Este sistema consta de cuerpos celulares que contienen 5-HT y está repartido en varios núcleos mesencefálicos del rafe con extensas proyecciones a lo largo del sistema nervioso central; la 5-HT actúa a través de 14 receptores diferentes de 5-HT (HTR).^{148,149} Observe también que se trata de un neurotransmisor cuyo uso está muy difundido y es muy importante en el sistema nervioso entérico del intestino. Diversos compuestos que favorecen la señalización por HTR, como fenfluramina, fomentan el adelgazamiento.¹⁵⁰ Combinado con fentermina (Fen/Phen), el uso clínico de fenfluramina redujo con éxito la ingesta de alimentos y el peso corporal en los humanos, antes de su retirada del mercado a raíz de las valvulopatías cardíacas. Los trabajos posteriores identificaron a los HT_{2C}R del sistema nervioso central¹⁵¹⁻¹⁵³ como los mediadores fundamentales del adelgazamiento a través de 5-HT: las propiedades anoréxicas de la fenfluramina dependen de la presencia de *Htr2c*, y los ratones con una mutación completa para él presentan una obesidad hiperfágica,¹⁵⁴ lo que manifiesta el cometido fisiológico y farmacológico de la 5-HT y

el HT_{2C}R en el control de la alimentación y el peso corporal. En 2012, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. aprobó el uso del agonista del HT_{2C}R lorcaserina para el tratamiento de la obesidad.¹⁵⁰

La vía hipotalámica de la melanocortina interviene en la inhibición de la alimentación por la 5-HT y el HT_{2C}R.^{155,156} Las neuronas del núcleo arqueado con POMC expresan 5-HT_{2C}R,¹⁵⁵ y la 5-HT las activa directamente a través de mecanismos a cargo del HT_{2C}R.^{155,157,158} En efecto, los ratones cuya expresión del HT_{2C}R se trastoca de manera integral, pero cuyo receptor se reexpresa solo en las neuronas con POMC, no adquieren la hiperfagia y la obesidad características de la carencia global del 5-HT_{2C}R, y responden a los agonistas del HT_{2C}R.^{156,159}

Curiosamente, mientras que las neuronas con POMC expresan *LepRb* y HT_{2C}R, las que expresan el HT_{2C}R son distintas a las que expresan *LepRb*,¹⁵⁷ lo que indica que las dos poblaciones de células con POMC pueden inhibir la alimentación como respuesta a estímulos diferentes. Más aún, hasta hace poco tiempo no se ha comenzado a explorar la regulación del sistema de la 5-HT en el sistema nervioso central mediante estímulos que tengan que ver con la alimentación,¹⁶⁰ y sigue sin aclararse la función fisiológica específica que cumple en el control del consumo de comida: aunque se sabe perfectamente que el sistema de la 5-HT desempeña un papel en las respuestas a diversos factores estresantes de carácter psicológico (p. ej., las restricciones, el rechazo social) y fisiológico (p. ej., el ayuno), no se ha concretado si este sistema media la respuesta a la agresión de tipo anoréxico.

Función de la insulina y la glucosa en la regulación de la homeostasis energética

Aparte de la conocida función de la insulina sobre los tejidos periféricos para controlar la homeostasis de la glucosa, esta también actúa en el sistema nervioso central para contribuir a regular el equilibrio energético.¹⁶¹ La inyección de insulina en el cerebro puede reducir la ingesta de alimentos,^{161,162} y la delección panneuronal de los receptores de insulina provoca una ligera obesidad.¹⁶³ La glucosa también puede actuar en el cerebro para contribuir al control del equilibrio energético. En el cerebro, varias poblaciones diferentes de neuronas detectan la glucosa:¹⁶⁴ algunas se activan con sus concentraciones crecientes (células excitadas por la glucosa), mientras que otras clases se inhiben ante la glucosa en aumento (células inhibidas por la glucosa). Aunque quede por determinar la identidad química de muchas células que detectan la glucosa, entre las neuronas inhibidas por su presencia figuran las células con NPY/AGRP del núcleo arqueado, las neuronas del área hipotalámica lateral que contienen orexina (OX),^{165,166} las células con *LepRb* del núcleo parabraquial lateral,⁸⁶ y otros tipos celulares situados en el prosencéfalo y en el tálamo que probablemente desempeñen funciones en la homeostasis energética.

Estrógenos

Además de sus efectos fundamentales sobre la reproducción, los esteroides gonadales también representan un papel clave en la regulación del equilibrio energético y la homeostasis de la glucosa.^{167,168} Los estrógenos ejercen efectos contra la obesidad y la diabetes, y sus concentraciones más bajas en las mujeres posmenopáusicas van ligadas a un mayor peligro de contraer una obesidad.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ La ovariectomía reduce los estrógenos, lo que genera obesidad.¹⁷²⁻¹⁷⁴ Aunque su realización aumente la ingesta de alimentos, la hiperfagia no explica del todo la obesidad que la acompaña.¹⁷⁴ En concreto, la ovariectomía hace que las ratas engorden en la misma proporción si se las alimenta a la par que otras ratas tratadas con estradiol,^{175,176} lo que quiere decir que los estrógenos endógenos regulan la homeostasis del peso corporal fundamentalmente al modular el gasto de energía. Sin embargo, la restitución de estradiol disminuye la ingesta de alimentos y eleva el gasto energético en los roedores,¹⁷⁷ lo que indica que los estrógenos exógenos pueden influir sobre el aporte de energía y sobre su gasto.

La isoforma α del receptor de estrógenos (ER α) actúa como mediador de muchos de los efectos ejercidos por los estrógenos sobre la

homeostasis del peso corporal. Por ejemplo, las hembras de ratones con una delección selectiva (inactivación [KO]) en el gen del ER α (ER α KO) contraen obesidad e hiperadiposidad principalmente por un descenso en el gasto de energía.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ Claramente, hace falta la intervención del ER α en el proceso normal de saciedad, porque la hipofagia desencadenada por el estradiol y la saciedad inducida por la colecistocinina (CCK) en ratones genéticamente intactos quedan bloqueadas en los ratones ER α KO.¹⁸⁰

El ER α se expresa en regiones cerebrales implicadas en la regulación del equilibrio energético, como el núcleo arqueado, el núcleo paraventricular y el núcleo ventromedial en el hipotálamo, así como en puntos clave del tronco del encéfalo, del tipo del núcleo del tracto solitario.^{181,182} De acuerdo con el cometido del núcleo ventromedial sobre la regulación de las eferencias del sistema nervioso simpático y el gasto energético, la rebaja o la inactivación del ER α en el núcleo ventromedial produce ratones menos sensibles al adelgazamiento provocado por el estradiol y que adquieren más tejido adiposo visceral.^{167,183,184} Debido a la menor actividad física y la alteración de la termogenia ocasionada por la dieta; en estos animales, la ingesta de alimentos no se encuentra directamente afectado.¹⁸³ En conjunto, estos resultados apoyan la hipótesis de que la señalización por el ER α en las neuronas del núcleo ventromedial desempeña una función más importante en la regulación del gasto energético que en la ingesta de alimentos.

Las neuronas con POMC del núcleo arqueado expresan el ER α .^{167,185,186} y los estrógenos regulan la excitabilidad de estas neuronas. La cantidad de aferencias excitadoras sobre las neuronas con POMC en el núcleo arqueado sube al entrar las hembras de ratón en el proestro, cuando las concentraciones de estrógenos son altas.^{177,187} Además, la administración central de estradiol incrementa rápidamente las aferencias excitadoras sobre las neuronas con POMC.^{177,187} Los cambios sinápticos que experimentan son estrictamente paralelos a los efectos del estradiol sobre la ingesta de alimentos y el peso corporal.¹⁷⁷ De forma constante, las hembras de ratón que solo carecen del ER α en las neuronas con POMC sufren una hiperfagia.¹⁶⁷ Estas observaciones indican que las señales de los estrógenos a este nivel tienen que ver funcionalmente con la regulación de la ingesta de alimentos.¹⁶⁷ Por el contrario, aunque el estradiol inhibe la actividad de las neuronas con NPY/AGRP, estas células no expresan el ER α , lo que quiere decir que sus efectos se producen indirectamente.¹⁸⁸

Control de la termogenia por el sistema nervioso central

Los sistemas que coordinan la homeostasis energética equilibran el aporte con el gasto de energía. El gasto energético suele agruparse en tres categorías: energía necesaria para el metabolismo basal, energía necesaria para la actividad física y los efectos térmicos de la comida.¹⁸⁹ Estos últimos, a menudo denominados termogenia inducida por la dieta, se calculan en un 8-10% del gasto total, y se definen como el aumento en el gasto de energía como respuesta al aporte de energía.¹⁸⁹ Este proceso se encuentra bajo el control del sistema nervioso simpático, y el gasto de energía crece con la estimulación de los receptores β -adrenérgicos. La importancia de las eferencias simpáticas sobre el equilibrio energético se revela por la profunda obesidad de los ratones que carecen de todos los receptores β -adrenérgicos después de quedar expuestos a una dieta con abundantes grasas.¹⁹⁰ En los roedores, el principal tejido que interviene en la respuesta energética a las eferencias simpáticas es el tejido adiposo pardo, que contiene adipocitos con densas acumulaciones de mitocondrias.¹⁹¹ Además, los adipocitos pardos expresan la proteína desacoplante 1 (UCP1), que desacopla la respiración mitocondrial y ocasiona así un gasto de energía y de calor. En el ser humano, el tejido clave que participa en el gasto de energía como respuesta a las variaciones en el aporte energético probablemente sea el músculo esquelético, aunque en el hombre se ha identificado tejido adiposo pardo, que puede desempeñar una función en el control del equilibrio energético.^{191,192} Sin embargo, está claro que el

sistema nervioso simpático hace falta para coordinar el control del gasto energético y la resistencia a la obesidad provocada por la dieta.

Los mediadores clave de las eferencias autónomas en el sistema nervioso central son las neuronas preganglionares parasimpáticas y simpáticas en el tronco del encéfalo y en la médula espinal.^{73,193} Las neuronas preganglionares simpáticas se encuentran en la columna celular intermediolateral de la médula espinal, y se extienden desde los segmentos medulares torácicos superiores hasta los lumbares superiores. Cada nivel rostral-caudal de la columna intermediolateral suministra inervación a órganos diana diferentes, y así media respuestas autónomas distintas. Por ejemplo, se cree que las neuronas preganglionares simpáticas en los niveles torácicos superiores de la columna intermediolateral son importantes para controlar el corazón y el aparato circulatorio. Asimismo, las neuronas preganglionares simpáticas en los niveles torácicos T6 a T12 de la columna intermediolateral proporcionan la inervación de la glándula suprarrenal y el páncreas endocrino.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶

Las aferencias descendentes del sistema nervioso central hacia las neuronas preganglionares simpáticas desde grupos reguladores clave en el hipotálamo y en el tronco del encéfalo cumplen una función dominante en el control autónomo.^{73,197,198} La mayor proyección sobre las neuronas preganglionares simpáticas en la médula espinal se compone de las aferencias desde el núcleo arqueado, el núcleo paraventricular y el área hipotalámica lateral,^{194,198,199} aunque otras proyecciones importantes también nazcan en el tronco del encéfalo.²⁰⁰⁻²⁰³

Según se señaló antes, el sistema hipotalámico de la melanocortina regula el gasto de energía (además de controlar la ingesta de alimentos). Por ejemplo, el bloqueo del MC4R en los ratones impide la termogenia ocasionada por la dieta²⁰⁴ y evita el aumento de la actividad del tejido adiposo pardo.²⁰⁵ Por ende, el bloqueo de la señalización del MC4R obstaculiza la inducción normal de proteínas termógenas debida a la alimentación con abundante grasa en la dieta.²⁰⁶ Sin embargo, los MC4R del núcleo paraventricular no actúan como mediadores de este efecto, porque, aunque la activación de las neuronas del núcleo paraventricular incrementa el gasto de energía, la activación selectiva de las que tienen MC4R no lo hace.⁴⁶

Las neuronas simpáticas preganglionares expresan el MC4R²⁰⁷ y reciben aferencias directas desde las neuronas con POMC sensibles a la leptina, lo que indica un posible cometido para la acción de la melanocortina sobre estas células.²⁰⁸ En concreto, la delección selectiva de la expresión del MC4R o su reexpresión en neuronas colinérgicas produce sensibilidad a una dieta con abundante grasa, sin aumento en la UCP1 del tejido adiposo, una alteración de la termogenia provocada por la dieta y mayor tolerancia al frío.^{49,209,210} Por tanto, la llegada directa de melanocortina a las neuronas simpáticas preganglionares participa en aspectos importantes de la termogenia desencadenada por la dieta y el gasto de energía.

Control de la homeostasis de la glucosa por el cerebro

Aunque las hormonas periféricas (p. ej., la insulina) resultan fundamentales para la homeostasis de la glucosa, las eferencias autónomas desde el sistema nervioso central controlan aspectos importantes del metabolismo.²¹¹⁻²¹³ El concepto de que el sistema nervioso central desempeña una función primordial en el control de la acción de la insulina y la homeostasis de la glucosa surge a partir de la observación del fisiólogo Claude Bernard en 1849 de que las lesiones físicas en el suelo del cuarto ventrículo de conejos elevaban sensacionalmente la glucemia, lo que determina un excedente de glucosa en la orina.^{7,214} Bernard llegó a la conclusión de que este efecto estaba mediado por la estimulación de los impulsos autónomos que elevan la liberación hepática de glucosa. Aunque la neuroanatomía y los mecanismos neurales por los que esta lesión incipiente del tronco del encéfalo variaba la glucemia siguen siendo un tanto misteriosos, varios sistemas hipotalámicos cumplen claramente funciones importantes en el control de la homeostasis de la glucosa.

Diversas señales producidas por nutrientes y hormonas (p. ej., glucosa y leptina) actúan en el hipotálamo para modular la homeostasis de la glucosa.^{213,215,216} Por ejemplo, como parte de la respuesta

de contrarregulación (RCR) a la hipoglucemia, el sistema nervioso central activa el sistema nervioso simpático para modificar la secreción hormonal y favorece la liberación hepática de glucosa para restablecer la normoglucemia.^{217,218} A la inversa, otros sistemas cerebrales del sistema nervioso central controlan la eliminación y la utilización de la glucosa.

La leptina desempeña una función en la homeostasis de la glucosa, así como en el equilibrio energético. Por ejemplo, los ratones *Lep^{ob/ob}* presentan hiperglucemia pese a su elevación constitutiva de la producción de insulina. En este mismo sentido, los ratones y los seres humanos lipodistróficos presentan una intensa resistencia a la insulina que se corrige mediante la reposición de leptina.^{29,30,219} Su acción en el núcleo arqueado media parte de este efecto, ya que la homeostasis de la glucosa mejora el restablecimiento de la expresión de LepRb en el núcleo arqueado en ratones que por lo demás tienen una mutación completa de LepRb.²²⁰⁻²²² La leptina ejerce al menos una parte de sus efectos sobre la homeostasis de la glucosa favoreciendo la eliminación de la glucosa y su utilización: la perfusión directa de leptina en el sistema nervioso central aumenta la eliminación de glucosa y normaliza rápidamente la glucemia en los ratones *Lep^{ob/ob}*.^{223,224} También acentúa la eliminación de glucosa hacia el músculo y el tejido adiposo pardo, y normaliza la glucemia en roedores con una carencia de insulina.²²⁵⁻²²⁷

Control de la glucosa y de la homeostasis energética por el núcleo ventromedial

El núcleo ventromedial desempeña funciones importantes en la regulación del sistema nervioso simpático y contribuye a la liberación hepática de glucosa y a su eliminación.²²⁸⁻²³¹ Una glucosa baja activa las neuronas del núcleo ventromedial inhibidas por la glucosa, cuya participación se supone que multiplica su liberación hepática (p. ej., incrementando la glucemia durante la RCR), mientras que las neuronas del núcleo ventromedial excitadas por la glucosa se propone que fomentan su eliminación. Dado que el núcleo ventromedial contiene ambos tipos de neuronas, excitadas e inhibidas por la glucosa, su manipulación íntegra revela el funcionamiento conjunto de todos los tipos celulares en el núcleo ventromedial. Por ejemplo, la activación de todas las neuronas del núcleo ventromedial remedia la RCR,²³² porque la liberación hepática descontrolada de glucosa sobrepasa la capacidad de los tejidos periféricos para eliminarla. A la inversa, bajo condiciones de alimentación, las neuronas que favorecen la utilización de la glucosa cumplen un papel dominante en el control glucémico; por tanto, trastocar el funcionamiento global del núcleo ventromedial provoca intolerancia a la glucosa y mitiga el gasto de energía para promover el aumento de peso.²³³ De modo parecido, la alteración de la neurotransmisión glutamatérgica en el núcleo ventromedial (un núcleo predominantemente glutamatérgico) afecta a la tolerancia a la glucosa y eleva el peso corporal previo, pero mitiga la RCR a la carencia de glucosa.²³⁴

Las neuronas del núcleo ventromedial con LepRb probablemente contribuyen a controlar la eliminación de la glucosa (lo mismo que el gasto de energía), dado que la leptina dentro del núcleo ventromedial aumenta la captación de glucosa en el músculo y en el tejido adiposo pardo, y la desaparición del LepRb en el núcleo ventromedial disminuye la tolerancia a la glucosa.^{96,227} Sin embargo, la activación de las neuronas con LepRb del núcleo ventromedial (a diferencia de la activación de las neuronas del núcleo ventromedial en su integridad) no reproduce la RCR,²³² lo que indica que son las neuronas sin LepRb del núcleo ventromedial las que median la RCR y otras respuestas que incrementan la liberación hepática de glucosa. Aún queda por identificar de manera definitiva qué neuronas del núcleo ventromedial facilitan la liberación hepática de glucosa e intervienen en la RCR.

Las neuronas con POMC detectan cambios en la concentración de glucosa

El sistema hipotalámico de la melanocortina, contando las neuronas con POMC del núcleo arqueado, también contribuye a controlar la homeostasis de la glucosa.^{215,220,221} Por ejemplo, los ratones que carecen

del MC4R son hiperinsulinémicos antes de comenzar su obesidad,^{44,235} mientras que los agonistas intracerebroventriculares del MC4R disminuyen las concentraciones plasmáticas de insulina en ratones delgados y obesos.²³⁵ Más aún, los seres humanos con una carencia del MC4R presentan una mayor hiperinsulinemia de la que cabría esperar fijándose solo en su grado de obesidad, y niños con apenas 12 meses son hiperinsulinémicos.^{236,237} Además, aunque la desaparición del LepRb en las células con POMC del núcleo arqueado influye mínimamente sobre el peso corporal, favorece la intolerancia a la glucosa. A la inversa, el restablecimiento de la expresión del LepRb en la neurona con POMC en un contexto de mutación completa del LepRb mejora la homeostasis de la glucosa sin modificar sustancialmente el peso corporal.

Neuronas del núcleo arqueado y del área hipotalámica lateral inhibidas por la glucosa

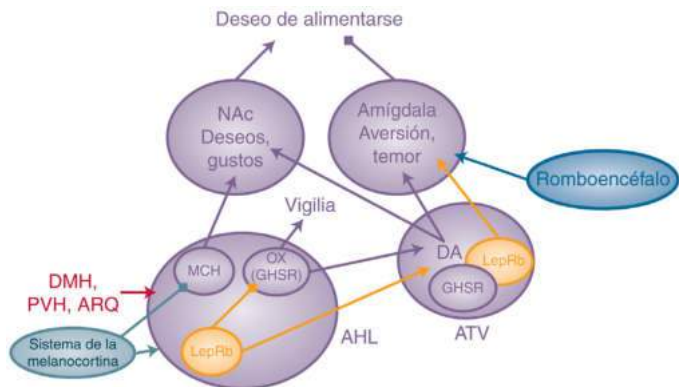
Aunque los efectos independientes de la glucemia, del tipo de alimentos consumidos y del peso corporal estén menos demostrados para las células con NPY/AGRP del núcleo arqueado que para las neuronas con POMC, el descenso de las concentraciones de glucosa activa las células con NPY/AGRP, lo que permite suponer que cumplen un posible papel en la respuesta al azúcar bajo en la sangre (tal vez, al fomentar la ingesta de alimentos durante la hipoglucemia). Más aún, la glucosa baja activa las neuronas que producen orexina en el área hipotalámica lateral.^{165,166} Dado que las neuronas con orexina desempeñan funciones clave en el control de la vigilia (v. más adelante), estas células podrían favorecer la conciencia de la hipoglucemia.

Intersección entre el equilibrio energético y los circuitos de recompensa

Desde el punto de vista conductual, dos sistemas rigen la alimentación: los circuitos que controlan el valor de los incentivos y la recompensa producidos por la comida (los deseos y gustos), y el sistema de la saciedad, que favorece la finalización de la comida ligada a una sensación de plenitud.²³⁸ Aunque funcionen integrados, a menudo se estudian y se describen como entidades distintas para reducir su complejidad.

En la motivación hacia las recompensas naturales y artificiales (p. ej., la comida y las drogas, respectivamente) intervienen sistemas superpuestos del sistema nervioso central. El sistema mesolímbico dopaminérgico, compuesto por neuronas dopaminérgicas en el área tegmentaria ventral que proyectan hacia el núcleo *accumbens* y otros lugares, desempeña funciones importantes en la motivación y la recompensa.²³⁹ Por ejemplo, los ratones que carecen de la capacidad de producir dopamina con normalidad mueren de inanición, pero reanudarán su alimentación después de reintroducir la dopamina en el núcleo *accumbens* y las estructuras cercanas.^{240,241} Asimismo, las lesiones del núcleo *accumbens* reducen la ingesta de alimentos²⁴² y el deseo de esforzarse por la comida.²⁴³

Los sistemas neurohormonales que controlan la ingesta de alimentos y el metabolismo también modulan el sistema dopaminérgico mesolímbico y las variables de las recompensas. En concreto, la leptina suprime la motivación de los animales para practicar la autoestimulación cerebral como recompensa,²⁴⁴ y hay subpoblaciones de neuronas en el área tegmentaria ventral que expresan LepRb o el receptor de grelina.^{245,246} Es más, la desaparición del LepRb en el área tegmentaria ventral aumenta un poco la ingesta de alimentos gratificantes. Las neuronas con LepRb del área tegmentaria ventral también pueden modular las conductas relacionadas con la ansiedad.^{247,248} En este mismo sentido, la administración de grelina incrementa el valor que recibe la comida como recompensa, y la desaparición del receptor de grelina en el área tegmentaria ventral aumenta el consumo de comida, mientras que su restablecimiento a este nivel en los ratones con una mutación completa del receptor de grelina fomenta la alimentación, además de recuperar parcialmente los efectos orexígenos de la grelina.²⁴⁹ Tomadas en conjunto, estas observaciones indican que las señales del tipo de la leptina y la grelina no solo influyen sobre las vías hipotalámicas, sino que también controlan las conductas de recompensa —en parte, por acción directa sobre los circuitos de recompensa en el sistema nervioso central—.



• **Figura 39.7** Circuitos de recompensa que participan en el control de la alimentación. Los componentes esenciales del sistema dopaminérgico mesolímbico aparecen en *violeta claro*, los circuitos del tronco del encéfalo en *azul oscuro*, las vías del receptor de leptina en *naranja* y las vías de la melanocortina en *gris claro*. ARQ, núcleo arqueado; DA, dopamina; DMH, núcleo hipotalámico dorsomedial; GHSR, receptor de grelina; LepRb, receptor de leptina; MCH, hormona concentradora de melanina; NAc, núcleo accumbens; OX, orexina; PVH, núcleo hipotalámico paraventricular.

El área hipotalámica lateral vincula el control de la ingesta de alimentos a la vigilia

La destrucción del área hipotalámica lateral abole la motivación para comer (lo mismo que la motivación para otras recompensas),²⁵⁰ y muchos de sus tipos neuronales inervan componentes del sistema mesolímbico dopaminérgico. La hormona concentradora de melanina y los péptidos orexínicos (orexina A y orexina B, también llamadas hipocretinas) se expresan exclusivamente en distintas poblaciones de neuronas del área hipotalámica lateral, y contribuyen claramente al control del sistema mesolímbico dopaminérgico y la alimentación.²⁵¹⁻²⁵³ Ambas poblaciones proyectan ampliamente a lo largo del cerebro,^{254,255} los patrones de expresión de los receptores para estos péptidos también están diseminados (fig. 39.7).²⁵⁶⁻²⁵⁸

La inyección de la hormona que concentra la melanina (MCH) en el cerebro aumenta la ingesta de alimentos.²⁵¹ Los ratones que carecen de la MCH están hipofágicos y delgados, mientras que los ratones que hiperexpresan la MCH se vuelven obesos.^{259,260} Además, los ratones que carecen tanto de la MCH como de la leptina están más delgados en comparación con los ratones que carecen de leptina, pero expresan la hormona que concentra la melanina.²⁶¹ La MCH modula el valor como incentivo de la comida y de las drogas, al menos en parte a través de su acción directa en el núcleo accumbens.²⁶² Por tanto, la MCH contribuye al control de la ingesta de alimentos y el equilibrio energético al modular los sistemas cerebrales que codifican la recompensa.

La orexina contribuye a controlar el equilibrio energético, pero su función resulta más compleja.^{263,264} Aunque al principio se pensaba que favorece la alimentación a partir del descubrimiento de que la inyección central de péptidos orexínicos aumenta la alimentación y el peso corporal,^{252,265} los ratones, perros y seres humanos con una mutación completa de la orexina presentan narcolepsia (un síndrome de sueño catapléjico), y la orexina facilita la hipervigilancia; de ahí que el control de la vigilia y de la vigilancia represente una función capital de la orexina.^{266,267} En concreto, la obesidad que presentan los ratones con una mutación completa para la orexina o sus receptores se debe más a la menor actividad y gasto de energía que a los cambios en el consumo de comida. Por tanto, el mecanismo más probable por el que la inyección de orexina promueve el consumo de comida es por el incremento de la vigilia durante el ciclo de sueño normal. Las neuronas con orexina expresan el receptor de grelina, sustancia que las activa directamente.

Aunque ni las neuronas con orexina ni las neuronas con la MCH expresan LepRb, la leptina actúa directamente sobre un grupo distinto

de neuronas del área hipotalámica lateral con LepRb.²⁶⁸ Estas células inhiben las neuronas con orexina y también proyectan directamente al área tegmentaria ventral y a unos pocos lugares más del mesencéfalo, y modulan el funcionamiento del sistema mesolímbico de la dopamina.²⁶⁹⁻²⁷¹ La alteración del LepRb en la subpoblación de las neuronas con LepRb del área hipotalámica lateral que expresa neurotensina modifica el funcionamiento mesolímbico de la dopamina hasta reducir la actividad locomotora y fomentar la obesidad. Por tanto, la acción de la leptina en el área hipotalámica lateral controla las células con orexina y las células del área tegmentaria ventral para modular el sistema mesolímbico de la dopamina. Probablemente, la leptina controle las neuronas con la MCH a través de su acción sobre el sistema hipotalámico de la melanocortina.²⁷²

Circuitos del tronco del encéfalo que regulan el equilibrio energético

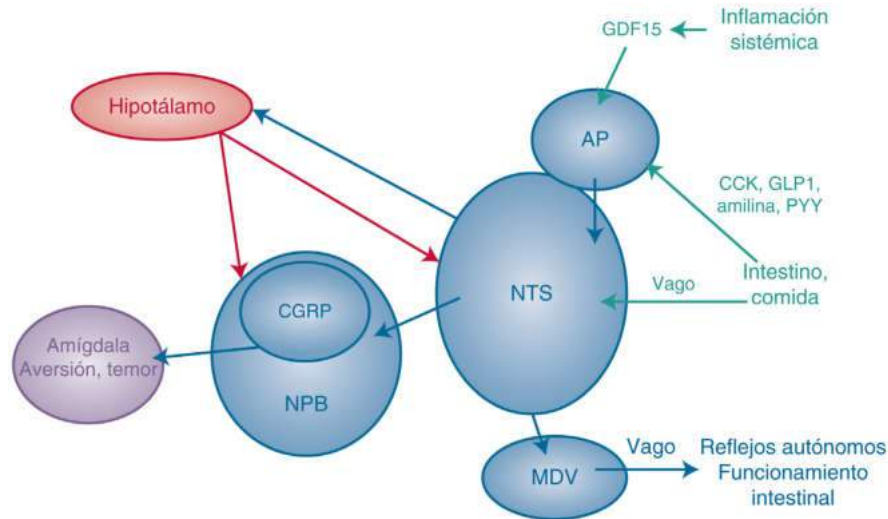
También los circuitos del tronco del encéfalo desempeñan funciones importantes en el control del consumo de comida.²⁷³⁻²⁷⁶ El tronco del encéfalo representa un punto de entrada fundamental para una gran variedad de señales procedentes de los órganos viscerales, como el tubo digestivo, que median arcos reflejos parasimpáticos para controlar el funcionamiento intestinal y que transmiten señales más allá hacia el cerebro para facilitar la finalización de la comida y modular la valencia emocional oportuna según el estado intestinal (p. ej., los nutrientes fomentan en el intestino la valencia positiva, mientras que las toxinas promueven aversión) (fig. 39.8). Estas señales intestinales convergen en el complejo dorsal del vago, que contiene el núcleo del tracto solitario, el núcleo motor dorsal del vago y el área postrema.

El área postrema es un órgano periventricular (y, por tanto, se halla fuera de la barrera hematoencefálica, lo que facilita la detección de los factores circulantes) que está situado directamente encima del núcleo del tracto solitario.²⁷⁷ Las señales circulantes sobre el estado intestinal (como diversos péptidos derivados del intestino) activan las neuronas del área postrema, que trasladan las señales hacia el núcleo del tracto solitario y el núcleo parabraquial lateral.²⁷⁵

Las señales sensitivas aferentes transportadas por los nervios glossofaríngeo y vago (p. ej., gusto, distensión gástrica, presencia de nutrientes en el intestino y en la vena porta) inervan el núcleo del tracto solitario, que representa el lugar primordial para la inervación a través de los aferentes vagales desde el intestino.²⁷⁸⁻²⁸⁰ Los cuerpos celulares de los nervios aferentes vagales están en los ganglios nudosos; los que aportan aferencias desde el tubo digestivo alto responden a tres estímulos básicos: distensión o contracción gástrica y duodenal, contenidos químicos de la luz, y péptidos y neurotransmisores intestinales liberados desde el estómago y el duodeno como respuesta a los nutrientes.²⁷⁸ Los últimos trabajos muestran neuronas aferentes vagales que expresan el receptor para el péptido similar al glucagón 1 (GLP1; GLP1R) y transportan señales de distensión estomacal, mientras que las que expresan el receptor 65 acoplado a proteínas G (GPR65) detectan nutrientes en el intestino.²⁸¹

La activación de las neuronas del núcleo del tracto solitario que reciben información relacionada con la alimentación desde el intestino reprime la ingesta de alimentos, lo que concuerda con una actuación de determinadas neuronas suyas en la regulación de la finalización de la comida.^{282,283} Aunque el núcleo del tracto solitario inerva diversas estructuras hipotalámicas (p. ej., el núcleo paraventricular y el núcleo dorsomedial), otros destinos importantes suyos consisten en zonas del tronco del encéfalo, como el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo parabraquial lateral. El núcleo motor dorsal del vago contiene neuronas parasimpáticas preganglionares, que inervan y aportan aferencias parasimpáticas a todo el tubo digestivo. Las células del núcleo del tracto solitario activadas por la comida proyectan y modulan la actividad de las neuronas del núcleo motor dorsal del vago que modifica el tono parasimpático del estómago, lo que disminuye la velocidad de vaciamiento gástrico como parte de un arco reflejo activado por la comida.

Las principales proyecciones del núcleo parabraquial lateral, que recibe aferencias desde el área postrema y el núcleo del tracto solitario,



• **Figura 39.8** Circuitos del tronco del encéfalo que participan en el control de la alimentación. Los circuitos hipotalámicos esenciales aparecen en rojo; los componentes esenciales del sistema dopaminérgico mesolímbico, en violeta claro; los circuitos del tronco del encéfalo, en azul oscuro; las señales periféricas, en verde. AP, área postrema; CCK, colecistocinina; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; GDF15, factor de crecimiento y diferenciación 15; GLP1, péptido similar al glucagón 1; MDV, núcleo motor dorsal del vago; NPB, núcleo parabraquial; NTS, núcleo del tracto solitario; PYY, péptido YY.

se dirigen hacia el tálamo, la amígdala y varias zonas hipotalámicas.²⁸⁴ Las últimas observaciones identificaron una colección de neuronas del núcleo parabraquial lateral que expresan el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), necesario para inhibir la ingesta de alimentos como respuesta a los estímulos intestinales aversivos.^{105,285,286} Los estímulos que favorecen el malestar intestinal (del tipo de la inyección de cloruro de litio [LiCl] en los roedores y algunos quimioterápicos) activan estas neuronas. Más aún, las células con CGRP del núcleo parabraquial lateral actúan a través de sus proyecciones hacia la amígdala para intervenir en la interrupción de la ingesta de alimentos y la respuesta de aversión ante tales estímulos. Las neuronas con NPY/AGRP del núcleo arqueado también inervan las neuronas con CGRP en el núcleo parabraquial lateral, lo que las inhibe para fomentar la ingesta de alimentos no apreciados cuando la actividad de la neurona con NPY/AGRP sea alta (p. ej., durante el ayuno prolongado). La privación de esta inhibición de las células con CGRP del núcleo parabraquial lateral a cargo de las neuronas con NPY/AGRP activa su proyección hacia la amígdala para reprimir la ingesta de alimentos.^{45,105,137,287-289} Otras neuronas del núcleo parabraquial lateral parecen intervenir en la abolición no aversiva de la ingesta de alimentos como respuesta a diversas señales,⁴⁶ pero aún queda por determinar la identidad molecular de esta supuesta segunda colección de células del núcleo parabraquial lateral.

Péptidos intestinales que participan en la saciedad y en el hambre

Aparte de las señales procedentes de la distensión en el intestino, los péptidos intestinales estimulados por el consumo de comida median la saciedad a través de centros en el tronco del encéfalo. Estas señales del tronco del encéfalo derivadas de los péptidos intestinales pueden modificarse por las señales que intervienen en el equilibrio energético a largo plazo, del tipo de la leptina, que actúa en parte a través de las neuronas con LepRb del núcleo del tracto solitario para potenciar la respuesta de finalización de la comida frente a distintos péptidos intestinales.²⁹⁰⁻²⁹² Mientras que suele considerarse que la señalización por parte de los péptidos intestinales más las señales del tronco del encéfalo (en general) modulan los efectos a corto plazo sobre la alimentación (p. ej., disminuyen las dimensiones de la comida, lo que se compensa aumentando su frecuencia), los péptidos intestinales también interactúan con los circuitos hipotalámicos que intervienen en el equilibrio

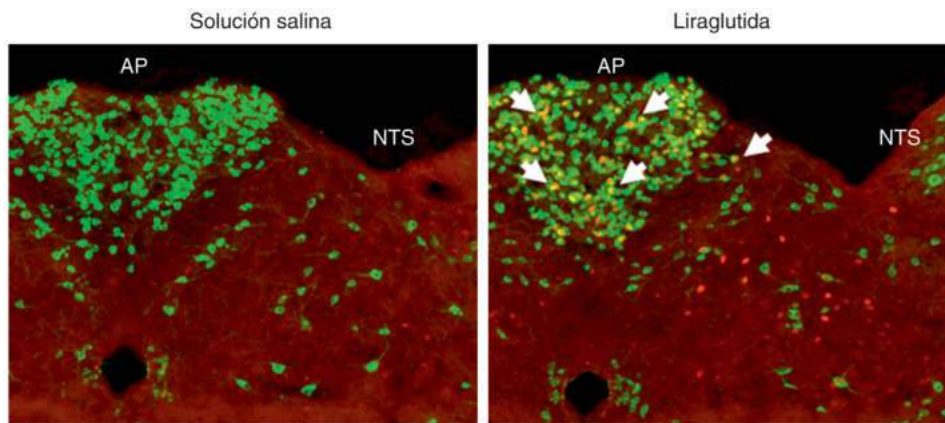
energético a largo plazo. Además, los agonistas farmacológicos para los receptores de muchos péptidos intestinales reprimen la ingesta de alimentos y pueden favorecer el adelgazamiento crónico en los seres humanos, así como en modelos preclínicos.²⁹³

Acción del GLP1 en el sistema nervioso central

Las estrategias actuales para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 no logran una efectividad óptima, y ni siquiera las combinaciones de múltiples fármacos suelen conseguir una normalización constante de la glucemia en muchos pacientes. De ahí que siga habiendo un profundo interés en obtener nuevos métodos que reduzcan de forma segura y efectiva la glucosa sanguínea en la diabetes. Durante la última década, fármacos que favorecen la acción de las incretinas han recibido un uso creciente para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y la obesidad.^{294,295} Las incretinas son hormonas liberadas por el intestino como respuesta a la ingestión oral de nutrientes, que actúan elevando la secreción de insulina. La hormona prototípica de las incretinas es el GLP1, que deriva del proglucagón; tras su secreción, el GLP1 experimenta una rápida degradación en la circulación a través de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4).²⁹⁶ Mientras que las células α pancreáticas generan fundamentalmente glucagón a partir de proglucagón, las células L del intestino y las células que expresan proglucagón en el cerebro producen sobre todo GLP1 y GLP2.^{294,295}

Los agonistas del receptor del GLP1 (GLP1R) provocan múltiples acciones deseables contra la diabetes y la obesidad, y en la actualidad existen análogos del GLP1 resistentes a la proteasa de acción prolongada para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y/o de la obesidad.^{294,295} Además de fomentar la secreción de insulina dependiente de glucosa, frenar el vaciamiento gástrico e inhibir la secreción ácida del estómago, estos compuestos reducen la ingesta de alimentos.

Dado el creciente uso que reciben los análogos del GLP1R y los inhibidores de la DPP4 (que impiden la degradación del GLP1) para el tratamiento de la diabetes, y la aprobación por la FDA de la liraglutida en 2014 para el tratamiento de la obesidad, es importante conocer las acciones centrales del GLP1 con el fin de pronosticar las consecuencias biológicas de la administración continua del agonista del GLP1R. Los efectos de los agonistas del GLP1R sobre el apetito pueden producirse, en parte, a través de la inhibición del vaciamiento gástrico y también expresar acciones directas suyas sobre la saciedad, entre ellas la provocación de náuseas y otros síntomas intestinales aversivos.²⁹⁷⁻²⁹⁹



• **Figura 39.9** Activación de las neuronas que tienen el receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1R) en el área postrema/núcleo del tracto solitario mediante la administración periférica del agonista del GLP1R. Ratones *Glp1^{cre}* sobre un fondo reportero de la proteína fluorescente verde (GFP) que marca las células que expresan el GLP1R con GFP (verde). La activación neuronal puede examinarse mediante una mayor expresión del gen temprano inmediato FOS. El tratamiento de los ratones en ayunas con liraglutida, agonista del GLP1R de acción prolongada, estimula la expresión de FOS en las neuronas con GLP1R (verde) del área postrema (AP) y el núcleo del tracto solitario (NTS) 2 h después de su administración. Las flechas marcan la colocalización de la expresión de FOS y GLP1R (naranja). (Imágenes por cortesía de Jessica Adams, PhD, University of Michigan.)

El interés inicial en las acciones del GLP1 sobre el sistema nervioso central procedía de la observación de que este péptido inhibe la ingesta de alimentos.^{300,301} En los seres humanos, la administración periférica de GLP1 a personas normales y diabéticas produce saciedad y reduce la ingesta de alimentos según los estudios de breve duración.³⁰²⁻³⁰⁵ La administración continua y prolongada de GLP1 a personas con diabetes va ligada a un adelgazamiento.^{306,307} La expresión del GLP1 en el sistema nervioso central queda limitada a una población de neuronas del núcleo caudal del tracto solitario que recibe y procesa información sensitiva visceral desde el tubo digestivo. Por tanto, estas neuronas con GLP1 del núcleo del tracto solitario están en una posición prioritaria para modificar con rapidez cualquier comportamiento de ingestión como respuesta directa a las señales intestinales; estas células también expresan LepRb y responden a la leptina. En concreto, la activación de las neuronas con GLP1 en el núcleo del tracto solitario reprime la ingesta de alimentos y disminuye el índice metabólico, y su activación mantenida en el contexto de una obesidad ocasionada por una dieta con abundantes grasas produce un adelgazamiento que encaja con los efectos contra la obesidad del tratamiento prolongado con agonistas del GLP1R.³⁰⁸

Numerosas áreas cerebrales que participan en el control de la ingesta de alimentos reciben proyecciones desde las neuronas con GLP1 del núcleo del tracto solitario y expresan el ARNm del GLP1R, entre ellas el área postrema, el núcleo parabraquial lateral, el núcleo paraventricular, el núcleo dorsomedial y el núcleo arqueado.^{281,309,310} La perfusión directa de agonistas del GLP1R en varias de estas regiones cerebrales reprime la alimentación, lo que encaja con la idea de que los agonistas del GLP1R ejercen sus efectos beneficiosos a través de diversas regiones cerebrales. La delección de *Glp1r* en tipos específicos de células en el ratón puso de manifiesto que los efectos de la alimentación a cargo de los agonistas del GLP1R asientan en el sistema nervioso central, pero no los efectos del descenso de la glucosa.³¹¹ Varios grupos han hecho desaparecer *Glp1r* en las células con POMC del núcleo paraventricular o del núcleo ventromedial,³¹² sin influir sobre la respuesta anoréxica a los agonistas del GLP1R. Sin embargo, la delección más amplia de los GLP1R en las neuronas glutamatérgicas atenúa notablemente la respuesta a sus agonistas, lo que quiere decir que una población crucial de las células con GLP1R puede hallarse en el romboencéfalo (p. ej., en el área postrema [el principal lugar donde los agonistas exógenos del GLP1R activan las neuronas que expresan el GLP1R]) (fig. 39.9).³¹⁰

Péptido YY (PYY)

Tras una comida, las células endocrinas en el íleon y en el colon³¹³ liberan una forma del PYY de longitud total (es decir, de 36 aminoácidos)

y otra de 34 aminoácidos (PYY[3-36]).³¹⁴ El PYY es un potente agonista de los receptores Y1 y Y2, mientras que el PYY (3-36) es un agonista específico de Y2, con una afinidad aproximadamente 1.000 veces mayor hacia el receptor Y2 en comparación con el Y1.³¹⁵ Los lugares de unión preferentes con el Y1 y el Y2 están situados en el área postrema, el núcleo del tracto solitario y el núcleo motor dorsal del vago. La administración periférica del PYY en la rata activa las neuronas en el área postrema, lo mismo que en el núcleo del tracto solitario.³¹⁶ La perfusión de PYY dentro de los márgenes naturales ejerce numerosos efectos, entre ellos la inhibición del vaciamiento gástrico,³¹⁷ la secreción de ácidos por el estómago³¹⁸ y la secreción exocrina del páncreas.³¹⁸ Estas acciones parecen realizarse mediante la intervención directa del PYY sobre el núcleo del tracto solitario y el núcleo motor dorsal del vago, así como sobre las células de la mucosa gástrica de tipo enterocromafín (v. Yang³¹⁹, para consultar una revisión). Ambos receptores Y1 e Y2 están en el núcleo del tracto solitario y en el núcleo motor dorsal del vago.³²⁰ Por ejemplo, el PYY parece inhibir la secreción gástrica de ácidos principalmente a través de la innervación vagal que llega al fondo del estómago.³²¹ La capacidad del PYY y el PYY (3-36) para inhibir la actividad de los eferentes del núcleo motor dorsal del vago en dosis bajas parece estar mediada por Y2, mientras que los agonistas de Y1 parecen estimular estas células.³¹⁹

La administración periférica del PYY (3-36) con dosis farmacológicas reprime la alimentación en los roedores igual que en los humanos,^{276,322,323} lo que apunta hacia una posible función suya como un factor de saciedad. No se han aclarado de todo los mecanismos subyacentes a la acción del PYY (3-36) en la reducción de la ingesta de alimentos. Su administración intraperitoneal activa una pequeña cantidad de neuronas con POMC del núcleo arqueado.^{322,324} Sin embargo, la vagotomía también bloquea la inhibición de la alimentación ocasionada por el PYY (3-36),³²⁵ la cual persiste en el ratón con el MC4R inactivado³²⁶ y en los ratones obesos *A/a*.³²⁷ Por tanto, no parece necesaria la liberación de péptidos de la melanocortina derivada de la POMC y su activación sucesiva del MC4R para la inhibición de la alimentación por el PYY (3-36). Más aún, el PYY parece provocar una aversión gustativa condicionada en los roedores, y náuseas en algunos estudios con humanos, lo que da a entender un efecto aversivo del péptido que probablemente afecte a lugares del tronco del encéfalo del tipo del área postrema. No obstante, curiosamente, el PYY también contribuye a la inactivación de las neuronas con NPY/AgRP durante la alimentación.³²⁸

A pesar de los efectos anoréxicos del péptido a corto plazo en la mayoría de los modelos experimentales, dos estudios con genes inactivados demuestran que la represión del gen que codifica PYY produce

ratones hiperinsulinémicos obesos,^{329,330} lo que quiere decir que el péptido también puede desempeñar un cometido importante en la regulación de las reservas de energía a largo plazo. Un estudio muestra su posible participación específica en los efectos de las proteínas contenidas en la dieta sobre la saciedad.³²⁹

Colecistocinina (CCK)

Producida por el tubo digestivo como respuesta a la ingestión de comida, entre las diversas acciones de la CCK figuran la estimulación de la secreción pancreática de enzimas, la inhibición de la motilidad gástrica, la activación de la motilidad intestinal y la reducción inmediata de la alimentación. Los primeros experimentos que administraron CCK periféricamente respaldaron la actuación de unas concentraciones altas en la finalización rápida de una comida.^{331,332} Las observaciones de que las inyecciones repetidas de CCK dan lugar a una reducción de las dimensiones de la comida sin modificar el peso corporal, debido a un aumento compensador en la frecuencia de las comidas, abogaron en contra de la acción de la CCK como una señal que regula a largo plazo las reservas de energía.^{333,334}

Se han descrito dos subtipos del receptor de CCK que pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G: CCKA y CCKB. Los estudios que recurren a antagonistas específicos del receptor de CCK, así como a la vagotomía quirúrgica o química, pusieron de manifiesto que los efectos del CCK sobre la saciedad están mediados específicamente a través de receptores CCKA en las fibras aferentes del vago.³³⁵⁻³³⁷

Amilina

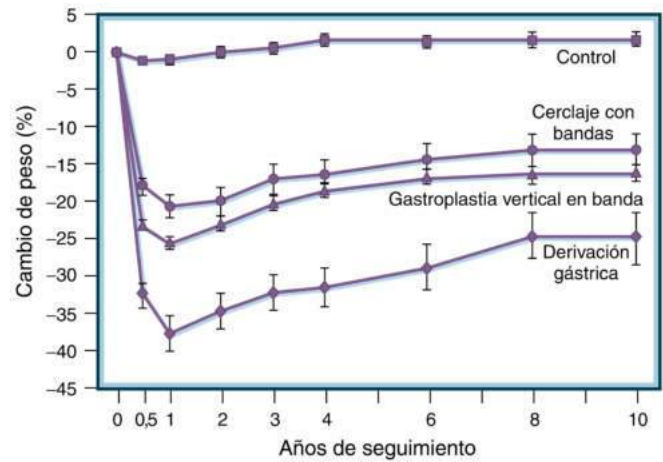
La amilina, o polipéptido amiloide de los islotes (IAPP), es un polipéptido de 37 aminoácidos que se secreta junto con la insulina a partir de las células pancreáticas β como respuesta a la ingestión de nutrientes y a los secretagogos de la insulina.^{338,339} En el ser humano, el IAPP pancreático puede formar fibrillas de amiloide que algunos autores proponen que desempeñan un cometido en el descenso del funcionamiento celular de los islotes que acompaña a la diabetes de tipo 2.^{340,341} Por ende, se ha demostrado que la amilina perturba la motilidad gástrica y ejerce efectos sobre la homeostasis energética independientes de la insulina.

Las perfusiones periférica e intracerebroventricular de amilina inhiben de inmediato la ingesta de alimentos y, durante su aplicación continua, producen una reducción mantenida del peso corporal.³⁴²⁻³⁴⁴ La amilina entra sin problemas en el cerebro, y se han observado puntos de unión de alta afinidad en diversas regiones cerebrales, como el hipotálamo y el tronco del encéfalo (incluidos el área postrema y el núcleo del tracto solitario).^{342,345,346} Siguen sin conocerse los lugares exactos de acción de la amilina anoréxica.

GDF15

También llamado MIC1, el factor de crecimiento y diferenciación 15 (GDF15) es un pariente lejano de la familia del factor de crecimiento transformador β , relacionados ambos más claramente con los factores neurótrópicos derivados de la glía (GDNF).^{347,348} Aunque el GDF15 no constituya técnicamente un péptido derivado del intestino, actúa a través del sistema nervioso central para regular la ingesta de alimentos. La mayor parte de los tejidos produce GDF15 en bajas concentraciones, pero diversos factores de sobrecarga celular (como la hipoxia, la presión sobre el retículo endoplásmico, la disfunción mitocondrial, etc.) elevan el GDF15; su presencia no está controlada por el ayuno, por la alimentación o por la mayor parte de las demás intervenciones nutricionales. De ahí que los valores del GDF15 circulante suban en los procesos patológicos que producen una sobrecarga celular, como los tumores malignos (la mayoría de las células tumorales produce GDF15), la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal y una infección diseminada. El GDF15 exógeno reprime la alimentación (incluso hasta los niveles observados en los estados patológicos ya mencionados), y la interferencia en su acción ofrece protección frente a la anorexia y el adelgazamiento asociado a estos estados patológicos.

El GDF15 actúa por medio del receptor del GDNF de tipo α (GFRAL), que solo se expresa en el área postrema (y, en menor medida,



• **Figura 39.10** Modificación visible del punto de equilibrio adipostático tras la cirugía bariátrica. (Modificado a partir de Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Swedish obese subjects study scientific group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351:2683–2693.)

en el cercano núcleo del tracto solitario).³⁴⁹⁻³⁵² Los ratones con una inactivación completa de *Gfral* (o *Gdf15*) presentan un ligero aumento del peso corporal, en especial, cuando reciben abundantes grasas en la dieta, y el GFRAL es necesario para que el GDF15 ejerza sus efectos anoréxicos y (como el GDF15) para el adelgazamiento como respuesta a diversas agresiones fisiopatológicas. Por tanto, el GDF15 parece actuar a través del GFRAL del área postrema para limitar la ingesta de alimentos como respuesta a procesos patológicos que sobrecargan a las células en vez de a raíz de modificaciones en el estado nutricional o metabólico.

Cirugía bariátrica

Al revés que la mayoría de los tratamientos farmacológicos, determinados tipos de intervenciones bariátricas, del tipo de la derivación gástrica en Y de Roux y la gastrectomía vertical en manga, no solo ocasionan un considerable adelgazamiento, sino que también participan en la conservación de un peso corporal bajo durante muchos años (fig. 39.10). Más aún, a menudo la diabetes mejora tras estos procedimientos antes de provocar un apreciable adelgazamiento, y su acción se conserva en una notable proporción de pacientes. Estas dos observaciones quieren decir que las técnicas aplicadas ejercen una profunda repercusión sobre el control neuroendocrino a largo plazo de las reservas de energía. Dicha cirugía bariátrica aparentemente capaz de crear un nuevo punto estable de equilibrio en el peso indica que, en definitiva, las señales nutricionales y hormonales o vagales procedentes del intestino pueden producir un impacto más profundo sobre la homeostasis energética a largo plazo de lo que se pensaba antes.

Muchos investigadores están tratando de identificar los cambios periféricos y centrales que producen adelgazamiento y mejoran el control de la glucosa después de aplicar estos procedimientos, con el objetivo final de reproducir la respuesta a la cirugía mediante un método no quirúrgico. El GLP1 circulante se eleva tras la gastrectomía en manga³⁵³ y la derivación gástrica,³⁵³⁻³⁵⁵ lo mismo que los ácidos biliares. Sin embargo, la eliminación del GLP1R deja de modificar el adelgazamiento o la sensibilidad a la glucosa tras una gastrectomía en manga en el ratón,³⁵⁶ aunque la alteración del receptor de ácidos biliares (FXR) mitiga la respuesta a la gastrectomía en manga.³⁵⁷ Se supone que las variaciones de la alimentación y el peso corporal que siguen a la gastrectomía en manga obedecen a una mayor actividad de las neuronas en el área postrema y/o en el complejo dorsal del vago.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

40

Obesidad

ELEFThERIA MARATOS-FLIER

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Definición de obesidad, 1568

Fisiología del equilibrio energético, 1569

Consumo de energía, 1570

Patogenia de la obesidad: genes y entorno, 1571

El tejido adiposo como órgano endocrino e inmunitario, 1573

Obesidad en situaciones metabólicamente normales, 1574

Consecuencias adversas de la obesidad, 1575

Resumen, 1580

PUNTOS CLAVE

- El índice de masa corporal permite estratificar el riesgo de los individuos obesos, pero los rangos saludables son específicos para los diferentes grupos étnicos.
- El índice de masa corporal es un indicador poco preciso a la hora de evaluar la adiposidad.
- En la homeostasis energética intervienen complejos procesos moleculares y fisiológicos que determinan tanto la ingesta de alimentos como el consumo de energía.
- La homeostasis energética depende de factores ambientales y genéticos.
- La mayor parte de los casos de obesidad son de carácter poligénico, y las mutaciones de un solo gen causan una cantidad relativamente pequeña de ellos.
- Los tratamientos para la pérdida de peso de los que se dispone en la actualidad son la intervención dietética, el incremento de la actividad física, la modificación de la conducta, la farmacoterapia y las intervenciones quirúrgicas.

La obesidad es una enfermedad crónica y un importante factor de riesgo para muchos problemas médicos graves. Además, la obesidad se asocia a una menor calidad de vida, así como a importantes cargas económicas y sociales debidas al aumento del coste sanitario y a la pérdida de productividad.^{1,2} En este capítulo se abordan los principales aspectos clínicos y fisiopatológicos de la obesidad.

La obesidad no es un fenómeno nuevo. Fue descrita ya por Hipócrates, que observó la importancia de la dieta en personas con sobrepeso, apuntando también que los escitas eran obesos debido a su comportamiento sedentario, y describiéndolos como flojos y torpes.³ En el siglo II de la era común, Galeno describió la obesidad como una enfermedad para la que prescribía dieta y ejercicio, y utilizó el término *polysarkia* para designar la obesidad mórbida.⁴ La obesidad como entidad médica persiste a lo largo de la Historia y afecta habitualmente a personas ricas y sedentarias, como Enrique VIII de Inglaterra, que pesaba más de 136 kg y probablemente padeció diabetes de tipo 2 y gota en sus últimos años.

La prevalencia de obesidad comenzó a ser preocupante en EE. UU. en la década de los noventa, cuando el sobrepeso y la obesidad aumentaron considerablemente entre la población. Hasta las dos últimas décadas, estos problemas afectaban más a los estadounidenses que a personas de otros países. Recientemente, la situación se ha complicado en otros países, y en la actualidad la prevalencia es mayor en México y en algunos países de Oriente Medio que en EE. UU. Suponiendo que las características genéticas de la población no han cambiado durante el intervalo en que se han observado estos espectaculares incrementos de la prevalencia de obesidad, estos han de deberse a complejas interacciones entre los genes y el entorno. Muchos individuos presentan una predisposición a ingerir y almacenar calorías cuando estas se encuentran

disponibles. La tendencia a almacenar una cantidad excesiva de grasa es común en muchos mamíferos, como demuestra la alta incidencia de obesidad en las mascotas en los países desarrollados. Esto puede ser consecuencia de una selección a lo largo del tiempo que ha favorecido el almacenamiento eficaz, ya que la inanición supone un riesgo inmediato para la supervivencia, mientras que las comorbilidades asociadas a la obesidad tardan años o décadas en tornarse problemáticas.

Los mamíferos han evolucionado para obtener comida y almacenarla en forma de grasa para utilizarla en momentos en que los alimentos escaseen. Hasta la era moderna, la escasez de alimentos ha constituido una amenaza para la supervivencia mucho mayor que el exceso de calorías. Las 3.500 calorías que contienen aproximadamente 0,5 kg de grasa permitirían sobrevivir a un individuo entre 2 y 4 días sin aporte alimentario alguno. En situaciones de alta restricción calórica, 20 kg de grasa almacenada constituyen una importante garantía de supervivencia. Las personas delgadas morirían tras aproximadamente 60 días de inanición, al perder más del 35% de peso corporal. Las personas obesas pueden soportar ayunos más prolongados, hasta incluso de 1 año, sin efectos adversos importantes. El ayuno más prolongado que se ha descrito fue el de un hombre que pesaba 207 kg y que durante 382 días ingirió únicamente líquidos acalóricos, vitaminas y minerales, tras los que perdió 126 kg, es decir, el 61% de su peso inicial.

Suponiendo que los rasgos genéticos y las características fisiológicas que promueven la ingesta y el almacenamiento de una cantidad excesiva de calorías se remontan a la antigüedad, la epidemia de obesidad actual tiene que deberse a modificaciones en el entorno alimentario. Como consecuencia de las técnicas agrícolas modernas y de la facilidad con que se transportan hoy en día los alimentos hasta el consumidor, el

precio de estos es menor, es más sencillo conseguirlos y son más variados que nunca, lo que unido a la predisposición genética ha hecho que en la actualidad una parte importante de la población mundial esté combatiendo la obesidad. Se han propuesto otras posibles teorías para explicar esta epidemia de obesidad. Por ejemplo, según una de ellas, la incertidumbre sobre la disponibilidad de alimentos no induce el aumento excesivo de peso, pero sí el hecho de que los mamíferos que no están expuestos a predadores asuman el riesgo de adquirir un peso excesivo.⁵

Definición de obesidad

Índice de masa corporal

La obesidad consiste en un exceso de la masa de grasa corporal perjudicial para la salud. La definición de obesidad que se utiliza actualmente en la práctica se basa en el cálculo del índice de masa corporal (IMC), que se obtiene dividiendo el peso de un individuo expresado en kilogramos entre el cuadrado de su estatura expresada en metros ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura [m]}^2$). Según el incremento del riesgo de mortalidad y de la predisposición a desarrollar comorbilidades, se establecen las categorías de bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad. En la [tabla 40.1](#) se muestra la clasificación por peso corporal según el IMC propuesta por las principales organizaciones sanitarias nacionales e internacionales. Sin embargo, el IMC no es un buen indicador del exceso de grasa. El cálculo del IMC no toma en consideración el factor de la masa muscular, por lo que, para un peso cualquiera determinado, un individuo con mayor masa muscular estará menos expuesto al desarrollo de comorbilidades. Además, los individuos clasificados como obesos pueden estar sanos y no presentar comorbilidad alguna. Otros factores que todavía no han sido identificados predisponen a algunos individuos al desarrollo de problemas metabólicos en fases tempranas de la vida, mientras que, en otros, las comorbilidades aparecen más tarde, tras décadas de obesidad. La relación entre el IMC y las comorbilidades se muestra en la [figura 40.1](#). La mayor mortalidad con IMC bajos puede reflejar el tabaquismo; trastornos alimentarios, y estados patológicos crónicos, como insuficiencia cardíaca, cáncer o malabsorción. Según va aumentando el IMC, la mortalidad aumenta, debido a que la mayor cantidad de grasa incrementa el riesgo de diabetes, enfermedad cardiovascular, hepatopatía, cáncer, apnea de sueño, artritis y otras enfermedades.

La magnitud exacta del exceso de peso que se asocia a un mayor riesgo de mortalidad sigue sin estar bien definida. En un informe sobre los datos recogidos entre 1971 y 2000 en la National Health and Nutrition Examination Survey, el sobrepeso e incluso la obesidad de clase I no se asociaron a un incremento de la mortalidad.⁶ No obstante,

los estudios sí que coinciden en que el riesgo es mayor en individuos con obesidad de clase II ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$) o de mayor magnitud.

Distribución de la grasa corporal

La relación entre el IMC y el riesgo para la salud no es absoluta, sino que depende de la distribución de la grasa corporal, la edad, las enfermedades concomitantes, el aumento de peso, el estado de forma aeróbico y la etnia.

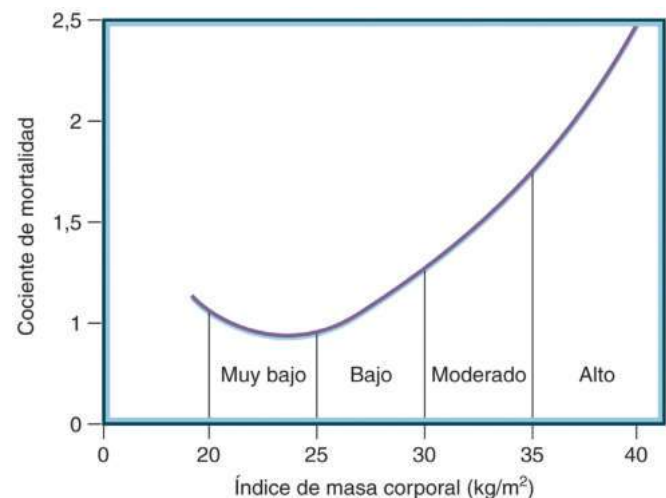
La grasa corporal excesiva no se distribuye de la misma manera en todas las personas. Algunas personas obesas desarrollan obesidad visceral y presentan mayor riesgo de comorbilidades que las que tienen exceso de grasa subcutánea. La circunferencia de la cintura presenta correlación con la masa de grasa abdominal y es, en consecuencia, un marcador alternativo de obesidad visceral que se puede emplear como factor predictivo de los desenlaces clínicos en hombres y mujeres adultos, independientemente de su raza o etnia. La relación entre la circunferencia de la cintura y el riesgo de comorbilidad es especialmente acentuada en el caso de la diabetes, por lo que la circunferencia de la cintura es un factor predictivo de diabetes independiente y mejor que el IMC. El límite de circunferencia de la cintura a partir del cual se incrementa el riesgo cardiovascular es de 102 cm en hombres de raza caucásica y de 88 cm en mujeres; estos puntos de corte se obtuvieron a partir de valores de circunferencia de la cintura que presentaban correlación con IMC de 30 kg/m^2 o superiores, basándose en poblaciones de origen europeo.

El riesgo para la salud asociado al IMC depende de la etnia. Las poblaciones de Asia y el Pacífico presentan mayor riesgo de desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular a rangos de IMC inferiores a los de otras poblaciones. En consecuencia, la Organización Mundial de la Salud propuso para estas poblaciones puntos de corte más bajos a la hora de tomar decisiones sobre cuestiones de salud pública (v. [tabla 40.1](#)). Las poblaciones asiáticas tienden también a presentar mayor obesidad visceral con menores IMC que otros grupos étnicos y, además, para cualquier valor concreto de circunferencia de la cintura, el riesgo relativo de mortalidad es más alto. Las directrices de la Organización Mundial de la Salud establecen los límites de circunferencia de la cintura en poblaciones asiáticas en 90 cm para los hombres y 80 cm para las mujeres. Se han propuesto valores diferentes para Japón y China, con puntos de corte de 85 cm para los hombres y 80 cm para las mujeres, así como valores ligeramente inferiores para la India. Parece que las personas de raza negra también presentan mayor riesgo de enfermedad con valores

TABLA 40.1 Clasificación por peso según el IMC

Clasificación por peso	Clase de obesidad	IMC (kg/m^2)		Riesgo de trastornos relacionados con la obesidad
		Europeos	Asiáticos	
Bajo peso		< 18,5	< 17,5	Incrementado
Peso normal		18,5-24,9	17,5-22,9	Normal
Sobrepeso		25-29,9	23-27,4	Incrementado
Obesidad	I	30-34,9	27,5-32,4	Alto
	II	35-39,9	32,5-37,5	Muy alto
Obesidad extrema (polisarcia)	III	≥ 40	$\geq 37,5$	Extremadamente alto

IMC, índice de masa corporal.



• **Figura 40.1** Riesgo relativo de morbilidad y mortalidad en poblaciones europeas de personas obesas. Los umbrales para definir el grado de obesidad se basan en el riesgo. Aunque el riesgo se eleva incluso con valores bajos del índice de masa corporal, los umbrales de inflexión aparecen en el rango de índices de masa corporal superiores a 35 kg/m^2 , especialmente en hombres.

de IMC más bajos que los individuos de origen europeo; por ejemplo, los valores de IMC que presentan un riesgo equivalente de diabetes son de 30 kg/m² en las mujeres caucásicas frente a 26 kg/m² en las mujeres de raza negra.⁸ También existe una diferencia significativa de riesgo de comorbilidad entre sexos, y este riesgo es mayor en los hombres que en las mujeres, sea cual sea la etnia a la que pertenezcan.⁹

El riesgo de desarrollar diabetes o enfermedades cardiovasculares asociadas a obesidad se puede ver modificado por el estado de forma aeróbico. La incidencia de diabetes y de fallecimiento por causas cardiovasculares son menores en las personas en buena forma física, determinada mediante la máxima capacidad de consumo de oxígeno al realizar ejercicio, en comparación con los que se encuentran en mal estado de forma y sea cual sea el grado de adiposidad corporal. Por ejemplo, en una población de hombres de mediana edad y tras un seguimiento durante más de 40 años, la capacidad aeróbica baja se asoció a mayores tasas de mortalidad, independientemente de los factores de riesgo clásicos, como tabaquismo, presión arterial y colesterol sérico.¹⁰

Fisiología del equilibrio energético

La homeostasis energética, definida como el equilibrio entre el aporte y el consumo de energía, está regulada mediante complejos procesos moleculares y fisiológicos. El control de la homeostasis energética requiere la integración fisiológica de señales biológicas procedentes de diferentes órganos, entre los que se encuentran el tejido adiposo, el músculo, el hígado, el intestino y el cerebro; de señales relacionadas con los nutrientes, y de estímulos posprandiales de origen neural y hormonal.

La regulación de la ingesta energética es complicada, ya que combina procesos alimentarios homeostáticos y hedonistas. El componente homeostático de la alimentación es el que responde a señales que tienen por objeto el mantenimiento del peso, como, por ejemplo, el apetito que aparece tras un período prolongado entre comidas, mientras que el componente hedonista se define como la ingesta excesiva de alimentos en estados de saciedad debida a la disponibilidad de alimentos altamente apetecibles o a convenciones sociales que incitan a comer. La ingesta de alimentos también puede verse condicionada por estados de ánimo, como el estrés o la depresión, que conducen a algunas personas a sobrealimentarse y a otras a reducir su consumo de alimentos.

Regulación del apetito por el sistema nervioso central

El hipotálamo es un área importante en que se integran señales complejas que rigen la ingesta de alimentos. Las neuronas orexígenas del núcleo arciforme, que expresan el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con el agutí (AgRP), y las neuronas inhibitorias del apetito, que expresan el gen de la proopiomelanocortina (POMC) y procesan su producto, dando lugar a hormona estimulante de los melanocitos de tipo α (α -MSH), son dos redes neuronales hipotalámicas bien estudiadas que regulan en uno u otro sentido el peso corporal. A continuación, se resumen los aspectos más importantes relacionados con esta cuestión (v. capítulo 39).

La administración intracerebral a roedores de los péptidos NPY o AgRP incrementa considerablemente la ingesta de alimentos, incluso en ratas en estado de saciedad. La estimulación directa de estas neuronas también induce la ingesta de alimentos. Sin embargo, la supresión de la expresión de NPY, de AgRP o de ambos péptidos en ratones transgénicos da lugar a fenotipos que, en el mejor de los casos, ingieren la cantidad mínima necesaria de alimentos. Para que la ingesta de alimentos se reduzca, es preciso llevar a cabo la ablación completa de esta población neuronal, lo que indica que el neurotransmisor que expresan estas neuronas, el ácido γ -aminobutírico, es más importante que cualquiera de estos dos péptidos en la regulación del apetito. Las neuronas con POMC constituyen una población aislada dentro del núcleo arciforme, y su misión es inhibir la ingesta de alimentos. La proteína precursora POMC es procesada y da lugar a la α -MSH, que

suprime la ingesta de alimentos. La supresión de la expresión de POMC conduce a obesidad tanto en roedores como en seres humanos. Además, existe un receptor cerebral de la α -MSH, el receptor de melanocortina 4 (MC4R), que es esencial para el mantenimiento de un equilibrio energético normal. El MC4R está regulado tanto por la α -MSH como por el agutí, y las señales eferentes de las neuronas con MC4R del núcleo paraventricular y de otras regiones representan la integración de las señales transmitidas por el AgRP y por la MSH. El hallazgo de que tanto la delección de *MC4R* en ratones como las mutaciones en *MC4R* en los seres humanos se asocian a obesidad confirma el papel esencial de estas neuronas en el equilibrio energético. De hecho, las mutaciones en *MC4R* son la causa más frecuente de obesidad monogénica en los seres humanos, y se encuentran presentes en alrededor del 5% de los pacientes con obesidad hereditaria de aparición temprana.

Otras regiones hipotalámicas también intervienen en la regulación de la alimentación y del peso. Por ejemplo, el hipotálamo lateral contiene poblaciones neuronales que expresan el neuropéptido hormona concentradora de melanina (MCH), y otra población diferente expresa orexina. La administración intracerebral a roedores de MCH conduce a un incremento agudo y considerable de la ingesta de alimentos, mientras que la delección genética del neuropéptido produce delgadez.¹¹ Los antagonistas de la MCH inhiben la ingesta de alimentos en varias especies; no obstante, suelen ir asociados a efectos adversos indeseables, lo que complica su utilización con fines terapéuticos.¹² Las neuronas con MCH reciben señales procedentes del núcleo arciforme, y parece que la MCH es importante para que la leptina pueda ejercer sus acciones. Sin embargo, su comportamiento biológico en los seres humanos es complejo, debido a la existencia de dos receptores diferentes (MCH-R1 y MCH-R2) en los mamíferos superiores. La orexina es otro péptido del hipotálamo lateral relacionado con la alimentación, pero que es más importante en lo que respecta a la excitabilidad general, ya que los roedores, los perros y los seres humanos que carecen de orexina presentan narcolepsia.

El sistema de endocannabinoides también interviene en la regulación de la ingesta de alimentos, especialmente los receptores de cannabinoides de tipo 1 (CB₁; codificados por *CNRI*) y sus ligandos endógenos, anandamida (*N*-araquidonoiletanolamina) y 2-araquidonoilglicerol. La ausencia de receptores CB₁ en ratones en los que se ha suprimido la actividad del gen *CB₁* induce hipofagia y delgadez. La administración de cannabinoides incrementa la ingesta de alimentos y promueve el aumento del peso corporal, y el tratamiento con antagonistas selectivos de los receptores CB₁ reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal en ratones obesos. Aunque en ensayos clínicos aleatorizados y controlados en que se administró un antagonista de los receptores CB₁ a individuos obesos se observó una disminución del peso corporal de estos, el tratamiento generó depresión y anhedonia,¹³ lo que complica la posibilidad de utilizar este sistema como blanco terapéutico.

Señales periféricas reguladoras del apetito

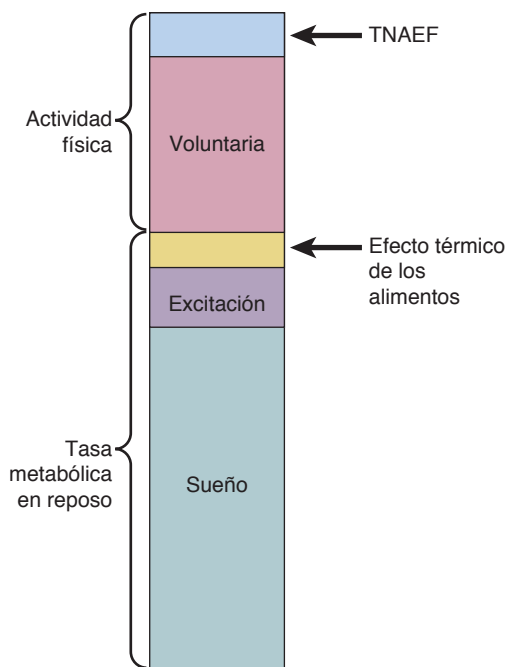
Múltiples señales procedentes de la periferia regulan la homeostasis energética. La leptina es el producto del gen *ob* y tiene gran importancia para el mantenimiento del peso. La ausencia de leptina debido a mutaciones genéticas lleva asociada una ausencia de control del apetito, lo que da lugar a obesidad mórbida en ratones, ratas y seres humanos. Aunque la leptina es necesaria para el mantenimiento del peso, no es suficiente por sí sola. Cuando los roedores van adquiriendo obesidad, el tejido adiposo sintetiza mayores cantidades de leptina, con el consiguiente aumento de su concentración circulante. Sin embargo, este aumento de concentración no basta para reducir la ingesta de alimentos. De la misma manera, la mayoría de los seres humanos con sobrepeso u obesos presentan altas concentraciones de leptina circulante. Por tanto, la mayoría de los casos de obesidad se deben a una resistencia a la acción de la leptina.

Casi todas las demás señales periféricas que intervienen en el mantenimiento del equilibrio energético proceden del intestino. Entre ellas, la grelina es un factor orexígeno procedente del estómago cuya concen-

tración aumenta antes de las comidas y disminuye después de estas. Casi todos los demás péptidos intestinales son secretados por células neuroendocrinas e inhiben el apetito. Entre ellos se encuentra el péptido similar al glucagón 1 (GLP1), derivado del proglucagón y que es secretado por las células L intestinales, que también secretan péptido YY. El GLP1 y el péptido YY se secretan conjuntamente después de las comidas e inducen saciedad¹⁴ y, cuando se infunde directamente en el ventrículo de una rata, el GLP1 contrarresta los efectos de péptidos orexígenos como la MCH y el NPY.¹⁵ Otro péptido intestinal que se encuentra a lo largo de todo el tracto gastrointestinal es la colecistocinina. Estimula la liberación de bilis desde la vesícula biliar después de una comida, pero es probable que también induzca saciedad.

Consumo de energía

El consumo de energía es un componente esencial en lo que respecta a la homeostasis del peso corporal. El consumo de energía total diario responde a la suma de varios factores (fig. 40.2). El componente mayoritario es el consumo de energía basal o en reposo, que se define como la energía necesaria en estado basal para el funcionamiento normal de las células y los órganos corporales; también se ha denominado *tasa metabólica basal*. El consumo de energía en reposo constituye aproximadamente el 70% del consumo de energía total. Otro componente importante es la energía que se consume a través de la actividad física, cuya contribución es menor, de alrededor del 20% del total diario. El consumo total de energía en este caso viene dado por la suma de las actividades voluntarias, como el ejercicio físico, y las involuntarias,



• **Figura 40.2** Componentes del consumo de energía. El componente principal es el calor generado por las reacciones bioquímicas y los procesos fisiológicos que se producen en estado de reposo y que son precisos para la homeostasis sistémica, entre los que se encuentran la respiración, la circulación y la excreción. Los procesos de excitación incrementan el consumo de energía en reposo, dado que el mantenimiento de la postura es necesario. El consumo de energía en reposo está regulado por hormonas, por señales procedentes del sistema nervioso central y por la actividad simpática. Alimentarse también requiere energía, y los procesos posprandiales relacionados con la digestión, la absorción y la distribución de los nutrientes contribuyen al efecto térmico de los alimentos. La actividad física es un componente menor del consumo de energía, y comprende la energía consumida en actividades voluntarias y la termogenia no atribuible al ejercicio físico (TNAEF), como la derivada de los movimientos nerviosos.

como el mantenimiento de la postura o los movimientos nerviosos. En la digestión de los nutrientes ingeridos también se consume energía, que se denomina en este caso *efecto térmico de los alimentos*, y que representa alrededor del 10% del consumo de energía total diario; está compuesto por la energía que se emplea para masticar, digerir los alimentos, absorber los nutrientes y activar el sistema nervioso simpático después de las comidas.

El consumo de energía en reposo está regulado por varios mecanismos, y especialmente por la hormona tiroidea.¹⁶ Un exceso de hormona tiroidea, como el propio de la tirotoxicosis, conduce a un mayor consumo de energía en reposo, que, en muchos casos, conllevará una pérdida de peso significativa, salvo si se compensa mediante hiperfagia. De hecho, la pérdida de peso puede ser el síntoma de presentación en el hipertiroidismo. Debido a la disminución del peso corporal que induce la hormona tiroidea, a mediados del siglo xx se utilizó durante un cierto tiempo para tratar la obesidad. Aunque resultaba eficaz, esta indicación quedó relegada al olvido debido a los graves efectos adversos a que daba lugar.

Al contrario de lo que ocurre en el caso de la hormona tiroidea, cuya influencia en la regulación del consumo de energía en reposo es bien conocida, el papel que desempeña el sistema nervioso simpático no está tan claro. La adrenalina y la noradrenalina son reguladores esenciales del metabolismo en diversos órganos, activando la comúnmente denominada respuesta de lucha o huida, pero el papel exacto que desempeña en la regulación del consumo de energía en reposo no resulta fácil de concretar. La actividad simpática se incrementa después de las comidas y contribuye al efecto térmico de los alimentos. Además, los pacientes con tumores secretores de adrenalina y noradrenalina (feocromocitoma) manifiestan efectos inducidos por el incremento de la actividad simpática, como taquicardia e hipertensión, pero rara vez pérdida de peso. Aunque es posible que los individuos propensos a la obesidad presenten menor actividad simpática y, por tanto, menor consumo de energía en reposo que los que mantienen pesos corporales inferiores, el papel que desempeña la actividad simpática en la homeostasis energética en los seres humanos es incierto.

Los efectos del consumo de energía en reposo sobre el aumento de peso tampoco están claros. En un estudio longitudinal con 92 indios pima, la mayor incidencia acumulada de incremento de 10 kg de peso tras un período de entre 1 y 4 años se observó entre los pertenecientes al menor tercil de consumo de energía en reposo basal.¹⁷ Por el contrario, no se encontró relación alguna entre el consumo de energía en reposo inicial y la variación de peso en el Baltimore Longitudinal Study on Aging, en el que se sometió a seguimiento durante 10 años a 775 hombres.¹⁸ No obstante, la tecnología de investigación de que se dispone en la actualidad no permite detectar disminuciones pequeñas, pero crónicas, del metabolismo energético, que pueden ser importantes clínicamente con el curso del tiempo. Además, es difícil establecer una relación causal entre el consumo de energía y el desarrollo de obesidad, porque las determinaciones del metabolismo energético se refieren únicamente a un corto período de tiempo, por lo que pueden no poner de manifiesto anomalías que van apareciendo a lo largo de etapas concretas de la vida. Las diferencias genéticas o ambientales también pueden influir en la relación entre el consumo de energía en reposo y los cambios de peso corporal.

Los otros dos componentes del consumo de energía, la actividad física voluntaria (ejercicio físico) y la involuntaria, están relacionados con la obesidad. Cuando la actividad física voluntaria es mayor, como es el caso de los deportistas, de las personas que realizan ejercicio físico habitualmente, o de aquellas cuyo trabajo conlleva actividad física, el mantenimiento de la homeostasis energética hace precisa la ingesta de una mayor cantidad de alimentos. Al cesar estas actividades, por ejemplo, en adultos jóvenes que practicaban deporte en su época de estudiantes, el aumento de peso puede ser considerable. De la misma manera, la termogenia debida a actividades involuntarias, como los movimientos nerviosos, puede contribuir al mantenimiento del peso, ya que los individuos en quienes la termogenia debida a actividad física involuntaria es mayor, presentan una cierta resistencia al aumento de peso.

Punto de ajuste del peso corporal

Muchos individuos mantienen un peso constante durante años e incluso décadas, lo que habla en favor de la teoría según la cual existe un punto de ajuste que regula la ingesta de alimentos y el consumo de energía de tal manera que el peso se mantiene constante.¹⁹ La teoría del punto de ajuste afirma que existe una serie de complejas adaptaciones fisiológicas que tienen por objeto que el peso se mantenga constante. Según esta teoría, el peso corporal está predeterminado, de tal manera que la pérdida de peso promueve una disminución de la tasa metabólica, mientras que el aumento de peso promueve un aumento de esta, en ambos casos con objeto de que el cuerpo recupere dicho peso predeterminado.²⁰ La eficacia del punto de ajuste ha sido puesta en entredicho, ya que hay muchos individuos que van aumentando de peso con el curso del tiempo.²¹

Una alimentación hipocalórica reduce por término medio el consumo de energía de los individuos obesos alrededor de 8 kcal/kg de masa corporal magra, pero solo 6 kcal/kg de masa corporal magra en el caso de individuos con peso normal, lo que supone entre un 15 y un 20% de disminución diaria.²² Esta reducción no puede atribuirse exclusivamente a la correspondiente disminución del tamaño corporal ni de la masa magra o adiposa, y se considera parte normal del proceso de adaptación fisiológica a la restricción energética.

La disminución del metabolismo energético asociada a la pérdida de peso es muy apropiada para que se produzcan al mismo tiempo cambios en la composición corporal, y una reducción persistente puede promover la recuperación de peso. No obstante, la disminución del consumo de energía en reposo que se produce en situaciones de balance energético negativo es transitoria, y no persiste cuando se mantiene un peso corporal menor. Cuando se realizan ajustes para tomar en consideración los cambios de composición corporal, el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo no está relacionado con una disminución anormal del consumo de energía en reposo o total,²³ aunque esto sigue siendo motivo de controversia.²⁴

Cuando el aporte de energía es mayor que el consumo, se produce aumento de peso, pero la magnitud de este aumento depende de cada individuo. Hay factores genéticos que pueden influir en la cantidad de peso que se gana en situaciones de sobrealimentación. Los datos de un estudio en que se aportaron a gemelos monocigóticos 1.000 kcal/día adicionales durante 84 días muestran una considerable variabilidad del aumento de peso entre las diferentes parejas de gemelos, pero los miembros de cada una de las parejas mostraron aumentos de peso parecidos mientras fueron sobrealimentados, así como pérdidas de peso parecidas durante el período posterior de recuperación.²⁵ La magnitud del aumento de peso puede reflejar también el grado de incremento del consumo de energía que se produce como consecuencia de la sobrealimentación.²² En otro estudio, el incremento de grasa corporal después de 8 semanas de sobrealimentación fue inversamente proporcional a cambios en el consumo involuntario de energía (p. ej., debido a movimientos nerviosos), y estas cuestiones pueden estar sometidas a algún tipo de regulación.²⁶

Patogenia de la obesidad: genes y entorno

Identificar los factores causales de la obesidad constituye un difícil reto, porque existen pocas formas monogénicas de obesidad, y muchos polimorfismos de nucleótido único (SNP) asociados a exceso de peso se encuentran en regiones no codificadoras del genoma. Además, en el peso influyen también de forma significativa diversos factores sociales y ambientales. El entorno alimentario es complejo y no depende exclusivamente de la disponibilidad de alimentos, sino también de su coste, de las expectativas culturales relativas al peso y del entramado social en que se mueve cada individuo.

Efectos ambientales en poblaciones de alto riesgo

Un ejemplo sorprendente de los efectos de la dieta moderna sobre la obesidad es el de los indios pima residentes en Arizona. La combinación

de cambios en la dieta y en el estilo de vida que comenzó en la década de los cincuenta ha dado lugar a una epidemia de obesidad y diabetes. La dieta moderna contiene mucha más grasa (un 50% de aporte calórico en forma de grasa) que la dieta pima tradicional (un 15% en forma de grasa). Además, los indios pima que se han asentado en las ciudades se han vuelto mucho más sedentarios, especialmente en comparación con la población de indios pima que sigue residiendo en las montañas de Sierra Madre del norte de México. Estos indios pima rurales siguen consumiendo la dieta tradicional y realizan actividades físicas propias de granjas y aserraderos; la incidencia de obesidad y diabetes entre ellos es mucho menor que la que presentan sus congéneres residentes en Arizona.²⁷ Otra población de alto riesgo es la formada por los aborígenes del norte de Australia, cuyo peso y estado de salud se han resentido al verse expuestos a las costumbres modernas. Los aborígenes que se han desplazado a las ciudades pesan más y presentan una prevalencia más elevada de diabetes mellitus de tipo 2 que sus congéneres rurales, que suelen ser muy delgados (IMC < 20 kg/m²). La dieta tradicional de los aborígenes es de bajo contenido graso y calórico, y se basa en la caza, el pescado y los vegetales; además, estos individuos realizan una gran actividad física. La reexposición durante breves períodos de tiempo (7 semanas) de aborígenes urbanitas con diabetes mellitus de tipo 2 e hipertrigliceridemia al estilo de vida tradicional puede dar lugar a pérdida de peso y a la mejoría o normalización de la tolerancia a la glucosa y de las concentraciones de glucosa en ayunas, insulina y triglicéridos.²⁸

Influencia de la obesidad infantil y de los progenitores

La obesidad infantil incrementa el riesgo de obesidad en la edad adulta, al igual que el hecho de que uno o ambos progenitores sean obesos. El riesgo de obesidad en la edad adulta es tanto mayor cuanto más edad tenga el niño obeso y cuanto mayor sea su grado de obesidad. Por ejemplo, el riesgo de ser obeso entre los 21 y los 29 años oscila entre el 8% para las personas que eran obesas entre el primer y el segundo año de vida y cuyos progenitores no eran obesos, y el 79% para las personas que eran obesas entre los 10 y los 14 años y que tenían al menos un progenitor obeso, y existen múltiples permutaciones entre estos casos extremos. No está claro qué parte de ello se debe al riesgo genético derivado de la obesidad del progenitor, factores epigenéticos incluidos, y qué parte a factores ambientales y conductuales que puedan compartir progenitores y progenie.

Genética y obesidad

Causas monogénicas de obesidad

Solo una pequeña proporción de personas obesas presentan una única mutación génica concreta causante de obesidad. Las mutaciones causantes de obesidad que se detectan con mayor frecuencia son las que afectan al MC4R que se expresa en el sistema nervioso central, en neuronas inervadas por las procedentes del núcleo arciforme. La acción de la α -MSH procedente del núcleo arciforme sobre el MC4R inhibe el apetito, por lo que el buen funcionamiento del MC4R es esencial para el mantenimiento de un peso corporal normal. Según varios grupos de investigadores,^{29,30} alrededor de un 5% de los casos de obesidad infantil de aparición temprana pueden deberse a mutaciones por desplazamiento del marco de lectura que afectan al MC4R. Estas mutaciones suelen ser heterocigóticas y presentan efecto de dosis génica; la obesidad será más acusada en individuos homocigóticos para una misma mutación o doblemente heterocigóticos para mutaciones diferentes. Este tipo de mutaciones son muy diversas.³¹ Los individuos con mutaciones en MC4R responden a la cirugía bariátrica, aunque la magnitud de la respuesta es variable según cuál sea la mutación concreta.³² Además, en la actualidad se están desarrollando agonistas del MC4R, ya que es posible que mediante su uso se pueda restablecer la señalización por la vía de la melanocortina, dependiendo de cuál sea la mutación de MC4R existente.³³

Otras mutaciones mucho menos frecuentes en la vía de señalización de la melanocortina son las que afectan al gen *POMC*, que dan lugar a la pérdida de todos los péptidos cuya producción depende de esta vía, incluidas la hormona adrenocorticotropa y la α -MSH. La presentación de los pacientes con mutaciones en *POMC* suele consistir en un episodio de insuficiencia suprarrenal, generalmente en fases tempranas de la vida. Debido a la inoperancia de la vía de la señalización de la melanocortina, los individuos afectados son pelirrojos.

Aunque la leptina es esencial para el mantenimiento de un equilibrio energético normal, se han detectado muy pocos seres humanos con carencia de leptina, y las mutaciones que afectan a la leptina son extremadamente raras.³⁴ El primer caso humano que se describió de una mutación que afectaba a la leptina,³⁵ en el que la proteína producida no se podía secretar, afectaba a una pareja de primos consanguíneos. Poco tiempo después se detectaron tres miembros de una familia obesa que presentaban mutaciones en los receptores de la leptina.³⁶ Existe un notable parecido entre los fenotipos de ratones y seres humanos con carencia absoluta de señalización de la leptina, ya se deba esta a la ausencia de leptina o a mutaciones del receptor de la leptina. Tanto los ratones como los seres humanos desarrollan precozmente obesidad masiva, hiperfagia, una tendencia exagerada a la búsqueda de alimentos e infertilidad. En ausencia de leptina no se produce un desarrollo puberal normal. Los escasos individuos con carencia de leptina pueden ser tratados mediante administración de leptina exógena, que normaliza el peso y la ingesta de alimentos, permite que se alcance la pubertad^{37,38} y restablece la sensibilidad a la insulina.³⁹ Es obvio que la administración de leptina es inútil en individuos con carencia de receptores de la leptina.⁴⁰

Mutaciones en el gen de la prohormona convertasa 1

La prohormona convertasa 1 (o proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 1 [PCSK1]) escinde la POMC e interviene en el procesamiento de péptidos en las células enteroendocrinas intestinales. Se han detectado algunos individuos con mutaciones en *PCSK1* y obesidad.⁴¹ Aunque la primera paciente en quien se diagnosticó este defecto era una mujer adulta obesa con una mutación en *PCSK1* y antecedentes de obesidad infantil grave, un número importante de las personas afectadas por esta mutación se presentan con diarrea y problemas de crecimiento. Algunas de ellas desarrollan después obesidad, aunque se desconocen los mecanismos que conducen a esta transición.

Mutaciones del receptor de la neurotrofina TrkB

El factor neurótrofo de origen cerebral (BDNF) es una neurotrofina que actúa a través de una cinasa receptora, TrkB, potenciando la transmisión sináptica. La delección heterocigótica de *BDNF* en ratones origina un síndrome que se caracteriza por hiperfagia, obesidad y aumento de la agresividad. Las mutaciones en este sistema son muy raras en los seres humanos, pero hay descrito un caso de delección cromosómica del gen *BDNF* en una pareja madre-hijo.⁴² También hay descrito un caso de mutación en la vía de señalización TrkB en un niño de 8 años asociado a retrasos del desarrollo y obesidad. En este caso, la mutación impedía la autofosforilación del receptor.⁴³

Mutaciones en el gen homólogo *single-minded* de tipo 1 (*SIM1*)

Se detectó una translocación equilibrada *de novo* entre los cromosomas 1 y 6 en una niña con obesidad grave que pesaba 47 kg a los 5 años y medio.⁴⁴ La mutación provocaba una disrupción del gen *SIM1*, el homólogo humano del gen *sim* de *Drosophila* que regula la neurogenia. *SIM1* codifica un factor de transcripción que interviene en la formación de los núcleos paraventricular y supraóptico. Es probable que esta mutación afectase al equilibrio energético de esta paciente estimulando la ingesta de alimentos, ya que los valores medidos de consumo de energía en reposo fueron normales. Además, se han detectado en pacientes obesos con retraso en el desarrollo y un síndrome de tipo Prader-Willi varias delecciones cromosómicas que afectan a 6q14-q21, la región en que se encuentra *SIM1*,⁴⁵ aunque no se conoce el papel exacto que desempeña la haploinsuficiencia de *SIM1*.

Carencia de dominio de homología Src de tipo 2B 1 (SH2B1)

La proteína adaptadora con dominio de homología Src 2B (SH2B1) interacciona con diversos receptores modulando las señales transmitidas por ligandos como la leptina, la insulina y la hormona del crecimiento. La delección de este gen en ratones da lugar a obesidad y a resistencia a la insulina cuando se expone a los animales a una dieta rica en grasas. En los seres humanos, esta delección va asociada a una serie de anomalías, como obesidad de aparición temprana e hiperfagia. La desproporción entre la alteración de la sensibilidad a la insulina y la gravedad de la obesidad confirma la existencia de problemas en la vía de señalización de la insulina. También se han descrito anomalías conductuales.⁴⁶ Cabe destacar el hecho de que las delecciones que afectan a *SH2B1* en el locus cromosómico 16p11.2 pueden ser pleótropas y no conllevar obesidad.⁴⁷

Síndromes de obesidad

Síndrome de Prader-Willi

El síndrome de Prader-Willi fue descrito por vez primera hace más de 60 años, y consiste en una asociación de obesidad mórbida, baja estatura, hipogonadismo y deficiencias cognitivas.⁴⁸ El síndrome de Prader-Willi se debe a una anomalía cromosómica consistente en la delección o ausencia del segmento 15q11.2-q12 del cromosoma paterno. Cabe destacar que la delección de ese mismo segmento en el cromosoma materno da lugar a un fenotipo diferente denominado síndrome de Angelman, que es un trastorno del espectro autista.⁴⁹ El síndrome de Prader-Willi presenta una prevalencia de 1 entre 15.000 a 30.000 nacidos vivos. Su etiología molecular se ha asociado a una delección en el miembro L2 (*MAGEL2*) del gen del antígeno del melanoma (*MAGE*), un regulador de ubiquitina china.⁵⁰

Síndrome de Bardet-Biedl

El síndrome de Bardet-Biedl es poco frecuente, su prevalencia es de 1 entre 100.000 y aparece principalmente en poblaciones consanguíneas. Se trata de un trastorno clínicamente heterogéneo que comprende obesidad, hipogonadismo y anomalías, como extremidades dismórficas, disfunciones renales y retinopatías. Es frecuente la pérdida grave de visión. El síndrome de Bardet-Biedl se debe a defectos de varios genes que dan lugar a un funcionamiento ciliar anómalo;^{51,52} se ignora la manera en que estos defectos causan obesidad.

Causas poligénicas de obesidad

La obesidad es consecuencia de complejas interacciones entre factores genéticos predisponentes y un entorno con abundancia de alimentos. Se han descrito más de 100 polimorfismos que pueden predisponer a la obesidad.⁵³ No obstante, cada uno de estos locus por sí solo no suele contribuir de forma importante al desarrollo de obesidad. Entre estos cientos de genes, la asociación más clara es la existente con el gen *FTO* (gen asociado a masa grasa y obesidad).⁵⁴

El gen *FTO* se identificó inicialmente como copartícipe en la muerte celular programada. En 2007, tres estudios demostraron la relación existente entre variantes de *FTO* y masa corporal. Se han detectado varios polimorfismos. El 16% de los individuos homocigóticos con el alelo de riesgo SNP rs9939609 pesan unos 3 kg más y presentan un riesgo 1,67 veces mayor de desarrollar obesidad que los que carecen de alelos de riesgo. Esta asociación refleja un incremento específico de la masa grasa y se manifiesta a partir de los 7 años.⁵⁵ Se ha descrito una asociación parecida con variantes frecuentes de *FTO* en una población de Cerdeña.⁵⁶ A estos informes siguieron numerosas descripciones de poblaciones humanas muy diversas relacionando *FTO* con el exceso de peso corporal. No obstante, no ha sido sencillo esclarecer el vínculo entre *FTO* y obesidad. El fenotipo de SNP no es fácil de determinar, y algunos investigadores han observado un incremento de la ingesta de calorías, y otros, una disminución de la actividad física. Los estudios en ratones indican que *FTO* interviene en la regulación de la composición corporal.⁵⁷ También se ha relacionado a *FTO* con los sistemas de recompensa y con la metilación de proteínas que intervienen en la transmisión sináptica y en la señalización celular;⁵⁸ ya que *FTO* codifica un ácido

nucleico desmetilasa dependiente de 2-oxoglutarato.⁵⁹ No obstante, la relación causal entre *FTO* y obesidad no está clara, lo que plantea preguntas importantes acerca de cómo investigar más eficazmente la relación causal entre variantes genéticas humanas y enfermedad.⁶⁰

La mayoría de los individuos, probablemente casi todos los que tienen valores de IMC hasta de 40, suelen ser fisiológicamente normales y se tornan obesos como respuesta a la tentación que ofrecen los entornos modernos en que abundan los alimentos de alto contenido calórico. Dada la naturaleza poligénica de la obesidad, que implica una influencia relativamente pequeña sobre el peso corporal de muchas variantes de uno o de varios genes que pueden actuar de forma sinérgica y afectar cuantitativamente al peso, es posible que las puntuaciones de riesgo poligénico describan mejor el riesgo genético global de obesidad debido a las variantes más frecuentes que la consideración del riesgo individual debido a cada una de las variantes.⁶¹ También pueden influir factores epigenéticos a través de la regulación de la expresión de genes relacionados con la obesidad. Se puede llegar a una mejor comprensión de los factores que intervienen en la patogenia de la obesidad utilizando los rangos de IMC para identificar el riesgo relativo de comorbilidades en lugar de como guía para detectar estados patológicos. La búsqueda de variantes genéticas causantes de enfermedad puede ser más fructífera si las comparaciones se centran en individuos extremadamente delgados u obesos.

El tejido adiposo como órgano endocrino e inmunitario

Hasta hace muy poco tiempo, se consideraba a los adipocitos depósitos muy eficaces, pero pasivos, de triglicéridos, que eran liberados para ser utilizados como combustible en situaciones de ayuno. Este punto de vista fue cambiando al irse descubriendo que los adipocitos liberan múltiples factores, denominados *adipocinas*, que ejercen funciones tanto metabólicas como inmunitarias⁶² (tabla 40.2). Uno de los primeros productos de secreción que se descubrió fue la adiposina, una serina proteasa perteneciente a la familia del complemento⁶³ que presenta una expresión anómala tanto en la obesidad de origen genético como en la adquirida.⁶⁴ Aunque han transcurrido más de 30 años desde esta observación inicial, el papel que ejerce la adiposina en la biología de los adipocitos y a nivel sistémico no ha sido aclarado, y ejemplifica las

dificultades que plantea entender bien la biología de los adipocitos. La comprensión de las respuestas inmunitarias en la obesidad se complica aún más por el hallazgo de un incremento de infiltración de células inmunitarias en la grasa. Aunque en un principio se consideró un fenómeno patológico, los hallazgos más recientes indican que también pueden desempeñar un papel positivo en el metabolismo del tejido adiposo, consistente en la eliminación de lípidos y células adiposas envejecidas.⁶⁵ Los diferentes tipos de células inmunitarias infiltradas pueden desempeñar funciones diferentes en el seno del tejido adiposo. En el tejido graso se sintetizan múltiples hormonas y citocinas, algunas de las cuales se describen a continuación.

Leptina

Probablemente, el producto más importante de los adipocitos es la proteína leptina, que se sintetiza en los adipocitos y se secreta a la circulación sistémica. La leptina es necesaria para el equilibrio energético normal, ya que, como se ha indicado anteriormente, su delección genética va asociada a obesidad mórbida tanto en roedores como en seres humanos.⁶⁶ La síntesis de la leptina se encuentra regulada, y su concentración se reduce drásticamente en situaciones de inanición, dando lugar a muchas consecuencias funcionales, como la disminución de la fertilidad, que se pueden corregir mediante la administración de leptina exógena tanto en ratones como en seres humanos.^{67,68} La concentración de leptina también aumenta en situaciones de sobrealimentación aguda.⁶⁹

Aunque la carencia de leptina conduce a obesidad mórbida, la mayoría de las personas obesas presentan concentraciones elevadas de leptina, y de hecho la adiposidad presenta correlación con las concentraciones séricas circulantes de leptina tanto en roedores como en seres humanos, lo que ha dado lugar al concepto de resistencia a la leptina,⁷⁰⁻⁷² que viene avalado por una menor producción de mediadores inducidos por la leptina en roedores obesos. La existencia de resistencia a la leptina, que se ha relacionado recientemente con la estabilidad del receptor de leptina,⁷³ indica también que la leptina no actúa como «adipostático» biológico, sino que su función principal es señalar la inanición.⁷⁴

Resistina

La resistina es otro polipéptido señalizador secretado por los adipocitos. La concentración de resistina se encuentra elevada en ratones con obesidad y resistencia a la insulina inducidas por la dieta o de origen genético. La administración de resistina recombinante a ratones normales conduce a alteraciones de la tolerancia a la glucosa y a una atenuación de la acción de la insulina. A la luz de estos hallazgos, se ha propuesto que la resistina es una hormona que conecta la obesidad con la diabetes mediante la inducción de resistencia a la insulina.⁷⁵

Adiponectina

La adiponectina es un péptido señalizador clave producido por los adipocitos; es también el más abundante.⁷⁶ La concentración plasmática de adiponectina se encuentra reducida en la obesidad y en la resistencia a la insulina tanto en roedores como en seres humanos. La adiponectina incrementa la sensibilidad a la insulina,⁷⁷ y su expresión aumenta al mejorar la sensibilidad a la insulina, como ocurre cuando los animales son tratados con tiazolidinedionas.⁷⁸ Los incrementos de adiponectina circulante van asociados también a pérdida de peso, independientemente del tipo de dieta.⁷⁹ No obstante, la estructura de la adiponectina es bastante compleja, y está compuesta de dímeros y tetrameros proteicos. La influencia de la adiponectina sobre la sensibilidad a la insulina⁸⁰ y la pérdida de peso depende en mayor grado de la proporción entre isoformas de alto peso molecular e isoformas de bajo peso molecular que de la concentración total de adiponectina. Además, la adiponectina ejerce su acción a través de dos receptores diferentes. La administración de adiponectina exógena reduce la concentración de glucosa en modelos de roedores obesos mediante la supresión de la

TABLA 40.2 Factores secretados por los adipocitos

Categoría	Proteína
Hormonas	Leptina, resistina, angiotensinógeno, adiponectina, estrógenos, visfatina, glucocorticoides, angiopoietina 4, apelina
Citocinas	Interleucinas 1, 6, 8 y 10; proteína quimiotáctica de monocitos de tipo 1; interferón γ ; factor de necrosis tumoral α
Proteínas de la matriz extracelular	Varios subtipos de colágeno α_1 , varias metaloproteinasas, fibronectina, osteonectina, laminina, entactina, trombospondina 1 y 2
Factores del complemento	Adiposina, componente 3 del complemento, factor B
Enzimas	Proteína de transferencia de ésteres de colesterol, lipoproteína lipasa
Proteínas de fase aguda	Glucoproteína ácida α_1 , haptoglobina
Otros	Ácidos grasos, inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1, prostaciclina, factor de crecimiento endotelial vascular

gluconeogénesis hepática y la promoción de la degradación de ceramidas en el hígado.⁷⁶ Desgraciadamente, no ha sido posible desarrollar tratamientos basados en adiponectina debido a la complejidad de su estructura. Se han descrito algunos SNP de adiponectina en poblaciones humanas, que pueden ir asociados a enfermedad cardiovascular; sin embargo, los posibles mecanismos no se conocen.⁸¹

Estrógenos

El tejido adiposo produce una parte de los estrógenos séricos totales derivados de andrógenos mediante la acción de la aromataza, que cataliza la formación de estrona a partir de androstenediona. La velocidad de la conversión de la androstenediona en estrona aumenta con la edad y la obesidad. En las mujeres posmenopáusicas, el tejido adiposo se convierte en una fuente importante de estrógenos. El incremento de la síntesis de estrógenos se ha relacionado con el cáncer de mama en mujeres obesas.⁸² El tejido adiposo expresa también los receptores de estrógenos ER α y ER β . Las diferencias en la expresión de receptores de estrógenos en los diversos almacenes grasos y la distinta concentración de estrógenos en hombres y mujeres pueden explicar parcialmente la diferente manera en que se acumulan los lípidos en cada sexo.⁸³ Las mujeres posmenopáusicas que pierden peso presentan menor riesgo de cáncer de mama que las que tienen peso estable o aumentado. Es posible que este efecto esté modulado a través de los estrógenos de origen adiposo, aunque en la actualidad esto solo se puede afirmar a nivel especulativo.⁸⁴

Citocinas seleccionadas

La expansión del tejido adiposo conduce a un estado ligeramente inflamatorio del tejido graso.⁶⁵ El incremento de la expresión de citocinas por parte del tejido adiposo da lugar al reclutamiento de macrófagos, que pueden agravar la inflamación y la resistencia a la insulina.⁸⁵ Las consecuencias exactas del reclutamiento de macrófagos no están claras, ya que, al mismo tiempo que promueven la inflamación, también pueden ejercer efectos beneficiosos relacionados con el tamponado de los lípidos liberados (eferocitosis) y la eliminación de células necróticas.⁸⁶ En el tejido adiposo se sintetizan varias docenas de citocinas diferentes, y existen revisiones exhaustivas sobre este tema.⁸⁷ A continuación, se exponen dos ejemplos importantes.

Factor de necrosis tumoral α

El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es una citocina inflamatoria que interviene en muchos procesos patológicos. Es sintetizado por muchos tipos diferentes de células, como adipocitos, macrófagos, monocitos y neutrófilos. El TNF- α regula la expresión de otras citocinas, factores de crecimiento y factores de transcripción. En los adipocitos, la expresión de TNF- α aumenta con la obesidad y da lugar a inflamación localizada, que va asociada a una disminución de la sensibilidad a la insulina. De la misma manera, el bloqueo de la actividad del TNF- α incrementa la sensibilidad a la insulina.⁸⁸ Existe una correlación positiva entre la concentración circulante de TNF- α y la obesidad; no obstante, parece probable que el TNF- α ejerza sus efectos solamente a nivel local.⁸⁹ Cabe destacar que, a pesar de la extensa utilización de medicamentos anti-TNF- α para el tratamiento de las enfermedades reumáticas,^{90,91} no existe evidencia clínica de mejoría de la sensibilidad a la insulina ni de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

Interleucina 6

Otra citocina proinflamatoria cuya concentración se encuentra elevada en la obesidad es la interleucina 6 (IL-6), lo que puede contribuir al desarrollo de inflamación sistémica y resistencia a la insulina. La sensibilidad a la insulina está relacionada de forma inversa con la concentración plasmática de IL-6, y la IL-6 anula directamente la vía de señalización de la insulina.⁹² La administración de IL-6 induce incrementos de la concentración sanguínea de glucosa en ayunas dependientes de

la dosis, probablemente mediante la estimulación de la liberación de glucagón y otras hormonas contrarreguladoras, mediante la inducción de resistencia periférica a la acción de la insulina o de ambas maneras. La IL-6 y otras citocinas proinflamatorias también pueden desempeñar un papel directo en la regulación del metabolismo de los adipocitos y en la salud vascular.⁹³

Tejido adiposo pardo

El tejido adiposo pardo (TAP) constituye un depósito de grasa diferenciado y estructural y funcionalmente distinto al tejido adiposo blanco; contiene vacuolas de grasa multiloculares y grandes mitocondrias, y está extensamente innervado por nervios simpáticos.⁹⁴ El TAP interviene en la homeostasis energética en los roedores, en los que forma parte del sistema de adaptación al frío,⁹⁵ aunque también desempeña un papel en la adaptación a dietas muy pobres en hidratos de carbono.⁹⁶ En estas condiciones, el TAP se activa; en consecuencia, se incrementa la concentración de proteína desacoplante de tipo 1 (UCP1), lo que da lugar al flujo de protones hacia el exterior de las mitocondrias y, en consecuencia, a una menor producción de trifosfato de adenosina y a un mayor consumo de energía mediante la generación de calor. Recientemente, se han detectado depósitos de TAP en seres humanos, lo que ha incrementado el interés por la biología del TAP. El TAP humano se puede activar mediante exposición al frío⁹⁷ o incrementando la actividad adrenérgica.⁹⁸ No obstante, los depósitos de TAP de los seres humanos son relativamente pequeños, y no es probable que el TAP desempeñe algún papel importante en la regulación del consumo de energía en seres humanos sanos.

Obesidad en situaciones metabólicamente normales

La obesidad se asocia en muchas ocasiones con alteraciones del funcionamiento metabólico, en concreto con resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia (incremento de los triglicéridos séricos y disminución del colesterol sérico asociado a lipoproteínas de alta densidad) e hipertensión arterial. No obstante, algunos individuos con sobrepeso permanecen metabólicamente normales en lo que respecta a las concentraciones de lípidos, la presión arterial y la resistencia a la insulina. Parece que los individuos obesos, pero metabólicamente sanos, no presentan incrementos de riesgo de mortalidad cardiovascular.⁹⁹ El concepto de «obeso metabólicamente sano» no es fácil de evaluar, y la valoración de este tipo de pacientes puede verse oscurecida por diversos factores, como la existencia de comorbilidades, sesgos de selección y otros factores.¹⁰⁰ Por ejemplo, es posible que los individuos más susceptibles a las enfermedades cardiovasculares fallezcan antes. Parece lógico pensar que el impacto de la obesidad será diferente en cada individuo dependiendo de sus factores predisponentes genéticos o conductuales que aún no hayan sido puestos de manifiesto. Cabría esperar también que algunos individuos con obesidad leve o moderada permanezcan sanos.

Aunque generalmente los IMC elevados se asocian a un mayor riesgo de enfermedad, en determinadas poblaciones de pacientes presentar sobrepeso u obesidad se asocia a una menor mortalidad en comparación con pacientes similares con IMC normales. Esta paradoja se da en casos de enfermedad cardiovascular¹⁰¹ (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión y cardiopatía coronaria), implante de endoprótesis coronarias e insuficiencia renal terminal.¹⁰² Aunque es posible que se trate de una paradoja intrínseca, también puede ser consecuencia de que las enfermedades crónicas se asocian a sarcopenia, por lo que los individuos con IMC más elevados pueden encontrarse en mejor estado de salud. También es posible que el tratamiento de las comorbilidades con estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueantes de los receptores de la angiotensina u otros fármacos confiera un cierto grado de protección a los pacientes cuyo exceso de peso no sea extremo, y así estos individuos se diferencian de los que se encuentran en parecidas condiciones, pero cuyo peso es normal.

Consecuencias adversas de la obesidad

Obesidad como factor de riesgo de enfermedades

Síndrome metabólico

Se denomina síndrome metabólico a la frecuente coexistencia de obesidad y múltiples enfermedades, especialmente en casos de obesidad con distribución de tipo visceral. La mayoría de estos trastornos relacionados con la obesidad van asociados a un incremento del riesgo cardiovascular. Existen diversas definiciones de síndrome metabólico. El National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III lo define como la presencia tres de las siguientes características clínicas: incremento de la circunferencia de la cintura según criterios que tomen en consideración factores étnicos, elevación de la concentración de triglicéridos, baja concentración de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, hipertensión arterial o glucosa en ayunas alta. Los criterios de la Organización Mundial de la Salud incluyen la presencia de resistencia a la insulina junto con la identificación de al menos otros dos factores de riesgo más.¹⁰³ Los resultados de un metaanálisis de diversos estudios en los que se incluyeron en total más de 900.000 personas indican que la presencia de síndrome metabólico multiplica por 2 el riesgo de enfermedad cardiovascular y por 1,5 el de mortalidad por cualquier causa.¹⁰⁴

La obesidad predispone a enfermedad cardiovascular a través de múltiples mecanismos, ya que aumenta el riesgo de diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemia e hipertensión, todos ellos factores de riesgo independientes de morbilidad cardiovascular. Los factores que secretan los adipocitos también pueden promover un estado proinflamatorio protrombótico.

Diabetes de tipo 2

La diabetes mellitus de tipo 2 es una consecuencia frecuente del exceso de adiposidad.¹⁰⁵ De hecho, más del 90% de los individuos con diabetes de tipo 2 presentan obesidad.¹⁰⁶ El incremento de la prevalencia de diabetes mellitus de tipo 2 coincide con el de la obesidad. La prevalencia de diabetes en EE. UU. continental oscila entre un mínimo del 7% en Colorado hasta un máximo del 13,6% en Misisipi, con prevalencias aún más elevadas en Guam y Puerto Rico, territorios pertenecientes también a EE. UU.¹⁰⁷ La prevalencia de la diabetes presenta paralelismos con la prevalencia de la obesidad, que es mínima en Colorado, en donde oscila entre el 20 y el 25%, y máxima en los estados del sudeste, Misisipi incluido, en donde las prevalencias son superiores al 35%.

El riesgo de diabetes aumenta con la precocidad y con la gravedad de la obesidad. Por ejemplo, el riesgo de que las mujeres con un IMC superior a 35 a los 18 años desarrollen diabetes es del 70%, y es previsible que la enfermedad aparezca en su sexta década de vida.¹⁰⁸ El riesgo de diabetes también se asocia a un cociente alto entre la circunferencia de la cintura y la de la cadera, ya que esto refleja un incremento de la obesidad visceral.¹⁰⁹

Dislipidemia

Las disfunciones primarias de los adipocitos dan lugar a un metabolismo lipídico anómalo, que incrementa el riesgo de dislipidemia. El metabolismo lipídico anormal debido a factores genéticos provoca dislipidemias, como hipertrigliceridemia; bajas concentraciones de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, e incrementos de la fracción de partículas lipoproteicas de baja densidad de pequeño tamaño y densas. Esta asociación es especialmente notable en personas con obesidad abdominal.¹¹⁰

Hipertensión

Existe una relación lineal entre hipertensión e IMC.¹¹¹ La prevalencia de hipertensión es más del doble en los hombres y mujeres obesos que en los hombres y mujeres delgados, y el riesgo de hipertensión aumenta con la edad y con el peso. Aproximadamente el 70% de los

casos de hipertensión en personas adultas es atribuible a un exceso de adiposidad, especialmente de adiposidad visceral. Los determinantes genéticos de la hipertensión relacionada con la obesidad son distintos de los de la hipertensión en ausencia de obesidad. Los mecanismos fisiológicos que dan lugar a hipertensión en las personas obesas son la resistencia a la insulina, la retención de sodio, el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y las alteraciones de la función vascular. La pérdida de peso conduce a disminuciones de la presión arterial,^{112,113} sin embargo, los efectos pueden no ser duraderos.

Enfermedad cardiovascular

La obesidad va asociada a un incremento importante y durante toda la vida del riesgo de enfermedades cardiovasculares, como arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca y enfermedad cerebrovascular. El riesgo es mayor en el caso de los hombres y de los individuos con obesidad visceral.¹¹⁴ Los umbrales absolutos de peso a partir de los cuales se incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular son difíciles de determinar y pueden depender del tipo concreto de episodio que se esté valorando, de la subpoblación y de otros factores distorsionantes. En los hombres de mediana edad, el riesgo de padecer un episodio cardiovascular se incrementa con el IMC, y el riesgo de muerte por motivo cardiovascular es el doble en individuos con IMC superiores a 40 kg/m² en comparación con aquellos cuyo IMC se encuentra dentro de la normalidad. En las mujeres se observa un aumento parecido del riesgo de episodios cardiovasculares, aunque el riesgo de muerte por motivos cardiovasculares no presenta una correlación significativa con el IMC. Los individuos con sobrepeso presentan una longevidad parecida a la de los individuos con IMC normal; no obstante, el mayor riesgo de episodios cardiovasculares conduce a morbilidad cardiovascular crónica durante toda la vida de estos individuos.¹¹⁵

En un análisis reciente de los datos obtenidos en el Nurses' Health Study y en el Health Professionals Study, no se observó incremento de riesgo alguno en la categoría de individuos con sobrepeso. Cuando los datos se ajustaron al historial de peso a lo largo de toda la vida, sí que se detectó un ligero incremento en el grupo de personas con sobrepeso,¹¹⁶ lo que significa que, cuando el exceso de peso no es muy grande, la evaluación del riesgo es complicada.

Al ir aumentando el IMC, aumenta también el riesgo de episodios isquémicos cerebrovasculares tanto en hombres como en mujeres. El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico fatal y no fatal es aproximadamente el doble en individuos con IMC superiores a 35 kg/m². Para valores intermedios del IMC, de entre 25 y 32 kg/m², es difícil calcular el riesgo en individuos que no presenten otro tipo de patologías. Hay al menos un estudio en que se observaron supervivencias parecidas tras un episodio isquémico en individuos con peso normal y con sobrepeso.¹¹⁷

La obesidad también va asociada a un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica, y este riesgo aumenta cuanto mayor sea la circunferencia de la cintura.¹¹⁸

Hepatopatía

Como consecuencia de la creciente prevalencia de la obesidad, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es en la actualidad la causa más frecuente de hepatopatía crónica tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. La EHGNA afecta en EE. UU. al 30% de la población obesa y al 53% de los niños obesos.¹¹⁹ El riesgo aumenta cuanto mayor es el exceso de peso, de tal forma que la prevalencia llega hasta el 90% en las personas con obesidad mórbida.^{120,121} El diagnóstico de esteatosis hepática queda establecido cuando en los estudios histológicos se observan más de un 5% de células con gotículas grasas en su interior o cuando los estudios de resonancia magnética ponen de manifiesto un contenido graso hepático superior al 5%. El diagnóstico de EHGNA requiere también descartar otras causas de hepatopatía, como consumo excesivo de alcohol, infecciones víricas y enfermedades biliares o autoinmunitarias. Aunque el hígado graso por sí solo es una enfermedad relativamente benigna, puede evolucionar

de forma impredecible a esteatosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La progresión a esteatohepatitis no alcohólica, que se caracteriza por apoptosis de los hepatocitos, inflamación y fibrosis, se produce en entre el 10 y el 20% de los pacientes con EHGNA y plantea un alto riesgo de progresión subsiguiente a cirrosis y carcinoma hepatocelular. Desgraciadamente, en la actualidad no es posible identificar a los pacientes con EHGNA que desarrollarán esteatohepatitis y carcinoma hepatocelular. El único tratamiento eficaz es la pérdida de peso, y es problemático, ya que hay muy pocas intervenciones que conduzcan a una disminución significativa y sostenida del peso. Por ello, para poder llevar a cabo una evaluación clínica adecuada e instaurar un tratamiento farmacológico eficaz, es esencial descifrar los mecanismos moleculares implicados en la progresión de esteatosis hepática a esteatohepatitis franca.

Apnea obstructiva del sueño

Los efectos globales de la obesidad sobre el funcionamiento pulmonar son relativamente benignos. No obstante, la función respiratoria se puede ver gravemente afectada por la apnea obstructiva del sueño, que puede ser grave. La apnea obstructiva del sueño se produce cuando se obstruyen de forma total o parcial las vías respiratorias superiores debido a la presión mecánica ejercida sobre el cuello. Es frecuente la somnolencia diurna. La apnea del sueño es también un factor de riesgo independiente de hipertensión, y es posible que predisponga a padecer diabetes mellitus de tipo 2. La pérdida de peso es eficaz para reducir el índice de apnea.¹²²

Enfermedad musculoesquelética

Como la presión mecánica que soportan la cadera y las rodillas depende del peso corporal total, la obesidad es un factor de riesgo de osteoartritis. El sobrepeso incrementa el riesgo de osteoartritis en la rodilla hasta casi el doble, mientras que la obesidad franca lo eleva aún más. El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo de dolor de rodilla de nueva aparición más importantes que las lesiones previas de rodilla. La prevalencia creciente de sobrepeso y obesidad va asociada también a un incremento del número total de artroplastias de rodilla y cadera que se llevan a cabo.¹²³ La hiperuricemia y la gota también se asocian a la obesidad.¹²⁴ El riesgo de gota se incrementa al aumentar el peso corporal, y el riesgo relativo en individuos con un IMC superior a 35 kg/m² es casi el triple que el de las personas con peso normal.^{125,126}

Cáncer

El sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de determinados tipos de cáncer. Según los datos de un estudio prospectivo llevado a cabo con más de 900.000 adultos en EE. UU., se estima que el sobrepeso y la obesidad pueden ser causantes del 14% de todos los fallecimientos por cáncer en los hombres y del 20% de estos fallecimientos en las mujeres. La obesidad se asocia a una mayor tasa de mortalidad debida a cáncer del tracto gastrointestinal (hígado, páncreas, estómago, esófago, colon y recto, y vesícula biliar) y renal, a mieloma múltiple y a linfoma no Hodgkiniano, así como a cáncer de próstata en hombres y a cáncer de útero, cervical, de ovario y posmenopáusico de mama en mujeres. A partir de los 18 años, el riesgo de fallecimiento por cáncer de mama y de endometrio aumenta con la obesidad y con el incremento de peso. El riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas aumenta al incrementarse el IMC; en las mujeres premenopáusicas, el incremento del IMC puede incluso proteger frente al cáncer de mama. No se comprenden todavía bien los factores genéticos, hormonales y metabólicos que relacionan la adiposidad con el cáncer.

Diagnóstico y abordaje terapéutico

La determinación de la estatura y del peso forman parte de la exploración física rutinaria; la mayoría de los sistemas informatizados de registro de historias clínicas calculan automáticamente el IMC, que también puede ser calculado manualmente dividiendo el peso expresado en kilogramos entre el cuadrado de la estatura expresada en metros o utilizando la calculadora *online* de los Centers for Disease Control and Prevention. Una vez conocido el IMC, una parte esencial de la

anamnesis es determinar la evolución del peso del individuo a lo largo del tiempo, generalmente averiguando su peso a los 18 años. En el caso de individuos con un peso normal o con ligero sobrepeso (es decir, IMC < 27 kg/m² en ausencia de comorbilidades para individuos de ascendencia europea o de 25 kg/m² para individuos de origen asiático), se recomienda únicamente el asesoramiento, sin realizar ninguna otra intervención que la medida periódica del peso.

Si el peso es más elevado, no hay muchas más cuestiones que evaluar en lo que respecta a la obesidad *per se*. En individuos que presenten obesidad precoz, de aparición durante la infancia o la adolescencia, y que tengan antecedentes familiares, se puede considerar la posibilidad de realizar un análisis genético en busca de mutaciones en MC4R. Esta es la única prueba disponible comercialmente, y puede ser útil para un pequeño número de individuos en los que el resultado sea positivo. No obstante, en la actualidad, no existen tratamientos específicos que sean especialmente eficaces en presencia de la mutación, por lo que la realización de la prueba depende de la existencia de sospecha clínica por parte del médico y de las preferencias del paciente.

El tratamiento del sobrepeso y de la obesidad puede ser difícil.¹²⁷ En la tabla 40.3 se muestra un abordaje clínico conservador. En primer lugar, el individuo debe reconocer la existencia de un posible problema. Al realizar la exploración física anual, se debe registrar el peso, calcular el IMC, y proporcionar una breve explicación sobre el IMC y el riesgo de enfermedad. En general, se deben exponer a los pacientes con ligero sobrepeso las ventajas de una pequeña reducción del peso, y advertirles

TABLA 40.3 Opciones de tratamiento para la pérdida de peso sugeridos según el IMC y los factores de riesgo

IMC (kg/m ²)	Asesoramiento, nutrición, ejercicio físico	Farmacoterapia ^a	Cirugía ^b
25-26,9	Sí	No	No
27-29,9	Sí	Considere si existen factores de riesgo y la trayectoria de aumento de peso	No
30-34,9	Sí	Considere cuidadosamente los factores de riesgo y la trayectoria de aumento de peso	No
35-39,9	Sí	Sí	Si el tratamiento farmacológico fracasa y existen comorbilidades
≥ 40	Sí	Sí	Si el tratamiento farmacológico fracasa

Los rangos de IMC se deben ajustar teniendo en cuenta la etnia del individuo.

^aEl tratamiento farmacológico se debe considerar en los pacientes en los que no se obtengan reducciones adecuadas de peso con los tratamientos convencionales y que no presenten ninguna contraindicación absoluta para dicho tratamiento farmacológico.

^bLa cirugía bariátrica se debe considerar en los pacientes que sean incapaces de perder peso con los tratamientos convencionales y que no presenten ninguna contraindicación absoluta para dicho tratamiento quirúrgico.

IMC, índice de masa corporal.

que deben evitar que este aumente más. Los individuos con IMC superior a 27 kg/m² (25 kg/m² en el caso de individuos asiáticos) o los que presenten comorbilidades deben ser informados acerca del riesgo del exceso de peso, y se les debe advertir que deben permanecer atentos a la evolución de este, facilitar el acceso a un nutricionista, proporcionar instrucciones dietéticas y recomendar la modificación de su estilo de vida. La utilización de una balanza casera para medir y registrar el peso a intervalos regulares puede no ser suficiente para conseguir pérdidas de peso, pero sí que puede servir para que el individuo se conciencie del riesgo y para prevenir o retardar subsiguientes incrementos del peso.

A los individuos con un IMC superior a 35 kg/m² se les debe advertir del riesgo que corren, recomendar que acudan a la consulta de un nutricionista y asesorar en lo relativo a modificaciones conductuales; además, se debe citar de nuevo al paciente 3 o 4 meses después de la primera visita. Si transcurrido este tiempo el peso no ha disminuido, se debe considerar la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento farmacológico. Aunque los agonistas de los receptores del GLP1 (v. más adelante) son muy eficaces, pocos pacientes aceptan un tratamiento inyectable desde el comienzo; además, muchas compañías aseguradoras exigen intentar primero un tratamiento por vía oral. No hay forma fiable de predecir la respuesta a los diversos tratamientos farmacológicos que hay disponibles; la elección inicial se debe realizar de forma individualizada según la probabilidad de cumplimiento terapéutico y el riesgo de efectos adversos. Se deben explicar también las opciones quirúrgicas metabólicas.

Una vez instaurado un tratamiento, es muy importante evaluar la pérdida de peso tras un corto período de tiempo para determinar su efectividad. Transcurridas 8 semanas desde el inicio del tratamiento, se debe determinar el peso oficialmente en un entorno médico. Si no se observa pérdida de peso, se debe volver a determinar el peso a las 12 o 16 semanas. El aumento de peso debe conllevar la interrupción del tratamiento. Si no hay reducción de peso o esta es inferior al 5% o 1,5 kg, se puede considerar la posibilidad de incrementar la dosis hasta el máximo autorizado o interrumpir el tratamiento entre 12 y 16 semanas. Si la pérdida de peso es superior a 1,5 kg, los individuos deben ser citados para comprobar el peso cada 8 semanas. Si la pérdida de peso continúa, la decisión de prolongar el tratamiento farmacológico a largo plazo se debe tomar tras una evaluación individualizada en que se sopesen los riesgos que conlleva la administración de los medicamentos y los beneficios obtenidos por la disminución del peso. Cuando se interrumpe el tratamiento, es frecuente que el peso del paciente vuelva a aumentar.

Beneficios de la pérdida intencionada de peso

La pérdida de peso como consecuencia de cualquier tipo de tratamiento conduce a mejorías de las complicaciones de la obesidad y reduce de forma significativa el riesgo de diabetes y otras comorbilidades,¹²⁸ aunque los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos también pueden suponer un peligro. La remisión de la diabetes debida a la pérdida de peso puede durar varios años, pero parece que depende de la función remanente de las células β y de la posibilidad de que las células β se repongan.^{129,130} Sin embargo, es interesante el hecho de que las intervenciones sobre el estilo de vida que promueven la disminución de peso mediante una menor ingesta de calorías y un incremento de la actividad física no reducen la incidencia de episodios cardiovasculares en individuos con diabetes mellitus de tipo 2,¹³¹ debido probablemente al uso intensivo de fármacos hipolipidémicos y antihipertensivos en pacientes no sometidos a estas intervenciones.

La obesidad puede abordarse mediante intervenciones sobre el estilo de vida, como dietas o ejercicio físico, terapia conductual, tratamiento farmacológico, cirugía bariátrica o combinaciones de estas modalidades.

Intervención dietética

Restricción calórica

Las intervenciones dietéticas pueden consistir en la disminución de la ingesta de alimentos sin llevar a cabo cambios importantes en su

composición. Medio kilogramo de grasa contiene 3.850 calorías, por lo que un individuo que pretenda adelgazar medio kilogramo semanalmente debe ingerir diariamente 550 calorías menos de las necesarias. Una mujer de 55 años, moderadamente activa y que pese 136 kg necesita aproximadamente 2.600 calorías para mantener su peso. En su caso, un déficit diario de 500 calorías netas supondría una reducción de alrededor del 20% de su ingesta diaria de alimentos. En caso de respetar esta dieta, esto conduciría a una pérdida de alrededor de 22,5 kg anualmente, una cifra que puede hacer cundir el desánimo en una persona que esté intentando adquirir su peso ideal. Para que una empresa de esta naturaleza pueda tener éxito, es importante fijar objetivos realistas y esforzarse incesantemente.

Para acelerar la pérdida de peso, muchos individuos optan por restringir la ingesta diaria de alimentos mediante dietas muy pobres en calorías basadas en la sustitución de unos alimentos por otros. Las dietas muy pobres en calorías, en las que la ingesta diaria está restringida a 800 calorías, también pueden ser eficaces para perder peso, especialmente si se llevan a cabo utilizando productos disponibles comercialmente o con el apoyo de médicos o nutricionistas. Existen muchos productos comerciales sustitutos de comidas que contienen entre 200 y 300 calorías y son ricos en proteínas. Están disponibles sin receta médica o pueden ser prescritos o controlados por médicos, si bien pueden ser considerados caros por algunos pacientes. Las dietas en que la ingesta diaria se limita a 800 calorías conducen a pérdidas de peso semanales de alrededor de 0,9 kg. Algunas estrategias se basan en consumir durante algunas semanas exclusivamente sustitutos de comidas, ingiriendo solamente 800 calorías diarias (3-4 suplementos alimentarios diarios), mientras que en otras se combinan una comida convencional y dos suplementos alimentarios diarios. Cuando al principio se ingieren únicamente sustitutos de comidas, las dietas muy pobres en calorías se suelen convertir en una especie de ayuno en que solo se realiza una comida diaria relativamente baja en calorías. En un metaanálisis en que se compararon programas comerciales con el simple sistema de asesoramiento nutricional y restricción calórica se ha observado que los programas comerciales dan mejores resultados, con mayor pérdida de peso, entre los primeros 6 y 12 meses. En general, las pérdidas de peso son mayores cuando se utilizan estos programas que con el simple asesoramiento, pero solo un pequeño número de individuos mantiene estas pérdidas de peso a largo plazo.¹³²

Otras estrategias más recientes consisten en ayunar de forma limitada durante 2 o 3 días semanalmente. Una de ellas es la popular «dieta 5/2», que consiste en ingerir un máximo de 400 calorías 2 días a la semana, comiendo «normalmente» los otros 5 días. Otros sistemas consisten en comer solamente durante un número limitado de horas cada día y permanecer al menos 16 h diarias sin ingerir ningún alimento.

Composición de macronutrientes

Se han estudiado cuidadosamente las composiciones de macronutrientes de las dietas con objeto de determinar qué proporciones de nutrientes pueden conducir a reducciones de peso mayores y más sostenibles. Existe una importante controversia entre los que propugnan dietas de bajo contenido graso y los que prefieren las dietas pobres en hidratos de carbono, de tipo Atkins. La mayoría de los estudios controlados demuestran que las pérdidas de peso son parecidas sea cual sea la composición de la dieta, aunque las dietas muy pobres en hidratos de carbono son ligeramente más eficaces en las fases iniciales.^{127,133} Las pérdidas de peso de los individuos que eligen por su cuenta dietas de tipo Atkins y que emplean también algún sistema de apoyo pueden ser espectaculares, y se han observado también en estos pacientes notables mejorías del control de la glucosa.¹³⁴

Como existen pocos datos que avalen cualquier tipo concreto de dieta, es mejor informar a los pacientes de las diferentes alternativas existentes y recomendar una dieta u otra basándose en sus preferencias, realizando después un estrecho seguimiento para verificar la eficacia y la seguridad de la dieta.¹³⁵ Una posible excepción es la recomendación de dietas de tipo Atkins en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Aunque sigue

existiendo cierta controversia, cada vez hay más datos que indican que la restricción de hidratos de carbono mejora el control de la glucosa, reduce la dependencia de los medicamentos y facilita la pérdida de peso.¹³⁴

Actividad física

El comportamiento sedentario se ha acentuado a lo largo de la segunda mitad del siglo xx debido a la progresiva mecanización de las labores manuales, tanto en el entorno laboral, como, por ejemplo, en las explotaciones agrícolas y ganaderas, como en el hogar, en donde máquinas como aspiradoras o lavaplatos han reducido el consumo diario de energía. Se calcula que el abandono de estas actividades equivale a un ahorro de energía de 140 kcal/día, que puede ser una de las causas del aumento de peso poblacional.¹³⁶ No obstante, el incremento de la actividad física mediante la realización discrecional de ejercicio físico no es particularmente eficaz para la pérdida de peso. En un estudio, la única medida que se recomendó a mujeres posmenopáusicas fue la realización de ejercicio moderado durante 45 min 5 días a la semana. La pérdida de peso fue mínima, con una media de 1,3 kg después de 1 año.¹³⁷ Cuando se combina con una dieta, el ejercicio incrementa ligeramente la pérdida de peso en los hombres, pero en las mujeres únicamente previene el aumento de peso.¹³⁸ La poca eficacia del ejercicio físico a la hora de reducir el peso puede reflejar una sobrealimentación compensatoria.

Modificación del comportamiento

El término *modificación del comportamiento* es inespecífico, y bajo este se agrupan estrategias para perder peso o limitar su aumento, entre las que se encuentran el ejercicio físico, la dieta, los hábitos de compra de alimentos y el almacenamiento de estos en la despensa.¹³⁹ Las estrategias y directrices para el cambio de comportamiento han de ser tratadas con los pacientes obesos o con sobrepeso con delicadeza, especialmente en el caso de aquellos cuyo peso sigue en aumento. Una mejor percepción del problema puede conducir a frenar el incremento de peso; a impedir que el peso aumente más, y, en algunas circunstancias, a promover la pérdida de peso. Son importantes el reconocimiento y el aprendizaje de la manera de evitar ciertos comportamientos, como el comer compulsivamente como reacción al estrés, y el establecimiento de objetivos realistas y fáciles de conseguir. Se ha conseguido perder peso mediante combinaciones de ejercicio físico y modificaciones profundas del estilo de vida, acompañadas de sesiones frecuentes de seguimiento y apoyo. En el estudio aleatorizado Look AHEAD, llevado a cabo con individuos con diabetes mellitus de tipo 2 y obesidad, los pacientes asignados al brazo de modificación profunda del estilo de vida adelgazaron hasta 8 kg a lo largo del primer año. Aunque, en general, los pacientes recuperaron el peso con el paso del tiempo, durante 4 años persistió una pérdida de peso de alrededor de 4 kg.¹⁴⁰

Farmacoterapia

La mayoría de los fármacos para tratar la obesidad disponibles en la actualidad dan lugar a pérdidas de peso relativamente pequeñas (tabla 40.4). Además, la proporción de pacientes que no responden a estos fármacos puede ser alta, de tal forma que para cualquiera de ellos solo una pequeña parte de los pacientes que inician el tratamiento ambulatorio estándar llegan a perder peso. No se sabe con certeza si los pacientes en los que el tratamiento con un cierto fármaco ha fracasado tienen más probabilidades de responder a fármacos de otra clase.

Hasta la fecha, los fármacos mejor tolerados y más eficaces para la pérdida de peso son los agonistas de los receptores del GLP1. Fueron desarrollados para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, y de forma casual se observó que reducen significativamente el apetito y el peso corporal. Los efectos de su infusión continua sobre el apetito se describieron desde el principio de su desarrollo, y, cuando se comercializó el primer agonista, la exenatida, para el control de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, se observó una ligera disminución del peso en muchos pacientes. Estudios posteriores pusieron de manifiesto que estas pérdidas de peso se producen también en individuos obesos no diabéticos y, además, que es posible estratificar a los pacientes como

respondedores o no respondedores de acuerdo con su pérdida de peso después de 8 semanas de tratamiento.¹⁴¹ El agonista del GLP1R liraglutida, que se utiliza también en la diabetes mellitus de tipo 2, se ha autorizado ya para el tratamiento de la obesidad en EE. UU., Europa y Japón. Entre los efectos beneficiosos de la liraglutida se encuentra la disminución de la incidencia de infarto de miocardio no fatal y de la mortalidad por accidente cerebrovascular o causa cardiovascular en pacientes con diabetes y con alto riesgo o presencia establecida de enfermedad cardiovascular.¹⁴² La semaglutida también ha sido autorizada recientemente en forma de administración semanal para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2. La semaglutida también puede reducir la incidencia de infarto de miocardio no fatal y la mortalidad por accidente cerebrovascular o causa cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y alto riesgo de enfermedad cardiovascular.¹⁴³ No se sabe con certeza si estos fármacos proporcionan beneficios cardiovasculares parecidos a los individuos obesos mediante la reducción de su riesgo cardiovascular. Cuando se administra en dosis diarias bajas, da lugar a pérdida de peso en individuos obesos no diabéticos. En la comparación directa entre la semaglutida y la liraglutida, se ha observado que la administración de 0,3 mg diarios de semaglutida da lugar a una pérdida de peso del 12,3% por término medio, en comparación con un 8,3% en los pacientes asignados aleatoriamente al grupo al que se administraron 3 mg de liraglutida.¹⁴⁴ En la actualidad, la mayoría de los agonistas de los receptores del GLP1 se administran mediante inyección subcutánea. Los principales efectos adversos que limitan la utilización de los agonistas de los receptores del GLP1 son las cefaleas y problemas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento.

La fentermina es un fármaco simpaticomimético autorizado para el tratamiento de la obesidad desde 1959. Induce la liberación de noradrenalina y, en menor medida, de serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) y de dopamina. La pérdida de peso inducida por la fentermina es de aproximadamente un 5% a las 8-12 semanas, y se suelen administrar entre 15 y 37,5 mg por vía oral tres veces al día con las comidas y durante unas pocas semanas como complemento a estrategias de pérdida de peso de naturaleza conductual. También existe una formulación con una dosis menor de 8 mg que se emplea para tratamientos a más largo plazo, pero no se ha descrito cuál puede ser la duración de estos tratamientos. El efecto clínico de la fentermina consiste en la reducción del apetito, y parece que es más eficaz en individuos que presentan inicialmente más apetito y menos restricción cognitiva de su comportamiento alimentario.¹⁴⁵ Entre los efectos adversos de la fentermina se encuentran hipertensión pulmonar, valvulopatías cardíacas, palpitaciones, taquicardia o hipertensión, insomnio, inquietud, sequedad de boca, diarrea, estreñimiento y alteraciones de la libido.

La fentermina se ha asociado al topiramato en una formulación de liberación extendida (LE) que se encuentra disponible en cuatro tipos de dosis, desde una relación de 3,75/23 de fentermina/topiramato hasta una de 15/92. La asociación de fentermina y topiramato de LE se ha evaluado en dos grandes ensayos clínicos aleatorizados. La pérdida de peso después de 1 año muestra la existencia de una relación entre dosis y respuesta, y fue parecida en ambos estudios. En un análisis por intención de tratar tras 1 año de tratamiento, la pérdida de peso corregida según placebo fue aproximadamente del 9% para la dosis más elevada y del 6,5% para la dosis recomendada. Entre los efectos adversos más frecuentes de la formulación de fentermina y topiramato de LE se encuentran sequedad de boca, mareos, disgeusia, estreñimiento, insomnio y parestesias. También se han descrito alteraciones cognitivas (déficits de atención o de memoria), que, cuando aparecen, hacen precisa la interrupción del tratamiento.

El orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática y, por tanto, reduce la absorción intestinal de ácidos grasos. Esto origina, a su vez, un cierto grado de malabsorción de las grasas. La excreción de alrededor de un 30% de los triglicéridos ingeridos, una cantidad próxima al valor máximo que puede alcanzarse, se consigue con una dosis de 360 mg/día (120 mg tres veces al día con las comidas). Un metaanálisis de múltiples estudios sobre pérdida de peso indica que alrededor del 50% de

los individuos tratados con orlistat pierden peso,¹⁴⁶ aunque la pérdida después de 1 año de tratamiento es pequeña, de 5 kg por término medio.¹⁴⁷ La utilización de orlistat se ve limitada por la aparición de esteatorrea, un efecto adverso muy frecuente que conduce al incumplimiento terapéutico. Los efectos sistémicos relacionados directamente con el orlistat son muy poco frecuentes, ya que el fármaco no se absorbe.

La lorcaserina es un agonista de los receptores de 5-HT_{2c} que reduce la ingesta de alimentos y origina una ligera pérdida de peso, que en un metaanálisis de diversos estudios resultó ser solamente algo superior a 5 kg. La lorcaserina promovió una pérdida de peso sostenida en una población de pacientes con sobrepeso u obesos, sin incrementar la incidencia de episodios cardiovasculares importantes.¹⁴⁸ La lorcaserina posee mayor afinidad y capacidad de activación del subtipo de receptores de 5-HT_{2c} que de los subtipos 2a y 2b y, dada la distribución tisular de los subtipos de estos receptores, cabría esperar un menor riesgo de valvulopatía cardíaca que el que presentaban fármacos serotoninérgicos más antiguos, como la fenfluramina. No se han descrito casos de valvulopatía. Los efectos adversos más comunes de la lorcaserina en estos estudios fueron cefaleas, sequedad de boca, mareos y náuseas.

También se ha desarrollado una formulación de liberación prolongada (LP) asociando naltrexona, un antagonista de todos los tipos de receptores de opioides, y bupropión, un inhibidor de los receptores de la noradrenalina y la dopamina. El bupropión ejerce efectos neuronales que conducen a una disminución de la ingesta calórica y a un aumento del consumo de energía, y la naltrexona potencia este efecto de tal forma que los efectos de la asociación son mayores que los del bupropión administrado solo. La magnitud total de la pérdida de peso es aproximadamente del 5%, pero en los ensayos clínicos hubo más pacientes tratados que perdieron el 5% de su peso corporal en comparación con los del grupo al que se administró placebo. El tratamiento mejoró las cifras de lípidos y glucosa y los desenlaces de los pacientes, aunque se observaron ligeros incrementos de la frecuencia cardíaca y la presión arterial.^{152a}

La metformina se utiliza habitualmente para el tratamiento de la diabetes y su administración va asociada a pérdida de peso. Los datos de la mayoría de los estudios acerca de los efectos de la metformina sobre el peso corporal indican que la metformina no provoca aumento de peso, ya que su administración en monoterapia o asociada a otros fármacos puede limitar el aumento de peso que cabría esperar.^{149,150} También se ha descrito una pérdida neta de peso de 5 kg por término medio tras el tratamiento con metformina durante 6 meses en comparación con individuos obesos no diabéticos utilizados como control.¹⁵¹ Aunque su uso para reducir el peso en individuos sin diabetes no está autorizado, la metformina se ha prescrito fuera de indicación con este fin y, como da lugar a muy pocos efectos adversos, su uso se puede prolongar indefinidamente en caso de que dé buenos resultados.

En la **tabla 40.4** se muestra un resumen de los fármacos autorizados para la pérdida de peso, junto con las pérdidas de peso máximas corregidas según placebo.

Tratamientos mediante endoscopia gástrica

Los tratamientos endoscópicos bariátricos y metabólicos son modalidades introducidas más recientemente para el tratamiento de la obesidad.¹⁵² Estos métodos indicados para la pérdida de peso consisten en dispositivos que se insertan y procedimientos que se llevan a cabo a través de un endoscopio flexible. Hasta el momento, en EE. UU. se ha autorizado el uso de tres tipos diferentes de balón intragástrico, y existen otros en fase de desarrollo. Se han producido algunos fallecimientos entre los usuarios de estos dispositivos. El tratamiento mediante dispositivos aspiradores permite succionar el contenido estomacal después de una comida. Los sistemas de estimulación eléctrica se implantan en el abdomen y bloquean la actividad nerviosa entre cerebro y estómago. Entre los procedimientos llevados a cabo por vía endoscópica se encuentran la gastrectomía en manga y la cirugía endoluminal primaria de la obesidad, que se llevan a cabo por vía endoscópica con objeto de reducir el tamaño del estómago y

TABLA 40.4 Fármacos que suelen prescribirse para la pérdida de peso¹⁴⁶

Año de autorización	Fármaco	Pérdida de peso prevista corregida con placebo (kg)
1959	Fentermina	Autorizado solo para tratamientos cortos
1999	Orlistat	2,63
2010	Liraglutida	De 0 a 3,7 ^a
2012	Fentermina-topiramato de liberación retardada	8,8
2013	Lorcaserina	3,25
2014	Liraglutida	5,24
2014	Bupropión-naltrexona	4,95

^aSegún el comparador.

Nota: La intensidad de las intervenciones encaminadas a modificar el comportamiento y la pérdida de peso máxima difiere en los distintos estudios. Los valores que se indican representan la pérdida media tras restar la observada en el grupo placebo.

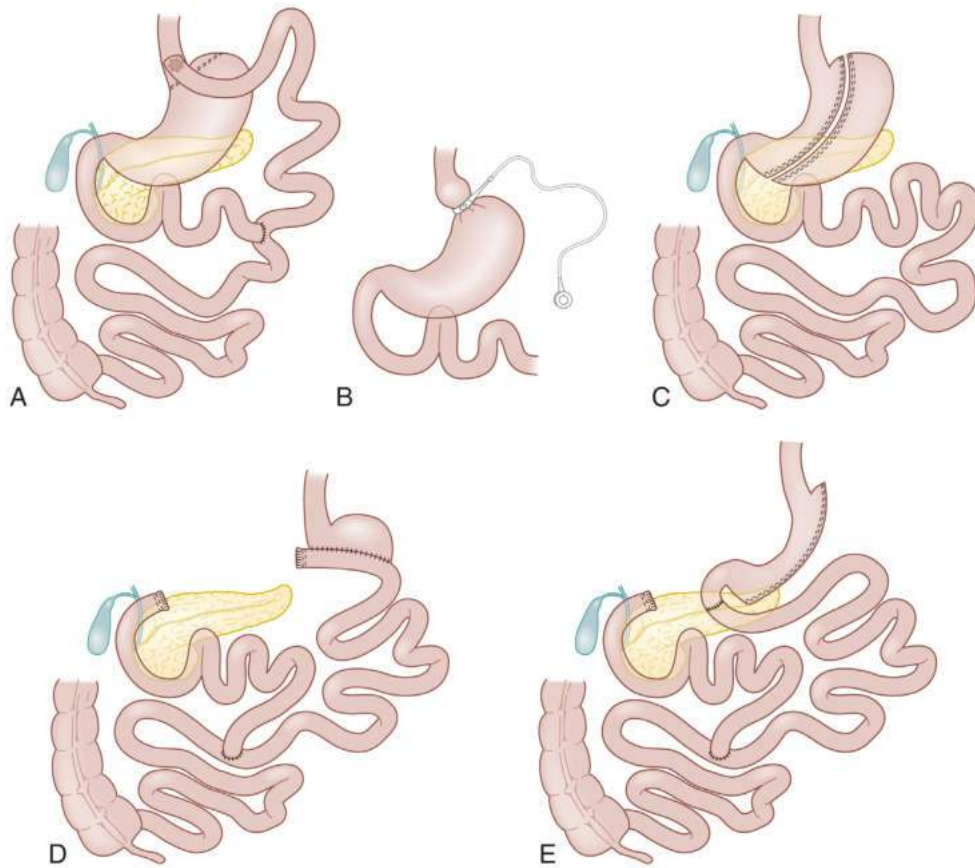
limitar los episodios de apetito incontenible. En la actualidad, no hay datos suficientes para poder comparar la seguridad, la efectividad y la durabilidad de estos dispositivos y procedimientos.

Cirugía bariátrica

Los primeros intentos para tratar la obesidad mediante procedimientos quirúrgicos se llevaron a cabo hace más de 60 años, y la mayoría de estos procedimientos pioneros consisten en el establecimiento de derivaciones entre el yeyuno y el colon. La cirugía de derivación yeyunoileal resultó ser eficaz para perder peso, pero iba asociada a importantes complicaciones, como hepatopatías,¹⁵³ insuficiencia hepática con resultado de muerte¹⁵⁴ y malnutrición proteica.¹⁵⁵ Por ello, estos procedimientos dejaron de llevarse a cabo hace mucho tiempo. Una década más tarde, se publicó un estudio en el que se demostraba la eficacia de la gastroyeyunostomía en Y de Roux practicada a más de 600 pacientes con obesidad mórbida, y a la que se asoció muy poca morbilidad y mortalidad.¹⁵⁶

Aunque muchos consideran la cirugía bariátrica una medida excesivamente agresiva para tratar la obesidad, la pérdida de peso es sustancial y sostenida, y conlleva la remisión o la mejoría de la diabetes mellitus de tipo 2, la dislipidemia, la hipertensión y otras comorbilidades asociadas al exceso de peso,¹⁵⁷ que pueden aparecer poco tiempo después de la intervención y persistir durante muchos años. No es sorprendente que tras la intervención se hayan observado también disminuciones de las concentraciones de marcadores de inflamación.¹⁵⁸ Aunque los datos proceden de estudios no aleatorizados, la pérdida de peso de origen quirúrgico puede reducir hasta un 30 o un 40% la mortalidad de las personas extremadamente obesas.^{159,160} Existe una cierta controversia sobre si el grado de obesidad es la característica óptima para catalogar a un paciente como candidato al tratamiento mediante cirugía metabólica; no obstante, está generalmente aceptado que la cirugía está indicada en casos con IMC superior a 40 kg/m² o entre 35 y 40 kg/m² con comorbilidades asociadas.¹⁶¹

Existen cuatro procedimientos disponibles para el tratamiento de la obesidad, que son la banda gástrica ajustable, la gastrectomía en manga, la derivación gástrica en Y de Roux y la derivación biliopancreática (**fig. 40.3**). Aunque la derivación biliopancreática es eficaz, en la actualidad se practica en muy raras ocasiones debido a su mayor incidencia de complicaciones. Las implantaciones de banda gástrica



• **Figura 40.3** Representación esquemática de la derivación gástrica en Y de Roux (A), la banda gástrica ajustable laparoscópica (B), la gastrectomía en manga (C), la derivación biliopancreática (D) y la derivación biliopancreática con cruce duodenal (E). (Modificado de Bradley D, Magkos F, Klein S. Effects of bariatric surgery on glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Gastroenterology*. 2012;143[4]:897–912.)

ajustable también van cayendo en desuso, mientras que en la actualidad la derivación en Y de Roux y la gastrectomía en manga se llevan a cabo por vía laparoscópica de forma rutinaria, con lo que la recuperación es más rápida. Además, la pérdida de peso que se obtiene mediante la banda gástrica es significativamente menor.

Los dos procedimientos más utilizados son la derivación gástrica en Y de Roux y la gastrectomía en manga. La pérdida de peso es parecida en ambos casos, de alrededor de 5 kg mensuales durante los primeros 4 meses, y el peso mínimo se alcanza entre 6 y 24 meses después de la intervención; los efectos pueden persistir durante años. La mortalidad perioperatoria en los procedimientos de cirugía bariátrica es baja, y se han descrito cifras de entre el 0,04 y el 0,3%, parecidas a las de una colecistectomía. Las posibles causas de la muerte en estos casos son el embolismo pulmonar, la sepsis y las hemorragias. Debido a la mayor prevalencia subyacente de enfermedad cardiovascular, el riesgo cardiovascular durante el período perioperatorio es más elevado. Hay que estar atento a las posibles fugas en los puntos de anastomosis, que pueden conducir a sepsis y han de ser diagnosticadas rápidamente y tratadas agresivamente. En conjunto, la incidencia de acontecimientos adversos durante los primeros 28 días fue inferior al 5%.

Una complicación a largo plazo de la cirugía bariátrica es la hipoglucemia, que puede aparecer en mayor o menor grado hasta en el 14% de los individuos sin antecedentes. Solo se ha descrito hipoglucemia grave en una pequeña proporción de pacientes;¹⁶² parece que es más frecuente tras los procedimientos en Y de Roux,¹⁶³ y puede ser tratada mediante el seguimiento de la concentración de glucosa y el aporte de hidratos de carbono,¹⁶⁴ aunque en algunas ocasiones puede ser preciso administrar análogos de la somatostatina o diazóxido para reducir la secreción de insulina tras las comidas.

Los pacientes a los que se haya practicado una derivación gástrica en Y de Roux deben ser sometidos a un seguimiento para descartar anemias y carencias de vitaminas liposolubles, ya que la absorción de hierro y de dichas vitaminas liposolubles puede verse afectada, conduciendo a estados carenciales incluso aunque se administren suplementos multivitamínicos por vía oral. En algunos pacientes puede ser precisa la administración de infusiones de hierro. La salud ósea también debe ser vigilada. Además, la cirugía bariátrica puede exacerbar la depresión e incrementar el riesgo de esta comorbilidad tras la intervención. La incidencia de depresión es mayor en individuos con obesidad mórbida y va asociada a un aumento del riesgo de suicidio.^{165,166} La evaluación psicológica para descartar depresión y el apoyo emocional posquirúrgico son también esenciales para los pacientes tratados quirúrgicamente.

Resumen

La obesidad es el resultado de complejas interacciones entre los factores de riesgo individuales y la influencia del entorno. Las recomendaciones iniciales relativas a la dieta y al ejercicio físico rara vez conducen al éxito. En la pasada década se han realizado algunos avances importantes en el tratamiento médico, y los agonistas del GLP1 han resultado eficaces al menos en el 30% de individuos. La cirugía bariátrica es ahora más segura y aceptada. No obstante, son precisos nuevos tratamientos.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

Trastornos del metabolismo de los lípidos

CLAY F. SEMENKOVICH E IRA J. GOLDBERG

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Bioquímica y metabolismo de los lípidos, **1581**

Fisiología integradora del metabolismo de los lípidos, **1595**

Perspectiva general de la hiperlipidemia, la dislipidemia y la aterogenia, **1597**

Hipertrigliceridemia, **1599**

Hipercolesterolemia sin hipertrigliceridemia, **1603**

Aumento de triglicéridos y colesterol, **1605**

Hipocolesterolemia, **1606**

Tratamiento de los trastornos de los lípidos, **1607**

PUNTOS CLAVE

- Las anomalías del metabolismo de los lípidos provocan cardiopatías, pancreatitis, deficiencias de vitaminas y cálculos biliares.
- Los trastornos endocrinos, como la diabetes y la obesidad, afectan al metabolismo de los lípidos.
- La disminución de las lipoproteínas de baja densidad disminuye la enfermedad vascular, permite la inversión de las lesiones ateroscleróticas establecidas y prolonga la vida.
- Se puede conseguir una disminución adicional importante de las lipoproteínas de baja densidad más allá de la que se produce con las estatinas inhibiendo la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9.
- El aumento farmacológico de las lipoproteínas de alta densidad no tiene un beneficio aparente.
- El aumento extremo de los triglicéridos debe tratarse para evitar la pancreatitis.
- Los aumentos moderados de los triglicéridos pueden asociarse a enfermedad vascular, pero no se han establecido pruebas de que el tratamiento de este trastorno reduzca los acontecimientos cardiovasculares.

Bioquímica y metabolismo de los lípidos

Las anomalías de los lípidos séricos o tisulares tienen diversos efectos adversos para la salud. Los trastornos endocrinos afectan a los lípidos, por lo que los mecanismos que subyacen a los trastornos primarios y secundarios del metabolismo lipídico son importantes tanto para los médicos como para los científicos de base. Los trastornos genéticos primarios del metabolismo de los lípidos, como la hipercolesterolemia familiar (HF), son relativamente frecuentes y afectan a alrededor de 1/300-500 personas. En la HF, la vía del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) está funcionalmente afectada, y el aumento de las LDL contribuye a una predisposición genética a la cardiopatía aterosclerótica. Esta vía subyace al mecanismo de acción de los fármacos estatinas, que disminuyen el riesgo de acontecimientos vasculares y prolongan la vida,¹ y los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9), que reducen las concentraciones de lípidos y los acontecimientos vasculares incluso en el marco del tratamiento con estatinas.² El trastorno secundario por excelencia del metabolismo de los lípidos es el que se observa en la diabetes, una enfermedad que se caracteriza por anomalías de la grasa con tanta frecuencia que los lípidos se han relacionado con su patología.

Los lípidos son necesarios para la vida y constituyen la bicapa física que permite la formación de membranas celulares, que compartimentan los orgánulos especializados dentro de las células y regulan el transporte

entre los entornos extracelular e intracelular. Los lípidos circulan en la sangre, y los ácidos grasos y los triglicéridos proporcionan una fuente de energía a los tejidos como el corazón y el músculo esquelético, y los esteroides no nutricionales proporcionan sustratos para la producción de hormonas por las gónadas y las glándulas suprarrenales. Las funciones especializadas comprenden el desarrollo del surfactante en los pulmones para mantener la permeabilidad de los alvéolos, la formación de bilis para facilitar la excreción de una variedad de metabolitos y la formación de la mielina en todo el sistema nervioso para asegurar la precisión de la transmisión nerviosa. Los lípidos también son moléculas de señalización que sirven como objetivos de las cinasas lipídicas que perpetúan las cascadas de señalización, sustratos para las ciclooxigenasas y las enzimas relacionadas que generan prostaglandinas, y ligandos para los receptores nucleares, como los receptores activados por el proliferador del peroxisoma (PPAR). El amplio espectro de las funciones de los lípidos se debe, en parte, a sus características biofísicas.

Estructura de los lípidos simples y complejos

La versatilidad funcional de los lípidos puede atribuirse a su estructura hidrófoba. Debido a la presencia de cadenas de carbono bastante largas, los lípidos tienden a asociarse entre sí y tienen una hidrosolubilidad limitada o nula. Los ácidos grasos y el colesterol son lípidos simples, mientras que los triglicéridos y los fosfolípidos son lípidos complejos (fig. 41.1).

menor de estearato; los triglicéridos del tejido adiposo y circulantes de las personas que consumen dietas occidentales contienen, principalmente, palmitato y oleato. El aceite de oliva, que forma parte de las dietas mediterráneas, es predominantemente oleato con mucho menos palmitato, por lo que los triglicéridos circulantes y de la grasa de las personas que consumen una dieta mediterránea son ricos en ácido oleico. Las concentraciones extremadamente altas de triglicéridos en la sangre predisponen a la pancreatitis.

Fosfolípidos

En la [figura 41.1C](#) se muestra la estructura química de una fosfatidilcolina genérica, un tipo de fosfolípido. Como con los triglicéridos, los fosfolípidos tienen una estructura de glicerol en la que los ácidos grasos se esterifican en los dos primeros alcoholes. Las características de estos ácidos grasos son importantes para determinar la forma y la función de la membrana celular.^{3,4} El tercer alcohol está esterificado a una fracción de fosfato ligada a otra molécula, como colina, etanolamina o serina.

La presencia de ácidos grasos de cadena larga que comprenden regiones hidrófobas y las especies cargadas en el extremo de la molécula hacen que los fosfolípidos sean ideales para generar membranas celulares y componentes de la superficie lipoproteica: la bicapa está orientada de manera que las regiones hidrófobas se apuntan entre sí y las regiones hidrófilas interactúan con el entorno acuoso. Los fosfolípidos se distribuyen asimétricamente en las membranas celulares, de forma que los lípidos que contienen colinas se dirigen hacia la superficie externa y los lípidos que contienen amina se dirigen hacia la superficie citoplásmica. La aparición del aminofosfolípido fosfatidilserina sobre la superficie celular inicia la coagulación sanguínea y marca las células apoptóticas para la fagocitosis. Varias enzimas participan en el proceso dinámico de remodelación de los fosfolípidos de la membrana celular, y parece que algunas están implicadas en la enfermedad metabólica, como la 1-acilglicerol-3-fosfato *O*-aciltransferasa 5 (AGPAT5), una proteína de membrana que convierte el ácido lisofosfatídico en ácido fosfatídico como segundo paso en la biosíntesis de fosfolípidos *de novo* y que media la resistencia a la insulina en los ratones.⁵

Colesterol

La estructura del colesterol se muestra en la [figura 41.1D](#). El colesterol de la membrana plasmática es crítico para mantener la fluidez de la membrana, probablemente al interrumpir las interacciones entre la fosfatidilcolina y otras moléculas. También es necesario para el ensamblaje de las lagunas de lípidos, que son dominios de la membrana plasmática ordenados que median la transducción de señales.⁶ La concentración de colesterol es elevada en la membrana plasmática y mucho menor en las membranas de la mayoría de los orgánulos intracelulares. El colesterol es necesario para la síntesis de estrógenos, progestinas, andrógenos, aldosterona, vitamina D, glucocorticoides y ácidos biliares. La deficiencia de colesterol se asocia a defectos graves del desarrollo, como se manifiesta en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (raro), que probablemente esté causado por la interrupción de la vía de transducción de la señal Hedgehog.⁷ El exceso de colesterol se asocia a cálculos biliares y enfermedad vascular.

Metabolismo de los ácidos grasos

Biosíntesis de los ácidos grasos

En los seres humanos que consumen una dieta occidental típica, la contribución general de la lipogenia *de novo* al metabolismo de los lípidos es pequeña, porque la ingestión de grasas exógenas es suficiente para suprimir el proceso de síntesis de las grasas a partir de los hidratos de carbono que requiere energía. Sin embargo, las dietas ricas en hidratos de carbono, especialmente las que contienen fructosa,⁸ aumentan sustancialmente la lipogenia en el hígado y el tejido adiposo en los seres humanos.

En la mayoría de los tejidos se sintetizan ácidos grasos, al menos mínimamente, de forma independiente del estado nutricional. Sin

embargo, la síntesis de ácidos grasos *de novo* tiene lugar principalmente (con diferencia) en el hígado. En la [figura 41.2](#) se representan varios pasos clave de la biosíntesis de ácidos grasos que también tienen efectos importantes sobre el metabolismo sistémico. El citrato derivado del ciclo del ácido tricarbóxico (TCA) se convierte en acetil-coenzima A (acetil-CoA) en el citoplasma por la acción de la trifosfato de adenosina (ATP) citrato liasa. Después, la acetil-CoA se convierte en malonil-CoA por la acetil-CoA carboxilasa (ACC), que existe en dos isoformas: ACC1 (codificada por el gen *ACACA*), que es citosólica e importante en el hígado y la grasa para la lipogenia *de novo*, y ACC2 (*ACACB*), que se asocia a las mitocondrias y también desempeña una función en el metabolismo hepático y se expresa en concentraciones más altas en el músculo y el corazón. Se ha demostrado que la orientación antisentido de las isoformas ACC mejora el metabolismo de los lípidos y la sensibilidad a la insulina.⁹

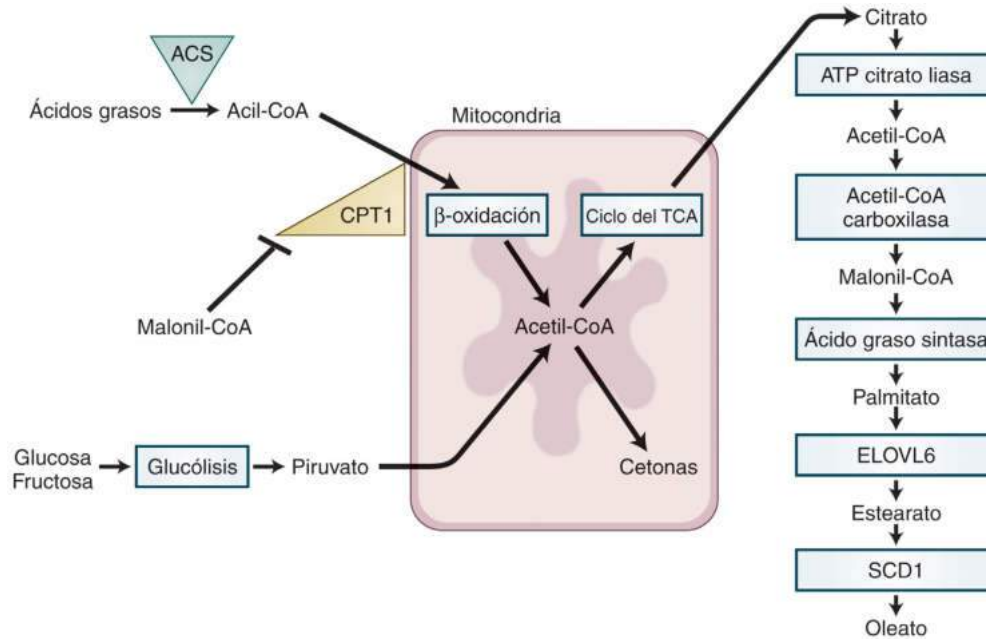
La malonil-CoA inhibe la carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1), que transporta ácidos grasos a las mitocondrias, por lo que impide el catabolismo de las grasas en condiciones fisiológicas en las que la energía se almacena como grasa a través de la biosíntesis de ácidos grasos. La malonil-CoA también sirve como sustrato para la ácido graso sintasa, que conecta secuencialmente dos fragmentos de carbono para generar ácidos grasos saturados, como el palmitato. La inhibición de la ácido graso sintasa en el hipotálamo suprime el apetito al disminuir los péptidos orexígenos y aumentar los péptidos anorexígenos en el núcleo arqueado, lo que induce la pérdida de peso y mejora la sensibilidad a la insulina.¹⁰ La inhibición farmacológica del ácido graso sintasa mejora el metabolismo de la glucosa en los ratones y los primates,¹¹ y el mecanismo puede implicar la supresión de las vías inflamatorias en los macrófagos.¹² El palmitato se convierte en estearato a través de la acción de un ácido graso de cadena larga elongasa, que, cuando se inactiva, fomenta la obesidad, pero previene la resistencia a la insulina.¹³ Posteriormente, el estearato se convierte en oleato por la estearoil-CoA desaturasa 1, que, cuando está activada, aumenta la oxidación de los ácidos grasos y protege contra la obesidad inducida por la dieta y la resistencia a la insulina.¹⁴

Oxidación de los ácidos grasos

El metabolismo de los ácidos grasos proporciona más energía por gramo que el metabolismo de los hidratos de carbono o las proteínas. Los ácidos grasos se someten al proceso de β -oxidación en la mitocondria (v. [fig. 41.2](#)). Son transportados o difundidos a través de la membrana plasmática, la acil-CoA sintasa los convierte en especies de acil-CoA, y la CPT1 y la CPT2 los llevan a la matriz mitocondrial. La β -oxidación elimina dos fragmentos de carbono a través de las acciones secuenciales de las acil-CoA deshidrogenasas (p. ej., acil-CoA deshidrogenasa de cadena media y acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga), la enoil-CoA hidratasa, la hidroxi-CoA deshidrogenasa y la tiolasa. Este proceso genera dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido y disminuye el dinucleótido de flavina y adenina, que participan en el transporte de electrones para producir ATP. Después de múltiples ciclos, se produce acetil-CoA, que es un sustrato para el ciclo del ácido tricarbóxico y para la cetogenia.

La cetogenia, un proceso que se limita al hígado, es necesaria para la vida en los momentos de privación nutricional, porque puede evitar que el cerebro y otros órganos utilicen la glucosa para generar ATP. La producción extrema de cetonas se observa en el contexto de la deficiencia de insulina, que generalmente se debe a la destrucción autoinmunitaria de las células β pancreáticas y es potencialmente mortal. La 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) sintasa (su tasa se limita en las mitocondrias) convierte la acetil-CoA en hidroximetilglutaril-CoA, que se convierte en acetoacetato por la acción de la HMG-CoA liasa. El acetoacetato se reduce a β -hidroxibutirato o se convierte en acetona.

Los defectos de la oxidación de los ácidos grasos están entre las metabolopatías congénitas más frecuentes. Las presentaciones comprenden la hipoglucemia no cetósica, la disfunción hepática y la miocardiopatía.¹⁵



• **Figura 41.2** Metabolismo de los ácidos grasos. Los ácidos grasos son sustratos para la acil-coenzima A sintasa (ACS), que genera moléculas de coenzima A (CoA) que son transportadas a las mitocondrias por la CPT1. Este proceso es inhibido por la malonil-CoA. En las mitocondrias, la β -oxidación produce acetil-CoA, que también puede generarse por glucólisis (*abajo a la izquierda*). La acetil-CoA puede usarse para producir cetonas o puede entrar en el ciclo del TCA, lo que da lugar a la producción de citrato; en el citoplasma, el citrato es un sustrato para la ATP citrato liasa, que produce acetil-CoA. La acetil-CoA sirve como sustrato para la síntesis *de novo* de ácidos grasos, como se muestra en el *lado derecho* de la figura. ATP, trifosfato de adenosina; CoA, coenzima A; CPT1, carnitina palmitoiltransferasa 1; ELOVL6, elongación de la proteína de ácidos grasos de cadena muy larga 6; SCD1, estearoil-CoA desaturasa 1; TCA, ácido tricarbóxico.

Metabolismo de los triglicéridos y los fosfolípidos

La grasa de la dieta, formada por triglicéridos y fosfolípidos, se digiere en el estómago y la parte proximal del intestino delgado. Los triglicéridos se descomponen en ácidos grasos por la acción de la lipasa pancreática (en parte), que es activada por los ácidos biliares. Las sales biliares forman micelas que captan los ácidos grasos e interactúan con la capa de agua inmóvil del intestino, donde se absorben. Los ácidos grasos de cadena larga son absorbidos por los enterocitos, reesterificados en triglicéridos y exportados a la linfa como lipoproteínas. Los ácidos grasos de cadena media ($\leq C10$) entran directamente en la vena porta para acceder al hígado.

Síntesis de triglicéridos

Los pasos clave de la síntesis de triglicéridos tienen un gran impacto en el metabolismo sistémico. La mayoría de los triglicéridos se sintetiza a través de la vía del fosfato de glicerol (*fig. 41.3, parte superior*) mediante una secuencia de acilaciones. Se cree que otra vía, la vía del monoacilglicerol, solo se activa en el intestino delgado. El glicerol-3-fosfato es activado por una de las glicerol-3-fosfato aciltransferasas (GPAT) para producir ácido lisofosfatídico. Una isoforma importante es la GPAT1, que compete con la CPT1 por las moléculas de acil-CoA dentro de la célula; la GPAT1 prevalece cuando se debe almacenar energía y la CPT1 domina cuando se necesita energía. La siguiente acilación está mediada por la acilglicerol-3-fosfato aciltransferasa (AGPAT) y genera ácido fosfatídico. Las mutaciones humanas en AGPAT2 son responsables de la enfermedad denominada *lipodistrofia generalizada congénita*.

El ácido fosfatídico representa un punto de ramificación importante en el metabolismo de los lípidos. Sirve como sustrato para la síntesis de difosfato de citidina-diacilglicerol (CDP-DAG), el precursor de las

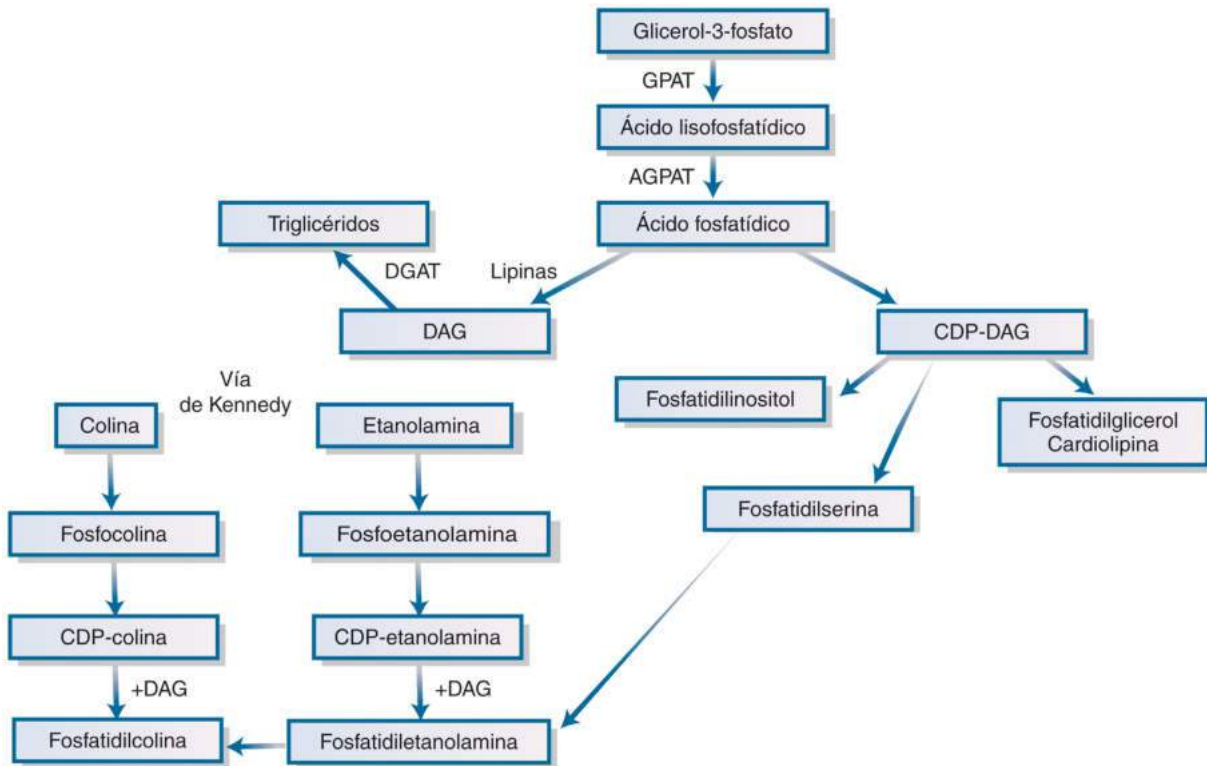
moléculas tipo fosfatidilinositol) o del diacilglicerol (DAG). La síntesis de DAG requiere actividad fosfatasa proporcionada por lipinas.¹⁶ El DAG puede servir como una molécula de señalización y como un sustrato para la síntesis de triglicéridos o de fosfolípidos comunes. La acil-CoA:diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) cataliza la acilación del DAG para formar triglicéridos. La inactivación de la DGAT1 en los ratones previene la obesidad provocada por la dieta,¹⁷ pero la mutación del gen en los seres humanos impide la absorción normal de grasa y produce esteatorrea en los lactantes.¹⁸

Síntesis de fosfolípidos

Como se muestra en la parte inferior izquierda de la *figura 41.3*, la síntesis de fosfolípidos está íntimamente relacionada con la síntesis de triglicéridos. Los fosfolípidos más abundantes, la fosfatidilcolina y la fosfatidiletanolamina, se sintetizan principalmente a través de la vía de Kennedy, que utiliza la colina como sustrato inicial y el DAG en el paso final. El hígado de los mamíferos puede generar fosfatidilcolina a partir de fosfatidiletanolamina a través de metilaciones sucesivas. La fosfatidilserina puede convertirse en fosfatidiletanolamina, y hay otras conversiones posibles entre tipos de fosfolípidos.

Lipólisis de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo

La mayor parte de la masa de triglicéridos del organismo se encuentra en el tejido adiposo, y la renovación de las reservas de energía de la grasa tiene efectos importantes sobre el metabolismo lipídico, la fisiología normal y la salud humana. El aumento de la lipólisis en el tejido adiposo en la obesidad da lugar a un aumento de los ácidos grasos libres circulantes, lo que puede causar disfunción de las células β del páncreas, el hígado, el músculo esquelético y el corazón. Los hijos sanos de padres con diabetes mellitus de tipo 2 tienen un problema de



• **Figura 41.3** Síntesis de fosfolípidos y triglicéridos. La glicerol-3-fosfato aciltransferasa (GPAT) convierte el glicerol-3-fosfato en ácido lisofosfatídico, que se convierte en ácido fosfatídico por la acilglicerol-fosfato aciltransferasa (AGPAT). El ácido fosfatídico puede convertirse en citidina difosfato diacilglicerol (CDP-DAG) para alimentar un brazo de la síntesis de fosfolípidos o en diacilglicerol (DAG), que es un sustrato para otro brazo de la síntesis de fosfolípidos y para las acil-CoA:diacilglicerol aciltransferasas (DGAT), que generan triglicéridos. La vía de Kennedy, que utiliza DAG en sus últimos pasos, se representa en la parte inferior izquierda de la figura.

supresión mediada por insulina de los ácidos grasos circulantes,¹⁹ lo que indica que un defecto temprano en el metabolismo de los ácidos grasos del tejido adiposo contribuye a la evolución de la diabetes.

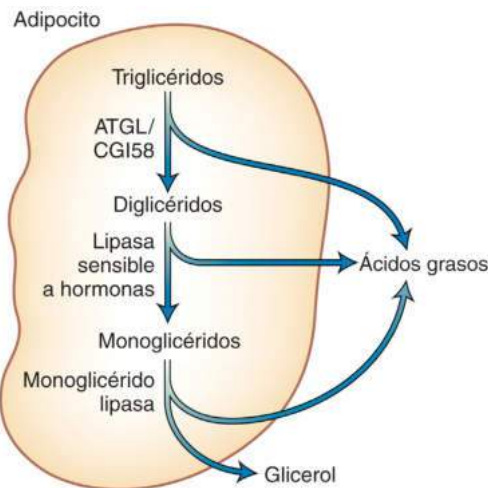
La liberación de ácidos grasos libres y de glicerol del tejido adiposo está controlada por diversas hormonas, y muchas de ellas actúan a través de receptores acoplados a la proteína G. Los mediadores más importantes de la liberación de ácidos grasos son las catecolaminas, que se unen a receptores β -adrenérgicos y activan las proteínas G estimulantes (G_s), que provocan un aumento de la actividad del monofosfato de adenosina cíclico y la proteína cinasa A. El glucagón, la hormona adrenocorticotropa, la hormona estimulante de los melanocitos α y la hormona estimulante de la tiroides también inducen la lipólisis a través de proteínas G_s . La adenosina suprime la lipólisis uniéndose a los receptores que activan las proteínas G inhibitorias (G_i). La niacina, que también suprime la lipólisis, se une al receptor de la proteína G GPR109A, pero esta interacción no media los efectos de esta vitamina en el metabolismo de los lípidos.²⁰ La insulina es un inhibidor lipolítico importante que activa la cascada de señalización del receptor de insulina y suprime la lipólisis en muchos pasos, uno de los cuales incluye una disminución de la actividad de proteína cinasa A. Son necesarias, al menos, tres enzimas y dos proteínas accesorias para el proceso normal de la lipólisis inducida por hormonas en el tejido adiposo.²¹ Los triglicéridos almacenados son activados por la enzima triglicérido lipasa del tejido adiposo (codificada por *PNPLA2*), que requiere la identificación del gen comparativo de la proteína coactivadora 58 (*CGI58*). Los diglicéridos son hidrolizados por la lipasa sensible a hormonas y se producen monoglicéridos, que son metabolizados por la monoglicérido lipasa. Este proceso no puede tener lugar a menos que la proteína cinasa A fosforele la perilipina 1, una proteína que recubre las pequeñas gotas de lípidos. Los defectos en *PLIN1*, el gen que codifica la perilipina 1, se

asocian a lipodistrofia parcial familiar.²² La lipólisis del tejido adiposo se representa esquemáticamente en la **figura 41.4**. Las mutaciones humanas en la triglicérido lipasa del tejido adiposo o *CGI58* son responsables de dos variantes de la tesaurismosis de lípidos neutros, que se caracterizan por esteatosis hepática; acumulación de lípidos en el músculo esquelético; miocardiopatía; problemas neurológicos, y, en una variante, defectos cutáneos.

Lipoproteína lipasa

La mayoría de los lípidos se distribuyen a los tejidos periféricos, como el músculo y la grasa, a través de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL). La LPL es un limitador de la tasa de eliminación de los triglicéridos plasmáticos, es esencial para producir partículas de lipoproteína de alta densidad (HDL)²³ e hidroliza los triglicéridos (y, en menor medida, los fosfolípidos) en lipoproteínas ricas en triglicéridos circulantes para permitir el acceso a los sitios periféricos de los ácidos grasos preformados. Gran parte de este flujo de lípidos está controlado por la insulina, que aumenta la LPL en la grasa y disminuye la LPL en el músculo. El ejercicio tiende a tener un efecto opuesto,²⁴ asegurando el aporte de energía apropiado para cubrir las demandas metabólicas. La actividad de la LPL requiere la presencia de una coenzima, apoC-II, que circula principalmente como un componente de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las HDL. Además, la asociación de la LPL con la superficie luminal de las células endoteliales requiere la presencia de su proteína de anclaje, la proteína 1 de unión a glucosilfosfatidilinositol HDL (GPIHBP1).

Los ácidos grasos libres liberados de las lipoproteínas por la acción de la LPL asociada a la superficie luminal de las células endoteliales capilares deben, entonces, atravesar la barrera celular endotelial para ser captados por las células residentes a través de la conversión a espe-



• **Figura 41.4** Lipólisis en los adipocitos. Los triglicéridos almacenados se metabolizan para producir ácidos grasos que circulan en el plasma mediante la acción de tres lipasas distintas con especificidades de sustrato diferentes. La triglicérido lipasa del tejido adiposo (ATGL) actúa sobre los triglicéridos junto con la proteína coactivadora CGI58 para producir diglicéridos, y la lipasa sensible a hormonas actúa sobre los diglicéridos para producir monoglicéridos. A su vez, la monoglicérido lipasa actúa sobre los monoglicéridos para producir glicerol. Las proteínas de las gotas de lípidos modulan este proceso lipolítico.

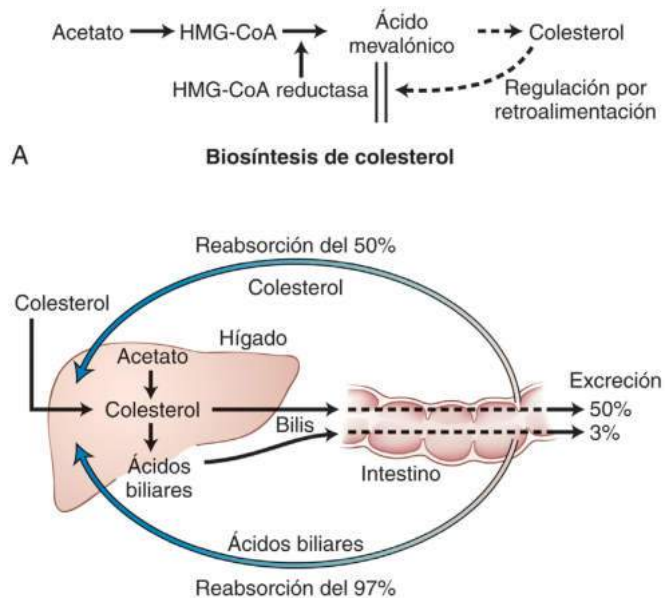
cies de acil-CoA. Parece que la captación tisular de ácidos grasos en concentraciones bajas está mediada por transportadores de la superficie celular, mientras que los ácidos grasos en altas concentraciones pueden entrar y transitar por el organismo en un proceso no regulado y no saturable que a veces se denomina *flip-flop*. Las acil-CoA se almacenan como triglicéridos o se someten a la oxidación de los ácidos grasos. La LPL no se sintetiza en las células endoteliales, sino que se produce en los adipocitos, los miocitos cardíacos y los miocitos esqueléticos, y después se secreta y se dirige a la superficie luminal del endotelio. Tanto la LPL como las lipoproteínas ricas en triglicéridos se unen a la GPIHBP1 endotelial, que actúa como una plataforma para la lipólisis en el plasma.²⁵

Metabolismo del colesterol

Los adultos no necesitan ingerir colesterol con la dieta, porque muchos tejidos son capaces de sintetizarlo. Casi todas las dietas incluyen productos animales, la fuente de colesterol. Las plantas no tienen colesterol, pero sus membranas contienen fitosteroles, que tienen una estructura similar a la del colesterol y son útiles para el tratamiento dietético de la hipercolesterolemia, porque compiten con el colesterol por la absorción. El hígado y el intestino son cuantitativamente los sitios más importantes para el metabolismo del colesterol en los seres humanos, aunque también se pierde una cantidad muy pequeña de colesterol a través de la renovación normal de la piel.

Absorción, síntesis y excreción de colesterol

El colesterol se absorbe a través de un proceso que requiere la formación de micelas de sales biliares. La eficacia de la absorción varía mucho entre los seres humanos. Hay un gradiente de absorción a través del intestino que es mayor en el intestino delgado proximal y menor en el íleon. Este gradiente es paralelo a la expresión de Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), una proteína transmembrana con un dominio sensible al esteroide que participa en la absorción del colesterol.²⁶ La NPC1L1 es el objetivo de la ezetimiba, un fármaco que reduce el colesterol y que se ha observado que disminuye la cardiopatía. La NPC1L1 también absorbe fitosteroles, como el sitosterol. La función de la NPC1L1 en la



A Biosíntesis de colesterol

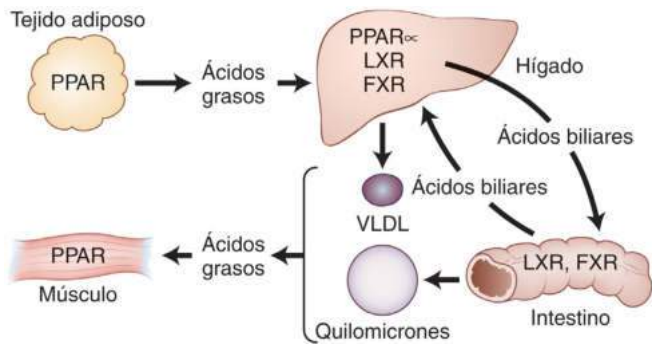
B Circulación enterohepática del colesterol y los ácidos biliares

• **Figura 41.5 A.** Biosíntesis de colesterol. La 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa es la enzima limitadora que regula la biosíntesis de colesterol. El exceso de colesterol en la célula regula de forma descendente la enzima. **B.** Circulación enterohepática del colesterol y los ácidos biliares. Aproximadamente el 50% del colesterol y el 97% de los ácidos biliares se reabsorben en el intestino y vuelven al hígado. (A, modificado de Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232:34-47.)

absorción del colesterol requiere una interacción con el dominio LIM y unión a actina 1 (LIMA1), que, cuando muta en los seres humanos, se asocia a una baja concentración de colesterol LDL.²⁷ Los esteroides se bombean fuera de los enterocitos y en la luz intestinal por dos transportadores de casete de unión a ATP (ABC): ABCG5 y ABCG8. Las mutaciones humanas en estos transportadores producen el trastorno raro sitosterolemia,²⁸ que se caracteriza por aumento de la absorción y de las concentraciones circulantes de sitosterol y colesterol, xantomas y cardiopatía (v. más adelante).

En la figura 41.5A se ilustra la síntesis de colesterol. El acetato se convierte en HMG-CoA. Esta última es un sustrato para la HMG-CoA reductasa, la enzima que limita la biosíntesis de colesterol y es inhibida por los fármacos estatinas. Las células regulan perfectamente la captación de colesterol.²⁹ Cuando las concentraciones son bajas, el factor de transcripción proteína de unión al elemento de respuesta al esteroide (SREBP) se traslada al núcleo para activar los genes que aumentan la biosíntesis de colesterol e importan colesterol desde el entorno extracelular. Las estatinas, que reducen el colesterol e impiden su biosíntesis, actúan predominantemente aumentando la captación hepática de colesterol del plasma a través del receptor de LDL (v. más adelante) y fomentando su excreción. El colesterol libre en las células se esterifica para formar ésteres de colesterol para su almacenamiento. Esta reacción de esterificación la llevan a cabo las acil-CoA:colesterol aciltransferasas (ACAT). Estas enzimas del retículo endoplásmico existen en dos formas: ACAT1, que está presente en los macrófagos y se ha relacionado con la aterosclerosis, y ACAT2, que está presente en el hígado y en el intestino y se ha relacionado con la absorción de colesterol. La inhibición no específica de ACAT en los seres humanos no afecta a los lípidos séricos y no tiene efectos beneficiosos sobre la aterosclerosis.³⁰

El colesterol, que no es un nutriente y no puede catabolizarse en dióxido de carbono y agua, se secreta en la bilis como colesterol libre (aproximadamente la mitad del cual se reabsorbe) o se convierte en



• **Figura 41.6** Receptores nucleares en el metabolismo de los lípidos. Los receptores activados por el proliferador del peroxisoma (PPAR) están activos en el tejido adiposo, que es una fuente de ácidos grasos que se transportan hasta el hígado, mientras que el PPAR α , los receptores hepáticos X (LXR) y el receptor farnesoide X (FXR) están activos. Los ácidos biliares que se producen en el hígado participan en una circulación enterohepática con el intestino, otro sitio donde se expresan los LXR y el FXR. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que se producen en el hígado, y los quilomicrones, del intestino, se metabolizan para liberar ácidos grasos que alimentan el músculo (otro sitio de expresión de los PPAR) y pueden almacenarse en el tejido adiposo.

ácidos biliares para su secreción en la bilis. La mayoría de los ácidos biliares se reabsorben en el íleon terminal. En la [figura 41.5B](#) se muestra esta circulación enterohepática del colesterol y los ácidos biliares. La enzima que limita la síntesis de ácidos biliares es la colesterol 7 α -hidroxilasa, que se regula mediante retroalimentación por los ácidos biliares. La interrupción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares cuando se utilizan quelantes de los ácidos biliares reduce la inhibición de la síntesis de ácidos biliares mediada por el receptor farnesoide X (FXR). La inducción subsecuente de la síntesis de ácidos biliares se asocia a la disminución del colesterol plasmático y al aumento de la producción de triglicéridos, lo que explica el aumento de los triglicéridos que se observa con los tratamientos de quelación de ácidos biliares. Al menos en los ratones, las pruebas indican que el colesterol puede excretarse directamente por los enterocitos (independientemente del sistema biliar) a través de un proceso metabólico activo denominado *excreción transintestinal de colesterol*.³¹

Receptores nucleares y metabolismo de los lípidos

Los receptores nucleares, por lo general factores de transcripción con dominios de unión tanto al ADN como a ligandos, afectan al metabolismo de los lípidos. Las hormonas clásicas que interactúan con los receptores nucleares y tienen efectos importantes sobre los lípidos son la hormona tiroidea, los glucocorticoides, los estrógenos y la testosterona.

Los SREBP son una familia de factores de transcripción que controlan el metabolismo tanto del colesterol como de los triglicéridos.³² En un estado inactivo, como ocurre cuando hay exceso de colesterol celular, se asocian a la membrana del retículo endoplásmico. La disminución de colesterol del retículo endoplásmico permite el procesamiento proteolítico de los SREBP, lo que permite su translocación al núcleo, donde regulan la producción de genes biosintéticos para el colesterol y el receptor de LDL (SREBP2) y para los triglicéridos (SREBP1c) (ambos se analizan con más detalle más adelante).

La hormona tiroidea reduce las concentraciones de colesterol circulante mediante la modulación de la expresión del receptor de LDL o mediante la reducción de la síntesis hepática de lipoproteínas apoB y una mayor excreción de colesterol en la bilis.³³ Así, las concentraciones de lípidos tienden a ser más altas en los pacientes hipotiroideos y más bajas con el hipertiroidismo. Los glucocorticoides tienen efectos importantes sobre múltiples aspectos del metabolismo de los lípidos: inducen la expresión de HMG-CoA reductasa para fomentar la síntesis de colesterol, aumentan la expresión de ácidos grasos sintasa para

fomentar la síntesis de ácidos grasos y disminuyen las LPL para reducir la eliminación de lípidos circulantes. Por lo tanto, suele producirse hiperlipidemia durante el tratamiento con glucocorticoides, y aumenta debido a la resistencia a la insulina que provocan estos. Los estrógenos y los moduladores selectivos del receptor de estrógenos, como el raloxifeno, reducen el colesterol³⁴ al inducir la actividad del receptor de LDL; tienden a aumentar las concentraciones de triglicéridos, especialmente cuando se administran en las dosis orales más altas. Los derivados del colesterol pueden actuar como moduladores selectivos del receptor de estrógenos para afectar a la vasculatura.³⁵ Los andrógenos disminuyen las HDL al activar el receptor de andrógenos.³⁶ Los cambios en las HDL producidos por los estrógenos y los andrógenos se relacionan con los cambios de la triglicérido lipasa hepática, una enzima que, como la LPL, se libera en el torrente sanguíneo después de la inyección de heparina.

Además de las hormonas clásicas y sus receptores, hay otros receptores nucleares que afectan al metabolismo de los lípidos después de interactuar con varios tipos de subproductos metabólicos. Estos receptores son el PPAR, los receptores X hepáticos (LXR) y el FXR. En la [figura 41.6](#) se representa un esquema de las funciones de estos receptores en el metabolismo de los lípidos.

Hay tres tipos conocidos de PPAR: α , γ y δ . El PPAR α fomenta la oxidación de los ácidos grasos, así como la cetogénesis, y es inducido por la inanición. La expresión de PPAR α es mayor en los tejidos adaptados para metabolizar las grasas, como el hígado y el músculo esquelético, pero también está presente en muchos otros sitios. En los seres humanos, la activación farmacológica del PPAR α con fibratos disminuye los triglicéridos y aumenta las HDL. Los ácidos grasos interactúan con el receptor, pero se identificó una especie de fosfatidilcolina como un ligando endógeno para PPAR α .³⁷ Mientras que el PPAR α facilita la utilización de energía, el PPAR γ activa genes que fomentan el almacenamiento de energía. Se expresa en mayor grado en el tejido adiposo y también se encuentra en los macrófagos, donde puede ayudar a coordinar la relación compleja entre la inflamación y el metabolismo. Los lípidos éter, que son fosfolípidos generados en los peroxisomas, parecen ser ligandos endógenos para el PPAR γ .³⁸ La activación farmacológica del PPAR γ en los seres humanos con tiazolidinedionas produce sensibilización a la insulina y aumento de peso (v. capítulo 35). Este último efecto se produce porque este receptor nuclear fomenta tanto la adipogénesis como la retención de líquido a través de efectos sobre el riñón. Es importante señalar que las tiazolidinedionas aumentan la incidencia de insuficiencia cardíaca.³⁹ El tratamiento con tiazolidinedionas en los seres humanos tiende a reducir los triglicéridos y a aumentar las HDL, probablemente modulando la señalización de la insulina. En los ratones, estos fármacos reducen la aterosclerosis, y en las personas con síndrome metabólico y un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio reciente, la pioglitazona reduce el riesgo de accidente cerebrovascular y de infarto de miocardio.⁴⁰ Los agonistas duales del PPAR α y el PPAR γ disminuyen la hemoglobina A_{1c} y los lípidos séricos en los seres humanos, pero también aumentan la mortalidad por todas las causas.⁴¹

El PPAR δ fomenta la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético, y la activación de este receptor puede imitar algunos efectos del ejercicio.

Los LXR y el FXR también participan en el metabolismo de los lípidos. El LXR α y el LXR β son activados por oxisteroles (derivados del colesterol) para aumentar la conversión de colesterol en ácidos biliares, aumentar la excreción de ácidos biliares y disminuir la absorción de colesterol. La activación de los LXR inhibe la captación de colesterol al provocar la degradación del receptor de LDL.⁴² Los LXR también inducen la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos. El FXR es activado por los ácidos biliares para estimular tanto la secreción como la reabsorción de ácidos biliares. La administración del quelante de ácidos biliares colesvelam a los seres humanos con diabetes disminuye la glucemia, pero no se ha definido la función de los receptores nucleares en este efecto.

Otros receptores nucleares también desempeñan funciones importantes en la lipogénesis, el proceso de convertir hidratos de carbono en triglicéridos en vez de en glucógeno. La proteína de unión al elemento de respuesta a hidratos de carbono (ChREBP) puede controlar hasta el 50% de este proceso. Responde al exceso de hidratos de carbono mediante la transactivación de una serie de genes glucolíticos y lipogénicos.⁴³ La SREBP1c también es crítica para este proceso.⁴⁴

Lipoproteínas plasmáticas, apolipoproteínas, receptores y otras proteínas

Las lipoproteínas, que son partículas esféricas que circulan en la sangre, transportan nutrientes vitales no hidrosolubles, vitaminas, componentes estructurales y proteínas con funciones especializadas desde el intestino hasta tejidos remotos a través del compartimento plasmático. Las concentraciones adecuadas de lipoproteínas son esenciales para la salud, pero el aumento de las concentraciones circulantes de ciertas lipoproteínas se ha asociado a un aumento del riesgo de enfermedades

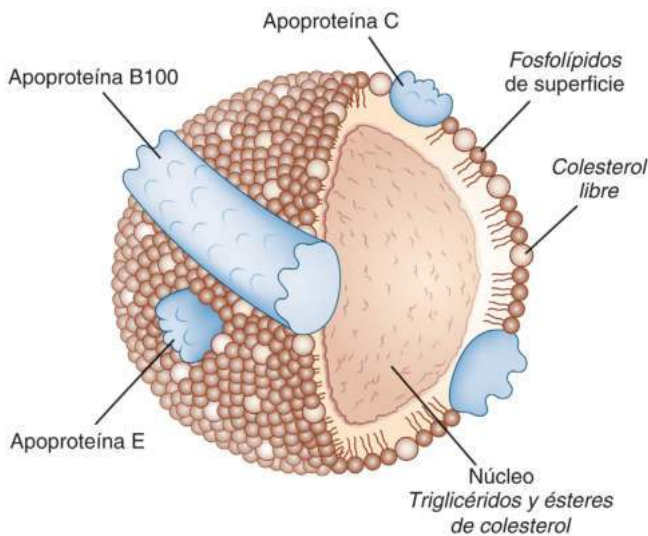
cardiovasculares. La ausencia o las concentraciones bajas de otras lipoproteínas pueden dar lugar a síndromes de hipovitaminosis. En los siguientes apartados se analizan con detalle las funciones de las diversas lipoproteínas.

Lipoproteínas principales

En la *figura 41.7* se muestra una lipoproteína prototípica. La estructura fundamental de una lipoproteína aprovecha las características bioquímicas de sus componentes. La superficie está formada por moléculas cargadas que interactúan con el entorno acuoso, como los fosfolípidos y el colesterol libre. Las proteínas anfipáticas (con dominios tanto hidrófilos como hidrófobos), denominadas *apolipoproteínas* (o simplemente *apoproteínas*), también están presentes en la superficie, con dominios hidrófilos orientados hacia el plasma y dominios hidrófobos hacia el núcleo de la partícula. Las apolipoproteínas regulan la interacción de las lipoproteínas con enzimas metabólicas y receptores celulares. El núcleo de la lipoproteína está formado por lípidos neutros (no cargados), como triglicéridos y ésteres de colesterol.

El desplazamiento de las lipoproteínas a través del compartimento plasmático es dinámico. Los seres humanos pasan la mayor parte de sus vidas en estado posprandial. La alimentación se asocia a la generación de lipoproteínas y a la inducción de las enzimas que las metabolizan. Dentro de la circulación, la lipólisis de los triglicéridos produce una disminución rápida del tamaño de los quilomicrones. Junto con la pérdida de triglicéridos del núcleo, el exceso de componentes de la superficie de las partículas en contracción se extruye, y tanto los ácidos grasos no esterificados como las vitaminas liposolubles se liberan en los tejidos.

En la *tabla 41.2* se enumeran las clases principales de lipoproteínas. Se identificaron según su migración en una ultracentrifugadora, y las clases se definieron según la densidad evaluada utilizando soluciones que contenían sal. Un esquema de clasificación original alternativo, que ya no se utiliza, se basaba en la movilidad electroforética en geles de agarosa. Los quilomicrones, los remanentes de quilomicrones y las VLDL son ricos en triglicéridos. Las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), las LDL y la lipoproteína(a) (Lp[a]) son ricas en colesterol. Las HDL son ricas en fosfolípidos. Las proteínas ricas en triglicéridos, como los quilomicrones, son grandes y generalmente insolubles, lo que explica el aspecto turbio del plasma extraído de personas que no han estado en ayunas o que sí lo han estado, pero tienen



• **Figura 41.7** Estructura general de las lipoproteínas: representación esquemática de una partícula de lipoproteína de muy baja densidad.

TABLA 41.2 Clases principales de lipoproteínas plasmáticas

Tipo	Densidad (g/ml)	Origen	Lípidos principales	Apolipoproteínas principales	Tamaño (nm)
Quilomicrones	< 0,95	Intestino	85% triglicéridos	B48, AI, AIV, E, CI, CII, CIII	~100-500
Remanentes de quilomicrones	< 1,006	Derivados de quilomicrones	60% triglicéridos 20% colesterol	B48, E	~80-125
VLDL	< 1,006	Hígado	55% triglicéridos 20% colesterol	B100, E, CI, CII, CIII	30-80
IDL	1,006-1,019	Derivadas de VLDL	35% colesterol 25% triglicéridos	B100, E	25-35
LDL	1,019-1,063	Derivados de IDL	60% colesterol 5% triglicéridos	B100	18-25
HDL	1,063-1,21	Hígado, intestino, plasma	25% fosfolípidos 20% colesterol 5% triglicéridos	AI, AII, CI, CII, CIII, E	5-12
Lp(a)	1,05-1,09	Hígado	60% colesterol 5% triglicéridos	B100, apo(a)	~30

apo, apolipoproteína; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; Lp(a), lipoproteína(a); VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

algún tipo de hiperlipidemia. En la [tabla 41.2](#) se proporcionan los rangos generales del tamaño de las partículas, que son muy diferentes entre las lipoproteínas y dentro de cada clase. La cantidad relativa de proteínas frente a los lípidos de menos densidad se correlaciona con el tamaño y con la flotabilidad de las lipoproteínas (p. ej., las VLDL grandes contienen muchos más lípidos que las HDL más pequeñas). De forma parecida, las subespecies de estas partículas se diferencian en cuanto al tamaño y el contenido de proteínas o lípidos. Un subtipo de lipoproteína, las LDL pequeñas y densas, se asocia a enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia.

Los quilomicrones se originan en el intestino. Son más ligeros que el agua y flotan en la parte superior de una muestra de plasma. Las partículas se eliminan rápidamente (en minutos) después de ingerir alimentos y deberían estar ausentes después del ayuno nocturno. Su apolipoproteína distintiva es la apoB48, que es la única forma de apolipoproteína B que producen las células intestinales en los seres humanos. La B48 se llama así porque, como variante de empalme, es el 48% de toda la proteína B100 que se encuentra en las VLDL y las LDL. Los quilomicrones adquieren moléculas de apoC y apoE interactuando con partículas de HDL, un proceso que fomenta el metabolismo de los quilomicrones y la conversión en remanentes de quilomicrones. Los remanentes de quilomicrones, que también se caracterizan por la presencia de apoB48, se eliminan rápidamente del plasma. Las partículas remanentes, así como las LDL, fomentan la aterosclerosis arterial.

Las partículas de VLDL son de origen hepático. Más pequeñas que los quilomicrones, su apolipoproteína distintiva es la apoB100, la forma de la apoB producida en el hígado. Las VLDL también portan moléculas apoC que modulan la conversión de VLDL a IDL, que son remanentes de VLDL y también son aterógenas. Las partículas de IDL contienen apoB100 y apoE, y se convierten en LDL, que se caracterizan por tener solo esencialmente apoB100 como apolipoproteína. Las LDL son las portadoras principales del colesterol en la mayoría de los seres humanos y su cuantificación es la base para la clasificación del riesgo de cardiopatía coronaria y los objetivos del tratamiento. En la mayoría de los laboratorios clínicos, los resultados de las LDL representan tanto las partículas de IDL como de LDL.

Las partículas de HDL tienen una biología compleja. Pueden ser generadas por el hígado y el intestino o ensamblarse en el plasma debido al metabolismo de otras lipoproteínas. Se dividen arbitrariamente en HDL₂ (menos densas, de 1,063-1,125 g/ml), que normalmente contienen tanto apoAI como apoC, y HDL₃ (más densas, de 1,125-1,21 g/ml), que contienen apoAI, apoAII y apoC. También hay una subclase menor conocida como HDL₁, que contiene un gran porcentaje de apoE plasmática. Las concentraciones elevadas de HDL se asocian a menor riesgo cardiovascular en estudios poblacionales, pero no se sabe si las HDL desempeñan una función directa en la aterosclerosis. Las HDL pueden evaluarse por su contenido en colesterol o, más recientemente, mediante una prueba funcional de la capacidad de flujo del colesterol. Esta actividad, que refleja el movimiento del colesterol marcado desde una línea celular de macrófagos cultivados hasta el plasma en el que se ha agotado la apoB, puede asociarse inversamente a acontecimientos cardiovasculares (v. más adelante).⁴⁵ En parte, la disparidad entre la concentración de HDL y su función podría explicar por qué los marcadores genéticos que se asocian a las concentraciones de HDL no se asocian al riesgo de enfermedad cardiovascular.⁴⁶

La Lp(a), que se produce en el hígado, consta de una partícula de LDL en la que la apolipoproteína apo(a) se ha unido de forma covalente a la apoB100. La apo(a) tiene una homología proteica sustancial con el plasminógeno, que es necesario para la respuesta trombolítica endógena, y existe en isoformas relacionadas con las repeticiones Kringle (que se denominan así por un tipo de pastel). Las isoformas con menos repeticiones y, por lo tanto, con menos masa tienden a circular en concentraciones más altas. Las concentraciones más altas aumentan el riesgo de infarto de miocardio, calcificación de la válvula aórtica y estenosis aórtica.^{47,48}

Apolipoproteínas principales

En la [tabla 41.3](#) se resumen la localización cromosómica, el tamaño, los sitios de síntesis y las funciones principales de las apolipoproteínas más importantes.

Apolipoproteínas AI, AII, AIV y AV

La apoAI es la apolipoproteína más abundante en las HDL. Se sintetiza en el hígado y el intestino, y activa la enzima lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT), que transfiere un ácido graso de la lecitina al grupo hidroxilo libre del colesterol para producir éster de colesterol. La maduración de las partículas de HDL comienza como discos pobres en lípidos que contienen apoAI y que después absorben colesterol libre. El colesterol dentro de las HDL incipientes se convierte en éster de colesterol por la actividad de la LCAT, lo que da lugar a la expansión en esferas. La apoAI regula el flujo del colesterol desde los tejidos periféricos, un paso importante en el proceso de transporte inverso de colesterol.⁴⁹ Las mutaciones genéticas humanas en la apoAI producen concentraciones bajas de HDL y opacidad corneal. La apoAI se considera una proteína antiaterógena, pero los defectos genéticos que dan lugar a concentraciones bajas de apoAI no se asocian de forma coherente a la enfermedad arterial coronaria.

La apoAII está presente con la apoAI en algunas partículas de HDL. Se sintetiza principalmente en el hígado y se ha relacionado con la activación de la lipasa hepática, una enzima que participa en el metabolismo de las HDL y con la inhibición de LCAT. La apoAII altera la capacidad de las HDL para fomentar el transporte inverso de colesterol, pero la ausencia genética de esta proteína en los seres humanos no parece que se asocie a un fenotipo.⁵⁰

La apoAIV se origina en el intestino, y el consumo de alimentos ricos en grasas induce su secreción. Puede afectar a la ingesta de alimentos en los ratones, pero no hay información disponible en los seres humanos.

La apoAV es codificada por un locus próximo al gen de la apoAIV en el grupo de genes apoAI/CIII/AIV/AV en el cromosoma 11. Se produce en el hígado y circula en bajas concentraciones asociada a partículas de VLDL en los seres humanos. La apoAV participa en la hidrólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos por la LPL, su expresión se relaciona inversamente con las concentraciones de triglicéridos y fomenta la eliminación de lipoproteínas por los proteoglicanos hepáticos.⁵¹ En los seres humanos, las mutaciones homocigóticas de la apoAV aumentan el riesgo de hiperquilomicronemia y pancreatitis.⁵²

Apolipoproteína B

El mismo gen codifica dos formas de esta apolipoproteína, apoB100 y apoB48. Un mecanismo único que implica la edición del ARN permite la traducción en estas dos formas de apoB ([fig. 41.8](#)). Se transcribe el mismo ARN mensajero en las células hepáticas y en las células intestinales, pero un complejo de proteínas de edición interactúa con el mensaje solo en el intestino (en los seres humanos) para cambiar la citosina en la posición 6666 del nucleótido por uracilo, con lo que se produce una proteína intestinal que tiene aproximadamente el 48% de la longitud de la apoB100.

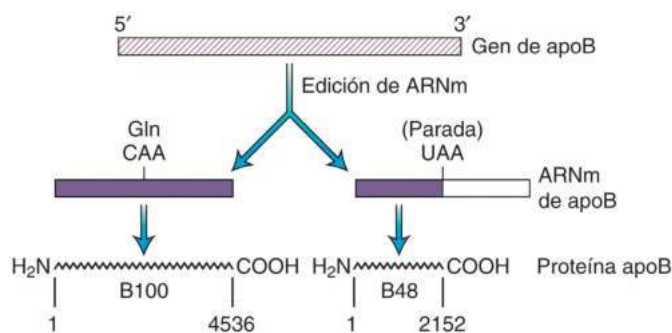
La apoB48 es importante para el ensamblaje de los quilomicrones.⁵³ Hay una o dos moléculas de apoB48 en cada quilomicrón, donde proporcionan apoyo estructural a la partícula. El COOH-terminal de la apoB100, que falta en la apoB48, determina la interacción con el receptor de LDL, por lo que no parece que la apoB48 participe en la eliminación de las lipoproteínas derivadas del intestino.

La apoB100 se origina en el hígado, donde se asocia de forma cotranslacional con los lípidos para coordinar la formación de partículas de VLDL. El ensamblaje y la exportación de las VLDL, que afectan a las concentraciones de lipoproteínas aterógenas circulantes, no están determinados por el control transcripcional del gen de la apoB, sino por un mecanismo que implica la estabilización de la proteína apoB por los lípidos. La producción de VLDL se muestra en la [figura 41.9](#). Se cree

TABLA 41.3 Apolipoproteínas principales

Apolipoproteína (n.º de cromosoma)	Peso molecular (kDa)	Síntesis	Funciones
A1 (11)	~29	Hígado, intestino	Proteína estructural (HDL) Cofactor para la LCAT Función principal en el transporte inverso de colesterol Ligando para ABCA1 y SR-BI
AII (1)	~17 (dímero)	Hígado	Inhibe la unión de la apoE a los receptores Activa la lipasa hepática Inhibe la LCAT
AIV (11)	~45	Intestino	Factor de saciedad potencial Activador de la LCAT Facilita la secreción de lípidos en el intestino
AV (11)	39	Hígado	Lipólisis mediada por activador de LPL Puede inhibir la síntesis hepática de VLDL
B100 (2)	~500	Hígado	Proteína estructural (VLDL y LDL) Ligando para el receptor de LDL
B48 (2)	~200	Intestino	Proteína estructural (quilomicrones)
CI (19)	6,6	Hígado	Modula la unión de los remanentes a los receptores Activa la LCAT
CII (19)	8,9	Hígado	Cofactor para la LPL
CIII (11)	8,8	Hígado	Modula la unión de los remanentes a los receptores Inhibidor de la LPL
E (19)	~34	Hígado, cerebro, piel, testículos, bazo	Ligando para la LDL y receptores de remanentes Redistribución de lípidos locales Transporte inverso de colesterol (HDL con apoE)
apo(a) (6)	~400-800	Hígado	Modula la trombosis/fibrinólisis

ABCA1, transportador de casete de unión al trifosfato de adenosina A1; apo, apolipoproteína; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LCAT, lecitina:colesterol aciltransferasa; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LPL, lipoproteína lipasa; SR-BI, receptor de remanentes clase B tipo 1; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

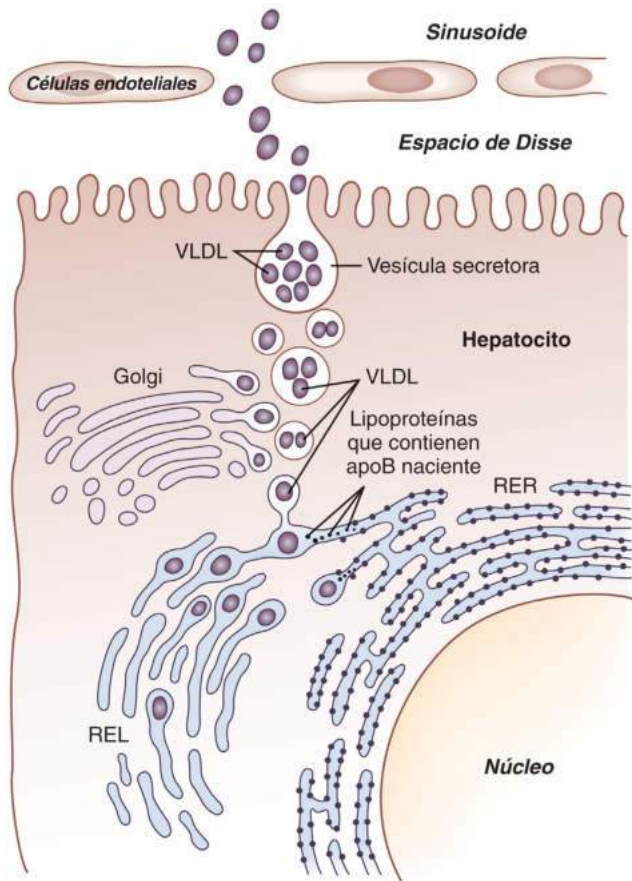


• **Figura 41.8** Síntesis de la apolipoproteína B100 y apoB48 por un mecanismo de edición del ARN mensajero (ARNm). En el intestino humano, una citosina específica (C) se transforma en un uracilo (U) en el ARNm de apoB. Este cambio da lugar a un codón de parada y a la formación de apoB48, que contiene solo los primeros 2.152 aminoácidos de la apoB100 de longitud completa (4.536 aminoácidos). COOH, carboxiterminal; Gln, glutamina; H₂N, aminoterminal.

que el ensamblaje implica dos procesos distintos. Primero, cuando el mensaje de la apoB se traduce en el retículo endoplásmico rugoso, se une a los lípidos proporcionados por la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP; el objetivo de un fármaco; v. más adelante). Esta proteína se heterodimeriza con la proteína disulfuro isomerasa, que remodela la proteína apoB reorganizando las posiciones de los enlaces disulfuro en la molécula para acomodar el lípido entrante.

La mayoría de estos lípidos se originan en el tejido adiposo, donde la lipólisis de los triglicéridos genera ácidos grasos libres que se transportan hasta el hígado. En este paso, los fosfolípidos y el colesterol también se asocian a la apoB. Si no hay suficientes lípidos disponibles en el hígado, la apoB (que se produce constitutivamente) se localiza y se degrada en el proteosoma. En segundo lugar, las partículas de VLDL en maduración se fusionan con otras gotitas de lípidos en el aparato de Golgi, un proceso facilitado por la apoE. Las partículas ricas en triglicéridos se secretan entonces en el espacio de Disse. El destino final de estas dos fuentes potenciales de VLDL puede ser complejo, pero las partículas de VLDL al final llegan a la circulación, donde la transferencia de apolipoproteínas desde otras lipoproteínas modifica su estructura y fomenta el metabolismo en la periferia.

El aumento de la producción de VLDL, impulsado por el aumento de la disponibilidad de lípidos, es predominantemente responsable de la dislipidemia que se observa en la obesidad y la diabetes. Hay una copia de apoB100 en cada partícula de VLDL, y esta relación se mantiene cuando estas proteínas se metabolizan a IDL y después a LDL. Por lo tanto, las medidas de la apoB100 en el plasma reflejan el número de partículas, y las concentraciones más altas de apoB se asocian a enfermedad cardiovascular. Por lo general, la ausencia completa de apoB, que se produce en la abetalipoproteinemia (un trastorno humano raro), está causada por mutaciones en la MTP.⁵⁴ Los pacientes con esta enfermedad pueden tener déficits neurológicos graves, lo que probablemente refleja la deficiencia de vitamina E, que se debe a que las lipoproteínas ricas en triglicéridos transportan esta vitamina liposoluble. La disminución intensa de apoB, pero no la ausencia, que



• **Figura 41.9** Biosíntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en los hepatocitos. Se cree que las apolipoproteínas B (apoB) nacentes que contienen apolipoproteínas sintetizadas por el retículo endoplásmico rugoso (RER) se combinan con los lípidos en el retículo endoplásmico liso (REL). Las VLDL se procesan en el aparato de Golgi y se acumulan en vesículas secretoras grandes. Después se liberan en el espacio de Disse y entran en el plasma. (Modificado de Alexander CA, Hamilton RL, Havel RJ. Subcellular localization of B apoprotein of plasma lipoproteins in rat liver. *J Cell Biol.* 1976;69:241–263; con autorización de *copyright* de Rockefeller University Press.)

se produce en el trastorno humano hipobetalipoproteinemia suele estar causada por mutaciones de truncamiento en apoB. Estas personas tienen el colesterol y los triglicéridos bajos y parecen sanas. Otra causa de la hipobetalipoproteinemia es un defecto en la proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3), que da lugar a una disminución de la secreción hepática de lipoproteínas y a un aumento de la eliminación sin causar esteatosis hepática.⁵⁵ Una mutación en el residuo de aminoácido 3.500 de la proteína apoB100 dentro de la región COOH-terminal de la molécula que media la unión al receptor de LDL produce un defecto familiar de apoB100. Estas personas tienen el colesterol LDL elevado, lo que imita la presentación de la HF.⁵⁶

Apolipoproteínas CI, CII y CIII

Estas apolipoproteínas pequeñas están codificadas por locus que residen en dos localizaciones diferentes del genoma. La apoCI y la apoCII se transcriben desde un sitio del cromosoma 19 cerca del gen apoE. El gen apoCIII es un componente del grupo apoAI/CIII/AIV/AV del cromosoma 11. Las apoC, que pueden intercambiarse libremente entre las partículas de lipoproteínas, son importantes para el metabolismo de los triglicéridos, porque su presencia interfiere en el reconocimiento de la apoE por el receptor de lipoproteínas o desplaza la apoE de las lipoproteínas (ambos aumentan los triglicéridos al impedir su eliminación). La función de la apoCII es más compleja. Las concen-

traciones elevadas en los ratones producen aumento de los triglicéridos por desplazamiento de la apoE, pero son necesarias concentraciones normales de apoCII para la eliminación normal de los lípidos, porque esta apolipoproteína es un cofactor para la enzima LPL. Las mutaciones de apoCII en los seres humanos producen hipertrigliceridemia grave, que imita la deficiencia de LPL.

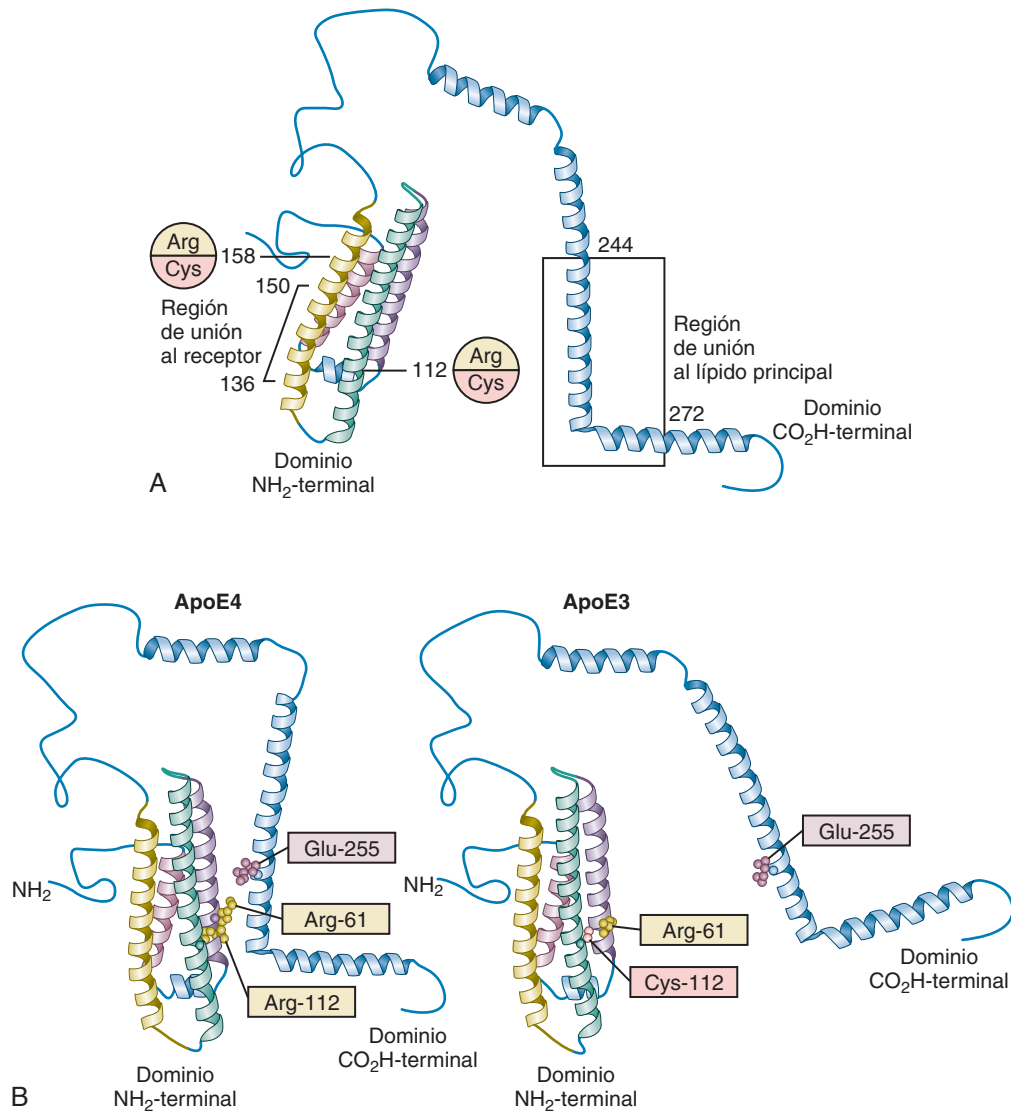
La apoCIII puede ser especialmente importante para la salud humana. Las concentraciones aumentan en el contexto de muchas dislipidemias, y la mayoría de los fármacos para reducir los lípidos disminuyen las concentraciones de apoCIII. Una mutación en el gen de apoCIII que reduce las concentraciones de apoCIII se asocia a una mejora del perfil lipídico y a menos aterosclerosis,⁵⁷ lo que indica que los tratamientos dirigidos a la apoCIII podrían proporcionar beneficios clínicos. En los pacientes con triglicéridos extremadamente altos debido al síndrome de quilomicronemia familiar (SQF; v. más adelante), la inhibición del ARNm de apoCIII da lugar a una disminución importante de los triglicéridos.⁵⁸

Apolipoproteína E

La biología de la apoE también es compleja. La expresión de apoE es mayor en el hígado, seguido del cerebro. En el cerebro, los astrocitos y las células microgliales sintetizan apoE, que también puede ser producida por neuronas dañadas. Muchos otros tipos de células sintetizan la proteína, incluidos los macrófagos. La apoE circula en el plasma dentro de todas las lipoproteínas, con la excepción probable de las LDL. Su función principal implica interacciones con los dos receptores principales que median la eliminación de las lipoproteínas plasmáticas: el receptor de LDL y la proteína 1 relacionada con el receptor de LDL (LRP1, también conocida como receptor de remanentes de quilomicrones). Por lo tanto, la apoE es responsable de la eliminación de lipoproteínas derivadas del intestino después del consumo de alimentos y de la eliminación de las partículas de VLDL e IDL antes de que se conviertan en LDL.

Existen tres isoformas de apoE principales: E2, E3 y E4. Están codificadas, respectivamente, por alelos que se denominan $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, y $\epsilon 4$, con diferencias de carga causadas por variaciones en los aminoácidos en los residuos 112 y 158 de la proteína. La apoE3 se considera la isoforma normal; tiene una cisteína en el residuo 112 y una arginina en el 158. La apoE2 tiene cisteínas en 112 y 158, y la apoE4 tiene una arginina tanto en 112 como en 158. Estas variaciones tienen consecuencias estructurales y funcionales (fig. 41.10). La proteína tiene dos dominios: un amino (NH₂)-terminal que interactúa con los receptores de lipoproteínas y un COOH-terminal que interactúa con los lípidos (v. fig. 41.10A). En la apoE4, la isoforma asociada a la enfermedad, estos dominios interactúan, lo que no ocurre con la apoE3 (v. fig. 41.10B).

Hay datos exhaustivos (más de 86.000 personas para los lípidos y más de 37.000 para los episodios coronarios) que relacionan la frecuencia del alelo de apoE y el genotipo, las concentraciones de lípidos y el riesgo coronario.⁵⁹ La frecuencia de los alelos en adultos sanos es del 7% para $\epsilon 2$, el 82% para $\epsilon 3$ y el 11% para $\epsilon 4$. La frecuencia del genotipo es del 0,7% para $\epsilon 2/\epsilon 2$, el 11,6% para $\epsilon 2/\epsilon 3$, el 2,2% para $\epsilon 2/\epsilon 4$, el 62,3% para $\epsilon 3/\epsilon 3$ (el genotipo más abundante), el 21,3% para $\epsilon 3/\epsilon 4$ y el 1,9% para $\epsilon 4/\epsilon 4$. Existe una relación lineal entre el fenotipo y tanto la concentración de LDL como el riesgo coronario, de mayor a menor, de la siguiente forma: $\epsilon 2/\epsilon 2 < \epsilon 2/\epsilon 3 < \epsilon 2/\epsilon 4 < \epsilon 3/\epsilon 3 < \epsilon 3/\epsilon 4 < \epsilon 4/\epsilon 4$. En comparación con el grupo de referencia ($\epsilon 3/\epsilon 3$), la presencia del alelo $\epsilon 2$ disminuye el riesgo coronario alrededor del 20% y la presencia del alelo $\epsilon 4$ aumenta el riesgo ligeramente. Estas observaciones son interesantes por dos motivos. Primero, las personas $\epsilon 2/\epsilon 2$, aunque están protegidas de las cardiopatías coronarias sobre una base poblacional, tienen riesgo de disbetalipoproteinemia, que se produce en alrededor del 5% de las personas $\epsilon 2/\epsilon 2$ y que se asocia a enfermedad vascular agresiva. En segundo lugar, la proteína E2 se une peor al receptor de LDL que la E3 y la E4. Esto indica que el colesterol LDL en pacientes con la proteína E2 debe ser más alto (porque es menos probable que este receptor lo elimine), pero se observa lo contrario. Estos datos indican que hay otros procesos mediados por



• **Figura 41.10** **A.** El dominio amino (NH₂)-terminal de la apoproteína E está formado por un haz de cuatro hélices. Una región de estructura aleatoria que abarca los residuos de 165 a 200 forma un conector o una región de bisagra relacionada con el dominio carboxilo (CO₂H)-terminal. Hay dos regiones funcionales principales. Los residuos 136 a 150 (*hélice amarilla*) abarcan la región de unión con el receptor; los residuos 240 a 260 en el dominio carboxiterminal abarcan la región de unión a lípidos. **B.** ApoE4 muestra la única propiedad de interacción de dominios que la diferencia de la apoE3 (Arg-61 en el dominio aminoterminal interactúa con Glu-255 en el dominio carboxiterminal). Arg, arginina; Cys, cisteína; Glu, ácido glutámico.

receptor, como los mediados por los proteoglicanos de sulfato de heparano (HSPG), que pueden ser críticos para la eliminación de lipoproteínas que contienen apoE.⁶⁰

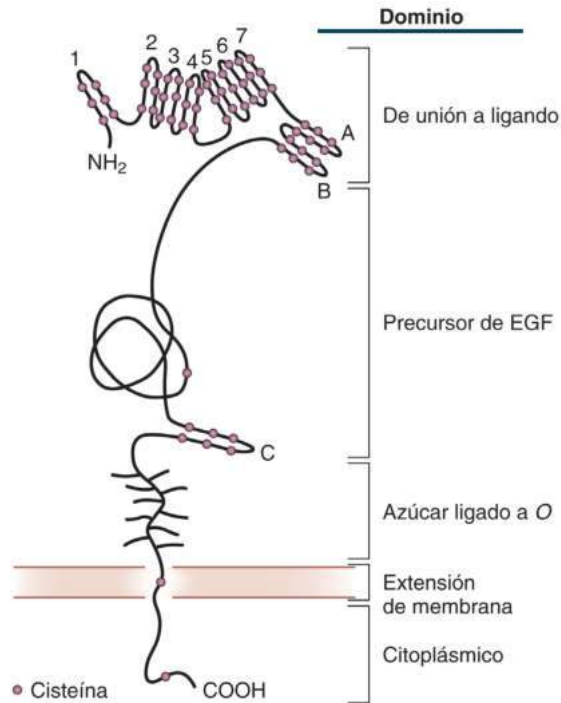
La apoE es un marcador genético de la enfermedad de Alzheimer bien definido. El riesgo aumenta aproximadamente 3 veces en los que tienen un alelo ε4 y 12 veces en los que tienen dos alelos ε4.⁶¹ La presencia de un alelo ε2 es protectora. Estas relaciones son válidas para la enfermedad de Alzheimer de inicio tanto temprano como tardío. Hay lipoproteínas de tipo HDL en el sistema nervioso central, y el aporte de colesterol mediado por apoE es importante para la función sináptica normal. La relación del metabolismo de los lípidos con la enfermedad de Alzheimer no se conoce del todo, pero las pruebas indican que los depósitos de amiloide β (el componente principal de las placas que caracterizan la enfermedad) empiezan antes en los cerebros de los que tienen la proteína E4. Puesto que las personas con alelo ε4 también tienen más probabilidad de tener aterosclerosis, la enfermedad vascular del sistema nervioso central puede ayudar a explicar por qué esta variante de la apoE participa en la neurodegeneración.

Receptores principales que participan en el metabolismo de los lípidos

Familia de genes del receptor de LDL

Existen al menos 10 miembros de la familia del receptor de LDL; el receptor de LDL y la LRP1 son los dos más importantes para el metabolismo sistémico de los lípidos. El receptor de LDL reconoce la apoB100 y la apoE, mientras que la LRP1 reconoce solo la apoE. Otros miembros centrales de la familia (los que comparten una homología estructural considerable) comprenden el receptor de VLDL, el receptor 2 de la apolipoproteína E (apoER2 o LRP8), la LRP4, la LRP1B y la megalina (LRP2, también conocido como gp330 y como antígeno principal de la nefritis de Heymann).

Tres miembros de la familia carecen de algunas de las características estructurales de los demás. Son el receptor L1 relacionado con sortilina (LR11/SORL1), la LRP5 y la LRP6. Junto con el receptor de LDL y la LRP1, los receptores de la sortilina participan en el desarrollo cerebral, la función sináptica y la neuroprotección, lo que hace que sean



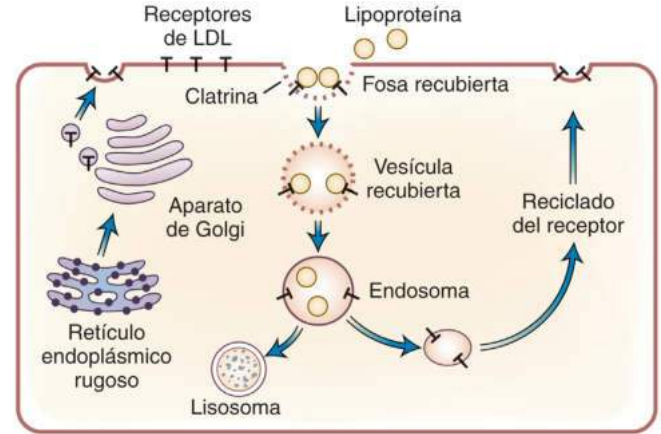
• **Figura 41.11** Dominios funcionales del receptor de lipoproteínas de baja densidad. Los números del 1 al 7 indican las repeticiones en el dominio de unión a ligando. A, B y C son repeticiones similares al factor del crecimiento epidérmico (EGF) en el dominio precursor de EGF. Consulte el texto para obtener una descripción completa. COOH, carboxiterminal.

importantes en la enfermedad de Alzheimer.⁶² La LRP5 y la LRP6 son correceptores para una familia de receptores acoplados a la proteína G conocidos como receptores *frizzled*. Estos receptores se unen a la molécula Wnt para inducir una importante cascada de señalización ascendente del factor de transcripción β -catenina. Las variantes genéticas de la LRP5 se asocian a la obesidad,⁶³ y una mutación humana en la LRP6 produce síndrome metabólico y enfermedad arterial coronaria.⁶⁴ Las mutaciones con pérdida de función en la LRP5 o la LRP6 producen osteoporosis en los seres humanos, mientras que las mutaciones con ganancia de función en la LRP5 producen osteopetrosis. Estas observaciones indican que la resistencia a la insulina, la enfermedad coronaria y la osteoporosis, que son enfermedades concomitantes frecuentes en los pacientes, pueden estar relacionadas con anomalías de la señalización Wnt.

Receptor de LDL

El receptor de LDL es una glucoproteína grande (160 kDa) que se expresa en la mayoría de las células. Debido a que reconoce la apoB100 y la apoE, participa en la captación de LDL, remanentes de quilomicrones, VLDL e IDL. La mayoría de las partículas de HDL no tienen apoE y, por lo tanto, no interactúan con este receptor o con la LRP. El descubrimiento de este receptor en la década de los setenta por Brown and Goldstein⁶⁵ explicó una enfermedad humana (HF) y el mecanismo de acción de los fármacos que reducen el colesterol, y definió la endocitosis mediada por receptor como un paradigma para proporcionar a las células componentes críticos del entorno externo.

El receptor de LDL comparte dominios funcionales con otros miembros de esta familia de receptores, como el dominio de unión a ligando, el dominio precursor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), el dominio de azúcar ligado a O en la superficie celular, el dominio de expansión de membrana y el dominio citoplásmico en el COOH-terminal (fig. 41.11). El dominio de unión a ligando incluye siete repeticiones de aproximadamente 40 aminoácidos, y cada una contiene seis cisteínas que forman tres enlaces disulfuro dentro de la



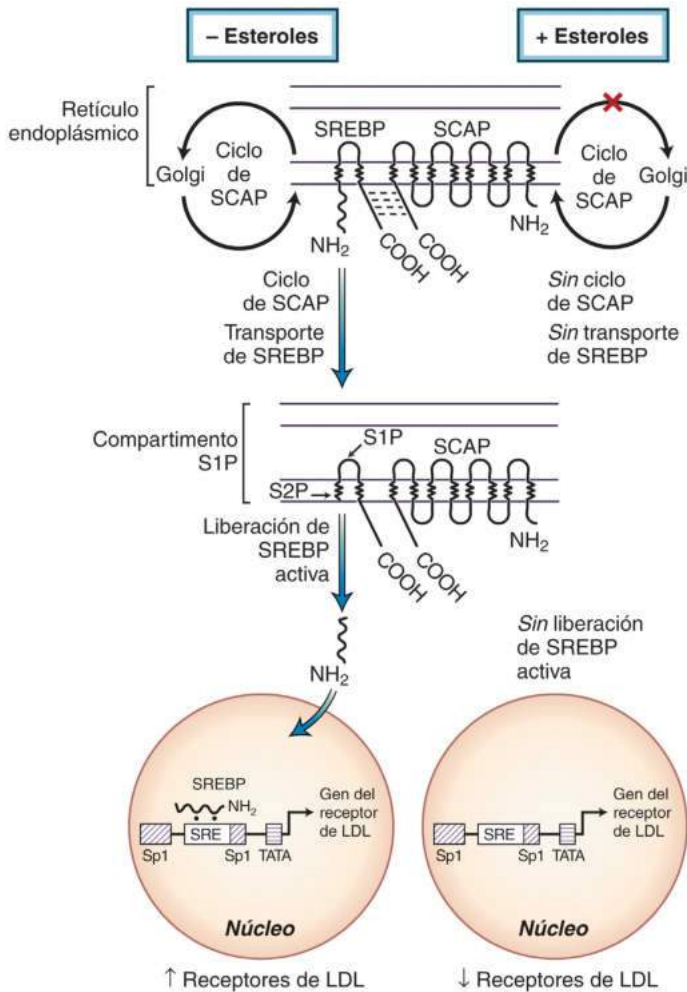
• **Figura 41.12** Vía del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las LDL interactúan con receptores en la superficie celular. El complejo entra en la fosa recubierta y se internaliza. La vesícula recubierta pierde su capa de clatrina y se convierte en un endosoma, el sitio de disociación de la lipoproteína y el receptor. Los receptores se reciclan en la superficie celular y las lipoproteínas se degradan. Alternativamente, se sintetizan nuevos receptores en el retículo endoplásmico rugoso y se transportan a la superficie celular. (Modificado de Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47; y Myant NB. *Cholesterol Metabolism, LDL, and the LDL Receptor*. San Diego, CA: Academic Press; 1990.)

repetición para estabilizar la estructura. La repetición también incluye aminoácidos con carga negativa que interactúan con residuos con carga positiva en los ligandos apoB y apoE y con iones de calcio. El dominio precursor del EGF consta de tres repeticiones de tipo EGF (v. fig. 41.11) con una estructura conocida como propulsor β localizada entre las repeticiones B y C. El dominio de azúcar ligado a O es el sitio en el que las moléculas de hidratos de carbono se unen a la molécula, y después hay una secuencia de membrana corta. El dominio citoplásmico consta de 50 residuos que incluyen una secuencia de objetivos NPXY (asparagina, prolina, cualquier aminoácido, tirosina) donde se acoplan las proteínas adaptadoras, lo que da lugar a la agrupación de receptores en fosas recubiertas.

Las fosas recubiertas son regiones especializadas de la superficie celular que se caracterizan por la presencia del complejo proteico clatrina. Cuando los receptores de LDL se unen a las lipoproteínas, migran a las fosas recubiertas y la clatrina dirige el complejo a una región de la membrana celular que se pliega hacia dentro, creando una vesícula intracelular o endosoma (fig. 41.12). Los endosomas se vuelven ácidos, lo que hace que la lipoproteína se desplace desde el receptor de LDL por el propulsor β del dominio del precursor de EGF.⁶⁶ El receptor no ocupado se recicla de nuevo en la superficie celular. En presencia de PCSK9 (v. más adelante y fig. 41.18), se altera la estructura del receptor de LDL, lo que fomenta la degradación y evita el reciclaje en la superficie celular.⁶⁷

Las lipoproteínas se degradan en los lisosomas. El colesterol se transporta fuera de los lisosomas por la acción de dos proteínas, Niemann-Pick C1 y C2 (NPC1 y NPC2), que están mutadas en la enfermedad humana de Niemann-Pick de tipo C, que se caracteriza por acumulación intracelular de colesterol. La administración intratecal de ciclodextrina puede tener beneficios clínicos.⁶⁸ La NPC2, que es soluble, se une al colesterol después de la hidrólisis de la lipoproteína en el lisosoma y desplaza este esteroles a la NPC1 asociada a la membrana para su posterior liberación en la célula, donde tiene funciones estructurales y reguladoras.

Una función reguladora clave del colesterol es el control de la expresión del receptor de LDL. Las concentraciones intracelulares de esteroles son detectadas por la proteína activadora de la división SREBP (SCAP), que se une a las SREBP en el retículo endoplásmico. La



• **Figura 41.13** Regulación del gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL). *COOH*, carboxiterminal; *S1P*, proteasa del sitio 1; *S2P*, proteasa del sitio 2; *SCAP*, proteína activadora de la división de SREBP; *SRE*, elemento regulador de esterol; *SREBP*, proteína de unión al elemento regulador de esterol; *TATA*, caja de TATA o secuencia promotora del núcleo.

SREBP2 es muy importante para la transcripción del receptor de LDL; su NH_2 -terminal contiene una estructura de factor de transcripción de tipo cremallera de leucina que se une a un elemento regulador de esterol en el promotor del gen del receptor de LDL. Cuando se agota el esterol de las células (fig. 41.13, parte izquierda), la SCAP migra hasta el aparato de Golgi, donde se modifican las moléculas de azúcar unidas a la proteína. Esto permite a la SCAP transportar SREBP hasta el compartimento de proteasa del sitio 1 (S1P). Allí, dos proteasas, S1P y proteasa del sitio 2 (S2P), actúan secuencialmente sobre las SREBP para liberar su NH_2 -terminal, que migra hasta el núcleo y se une al elemento regulador de esterol en la región promotora de los genes lipídicos como el receptor de LDL y la HMG-CoA reductasa, aumentando la transcripción y las concentraciones consecuentes de proteínas funcionales. En presencia de colesterol (v. fig. 41.13, parte derecha), la SCAP no circula hasta la estructura de Golgi, no puede trasladar las SREBP hasta el compartimento de S1P y las SREBP no se escinden para permitir que su factor de transcripción migre hasta el núcleo. Esta interrupción de la activación de las SREBP en presencia de colesterol protege a la célula de la acumulación excesiva de colesterol.

Proteína 1 relacionada con el receptor de LDL

La LRP1 también se conoce como receptor de apoE o receptor de remanentes de quilomicrones. Es grande y contiene componentes de cuatro receptores de LDL con una multiplicidad de dominios de unión

a ligando. La inactivación embrionaria de la LRP1 (pero no del receptor de LDL) es mortal para los ratones. Los tipos de células principales que expresan LRP1 son los hepatocitos, las neuronas y los sincitiotrofoblastos placentarios. Se unen múltiples ligandos diferentes a la LRP1 y participan tanto en el flujo de nutrientes como en la señalización. Estos ligandos son la proteína precursora de amiloide (que se procesa para formar el amiloide β de las placas en la enfermedad de Alzheimer), subproductos bacterianos, el activador del plasminógeno tisular (que reacciona con la LRP1 para fomentar la inflamación en el contexto de la isquemia cerebral), los inhibidores del activador del plasminógeno y la α_2 -macroglobulina (que contribuye a la inflamación, en parte inactivando las metaloproteinasas de la matriz). La LRP1 se asocia a la proteína asociada a receptor, una proteína pequeña que se une a varias regiones de la LRP1 para acompañar a esta proteína grande durante el procesamiento intracelular.

La LRP1 se une a la apoE, pero no a la apoB100. Por lo tanto, regula el metabolismo de las lipoproteínas que contiene apoE principales, como los remanentes de quilomicrones y las IDL (remanentes de VLDL), pero no participa en el metabolismo de las LDL. La interacción entre la LRP1 y las lipoproteínas es más compleja que la que existe entre las LDL y el receptor de LDL. Se necesitan varias moléculas de apoE para la unión a la LRP1, y esta interacción requiere una unión inicial de la lipoproteína a proteoglicanos en la superficie celular. Otras moléculas de las lipoproteínas que contienen apoE también facilitan el proceso de unión. La LPL, que metaboliza los quilomicrones y las partículas de VLDL, se adhiere a las partículas después de regular la liberación de ácidos grasos y otros componentes en el endotelio. Se cree que las moléculas de LPL de unión a lipoproteínas (así como la lipasa hepática) interactúan con la LRP1 y facilitan la captación de remanentes por el hígado.

Receptores de reconocimiento de patrón

La liberación excesiva de lípidos en los vasos sanguíneos produce aterosclerosis. El sistema inmunitario innato y al menos dos tipos amplios de receptores (receptores depuradores y receptores de tipo *Toll* [TLR]) que reconocen principalmente patrones de ligando (p. ej., los que se asocian a hidratos de carbono, lípidos o ácidos nucleicos) en lugar de características discretas (p. ej., secuencias específicas de aminoácidos) participan en el proceso aterosclerótico y se cree que son activados por lípidos.

Receptores depuradores

La observación de que los macrófagos pueden unirse e internalizar formas modificadas de LDL, pero no de LDL nativas, impulsó el descubrimiento de los receptores depuradores. Hay múltiples casos de estos receptores⁶⁹ que se unen a las LDL alteradas (p. ej., oxidadas, acetiladas) o a otros ligandos polianiónicos. Los receptores de las clases A y B pueden ser especialmente importantes.

Entre los receptores de la clase A se incluye el receptor depurador A (SR-A tipos 1 y 2, que consisten en variantes de empalme alternativas), el receptor de macrófagos con estructura colagenosa (MARCO), el receptor depurador A 5 (SCARA5) y el receptor depurador con dominio de lectina de tipo C (SRCL-I/II, también denominado CL-P1). El SR-A, el primero que se descubrió, se une a una amplia variedad de ligandos (incluidos subproductos bacterianos), activa las vías de señalización del estrés, incluidas las proteínas cinasas activadas por mitógenos, y se cree que participa en la aterosclerosis, la eliminación de células apoptóticas y la enfermedad de Alzheimer.

Los receptores de la clase B son el CD36 y el receptor depurador de clase B (SR-BI [llamado CLA1 en los seres humanos]). Estos receptores se unen a las LDL modificadas, pero, a diferencia de otros receptores depuradores, también se unen a las VLDL, las LDL nativas y las HDL. El CD39 se expresa en una amplia variedad de tipos celulares, como monocitos, macrófagos, adipocitos, plaquetas, células endoteliales, hepatocitos, células microgliales y la lengua, donde detecta la grasa de la dieta. Además de las lipoproteínas, los ácidos grasos de cadena larga son ligandos para CD36.⁷⁰ La distribución tisular del SR-BI es más

limitada y se expresa en los hepatocitos, los monocitos/macrófagos y los tejidos esteroideógenos. Una deficiencia genética del SR-BI en los seres humanos produce un aumento de las HDL circulantes y también un aumento del riesgo de cardiopatía coronaria.⁷¹

Receptores de tipo Toll

La familia TLR comprende efectores clave del sistema inmunitario innato necesarios para los mecanismos de defensa del huésped contra los patógenos. Su activación se ha relacionado con muchas enfermedades inflamatorias crónicas, como la aterosclerosis, a través de vías de señalización que aumentan el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de los linfocitos B activados (NF- κ B), la proteína activadora 1 (AP1) y otros factores de transcripción que controlan la inflamación. Algunos receptores depuradores, como el CD36, pueden ser correceptores de los TLR. Los TLR se encuentran en las células mieloides, como los monocitos/macrófagos, y en el epitelio intestinal. Los ligandos de los TLR comprenden lipopolisacáridos (TLR4) y glucolípidos que se encuentran en las bacterias (TLR2). Los TLR2 regulan la activación de los monocitos por la apoCIII en las proteínas ricas en triglicéridos.⁷²

Otras enzimas y proteínas de transferencia que regulan el metabolismo de los lípidos

Lipasa hepática

La lipasa hepática es, principalmente, una fosfolipasa con alguna actividad triglicérido lipasa. Se sintetiza en los hepatocitos, pero se encuentra sobre todo en las células endoteliales del hígado y en los HSPG en el espacio de Disse. También se encuentra en el tejido esteroideógeno, pero no se sintetiza en esos sitios. A diferencia de la LPL, que está presente principalmente en los tejidos alejados del hígado, lo que asegura la liberación periférica de lípidos y vitaminas, la lipasa hepática coordina centralmente el metabolismo de las lipoproteínas. Sus funciones comprenden la conversión de IDL a LDL, HDL₂ a HDL₃ y, probablemente, el metabolismo final de los remanentes de quilomicrones para facilitar su captación por la LRP1. A diferencia de la LPL, la lipasa hepática no necesita un cofactor como apoCII, pero ambas enzimas se desplazan de sus sitios endoteliales de actividad mediante la inyección de heparina (actividad postheparina lipasa). Las concentraciones elevadas de lipasa hepática disminuyen las concentraciones de HDL, mientras que las concentraciones elevadas de LPL aumentan las HDL.

Lipasa endotelial

La lipasa endotelial, con una relación evolutiva con la lipasa hepática y la LPL, es una fosfolipasa con casi ninguna actividad de triglicérido lipasa. Se expresa en altas concentraciones en las células endoteliales embrionarias y su expresión disminuye durante la maduración. En los adultos se expresa más en las células endoteliales, la tiroides, los pulmones, el hígado, la placenta y las gónadas. En los ratones, la sobreexpresión disminuye las HDL y la inactivación las aumenta. La lipasa endotelial se expresa en la aorta, donde puede aumentar con la aterosclerosis. En los seres humanos, las mutaciones con pérdida de función se asocian a un aumento de las HDL.⁷³ No parece que la lipasa endotelial afecte al riesgo aterosclerótico.

Proteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9

La PCSK9 es una proteasa secretada que fomenta la degradación del receptor de LDL interactuando con el receptor para que se dirija al lisosoma. No es necesaria la actividad catalítica de la PCSK9 para la degradación del receptor. Se expresa más en el hígado, el intestino y los riñones. La importancia de la PCSK9 en el metabolismo de los lípidos se descubrió cuando las mutaciones de sentido erróneo dentro del gen (que posteriormente se determinó que eran mutaciones con ganancia de función) se asociaron a hipercolesterolemia y enfermedad arterial coronaria.⁷⁴ La sobreexpresión de PCSK9 en los ratones disminuye la proteína receptora de LDL. Las mutaciones humanas con pérdida de

función en la PCSK9 se asocian a concentraciones bajas de LDL y a disminución del riesgo de enfermedad vascular.^{75,76} Algunas PCSK9 se asocian a las LDL circulantes,⁷⁷ lo que podría ayudar a dirigir esta proteína a los receptores de LDL. Los anticuerpos contra la PCSK9 son útiles para el tratamiento en los seres humanos.

Fosfolipasa A₂ asociada a lipoproteína

Las fosfolipasas hidrolizan el enlace éster en la posición sn2 de los fosfolípidos, lo que suele dar lugar a la liberación de un ácido graso y lisofosfatidilcolina, que pueden inducir la inflamación. Originalmente, las fosfolipasas se identificaron como un componente del veneno de serpiente y desde entonces se han descrito muchas clases distintas. Los fosfolípidos de membrana son el sustrato para la mayoría de las fosfolipasas. La fosfolipasa A₂ asociada a lipoproteínas (Lp-PLA₂) es una excepción, porque puede hidrolizar sustrato en la fase acuosa. La Lp-PLA₂ se une tanto a las lipoproteínas LDL como HDL y es un biomarcador de la enfermedad arterial coronaria.⁷⁸ En los seres humanos, la inhibición de esta enzima disminuye la expansión del núcleo lipídico de las placas ateroscleróticas,⁷⁹ pero no disminuye los criterios de valoración cardiovasculares.⁸⁰

Proteína de transferencia de éster de colesterol

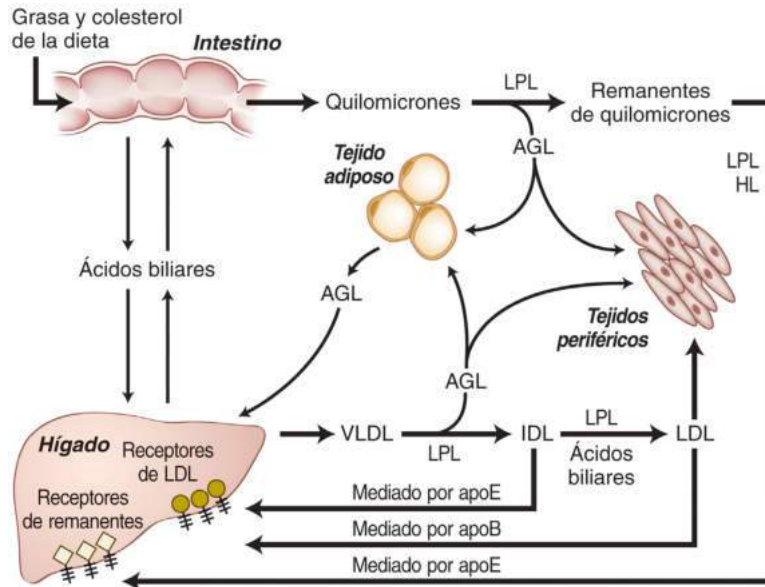
La proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) fomenta el intercambio entre las lipoproteínas de dos clases de lípidos neutros: ésteres de colesterol y triglicéridos. Los ésteres de colesterol HDL se transfieren a las VLDL, las IDL y los remanentes de quilomicrones; en cambio, los triglicéridos de las VLDL, las IDL y los remanentes se transfieren a las HDL. Los seres humanos y otros primates tienen actividad de CETP; la transferencia de ésteres de colesterol desde las HDL a las lipoproteínas que contienen apoB da lugar, en última instancia, a que la mayor parte de su carga de colesterol sea transportada por las LDL, lo que se cree que causa aterosclerosis. Los roedores y los perros no tienen CETP. La mayoría de su colesterol es transportado por las HDL, tienen pocas LDL y estos animales son resistentes a la aterosclerosis. Estas observaciones dieron lugar a la idea de la inhibición de la actividad de CETP como tratamiento para la aterosclerosis en los seres humanos. En estudios clínicos, distintos inhibidores han aumentado el colesterol HDL y reducido el colesterol LDL, pero también han aumentado la mortalidad,⁸¹ han aumentado selectivamente la HDL sin afectar a los acontecimientos cardiovasculares⁸² y han reducido los acontecimientos, quizás debido a la disminución del colesterol LDL.⁸³

Lecitina:colesterol aciltransferasa

La LCAT es una enzima que se sintetiza principalmente en el hígado; circula en el plasma asociada a partículas de HDL y, en menor extensión, a partículas de LDL. Varias apolipoproteínas (apoAI y otras) la activan y utiliza el fosfolípido lecitina (fosfatidilcolina) y el colesterol libre como sustratos para generar lisolecitina (lisofosfatidilcolina) y ésteres de colesterol. La mayoría de los ésteres de colesterol en las lipoproteínas derivan de la actividad de la LCAT. Las mutaciones humanas infrecuentes en la LCAT dan lugar a concentraciones bajas de HDL. No se conoce bien la función de la LCAT en la aterosclerosis, y algunos informes indican que no parece que el riesgo de aterosclerosis aumente en los seres humanos con mutaciones con pérdida de función en la LCAT,⁸⁴ quizás porque sus HDL residuales sean funcionales en las pruebas del transporte inverso del colesterol. Las otras manifestaciones clínicas de la deficiencia de LCAT se describen en el apartado «Deficiencia de lecitina:colesterol aciltransferasa».

Fisiología integradora del metabolismo de los lípidos

El metabolismo de los lípidos se caracteriza por un flujo dinámico de múltiples especies de lípidos desde el entorno externo hasta el hígado, desde el hígado hasta los tejidos periféricos, desde los tejidos periféricos



• **Figura 41.14** Esquema general en el que se resumen las vías principales que intervienen en el metabolismo de los quilomicrones sintetizados por el intestino y las VLDL sintetizadas por el hígado. AGL, ácido graso libre; ApoB, apolipoproteína B; apoE, apolipoproteína E; HL, lipasa hepática; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LPL, lipoproteína lipasa; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad. (Modificado de Mahley RW. Biochemistry and physiology of lipid and lipoprotein metabolism. In: Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 2nd ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1995:1369–1378.)

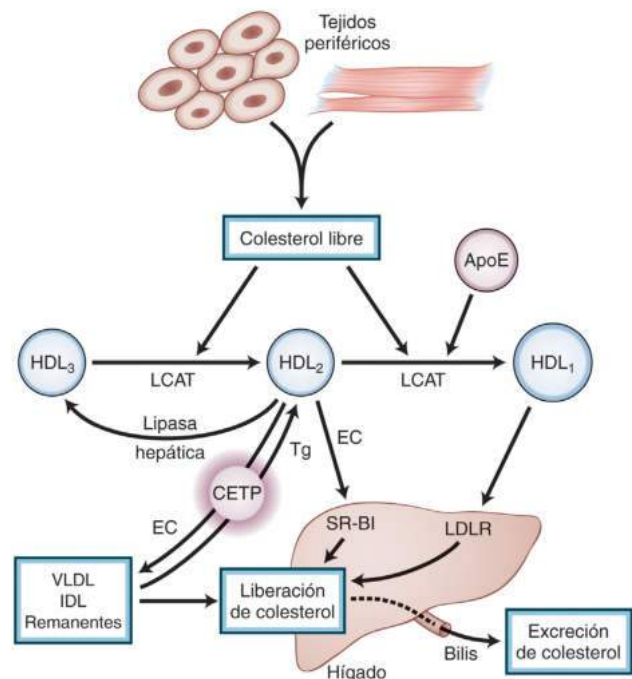
otra vez hasta el hígado y después otra vez al entorno externo a través de la excreción de ácidos biliares. En las figuras 41.14 y 41.15 se muestran imágenes integradas de las vías principales relacionadas.

Transporte de lípidos exógenos

La grasa y el colesterol de la dieta (v. fig. 41.14, parte superior izquierda) absorbidos por el duodeno y el yeyuno proximal se utilizan para producir quilomicrones que se secretan en los bordes laterales de los enterocitos y entran en los vasos linfáticos mesentéricos. Acceden al plasma a través del conducto torácico y se metabolizan rápidamente por la LPL para producir remanentes de quilomicrones. Estos son captados por los receptores de remanentes (LRP1/HSPG) y por los receptores de LDL en el hígado. Los ácidos grasos libres generados por la acción de la LPL están disponibles para su almacenamiento en el tejido adiposo y otros tejidos (p. ej., músculo esquelético, corazón) para utilizarse como sustratos energéticos.

Transporte de lípidos endógenos

Los lípidos derivados de los remanentes y de la lipólisis del tejido adiposo se reensamblan en el hígado (v. fig. 41.14, parte inferior izquierda) como partículas de VLDL, que se secretan en el plasma. Las anomalías del metabolismo de los lípidos en la resistencia a la insulina están mediadas, en gran parte, por la sobreproducción de VLDL, un hecho que se debe a la alteración de la señalización descendente de las proteínas adaptadoras del receptor de insulina y el sustrato del receptor de insulina (IRS). Las partículas de VLDL son metabolizadas por la LPL para producir partículas de IDL que se metabolizan por la LPL y la lipasa hepática para generar partículas de LDL. Así, las LDL derivan de las VLDL, lo que ayuda a explicar por qué los tratamientos que aumentan la actividad de la LPL para reducir los triglicéridos (transportados por las VLDL) suelen asociarse a aumentos, al menos transitorios, de las LDL. Las IDL pueden ser captadas por el hígado a través de un proceso dependiente de apoE, y las LDL son captadas por el hígado a través de la unión de la apoB100 a los receptores de LDL.



• **Figura 41.15** Función de las HDL en la redistribución de los lípidos desde las células con exceso de colesterol a las células que necesitan colesterol o al hígado para su excreción. La vía del transporte inverso del colesterol se indica con flechas (transferencia neta de colesterol desde las células a las HDL, y después hasta las LDL y el hígado). ApoE, apolipoproteína E; CETP, proteína de transferencia de éster de colesterol; EC, éster de colesterol; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LCAT, lecitina:colesterol aciltransferasa; LDLR, receptor de lipoproteínas de baja densidad; SR-BI, receptor depurador clase B, tipo 1; Tg, triglicérido; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

Las partículas de VLDL pequeñas, las partículas de IDL y las partículas de LDL pueden ser captadas por los tejidos periféricos para suministrar nutrientes, colesterol y vitaminas liposolubles. Cuando están presentes en exceso, todas estas lipoproteínas pueden ser aterogénicas.

Transporte inverso del colesterol y HDL disfuncionales

El colesterol no puede metabolizarse en los tejidos periféricos y debe volver al hígado para su excreción. Este proceso, denominado *transporte inverso del colesterol*, depende de las HDL y sus precursores, como se representa en la [figura 41.15](#). El exceso de colesterol en los tejidos puede desviarse a una apoAI pobre en lípidos, mediado por la proteína transportadora ABCA1 (transportador de casete de unión a ATP1), o a partículas de HDL nacientes, mediado por ABCG1. Se cree que el flujo de células cultivadas al plasma humano, como biomarcador del riesgo cardiovascular, refleja principalmente la actividad de ABCA1. También hay pruebas de que el colesterol puede ser captado por las HDL sin la ayuda de transportadores siguiendo un gradiente de concentración en la superficie celular. La LCAT esterifica el colesterol asociado a las HDL para formar ésteres de colesterol e induce la maduración de las HDL. Las partículas de HDL siguen tres vías para transportar los esteroides al hígado. En primer lugar, pueden unirse directamente a SR-BI (CLA1) en el hígado, que induce la liberación de los ésteres de colesterol a través de un mecanismo que implica la transferencia de lípidos lateral y sin internalización del receptor. En segundo lugar, los ésteres de colesterol pueden transferirse a lipoproteínas que contienen apoB por la CETP, y estas partículas pueden liberar colesterol en el hígado a través del receptor de LDL. En tercer lugar, una pequeña parte de las HDL pueden captar apoE y unirse al receptor de LDL en el hígado. Una vez en el hígado, el colesterol se convierte en ácidos biliares para su excreción.

El colesterol es el componente principal de las placas ateroscleróticas, por lo que la aterosclerosis podría tratarse fomentando el flujo de colesterol de las lesiones. Las HDL participan en este proceso, pero las concentraciones estáticas de HDL son malos predictores del transporte inverso de colesterol. Las partículas de HDL disfuncionales incapaces de mediar el flujo de colesterol podrían explicar por qué algunas intervenciones para aumentar las HDL no se han asociado a una disminución de las enfermedades cardiovasculares. La medida de la tasa de flujo de colesterol desde la periferia al hígado, que puede ser posible en los seres humanos, podría representar un factor predictivo mejor del beneficio de los tratamientos. La capacidad de flujo de colesterol *in vitro* podría ser útil para evaluar el riesgo,⁴⁵ pero parece que no se asocia universalmente de manera inversa a la enfermedad.^{85,86}

Además de participar en el transporte inverso del colesterol, las HDL tienen otras propiedades que podrían verse perjudicadas por una diversidad de procesos que conducen a una partícula disfuncional. Comprenden la inducción de la óxido nítrico sintasa endotelial, el transporte de las proteínas que participan en la respuesta de fase aguda, y la inflamación y la supresión de trombosis a través de la inducción de prostaciclina (que disminuye la producción de trombina a través de la vía de la proteína C y disminuye la activación plaquetaria).

Perspectiva general de la hiperlipidemia, la dislipidemia y la aterogenia

Las anomalías de los lípidos pueden presentarse como aumento de los triglicéridos, aumento del colesterol, aumento tanto de los triglicéridos como del colesterol y disminución de las HDL. En la [tabla 41.4](#) se presenta un resumen de las causas primarias y secundarias de cada trastorno.

Las concentraciones plasmáticas de lípidos dependen, en gran medida, del estilo de vida. Por ejemplo, las dietas ricas en grasa y en colesterol de las sociedades occidentales aumentan el colesterol plasmático, y el ejercicio intenso disminuye tanto las partículas aterogénicas

como los triglicéridos. Por este motivo, las concentraciones sanguíneas normales (las que están dentro de 2 desviaciones estándar de la media) varían entre los países y con el tiempo. La influencia primordial de la dieta y el estilo de vida sobre el colesterol plasmático se ha ilustrado en estudios de poblaciones de etnia japonesa que demuestran que el colesterol aumenta notablemente en los estadounidenses de origen japonés que consumen dietas occidentalizadas.⁸⁷ Puesto que la concentración total de colesterol se relaciona con el riesgo de cardiopatía coronaria en una amplia gama ([fig. 41.16](#)), es preferible definir las concentraciones normales como las que se asocian a un riesgo cardiovascular mínimo más que como promedios de la población, lo que indica que la mayoría de las personas de los países desarrollados tienen concentraciones de lípidos que las ponen en riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Los estudios epidemiológicos apoyan que el colesterol total por debajo de 150 mg/dl (3,9 mmol/l) se asocia a un riesgo menor de enfermedad cardiovascular (v. [fig. 41.16](#)). Es más, puede observarse la inversión de la aterosclerosis, como la disminución del tamaño y posiblemente el estado inflamatorio de las lesiones establecidas, cuando las LDL están por debajo de 70-80 mg/dl (< 2 mmol/l) en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida.⁸⁸

Los datos demográficos, genéticos y terapéuticos apoyan que la aterosclerosis está causada, con frecuencia, por el depósito de colesterol dentro de la pared arterial. Como se ha descrito antes, varios trastornos hiperlipidémicos genéticos se asocian a aterosclerosis prematura. La disminución del colesterol en la sangre mediante la dieta, las estatinas y otros tratamientos que reducen el colesterol, e incluso mediante derivación ileal quirúrgica, ha demostrado de manera convincente que la reducción del colesterol reduce la incidencia de acontecimientos cardiovasculares principales, especialmente del infarto de miocardio, la necesidad de revascularización y el accidente cerebrovascular. Lo más sorprendente es la observación de que, en la mayoría de los pacientes con enfermedad arterial coronaria, el tratamiento con estatinas reduce la enfermedad (es decir, inversión).⁸⁸ La hipótesis del colesterol se apoya, además, en una gran cantidad de datos de animales. La alteración de las concentraciones sanguíneas de lípidos mediante modificaciones de la dieta o genéticas hace que los animales sin aterosclerosis desarrollen la enfermedad, y esta se invierte con la disminución del colesterol.

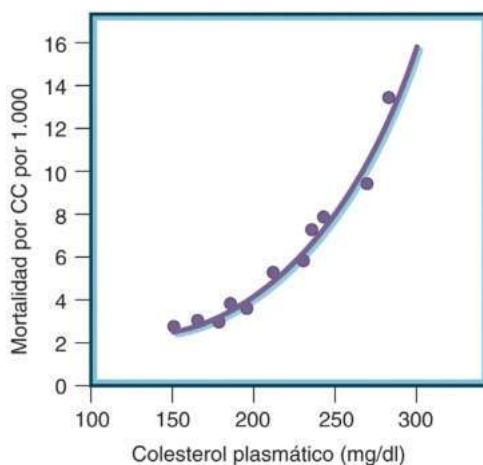
Probablemente, la aterosclerosis y sus presentaciones clínicas, como enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, son el producto de varios cambios fisiopatológicos. Según el paciente y el entorno, la enfermedad arterial es el resultado de una reacción variable a la infiltración de lípidos, la lesión arterial y la inflamación de macrófagos. Hace más de 100 años, los patólogos identificaron el colesterol como un componente principal de la aterosclerosis. Se ha descubierto que este lípido mal metabolizado se asocia tanto con el colágeno como con los proteoglicanos (componentes clave del tejido conjuntivo que consisten en proteínas unidas a hidratos de carbono) y dentro de las células arteriales. Los macrófagos y las células del músculo liso se convierten en células espumosas, que se llaman así por los lípidos espumosos intracelulares. Además, suele haber zonas ricas en lípidos acelulares, una cantidad variable de tejido conjuntivo rico en colágeno superpuesto y regiones donde la placa aterosclerótica se ha roto. El proceso comienza con la infiltración de lípidos en la pared arterial.⁸⁹ Las cuestiones patógenas no resueltas comprenden: 1) cómo entran los lípidos en la arteria; 2) la determinación de qué vías dan lugar a la captación excesiva de lípidos por las células espumosas, y 3) la determinación de qué procesos producen la rotura y la trombosis.

Las lipoproteínas atraviesan la barrera arterial y se infiltran en la pared de la arteria. Es posible que la barrera endotelial rechace las partículas más grandes, como los quilomicrones. Las LDL pueden dejar la circulación a través de canales entre las células, junto con el continuo movimiento transendotelial del plasma libre de células o a través de la red de la interacción con receptores específicos. Una vez en el espacio subendotelial, las lipoproteínas deben acumularse para provocar la enfermedad. Existe la teoría de que las cargas positivas en la apoB interactúan con los proteoglicanos cargados negativamente para fomentar la retención de

TABLA 41.4 Diagnóstico diferencial de la hiperlipidemia y la dislipidemia

Hipertrigliceridemia	Hipercolesterolemia	Aumento del colesterol y los triglicéridos	HDL bajas
Trastornos primarios			
Deficiencia de LPL	Hipercolesterolemia familiar	Hiperlipidemia combinada familiar	Hipoalfalipoproteinemia familiar
Deficiencia de apoCII	Defecto familiar de apoB100	Disbetalipoproteinemia	Mutaciones de apoAI
Hipertrigliceridemia familiar	Hipercolesterolemia poligénica		Deficiencia de LCAT
Disbetalipoproteinemia	Sitosterolemia		Deficiencia de ABCA1
Trastornos secundarios			
Diabetes mellitus	Hipotiroidismo	Diabetes mellitus	Esteroides anabolizantes
Hipotiroidismo	Enfermedad hepática obstructiva	Hipotiroidismo	Retinoides
Dietas ricas en hidratos de carbono	Síndrome nefrótico	Glucocorticoides	Infección por el VIH
Insuficiencia renal	Tiacidas	Inmunodepresores	Infección por hepatitis C
Obesidad/resistencia a la insulina		Inhibidores de proteasa	
Estrógenos		Síndrome nefrótico	
Etanol		Lipodistrofias	
β -bloqueantes			
Inhibidores de proteasa			
Glucocorticoides			
Retinoides			
Resinas de unión a ácidos biliares			
Antipsicóticos			
Lipodistrofias			
Tiacidas			

ABCA1, transportador de casete de unión al trifosfato de adenosina 1; apo, apolipoproteína; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LCAT, lecitina:colesterol aciltransferasa; LPL, lipoproteína lipasa; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.



• **Figura 41.16** Relación entre las concentraciones plasmáticas de colesterol y la mortalidad por cardiopatía coronaria (CC) en el Multiple Risk Factor Intervention Trial. (Modificado de Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial [MRFIT]. *JAMA*. 1986;256:2823-2828; Copyright © 1986, de la American Medical Association.)

lipoproteínas. Tanto la apoB100 en las LDL y las VLDL como la apoB48 en los remanentes de quilomicrones y la apoE en varias clases de lipoproteínas tienen secuencias de unión a proteoglucanos.⁹⁰ Otra posibilidad es que las lipoproteínas se fusionen dentro de la arteria para formar agregados grandes que no pueden disociarse y volver a la circulación. Por lo general, la absorción de las lipoproteínas en las células está bien controlada, porque el exceso de colesterol celular regula hacia abajo los receptores de LDL. Por lo tanto, la regulación aberrante del receptor de lipoproteínas puede ser un factor, o las LDL (y los remanentes) pueden entrar en las células mediante receptores de reconocimiento de patrón no regulados por el colesterol (v. anteriormente).

Las lipoproteínas que contienen colesterol pueden volverse inflamatorias. Las enzimas dentro de la arteria pueden inducir alteraciones del contenido de proteínas y lípidos de las LDL que convierten estas partículas en LDL oxidadas más inflamatorias. Aunque el ácido acetilsalicílico en bajas dosis tiene algunas propiedades antiinflamatorias, es más probable que la disminución de los episodios cardiovasculares se deba a los efectos sobre la agregación plaquetaria, más que a los efectos directos sobre la aterosclerosis. En un estudio clínico reciente se ha demostrado que el bloqueo del receptor de interleucina 1 β reduce los acontecimientos coronarios principales en pacientes con proteína C reactiva elevada y una enfermedad vascular conocida.⁹¹ Este hallazgo apoya que al menos algunas terapias dirigidas a la inflamación serán útiles para prevenir y tratar el riesgo residual de aterosclerosis incluso en presencia de un tratamiento hipolipemiente.

Aunque la luz arterial puede estrecharse progresivamente debido a la acumulación de macrófagos, la proliferación de células del músculo liso y el depósito de colesterol, la lesión verdaderamente peligrosa (la lesión culpable) puede que no cause un estrechamiento luminal notable.⁹² A medida que la aterosclerosis progresa, se produce una expansión compensadora de la luz que mantiene el tamaño de la luz casi constante. Cuando la lesión se desarrolla dentro de la íntima, la complicación de la rotura de la íntima suprayacente o de la erosión endotelial da lugar a la exposición del contenido lesional a las plaquetas, lo que inicia la trombosis. Esta es la trombosis aguda responsable de los infartos en la mayoría de los pacientes. La rotura o la erosión se producen cuando la capa fibrosa que cubre los lípidos trombógenos subyacente es fina.

Las superficies de las lesiones complicadas pueden volverse trombógenas cuando se pierden las células endoteliales o se rompe la capa fibrosa y queda expuesto el espacio subendotelial. Las plaquetas pueden adherirse a esta superficie expuesta, lo que fomenta la formación de trombos. En estas placas inestables, la sangre realmente se disecciona dentro de la pared arterial, lo que da lugar a la formación de un trombo grande. La calcificación también es una característica de las lesiones tardías. Las lesiones avanzadas pueden debilitar la elasticidad y la integridad de la pared arterial, creando potencialmente un aneurisma del vaso. La eliminación o la reducción de los estímulos aterógenos pueden dar lugar a una regresión y estabilización de la placa, dejando un resto desprovisto de lípidos que se parece a la cicatriz de una herida y es menos probable que sirva de nido para la formación de un trombo.

Las observaciones que se hicieron primero en animales y que ahora se han confirmado en los seres humanos indican que el proceso aterosclerótico puede invertirse si la disminución del colesterol plasmático es intensiva.⁹³ La disminución de las LDL a concentraciones inferiores a 70 mg/dl (1,8 mmol/l) redujo el tamaño de las lesiones en alrededor de dos tercios de los sujetos estudiados mediante ecografía intravascular.⁸⁸ Se observó una inversión incluso mayor cuando se consiguió una disminución mayor de las LDL utilizando inhibidores de la PCSK9.⁹⁴

En los seres humanos, la enfermedad vascular no es universal, ni siquiera entre las personas con hipercolesterolemia marcada. De forma parecida, los pacientes con colesterol bajo no tienen la seguridad de estar protegidos de la enfermedad. Quizás la mitad de la aterosclerosis puede atribuirse a la hiperlipidemia y otros factores de riesgo cardíaco conocidos.⁹⁵

A pesar de la importancia de los lípidos en la aterosclerosis, sigue existiendo una necesidad médica insatisfecha de encontrar otros abordajes para el riesgo residual en la era de la disminución de los lípidos. Distintos abordajes para el tratamiento de la aterosclerosis dirigidos a las causas no lipídicas no han tenido éxito. El uso de vitamina E y antibióticos no ha modificado las tasas de acontecimientos cardiovasculares. Todavía no se ha demostrado que los tratamientos para reducir el colesterol logren reducir las tasas de acontecimientos cardíacos en otras enfermedades inflamatorias (p. ej., enfermedades vasculares del colágeno) asociadas a acontecimientos cardíacos. Parece que la disminución del colesterol mediada por estatinas es ineficaz en la nefropatía terminal, aunque estos pacientes, por lo general, no tienen concentraciones elevadas de LDL. En cambio, los acontecimientos vasculares se reducen en los pacientes con nefropatía menos grave con tratamiento con estatina/ezetimiba.⁹⁶

Hipertrigliceridemia

Generalmente, la hipertrigliceridemia grave provoca pancreatitis si los triglicéridos superan los 2.000 mg/dl (22,6 mmol/l). Aproximadamente a 500 mg/dl (5,6 mmol/l), la LPL se satura y los bolos de grasa grandes que se producen durante una sobrecarga dietética no pueden eliminarse del torrente sanguíneo, lo que fomenta la hipertrigliceridemia grave y la pancreatitis. Las directrices sobre los triglicéridos se han centrado en la prevención de la pancreatitis y no de la enfermedad cardiovascular, ya que hasta la fecha no hay pruebas de nivel 1 de que los tratamientos dirigidos a reducir los triglicéridos afecten a los acontecimientos

cardiovasculares. Es probable que los estudios en curso en los que se utilizan fibratos y ácidos grasos ω -3 resuelvan este problema en un futuro próximo.

Hiperquilomicronemia en ayunas

El ejemplo más llamativo de la hipertrigliceridemia grave es el de la hiperquilomicronemia en ayunas. Puede deberse a un defecto primario del metabolismo de los quilomicrones o puede producirse de forma secundaria a un aumento de las VLDL y la saturación de la LPL. La saturación de la LPL se produce cuando la concentración de triglicéridos supera unos 500 mg/dl (5,6 mmol/l); esto significa que las concentraciones más altas de triglicéridos superan la capacidad de la enzima para actuar sobre su sustrato, de forma que los triglicéridos de la dieta no se metabolizan y permanecen en la circulación. Por lo tanto, la hipertrigliceridemia familiar, la hiperlipidemia combinada familiar y la disbetalipoproteinemia pueden asociarse a hiperquilomicronemia en ayunas. Una causa frecuente de estos agravamientos es la diabetes mal controlada que produce un aumento de la lipólisis intracelular adiposa, el retorno de los ácidos grasos al hígado, la mayor secreción de triglicéridos VLDL y la saturación de la LPL. Varios factores de la dieta y del entorno también regulan la producción de triglicéridos. Lo más llamativo es el alcohol, un sustrato principal de la producción de triglicéridos. Además, las dietas ricas en hidratos de carbono, especialmente azúcares simples, inducen la producción de triglicéridos. La fructosa también aumenta la producción de lípidos *de novo* en el hígado, pero tiene menos efecto sobre los triglicéridos circulantes.

Las concentraciones de triglicéridos superiores a 500 mg/dl (5,6 mmol/l) y la pancreatitis hipertrigliceridémica son relativamente frecuentes; se observaron triglicéridos por encima de 1.000 mg/dl (11,3 mmol/l) en el 0,4% de una población médica general, y de estos, el 5,4% tuvieron un episodio de pancreatitis en el plazo de 1 año.⁹⁷ Los defectos genéticos que dan lugar a este trastorno, denominado *síndrome de quilomicronemia familiar* (SQF), son relativamente infrecuentes y se estima que se producen aproximadamente en 1 de cada 250.000 personas.⁹⁸ Así, es probable que la mayoría de los pacientes estén genéticamente predispuestos a la hipertrigliceridemia grave, con síntomas que aparecen debido a factores del entorno, como el consumo de alcohol, u otros trastornos subyacentes, como la diabetes. Los defectos en la LPL suelen causar SQF genético; la ausencia de LPL normal impide la eliminación de los quilomicrones. La deficiencia de LPL, por lo general, pero no siempre, se manifiesta en la infancia. Los síntomas varían desde la dificultad para alimentar a los niños pequeños hasta pancreatitis evidente, que a veces se confunde con apendicitis. El plasma suele ser lechoso y la sangre completa puede tener un tono rosado, «crema de tomate». El valor del aumento de los triglicéridos que da lugar a la pancreatitis es variable; algunos pacientes tienen un exceso de triglicéridos de 10.000 mg/dl (113 mmol/l) sin síntomas, mientras que otros desarrollan pancreatitis con concentraciones de triglicéridos mucho más bajas, aunque generalmente el exceso es de 2.000 mg/dl (22,6 mmol/l). Sin embargo, los pacientes que se presentan con pancreatitis a menudo han evitado comer y es posible que la primera muestra medida no refleje el pico de triglicéridos. Otras mutaciones adicionales en las proteínas necesarias para la actividad normal de la LPL también producen SQF (v. «Deficiencia de LPL»).

No se conoce la fisiopatología de la relación entre la hiperquilomicronemia y la pancreatitis. La sangre rica en lípidos puede sedimentarse, lo que causa isquemia pancreática. El número pequeño de lipasas que normalmente se filtra desde las células acinares puede dar lugar a lipólisis local desbordante; la creación de concentraciones locales tóxicas de ácidos grasos libres y lisolecitina, un lípido tóxico producido a partir de la fosfatidilcolina, y más lesión celular acinar a las células adyacentes. Las lesiones de las células acinares, como las que produce el alcohol, pueden acelerar este proceso.

Aunque la mayoría de los pacientes con hiperquilomicronemia grave que no desarrollan pancreatitis son asintomáticos, algunos con concen-

traciones extremas que superan los 10.000 mg/dl (113 mmol/l) desarrollan el síndrome de hiperquilomicronemia. Estos pacientes tienen disnea y confusión, que pueden ser indistinguibles de la demencia temprana. Posiblemente, esto se debe a la disminución del flujo sanguíneo o a un aporte defectuoso de oxígeno.

El notable aumento de la concentración sanguínea de triglicéridos puede dar lugar a la acumulación de triglicéridos en varios órganos y puede observarse en la sangre. Esto último se aprecia mejor analizando la sangre directamente, permitiendo que los eritrocitos se asienten y observando una capa cremosa en el plasma o la coloración rosada de la sangre en el examen del fondo del ojo, lo que se conoce como *lipidemia retiniana* (fig. 41.17B). Los xantomas eruptivos, como se muestra en la figura 41.17G, son pápulas de 2-5 mm con un centro amarillo rodeado por eritema. Están causados por los macrófagos cutáneos ricos en triglicéridos. Estas lesiones pueden confundirse con acné o foliculitis. Por motivos que no están claros, los xantomas eruptivos se encuentran con más frecuencia en las nalgas, las superficies extensoras de los brazos y la espalda. La dilatación del hígado y el bazo no es infrecuente, y se cree que está causada por la acumulación de triglicéridos en estos órganos.

Además de la hipertrigliceridemia grave, hay otros índices de laboratorio que pueden ser anormales. El sodio plasmático disminuye y las transaminasas hepáticas a veces están elevadas. A pesar de la presencia de pancreatitis, la amilasa puede ser normal debido a un artefacto de la prueba; la lipasa sérica es un indicador más fiable en este contexto. Con frecuencia, en el laboratorio clínico se detecta la lipidemia grave y no se pueden registrar las medidas del perfil bioquímico habitual debido a la turbidez del suero. Si se necesitan estas otras medidas, puede centrifugarse el plasma, retirarse la capa de quilomicrones y analizarse el plasma restante.

Deficiencia de LPL

Se han registrado pacientes con defectos genéticos de la LPL en casi todos los grupos étnicos, y una mutación fundadora hace que el defecto sea especialmente frecuente entre los canadienses franceses. Al menos la mitad de los casos de hipertrigliceridemia primaria genética grave se deben a defectos de la LPL. La mayoría de las deficiencias de la enzima LPL están causadas por la inactividad de la proteína LPL. Sin embargo, también se ha registrado la ausencia de producción de proteína y, puesto que la LPL puede tener funciones de receptor que no requieren función catalítica, los pacientes con estos defectos pueden tener un fenotipo más grave.

Aunque se ha observado que la deficiencia genética de LPL se manifiesta en la edad adulta, la mayoría de los casos de hiperquilomicronemia grave en los adultos se asocian a deficiencia parcial de LPL o a otras causas. En los adultos, las causas más importantes son la diabetes mellitus de tipo 2 y la obesidad, porque la resistencia a la insulina se asocia a una deficiencia de la eliminación de lipoproteínas. La lipidemia posprandial es una característica destacada de la diabetes. Debe realizarse una anamnesis completa de los fármacos que aumentan los triglicéridos (v. «Causas secundarias de hipertrigliceridemia»).

La regulación de la LPL es complicada y los defectos de sus actividades se asocian a anomalías genéticas o adquiridas que son exclusivas de los defectos genéticos en la molécula de LPL. La deficiencia de apoCII, el cofactor obligado de la LPL, da lugar a deficiencia de la actividad de la LPL. Dos defectos moleculares encontrados inicialmente en los ratones causan a veces hipertrigliceridemia humana grave. La GPIHBP1 (v. anteriormente) es una molécula expresada por las células endoteliales cuya deficiencia da lugar a una deficiencia de la asociación de la LPL con su sitio de unión en la luz de los capilares y a deficiencia de la lipólisis intravascular. En un informe, el 20% de los pacientes con SQF tenían mutaciones en GPIHBP1.⁹⁹ El factor de mutación de lipasa 1 (LMF1) es una proteína intracelular necesaria para corregir el plegado intracelular y la activación de la LPL.¹⁰⁰ Las mutaciones en la LPL, la GPIHBP1 y el LMF1 reducen la actividad de la LPL postheparina; la apoCII mutada no lo hace, pero en el suero de estos pacientes no se consigue la máxima actividad de la LPL. Otra mutación

genética asociada al SQF implica la proteína reguladora de glucocinasa, que, cuando es disfuncional, permite la síntesis *de novo* excesiva de ácidos grasos dentro del hígado.¹⁰¹

Los trastornos autoinmunitarios pueden asociarse a un defecto del catabolismo de los triglicéridos debido a la inhibición de la LPL, la apoCII o la heparina. Se cree que los anticuerpos contra la heparina impiden la asociación normal de la LPL con la superficie endotelial. Los anticuerpos contra la GPIHBP1 pueden ser la causa más frecuente de quilomicronemia autoinmunitaria, ya que parece que la estructura terciaria de esta proteína la hace especialmente inmunógena.¹⁰² Es muy importante reconocer los trastornos autoinmunitarios, como la presencia concomitante de lupus sistémico o de artritis reumatoide, porque el tratamiento con glucocorticoides, que se evitan en otros síndromes de hiperquilomicronemia, suele estar indicado. Además, los pacientes con enfermedad vascular o reacciones intravasculares generalizadas a las transfusiones o la quimioterapia pueden llegar a desarrollar defectos de la LPL. Los episodios transitorios de hiperquilomicronemia en ayunas se han atribuido a infecciones víricas y a la ingestión excesiva de grasa o calorías después del ayuno.

Hiperlipidemia posprandial

Aunque las concentraciones plasmáticas de lípidos suelen medirse después de un ayuno nocturno, los remanentes de quilomicrones se asocian a enfermedad vascular en varios modelos animales y a causas genéticas o dietéticas de hiperlipidemia. Esto ha dado lugar a la hipótesis muy aceptada de que las lipoproteínas remanentes son una causa de enfermedad vascular humana que se pasa por alto. La lipidemia posprandial, que se mide como un aumento de los triglicéridos, se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.¹⁰³ Sin embargo, el aumento posprandial de los triglicéridos también se correlaciona con los triglicéridos en ayunas y la disminución de las HDL, por lo que actualmente no se recomienda el uso de la medida posprandial en la práctica clínica. La lipidemia posprandial es una característica destacada de la diabetes,¹⁰⁴ pero no afecta a la glucosa en ayunas ni altera la tolerancia a la glucosa.¹⁰⁵

Evaluación diagnóstica de la hipertrigliceridemia grave

Es necesario evaluar los trastornos médicos subyacentes y considerar la edad de inicio. Si es posible, la evaluación bioquímica y genética de la LPL y sus genes reguladores facilitará el diagnóstico. Los trastornos que causan hipertrigliceridemia en ayunas (v. más adelante) pueden dar lugar a una hipertrigliceridemia grave cuando empeoran por la dieta, los fármacos u otros trastornos, como la diabetes o el embarazo. La deficiencia genética de LPL se diagnostica por el contexto clínico y por la deficiencia bioquímica de la actividad de la LPL en la sangre postheparina o por un defecto genético en la LPL. La deficiencia de LPL suele asociarse a una edad de inicio menor; suele iniciarse en la infancia. Los antecedentes familiares de HDL bajas son la anomalía de los lípidos más frecuente en portadores heterocigóticos. Las variantes de la LPL también son un determinante de las concentraciones de HDL dentro de la población general. Los antecedentes familiares de ascendencia francocanadiense también son indicativos.

Se han descrito más de 100 mutaciones del gen de la LPL, y el diagnóstico puede hacerse mediante secuenciación comercial del ADN. Puede obtenerse plasma postheparina para medir la actividad de la LPL en las presentaciones inusuales, pero la administración de heparina está contraindicada en el contexto de la pancreatitis aguda. Este abordaje debería aplicarse en consulta con un laboratorio de investigación, porque la actividad de la LPL no se mide en los laboratorios clínicos. La deficiencia de apoCII, el activador de la LPL y los inhibidores de la LPL, como los anticuerpos, pueden detectarse en pruebas de investigación mezclando el suero del paciente con una fuente humana estándar de LPL y después evaluando la actividad. En estos casos raros, el diagnóstico puede mejorar el tratamiento clínico.¹⁰⁶



• **Figura 41.17** Resultados de la exploración física asociados a la hiperlipidemia. **A.** Xantelasma. **B.** Lipidemia retiniana. **C.** Xantomas del tendón de Aquiles. Obsérvese el engrosamiento notable de los tendones. **D.** Xantomas tendinosos. **E.** Xantomas tuberosos. **F.** Xantomas palmares. **G.** Xantomas eruptivos. (**A y B**, por cortesía del Dr. Mark Dresner and Hospital Practice; **C-F**, por cortesía del Dr. Tom Bersot; **G**, por cortesía del Dr. Alan Chait.)

Hipertrigliceridemia moderada en ayunas debido a un aumento de las VLDL

Las concentraciones de triglicéridos de 150-500 mg/dl (1,7-5,6 mmol/l) se consideran anormales. Estos aumentos más moderados de la concentración pueden conferir un riesgo de pancreatitis, además de enfermedad cardiovascular. En un estudio realizado en Copenhague con más de 116.550 personas, se identificó que los triglicéridos no en ayunas que superaban los 177 mg/dl (2 mmol/l) se asociaban a un riesgo de pancreatitis aguda mayor que el riesgo de infarto de miocardio.¹⁰⁷ Los estudios de asociación del genoma completo¹⁰⁸ y la observación de que la disminución de los triglicéridos se asociaba tanto a una disminución de la enfermedad aterosclerótica como a mutaciones genéticas en la apoCIII,⁵⁷ una proteína que podría inhibir la actividad de la LPL y reducir la absorción de lipoproteínas ricas en triglicéridos en el hígado, indican una función aterógena de los triglicéridos. Además, las mutaciones heterocigóticas de la LPL también aumentan el riesgo de aterosclerosis,¹⁰⁹ incluso aunque la hipertrigliceridemia solo suele manifestarse cuando hay presentes otros trastornos.

Hay varios trastornos clínicos diferentes que producen hipertrigliceridemia en ayunas. La hiperlipidemia combinada familiar se asocia a un aumento de la producción de apoB y a hipertrigliceridemia (aumento de las VLDL), aumento del colesterol (LDL) o ambos en diferentes momentos y en diferentes miembros de la familia. Este trastorno se asocia a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares,¹¹⁰ pero su función específica se ve empañada por su presencia en pacientes con otros factores de riesgo asociados al síndrome metabólico. La resistencia a la insulina, la obesidad y/o la diabetes evidente concomitantes en muchos pacientes con hipertrigliceridemia dificultan el aislamiento de una causa específica de este trastorno metabólico. Aunque se han descrito familias con aumentos aislados de triglicéridos y sin enfermedad vascular, en presencia del síndrome metabólico, es probable que los aumentos de los triglicéridos predispongan a la enfermedad vascular mediante mecanismos poco claros.

Algunos casos de hipertrigliceridemia aislada se han asociado a sobreproducción hepática de ácidos biliares en el contexto de una alteración de la absorción intestinal de ácidos biliares, de forma análoga a la hipertrigliceridemia asociada al uso de resinas de unión a ácidos biliares. No se sabe con certeza si las VLDL grandes ricas en triglicéridos son aterógenas en este contexto.

Una mutación homocigótica en apoE, apoE2/E2, que causa defectos de la eliminación de los quilomicrones y de los remanentes pequeños VLDL (v. anteriormente), subyace a la disbetalipoproteinemia. Estos pacientes, con una prevalencia de alrededor de 1/10.000 personas en la población general, se presentan con aumento de triglicéridos y colesterol debido a una eliminación defectuosa de los restos de lipoproteínas. Los pacientes con disbetalipoproteinemia a veces tienen xantomas tuberosos y palmáres, y una propensión a la enfermedad vascular periférica (v. más adelante).

Los síndromes genéticos de hipoalfalipoproteinemia se asocian invariablemente a hipertrigliceridemia moderada. Estos síndromes comprenden la deficiencia de LCAT, la enfermedad de Tangier y la variante de Milano de la apoAI, y se diagnostican como se explica más adelante (v. «Deficiencia de lecitina:colesterol aciltransferasa», «Deficiencia de ABCA1» y «Mutaciones de la apolipoproteína AI»). El depósito reducido de apoCII en las HDL puede ser la causa.

Causas secundarias de hipertrigliceridemia

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es la causa más destacada de hipertrigliceridemia; en el estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), el promedio de triglicéridos fue de 162 mg/dl (1,8 mmol/l),¹¹¹ por encima del valor ideal saludable. La insulina reduce el flujo de ácidos grasos del tejido adiposo, reduce la producción de apoB en el hígado, inhibe la síntesis de triglicéridos *de novo* y optimiza la producción de LPL. Los estudios cinéticos en seres humanos muestran que el aumento de la secreción de triglicéridos y la disminución

de su eliminación del torrente sanguíneo suelen producirse de forma conjunta en los pacientes con diabetes.¹¹² La diabetes también se asocia a un aumento de la lipemia posprandial. La dislipidemia diabética más frecuente es la hipertrigliceridemia moderada con HDL bajas. La disminución de las HDL se debe a un mayor intercambio de triglicéridos VLDL por éster de colesterol HDL, la hidrólisis de las HDL ricas en triglicéridos por la lipasa hepática y la eliminación más rápida de las HDL más pequeñas de la circulación. Los efectos de la lipólisis también podrían reducir la cantidad de colesterol que contribuye a las HDL de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. La CETP también mejora la transferencia de triglicéridos a las LDL, lo que permite que estas lipoproteínas se conviertan en formas más pequeñas y densas que pueden ser más aterógenas. Este fenotipo de lipoproteína también se conoce comúnmente como dislipidemia diabética, aunque también se ha observado en pacientes no hiperglicémicos con síndrome metabólico. Aunque en los pacientes con diabetes no se produce un aumento de las LDL en comparación con los controles de la misma edad y sexo, un mejor control de la diabetes puede asociarse a una disminución de las LDL. Como se ha mencionado, la diabetes se asocia a quilomicronemia en ayunas grave. Muchos de estos pacientes también tienen una dislipidemia subyacente (p. ej., causada por deficiencia de LPL heterocigótica), pero otros no tienen un trastorno lipídico definido.

Los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 mal controlada desarrollan hipertrigliceridemia. Sin embargo, puesto que la insulina estimula la producción de HDL, en los pacientes con un buen control a veces se observan concentraciones elevadas de HDL. Los datos limitados indican que el aumento de las HDL inducido por la insulina no previene las enfermedades cardiovasculares.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal se asocia a hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de HDL. Sus causas no están claras, pero puede reflejar una resistencia a la insulina subyacente y defectos de la lipólisis de los triglicéridos del plasma. La hipertrigliceridemia en el síndrome nefrótico se ha relacionado con el aumento de las concentraciones circulantes de la proteína tipo angiotensina inhibidora de LPL 4.¹¹³

Fármacos

La diabetes, la obesidad y las nefropatías son causas frecuentes de hipertrigliceridemia en ayunas, pero hay varios fármacos que también pueden aumentar los triglicéridos. Los fármacos que se asocian con más frecuencia a hipertrigliceridemia son los estrógenos, las tiacidas, los β -bloqueantes, los inhibidores de la proteasa, los glucocorticoides, los inmunodepresores, los retinoides (isotretinoína), las resinas de unión a ácidos biliares y los antipsicóticos más nuevos.

El tratamiento oral con estrógenos aumenta las concentraciones plasmáticas de triglicéridos debido al aumento de la producción hepática de VLDL, pero el tratamiento combinado con estrógenos-progestina no aumenta los triglicéridos y a veces se asocia a una disminución de las LDL.¹¹⁴ En el contexto de una hipertrigliceridemia subyacente, puede producirse hiperquilomicronemia grave y pancreatitis en pacientes que toman estrógenos orales solos, una píldora anticonceptiva que contiene estrógenos o durante la inducción de los ovocitos para la fertilidad. Por este motivo, deben medirse las concentraciones de triglicéridos en las mujeres antes del tratamiento con estrógenos o de iniciar un tratamiento de inducción de estrógenos. La administración transdérmica de estrógenos, que no da lugar a una exposición alta del hígado, no aumenta los triglicéridos.¹¹⁵ El tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógenos, puede producir hipertrigliceridemia grave y pancreatitis,¹¹⁶ pero el raloxifeno, otro modulador selectivo del receptor de estrógenos, no aumenta los triglicéridos.¹¹⁷

Dieta y alcohol

Las dietas pueden provocar cambios notables de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. En la mayoría de los perfiles de lipoproteínas, se utiliza sangre en ayunas para evitar el aumento posprandial de los triglicéridos, que representa tanto la grasa dietética como la

producción de triglicéridos *de novo* hepática. La producción hepática de triglicéridos es especialmente intensa después de la ingestión de azúcares simples, como los que se encuentran en los alimentos azucarados (especialmente las bebidas que incluyen jarabe de maíz rico en fructosa) y otros hidratos de carbono (pan, pasta, arroz y patatas). Por lo general, la ingestión excesiva de hidratos de carbono simples produce hipertrigliceridemia moderada, pero también puede exacerbar las hipertrigliceridemias genéticas subyacentes. La ingestión de grasa, especialmente en el contexto de concentraciones de triglicéridos superiores a 500 mg/dl (5,6 mmol/l), puede causar hiperquilomicronemia grave.

El alcohol es una causa clínica principal de hipertrigliceridemia. La sensibilidad a los efectos de aumento de los triglicéridos por el alcohol es variable, pero la eliminación del alcohol de la dieta de los pacientes con hipertrigliceridemia suele ser curativa. El alcohol tiene muchos efectos sobre el metabolismo de los lípidos, como la inducción de la síntesis de ácidos grasos *de novo* y la inhibición de la oxidación de los ácidos grasos en el hígado. Un enigma clínico frecuente es decidir si la hipertrigliceridemia por sí sola es responsable de la pancreatitis en un paciente que consume alcohol. Los pacientes con disbetalipoproteinemia son especialmente sensibles a los efectos del consumo de alcohol por la sobreproducción de VLDL inducida por el alcohol y la producción consecuente de partículas de remanentes en el contexto de la alteración de la eliminación de estas partículas. Puesto que el alcohol también aumenta las HDL, la presencia de triglicéridos elevados sin una disminución de las HDL es una clave clínica de que el efecto del alcohol puede estar contribuyendo al trastorno lipídico.

Evaluación diagnóstica de la hipertrigliceridemia moderada

Es apropiado buscar los trastornos asociados, revisar el uso de fármacos y determinar las opciones dietéticas. Si tanto los triglicéridos como el colesterol están elevados, a veces es útil buscar el trastorno de la lipoproteína subyacente. Puede diferenciarse la disbetalipoproteinemia causada por la presencia de VLDL enriquecidas con colesterol de la hiperlipidemia combinada familiar mediante ultracentrifugación: la proporción normal de triglicéridos de VLDL:colesterol de aproximadamente 5 se reduce a 3 o menos en la disbetalipoproteinemia. La genotipificación de la apoE determina si el paciente tiene el genotipo apoE2/E2, que puede asociarse a enfermedad vascular agresiva. Las VLDL enriquecidas con colesterol también se encuentran en pacientes con hipotiroidismo, insuficiencia renal o deficiencia de lipasa hepática.

Hipercolesterolemia sin hipertrigliceridemia

Puesto que todas las lipoproteínas contienen colesterol, el aumento grave de los triglicéridos siempre hace que aumente mucho el colesterol en la sangre. Sin embargo, la relación entre los triglicéridos y el colesterol será superior a 5. En este apartado se analizan los trastornos asociados principalmente al aumento del colesterol. La presentación clínica de la hipercolesterolemia es limitada. Aunque los pacientes con la enfermedad grave en ocasiones se presentan con problemas estéticos u ortopédicos asociados a xantomas tendinosos, la hipercolesterolemia suele pasar clínicamente desapercibida y se descubre mediante pruebas sanguíneas durante una evaluación sistemática o si existe una enfermedad vascular.

Hipercolesterolemia poligénica

La mayoría de los pacientes con colesterol LDL elevado no tienen HF y, por lo general, los valores del colesterol por encima de 300 mg/dl (7,8 mmol/l) no se asocian a xantomas o defectos en el receptor de LDL. Si, como es habitual para otros valores de laboratorio, la hipercolesterolemia se define como un valor de colesterol que supera el percentil 95 de la población, solo 1 de cada 25 de estos pacientes

debería tener HF. Aunque la dieta y el estilo de vida influyen en las LDL, no se conocen los factores genéticos y del entorno asociados a las concentraciones más elevadas de LDL, por lo que este tipo de hipercolesterolemia se denomina poligénica. No obstante, el aumento del colesterol se asocia a un riesgo mayor de enfermedad arterial coronaria.

El aumento de los valores de las LDL puede deberse a un defecto de la eliminación de las LDL con receptores de LDL normales, una regulación más sutil del receptor o un aumento de la producción de LDL. Este último tipo se produce en el contexto de la hiperlipoproteinemia combinada familiar (v. más adelante), que se manifiesta como aumentos primarios de las LDL. La mayor producción de LDL debido a una mayor absorción de colesterol intestinal, las anomalías en la regulación de los factores de transcripción nucleares regulados por los lípidos o las anomalías de ganancia de función en las vías de ensamblaje del colesterol y la lipoproteína apoB son posibles, pero están poco definidas.

Hipercolesterolemia familiar genética

La trascendencia del receptor de LDL para comprender el metabolismo del colesterol fue descubierta a partir de las investigaciones de Brown y Goldstein (v. «Receptor de LDL») sobre las causas de la HF heterocigótica. Esta causa relativamente frecuente de hipercolesterolemia grave se debe a uno de los muchos defectos de la producción del receptor de LDL que da lugar a una alteración de la función o de la producción de la proteína del receptor de LDL. Los pacientes con HF (la mayoría con formas heterocigóticas de la enfermedad) tienen concentraciones de colesterol que superan los 300 mg/dl (7,8 mmol/l). Las presentaciones homocigóticas de la enfermedad comprenden concentraciones de colesterol de aproximadamente el doble de este valor. En un sistema de atención sanitaria de EE. UU., se detectó la forma heterocigótica con una prevalencia de 1/256 en participantes no seleccionados y de 1/118 en participantes en un laboratorio de cateterismo cardíaco.¹¹⁸ La HF es una causa principal de enfermedad arterial coronaria de inicio temprano. Además, la forma homocigótica y algunas otras formas graves de deficiencia del receptor de LDL se asocian a calcificación de la válvula aórtica y a estenosis. Los seres humanos pueden tener defectos del receptor de LDL sin hipercolesterolemia, pero estas personas siguen teniendo un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.¹¹⁹

Los pacientes con HF heterocigótica tienen depósitos de colesterol en los tendones que dan lugar a xantomas tendinosos como los que se observan en la [figura 41.17C](#) y D. Son más frecuentes en el tendón de Aquiles. En la exploración, se aprecia una pérdida de la forma de arco habitual del tendón o se observa un bulto o un engrosamiento generalizado del tendón. La irregularidad del tendón también puede detectarse mediante palpación. Este hallazgo físico a veces es similar a la cicatriz que se produce por la rotura de un tendón. Si el tendón tiene anomalías, se debe realizar una anamnesis de lesiones deportivas. También se forman xantomas en los tendones extensores de las manos, aunque son menos frecuentes, y se aprecian mejor en los nudillos con el puño cerrado. Los xantomas del tendón de Aquiles pueden producir episodios recidivantes de tendinitis de Aquiles. Algunos xantomas son sutiles y solo se manifiestan como un engrosamiento del tendón o un pequeño bulto en la inserción del tendón con el músculo. Los pacientes con HF también tienen xantelasmas ([fig. 41.17A](#)) y arcos corneales prematuros (es decir, en las personas de menos de 40 años), pero estos hallazgos también pueden producirse en pacientes sin HF. Muchas personas afectadas no tienen hallazgos físicos. La enfermedad arterial coronaria es frecuente, pero variable. Algunos pacientes con HF desarrollan enfermedad coronaria en la tercera o la cuarta décadas de la vida, especialmente si también tienen disminución de las HDL o riesgo asociado debido al consumo de tabaco. Incluso antes de la introducción del tratamiento con estatinas, algunos pacientes con HF (especialmente mujeres) nunca desarrollaban enfermedad vascular clínica. La penetrancia incompleta o factores protectores, quizás debidos al estilo de vida, pueden contribuir a que su vida sea normal.

La homocigosidad de la HF no es frecuente, pero es probable que se produzca más de lo que se consideraba antes.¹²⁰ Estas personas llegan a la atención clínica al principio de la vida debido a la aparición de xantomas tendinosos, palmares y tuberosos (v. fig. 41.17B), hipercolesterolemia notable evidente desde el nacimiento, enfermedad coronaria prematura o enfermedad de la válvula aórtica. Las concentraciones plasmáticas de colesterol típicas varían de 600 mg/dl (15,5 mmol/l) a 1.000 mg/dl (25,9 mmol/l), y las concentraciones de LDL varían de 500 a 950 mg/dl (de 13 a 24,6 mmol/l). Puede producirse enfermedad coronaria sintomática antes de los 10 años. Si no se trata, estas personas homocigóticas suelen morir antes de los 20 años debido a un infarto de miocardio. La enfermedad de la válvula aórtica en los homocigóticos puede ser valvular o supra valvular. El diagnóstico de HF homocigótica debe sospecharse en todos los niños con colesterol plasmático extremadamente alto (normalmente, > 500 mg/dl [13 mmol/l]) o con los xantomas característicos de la HF. Ambos padres son heterocigóticos obligados y deben manifestar el fenotipo de HF heterocigótica. Estos niños se tratan con aféresis repetitiva de LDL o trasplante de hígado.

Defecto familiar de la apolipoproteína B100

La genotipificación basada en la población muestra que los defectos de la unión de las LDL a los receptores normales de LDL provocan un aumento del colesterol LDL de 60-70 mg/dl (1,5-1,8 mmol/l).¹²¹ El defecto familiar de la apoB100 tiene un fenotipo que no puede diferenciarse del de la HF, incluido aumento de la sensibilidad a la cardiopatía coronaria. La sustitución de la glutamina por arginina en el aminoácido 3.500, que reduce la unión de las LDL al receptor de LDL, es la causa de la mayoría de los casos de defecto familiar de la apoB100, aunque también se han registrado otros defectos. Con frecuencia, los aumentos de las LDL son menos graves, como en el caso de LDL inferiores a 200 mg/dl (5,2 mmol/l), un reflejo de un defecto parcial de la unión al receptor que se atribuye a la mutación o a la capacidad continuada de la apoE para mediar la captación de lipoproteínas.

Mutaciones infrecuentes asociadas a concentraciones elevadas de LDL

Se han registrado varias causas infrecuentes y aisladas de hipercolesterolemia. Las mutaciones en *LDLRAP1*, el gen que codifica una supuesta proteína adaptadora (ARH) necesaria para la internalización de las LDL unidas al receptor de LDL en la superficie de los hepatocitos, produce hipercolesterolemia autosómica recesiva. Se han registrado mutaciones en ARH asociadas a hipercolesterolemia autosómica recesiva principalmente en Italia (Cerdeña) y el Líbano.

Se ha registrado hipercolesterolemia autosómica dominante causada por una mutación en el gen que codifica la colesterol 7 α -hidroxilasa.¹²² La hipercolesterolemia está causada por defectos de la conversión del colesterol en ácido cólico.

La mutación de PCSK9 (v. «Receptor de LDL») provoca alteraciones en la expresión del receptor de LDL, porque esta enzima regula la degradación intracelular de las LDL.¹²³ Las mutaciones con ganancia de función reducen el número de receptores de LDL y dan lugar a defectos de la eliminación de las LDL en el hígado. Los inhibidores de esta proteína son un tratamiento eficaz para la hipercolesterolemia.¹²⁴ Como se ha mencionado antes, las mutaciones con pérdida de función de PCSK9 se asocian a colesterol total y LDL bajo, y a disminución del riesgo de enfermedad arterial coronaria.

Aumento de la Lp(a) plasmática

La apo(a), una proteína cuya función se desconoce y que comparte una homología de frecuencia elevada con el plasminógeno, se asocia a la apoB para producir una LDL denominada *Lp(a)*. Las concentraciones elevadas de *Lp(a)* aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y

de estenosis calcificada de la válvula aórtica,¹²⁵ y se han encontrado en alrededor del 20% de los pacientes.¹²⁶ Los pacientes con *Lp(a)* elevada tienen más probabilidad de coagulación de los injertos de derivación y de las endoprótesis. A diferencia de las LDL, que confieren el riesgo como una función continua de la concentración plasmática, solo se observa riesgo en las personas con las concentraciones más altas de *Lp(a)*.

Las concentraciones plasmáticas de *Lp(a)* están determinadas, en gran medida, por factores genéticos. Las partículas de *Lp(a)* contienen un número variable de una proteína repetida conocida como Kringle. Por lo general, se producen más partículas de *Lp(a)* pequeñas, con menos repeticiones Kringle. Por esta razón, algunos señalan que el tamaño de la *Lp(a)*, más que su concentración plasmática, es el que confiere el riesgo vascular. La insuficiencia renal da lugar a aumentos de la *Lp(a)*. El tratamiento con niacina, pero no con estatinas, reduce la *Lp(a)*, mientras que los inhibidores de la PCSK9 disminuyen la *Lp(a)* al aumentar su eliminación plasmática.¹²⁷ Se están desarrollando tratamientos específicos para reducir la *Lp(a)* utilizando ARN antisentido y silenciador.

Lipoproteína(X)

La enfermedad hepática obstructiva a veces da lugar a un notable aumento del colesterol plasmático. Esto se debe, en parte, al aumento de las LDL, posiblemente causado por un defecto del receptor de LDL. Además, el colesterol libre circula asociado a la albúmina, una partícula que se denomina *Lp(X)*. Esto está causado por una deficiencia de la enzima esterificadora de colesterol, LCAT. El cuadro clínico indica el diagnóstico. Además, en el laboratorio puede determinarse una proporción anormal entre el colesterol libre y total (o éster de colesterol). No está clara la relación entre la *Lp(X)* y la enfermedad vascular.

Sitosterolemia

En este trastorno infrecuente, el sitosterol de la dieta y otros esteroides vegetales, que normalmente no se absorben en cantidades significativas en el intestino, se absorben en grandes cantidades, lo que da lugar a su acumulación en el plasma y en los tejidos periféricos, y causa aterosclerosis prematura.¹²⁸ La causa molecular es una mutación en los genes que codifican ABCG8 y ABCG5, que son responsables de que vuelvan a secretarse los esteroides vegetales absorbidos. Los pacientes desarrollan xantomas tendinosos en la infancia y las LDL plasmáticas son normales o elevadas; el diagnóstico diferencial incluye la HF y la xantomatosis cerebrotendinosa. El diagnóstico puede confirmarse mediante cromatografía de gas líquido de los lípidos plasmáticos, que muestra altas concentraciones de esteroides vegetales. El tratamiento consiste en la restricción de esteroides vegetales en la dieta y la administración de ezetimiba (v. más adelante), que inhibe la absorción de los esteroides de la dieta.¹²⁹

Xantomatosis cerebrotendinosa

La xantomatosis cerebrotendinosa es un trastorno infrecuente del metabolismo de los esteroides que se asocia a enfermedad neurológica, xantomas tendinosos y cataratas en adultos jóvenes. Las manifestaciones neurológicas comprenden ataxia cerebelosa, demencia, paresia de la médula espinal y déficit intelectual. La aterosclerosis prematura es frecuente. Se ha registrado osteoporosis, que posiblemente esté causada por alteraciones en el metabolismo de la vitamina D. El trastorno se debe a mutaciones que causan deficiencias de 27-hidroxilasa, una enzima clave en la oxidación del colesterol y la síntesis de ácidos biliares, que da lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol y colestanol, con la acumulación consecuente de estos esteroides en los tendones y los tejidos del sistema nervioso. El ácido quenodesoxicólico está indicado para el tratamiento.

Hipotiroidismo y aumento del colesterol

Todos los pacientes con hiperlipidemia significativa deben someterse a un cribado para detectar el hipotiroidismo, porque la deficiencia de hormona tiroidea produce hipercolesterolemia, y las concentraciones bajas de hormona tiroidea predisponen a la miositis inducida por estatinas.¹³⁰ Aunque el hipotiroidismo, por lo general, aumenta las LDL, también puede asociarse a triglicéridos plasmáticos elevados. Las concentraciones de HDL no suelen cambiar o son ligeramente inferiores en el hipotiroidismo, y pueden disminuir en el hipertiroidismo. El hipotiroidismo subclínico es una causa de hipercolesterolemia que puede responder a la hormonoterapia restitutiva tiroidea.¹³¹

Evaluación diagnóstica de la hipercolesterolemia aislada

Hay que evaluar la concentración de colesterol al menos cada 5 años en todos los adultos y quizás en los niños. En los adultos, las concentraciones de colesterol superiores a 300 mg/dl (7,8 mmol/l) y las LDL superiores a 190 mg/dl (4,9 mmol/l) indican HF. La HF heterocigótica debe sospecharse en todas las personas con enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura. El diagnóstico de HF heterocigótica puede confirmarse clínicamente por la presencia de xantomas tendinosos y antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura. El diagnóstico de la HF es principalmente clínico, pero hay disponibles pruebas genéticas que, aunque son caras, pueden ser útiles para evaluar el riesgo en miembros de la familia y para el asesoramiento genético. Esto es importante, porque muchos pacientes con HF no presentan una concentración elevada de LDL al principio, pero tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, posiblemente debido a que las LDL siempre van a ser más altas de lo deseable.

Aumento de HDL

En ocasiones, los pacientes con hipercolesterolemia principalmente tienen aumentos de las HDL con las LDL normales. Por lo general, este patrón se encuentra en familias con pocas enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, en los estudios de asociación genética no se ha conseguido relacionar los factores genéticos que aumentan las HDL con la disminución de la enfermedad vascular,¹³² y ninguna intervención farmacológica que aumente las HDL en la era de las estatinas parece ser beneficiosa.

Hay subgrupos de pacientes con HDL elevadas que no les confieren una protección frente a las enfermedades cardiovasculares. El aislamiento de las HDL de estos pacientes con enfermedad cardiovascular y altas concentraciones de HDL dio lugar a la observación de que estas HDL no tienen propiedades antiinflamatorias.¹³³ Se han detectado HDL aterógenas en pacientes con lupus eritematoso sistémico.¹³⁴ Por lo tanto, hay circunstancias clínicas en las que las HDL pueden ser disfuncionales (v. «Transporte inverso del colesterol y HDL disfuncionales»).

Trastornos genéticos que causan un aumento de HDL

La deficiencia de CETP es un síndrome hereditario en el que las concentraciones plasmáticas de HDL aumentan debido a la disminución de la actividad de la CETP en el plasma. El trastorno es frecuente en la población japonesa. Sus características incluyen aumentos notables de las HDL plasmáticas en los homocigóticos (por lo general, > 100 mg/dl [2,6 mmol/l]). A pesar de las concentraciones elevadas de HDL, no está claro el efecto sobre el riesgo de enfermedad coronaria de las mutaciones del gen de CETP. En los heterocigóticos se produce un aumento moderado de las HDL. La actividad más baja de la CETP da lugar a una disminución de la transferencia de ésteres de colesterol desde las HDL a las lipoproteínas que contienen apoB. Como resultado, la mayoría de los ésteres de colesterol se encuentran en las HDL, y la proporción entre el colesterol total y las HDL disminuye

notablemente. La CETP es más activa en el contexto de la hipertrigliceridemia, por lo que, además de reducir las HDL, proporciona un mecanismo para reducir los triglicéridos a través del metabolismo de las HDL. Quizás por este motivo, en los estudios en ratones, que normalmente no tienen una actividad significativa de la CETP plasmática, se ha observado una disminución de las lipoproteínas que contienen apoB y una disminución de la aterosclerosis cuando se añade un transgénico de CETP. Como se ha señalado, no parece que los inhibidores de CETP tengan beneficios que puedan atribuirse a un aumento de las HDL.⁸³

Otros fármacos se han asociado a un aumento de las HDL plasmáticas. No se conoce la capacidad antiaterógena de las HDL producidas en estas circunstancias. El uso de estrógenos orales, el consumo de alcohol, la fenitoína, el fenobarbital y el tratamiento con insulina en algunos pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 inducen las HDL.

La deficiencia de lipasa endotelial está causada por defectos en el tercer miembro de la familia de genes de lipasa: lipasa endotelial. Como se ha descrito, las mutaciones con pérdida de función de esta lipasa se asocian a aumento de las concentraciones de HDL, pero no a una disminución del riesgo de enfermedad arterial coronaria.

Aumento de triglicéridos y colesterol

Las concentraciones de triglicéridos y colesterol pueden aumentar debido al aumento de las VLDL y las LDL, a hiperlipidemia combinada o a la presencia de un aumento de lipoproteínas remanentes circulantes (disbetalipoproteinemia). Por lo general, los métodos para diagnosticar la disbetalipoproteinemia no son fructíferos a menos que el paciente se presente con enfermedad vascular prematura o xantomas palmares.

Hiperlipidemia combinada

La hiperlipidemia combinada es un trastorno frecuente que se asocia a aumentos de las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos y a un aumento de la sensibilidad a las enfermedades coronarias. El aislamiento de lipoproteínas revela aumento de LDL y VLDL. El análisis cinético se ha asociado a este patrón principalmente con sobreproducción, más que defectos de la eliminación, de lipoproteínas apoB. Cuando esto se produce dentro de las familias, se denomina *hiperlipidemia combinada familiar*. Estas personas, que no necesariamente tienen otras causas de anomalías lipídicas, por lo general pertenecen a familias con varias hiperlipidemias que incluyen aumento de triglicéridos aislados o aumento de las LDL aisladas. Es más, los patrones anormales de las lipoproteínas (aumento de triglicéridos, colesterol o ambos) pueden variar con el tiempo en una persona.

La regulación de la producción de apoB implica varios pasos (v. «Apolipoproteína B»), y entender su fisiología explica parte de la asociación de la hiperlipidemia combinada con otras enfermedades. El aumento del retorno de los ácidos grasos al hígado y la disminución de la actividad de la insulina impiden la degradación de la apoB recién sintetizada. Por lo tanto, no es sorprendente que tanto el síndrome metabólico como la diabetes mellitus de tipo 2 se encuentren con frecuencia con las hiperlipidemias combinadas. Aunque se ha investigado la genética de este trastorno, la coexistencia de este patrón de lipoproteínas con la resistencia a la insulina y los síndromes de obesidad ha sido un factor de confusión. Por lo tanto, aunque se han observado alteraciones en varios genes relacionados con el metabolismo de los lípidos, como LPL y apoCIII, actualmente no hay disponible un marcador genético sólido.

Disbetalipoproteinemia familiar

La disbetalipoproteinemia familiar es un trastorno poco frecuente del metabolismo de las lipoproteínas que se caracteriza por hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia de moderadas a graves causadas

por la acumulación de partículas remanentes ricas en colesterol en el plasma. La enfermedad vascular periférica prematura y la enfermedad arterial coronaria son frecuentes. Las causas son las mutaciones en el gen de la apoE que dan lugar a una unión defectuosa de la apoE con los receptores de lipoproteínas. El trastorno se asocia a la isoforma apoE2 y en la mayoría de los casos se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Puesto que la expresión fenotípica del trastorno se limita aproximadamente al 5% de los pacientes con el fenotipo apoE2/E2, también deben actuar otros factores genéticos o del entorno. La hiperlipidemia está causada por un defecto de la eliminación de las lipoproteínas remanentes cuya captación por el hígado requiere una interacción de la apoE con el receptor de LDL, la LRP1 y los HSPG (v. «Apolipoproteína E»). Los remanentes que se acumulan han perdido gran parte de sus triglicéridos debido a la hidrólisis de los triglicéridos mediada por LPL y, por lo tanto, son ricos en colesterol. Las partículas restantes predominantes, denominadas β -VLDL, pueden identificarse por la migración anormal en la electroforesis en gel o por el contenido anormal de lípidos.

La disbetalipoproteinemia se suele diagnosticar en adultos y no suele detectarse en personas menores de 20 años. El trastorno es más frecuente en los hombres que en las mujeres. Por lo general, las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y colesterol varían de 300 a 400 mg/dl (3,4-45,2 mmol/l). Las concentraciones de HDL son normales. Más de la mitad de las personas afectadas tiene xantomas. Los xantomas palmares, que son xantomas planos en los pliegues palmares (fig. 41.17F), son patognomónicos de este trastorno. Los xantomas tuberosos o tuboeruptivos (fig. 41.17E) también son frecuentes, pero son menos específicos de este trastorno. Pueden producirse xantomas tendinosos y xantelasma. A diferencia de la HF, en la que la enfermedad vascular periférica es infrecuente, en los pacientes con disbetalipoproteinemia se produce enfermedad vascular periférica prematura además de enfermedad arterial coronaria prematura. Suele haber trastornos metabólicos coexistentes que agravan el fenotipo de la disbetalipoproteinemia, como obesidad, consumo de alcohol, diabetes mellitus e hipotiroidismo.

Además de la homocigosidad para la isoforma apoE2, se sabe que algunas mutaciones en el gen apoE dan lugar al fenotipo de la disbetalipoproteinemia de una forma autosómica dominante. El fenotipo se manifiesta a una edad temprana sin factores agravantes.

Deficiencia de lipasa hepática

La deficiencia de lipasa hepática es un trastorno infrecuente que se asocia a ausencia de actividad de la lipasa hepática liberada por heparina en el plasma. Puesto que esta enzima media el paso final de la conversión de IDL a LDL y participa en la eliminación de los remanentes de quilomicrones, su deficiencia produce un fenotipo que es similar al de la disbetalipoproteinemia, es decir, colesterol plasmático (250-1.500 mg/dl [6,5-38,9 mmol/l]) y triglicéridos (395-8.200 mg/dl [4,5-92,7 mmol/l]) elevados. Los pacientes también tienen xantomas palmares y tuboeruptivos, arco corneal prematuro y enfermedad arterial coronaria prematura. Puesto que la lipasa hepática también regula el metabolismo de las HDL, las concentraciones de HDL no disminuyen. La demostración de la deficiencia de lipasa hepática requiere pruebas *in vitro* de la actividad de la lipasa hepática en plasma postheparina o análisis de ADN para identificar mutaciones.

Síndrome nefrótico

La hiperlipidemia casi siempre acompaña al síndrome nefrótico. El colesterol total, las VLDL, las LDL, los triglicéridos totales y la apoB plasmática pueden estar elevados. El síndrome nefrótico aumenta la producción hepática de lipoproteínas que contienen apoB y produce aumento en el plasma de LDL, VLDL o ambas. Esto puede ser una respuesta a la hipoalbuminemia y un aumento generalizado asociado de la secreción de proteínas hepáticas.

Uso de inhibidores de la proteasa en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Los tratamientos de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana suelen causar hiperlipidemia, lipodistrofia y resistencia a la insulina. La hipertrigliceridemia es la anomalía lipídica más frecuente, aunque también se produce aumento de las LDL. Al principio se pensó que estos efectos eran el resultado del uso de inhibidores de la proteasa, pero otros fármacos, como los inhibidores de la transcriptasa inversa, también pueden causar dislipidemia. No todos los fármacos producen síndrome metabólico de forma uniforme; es más probable que los fármacos más antiguos, como el ritonavir, tengan efectos secundarios metabólicos. La causa de este síndrome no está clara, pero puede estar relacionado con un aumento de la producción hepática de lipoproteínas de apoB y triglicéridos.

Regímenes inmunodepresores

Los pacientes que se someten a trasplantes que requieren varios fármacos suelen presentar hipertrigliceridemia con o sin hipercolesterolemia. Los glucocorticoides suelen aumentar los triglicéridos, la ciclosporina aumenta el colesterol y el sirolimus aumenta tanto el colesterol como los triglicéridos.

Evaluación diagnóstica del aumento de los triglicéridos y el colesterol

El aumento mixto de los triglicéridos y el colesterol es frecuente. Por lo general, la evaluación apropiada requiere que los médicos determinen si la hiperlipidemia es principalmente un trastorno genético o si se debe a un trastorno sistémico o al uso de fármacos. Los fármacos suelen ser la causa más frecuente. En la tabla 41.4 se proporciona una perspectiva general de las consideraciones diagnósticas. En términos de los trastornos de los lípidos, la hiperlipidemia combinada familiar requiere tanto una anamnesis médica como un perfil lipídico en ayunas de los miembros de la familia. Este trastorno es frecuente y se asocia a enfermedad vascular prematura. En algunas situaciones, es útil la evaluación de la disbetalipoproteinemia, un trastorno infrecuente. En otros casos, el tratamiento provisional (v. «Tratamiento combinado para otras hiperlipidemias») es razonable.

Hipocolesterolemia

Las causas secundarias que pueden dar lugar a concentraciones muy bajas de lipoproteínas que contienen apoB y concentraciones bajas de colesterol comprenden la malabsorción, la sepsis, la insuficiencia hepática, los síndromes de caquexia y la desnutrición. También hay trastornos genéticos que reducen el colesterol.

Hipobetalipoproteinemia familiar

La hipobetalipoproteinemia familiar se define como concentraciones de apoB y LDL por debajo del percentil 5. La hipobetalipoproteinemia no se asocia a un fenotipo y conlleva un riesgo reducido de enfermedad cardiovascular. Las causas posibles de este síndrome comprenden mutaciones que dan lugar al truncamiento de la apoB y mutaciones de la PCSK9 que, posiblemente, conducen a un aumento del número de receptores de LDL. Las mutaciones con pérdida de función de la PCSK9 se producen hasta en el 2% de los afroamericanos, pero son poco frecuentes en las personas de ascendencia europea. Otros pacientes tienen un defecto en la proteína tipo angiopoyetina 3.⁵⁵ Los pacientes con hipobetalipoproteinemia, excepto cuando se debe a un defecto de la proteína tipo angiopoyetina 3, tienen un riesgo mayor de esteatosis hepática.

Abetalipoproteinemia

La abetalipoproteinemia es un trastorno autosómico recesivo infrecuente causado por una deficiencia de MTP (v. «Apolipoproteína B»), que da lugar a una ausencia de lipoproteínas que contienen apoB en el plasma. La abetalipoproteinemia se produce en menos de 1/1.000.000 de personas y tiene el mismo fenotipo que la hipobetalipoproteinemia homocigótica, incluida la malabsorción de grasas y de vitaminas liposolubles desde el intestino, lo que puede causar enfermedad neurológica relacionada con la deficiencia de vitamina E. Por lo general, este trastorno se detecta en la lactancia, debido a la malabsorción de grasas asociada a una disminución notable de las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos.

Síndrome de retención de quilomicrones

La enfermedad de Anderson, o síndrome de retención de quilomicrones, es un trastorno infrecuente fenotípicamente similar a la abetalipoproteinemia. Las personas con la enfermedad de Anderson no pueden secretar quilomicrones desde el intestino. Las mutaciones en el gen *SAR1B* (antes *SARA2*) se han relacionado con esta enfermedad. Este gen codifica la *SAR1B*, una proteína que es importante para el transporte de los quilomicrones a través de la vía secretora en los eritrocitos.

Hipoalfalipoproteinemia familiar

Aunque la concentración baja de HDL en la población general se relaciona con un aumento de la enfermedad arterial coronaria, los trastornos genéticos que dan lugar a una concentración plasmática muy baja de HDL conllevan un riesgo coronario variable y a veces no definido. En parte, esto podría deberse a la infrecuencia de algunas de estas enfermedades. Por este motivo, no suele estar claro el abordaje de estos trastornos.

Mutaciones de la apolipoproteína AI

Las mutaciones en el gen de la apoAI pueden reducir la formación de HDL y dar lugar a concentraciones plasmáticas bajas de HDL. La deficiencia de apoAI puede estar causada por mutaciones puntuales en el gen de la apoAI o por deleciones o reordenamientos del gen en el locus del gen apoAI/CIII/AIV/AV. Por lo general, la deficiencia de apoAI da lugar a concentraciones plasmáticas de HDL inferiores a 10 mg/dl (0,26 mmol/l). Algunas variantes de la apoAI producen activación deficiente de la LCAT (v. más adelante). El diagnóstico molecular se realiza mediante un análisis de proteínas que muestra una alteración del tamaño de apoAI o mediante secuenciación genética. Algunas variantes de la apoAI se han asociado a amiloidosis, pero no tienen efectos clínicos específicos definidos.

La variante apoAI Milano (apoAI_{Milano}) se debe a una sustitución de la cisteína por arginina en el aminoácido 173. Esto da lugar a concentraciones plasmáticas bajas de HDL sin cardiopatía coronaria prematura. Se ha desarrollado la hipótesis de que estas HDL son antiaterogénicas, pero no parece que la administración de apoAI_{Milano} recombinante induzca la inversión de la placa en el síndrome coronario agudo en el contexto del tratamiento contemporáneo con estatinas.¹³⁵

Deficiencia de lecitina:colesterol aciltransferasa

La deficiencia de LCAT¹³⁶ da lugar a disminución de las HDL como consecuencia del defecto de la conversión de colesterol en éster de colesterol. La deficiencia de LCAT produce arco corneal llamativo (que a veces causa un notable deterioro visual), anemia normocrómica y, en ocasiones, insuficiencia renal en adultos jóvenes. Las biopsias renales muestran células espumosas características. En un paciente con el fenotipo adecuado, la medida de la relación entre el colesterol libre y el éster de colesterol es diagnóstica; normalmente, el colesterol libre es aproximadamente el 30% del total, pero este porcentaje aumenta a más del 90% en la deficiencia de LCAT. También puede medirse la actividad de LCAT y hacerse la secuenciación. A pesar de las concen-

traciones muy bajas de HDL, el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con deficiencia de LCAT no es pronunciado, lo que puede reflejar las concentraciones bajas de LDL que también se encuentran en muchos de estos pacientes.

Una variante infrecuente de la deficiencia de LCAT, que se denomina *enfermedad del ojo de pez*, también está causada por mutaciones en el gen de la LCAT. El fenotipo es menos grave que el que se observa en la deficiencia completa de LCAT. La enfermedad del ojo de pez se caracteriza por HDL plasmáticas bajas y opacidad corneal; no se producen ni anemia ni nefropatía. Las diferencias fenotípicas entre la deficiencia de LCAT y la enfermedad del ojo de pez se han atribuido a mutaciones en el gen de LCAT que codifica variantes que no esterifican el colesterol tanto de las HDL como de las lipoproteínas que contienen apoB (deficiencia de LCAT) o solo de las HDL (enfermedad del ojo de pez).

Deficiencia de ABCA1

El transportador ABCA1 es esencial para completar la síntesis de HDL maduras en el hígado y el intestino delgado. Varias mutaciones de este receptor se han asociado a hipoalfalipoproteinemia. Puesto que el número de mutaciones genéticas es grande, en las pruebas se suele estudiar la «descarga» de los fibroblastos de colesterol a apoAI para mostrar el efecto.

La enfermedad de Tangier es el ejemplo más evidente de un defecto en el ABCA1. Estos pacientes, originarios de la isla de Tangier en la bahía de Chesapeake, tenían hipocolesterolemia debido a una disminución notable de las HDL plasmáticas, así como LDL bajas, y el hallazgo físico sorprendente de las amígdalas de color naranja. Probablemente, el color naranja de las amígdalas sea el resultado del defecto del transporte inverso del colesterol desde los macrófagos del sistema retículo endotelial y se deba a los carotenoides. No se conoce el riesgo de enfermedad cardiovascular en este síndrome.

Tratamiento de los trastornos de los lípidos

Prueba que apoya el tratamiento de los trastornos de los lípidos: colesterol y enfermedad cardiovascular

A pesar de que la incidencia de enfermedades vasculares ha disminuido de manera que significativa, las enfermedades cardiovasculares, incluidas la cardiopatía coronaria y la enfermedad cerebrovascular, siguen siendo las causas principales de mortalidad en EE. UU. tanto en los hombres como en las mujeres.¹³⁷ Los principales factores de riesgo son la edad, el aumento de las LDL, la disminución de las HDL, el consumo de tabaco, la hipertensión, la resistencia a la insulina con o sin diabetes mellitus evidente y los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura. Los factores de riesgo modificables explican la mayoría del exceso del riesgo de enfermedad cardiovascular. Aunque se han propuesto varios factores de riesgo nuevos para aumentar la precisión de la predicción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares, hay cuatro trastornos (dislipidemia, hipertensión, consumo de tabaco y diabetes mellitus) responsables del aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en la mayoría de los pacientes.

Las estatinas reducen las posibilidades de que se produzcan acontecimientos recidivantes (prevención secundaria) en pacientes con acontecimientos cardiovasculares previos.^{1,138} Los metaanálisis de los estudios clínicos demuestran que las estatinas reducen el riesgo de acontecimientos cardiovasculares iniciales (prevención primaria) en la mayoría de los grupos de pacientes, incluidos los hombres y las mujeres. También reducen los acontecimientos cardiovasculares en los pacientes de alto riesgo con diabetes y con hipertensión, e independientemente del colesterol LDL basal.

Las pruebas del beneficio de reducir los triglicéridos o aumentar las concentraciones de HDL, o ambos, no son sólidas. Los datos son más significativos en estudios del ácido fibrótico gemfibrocilo. En el Helsinki Heart Study¹³⁹ y en el Veterans Affairs-High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial¹⁴⁰ se utilizó gemfibrocilo, en el primero para la

prevención primaria y en el segundo para la prevención secundaria, y en ambos estudios el mayor beneficio se consiguió en hombres con los triglicéridos elevados y las HDL bajas. En los estudios realizados con otros fibratos, como fenofibrato, se han obtenido resultados contradictorios.¹⁴¹ En el grupo de tratamiento con lípidos del estudio ACCORD en la diabetes de tipo 2, se añadió fenofibrato al tratamiento con estatinas en pacientes con un valor promedio de los triglicéridos de 162 mg/dl (1,8 mmol/l). No se observó ningún beneficio general, aunque en un subgrupo de pacientes con los triglicéridos más altos y menor concentración de HDL disminuyeron los acontecimientos cardiovasculares,¹⁴² y estas observaciones persistieron durante un seguimiento prolongado.¹⁴³

Aunque la disminución de las LDL reduce las tasas de acontecimientos cardiovasculares entre un 30 y un 50% en los estudios de las estatinas, sigue existiendo un riesgo residual importante, especialmente en pacientes con enfermedad vascular establecida, en muchos de los cuales se producen acontecimientos a pesar de haber conseguido concentraciones de LDL de 70-80 mg/dl (1,8-2,1 mmol/l), lo que plantea la cuestión de cómo disminuir este riesgo residual. Otras cuestiones son las siguientes: ¿en qué momento de la vida debe iniciarse el tratamiento para la prevención primaria? ¿Se obtendrán mejores resultados si se prolonga la duración del tratamiento? ¿Cuál es el beneficio de reducir los triglicéridos o aumentar las HDL? ¿Cuáles son los mejores biomarcadores para el cribado y el control en los pacientes de riesgo? ¿Pueden modificarse otros mediadores de la aterosclerosis? ¿Cómo pueden conseguirse cambios en el estilo de vida?

Medida de los lípidos plasmáticos

El perfil lipídico del plasma completo (colesterol total, LDL calculadas, HDL y triglicéridos) debe medirse en todos los adultos de 20 años o más al menos una vez cada 5 años. Los triglicéridos deben medirse en todos los pacientes con pancreatitis. Lo ideal es medir los lípidos en el plasma al menos dos veces en condiciones de equilibrio en ayunas antes de tomar decisiones terapéuticas. Por lo general, los lípidos plasmáticos se miden después de 12 h de ayuno para evitar la detección de aumentos significativos de las lipoproteínas restantes aterógenas. Dado que el colesterol es un componente menor de las quilomicrones, el colesterol plasmático total puede medirse en ayunas o sin ayuno. Por lo general, la medida de los lípidos en el plasma es fiable si se hace dentro de las primeras 24 h después de un infarto de miocardio agudo.¹⁴⁴

En la mayoría de los laboratorios clínicos se miden el colesterol total plasmático, los triglicéridos totales y las HDL; el último análisis se realiza después de que se eliminan del plasma las lipoproteínas que contienen apoB. Durante muchos años, las concentraciones plasmáticas de LDL se han calculado a partir de estas medidas utilizando la fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL} = \text{colesterol total} - \text{HDL} - \text{VLDL}$$

donde VLDL se calcula como triglicéridos divididos entre 5. Esta fórmula asume que el contenido de colesterol de las VLDL es de alrededor del 20% de la concentración plasmática de triglicéridos. Solo es fiable si la concentración de triglicéridos es de 400 mg/dl (4,5 mmol/l) o inferior. Las concentraciones de LDL calculadas con esta fórmula pueden ser inexactas en presencia de hipertigliceridemia grave o cuando la relación triglicéridos:colesterol de las VLDL está alterada, como ocurre en la disbetalipoproteinemia. Hay que destacar que la fórmula de Friedewald puede subestimar las concentraciones de LDL en el rango bajo que se encuentra ahora con el tratamiento intensivo con estatinas y PCSK9.

Los laboratorios comerciales están utilizando una fórmula nueva. El cálculo de Martin-Hopkins utiliza un factor ajustable para la proporción triglicéridos:colesterol de las VLDL basado en una serie de concentraciones de triglicéridos y del colesterol no HDL de más de 1,3 millones de muestras de lípidos de EE. UU.¹⁴⁵ Este abordaje es más preciso que la fórmula de Friedewald para determinar las concentraciones de LDL en ciertos pacientes, especialmente en los que tienen los triglicéridos entre 100 y 400 mg/dl (0,11-4,5 mmol/l).

TABLA 41.5 Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico

Medida ^a	Umbral categórico
Circunferencia de la cintura	<i>Blancos, afroamericanos, latinoamericanos:</i> hombres ≥ 102 cm; mujeres ≥ 89 cm <i>Asiáticos:</i> hombres ≥ 89 cm; mujeres ≥ 81 cm
Triglicéridos elevados	≥ 150 mg/dl o en tratamiento farmacológico para los triglicéridos elevados
HDL reducidas	Hombres, < 40 mg/dl; mujeres, < 50 mg/dl o en tratamiento farmacológico para las HDL reducidas
Presión arterial elevada	≥ 130 mmHg sistólica o ≥ 85 mmHg diastólica o en tratamiento farmacológico para la hipertensión
Glucosa en ayunas elevada	≥ 100 mg/dl o en tratamiento farmacológico para la glucosa elevada

^aSe necesitan tres de las cinco medidas para el diagnóstico.

HDL, lipoproteínas de alta densidad.

Adaptado de Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.

En laboratorios especializados se pueden analizar directamente diferentes lipoproteínas mediante ultracentrifugación o técnicas de resonancia magnética nuclear. La medida directa de las LDL también está disponible ahora en muchos laboratorios clínicos. El valor de la medida directa en la práctica clínica no está claro, ya que no se ha utilizado en estudios clínicos grandes y no se ha incorporado en la mayoría de las directrices.

Tratamiento del aumento de las LDL

Como se ha señalado, los estudios clínicos demuestran claramente el beneficio de la disminución de las LDL. El abordaje óptimo de los factores de riesgo reduce las tasas de acontecimientos ateroscleróticos clínicos. Sin embargo, en EE. UU., la incidencia a 5 años de infarto de miocardio o de muerte cardíaca después de un primer acontecimiento sigue siendo alta, dependiendo de la edad, la raza, el sexo y el control de los factores de riesgo.¹³⁷

La evaluación inicial de todos los pacientes consiste en la anamnesis y la exploración física, que incluyen la evaluación de la dieta, el ejercicio, los factores de riesgo cardiovasculares y la medida de los lípidos plasmáticos. Es importante la exclusión de las causas secundarias de los trastornos de los lípidos (v. tabla 41.4). La obesidad es un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular, y se refleja en la medida de la circunferencia de la cintura que se utiliza para definir el síndrome metabólico (tabla 41.5). La obesidad agrava la dislipidemia, la hipertensión y la resistencia a la insulina, y es un objetivo del tratamiento independientemente de la gravedad de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales (tabla 41.6). Hay que hacer hincapié en la obtención de una anamnesis detallada de todos los parientes de primer grado para identificar los trastornos del colesterol o las enfermedades cardiovasculares prematuras. En la atención primaria, la estrategia de cribado de los padres y los hijos es eficaz para identificar la HF con

TABLA 41.6 Factores de riesgo tradicionales para la enfermedad vascular aterosclerótica

- Edad
- Sexo
- Colesterol total
- Colesterol HDL
- Presión arterial sistólica
- Uso de tratamiento antihipertensivo
- Diabetes mellitus
- Consumo de tabaco actual

HDL, lipoproteínas de alta densidad.

Datos tomados de Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2935–2959.

riesgo cardiovascular elevado.¹⁴⁶ El examen debe destacar el sistema cardiovascular, las manifestaciones de hiperlipidemia y los trastornos que causan anomalías secundarias de los lípidos.

Pancreatitis inducida por hiperquilomicronemia

El aumento notable de las concentraciones de triglicéridos se diagnostica con más frecuencia mediante detección de laboratorio, incluida la observación de lipidemia. Por lo general, un valor de los triglicéridos superior a 1.000 mg/dl (11,3 mmol/l) indica la presencia de dos o más anomalías del metabolismo de los lípidos (p. ej., tratamiento con estrógenos en presencia de hipertrigliceridemia familiar subyacente). Las concentraciones plasmáticas elevadas de triglicéridos pueden fluctuar notablemente dentro de una persona durante períodos cortos. La fluctuación se produce porque los mecanismos de eliminación de partículas ricas en triglicéridos mediada por la LPL se saturan con concentraciones plasmáticas de triglicéridos de aproximadamente 500 mg/dl (5,6 mmol/l). Por lo tanto, las concentraciones de triglicéridos pueden aumentar de forma precipitada a medida que aumenta la ingesta de grasa y pueden disminuir rápidamente con la restricción de grasas en la dieta. Las dietas muy ricas en hidratos de carbono, a menos que estén formadas principalmente por hidratos de carbono complejos, pueden dar lugar a un mal control glucémico y a un aumento de las concentraciones de triglicéridos. Al principio, los pacientes con el síndrome de quilomicronemia pueden necesitar una dieta con menos del 10% de calorías procedentes de la grasa para disminuir la producción de quilomicrones.

La inspección visual del plasma después de haberlo refrigerado durante la noche puede ser útil. Una capa cremosa en la parte superior indica quilomicrones. Un infranadante turbio significa concentraciones altas de VLDL. Una capa superior cremosa y la turbidez del plasma indican la presencia tanto de quilomicrones como de VLDL.

Los antecedentes de diabetes, consumo de alcohol o fármacos que aumentan los triglicéridos son frecuentes. La exploración física puede ser útil. En el examen del fondo del ojo puede observarse lipidemia retiniana (v. fig. 41.17B), un trastorno en el que la sangre lipidémica produce opalescencia de las arteriolas retinianas. Normalmente, solo se observa cuando la concentración de triglicéridos es de 2.000 mg/dl (22,6 mmol/l) o superior.

Los xantomas eruptivos (v. fig. 41.17G) aparecen como pequeñas pápulas redondeadas y amarillentas con un centro pálido y una base eritematosa. Su distribución incluye la pared abdominal, la espalda, las nalgas y otras áreas de contacto con presión. Están causadas por la acumulación de triglicéridos en los histiocitos dérmicos y normalmente se producen cuando la concentración plasmática de triglicéridos es de 1.000–2.000 mg/dl (11,3–22,6 mmol/l) o superior. Pueden desaparecer rápidamente cuando disminuye esta concentración.

La hipertrigliceridemia grave (1.000 mg/dl [$>$ 11,3 mmol/l]) debe tratarse de forma intensiva, porque la pancreatitis asociada a estas

concentraciones puede ser mortal. La intervención en el estilo de vida incluye ejercicio, dieta (evitar el exceso de grasa, los azúcares simples y los hidratos de carbono no complejos), el control de la diabetes y la eliminación de los fármacos que aumentan los triglicéridos, si es posible. Los tratamientos farmacológicos iniciales consisten en fibratos, aceites de pescado y/o niacina. También se han utilizado los tratamientos más nuevos que inhiben la producción de apoB (mipomersén) o MTP (lomitapida), pero el aumento de la acumulación de triglicéridos en el hígado es un problema. La reducción antisentido de la producción hepática de apoCIII disminuye de forma eficaz las concentraciones de triglicéridos con y sin mutaciones de la LPL.⁵⁸ Se están desarrollando otros abordajes dirigidos a la proteína inhibidora de la LPL ANGPTL3.¹⁴⁷

En el caso de la pancreatitis aguda, el abordaje del tratamiento se basa en la impresión clínica y en nuestros conocimientos de la fisiopatología, más que en estudios clínicos aleatorizados. En el contexto de la diabetes, el tratamiento con insulina es esencial. En los pacientes no hiperglucémicos, una dosis baja de insulina (1–2 unidades/h) suele ser suficiente para bloquear la lipólisis en el tejido adiposo, reducir las concentraciones de ácidos grasos libres circulantes y, teóricamente, reducir la producción hepática de triglicéridos. La insulina también induce la actividad de la LPL. Altas dosis de insulina, como las que se utilizan para tratar la cetoacidosis diabética, requieren grandes dosis de infusión de glucosa para prevenir la hipoglucemia y es probable que aumenten la producción de triglicéridos *de novo* en el hígado. En la mayoría de los pacientes, los triglicéridos disminuyen aproximadamente un 50% en 24 h, por lo que la evidencia de la falta de respuesta requiere concentraciones iniciales precisas que deben obtenerse por dilución plasmática. La plasmaféresis no suele estar indicada y no se ha demostrado que sea eficaz,¹⁴⁸ a pesar de una disminución notable de las concentraciones de triglicéridos circulantes. Por este motivo, podría ser más razonable considerar este tratamiento solo en pacientes que no responden a los métodos convencionales, con disfunción de órganos asociada, con concentraciones plasmáticas extraordinariamente elevadas ($>$ 10.000 mg/dl [259 mmol/l]) o durante el embarazo, donde el aumento de los triglicéridos es impulsado por la inducción de estrógenos de la producción de triglicéridos en el hígado.

Cribado de los trastornos secundarios

La anamnesis y la exploración física deben dirigirse hacia los trastornos secundarios no descubiertos del metabolismo de los lípidos e identificar los elementos, incluidos los fármacos, que podrían causar hiperlipidemia (v. tabla 41.4). Los estudios mínimos deben incluir la glucemia en ayunas, la hemoglobina glucosilada, pruebas de la función hepática y renal, proteínas urinarias y hormona estimulante de la tiroides.

Selección del paciente y objetivos del tratamiento

Muchos grupos de profesionales han publicado y actualizado directrices para el tratamiento de la hiperlipidemia durante décadas. A medida que han ido evolucionando las directrices para el tratamiento de los trastornos de las lipoproteínas y los abordajes para reducir el riesgo cardiovascular, se han ido generando controversias. Las primeras recomendaciones basadas en la epidemiología, los datos preclínicos y los datos clínicos aleatorizados limitados demostraron ser acertadas en los estudios clínicos posteriores. Aunque está muy aceptado que la disminución del colesterol LDL previene la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y reduce acontecimientos cardiovasculares clínicamente importantes en pacientes con la enfermedad establecida o con un mayor riesgo, se ha cuestionado quién debe ser tratado y hasta qué objetivo de lípidos. El National Cholesterol Education Program, establecido por los National Institutes of Health a finales de los años ochenta, creó una norma para las concentraciones de colesterol y fue pionero en un enfoque práctico del tratamiento dividiendo a la población según el riesgo cardíaco basado en los lípidos y en otros factores de riesgo cardíaco. Este abordaje ha persistido. Los estudios clínicos más recientes han demostrado una reducción mayor de la placa con la reducción intensiva y segura de las LDL. Aunque, en general, los valores

TABLA 41.7 Grupos que se benefician de las estatinas según el American College of Cardiology/ American Heart Association, 2013

Grupo beneficiado	Tratamiento
ECVA clínica	Edad < 75 años sin contraindicaciones: estatinas a alta intensidad Edad > 75 años o con contraindicaciones: estatinas de intensidad moderada
LDL > 190 mg/dl, edad > 21 años	Estatinas de alta intensidad Pueden considerarse fármacos que no sean estatinas si se desea una disminución mayor de la LDL
Prevención primaria: diabetes: edad 40-75 años, LDL 70-189 mg/dl	Estatinas de intensidad moderada Si el riesgo de ECVA a los 10 años ≥ 7,5%, considere las estatinas de alta intensidad
Prevención primaria sin diabetes: ^a riesgo de ECVA a los 10 años ≥ 7,5%, ^b edad 40-75 años, LDL 70-189 mg/dl	Estatinas de intensidad moderada a alta

^aAntes de iniciar las estatinas, es necesario el análisis del riesgo entre el médico y el paciente.
^bEl tratamiento con estatinas puede considerarse si la decisión del riesgo no está clara después del uso de la calculadora del riesgo de ECVA.
ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; LDL, lipoproteínas de baja densidad.
Datos tomados de Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2889-2934.

deseables de las LDL para la prevención primaria de la enfermedad son inferiores a 100 mg/dl (0,26 mmol/l) y para la prevención secundaria de la enfermedad son inferiores a 70 mg/dl (1,8 mmol/l), otros han recomendado incluso objetivos más bajos (< 55 mg/dl [1,4 mmol/l]) en el contexto de la aterosclerosis documentada, riesgo muy elevado o pruebas de progresión continua de la enfermedad a pesar de un valor de las LDL inferior a 70 mg/dl (1,8 mmol/l).¹⁴⁹

Las directrices del American College of Cardiology y la American Heart Association (ACC/AHA) de 2013¹⁵⁰ (tabla 41.7) fueron controvertidas, porque no solo se centraban en los objetivos de las LDL, sino también en el uso de tratamientos con estatinas de altas dosis frente a dosis bajas, así como al porcentaje de la disminución de las LDL conseguido. Otros, entre ellos la Canadian Cardiovascular Society y grupos europeos, han seguido incluyendo objetivos para el tratamiento (tabla 41.8). Con la evidencia de que todos los abordajes para la reducción de las LDL dan lugar a una disminución similar de los acontecimientos cardiovasculares y la llegada de nuevos tratamientos potentes, como los inhibidores de la PCSK9, es probable que los objetivos terapéuticos recomendados se vuelvan más intensivos.

En los sitios web del ACC y la AHA hay disponibles calculadoras del riesgo basadas en las directrices actuales del ACC/AHA. La calculadora del riesgo de Framingham se sigue utilizando mucho e incluye la edad, el colesterol total, las HDL, la presión arterial sistólica y el consumo de tabaco, y hay disponibles muchas otras que incluyen otros factores de riesgo muy conocidos, como la Lp(a), la proteína C reactiva y las puntuaciones del calcio coronario. Los diferentes sistemas de puntuación del riesgo pueden ser apropiados para diversas poblaciones y regiones.¹⁵¹⁻¹⁵³ Reconociendo que otras lipoproteínas además de las LDL también son aterógenas, algunas directrices utilizan el colesterol no HDL (colesterol total menos HDL) como un objetivo secundario,

que es 30 mg/dl (0,8 mmol/l) superior y que explica el posible riesgo aterógeno debido a las lipoproteínas ricas en triglicéridos.

La mayoría de las directrices recomiendan el tratamiento de todos los pacientes con LDL superior a 190 mg/dl (4,9 mmol/l). No está claro cuándo debe iniciarse el tratamiento hipolipidemiante para la prevención primaria. A veces se añaden biomarcadores, como la proteína C reactiva o la Lp(a), y técnicas de imagen, como las puntuaciones del calcio coronario, para estimar con más precisión el riesgo individual. En las directrices para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 se tiene en cuenta su mayor riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares. Se considera que los pacientes con enfermedad vascular establecida y diabetes mellitus tienen un riesgo muy alto.¹⁵⁴ Las enfermedades cardiovasculares representan un alto porcentaje de las muertes en la población geriátrica, y el tratamiento de los pacientes de edad avanzada de hasta 85 años que han padecido enfermedades coronarias aumenta la supervivencia.

Para algunos pacientes con valores de las LDL por debajo de los umbrales de tratamiento anteriores, es beneficiosa una mayor reducción del colesterol LDL.¹⁵⁵ Por lo tanto, los abordajes de tratar hasta el objetivo pueden subestimar los beneficios que podrían derivarse de una mayor disminución de las LDL.^{156,157} Los estudios de los resultados cardiovasculares cuando se utilizan anticuerpos contra la PCSK9, que pueden reducir las LDL hasta valores muy bajos, pueden llevar a recomendaciones de valores de las LDL inferiores a los objetivos actuales.

Tratamientos específicos

Los tratamientos específicos comprenden cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio y control del peso) y farmacoterapia.

Tratamiento del estilo de vida

Los cambios en el estilo de vida, que comprenden la intervención dietética, el ejercicio moderado y la pérdida de peso, son el tratamiento de primera línea para la hiperlipidemia (tabla 41.9) y pueden ser suficientes para las dislipidemias leves en pacientes de bajo riesgo. Todos los demás tratamientos deben basarse en los cambios terapéuticos del estilo de vida.¹⁵⁸ La hipertrigliceridemia suele responder a la disminución del consumo de grasas, azúcares simples, alcohol y calorías. En la mayoría de los pacientes, los valores de las LDL disminuyen del 10 al 15% con la dieta, lo que puede ser adecuado para la prevención primaria en pacientes de bajo riesgo. En los pacientes con cardiopatía coronaria establecida debe iniciarse la farmacoterapia junto con el tratamiento dietético. La respuesta a los fármacos hipolipidemiante puede ser decepcionante en los pacientes que no siguen las recomendaciones dietéticas.

El ejercicio moderado diario, como caminar, puede ayudar a reducir las concentraciones de triglicéridos. El ejercicio puede ser especialmente útil en los pacientes obesos con resistencia a la insulina con triglicéridos altos, HDL bajas y aumento leve de las LDL. Un programa de ejercicios combinado con una dieta moderadamente hipocalórica que da lugar a una pérdida de peso modesta puede mejorar la dislipidemia, así como la tolerancia a la glucosa y la presión arterial, especialmente en pacientes con síndrome metabólico. Es probable que el tratamiento por un equipo que incluya nutricionistas y dietistas mejore el tratamiento dietético. Los cambios en la dieta son mejores cuando se individualizan y se instituyen gradualmente. Es importante que participen los miembros de la familia. Los Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) o las dietas mediterráneas son apropiados. Al principio, los pacientes con el síndrome de quilomicronemia pueden necesitar una dieta con menos del 10% de calorías procedentes de la grasa para disminuir la producción de quilomicrones. La respuesta a las dietas muy bajas en grasas puede ser decepcionante en los pacientes con tolerancia a la glucosa reducida, a menos que la dieta sea hipocalórica.

Se han estudiado mucho los efectos de varios tipos de grasas dietéticas.¹⁵⁹ Las recomendaciones actuales¹⁶⁰ consisten en restringir las grasas saturadas y las grasas *trans* y sustituirlas por hidratos de carbono complejos, grasas poliinsaturadas y grasas monoinsaturadas. La ingesta elevada de colesterol y de grasas saturadas aumenta el colesterol plas-

TABLA 41.8 Comparación de las directrices para la dislipidemia

Categoría de riesgo	INTENSIDAD DEL TRATAMIENTO U OBJETIVOS		
	ACC/AHA ^a	CCS ^b	Eur Soc Card+ ^c
Prevención secundaria/ riesgo alto o muy alto	ECVA clínica: estilo de vida + estatinas de alta intensidad (reducción de las LDL \geq 50%)	ECVA clínica, más DM (edad \geq 40 años, edad \geq 30 con duración de 15 años, enfermedad microvascular), aneurisma aórtico abdominal, nefropatía crónica Estilo de vida + estatinas con un objetivo de LDL $<$ 77 mg/dl (2 mmol/l) o reducción $>$ 50% o no HDL $<$ 100 mg/dl (2,6 mmol/l)	Riesgo muy alto (ECV documentada, DM con lesión de órgano diana, NC con FG $<$ 30 ml/min/1,73 m ² , SCORE calculada \geq 10%) Asesoramiento del estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante Objetivo de LDL $<$ 70 mg/dl (1,8 mmol/l)
Prevención primaria	LDL \geq 190 mg/dl (descarte las causas secundarias): estilo de vida + estatinas de alta intensidad (añada un fármaco que no sea estatina si la respuesta es insuficiente)	SCORE del riesgo de Framingham del 10-19% y LDL \geq 135 mg/dl (3,5 mmol/l) o no HDL \geq 166 mg/dl (4,3 mmol/l) o un factor de riesgo adicional Estilo de vida + estatinas hasta un objetivo de LDL $<$ 77 mg/dl (2 mmol/l) o reducción $>$ 50% o no HDL $<$ 100 mg/dl (2,6 mmol/l)	Alto riesgo: colesterol $>$ 310, más DM, NC moderada con FG de 30-59 ml/min/1,73 m ² , SCORE calculada \geq 5% a $<$ 10% Asesoramiento sobre el estilo de vida con tratamiento farmacológico si LDL $>$ 100 Objetivo de la LDL $<$ 100 mg/dl (2,5 mmol/l)
	DM sin ECVA, LDL $<$ 190 mg/dl: calcule el riesgo Estatina de intensidad moderada a alta		Riesgo moderado, SCORE calculada del 1 al 5% Asesoramiento del estilo de vida, considere fármacos si no se controlan las LDL Objetivo de las LDL $<$ 115 mg/dl (3 mmol/l)
	Riesgo de ECVA \geq 7,5% Analice el riesgo con el paciente Estatina de intensidad moderada a alta		
Otras consideraciones	Evalúe los triglicéridos $>$ 500 mg/dl	Ezetimiba como complemento de primera línea e inhibidores de la PCSK9 como segunda línea; valores de apoB para la estratificación del riesgo	Triglicéridos deseables $<$ 150, actividad física y otros cambios del estilo de vida para aumentar las HDL

^aDatos del ACC/AHA tomados de American College of Cardiology/American Heart Association, Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889–2934.

^bDatos de la Canadian Cardiovascular Society tomados de Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263–1282.

^cDatos de la Eur Soc Card tomados de Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381.

ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; CCS, Canadian Cardiovascular Society; DM, diabetes mellitus; ECV, enfermedad cardiovascular; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; Eur Soc Card+, European Society of Cardiology más otras sociedades; FG, filtración glomerular; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; NC, nefropatía crónica; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9; SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation.

mático al disminuir la eliminación mediada por el receptor de LDL. Las dietas ricas en colesterol también fomentan el aumento de la síntesis de LDL. Las grasas *trans* son ácidos grasos insaturados con al menos un enlace doble *trans*; se producen cuando los aceites vegetales líquidos se hidrogenan parcialmente para producir grasas semisólidas utilizadas en margarinas y mantecas. Las grasas *trans* aumentan las LDL y reducen las HDL, y se han relacionado con la enfermedad cardiovascular.

Los aceites de pescado son ricos en ácido eicosapentaenoico (EPA) o ácido docosahexaenoico (DHA) (v. tabla 41.1). Las dosis diarias de 4 g de EPA más DHA disminuyen las VLDL y tratan los triglicéridos elevados. Los datos observacionales apoyan que el consumo de pescado se asocia a la disminución del riesgo cardiovascular en los que tienen o no enfermedad cardiovascular conocida. Muchos expertos recomiendan tomar dos porciones de pescado azul a la semana o tomar aceite de pescado en cápsulas que proporcionen 1 g/día de EPA más DHA como algo razonable para los que no quieren comer pescado. No está claro si los suplementos de aceite de pescado son eficaces para prevenir o

tratar la enfermedad cardiovascular aterosclerótica,^{161,162} y el análisis de Cochrane de los informes publicados indica que el aumento del EPA y el DHA tiene poco o ningún efecto sobre la mortalidad o sobre la salud cardiovascular.¹⁶³ Sin embargo, en un estudio reciente en el que se utilizaron 4 g de etilo de icosapenteno en sujetos con hipertrigliceridemia y aterosclerosis conocida o riesgo elevado (como la diabetes) disminuyeron los acontecimientos coronarios.¹⁶⁴

Otros componentes de la dieta pueden influir en los lípidos del plasma. Por ejemplo, las fibras solubles como el psilio o el salvado de avena, que pueden unirse a los ácidos biliares en el intestino y promover la excreción de colesterol neto, disminuyen modestamente las LDL (alrededor del 5-10%). Las margarinas hechas con sitostanol o sitosterol, que son esteroides vegetales que inhiben la absorción de colesterol, reducen el colesterol sérico alrededor del 10%. Juntos, la combinación de esteroides vegetales, fibra soluble y restricción de las grasas saturadas y el colesterol, pueden reducir las concentraciones de LDL alrededor de un 30%.

TABLA 41.9 Recomendaciones del estilo de vida para reducir el riesgo cardiovascular

Modalidad	Intervención
Dieta	Seguir un patrón dietético rico en verduras, frutas, cereales integrales, aves, pescado, productos lácteos bajos en grasa, legumbres, aceites vegetales no tropicales y nueces Limitar las carnes rojas, los dulces y las bebidas azucaradas Limitar las grasas saturadas al 5-6% de las calorías totales Limitar las calorías de las grasas <i>trans</i>
Actividad física	Realizar actividad física aeróbica, 3-4 sesiones por semana de actividad física de intensidad moderada a intensa, con un promedio de 40 min por sesión
Control del peso	En los pacientes obesos (IMC \geq 30) o los pacientes con sobrepeso (IMC \geq 25), que tienen factores de riesgo adicionales, la pérdida de peso sostenida del 3-5% o más reduce el riesgo de ECVA La consulta con un dietista certificado puede ser útil para planificar, iniciar y mantener una dieta que promueva la pérdida de peso y restrinja la ingestión de grasas saturadas

ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; IMC, índice de masa corporal.

Datos tomados de Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2960-2984; Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2985-3023.

Tratamiento farmacológico

En la [tabla 41.10](#) se enumeran los fármacos que inhiben la síntesis de colesterol en las células (inhibidores de la HMG-CoA reductasa), interfieren en la degradación del receptor de LDL induciendo la expresión del receptor de LDL en los hepatocitos (inhibidores de la PCSK9), bloquean la absorción de colesterol en el intestino (ezetimiba) o interfieren en la absorción de ácidos biliares en el intestino (quelantes de los ácidos biliares). Los fibratos, los ácidos grasos ω -3 y la niacina inhiben la producción de VLDL o aumentan la eliminación de partículas ricas en triglicéridos. Los fármacos que disminuyen la producción hepática de VLDL comprenden el oligonucleótido antisentido de la apolipoproteína B, el mipomersén y el inhibidor de la MTP lomitapida.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

Las estatinas inhiben la biosíntesis de colesterol, regulan de forma ascendente los receptores de LDL, aumentan la eliminación de LDL, reducen la liberación de lipoproteínas desde el hígado, y pueden disminuir los triglicéridos al aumentar la eliminación de VLDL y disminuir la producción de lipoproteínas.

Las estatinas son útiles en todos los tipos de hiperlipidemia en los que aumenten las LDL. Son especialmente útiles para los pacientes con enfermedad vascular y para los que tienen LDL muy altas (p. ej., HF, hiperlipidemia combinada), y son los fármacos de elección para disminuir las LDL como prevención primaria o secundaria, pero son menos eficaces en la deficiencia del receptor de LDL homocigótica. Se han aprobado varias estatinas para su uso en niños y adolescentes con HF, LDL elevada o antecedentes familiares importantes de enfermedad arterial coronaria prematura.

En la [tabla 41.11](#) se proporciona la potencia relativa de varias estatinas cuando se utilizan en diferentes dosis, y en la [tabla 41.12](#) se enumeran los efectos esperados de algunas estatinas sobre las LDL. Reducen las LDL un 20-60%, aumentan las HDL un 2-16% y reducen los triglicéridos un 7-37%, dependiendo del fármaco; la dosis, y, en el caso de los triglicéridos, la concentración basal. Los efectos también varían entre los pacientes, con mayor o menor grado de disminución de las LDL incluso con las mismas dosis. Para cada estatina, si se duplica la dosis suele producirse una disminución adicional del 6% de las LDL.¹⁶⁵ Se observa una disminución de las LDL de 1 a 2 semanas después de iniciar el tratamiento, y es estable aproximadamente en 4-6 semanas. La pitavastatina, la atorvastatina y la rosuvastatina tienen semividas largas, de alrededor de 12, 14 y 21 h, respectivamente. Las otras estatinas tienen semividas de alrededor de 2-3 h. Las estatinas de primera generación con semividas cortas deben tomarse por la noche. La atorvastatina y la fluvastatina se eliminan mínimamente por el riñón y pueden ser más adecuadas para los pacientes con insuficiencia renal. Hay disponibles varias estatinas como fármacos genéricos en EE. UU. En la [tabla 41.13](#) se muestran las características específicas de las estatinas disponibles.

Los efectos secundarios más frecuentes de las estatinas son dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, náuseas, cefalea, fatiga, diarrea y molestias musculares. Excepto los síntomas musculoesqueléticos, la mayoría de los efectos secundarios son infrecuentes.

La toxicidad hepática no es frecuente cuando se utilizan estatinas. El aumento de la aminotransferasa hepática suele ser leve y no requiere que se suspendan las estatinas. Puede ser dependiente de la dosis, como se ha demostrado en estudios clínicos en los que se han observado tasas de aumento persistente de la aminotransferasa hepática superiores a tres veces el límite superior de lo normal en el 0,1-1,9% de los pacientes, dependiendo de la estatina y de la dosis. La Food and Drug Administration de EE. UU. eliminó la necesidad del control sistemático de las transaminasas hepáticas de la etiqueta de las estatinas en 2012. Las transaminasas hepáticas deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y durante este solo si hay indicaciones clínicas para ello. Solo se produce un aumento de la aminotransferasa hasta más de tres veces el límite superior de lo normal en alrededor del 1% de los pacientes que utilizan estatinas, y el aumento suele disminuir incluso si los pacientes siguen tomando el fármaco.¹⁶⁶ Las estatinas pueden utilizarse con cuidado si existe enfermedad hepática no desccompensada, y la esteatosis hepática no alcohólica no es una contraindicación.¹⁶⁷ Si las aminotransferasas permanecen elevadas más de tres veces el límite superior de lo normal, considere reducir la dosis o cambiar a una estatina diferente e identificar otros trastornos o fármacos que pueden contribuir. La lesión hepática irreversible causada por las estatinas es extremadamente infrecuente, con una tasa de insuficiencia hepática de 1 caso/1 millón de personas/años de uso.¹⁶⁷

Alrededor del 5% de los pacientes se quejan de efectos secundarios musculares, pero los estudios recientes basados en un placebo y aleatorizados indican que muchos de estos problemas se deben a un efecto nocebo, que es la anticipación de un efecto secundario que da lugar a una percepción alterada.¹⁶⁸ Los efectos adversos asociados al uso de estatinas se relacionan con la dosis del fármaco,¹⁶⁹ pero en muchos estudios clínicos grandes, controlados con placebo y aleatorizados no se han observado diferencias en las tasas de mialgias y en el aumento de la creatina cinasa entre los grupos tratados con estatinas y el grupo placebo. De todos modos, las molestias musculares son un motivo frecuente para suspender las estatinas por parte de los pacientes, quizás relacionado con una información errónea sobre los riesgos del tratamiento difundidos por Internet.¹⁷⁰ En el contexto adecuado, es posible reintroducir con cuidado las estatinas después de una presunta mialgia.

En los pacientes con molestias musculares después de la administración de estatinas, deben excluirse los trastornos que podrían influir en el músculo esquelético o presentarse con síntomas musculares, como el hipotiroidismo, la deficiencia de vitamina D, los trastornos reumáticos y, quizás, la depresión. La inhibición del catabolismo de

TABLA 41.10 Fármacos utilizados para el tratamiento de la hiperlipidemia

Clases y fármacos disponibles	Dosis	Lipoproteína principal que disminuye	Mecanismo
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa			
Rosuvastatina	5-40 mg/día	LDL	Disminución de la síntesis de colesterol; aumento de la eliminación de LDL mediada por el receptor de LDL
Atorvastatina	10-80 mg/día		
Simvastatina	5-40 mg/día		
Lovastatina	10-80 mg/día		
Pravastatina	10-40 mg/día		
Fluvastatina	20-80 mg/día		
Pitavastatina	1-4 mg/día		
Inhibidores de la PCSK9			
Evolocumab	140 mg s.c. cada 2 semanas o 420 mg s.c. cada mes	LDL	Evita la degradación del receptor de LDL
Alirocumab	75-150 mg s.c. cada 2 semanas		
Inhibidor de la absorción intestinal de colesterol			
Ezetimiba	10 mg/día	LDL	Inhibe la absorción de colesterol
Quelantes de los ácidos biliares			
Colestiramina	4-12 g 2 veces/día	LDL	Aumenta la excreción de esterol y la eliminación de LDL
Colestipol	5-15 g 2 veces/día		
Colesevelam	3,75-4,375 g/día		
Derivados del ácido fibrico			
Gemfibrocilo	600 mg 2 veces/día	VLDL (LDL)	Disminuye la producción de VLDL; aumenta la actividad de la LPL
Fenofibrato ^a	30-200 mg/día		
Ácidos grasos ω-3			
Cápsula de 1 g contiene EPA y DHA	4 g/día	VLDL	Inhibe la producción de VLDL
Cápsula de 1 g que contiene EPA	4 g/día		
Cápsula de 1 g que contiene ácidos grasos libres EPA y DHA	2-4 g/día		
Ácido nicotínico			
Niacina (cristalina)	1-3 g/día	VLDL (LDL)	Disminuye la producción de VLDL; aumenta la actividad de la LPL
Niacina de liberación prolongada	500-2.000 mg/día		
Oligonucleótido antisentido de apoB			
Mipomersén	200 mg 1 vez/semana, inyección s.c.	VLDL, LDL, Lp(a)	Inhibe la síntesis de apolipoproteína B
Inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos			
Lomitapida	5-60 mg/día	VLDL, LDL, Lp(a)	Inhibe la proteína que transfiere triglicéridos microsómicos

^aExisten varias preparaciones diferentes de fenofibrato con dosis diferentes.

DHA, ácido docosahexaenoico; EPA, ésteres etilo muy concentrados de ácido eicosapentaenoico; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; LDL, lipoproteínas de baja densidad; Lp(a), lipoproteína(a); LPL, lipoproteína lipasa; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9; s.c., por vía subcutánea; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

las estatinas se asocia a aumento del riesgo de miopatía. Los fármacos que se metabolizan a través del sistema del citocromo P450 (CYP), como el ketoconazol, el itraconazol, la claritromicina y la eritromicina, aumentan las concentraciones plasmáticas de estatina, especialmente cuando se utilizan las estatinas más antiguas, que tienen una disposición hepática más limitada. Otros fármacos que aumentan el riesgo de miopatía por estatinas son el gemfibrocilo, la ciclosporina, la digoxina, el verapamilo, el diltiacem, la amiodarona, la colchicina y los inhibidores de la proteasa.

El efecto secundario potencial más grave de las estatinas es la rabdomiólisis, que causa mioglobinuria e insuficiencia renal. La rabdomiólisis es infrecuente y es más probable en pacientes con insuficiencia renal, edad avanzada u otros trastornos concomitantes, o polifarmacia, y durante los períodos perioperatorios. La vigilancia sistemática de la

creatina cinasa no es útil en la mayoría de los pacientes. El tratamiento de la dislipidemia en pacientes con molestias musculares es un reto y puede incluir el uso de una estatina diferente, la disminución de la dosis, la administración del fármaco con menos frecuencia o considerar otros fármacos que reducen las LDL. Deben evitarse las dosis más altas de simvastatina. La Food and Drug Administration de EE. UU. recomienda que no se utilice simvastatina de 80 mg, y la simvastatina debe limitarse a 10 mg en pacientes que toman amiodarona, verapamilo y diltiacem, y a 20 mg en los que toman amlodipino y ranolacina.

El tratamiento con estatinas se asocia a un aumento de la incidencia de diabetes mellitus de tipo 2 en pacientes con una predisposición a desarrollar este trastorno. Esta asociación fue más evidente cuando se utilizaron dosis más altas de atorvastatina (80 mg) y rosuvastatina (40 mg).¹⁷¹ Los estudios genéticos^{172,173} indican que las variantes del

TABLA 41.11 Tratamiento con estatinas de intensidad alta, moderada y baja

Intensidad alta	Intensidad moderada	Intensidad baja
La dosis diaria disminuye el LDL un promedio de aproximadamente $\geq 50\%$.* Rosuvastatina, 20-40 mg Atorvastatina, 40-80 mg	La dosis diaria disminuye el LDL un promedio de aproximadamente 30- < 50%.* Rosuvastatina, 5-10 mg Atorvastatina, 10-20 mg Simvastatina, 20-40 mg Lovastatina, 40 mg Pravastatina, 40-80 mg Fluvastatina, 40 mg 2 veces/día Pitavastatina, 2-4 mg	La dosis diaria disminuye el LDL, como promedio, < 30%.* Simvastatina, 10 mg Lovastatina, 20 mg Pravastatina, 10-20 mg Fluvastatina, 20-40 mg Pitavastatina, 1 mg

*Obsérvese que las respuestas individuales varían.
LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad.
Datos tomados de Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2889-2934.

TABLA 41.12 Disminuciones típicas de LDL (% de cambio desde el valor de referencia) según la dosis de estatina

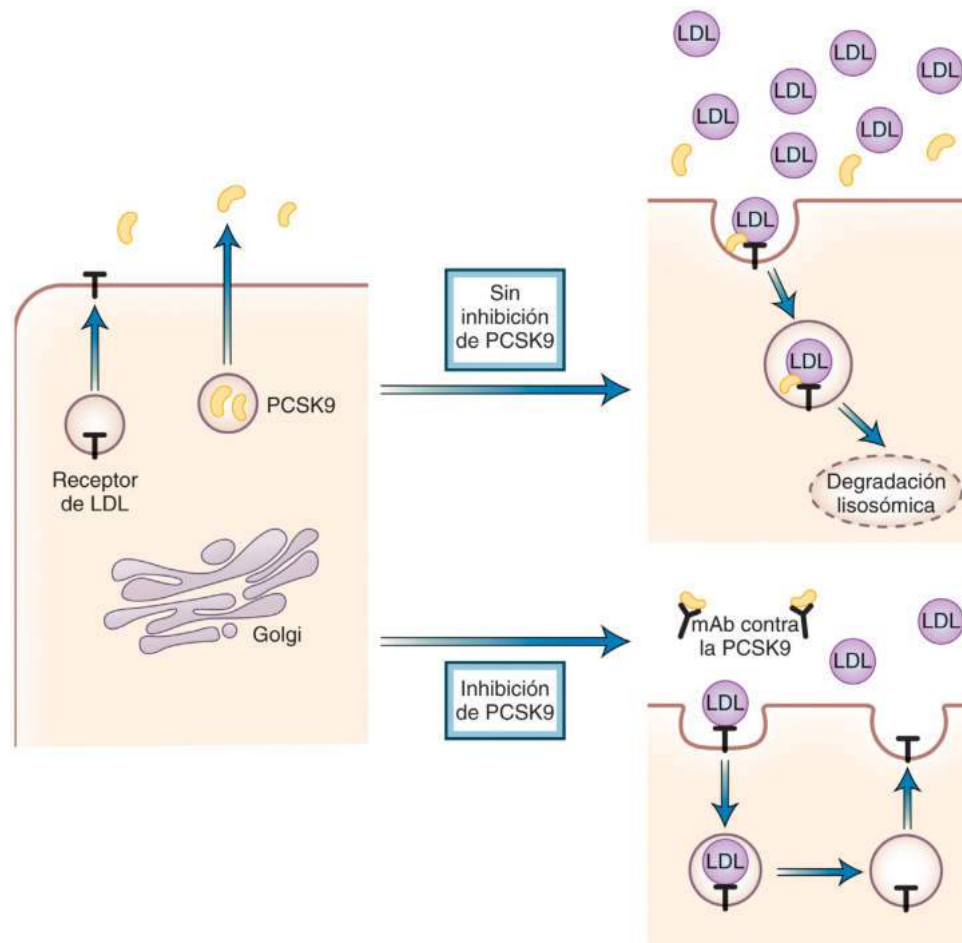
Tratamiento	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Rosuvastatina	-40	-46	-52	-55	—
Atorvastatina	—	-37	-43	-48	-51
Simvastatina	-26	-30	-38	-41	-47
Lovastatina	—	-21	-27	-31	-40
Pravastatina	—	-20	-24	-30	-36
Fluvastatina	—	—	-22	-25	-35
Pitavastatina	—	—	(1 mg) -32	(2 mg) -36	(4 mg) -43
Ezetimiba, 10 mg más simvastatina variable	—	-45	-52	-55	-60

LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad.
Datos tomados de Hou R, Goldberg AC. Lowering low-density lipoprotein cholesterol: statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, and combinations—comparative efficacy and safety. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009;38:79-97; prospecto de Livalo. Disponible en http://www.kowapharma.com/documents/LIVALO_PI_CURRENT.pdf.

TABLA 41.13 Características de las estatinas individuales

Fármaco	Consideraciones farmacológicas	Cuestiones relativas a la seguridad
Rosuvastatina	Compuesto sintético; el metabolito activo se forma por CYP2C9	Puede aumentar el INR cuando se utiliza con warfarina: hay que controlar el INR; disminución de la dosis en la insuficiencia renal, los pacientes asiáticos y los pacientes de edad avanzada
Atorvastatina	Fármaco sintético: < 2% se excreta en la orina; semivida de 14 h	Interactúa con los sustratos de CYP3A4; aumenta las concentraciones de digoxina
Simvastatina	Derivado sintético del producto de la fermentación de <i>Aspergillus terreus</i> ; disminución de la dosis en la insuficiencia renal grave	Interacciona con los sustratos de CYP3A4
Lovastatina	Primera estatina comercializada en EE. UU., aislada de una cepa de <i>A. terreus</i> ; la ingestión con alimentos aumenta la absorción	Interacciona con los sustratos de CYP3A4
Pravastatina	Derivada del producto de la fermentación de <i>A. terreus</i> ; disminución de la dosis en la insuficiencia renal	Interacción farmacológica con la ciclosporina
Fluvastatina	Fármaco sintético; excreción renal mínima	Puede interactuar con la warfarina, la fenitoína, la gliburida, el diclofenaco, el fluconazol y el ketoconazol
Pitavastatina	Disminución de la dosis en la insuficiencia renal grave	Interacción farmacológica con la ciclosporina, la eritromicina y la rifampicina

CYP2C9 y CYP3A4, isoenzimas 2C9 y 3A4 del citocromo P450; INR, índice normalizado internacional.
Datos tomados de Hou R, Goldberg AC. Lowering low-density lipoprotein cholesterol: statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, and combinations—comparative efficacy and safety. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009;38:79-97; prospecto de Livalo. Disponible en http://www.kowapharma.com/documents/LIVALO_PI_CURRENT.pdf.



• **Figura 41.18** Función de la PCSK9 y su inhibición en el metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Tanto el receptor de LDL como la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9) son procesados por el aparato de Golgi con la secreción de PCSK9. En ausencia de inhibición de la PCSK9, esta proteína interactúa con el receptor de LDL y fomenta su retención en vías que conducen a la degradación lisosómica de la proteína del receptor de LDL. Si hay inhibición de la PCSK9, una mayor cantidad del receptor de LDL se recicla en la superficie de la célula, donde elimina las partículas de LDL de la circulación con lo que se reduce colesterol LDL y disminuye el riesgo cardiovascular.

receptor de LDL, PCSK9 y HMG-CoA reductasa (el objetivo de las estatinas) se asocian a riesgo de diabetes mellitus de tipo 2, lo que indica que facilitar la captación de LDL podría afectar a la patogenia de la diabetes. No obstante, el beneficio principal que se consigue con la disminución de las LDL, que es la disminución de los acontecimientos cardiovasculares adversos, supera notablemente el riesgo de aumento de la glucosa en todos los casos, excepto en los de menor riesgo aterosclerótico. La atención a la dieta, el ejercicio y el peso puede mitigar el riesgo de diabetes.

Los pacientes tienen muchas molestias que pueden o no deberse a las estatinas. Las molestias sobre la confusión o la pérdida de memoria deben evaluarse adecuadamente para determinar las causas de estos síntomas. No hay pruebas de que las estatinas causen efectos adversos directos sobre la función renal más allá de los que se deben a la rabdomiólisis. Las estatinas están contraindicadas durante el embarazo y la lactancia, y en pacientes con disfunción hepática importante.

Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9

Esta nueva clase de fármacos son anticuerpos monoclonales completamente humanizados contra la PCSK9 que reducen las concentraciones de LDL evitando la degradación del receptor de LDL, aumentando la recirculación del receptor a la superficie de los hepatocitos y disminuyendo, consecuentemente, las LDL circulantes (fig. 41.18).

Solas, o junto con estatinas, aumentan la eliminación de las LDL de la circulación, lo que da lugar a una disminución adicional de casi el 60% de las LDL circulantes; a una disminución de los episodios de cardiopatía coronaria,² y, como se ha mencionado antes, a la regresión del ateroma en pacientes con aterosclerosis conocida.

En los estudios clínicos de los dos inhibidores de la PCSK9 que se comercializan en EE. UU., el alirocumab y el evolocumab, se han registrado disminuciones de los episodios de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, en particular en pacientes con síndrome coronario agudo reciente, enfermedad arterial coronaria de múltiples vasos o enfermedad arterial periférica. Las disminuciones de las LDL hasta valores inferiores a 25 mg/dl (0,65 mmol/l), que se produjeron en más de la cuarta parte de los pacientes en los estudios clínicos, se asocian a tasas de episodios de enfermedad cardiovascular incluso más bajas, por lo que no se ha establecido ningún límite inferior para las LDL cuando se utiliza PCSK9 sola o combinada con una estatina. Se recomiendan los inhibidores de la PCSK9 para los pacientes de alto riesgo con concentraciones de LDL de 70 mg/dl (1,8 mmol/l) o superiores que están siguiendo tratamientos orales a la dosis máxima tolerada con estatinas y/o ezetimiba. Los inhibidores de la PCSK9 son útiles en la HF homocigótica, en la que los portadores tienen una alta prevalencia de muerte prematura y que, por lo demás, puede ser difícil de tratar. A diferencia de las estatinas, los inhibidores de la PCSK9 disminuyen la Lp(a), aunque modestamente. Estos fármacos se inyectan

cada 2-4 semanas. Como con muchos productos biológicos nuevos, las restricciones de los seguros y los gastos limitan su disponibilidad clínica. Aparte de las reacciones en el sitio de la inyección, los efectos secundarios de este tratamiento hasta ahora parecen mínimos.

Ezetimiba

La ezetimiba inhibe la absorción de colesterol al unirse al NPCL1, el transportador intestinal de la absorción de colesterol. La ezetimiba reduce las LDL del 14 al 25% cuando se utiliza sola o combinada con estatinas. Se ha demostrado que reduce más los episodios cardiovasculares cuando se añade al tratamiento con estatinas; en este estudio, las LDL disminuyeron de casi 70 a 54 mg/dl (1,8-1,4 mmol/l).¹⁵⁵ Puede ser útil en pacientes que no toleran las estatinas. La ezetimiba se somete a glucuronidación, lo que da lugar a una extensa circulación enterohepática. Los alimentos no afectan a la absorción.

Los efectos secundarios son relativamente infrecuentes, pero pueden incluir diarrea y anomalías de la función hepática. La miopatía es infrecuente y, como las mialgias, no se relaciona claramente con el fármaco.¹⁷⁴ La ezetimiba puede aumentar las concentraciones de ciclosporina. Los fibratos pueden aumentar las concentraciones de ezetimiba, un hallazgo de importancia clínica desconocida.¹⁷⁵ La ezetimiba está contraindicada durante el embarazo y en la disfunción hepática grave.

Quelantes de los ácidos biliares

Los quelantes de los ácidos biliares se han utilizado desde la década de los setenta, pero ahora se reservan principalmente para pacientes que no pueden tomar estatinas o que requieren una disminución mayor del colesterol. Los estudios clínicos realizados antes del uso generalizado de las estatinas demostraron que los quelantes de los ácidos biliares reducen los episodios cardiovasculares.^{176,177} Actúan uniéndose a los ácidos biliares con carga negativa y a las sales biliares en el intestino delgado para interrumpir la circulación enterohepática de los ácidos biliares y aumentar la conversión del colesterol en bilis. La disminución del contenido de colesterol en los hepatocitos aumenta los receptores de LDL, lo que da lugar a una disminución de las concentraciones de LDL circulantes. También aumenta la síntesis de colesterol, lo que fomenta la secreción de VLDL; por este motivo, estos fármacos están contraindicados en pacientes con hipertrigliceridemia.

Como monoterapia, los quelantes reducen las LDL del 5 al 30% de forma dependiente de la dosis. La colestiramina, el colestipol y el colesevelam están disponibles en EE. UU. El colesevelam tiene más capacidad de unión a los ácidos biliares y más afinidad que la colestiramina o el colestipol, y se utiliza en dosis más bajas. Generalmente, las LDL disminuyen un 15% con 3,8 g/día (6 comprimidos de 625 mg) y un 18% con 4,3 g/día (7 comprimidos de 625 mg).^{178,179} Los quelantes de los ácidos biliares disminuyen la glucemia en ayunas y el valor de la hemoglobina A_{1c} en pacientes con diabetes mellitus.¹⁸⁰ El mecanismo que subyace a este efecto no está claro, pero podría estar relacionado con la activación de un receptor de sensibilidad biliar (TGR5) en el colon.

Las molestias gastrointestinales son frecuentes y consisten en estreñimiento, náuseas, plenitud, dolor abdominal, flatulencias y agravamiento de las hemorroides. El inicio con dosis bajas, la educación del paciente y el uso de ablandadores de las heces o de psilio pueden aumentar el cumplimiento. Estos fármacos no se absorben, por lo que pueden utilizarse durante el embarazo. Los quelantes de los ácidos biliares afectan a la absorción de una amplia variedad de fármacos; los demás fármacos deben tomarse 1-2 h antes o 4-6 h después del quelante.

Fibratos

En el Helsinki Heart Study (prevención primaria) y el Veterans Affairs-High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (prevención secundaria), el uso del fibrato gemfibrocilo redujo los episodios cardiovasculares mortales y no mortales y no aumentó la mortalidad por causas no cardíacas.^{139,140} En el estudio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, aunque el fenofibrato no redujo los resultados cardiovasculares compuestos de muerte cardiovascular,

infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, se observaron menos episodios no mortales.¹⁴¹ La adición de fenofibrato a una estatina puede ser beneficiosa para los pacientes con diabetes con triglicéridos altos y HDL bajas.^{142,143} El fenofibrato disminuyó la progresión de la retinopatía en pacientes con diabetes en los estudios Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes y ACCORD, y las Australian Health Authorities lo aprobaron para la retinopatía diabética.^{181,182} No se conoce el mecanismo subyacente, y no parece que se relacione con los efectos sobre los lípidos circulantes.

Los fibratos activan el PPAR α (v. anteriormente), lo que aumenta la oxidación de los ácidos grasos y aumenta la LPL, la apoAI y la apoAII, a la vez que disminuye los triglicéridos (en un 30-50%) y la apoCIII, y aumenta las HDL (en un 10-20% en los que tienen los triglicéridos elevados). Los fibratos pueden disminuir las LDL modestamente, pero se utilizan con más frecuencia para la hipertrigliceridemia grave y la hiperlipidemia combinada. El fenofibrato puede tomarse una vez al día. El gemfibrocilo se administra dos veces/día con las comidas, pero se utiliza menos debido al perfil de interacción farmacológica menos favorable.

Los fibratos están contraindicados en pacientes con enfermedades hepáticas o de la vesícula biliar. Pueden aumentar el riesgo de cálculos biliares. Las transaminasas hepáticas pueden aumentar, especialmente con el fenofibrato. Los efectos secundarios consisten en molestias gastrointestinales, exantema y prurito. El fenofibrato debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal, que predispone a la miopatía. La combinación de gemfibrocilo y la mayoría de las estatinas se asocia a un aumento del riesgo de miopatía debido al aumento de las concentraciones sanguíneas de estatina, mientras que el fenofibrato no interfiere en el metabolismo de las estatinas y se prefiere en los regímenes combinados de fibrato y estatina.¹⁸³ Debido al efecto sobre la unión a la proteína, puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina cuando se inicia el tratamiento con fibratos. El gemfibrocilo puede utilizarse desde el comienzo del segundo trimestre en las mujeres embarazadas con triglicéridos muy elevados que corren el riesgo de padecer pancreatitis.

Ácidos grasos ω -3

Los ácidos grasos ω -3 derivados del pescado (EPA y DHA) reducen los triglicéridos circulantes, pero sus efectos sobre los episodios cardiovasculares son menos claros. En el Japan EPA Lipid Intervention Study se demostró que el tratamiento combinado con una estatina más EPA (1,8 g/día) en pacientes con cardiopatía coronaria redujo los episodios coronarios mayores un 19% en comparación con una estatina sola.¹⁸⁴ Este efecto fue similar al que se observó en el estudio reciente REDUCE-IT.¹⁶⁴ En otros estudios de los resultados clínicos con aceites de pescado y en metaanálisis de estudios con EPA y DPA, no se han observado beneficios sobre la mortalidad o la salud cardiovascular.^{162,163,185} No está claro si el resultado positivo del REDUCE-IT se debió a su formulación específica de ω -3, a la selección de los sujetos o a la dosis.

Los ácidos grasos ω -3 reducen la secreción de triglicéridos desde el hígado a través de mecanismos que no están claros, y están indicados cuando los triglicéridos son superiores a 500 mg/dl (5,6 mmol/l). El EPA y el DHA reducen los triglicéridos del 20 al 50%, dependiendo de los valores de referencia. Afectan muy poco a las HDL. Las LDL pueden aumentar porque las VLDL se convierten en LDL.

Se utilizan aproximadamente de 3 a 4 g/día de EPA más DHA para reducir los triglicéridos. Los preparados de venta libre tienen cantidades variables de EPA y DHA. Las formulaciones de prescripción generalmente contienen el doble de ácidos grasos ω -3 que las preparaciones sin receta. Las preparaciones contienen EPA y DHA, EPA y DHA no esterificados o solo EPA. A diferencia de los fibratos, el EPA y el DHA no afectan al metabolismo de las estatinas y no aumentan el riesgo de miopatía. Los efectos secundarios de los ácidos grasos ω -3 consisten en eructos, diarrea y molestias abdominales. Pueden aumentar la hemorragia, pero no se ha confirmado en estudios clínicos.

Niacina

En 1995 se descubrió que el ácido nicotínico (o niacina), una vitamina del complejo B, reduce el colesterol plasmático en los seres humanos. El mecanismo que subyace a los efectos de la niacina no se conoce, más allá de la observación fisiológica de que disminuye la secreción de VLDL. La niacina disminuye los triglicéridos del 10 al 30% y aumenta las HDL del 10 al 40%. También reduce la Lp(a) hasta un 25%. En el grupo de niacina del Coronary Drug Project se observó una disminución de los infartos de miocardio no mortales en los hombres con enfermedad arterial coronaria durante los 6 años de estudio y una disminución de la mortalidad total en los 9 años posteriores al estudio.¹⁸⁶ Sin embargo, en los estudios más recientes de la niacina de liberación lenta en sujetos en los que se habían reducido notablemente las LDL con estatinas, el Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH) y el Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE), no se pudo demostrar un beneficio clínico adicional de la niacina,^{187,188} a pesar de las mejoras de las HDL y los triglicéridos. Esta ausencia de eficacia demostrada y la introducción de nuevos fármacos (ezetimiba e inhibidores de la PCSK9) han reducido el uso de la niacina, excepto en la hipercolesterolemia o la hipertrigliceridemia resistentes.

La rubefacción cutánea, especialmente con las primeras dosis, es el efecto secundario más frecuente. Puede producirse tolerancia con dosis repetidas y constantes. La rubefacción se produce 15-60 min después de la administración, dura 15-30 min y puede estar relacionada con la liberación de prostaglandina D₂ dérmica. La ingestión con alimentos y tomar ácido acetilsalicílico (preferiblemente, 325 mg) 30-60 min antes de la niacina minimizan la rubefacción,¹⁸⁹ mientras que las bebidas alcohólicas y los alimentos picantes la potencian. La niacina de liberación prolongada puede tolerarse mejor que la niacina cristalina. Empezar con una dosis baja y aumentarla gradualmente mejora la tolerancia.

La niacina tiene otros efectos adversos. La hepatotoxicidad es el más grave y se observa más con la niacina cristalina que con la prescripción de formas de liberación lenta. La tolerancia a la glucosa y la hiperuricemia pueden empeorar. La niacina está contraindicada si hay úlcera gastrointestinal activa. Los efectos secundarios infrecuentes comprenden visión borrosa y un trastorno reversible conocido como edema macular quistoide. La miopatía es infrecuente con la niacina sola o combinada con estatinas. Está contraindicada durante el embarazo.

Tratamientos combinados

El tratamiento combinado está indicado en pacientes con aumento grave de los lípidos y en los que la respuesta a la monoterapia es insuficiente. Los pacientes con HF o hiperlipidemia combinada familiar tienen un riesgo especialmente alto y pueden necesitar disminuciones de las LDL que no pueden conseguirse con un único fármaco. Las concentraciones de LDL inferiores a 70 mg/dl (1,8 mmol/l) pueden ser difíciles de conseguir con un único fármaco. Las dosis de estatinas más altas pueden asociarse a un aumento de los efectos secundarios. Si la dosis de estatina más alta tolerada no produce una disminución adecuada de las LDL, puede conseguirse el resultado deseado añadiendo un fármaco de una clase diferente. Las estatinas, la ezetimiba, los inhibidores de la PCSK9 y los quelantes actúan a través de diferentes mecanismos y pueden ser más eficaces si se combinan que cuando se utilizan solos. Hay pocos datos sobre los resultados clínicos del tratamiento combinado. En la [tabla 41.14](#) se presentan tratamientos combinados para las LDL.

Tratamiento combinado para otras hiperlipidemias

Estatina más fibrato

La combinación de una estatina más un fibrato puede utilizarse en pacientes que necesitan tratamiento para los triglicéridos elevados y el aumento de las LDL, y puede ser útil para pacientes con síndrome metabólico, diabetes u otra forma de dislipidemia mixta. El riesgo

TABLA 41.14 Tratamientos combinados para las LDL

Estatina más ezetimiba	<ul style="list-style-type: none"> • La ezetimiba añadida a una estatina puede reducir aún más las LDL en un 20% o más y reduce los triglicéridos un 7-13% • La combinación proporciona una disminución de las LDL equivalente a un aumento del cuádruple de la dosis de estatinas • La ezetimiba diaria añadida a una estatina en bajas dosis administrada 2-3 veces/semana puede mejorar la tolerancia. Hay disponibles comprimidos combinados que contienen estatina y ezetimiba • Los efectos secundarios más frecuentes reflejan los de cada fármaco individual • Se ha demostrado que la combinación de ezetimiba y simvastatina disminuye los episodios cardiovasculares en pacientes con nefropatía⁹⁶ y síndrome coronario agudo¹⁵⁵
Estatina e inhibidores de la PCSK9	<ul style="list-style-type: none"> • Esta combinación es el tratamiento más eficaz conocido para la hipercolesterolemia • No se conocen interacciones negativas entre estos dos tratamientos • Esta combinación reduce los episodios de CC más que las estatinas solas
Estatina más quelantes de los ácidos biliares	<ul style="list-style-type: none"> • Los quelantes de los ácidos biliares combinados con estatinas disminuyen aún más las LDL, del 24 al 60% • La colestiramina y el colestipol pueden interferir en la absorción de estatinas. El colesvelam no afecta a la absorción de estatinas • La combinación estatina-colesvelam no es ideal para pacientes con triglicéridos altos, pero puede ser útil en la diabetes mellitus de tipo 2, porque el colesvelam reduce la glucemia
Estatina más niacina	<ul style="list-style-type: none"> • Añadir niacina a una estatina puede reducir las LDL entre un 10 y un 20%, además de tener efectos beneficiosos sobre los triglicéridos • Cuando se utiliza combinada con una estatina, la dosis máxima de niacina debe ser de 200 mg/día • Esta combinación en personas con concentraciones de LDL que ya son bajas no reduce los episodios de CC
Quelantes de los ácidos biliares más niacina	<ul style="list-style-type: none"> • Antes de la disponibilidad de las estatinas se utilizaban quelantes de los ácidos biliares más niacina para reducir las LDL en pacientes de alto riesgo • La disponibilidad de colesvelam y de niacina de liberación prolongada ha hecho que esta combinación sea tolerable para muchos pacientes que no pueden usar estatinas
Ezetimiba más quelantes de los ácidos biliares	<ul style="list-style-type: none"> • La ezetimiba inhibe la absorción de colesterol y los quelantes aumentan la excreción de colesterol a través de la conversión en ácidos biliares. La combinación puede tener efectos aditivos • Esta combinación es útil para los pacientes que no pueden tomar estatinas

CC, cardiopatía coronaria; LDL, lipoproteínas de baja densidad; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9.

de miopatía, incluida la rabdomiólisis, aumenta con la combinación de la mayoría de las estatinas con gemfibrocilo, ya que este último fármaco interfiere en la glucuronidación de las estatinas y da lugar a concentraciones séricas más altas de la estatina.¹⁹⁰ La rabdomiólisis es alrededor de 15 veces menos probable con el fenofibrato combinado con estatinas (0,58/1 millón de prescripciones) que con el gemfibrocilo más estatinas (8,6/1 millón de prescripciones).¹⁸³

Las combinaciones de estatina y fibrato deben evitarse en pacientes con insuficiencia renal, cardiopatía congestiva, debilidad grave u otros trastornos que afectan a la eliminación de los fármacos. Los efectos secundarios comprenden molestias gastrointestinales leves, exantema y prurito.

Otras combinaciones

El tratamiento triple con una estatina, ezetimiba y fenofibrato puede ayudar a conseguir las disminuciones adecuadas tanto de los triglicéridos como de las LDL sin utilizar dosis de estatinas muy altas o cuando el seguro del paciente no cubre los inhibidores de la PCSK9. Cuando los triglicéridos disminuyen con un fibrato, las LDL pueden aumentar. Si las estatinas no se toleran y los triglicéridos están bien controlados, se podría añadir un quelante de los ácidos biliares. La ezetimiba puede reducir las LDL si se combina con un fibrato cuando las concentraciones de triglicéridos no son adecuadas. Añadir ácidos grasos ω -3 puede ser útil si los triglicéridos no están bien controlados. Cuando las concentraciones de triglicéridos son muy altas, puede ser necesario combinar un fibrato con niacina o con ácidos grasos ω -3, o ambos.

Tratamiento del síndrome de quilomicronemia

Los pacientes con el síndrome de quilomicronemia deben tratarse con restricción total de las grasas y otras medidas mencionadas antes hasta que los triglicéridos desciendan a menos de 1.000 mg/dl (11,3 mmol/l), después de lo cual se puede instituir una dieta baja en grasas (p. ej., < 10% de las calorías). El objetivo es mantener los triglicéridos por debajo de 1.000 mg/dl (11,3 mmol/l), y preferiblemente más bajos si es posible. La dieta y la modificación de la glucemia, el consumo de alcohol o los fármacos que lo provocan son útiles. Se pueden utilizar aceites con triglicéridos de cadena media para cocinar. Normalmente, se necesita un fibrato o niacina para controlar los triglicéridos. El tratamiento con orlistat para bloquear la absorción de grasa puede ser beneficioso, porque imita una dieta baja en grasa.¹⁹¹ Si existe riesgo de pancreatitis, puede estar indicada una dieta de fórmula baja en grasas y en hidratos de carbono.

Se vislumbran varios tratamientos nuevos para la hiperquilomicronemia y la pancreatitis recidivante. En Europa hay disponible un tratamiento génico para la deficiencia de LPL utilizando un virus adenoasociado que expresa LPL^{S447X}, una LPL truncada activa. Los efectos fueron transitorios después de múltiples inyecciones intramusculares. Se están desarrollando otros tratamientos utilizando métodos para inhibir la producción de apoCIII o de ANGPT3.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar

Hay disponibles directrices para los pacientes con HF.¹⁹² El tratamiento de la HF heterocigótica consiste en una dieta baja en grasas saturadas y totales y en colesterol, pero los efectos sobre el colesterol son modestos (5-15%). En ocasiones puede conseguirse una disminución adecuada del colesterol con una estatina potente única, pero a menudo se necesitan combinaciones de fármacos. Muchos pacientes conseguirán concentraciones de LDL por debajo de 100 mg/dl (2,59 mmol/l) con una estatina de alta intensidad y ezetimiba. Puede conseguirse una disminución de las LDL incluso mayor si se añade un inhibidor de la PCSK9 a una estatina o con una estatina más ezetimiba.¹⁹³ Los inhibidores de la PCSK9 tienen algún efecto en pacientes con receptores mutados, pero no ausentes.¹⁹⁴ La aféresis de LDL o el trasplante hepático son otras opciones en estos pacientes.¹⁹⁵

La edad en la que debe iniciarse el tratamiento farmacológico en la HF heterocigótica es controvertida, pero empezar el tratamiento

en edades más jóvenes puede tener un impacto favorable durante las primeras fases del desarrollo de la lesión. Las estatinas se han probado para el tratamiento de los niños con HF heterocigótica de 8 (pravastatina) o de 10 años (otros fármacos) o mayores. Deben considerarse los factores como la edad en el momento del inicio de la enfermedad coronaria en los padres y los abuelos, y la presencia de otros factores de riesgo.

Se han desarrollado varios abordajes médicos para el tratamiento de la HF homocigótica. El mipomersén es un oligonucleótido antisentido de apoB que fue aprobado para el tratamiento de la HF homocigótica, pero no suele utilizarse en EE. UU. Impide la traducción de la apoB, lo que disminuye las concentraciones de apoB y LDL.¹⁹⁶ Disminuye las LDL en pacientes con HF homocigótica y heterocigótica.^{197,198} Los efectos secundarios más frecuentes son la pirexia, los dolores corporales y las reacciones en el lugar de la inyección, pero la hepatotoxicidad potencial y los efectos cardiovasculares adversos son los más graves. La lomitapida es un inhibidor de la MTP aprobado en EE. UU. y la Unión Europea para el tratamiento de la HF homocigótica. La MTP (v. anteriormente) es necesaria para el ensamblaje de las VLDL. Su inhibición puede disminuir las LDL un 50% en la HF homocigótica.¹⁹⁹ Los efectos secundarios consisten en diarrea, aumento de las transaminasas hepáticas y aumento de la grasa hepática. En un estudio a largo plazo de la HF homocigótica, la lomitapida disminuyó las LDL un 50% durante la fase inicial del estudio y un 31% a las 78 semanas de tratamiento.²⁰⁰

El tratamiento del defecto familiar de apoB100 es similar al de la HF heterocigótica y consiste en una dieta baja en grasas y en colesterol y en un régimen farmacológico combinado. Los miembros de la familia en riesgo también deben someterse a un cribado para detectar la mutación dominante.

Tratamiento de la hiperlipidemia combinada familiar

La disminución del peso y el tratamiento dietético pueden ayudar a corregir las anomalías metabólicas, como la obesidad y la resistencia a la insulina, que contribuyen a la hiperlipidemia. El tratamiento farmacológico debe dirigirse a la anomalía de los lípidos predominante. Las estatinas son más apropiadas para la mayoría de los pacientes. Los fibratos pueden reducir los triglicéridos y aumentar las HDL, y reducen la incidencia de episodios coronarios en los pacientes con hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina con HDL bajas. Los pacientes con HDL bajas deben tratarse con estatinas. Puesto que la hiperlipidemia combinada familiar se asocia a cardiopatía coronaria precoz, deben identificarse los miembros de la familia afectados.

Tratamiento del síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un trastorno extremadamente frecuente que se define por la presencia de al menos tres de las cinco características que se presentan en la [tabla 41.5](#): aumento de la circunferencia abdominal, hipertrigliceridemia, HDL bajas, hipertensión y aumento de la glucosa en ayunas. El síndrome metabólico se asocia claramente a un aumento del riesgo de enfermedad vascular y al desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2, y es equivalente a lo que previamente se denominaba prediabetes. Puesto que la obesidad es un riesgo para la enfermedad coronaria, así como la diabetes mellitus y la dislipidemia, un índice de masa corporal < 25 kg/m² en pacientes de ascendencia europea (más bajo para los de Asia meridional y oriental) es un objetivo que puede requerir combinaciones de dieta, ejercicio, fármacos y tratamientos quirúrgicos (v. capítulo 40). Puesto que este objetivo muchas veces no puede conseguirse, estos pacientes también pueden necesitar tratamientos dirigidos a la hipertensión, el consumo de tabaco, la diabetes y la dislipidemia. Todos los pacientes deben evaluarse según las directrices existentes para el tratamiento del aumento de los triglicéridos, las HDL bajas, la hipertensión y la hiperglucemia.

Tratamiento de la disbetalipoproteinemia

Debido a que otros trastornos metabólicos coexistentes afectan a la disbetalipoproteinemia, hay que hacer un gran esfuerzo para identificar y

tratar la obesidad, la diabetes mellitus y el hipotiroidismo, y para reducir el consumo de alcohol. Las anomalías de los lípidos pueden resolverse muchas veces sin utilizar farmacoterapia. La disbetalipoproteinemia se asocia a hipotiroidismo en particular, y responde de forma espectacular a la hormonoterapia reconstitutiva tiroidea. El tratamiento dietético debe tener como objetivo restringir la grasa total; la grasa saturada; el colesterol, y, si es apropiado, las calorías. Si la dieta y el tratamiento de los trastornos metabólicos concomitantes no son satisfactorios, debe iniciarse la farmacoterapia utilizando estatinas. Puede ser necesario el tratamiento combinado. Puesto que este trastorno se asocia a enfermedad vascular prematura, debe hacerse el cribado de los pacientes de primer grado para detectar la presencia de apoE2 (v. anteriormente).

Tratamiento del aumento de la Lp(a) plasmática

No hay estudios sobre el resultado de la disminución de la Lp(a). Se están investigando abordajes de ARN antisentido y silenciador más nuevos en estudios clínicos.²⁰¹ La aféresis disminuye la Lp(a) y se ha utilizado en los que tienen Lp(a) elevada y cardiopatía coronaria progresiva.²⁰² El evolocumab, el alirocumab, la niacina, el mipomersén y la lomitapida disminuyen la Lp(a), aunque modestamente, además de disminuir las LDL.

Tratamiento para las concentraciones bajas de HDL

Los pacientes con hipoalfalipoproteinemia familiar pueden tener un aumento normal o moderado del colesterol plasmático, pero las HDL bajas, lo que da lugar a una predisposición a la cardiopatía corona-

ria. Estos pacientes pueden tener proporciones elevadas de colesterol total:HDL (p. ej., > 10) a pesar de tener concentraciones plasmáticas normales de colesterol. Las estatinas reducen el colesterol total y representan la forma más eficaz de reducir la proporción colesterol total:HDL. Las estatinas disminuyen los acontecimientos clínicos en pacientes con HDL bajas.²⁰³ Los fibratos no aumentan las HDL en pacientes con los triglicéridos normales. Como se ha mencionado antes, los tratamientos farmacológicos para aumentar las concentraciones de HDL no proporcionan beneficios clínicos.

Resumen del tratamiento de los trastornos de los lípidos

En ausencia de una demostración clara de los efectos adversos graves, las estatinas deben considerarse para la mayoría de los trastornos de los lípidos frecuentes. Las afirmaciones falsas e inapropiadas sobre los daños asociados a las estatinas probablemente contribuyen a la interrupción y al uso insuficiente de estos fármacos. Hay muchas pruebas que indican que cualquier hallazgo futuro sobre los efectos de las estatinas no alterará radicalmente el equilibrio favorable de los beneficios sobre los riesgos de esta clase de fármacos.²⁰⁴

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

SECCIÓN IX

Trastornos poliendocrinos y neoplásicos

42. Neoplasia endocrina múltiple
43. Síndromes de inmunoendocrinopatía
44. Endocrinología de la infección por el VIH/sida
45. Tumores neuroendocrinos y trastornos relacionados
46. Abordaje de los trastornos de la reproducción en pacientes con cáncer

42

Neoplasia endocrina múltiple

PAUL J. NEWEY Y RAJESH V. THAKKER

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción a los síndromes de neoplasia endocrina múltiple, 1622

MEN de tipo 1, 1623

MEN de tipos 2 y 3, 1640

MEN de tipo 4, 1656

Orientaciones futuras y conclusiones, 1657

PUNTOS CLAVE

- Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN), que pueden heredarse como rasgos autosómicos dominantes, se caracterizan por la aparición de dos o más tumores en un paciente. Se reconocen cuatro tipos principales (MEN1-4).
- La MEN1 se caracteriza por la aparición de tumores neuroendocrinos paratiroides, adenomas hipofisarios y pancreatoduodenales, y ocasionalmente también de carcinoides del tracto digestivo superior y suprarrenales. La MEN1 se debe a mutaciones del gen *MEN1*, que codifica la proteína supresora de tumores menina.
- La MEN2 (también conocida como MEN2A) se caracteriza por la aparición de carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitomas y tumores paratiroides. La MEN2 incluye las variantes MEN2A con enfermedad de Hirschsprung, MEN2A con liquen amiloide cutáneo y forma familiar con CMT aislado.
- La MEN3 (también denominada MEN2B) se caracteriza por la aparición de CMT y feocromocitomas asociados a hábito marfanoide, neuromas mucosos, fibras corneales meduladas y ganglioneuromatosis intestinal.
- La MEN2 y la MEN3 se deben a mutaciones del protooncogén *reordenado durante la transfección* (RET) que conducen a la activación constitutiva del receptor tirosina cinasa codificado.
- Los pacientes con MEN4 desarrollan tumores neuroendocrinos paratiroides, adenomas hipofisarios, tumores neuroendocrinos pancreáticos, tumores gonadales, suprarrenales, renales y tiroideos debido a las mutaciones del gen inhibidor de la cinasa dependiente de la ciclina p27Kip1 (*CDKN1B*).
- Debe ofrecerse el estudio genético a los pacientes con MEN y a sus familiares de primer grado, y las personas con una mutación, que corren el riesgo de desarrollar tumores, deben someterse a exploraciones clínicas, bioquímicas y radiológicas periódicamente, con objeto de detectar y tratar precozmente los tumores.
- El tratamiento de los pacientes con MEN, con el que se pretende reducir al mínimo la morbilidad asociada a la enfermedad, manteniendo al mismo tiempo la calidad de vida, requiere un enfoque multidisciplinario.

Introducción a los síndromes de neoplasia endocrina múltiple

La neoplasia endocrina múltiple (MEN) se caracteriza por la aparición de tumores que afectan a dos o más glándulas endocrinas en un solo paciente.¹⁻³ El trastorno se ha denominado anteriormente adenopatía endocrina múltiple o síndrome pluriglandular. Sin embargo, la hiperplasia glandular y la malignidad también pueden ocurrir en algunos pacientes, por lo cual ahora se prefiere el término *neoplasias endocrinas múltiples*. Se reconocen cuatro formas principales de MEN –tipos 1 a 4–, y cada una de ellas se caracteriza por el desarrollo de tumores dentro de glándulas endocrinas concretas^{1,4} (tabla 42.1). Todas estas formas de MEN pueden heredarse como trastornos autosómicos dominantes o pueden ocurrir esporádicamente en ausencia de antecedentes familia-

res.^{1,3} Sin embargo, esta distinción entre casos esporádicos y familiares es difícil en ocasiones, ya que la historia familiar puede estar ausente en algunos casos esporádicos porque el paciente con la enfermedad puede haber muerto antes de que se desarrollen los síntomas. Además de los tipos de MEN1 a 4, se han descrito otros seis síndromes, que están asociados a tumores que afectan a una o más de las glándulas endocrinas, así como a órganos no endocrinos.⁵⁻¹⁰ Estos incluyen el síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular, la enfermedad de von Hippel-Lindau, el complejo de Carney, la neurofibromatosis de tipo 1, el síndrome de Cowden y el síndrome de McCune-Albright; todos ellos pueden heredarse como trastornos autosómicos dominantes, excepto el síndrome de McCune-Albright, que se debe a la expresión en mosaico de una mutación celular somática poscigótica. Este capítulo se centrará en la descripción de los principales aspectos clínicos y moleculares de los síndromes de MEN de tipos 1 a 4.

TABLA 42.1 Síndromes de MEN y sus tumores característicos y anomalías genéticas asociadas

Tipo (ubicación del cromosoma)	Tumores (penetrancia estimada)	Gen; codones con mutaciones más frecuentes
MEN1 (11q13)	Adenoma paratiroideo (90%) Tumor enteropancreático (30-70%) <ul style="list-style-type: none"> – Gastrinoma (40%) – Insulinoma (10%) – No funcionante (20-55%) – Glucagonoma (< 1%) – VIPoma (< 1%) Adenoma hipofisario (30-40%) <ul style="list-style-type: none"> – Prolactinoma (20%) – Somatotropinoma (10%) – Corticotropinoma (< 5%) – No funcionante (< 5%) Tumores asociados <ul style="list-style-type: none"> – Tumor corticosuprarrenal (20-40%) – Feocromocitoma (< 1%) – TNE broncopulmonar (2%) – TNE tímico (2%) – TNE gástrico (10%) – Lipomas (30%) – Angiofibromas (85%) – Colagenomas (70%) – Meningiomas (8%) 	<i>MEN1</i> Del 83/84, 4-bp (≈4%) Del 119, 3-bp (≈3%) Del 209-211, 4-bp (≈8%) Del 418, 3-bp (≈4%) Del o ins 514-516 (≈7%) Intrón 4 ss (≈10%)
MEN2 ^b , también conocido como MEN2A (10 cen-10q11.2)	CMT (90%) Feocromocitoma (50%) Adenoma paratiroideo (20-30%)	<i>RET</i> 634, de sentido erróneo (p. ej., Cys→Arg)
MEN3, también conocido como MEN2B (10 cen-10q11.2)	CMT (> 90%) Feocromocitoma (40-50%) Anomalías asociadas (40-50%) Neuromas mucosos Hábito marfanoide Fibras del nervio corneal meduladas Megacolon	<i>RET</i> 918, Met→Thr
MEN4 (12p13)	Adenoma paratiroideo ^a Adenoma hipofisario ^a Tumores de órganos de reproducción ^a (p. ej., cáncer de testículos, carcinoma neuroendocrino de cuello uterino) ¿Tumores suprarrenales + renales ^a ?	<i>CDKN1B</i> , no se han identificado mutaciones frecuentes

^aNo se ha descrito un número suficiente de personas para proporcionar información sobre la prevalencia.

^bLa MEN2 comprende variantes que incluyen el CMT familiar solo, la MEN2A con liquen cutáneo amiloide y la MEN2A con enfermedad de Hirschsprung.

La herencia autosómica dominante del síndrome de MEN1 está bien establecida.

CMT, cáncer medular de tiroides; *del*, delección; *ins*, inserción; *MEN*, neoplasia endocrina múltiple; *MEN1*, MEN de tipo 1; *MEN2*, MEN de tipo 2; *MEN3*, MEN de tipo 3; *MEN4*, MEN de tipo 4; *PPoma*, tumor pancreático secretor de polipéptidos; *TNE*, tumor neuroendocrino; *VIPoma*, tumor secretor de polipéptido intestinal vasoactivo.

Modificado de Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990–3011.

MEN de tipo 1

La MEN1, que se ha denominado síndrome de Wermer, es un trastorno autosómico dominante con una prevalencia estimada de 1 de cada 30.000 habitantes. La MEN1 se caracteriza por la aparición combinada de tumores neuroendocrinos (TNE) paratiroideos, hipofisarios y pancreatoduodenales. Además, los pacientes también pueden desarrollar otros tumores endocrinos (p. ej., tumores corticosuprarrenales, carcinoides del timo y bronquiales) y no endocrinos (p. ej., meningiomas, angiofibromas faciales, colagenomas y lipomas cutáneos) (v. tabla 42.1). La primera descripción de la MEN1 la hizo Erdheim¹¹ en 1903, en la

autopsia de un paciente con un tumor hipofisario anterior y glándulas paratiroideas agrandadas. En los años veinte, se describió la aparición de tumores de células de los islotes pancreáticos asociados a tumores paratiroideos e hipofisarios,^{12,13} y entre 1930 y 1960 se reconoció la tríada de tumores paratiroideos, células de los islotes pancreáticos y de la adenohipófisis como característica de la MEN1, junto con la base familiar y la herencia autosómica dominante del síndrome.¹⁴⁻¹⁶ Los estudios realizados durante las décadas de los ochenta y los noventa en familias con MEN1 y tumores MEN condujeron a la identificación del gen *MEN1*, que se encuentra en el cromosoma 11q13.^{17,18} Desde entonces, la implantación del análisis genético de línea germinal de

MEN1 de las personas afectadas (y sus familiares) ha transformado el diagnóstico y el tratamiento de este trastorno. Además, se han identificado mutaciones somáticas de *MEN1* como los principales impulsores de los TNE paratiroides y pancreáticos esporádicos, lo que ha ampliado la importancia biológica y clínica del gen *MEN1* y de su proteína codificada, la menina, que consta de 610 aminoácidos y es una proteína nuclear que actúa como supresora de tumores al interactuar con otras proteínas en la regulación de la transcripción, estabilidad del genoma, división celular, proliferación y regulación epigenética.

Características clínicas y tratamiento

Las manifestaciones clínicas de la MEN1 están relacionadas con los sitios de desarrollo del tumor o las consecuencias de la hipersecreción hormonal. La MEN1 es altamente penetrante; prácticamente todos los pacientes desarrollan signos clínicos o bioquímicos del desarrollo de un tumor a los 50 años. Los tumores MEN1 son inusuales en la primera infancia (es decir, ≤ 5 años), pero después muestran un aumento de la penetrancia relacionado con la edad: el 75% de los pacientes tendrán uno o más tumores a los 20 años.¹⁹ Los tumores paratiroides son normalmente la primera manifestación de la enfermedad en el 75-90% de los pacientes con MEN1 (v. tabla 42.1), aunque las presentaciones en la niñez con TNE pancreáticos (p. ej., insulinooma) o tumores hipofisarios no son infrecuentes, mientras que algunos pacientes pueden presentarse con gastrinoma, carcinóide tímico o tumores suprarrenales. En general, los TNE pancreatoduodenales clínicamente relevantes, incluidos tanto los tumores que secretan hormonas como los que no lo hacen (fig. 42.1), se presentan en el 40-70% de los casos, mientras que los tumores hipofisarios anteriores se presentan en el 30-40% de los pacientes. La frecuencia de otros tumores endocrinos es variable: entre el 20 y el 55% de los pacientes con MEN1 tienen tumores suprarrenales, mientras que menos del 10% manifiestan tumores tímicos o bronquiales. El reconocimiento y el tratamiento adecuados de los tumores asociados a la MEN1 es importante, porque se asocian a una alta morbilidad: entre el 30 y el 70% de los pacientes con MEN1 morirán por causas directamente relacionadas con esta enfermedad, y los TNE pancreatoduodenales malignos y los carcinoides tímicos son los que representan el mayor riesgo de muerte prematura.²⁰

El diagnóstico de MEN1 puede establecerse en un paciente por uno de tres criterios:^{1,21,22} aparición de dos o más tumores endocrinos primarios asociados a la MEN1 (es decir, adenoma paratiroideo, tumor enteropancreático y adenoma hipofisario); aparición de uno de los tumores asociados a la MEN1 en un familiar de primer grado de un paciente con diagnóstico clínico de MEN, e identificación de una mutación de línea germinal de *MEN1* en una persona que está asintomática y que aún no ha desarrollado anomalías bioquímicas séricas o radiológicas que indiquen el desarrollo de un tumor.

El tratamiento de cada uno de los respectivos tumores asociados a la MEN1 es muy similar al de sus homólogos esporádicos, aunque hay varios factores específicos de la MEN1 que deben tenerse en cuenta. Lo más importante es que los tumores asociados a la MEN1 son múltiples con frecuencia, lo que da lugar a una menor probabilidad de curación quirúrgica. Por ejemplo, los pacientes con MEN1 suelen desarrollar múltiples gastrinomas duodenales submucosos pequeños, y es difícil lograr una remisión bioquímica sin resecciones quirúrgicas extensas. En este contexto, el control de la enfermedad con inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede considerarse una alternativa adecuada y se ha asociado a mejores resultados a largo plazo. Del mismo modo, la aparición de TNE pancreáticos sincrónicos dificulta la planificación de las intervenciones terapéuticas (p. ej., la localización de tumores funcionantes para su resección), y es importante tener en cuenta que todo el tejido pancreático remanente después de la resección de un tumor seguirá corriendo el riesgo de desarrollar un nuevo tumor. Así pues, el objetivo del tratamiento de la MEN1 debe ser equilibrar los posibles riesgos y beneficios de cualquier intervención con el fin último de reducir al mínimo la morbilidad asociada a la enfermedad,

preservando al mismo tiempo la calidad de vida del paciente. A este respecto, es importante que la MEN1 esté tratada por un equipo multidisciplinario y que los pacientes desempeñen un papel activo en el proceso de toma de decisiones.

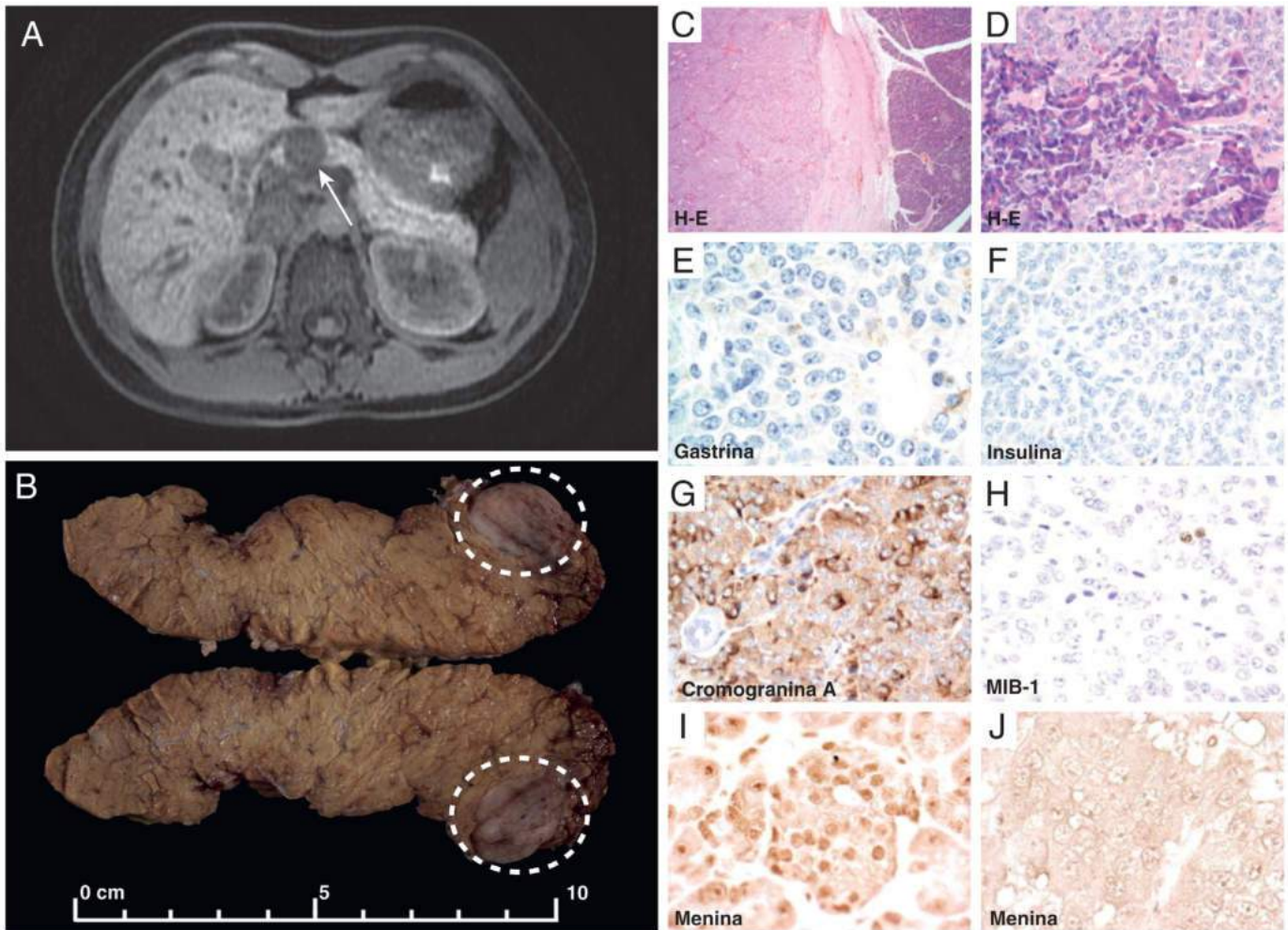
Tumores paratiroides

Características clínicas

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es la característica más frecuente de la MEN1. El HPTP se produce en el 95% de todos los pacientes^{1,23-25} y es la primera manifestación de la MEN1 en el 75-90% de los casos.^{19,23} Los pacientes suelen ser asintomáticos, con solo evidencias bioquímicas de la enfermedad, aunque pueden darse presentaciones sintomáticas debidas a la hipercalcemia (es decir, poliuria, polidipsia, estreñimiento y malestar) u otras manifestaciones, como nefrolitiasis, osteítis fibrosa quística o úlcera péptica.^{1,26} El diagnóstico del HPTP se realiza demostrando la hipercalcemia en presencia de concentraciones elevadas o inadecuadamente normales de hormona paratiroidea (PTH) circulante. El grado de hipercalcemia suele ser leve y la hipercalcemia grave o el carcinoma paratiroideo son poco frecuentes.¹ El HPTP en los pacientes con MEN1 suele ocurrir en los mayores de 15 años, aunque las primeras presentaciones sintomáticas y asintomáticas se registran en niños de 8 y 4 años, respectivamente.¹⁹ Se han descrito evidencias bioquímicas de HPTP hasta en el 75% de los niños y adultos jóvenes con MEN1 (< 21 años), si bien solo una minoría de ellos tendrán un cuadro clínico (p. ej., nefrolitiasis).¹⁹ Además de la temprana edad de aparición, la HPTP asociada a la MEN1 tiene otras diferencias importantes cuando se compara con la HPTP no asociada a la MEN1, como son una distribución igual por sexos (hombre a mujer, 1:1 frente a 1:3, respectivamente) y la implicación sincrónica o asincrónica de las cuatro glándulas paratiroides con tumores,^{1,19,25,27} que resultan de la expansión monoclonal de una o más poblaciones de células dentro de las glándulas debido a la inactivación paralela del gen *MEN1*.^{24,28,29} Se ha descrito que el HPTP asociado a la MEN1 conlleva una mayor reducción de la densidad mineral ósea que la que se produce en el HPTP no asociado a la MEN1, y, por lo tanto, la osteoporosis y la osteopenia son frecuentes en los pacientes con MEN1.^{30,31} La reducción de la densidad mineral ósea y la desmineralización de los huesos en los pacientes con MEN1 es particularmente evidente en la columna lumbar, el cuello femoral y el radio distal cuando se comparan con los que tienen HPTP esporádico equivalente.^{31,32} Estas observaciones pueden deberse a una edad más temprana de aparición y a la cronicidad del HPTP asociado a la MEN1 o a diferencias en la patogenia de la enfermedad.

Tratamiento

La extirpación quirúrgica de las glándulas paratiroides hiperactivas es el tratamiento de elección para el HPTP asociado a la MEN1. Sin embargo, varios aspectos del tratamiento siguen siendo controvertidos, entre ellos las indicaciones y el momento de la cirugía, y su alcance.¹ Estas incertidumbres reflejan la escasez de pruebas de alta calidad para orientar las recomendaciones clínicas.¹ Actualmente, se recomienda la cirugía para el HPTP asociado a la MEN1 en quienes presentan enfermedad sintomática, hipercalcemia grave (es decir, > 3 mmol/l) y/o evidencias de daño de un órgano diana (p. ej., nefrolitiasis, hipercalciuria [> 9 mmol/l en 24 h o 400 mg en 24 h], aclaramiento de creatinina < 60 ml/min, reducción de la densidad mineral ósea [es decir, puntuación T $< -2,5$] o fractura previa por fragilidad).¹ La mayoría de los centros recomendarán la paratiroidectomía subtotal (extirpación de 3-3,5 glándulas) o la paratiroidectomía total con o sin autotrasplante de tejido paratiroideo crioconservado.^{1,33-40} También se sugiere la timectomía transcervical concurrente en el momento de la cirugía del cuello para extirpar los tumores paratiroides que puedan estar incrustados en el timo.¹ No se recomiendan la paratiroidectomía selectiva mínimamente invasiva, la limpieza unilateral y la paratiroidectomía menor que subtotal (es decir, la extirpación de $< 3-3,5$ glándulas), porque las cuatro glándulas para-



• **Figura 42.1** TNE pancreático no funcionante en un paciente de 14 años con MEN1. La resonancia magnética abdominal muestra un tumor de baja intensidad mayor de 2 cm (diámetro máximo anteroposterior) dentro del cuello del páncreas (indicado por la flecha **A**). No había signos de invasión de estructuras adyacentes o metástasis. El TNE pancreático se extrajo mediante cirugía y el examen macroscópico confirmó la ubicación del tumor en el cuello del páncreas (círculos blancos) **B**. El examen con H-E mostró un tumor que estaba en gran parte bien circunscrito (**C**), pero el margen entre el tumor (células más pálidas) y el páncreas normal estaba mal definido focalmente (**D**). La inmunohistoquímica apoyó el diagnóstico clínico y bioquímico de TNE pancreático no funcionante, porque el tumor no tenía una expresión significativa de péptidos gastrointestinales (se muestra el resultado de gastrina e insulina [**E** y **F**]), pero sí contenía cromogranina A (**G**). El índice de proliferación medido por MIB-1 (Ki67) era bajo, compatible con un tumor de bajo grado (**H**). Se demostró la pérdida de la expresión de menina en el tumor; en el tejido pancreático no tumoral adyacente, la expresión de menina nuclear es evidente dentro de los islotes pancreáticos (**I**), mientras que se pierde dentro del tumor (**J**), lo que concuerda con la inactivación bialélica del gen *MEN1*. H-E, hematoxilina y eosina; *MEN1*, neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; TNE, tumor neuroendocrino. (**A** y **C-J**, modificado de Newey PJ, Jeyabalan J, Walls GV, et al. Asymptomatic children with multiple endocrine neoplasia type 1 mutations may harbor nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94[10]:3640–3646.)

tiroides suelen estar afectadas por adenomas múltiples o hiperplasia, aunque esta distinción histológica puede ser difícil. Los objetivos de la cirugía de las paratiroides en la MEN1 son mantener la normocalcemia el mayor tiempo posible y evitar las complicaciones iatrogénicas de la cirugía, incluidos el daño del nervio laríngeo y el hipoparatiroidismo permanente. El riesgo más bajo de HPTP persistente o recurrente se produce con la paratiroidectomía subtotal y total, y las tasas más altas de recurrencia se dan en quienes tienen una paratiroidectomía inferior a subtotal.³⁶⁻³⁹ No se han comunicado datos de resultados a largo plazo para la paratiroidectomía unilateral o mínimamente invasiva, aunque la enfermedad recurrente es inevitable en este contexto.^{41,42} Se ha descrito que la paratiroidectomía total se asocia al mayor riesgo de hipoparatiroidismo permanente, que puede ocurrir en el 13-67% de

los casos.^{37,39} El desarrollo del hipoparatiroidismo permanente requiere tratamiento de por vida con metabolitos activos de la vitamina D (es decir, calcitriol o alfalcidol), lo cual puede asociarse a una morbilidad significativa (p. ej., debido al desarrollo inadvertido de una hipo- o hipercalcemia significativa). Por consiguiente, se ha considerado como un enfoque alternativo la paratiroidectomía total con autotrasplante de tejido paratiroideo fresco o crioconservado en el antebrazo.^{1,35,43} El uso de tejido crioconservado permite confirmar el hipoparatiroidismo en el postoperatorio, pero se asocia a una mayor tasa de fracaso del injerto debido a la reducción de la viabilidad celular, así como a una mayor tasa de hipoparatiroidismo permanente. Además, con frecuencia se observa enfermedad recurrente en el tejido trasplantado,³⁶ que puede requerir la extirpación quirúrgica,³⁷ y el hallazgo descrito en un

paciente con MEN1 de un carcinoma tímico metastásico en el tejido autotrasplantado de las paratiroides pone de relieve la necesidad de tener cuidado con este enfoque quirúrgico.⁴⁴ Por lo tanto, la mayoría de los centros recomiendan una paratiroidectomía subtotal (de al menos 3,5 glándulas) o una paratiroidectomía total con tratamiento oral con calcitriol o alfacalcidol a largo plazo. Se recomienda que el momento y el alcance de la intervención quirúrgica sean decididos por un equipo multidisciplinario, que tenga en cuenta los conocimientos quirúrgicos locales, la disponibilidad de análogos de la vitamina D para el tratamiento posterior del hipoparatiroidismo a largo plazo y las preferencias del paciente. El cinacalcet, un calcimimético que es modulador alostérico del receptor detector de calcio, se ha utilizado para reducir o normalizar los niveles plasmáticos de calcio y PTH en pacientes con MEN1 y HPTP en los que la cirugía está contraindicada debido a las enfermedades asociadas o cuando la cirugía no ha logrado curar el HPTP.⁴⁵

Las imágenes preoperatorias (p. ej., ecografía, tomografía computarizada [TC], gammagrafía con tecnecio 99m-sestamibi, resonancia magnética [RM] y ¹⁸flúor-tomografía por emisión de positrones [PET]-TC) tienen escaso valor, porque todas las glándulas paratiroides pueden verse afectadas, lo que hace necesaria una exploración bilateral abierta del cuello y reduce la justificación de esos estudios de localización preoperatorios. De hecho, se ha descrito que las imágenes preoperatorias en pacientes con MEN1 no alteran el enfoque quirúrgico en más del 90% de los pacientes; tienen escaso valor para identificar las glándulas paratiroides ectópicas, que se identificaron correctamente solo en el 38% de los casos, y solo localizan correctamente la glándula paratiroidea más grande identificada posteriormente en la cirugía en el 69% de los casos, mientras que no identifican las glándulas contralaterales agrandadas en el 86% de esos casos.^{34,46} Sin embargo, el uso de una determinación de PTH intraoperatorio ayuda a identificar el tejido paratiroideo hiperfuncionante.^{34,47} Por ejemplo, una reducción de la concentración de PTH superior al 75% se asocia a una elevada tasa de curación bioquímica, aunque no excluye el desarrollo de hiperparatiroidismo recurrente en un momento posterior.⁴⁷ La exploración bilateral del cuello, junto con el uso de la medición intraoperatoria de la PTH, también indica la probable presencia de glándulas paratiroides ectópicas y/o hiperfuncionantes supernumerarias, que se producen predominantemente dentro del timo, y otras localizaciones son el mediastino o la vaina carotídea. De hecho, la posibilidad de que haya glándulas supernumerarias en el timo ha llevado a recomendar una timectomía bilateral transcervical en el momento de la cirugía de paratiroides.^{1,34,37}

Queda por definir el tratamiento óptimo de los pacientes con MEN1 asintomáticos, incluidos los niños y adultos jóvenes que solo manifiestan características bioquímicas leves; en la actualidad, algunos centros abogan por un tratamiento temprano para minimizar los impactos en la salud ósea, mientras que otros favorecen un tratamiento conservador que implique la evaluación periódica de los pacientes para la aparición de síntomas y/o complicaciones asociadas.^{1,19}

TNE pancreáticos

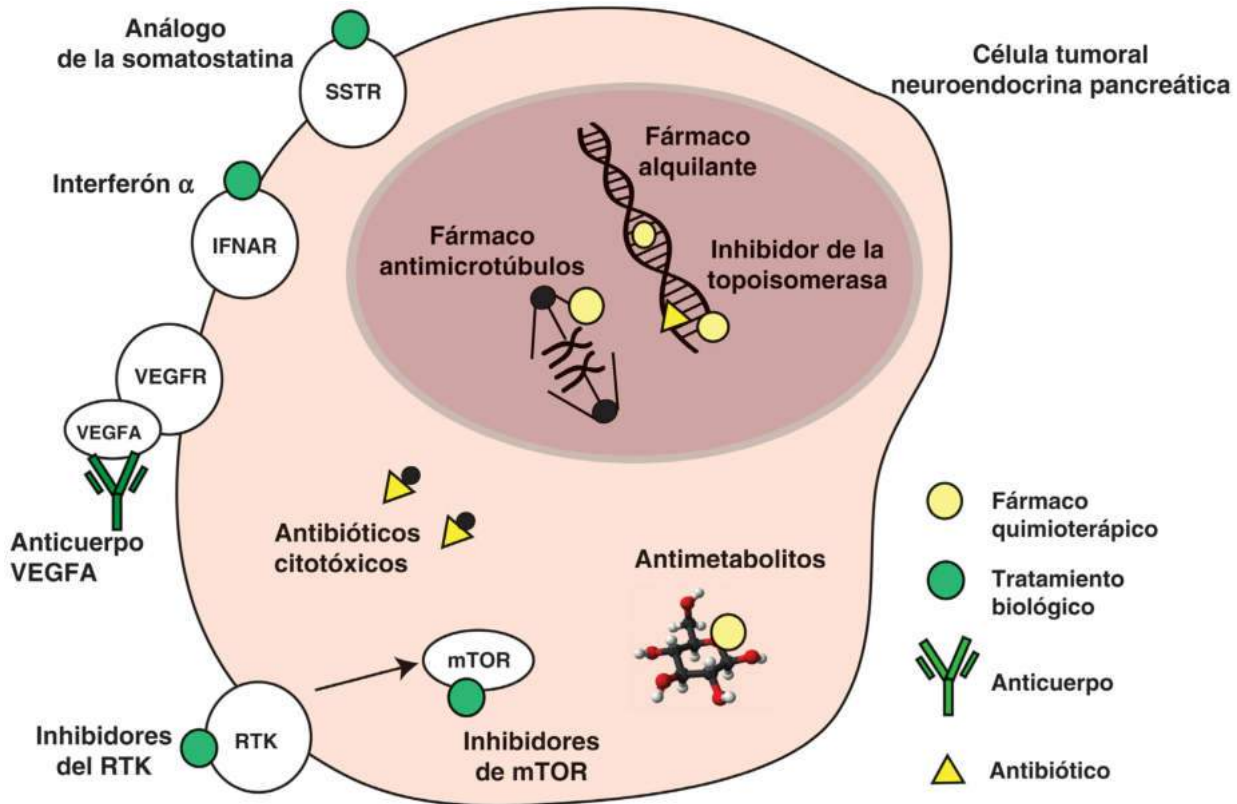
Los TNE pancreáticos siguen siendo la principal causa de muerte prematura en los pacientes con MEN1. Se ha descrito la existencia de TNE pancreáticos clínicamente evidentes en el 30-80% de los pacientes con MEN1,^{1,19,48-51} aunque se encuentran tumores de islotes microscópicos en casi todos los pacientes con MEN1 en la valoración histopatológica.⁵² Los TNE pancreáticos (p. ej., gastrinoma, insulinoma y glucagonoma) secretan un exceso de hormonas y dan lugar a características clínicas relevantes o pueden ser tumores no secretores (también denominados no funcionantes [NF]) (v. fig. 42.1), y estos incluyen los que producen polipéptido pancreático (PP) que no se asocia a manifestaciones del exceso hormonal.¹ Un paciente con MEN1 puede tener más de un TNE pancreático; por ejemplo, el 10% puede tener gastrinomas e insulinomas, que pueden coincidir en el tiempo o surgir en momentos diferentes.²³ Los principales objetivos

del tratamiento de estos TNE pancreáticos asociados a la MEN1 son reducir la morbimortalidad asociada a su aparición (es decir, el alivio de los síntomas y el riesgo de malignidad). Sin embargo, hay muchos tratamientos diferentes disponibles (fig. 42.2), y la ausencia de evidencias de alta calidad sobre su eficacia hace que sea difícil decidir sobre el tratamiento correcto. Por ejemplo, el tratamiento ideal de un TNE pancreático único no metastásico es la extirpación quirúrgica, ya que es el único tratamiento potencialmente curativo. Sin embargo, esta situación rara vez se presenta en los pacientes con MEN1, que tendrán múltiples TNE pancreáticos; por ejemplo, los gastrinomas e insulinomas son múltiples en más del 95 y el 40% de los pacientes con MEN1, respectivamente, con tamaños que varían desde microadenomas hasta más de 4 cm. El comportamiento clínico de estos TNE pancreáticos también varía y, en general, todos los TNE pancreáticos macroscópicos son potencialmente malignos, aunque la agresividad de un TNE pancreático individual no se puede predecir con exactitud por el tamaño del tumor, las características radiológicas o la producción de hormonas.⁵³ Sin embargo, los estudios han demostrado que la mayoría de los microadenomas son estables y que aumentan de tamaño pocas veces, de hecho, del 30 al 40% de los macroadenomas menores de 2 cm aumentarán de tamaño en 10 años,⁴⁹ del 50 al 70% de los TNE pancreáticos de entre 2 y 3 cm estarán asociados a metástasis en los ganglios linfáticos y del 25 al 40% de los TNE pancreáticos mayores de 4 cm estarán asociados a metástasis hepáticas.⁵³ La supervivencia de los pacientes con MEN1 se correlaciona con la enfermedad no metastásica; por ejemplo, se ha descrito que la supervivencia a los 15 años en pacientes con MEN1 con gastrinomas de menos de 2,5 cm de tamaño asociados a la enfermedad no metastásica o metastásica es del 100 y el 50%, respectivamente. Así pues, la aparición de múltiples TNE pancreáticos y su variado e imprevisible potencial maligno en los pacientes con MEN1 plantea grandes dificultades en su tratamiento.^{1,53} Se revisará el diagnóstico y el tratamiento de estos TNE pancreáticos asociados a la MEN1.

Gastrinoma

Características clínicas

Los tumores que secretan gastrina se asocian a una importante sobreproducción de ácido gástrico, lo que da lugar a una ulceración péptica recurrente, una combinación denominada síndrome de Zollinger-Ellison (SZE).^{54,55} Los síntomas del SZE incluyen los asociados a la úlcera péptica (es decir, dolor abdominal, acidez gástrica), así como pérdida de peso, diarrea y esteatorrea.¹ Además, la estenosis esofágica y/o el esófago de Barrett también son más frecuentes en pacientes con SZE, y las presentaciones agudas con perforación del intestino delgado y/o hemorragia secundaria a la úlcera péptica contribuyen a la alta morbilidad asociada al SZE.⁵⁶ Las presentaciones sintomáticas son poco frecuentes en la infancia, aunque se han descrito en niños menores de 10 años.¹⁹ Los gastrinomas se presentan en el 20-60% de los pacientes con MEN1^{53,57-59} y se encuentran con mayor frecuencia en varones adultos.²⁷ Aproximadamente, el 20% de los pacientes con gastrinoma esporádico tendrán gastrinomas asociados a la MEN1.¹ Los gastrinomas asociados a la MEN1 se presentan con frecuencia con pequeño tamaño (< 5 mm de diámetro), con lesiones nodulares múltiples en la zona profunda de la mucosa duodenal y se observan en el páncreas solo en raras ocasiones,^{57,60} al contrario que los gastrinomas esporádicos, que normalmente se presentan como tumores solitarios dentro del páncreas o el duodeno. Además, los gastrinomas asociados a la MEN1 suelen presentarse como tumores microscópicos (es decir, < 1 mm) y, a pesar de su pequeño tamaño, metastatizan con frecuencia hacia los ganglios linfáticos locales en las primeras etapas de la enfermedad.^{57,60} De hecho, se encuentran metástasis en los ganglios linfáticos locales en un 30-70% de los casos en el momento del diagnóstico,^{53,61-63} aunque las presentaciones avanzadas con metástasis hepáticas son poco frecuentes en la MEN1; sin embargo, cuando se presentan, se asocian a un pronóstico desfavorable.^{64,65} Otros indicadores de mal pronóstico son los niveles de gastrina marcadamente elevados, el



• **Figura 42.2** Tratamientos médicos actuales y emergentes para los tumores neuroendocrinos (TNE) pancreáticos. Los tratamientos médicos para los TNE pancreáticos consisten en medicamentos, agentes biológicos y anticuerpos dirigidos a diferentes vías en las células cancerosas. Los análogos de la somatostatina (p. ej., octreotida y lanreotida) se utilizan ampliamente en el tratamiento de los TNE pancreáticos. Estos fármacos se dirigen a los miembros de la familia de receptores de la somatostatina en la superficie de las células tumorales para controlar el exceso de secreción hormonal e inhibir el crecimiento (es decir, los efectos antiproliferativos). Entre otros tratamientos médicos se incluyen los inhibidores de la rapamicina (mTOR) (p. ej., everolímús) y los inhibidores del receptor de la tirosina cinasa (RTK) (p. ej., sunitinib y pazopanib). Se ha demostrado que estos fármacos retrasan la progresión del TNE pancreático. En los ensayos clínicos en curso se está investigando el uso de estos agentes combinados o con otros tratamientos, incluidos los anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) (p. ej., bevacizumab). El interferón α (IFN- α), que se dirige al receptor de IFN- α/β (IFNAR), también puede ser eficaz en el control de los síntomas y el tumor. Los quimioterápicos también pueden ser eficaces en el tratamiento de los TNE pancreáticos metastásicos e incluyen agentes alquilantes (p. ej., estreptozocina, temozolomida, cisplatino, ciclofosfamida, procarbina, dacarbina y oxaliplatino), antimicrotubulares (p. ej., docetaxel y etopósido), antimetabolitos (p. ej., 5-fluorouracilo, capecitabina y gemcitabina), inhibidores de la topoisomerasa (p. ej., doxorubicina, etopósido e irinotecán) y antibióticos citotóxicos (p. ej., actinomicina D, doxorubicina, neomicina C y mitoxantrona). Las combinaciones de agentes quimiopreventivos que se dirigen a diferentes vías celulares se utilizan con mayor frecuencia que las monoterapias. VEGFA, factor de crecimiento endotelial vascular A. (Modificado de Frost M, Lines KE, Thakker RV. Current and emerging therapies for PNETs in patients with or without MEN1. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14[4]:216–227.)

síndrome de Cushing ectópico y la aparición de tumores pancreáticos primarios.⁶⁶ El gastrinoma en los pacientes con MEN1 parece ocurrir raramente en ausencia de HPTP,^{58,67} y se ha descrito que el tratamiento satisfactorio de HPTP con restauración de la normocalcemia provoca mejorías sintomáticas y bioquímicas en el 20% de los pacientes con MEN1 con hipergastrinemia y SZE.⁶⁸

El diagnóstico de gastrinoma se establece demostrando el aumento de la gastrina sérica en ayunas junto con el aumento de la secreción de ácido gástrico basal.^{1,61,69-71} Una gastrina sérica en ayunas aumentada por sí sola no es suficiente para hacer el diagnóstico, ya que esto puede ocurrir en caso de aclorhidria, hiperplasia antral de células G, infección por *Helicobacter pylori*, insuficiencia renal, hipercalcemia y tratamiento con IBP.⁶⁹⁻⁷¹ Una prueba de provocación intravenosa con secretina o calcio, que en pacientes con gastrinoma se asociará al aumento marcado de la gastrina, puede ayudar en el diagnóstico.¹ Los gastrinomas MEN1

del duodeno pueden localizarse mediante una ecografía endoscópica. La TC, la RM, la gammagrafía de los receptores de somatostatina y la angiografía con la inyección selectiva de un secretagogo arterial (p. ej., calcio) con mediciones de gastrina venosa hepática ayudan a localizar el tumor.¹

Tratamiento

La falta de resultados de los ensayos controlados aleatorizados prospectivos en pacientes con gastrinomas en la MEN1 hace que su tratamiento sea difícil y dependa de la opinión de los expertos.^{1,53} El objetivo del tratamiento debe ser mejorar los síntomas y/o las secuelas de la hipergastrinemia asociada, reduciendo al mismo tiempo la probabilidad de desarrollar una enfermedad metastásica avanzada. El tratamiento médico del gastrinoma se ha transformado tras la introducción de los tratamientos con IBP (p. ej., omeprazol y lanso-

prazol), que son muy eficaces para reducir la secreción de ácido basal a menos de 10 mmol/l y reducir los síntomas asociados al gastrinoma.¹ Pueden añadirse antagonistas de los receptores H₂ (p. ej., ranitidina) si los síntomas siguen sin controlarse con dosis altas de IBP. Estos tratamientos representan el pilar del tratamiento para controlar los síntomas y han conseguido una notable reducción de la morbimortalidad anteriormente asociada al SZE en los pacientes con MEN1. Sin embargo, no se conocen los efectos sobre el crecimiento del tumor y/o el riesgo de desarrollar enfermedad avanzada con este tratamiento. Además, queda por establecer el papel del tratamiento con análogos a la somatostatina en los gastrinomas MEN1, que pueden expresar receptores de somatostatina.

El papel de la cirugía en el gastrinoma asociado a la MEN1 sigue siendo controvertido, lo que, en parte, se debe a que no se conoce la evolución natural de la enfermedad a largo plazo en los pacientes con MEN1.^{53,72} En general, el pronóstico del gastrinoma en los pacientes con MEN1 es excelente, con tasas de supervivencia a 5, 10 y 20 años del 90 al 96%, del 75 al 96% y del 58 al 90%, respectivamente,⁷³ y las estimaciones de supervivencia más altas se observaron después de introducir tratamientos supresores de ácido. Sin embargo, una minoría de pacientes desarrollan una enfermedad agresiva, y la identificación de estos pacientes sigue siendo un desafío. Las características de mal pronóstico del gastrinoma asociado a la MEN1 son tumor de gran tamaño, ubicación pancreática del tumor primario, presencia de metástasis en el hígado, edad temprana de aparición y sexo masculino.^{65,73} El riesgo de metástasis hepáticas es mayor en un gastrinoma pancreático y se correlaciona con el tamaño del tumor, por lo que se recomienda la cirugía para todos los gastrinomas de más de 2 cm en pacientes con MEN1.^{1,73} En todos los demás entornos, el papel de la cirugía sigue siendo controvertido, ya que algunos centros abogan por un enfoque médico inicial y otros, por una intervención quirúrgica más temprana. Los centros que abogan por un enfoque no quirúrgico señalan el excelente pronóstico a largo plazo asociado a los tumores más pequeños, incluso en presencia de metástasis en los ganglios linfáticos; las tasas bajas de curación quirúrgica en presencia de múltiples tumores duodenales pequeños; la morbilidad potencialmente alta asociada a las resecciones pancreatoduodenales; el excelente control de los síntomas logrado con el tratamiento con IBP, y la falta de pruebas que demuestren una mejor supervivencia en los que se someten a resecciones quirúrgicas.^{1,53,73} Por el contrario, los centros que abogan por la intervención quirúrgica temprana en todos los pacientes con gastrinoma asociado a la MEN1 señalan resultados que han logrado la eugastrinemia en el 30-75% de los pacientes durante 3-5 años.^{74,75} Los enfoques quirúrgicos en estos estudios han incluido la duodenotomía con escisión de gastrinomas en la mucosa duodenal, junto con la enucleación (si es factible) o la resección de tumores en la cabeza del páncreas, la extirpación de ganglios linfáticos y peripancreáticos y la resección pancreática corporocaudal; la pancreatoduodenectomía parcial; la duodenectomía total para preservar el páncreas, y la pancreatoduodenectomía total.^{1,53,74-77} La pancreatoduodenectomía total (es decir, el procedimiento de Whipple), que se asocia a un riesgo sustancialmente mayor de diabetes mellitus y de malabsorción, se realiza rara vez y se suele reservar para pacientes con tumores pancreáticos grandes y difusos.¹ Sin embargo, se desconocen los datos de remisión y supervivencia a largo plazo, y en la actualidad los beneficios del tratamiento médico respecto a este tipo de cirugía han dado lugar a que muchos centros y directrices recomienden el tratamiento no quirúrgico de los gastrinomas en pacientes con MEN1, y la cirugía se reserva para los casos en los que el tratamiento médico ha fracasado.^{1,53}

El tratamiento de los gastrinomas avanzados o diseminados es difícil y no difiere del de la enfermedad esporádica. Se utiliza quimioterapia con estreptozotocina y 5-fluorouracilo, capecitabina y temozolomida, cisplatino y etopósido, tratamiento hormonal con octreotida o lanreotida (que son análogos de la somatostatina humana) (v. fig. 42.2), radioterapia interna seleccionada, ablación por radiofrecuencia, tratamiento con radionúclidos con receptores de péptidos, embolización de

la arteria hepática, administración de interferón leucocítico humano, y extirpación de todos los tumores resecables y trasplante hepático, cada una de ellas con beneficio ocasional.^{53,74}

Insulinoma

Características clínicas

Los insulinomas, que surgen de las células β de los islotes pancreáticos, se presentan en el 10-30% de los pacientes con MEN1, mientras que del 5 al 10% de los que se presentan con un insulinoma tendrán MEN1.^{1,19,23,25} A diferencia de los pacientes sin MEN1, los insulinomas de los pacientes con MEN1 se presentan a menudo antes de los 40 años y pueden ser la primera manifestación de la MEN1 en el 10% de los casos. De hecho, en un estudio reciente de 160 pacientes con MEN1 menores de 21 años, se observó que los insulinomas se presentaban en el 12% de la cohorte y que la presentación más temprana se producía a los 5 años.¹⁹

Los pacientes con MEN1 con insulinomas suelen presentar síntomas de hipoglucemia (p. ej., debilidad, dolores de cabeza, sudoración, desmayos, ansiedad, alteración del comportamiento, convulsiones y pérdida de conciencia) que se desarrollan después de ayunar o hacer ejercicio y mejoran después de la ingesta de glucosa (alimentos).¹⁹ El diagnóstico se realiza con mayor fiabilidad mediante un ayuno supervisado de 72 h,^{1,69,78} en el que se confirma la hipoglucemia (es decir, la glucosa < 40 mg/dl [$< 2,2$ mmol/l]) en presencia de concentraciones elevadas inadecuadas de insulina (junto con proinsulina y péptido C).¹ También es importante demostrar la ausencia de sulfonilureas en las muestras de plasma y orina obtenidas durante la investigación de la hipoglucemia. El tratamiento médico, que consiste en comidas frecuentes ricas en carbohidratos, diazóxido y análogos de la somatostatina, no siempre tiene éxito, y la eliminación del insulinoma mediante cirugía es el tratamiento óptimo. El éxito de la cirugía mejora con la localización preoperatoria del tumor. La mayoría de los insulinomas son lesiones únicas que se producen en el cuerpo o en la cola del páncreas, aunque pueden observarse insulinomas múltiples o multicéntricos en el 40% de los pacientes con MEN1.⁷⁹ Además, los TNE pancreáticos concurrentes (p. ej., los tumores NF) están presentes a menudo en pacientes con MEN1, lo que plantea un desafío para la correcta localización del insulinoma. Entre las modalidades diagnósticas por imágenes que se emplean habitualmente para la localización preoperatoria figuran la ecografía endoscópica, la TC y la RM, mientras que también pueden requerirse métodos más especializados, como la angiografía del tronco celiaco y la estimulación selectiva del calcio intraarterial combinada con mediciones de insulina venosa hepática.⁸⁰⁻⁸² Se ha descrito que la gammagrafía de los receptores de somatostatina (SRS) con ¹¹¹In octreotida tiene una sensibilidad baja en el insulinoma (20-60%), aunque la PET/TC con ⁶⁸Ga-DOTATATE puede tener una mayor sensibilidad.⁸³ Más recientemente, se ha descrito que la gammagrafía basada en el péptido similar al glucagón 1 es muy sensible para localizar los insulinomas en comparación con las modalidades convencionales de diagnóstico por imágenes y puede ser una modalidad de diagnóstico útil.⁸³⁻⁸⁵ La utilidad de la ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG)-PET/TC para la detección de insulinomas se limita normalmente a la enfermedad metastásica de alto grado.⁸³ Por último, la ecografía pancreática directa intraoperatoria puede utilizarse en el momento de la cirugía para identificar el probable tumor.^{80,86,87}

Tratamiento

La cirugía es el tratamiento de elección para los casos con enfermedad no metastásica. Varios procedimientos quirúrgicos permiten obtener resultados curativos a largo plazo, entre ellos la enucleación o escisión de uno o varios tumores, la pancreatomectomía distal o parcial y la pancreatoduodenectomía.^{79,88,89} En una serie de gran tamaño de pacientes con MEN1 que se sometieron a una cirugía por insulinoma, la pancreatomectomía distal se asoció a un menor riesgo de recurrencia de hipoglucemia que la enucleación, pero con un mayor riesgo de

morbilidad relacionada con la cirugía.⁹⁰ Los enfoques mínimamente invasivos (p. ej., laparoscópicos o asistidos por robot) son apropiados en determinados casos de MEN1.^{88,91} El enfoque quirúrgico adoptado dependerá de la ubicación y el tamaño del insulinoma, así como de la presencia o ausencia de tumores pancreáticos adicionales. En los pacientes con MEN1, los insulinomas suelen presentarse como tumores benignos, y los resultados quirúrgicos y el pronóstico a largo plazo son excelentes.⁹⁰ En el caso de las enfermedades avanzadas y metastásicas, se puede emplear la quimioterapia (estreptozotocina, 5-fluorouracilo y doxorubicina) y los enfoques locorreccionales, incluida la embolización de la arteria hepática, para controlar la enfermedad y los síntomas^{1,53,92} (v. fig. 42.2).

Glucagonoma

Características clínicas

Los glucagonomas, que se originan en las células α del islote pancreático y conducen a un exceso de secreción de glucagón, se presentan en el 1-2% de los pacientes con MEN1.⁹³ Sin embargo, los rasgos clínicos característicos de erupción cutánea (eritema migratorio necrolítico), estomatitis, pérdida de peso, trombosis venosa y anemia pueden estar ausentes.⁹³ En cambio, los glucagonomas pueden detectarse en pacientes asintomáticos con MEN1 mediante la vigilancia de las imágenes pancreáticas o el hallazgo de una hiperglucagonemia importante (es decir, más del doble del límite superior de lo normal) con o sin intolerancia a la glucosa. Cabe señalar que una proporción importante de los TNE pancreáticos NF tienen inmunotinción positiva para glucagón (ya sea solo o junto con otras hormonas pancreáticas) en ausencia de hiperglucagonemia,^{52,94} mientras que una proporción de los tumores NF se asociará a ligeras elevaciones del glucagón plasmático (es decir, menos del doble del límite superior de lo normal).

Tratamiento

Los glucagonomas se presentan con mayor frecuencia en la cola del páncreas, donde el tratamiento de elección es la resección quirúrgica, que puede ser curativa. Sin embargo, la cirugía curativa puede no ser factible, considerando que entre el 50 y el 80% de los pacientes tienen tumores grandes con metástasis.¹ El tratamiento médico con análogos de la somatostatina (p. ej., octreotida o lanreotida) o quimioterapia (con estreptozotocina y 5-fluorouracilo o dimetiltriaceno-imidazol carboxamida) (v. fig. 42.2) ha tenido éxito en algunos casos, y para tratar la enfermedad metastásica se ha utilizado la embolización de la arteria hepática.^{1,53,92}

VIPoma

Características clínicas

Los pacientes con péptidos intestinales vasoactivos (VIP)omas, que son tumores pancreáticos que secretan VIP, desarrollan diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria.^{1,93} Este síndrome clínico se ha denominado síndrome de Verner-Morrison, síndrome WDHA (diarrea acuosa, hipopotasemia, aclorhidria) o síndrome de VIPoma.¹ Se han descrito solo algunos pacientes con MEN1 que tienen VIPomas.⁹³ El diagnóstico se establece excluyendo el abuso de laxantes y diuréticos, y confirmando un volumen de heces superior a 0,5-1 l/día durante el ayuno, junto con una concentración plasmática de VIP notablemente aumentada.

Tratamiento

El tratamiento quirúrgico de los VIPomas, que se encuentran principalmente en la cola del páncreas, ha sido curativo, aunque el 50% de los casos tienen metástasis en el momento del diagnóstico.^{95,96} En los pacientes con enfermedad no resecable, el tratamiento con análogos de la somatostatina, como octreotida y lanreotida, estreptozotocina con 5-fluorouracilo, corticosteroides, indometacina, metoclopramida y carbonato de litio ha resultado beneficioso, y la embolización de la arteria hepática ha sido útil para el tratamiento de las metástasis¹ (v. fig. 42.2).

TNE pancreáticos NF

Características clínicas

Los TNE pancreáticos NF son tumores derivados de los islotes que no dan lugar a un síndrome clínico asociado a un exceso de producción hormonal y, por lo tanto, estos tumores pueden presentarse con síntomas relacionados con efectos de masa local (es decir, dolor o compresión de las estructuras adyacentes) o enfermedad metastásica (p. ej., caquexia, ictericia, hepatomegalia y dolores hepáticos y óseos). Sin embargo, algunos TNE pancreáticos NF pueden asociarse a elevaciones del PP y/o del glucagón,^{1,97} aunque se ha descrito que la sensibilidad y la especificidad del PP y el glucagón plasmáticos, junto con la cromogranina A, son bajas para detectar TNE pancreáticos en pacientes con MEN1,^{98,99} y en este momento no se dispone de biomarcadores circulantes para detectar TNE pancreáticos NF. En consecuencia, las imágenes pancreáticas siguen siendo la base del diagnóstico, aunque no se ha establecido la modalidad óptima de detección y con frecuencia depende de la disponibilidad local y de los conocimientos técnicos relacionados con las diferentes modalidades. Los TNE pancreáticos NF en la MEN1 se consideran una entidad única (v. fig. 42.1), aunque probablemente representen un grupo heterogéneo de tumores con distintos subtipos patológicos y/o moleculares. La implantación de programas de vigilancia por imágenes para pacientes con MEN1 ha demostrado que los NF pancreáticos TNE son los más prevalentes en la MEN1, y aparecen tumores clínicamente evidentes en el 15-55% de los casos.^{49,51,53,97,100} Por ejemplo, en un estudio prospectivo con ecografía endoscópica (EE) se demostró que aproximadamente el 55% de los pacientes con MEN1 tenían uno o más TNE NF,⁴⁸ y en un estudio histopatológico se describió que casi todos los pacientes con MEN1 tienen pequeños microadenomas NF.^{52,53} Además, se han descrito TNE pancreáticos NF en más del 5 al 40% de los niños y adultos jóvenes, de 12 a 20 años, con MEN1.^{19,97,101} Por lo tanto, en las directrices actuales se recomienda la vigilancia por imágenes de los TNE pancreáticos NF a partir de los 10 años,¹ con el objetivo de detectar y monitorizar los tumores clínicamente relevantes y, al mismo tiempo, minimizar la exposición a la radiación ionizante y las complicaciones iatrogénicas relacionadas con el procedimiento. Se ha descrito que la EE es el método más sensible para detectar tumores menores de 1 cm, y que proporciona estimaciones precisas de la velocidad de crecimiento del tumor, a la vez que ofrece la posibilidad de evaluar el recuento mitótico o el índice Ki67 de los tumores obtenidos a partir de los aspirados con aguja fina guiados por la EE.^{53,102} Sin embargo, el EE es un procedimiento invasivo que requiere mucho tiempo y que depende de la experiencia del usuario. El tamaño de los TNE pancreáticos NF se ha sobrestimado en la MEN1, lo que tiene importantes consecuencias si se tiene en cuenta que las decisiones relativas a la cirugía suelen basarse en criterios de tamaño.¹⁰³ Entre los métodos alternativos de obtención de imágenes figuran la RM, la TC, la SRS (es decir, PET con octreotida/⁶⁸galio-DOTATATE PET) y la FDG-PET, y cada uno de ellos se ha asociado a una alta sensibilidad y especificidad en diferentes series, de modo que, a menudo, se utilizan combinaciones de estas modalidades para caracterizar plenamente los tumores y evaluar la probabilidad de riesgo de metástasis.^{53,104,105}

Los TNE pancreáticos NF son la principal causa de mortalidad prematura en pacientes con MEN1 y se asocian a un pronóstico peor que otros TNE pancreáticos asociados a la MEN1 (p. ej., insulinoma, gastrinoma).^{20,53,61,106} La morbimortalidad prematura es el resultado de la enfermedad metastásica, pero también pueden surgir debido a complicaciones de una intervención quirúrgica.^{20,49,51,106,107} El riesgo de desarrollar metástasis hepáticas se correlaciona con el tamaño del tumor primario, y se han notificado metástasis hepáticas sincronas en el 43% de los pacientes con TNE NF de más de 3 cm, el 18% con TNE NF de 2 a 3 cm, el 10% con TNE NF de 1 a 2 cm y solo el 4% de los que tienen TNE NF de menos de 1 cm.¹⁰⁰ Sin embargo, el tamaño del tumor no es correcto para predecir el riesgo de metástasis en todos los casos de TNE NF, ya que se ha descrito que un

pequeño porcentaje de pacientes con tumores pequeños desarrollan enfermedad avanzada.¹⁰⁸ Además, actualmente no están disponibles biomarcadores circulantes para predecir el riesgo de metástasis en los TNE pancreáticos NF. Los biomarcadores circulantes basados en micro-ARN, las células tumorales circulantes, las firmas multigénicas y el ADN tumoral, que son objeto de evaluación en este momento, pueden ser prometedores en el futuro para predecir el comportamiento de los tumores.^{104,109,110}

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de los TNE NF asociados a la MEN1 son reducir al mínimo el riesgo de desarrollar una enfermedad metastásica, evitando al mismo tiempo intervenciones quirúrgicas innecesarias que provocaban importantes complicaciones tempranas y tardías.^{1,53,107} Sin embargo, la extracción quirúrgica de los TNE pancreáticos NF es beneficiosa, como lo ilustra un estudio reciente en el que solo 6 de 16 casos (~40%) con MEN1 y TNE pancreáticos NF de más de 3 cm y que fueron operados desarrollaron metástasis hepáticas o murieron, en comparación con 5 de 6 pacientes (~80%) que no fueron operados.⁵¹ Sin embargo, en el mismo estudio se describió que las tasas de metástasis de los pacientes sometidos a cirugía con TNE pancreáticos NF de menos de 2 cm no eran significativamente diferentes de los tratados sin cirugía.⁵¹ Por lo tanto, la mayoría de los centros recomiendan la cirugía para los TNE pancreáticos NF mayores de 2 cm, especialmente porque se ha descrito que los TNE pancreáticos NF (< 2 cm) tienen un aspecto estable durante una media de 10 años.^{49,111} Por ejemplo, en un estudio, el 60% (28 de 46) de los pacientes con TNE pancreáticos NF menores de 2 cm tenían enfermedad estable, mientras que en el 40% restante de los pacientes, en los que el tamaño o el número de tumores aumentaron o que desarrollaron síndromes de hipersecreción, solo el 15% (7 de 46) requirieron cirugía y solo el 2% (1 de 46) murieron por enfermedad metastásica.⁴⁹ Además, en otro estudio se describió que la cirugía de los pacientes con MEN1 con TNE NF menores de 2 cm no afecta a la supervivencia sin progresión (SSP) cuando se compara con los tratados de manera conservadora, ya que la mayoría de los tumores mostraron un comportamiento indolente.¹¹¹ Sin embargo, se recomienda la cirugía cuando hay un crecimiento rápido del tumor (es decir, cuando se duplica el tamaño del tumor en un intervalo de 3 a 6 meses) (v. fig. 42.1), y en algunos centros se considerará la cirugía si los TNE pancreáticos tienen un tamaño de 1 cm o más. Al tomar la decisión de realizar una cirugía para los TNE pancreáticos NF en la MEN1, se debe considerar la posible presencia de tumores adicionales dentro del páncreas (y en otros lugares), la presencia de enfermedad metastásica oculta ya sea relacionada con el tumor que se está reseando o de otra fuente y el hecho de que cualquier tejido pancreático remanente seguirá siendo un riesgo para el desarrollo de nuevos tumores. Así pues, todas estas consideraciones ponen de relieve la importancia del trabajo multidisciplinario y la participación del paciente en el proceso de toma de decisiones.¹⁰⁶

El tratamiento médico para los TNE pancreáticos NF pequeños (es decir, < 2 cm) en la MEN1 incluye octreotida de acción prolongada, que se asocia a la respuesta tumoral en el 10% de los pacientes, enfermedad estable en el 80% de los casos y progresión de la enfermedad en el 10% durante 12-15 meses de tratamiento,¹¹² con reducciones de PP y glucagón en los que tienen tumores de tamaño estable.¹¹³ En el caso de los pacientes con enfermedad avanzada, los tratamientos incluyen enfoques locorregionales y sistémicos (v. fig. 42.2) similares a los empleados en los demás TNE pancreáticos. Sin embargo, la evidencia para el uso de tales tratamientos surgió del estudio de pacientes sin MEN1, y la extrapolación de esta evidencia a los pacientes con MEN1 requiere cierta precaución.⁵³ Se ha descrito que el tratamiento con análogos de la somatostatina se asocia a la reducción del 50% del riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes sin MEN1 con TNE pancreáticos avanzados bien diferenciados.^{114,115} El inhibidor del receptor de la tirosina cinasa (RTK) sunitinib se asocia al aumento de la SSP de 5,5 a 11,4 meses en

pacientes sin MEN1 con TNE pancreáticos avanzados bien diferenciados,¹¹⁶ y el everolimus, inhibidor de la rapamicina de mamíferos (mTOR), aumenta la SSP de 6 a 11 meses en pacientes sin MEN1 con TNE pancreáticos avanzados de grado bajo o intermedio.¹¹⁷ Entre los tratamientos adicionales para los TNE pancreáticos NF avanzados se incluyen la quimioterapia, el tratamiento con radionúclidos con receptores de péptidos y los tratamientos locorregionales (p. ej., ablación por radiofrecuencia, quimioembolización transarterial y radioterapia interna selectiva).^{53,92}

Somatostatina

Los tumores pancreáticos que secretan somatostatina se asocian al síndrome de somatostatina, caracterizado por hiperglucemia, coledoclitiasis, baja producción de ácido, esteatorrea, diarrea, dolor abdominal, anemia y pérdida de peso. Aunque se observan elevaciones de la somatostatina en una proporción significativa de los TNE pancreáticos asociados a la MEN1, no se ha descrito el síndrome de somatostatina.^{20,93} Así pues, este grupo de tumores se considera con frecuencia parte de la categoría NF.

GHRHoma

Se ha descrito la existencia de tumores de los islotes pancreáticos que secretan hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) en algunos pacientes con MEN1.^{1,118} Los pacientes presentan características de acromegalia y se diagnostican demostrando elevaciones en la hormona del crecimiento (GH), GHRH y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 en el suero. En el contexto de la MEN1, los GHRHomas se presentan predominantemente en el páncreas, aunque esporádicamente pueden surgir en el pulmón o en el intestino delgado.¹¹⁸ La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección para los GHRHomas pancreáticos asociados a la MEN1.¹¹⁸

Tumores hipofisarios

Características clínicas

Los tumores hipofisarios anteriores se presentan en el 30-50% de los pacientes con MEN1, aunque la frecuencia de detección ha aumentado con la introducción del seguimiento periódico de los pacientes con MEN1 junto con la mejora de la sensibilidad de las modalidades de imagen.^{1,23,119-121} Se ha descrito que las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia que los hombres.^{27,121} En un estudio se describió la correlación intrafamiliar y se sugirió la aparición de posibles influencias modificadoras genéticas independientes de la mutación de *MEN1*.¹²² Los tumores hipofisarios suelen presentarse al comienzo de la edad adulta, con una edad media de 30 a 40 años.^{119,121} Sin embargo, los tumores hipofisarios pueden aparecer antes; en un estudio se describió una prevalencia del 35% antes de los 21 años, y la mayoría de los casos se presentaba entre los 15 y los 20 años,¹⁹ mientras que la presentación más joven que se describió fue en un niño de 5 años.¹²³ Los tumores de la hipófisis son la primera manifestación de la MEN1 en un 10-20% de los casos.^{19,124} Los estudios iniciales informaron de una alta prevalencia (> 80%) de macroadenomas hipofisarios (es decir, > 1 cm) en pacientes con MEN1,¹²¹ aunque series más recientes indican que los microadenomas (es decir, < 1 cm) se observan con frecuencia y esas diferencias podrían explicarse por la introducción del seguimiento con estudios de imagen sensibles.^{119,124} Se observan subtipos de tumores hipofisarios en pacientes con MEN1, y los prolactinomas son el tipo más frecuente, entre el 40 y el 75% de los tumores hipofisarios asociados a la MEN1.^{19,119,120,124} Entre otros tumores hipofisarios funcionantes se incluyen los tumores que secretan GH (5-15%) y hormona adrenocorticotropa (ACTH) (3-7%), mientras que la secreción plurihormonal (es decir, prolactina/GH y prolactina/ACTH) puede observarse en una minoría de tumores. Los tumores restantes comprenden predominantemente tumores hipofisarios NF (15-40%),^{20,119,121,124} aunque algunos de ellos están asociados a la secreción de subunidades de glucoproteínas.¹ En un estudio reciente

se describió que aproximadamente el 50% de los tumores hipofisarios detectados mediante estudios de selección en pacientes con MEN1 (es decir, en contraposición a las presentaciones clínicas) representaban tumores NF, microadenomas en su mayoría.¹¹⁹ Las manifestaciones clínicas asociadas a los tumores hipofisarios asociados a la MEN1 son similares a las de los pacientes con tumores hipofisarios esporádicos. Por ejemplo, los pacientes con prolactinomas tendrán características asociadas a la hiperprolactinemia (p. ej., amenorrea, galactorrea e infertilidad en las mujeres, disfunción eréctil y pérdida de la libido en los hombres), mientras que los que tienen tumores que secretan GH y ACTH manifestarán síntomas y signos asociados a la acromegalia y la enfermedad de Cushing, respectivamente. Los macroadenomas de la hipófisis suelen presentarse con efectos de masa local (p. ej., dolor de cabeza, defectos del campo visual) o características de hipopituitarismo. El diagnóstico y las investigaciones clínicas son similares a los de los tumores hipofisarios esporádicos, e incluirán pruebas bioquímicas dinámicas y estudios de imagen para caracterizar la naturaleza del tumor y evaluar cualquier compromiso de la función hipofisaria (p. ej., el hipopituitarismo). Dado el alto riesgo de desarrollo de tumores, se recomienda que los portadores de la mutación de *MEN1* se sometan a una evaluación bioquímica periódica para detectar la prolactina y el factor de crecimiento similar a la insulina 1, junto con una RM de la fosa hipofisaria.

Tratamiento

En general, el pronóstico para los pacientes con tumores hipofisarios y MEN1, la mayoría de los cuales son neoplasias benignas, es favorable.²⁰ El carcinoma hipofisario es extremadamente raro en la MEN1, con solo unos pocos casos descritos.^{1,125} El tratamiento de los tumores hipofisarios en pacientes con MEN1 es similar al empleado para sus homólogos esporádicos y comprende el tratamiento médico apropiado (p. ej., cabergolina para el prolactinoma; análogos de la somatostatina y/o pegvisomant para el somatotropinoma) o una adenomecтомía transesfenoidal selectiva, si es factible, con radioterapia reservada a los pacientes con tejido tumoral residual o no resecable.¹²⁵ Sin embargo, en algunos estudios se ha descrito que los tumores hipofisarios en pacientes con MEN1 son más grandes y más invasivos que sus homólogos esporádicos, así como menos sensibles a los tratamientos médicos.^{120,121,125} En un estudio se describió que los tumores hipofisarios en varones jóvenes con MEN1 eran más grandes que los que se presentaban en mujeres jóvenes, y la mayoría se presentaban como macroadenomas con características radiológicas invasivas (es decir, grado 3 o 4 de Hardy).¹⁹ Sin embargo, en otros estudios de pacientes predominantemente adultos con MEN1 se ha descrito que la mayoría de los tumores hipofisarios responden bien al tratamiento médico y tienen un comportamiento similar a los tumores esporádicos (p. ej., la tasa de respuesta de los prolactinomas es > 90%), mientras que los tumores NF eran frecuentemente pequeños y estables, y no requerían intervención quirúrgica.^{72,119}

Tumores suprarrenales

Características clínicas

Se ha descrito que la incidencia de tumores de la corteza suprarrenal en pacientes con MEN1 es del 20 al 55%,^{1,126} aunque se ha descrito una frecuencia mayor de afectación suprarrenal (~75%) cuando se han empleado modalidades de imágenes de alta sensibilidad, incluida la ecografía endoscópica.¹²⁷ La mayoría de los pacientes afectados son asintomáticos, ya que la mayoría de los tumores, que pueden incluir adenomas corticales, hiperplasia, adenomas múltiples, hiperplasia nodular, quistes o carcinomas, son NF.^{1,126} De hecho, menos del 10% de los pacientes con glándulas suprarrenales agrandadas tienen signos bioquímicos de hipersecreción hormonal, y, entre ellos, el hiperaldosteronismo primario y el síndrome de Cushing independiente de ACTH son los más frecuentes.¹²⁶ Ocasionalmente, puede aparecer hiperandrogenismo asociado al carcinoma de corteza suprarrenal, mientras que el feocromocitoma en pacientes con MEN1 es poco

frecuente. Aunque la afectación suprarrenal se observa con mayor frecuencia en los adultos con MEN1 (con una distribución igual por sexos), se han descrito presentaciones ocasionales en la infancia. Por ejemplo, se han descrito sendos carcinomas suprarrenales en un niño de 4 años y una niña de 16 años, cada uno de los cuales tenía pruebas clínicas y bioquímicas de exceso de andrógenos.¹⁹ También se ha descrito que los tumores suprarrenales demuestran ser hereditarios en los familiares de casos con MEN1, lo que pone de relieve la necesidad de aumentar la vigilancia en los que tienen familiares afectados.¹²² Se debe realizar una investigación bioquímica (p. ej., concentraciones plasmáticas de renina y aldosterona, prueba de supresión con dexametasona en dosis bajas, catecolaminas urinarias y/o metanefrinas) en presencia de síntomas o signos que sugieran la existencia de tumores suprarrenales funcionantes, o en el caso de que tengan tumores de más de 1 cm. Se ha descrito que la incidencia de carcinoma de la corteza suprarrenal es aproximadamente del 1% en los pacientes con MEN1, pero es mayor (aproximadamente el 13%) en los pacientes con MEN1 con tumores suprarrenales de más de 1 cm.¹²⁶ Por lo tanto, es importante que se ofrezca la posibilidad de obtener imágenes anuales a los pacientes con MEN1 con tumores suprarrenales y que se valore la extirpación quirúrgica en los que muestren características radiológicas atípicas, un crecimiento significativo o tumores mayores de 4 cm.^{1,126}

Tratamiento

No se ha llegado a un consenso sobre el tratamiento de los tumores suprarrenales NF asociados a la MEN1, porque la mayoría de estas neoplasias son benignas. Sin embargo, el riesgo de malignidad aumenta si el tumor tiene un diámetro mayor de 4 cm, aunque se han identificado carcinomas de la corteza suprarrenal en tumores de menos de 4 cm en pacientes con MEN1.^{1,126} Se recomienda la cirugía en el caso de tumores suprarrenales de más de 4 cm de diámetro, que tienen características radiológicas atípicas o sospechosas (p. ej., aumento de unidades Hounsfield en una TC no realzada) y que tienen de 1 a 4 cm de diámetro, o que muestran un crecimiento significativo y medible en un período de 6 meses.^{1,127} El tratamiento de los tumores suprarrenales funcionantes (es decir, secretores) en pacientes con MEN1 es similar al de los tumores que se presentan en pacientes sin MEN1.

Tumores carcinoides

Los tumores carcinoides que surgen en el timo, los bronquios o el tubo digestivo se presentan con distinta frecuencia en los pacientes con MEN1. Los tumores carcinoides tímicos, aunque son raros, presentan el desafío clínico más significativo, porque están asociados a un curso agresivo de la enfermedad y son una de las principales causas de muerte prematura en los pacientes con MEN1.

Carcinoides tímicos

Los tumores carcinoides tímicos se presentan en el 2-8% de los pacientes con MEN1^{1,128-131} y se observan predominantemente en varones adultos, aunque las diferencias de género parecen ser específicas de poblaciones étnicas concretas (p. ej., en poblaciones europeas, 20 hombres por 1 mujer; en poblaciones japonesas, 2 hombres por 1 mujer; en poblaciones chinas, 1 hombre por 1 mujer).^{27,129,132} En las poblaciones de ascendencia europea con MEN1, el tabaquismo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de tumores.¹²⁹ La edad media en el momento del diagnóstico es de 40 a 45 años,¹²⁹ aunque se han descrito presentaciones mucho más tempranas, entre ellas la de un joven de 16 años que falleció 49 meses después de ser diagnosticado de enfermedad metastásica local y a distancia.¹⁹ Aunque la frecuencia general de los tumores carcinoides tímicos es baja en los pacientes con MEN1, en varias publicaciones se destaca la agrupación de casos en familias concretas, lo que sugiere una alta heredabilidad, independientemente de la mutación de *MEN1*.^{122,129} Los carcinoides tímicos son responsables del 20% de las muertes prematuras en pacientes con MEN1,^{20,61,129} con el mayor cociente

de riesgo para el aumento de la mortalidad de todos los tumores asociados a la MEN1 (cociente de riesgo, 4,64; intervalo de confianza del 95%, 1,73-12,41).²⁰ Una vez diagnosticados, los pacientes con MEN1 con tumores carcinoides típicos tienen una mediana de supervivencia de 8 a 10 años.^{129,131} Las presentaciones sintomáticas pueden incluir dolor (p. ej., que surge del pecho, el hombro o la mama) o características de obstrucción de la vena cava,¹³¹ mientras que normalmente no se observan las características del síndrome carcinóide (es decir, sofocos o diarrea).^{129,131} De hecho, la mayoría de los pacientes son asintomáticos en el momento del diagnóstico y la mayoría de los tumores se detectan en el estudio radiológico.¹³¹ Los marcadores bioquímicos (p. ej., aumento de cromogranina A o de ácido 5-hidroxiindolacético urinario) no son suficientemente sensibles para detectar los tumores; en consecuencia, el diagnóstico depende de las imágenes radiológicas, aunque no se han establecido los métodos de detección óptimos. Se considera que la TC es sensible para detectar tumores, pero preocupa la exposición repetida a la radiación ionizante, en particular porque la historia natural de los tumores carcinoides típicos en la MEN1 es de rápido desarrollo, de modo que se requeriría un intervalo de exploración frecuente (es decir, cada 1-2 años).^{1,130} Es posible que se optimicen la TC o la RM «con dosis bajas» para detectar los tumores, pero se necesitan más estudios para evaluar su utilidad en la MEN1. De igual manera, la SRS suele ser positiva en los carcinoides típicos, aunque no se dispone de pruebas suficientes para recomendar su uso como modalidad de detección. La FDG-PET también es útil para evaluar a los pacientes con lesiones torácicas con MEN1.¹³³ El tratamiento de los carcinoides típicos depende de la etapa de presentación. Se recomienda la extirpación quirúrgica, porque puede ser curativa, aunque las tasas de recurrencia después de la cirugía son altas.^{129,131} La edad de presentación más avanzada, el mayor diámetro del tumor y la presencia de metástasis se asocian a peores resultados clínicos.¹²⁹ En el caso de enfermedad avanzada, se pueden utilizar quimioterapia (p. ej., etopósido y cisplatino) y radioterapia.^{129,131} Se desconoce el valor del tratamiento con análogos de la somatostatina en este contexto, pero puede mejorar los síntomas y/o lograr la respuesta tumoral. Cabe señalar que se recomienda la timectomía cervical en pacientes con MEN1 sometidos a paratiroidectomía, aunque hay pocas pruebas de que esa extracción profiláctica del timo impida de manera fiable el desarrollo de carcinoides típicos, y se han descrito varios casos de carcinoides típicos en pacientes que se han sometido a este procedimiento.¹³¹ De manera análoga, aunque las directrices actuales recomiendan la detección periódica del carcinóide típico, no hay pruebas de que se obtengan resultados mejores con este enfoque, destinado a la detección temprana de tumores.¹³⁰

Carcinoides bronquiales

Los carcinoides bronquiales, que se observan en el 4-13% de los pacientes adultos con MEN1, no suelen asociarse al aumento de la mortalidad,^{20,128,130,134} ya que con frecuencia siguen un curso benigno, aunque ocasionalmente los pacientes desarrollan una enfermedad maligna.¹³⁴ La incidencia de los carcinoides bronquiales parece ser igual entre ambos sexos,¹²⁸ aunque inicialmente se describió que se producían predominantemente en mujeres. Los carcinoides bronquiales se presentan en la edad adulta, a los 40 años como media, y no se ha descrito su presentación en la infancia.^{19,128,130} La mayoría de los pacientes con carcinoides bronquiales son asintomáticos, y las características del síndrome carcinóide están ausentes.^{59,128} El diagnóstico se establece por imágenes, con mayor frecuencia con la TC. Sin embargo, cabe señalar que las lesiones pulmonares en pacientes con MEN1 requieren una evaluación cuidadosa, porque pueden representar lesiones metastásicas de otras localizaciones tumorales.^{128,133} Normalmente, se realiza una cirugía para los TNE bronquiales, y, aunque no hay pruebas directas de que se hayan mejorado los resultados empleando este enfoque en los pacientes con MEN1, se ha descrito que la cirugía es beneficiosa en casos esporádicos.^{130,134,135}

Carcinoides gástricos

Los carcinoides gástricos de tipo II (también llamados carcinoides de células similares a las enterocromafines [ECLomas]) se observan en el 15-70% de los pacientes con MEN1 con hipergastrinemia coexistente y se detectan frecuentemente de forma incidental en el momento de la endoscopia digestiva alta.^{1,136,137} Los tumores suelen ser múltiples y pequeños (p. ej., < 1,5 cm), y la SRS puede demostrar el aumento de captación del estómago. El potencial maligno de estos tumores es incierto y, cuando sea factible, está indicada la resección quirúrgica.^{136,137} Sin embargo, se ha descrito que el tratamiento con análogos de la somatostatina provoca la regresión de estos tumores.¹³⁶⁻¹³⁸

Otros tumores

Tumores del sistema nervioso central

Se han descrito tumores del sistema nervioso central, incluidos ependimomas, schwannomas y meningiomas, en pacientes con MEN1.¹ Los meningiomas se describen en el 8% de los pacientes con MEN1. La mayoría de los meningiomas no se asociaban a síntomas, y el 60% no aumentaron de tamaño.¹ El tratamiento de los meningiomas asociados a la MEN1 es similar al utilizado en los pacientes que no tienen MEN1.

Lipomas

Los lipomas subcutáneos aparecen en el 15-33% de los pacientes con MEN1 y frecuentemente son múltiples.^{1,23} Además, en pacientes con MEN1 pueden presentarse lipomas viscerales, pleurales o retroperitoneales. El tratamiento es conservador. Sin embargo, cuando se extirpan quirúrgicamente por razones estéticas, normalmente no recidivan.

Angiofibromas y collagenomas faciales

Los estudios han revelado que los angiofibromas faciales múltiples se presentan en el 22-88% de los casos, y los collagenomas, en el 0-72% de los pacientes con MEN1¹ (fig. 42.3). Los angiofibromas de la MEN1 son clínica e histológicamente idénticos a los observados en los pacientes con esclerosis tuberosa, con la excepción de que los angiofibromas también estaban presentes en el labio superior y en el borde bermellón del labio, que son zonas no afectadas en la esclerosis tuberosa, en los pacientes con MEN1. Estos hallazgos cutáneos, que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con MEN1, son un medio útil para el posible diagnóstico presintomático de MEN1 en los familiares de un paciente con este síndrome. Por lo general, estas lesiones cutáneas no requieren tratamiento.

Tumores tiroideos

Se ha descrito la existencia de tumores tiroideos consistentes en adenomas, bocios coloidales y carcinomas en más del 25% de los pacientes con MEN1.^{1,23} Sin embargo, la prevalencia de los trastornos tiroideos en la población general es alta, y se ha sugerido que la asociación de las anomalías tiroideas en los pacientes con MEN1 puede ser incidental.¹

Cáncer de mama

Se ha descrito que las mujeres con MEN1 tienen un riesgo relativo aumentado, entre 2,3 y 2,8, de desarrollar cáncer de mama. La mayoría de los tumores de mama son de tipo ductal con estado de receptores hormonales mixto (receptores de estrógenos [ER], de progesterona y de factor de crecimiento epidérmico humano).¹³⁹ Algunos de los cánceres de mama mostraban expresión reducida de menina y pérdida de heterocigosidad del locus *MEN1*, aunque se requieren estudios adicionales para confirmar la asociación.¹⁴⁰ Basándose en estas observaciones iniciales y en estudios posteriores que describían que el aumento del cáncer de mama no está relacionado con otros factores de riesgo conocidos,¹⁴¹ algunos centros han abogado por introducir la detección del cáncer de mama en mujeres con MEN1 mayores de 40 años.¹⁴¹ Sin embargo, se necesitan más pruebas para apoyar tanto la asociación del cáncer de mama con la MEN1 como el valor de llevar a cabo dicha detección.⁸⁵



• **Figura 42.3** Angiofibromas múltiples en un paciente con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1.

Genética molecular

Gen *MEN1*

El gen *MEN1* se encuentra en el cromosoma 11q13 y consta de 10 exones que codifican una proteína de 610 aminoácidos, la menina, que regula la transcripción, la estructura de la cromatina, la estabilidad del genoma y la proliferación celular mediante asociaciones directas con socios proteicos interactivos o mediante la modulación de vías de señalización celular clave^{18,92,142-144} (fig. 42.4). Los pacientes con *MEN1* albergan mutaciones heterocigóticas de línea germinal en el gen *MEN1*, lo cual los predispone al desarrollo de tumores; sin embargo, la oncogenia requiere la inactivación somática del alelo natural *MEN1*, de manera que los tumores *MEN1* demuestran la inactivación paralela del gen *MEN1*. Lo más frecuente es que la inactivación del alelo de tipo natural se produzca mediante una gran supresión somática (es decir, en el locus 11q13), que se manifiesta como pérdida de heterocigosidad (LOH) del ADN tumoral, lo que concuerda con el modelo de Knudson de «dos etapas» de la oncogenia hereditaria y una función supresora tumoral para la menina en los tejidos endocrinos. Sin embargo, los mecanismos alternativos que conducen a la inactivación del alelo de tipo natural *MEN1* incluyen mutaciones puntuales (es decir, que dan lugar a sustituciones de aminoácidos sin sentido o de sentido erróneo) o pequeñas inserciones o supresiones (*indels*), y, en esos casos, la LOH no será evidente.¹

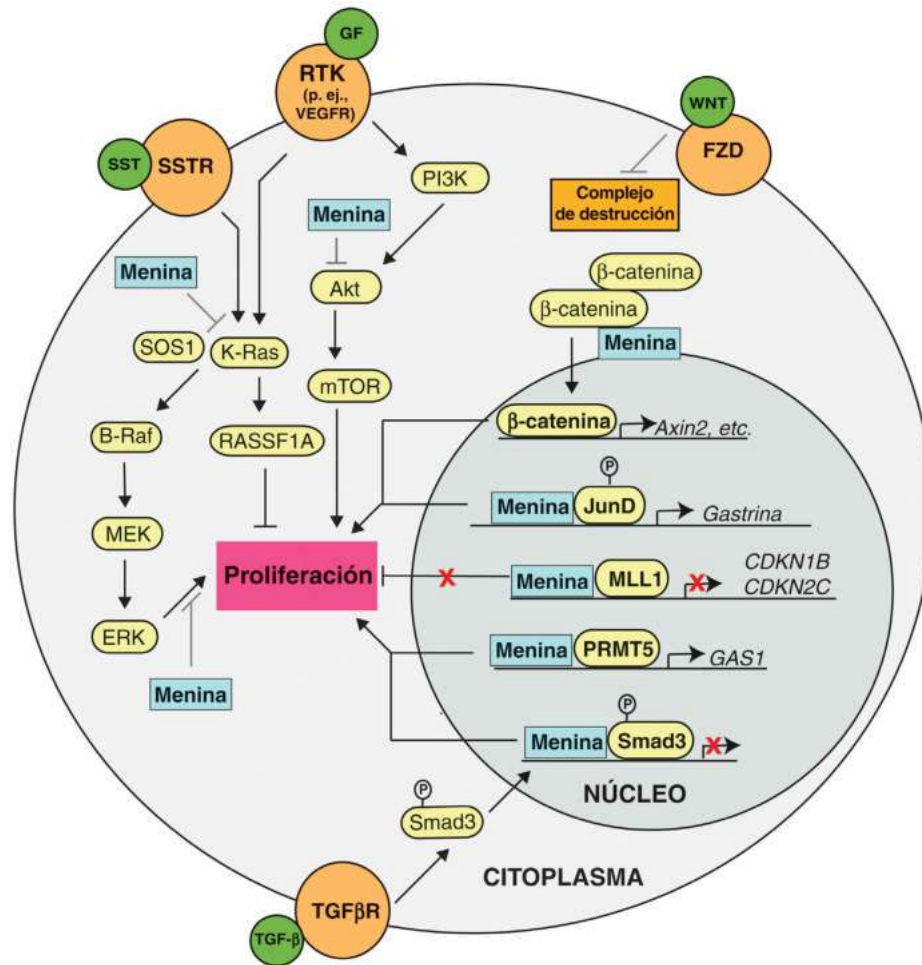
El gen *MEN1* abarca 7,7 kb de ADN genómico, y se han identificado al menos 16 transcripciones diferentes de *MEN1*. El principal transcrito de *MEN1* es un ARNm de 2,76 kb, que codifica la isoforma de 610 aminoácidos de menina, aunque la transcripción canónica, que parece ser poco frecuente, es más larga, de 3,16 kb, y se predice que alargará el marco de lectura en cinco aminoácidos en la unión del exón 2/intrón 2, dando una isoforma de proteína de 615 aminoácidos. Se describe que la región de 1.400 pb anterior al exón 2 muestra una fuerte actividad promotora, que contiene tanto la región promotora mínima como varias regiones reguladoras. La expresión de la transcripción de *MEN1* se observa en todos los tejidos humanos examinados, aunque la expresión de la proteína menina no se correlaciona necesariamente con los niveles de transcripción. El gen *MEN1* y la proteína menina están muy bien conservados en especies de mamíferos (p. ej., ~89 y ~97% de ADN e identidad de la proteína, respectivamente, con el

ratón y la rata). Se observan ortólogos de menina en especies evolutivas distantes, como el pez cebra y la *Drosophila*, aunque no están presentes en la levadura (p. ej., *Saccharomyces cerevisiae*) ni en los nematodos (p. ej., *Caenorhabditis elegans*). Recientes estudios genéticos a nivel de población indican que la región codificante de *MEN1* muestra niveles altos de limitación contra variaciones sin sentido y de sentido erróneo, lo que sugiere que permanece bajo una fuerte presión de selección evolutiva.¹⁴⁵ Se describe que la transcripción del gen *MEN1* está regulada, en parte, por su propio producto proteínico, la menina, por lo que las reducciones de la expresión de esta proteína activan la actividad promotora de *MEN1*, y la sobreexpresión de la menina reduce la actividad promotora.¹⁴⁶ Más recientemente, se ha observado que la región no traducida 3' de *MEN1* se une al micro-ARN 24-1, que, según parece, suprime la expresión de menina.¹⁴⁷

Mutaciones de línea germinal de *MEN1*

Hasta la fecha, se han descrito más de 1.200 mutaciones de línea germinal de *MEN1* en pacientes con *MEN1* o en personas con tumores asociados, y de estas, se observan 600 mutaciones de línea germinal diferentes.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Las mutaciones de *MEN1* se heredan con mayor frecuencia de un progenitor afectado, aunque surgen *de novo* en el 10% de los casos. Se predice que la mayoría de las mutaciones (~70%) dan lugar a la pérdida de función por truncamiento prematuro de la proteína menina (es decir, supresiones o inserciones con desplazamiento del marco de lectura [40-45%], mutaciones sin sentido [14-20%], mutaciones en el sitio de empalme [~10%]), mientras que el resto se producen como mutaciones de sentido erróneo (20-25%), supresiones o inserciones dentro del marco de lectura (~5%) o supresiones graves que implican todo o parte del gen *MEN1* (1-2,5%).^{148,150} Las mutaciones se observan en toda la región codificante del gen *MEN1*, aunque se ha descrito que nueve mutaciones representan más del 20% de todas las mutaciones de línea germinal de *MEN1* (p. ej., c.249_252delGTCT, c.292C > T, c.358_360delAAG, c.628_631delACAG, c.784-9G > A, c.1243C > T, c.1378C > T, c.1546delC o c.1546_1547insC).¹⁴⁸ Además, se describe que 11 codones individuales (es decir, 45, 69, 70, 139, 156, 183, 220, 253, 418, 436 y 516) están afectados por cinco o más mutaciones diferentes de *MEN1*.¹⁵⁰ En conjunto, estos estudios indican que determinadas regiones del gen *MEN1* pueden ser más susceptibles a la mutación, y es notable que algunas de ellas se produzcan dentro de secuencias repetitivas de ADN, lo que concuerda con un modelo de mutagenia de deslizamiento de la replicación. Por ejemplo, la delC e insC (c.1546-1547) en el codón 516 implican un tracto poli(C)₇, y se ha propuesto un modelo de desapareamiento por deslizamiento de hebras para explicar el elevado número de inserciones o supresiones en este sitio.^{148,151} Una explicación alternativa propuesta para la aparición de estas mutaciones recurrentes en grupos afines no relacionados es la presencia de mutaciones fundadoras específicas de la población, cuya presencia puede establecerse mediante el análisis de haplotipos.^{143,152,153}

Parece que no existen correlaciones entre las mutaciones de *MEN1* y las manifestaciones clínicas del trastorno.^{4,148,151} Por ejemplo, los estudios de varios grupos afines de gran tamaño con *MEN1*, cada uno de los cuales alberga la misma mutación de *MEN1*, han demostrado que los miembros de las respectivas familias pueden desarrollar una gama diferente de tumores.^{4,154} Sin embargo, se ha descrito que las mutaciones de los codones 428 a 610, que perturban la interacción de la menina con la proteína cinasa 1 (CHES1), se asocian a una mayor frecuencia de TNE pancreáticos agresivos y a una mayor mortalidad que otras mutaciones de *MEN1*,¹⁵⁵ y que las mutaciones de los tres dominios de menina (codones 1-40, 139-242 y 323-428) que afectan a la interacción con JunD tenían un mayor riesgo de muerte prematura en comparación con otras mutaciones de *MEN1*.¹⁵⁶ Se necesitan más estudios para validar estos hallazgos. Además, se ha descrito que algunos familiares con mutaciones de línea germinal de *MEN1* no desarrollan el fenotipo clínico completo de la *MEN1*. Por ejemplo, se ha descrito que las familias con la variante fenotípica



• **Figura 42.4** La menina tiene funciones nucleares y citoplásmicas. La pérdida de la expresión de la menina (cuadros azules) en los tejidos endocrinos da lugar a una mayor proliferación celular por varias vías. En el núcleo, la pérdida de menina altera su interacción con los factores de transcripción JUND y PRMT5, lo que levanta la represión transcripcional de los genes diana *gastrina* y *GAS1*, respectivamente; la unión a MLL1, MLL2 y SMAD3 (un componente de señalización del TGF- β) para promover la transcripción de los genes diana, y la capacidad de regular la vía del WNT, porque la menina ya no impide que la β -catenina entre en el núcleo, lo que permite la transcripción de los genes diana de la vía del WNT. Las interacciones con factores de transcripción adicionales y complejos de proteínas modificadoras de la cromatina modulan aún más las vías de señalización oncogénica. En el citoplasma, la pérdida de menina reduce su acción inhibitoria sobre el objetivo de la vía de la rapamicina de mamíferos (mTOR) al unirse a la AKT (vía distal de la PI3K, parte de la vía de señalización de RTK) y evitar su translocación a la membrana plasmática, y la proliferación inducida por el KRAS (por la posible inhibición de la fosforilación [P] dependiente de ERK y la prevención de la interacción entre SOS1 y KRAS). Todas las vías afectan a la proliferación, que implica tanto mecanismos nucleares como citoplásmicos (que se muestran solo en el citoplasma). Los ligandos se muestran como círculos verdes, y los receptores, como círculos naranjas. Akt, proteína cinasa B; B-Raf, serina/treonina proteína cinasa B-Raf; CDKN, inhibidor de la cinasa dependiente de la ciclina; ERK, cinasa relacionada con una señal extra; FZD, frizzled; GAS1, detención del crecimiento específico 1; GF, factor de crecimiento; MEK, proteína cinasa activada por mitógenos; MLL, leucemia de linaje mixto; PI3K, fosfatidilinositol 3-cinasa; PRMT5, proteína arginina N-metiltransferasa 5; RASSF1A, miembro de la familia de la isoforma A del dominio asociado a Ras 1; Smad3, madres contra la hormona decapentapléjica 3; SOS1, sons of sevenless 1; SST, somatostatina; SSTR, receptor de SST; TGF- β , factor de crecimiento transformante β ; TGF β R, receptor de TGF- β ; WNT, sitio de integración relacionado con *wingless*. (Modificado de Frost M, Lines KE, Thakker RV. Current and emerging therapies for PNETs in patients with or without MEN1. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14[4]:216–227.)

Burin o prolactinoma de MEN1, que albergan mutaciones sin sentido específicas (como Tyr312Ter o Arg460Ter), se caracterizan por una alta incidencia de prolactinomas, pero una baja incidencia de gastrinoma.^{157,158} Análogamente, no se observaron somatotropinomas en un gran grupo de familiares de Tasmania que portaban una mutación del sitio de empalme de *MEN1* (c.446-3C > G).¹⁵⁹ Otras familias con mutaciones de línea germinal de *MEN1* solo desarrollan tumores paratiroides, una afección denominada hiperparatiroidismo familiar aislado (HPTFA).^{148,150,160} Estas variantes fenotípicas pueden deberse a una mutación *MEN1* específica o a modificadores genéticos. Por ejemplo, cuando se compara el HPTFA con la MEN1, se asocia con una alta incidencia de mutaciones de sentido erróneo de *MEN1* (~38 frente a 23%; $p < 0,01$), y varias mutaciones de sentido erróneo en el HPTFA, comparadas con las mutaciones asociadas a la MEN1, conservan la estabilidad y la actividad biológica de la proteína menina, lo cual concuerda con un fenotipo más leve.¹⁶¹ Sin embargo, algunos familiares con HPTFA tienen las mismas mutaciones de truncamiento de proteínas que se producen en las familias con MEN1, lo que implica la participación de modificadores genéticos. También se han descrito mutaciones de línea germinal de *MEN1* en pacientes con TNE pancreáticos aparentemente esporádicos, aunque no está claro si se evaluó sistemáticamente la presencia de otras manifestaciones de MEN1 en todos ellos.¹⁶² Independientemente del genotipo de *MEN1*, en un estudio se describió que el grupo sanguíneo del tipo O se asoció a un mayor riesgo de presentar TNE en pacientes con MEN1,¹⁶³ aunque no se encontró esa relación en un estudio posterior.¹⁶⁴

Por último, cabe señalar que el 10% de los pacientes con diagnóstico clínico de MEN1 no albergan mutaciones en la región codificante de *MEN1*,¹⁶⁵ y estas personas pueden albergar mutaciones en las regiones promotoras o no traducidas del gen, o presentar fenocopias con mutaciones en otros genes (v. más adelante).¹ Además, se ha descrito que algunos de estos pacientes, en comparación con los pacientes con mutaciones de *MEN1*, presentan el primer tumor endocrino a una edad más tardía, desarrollan muy raramente una tercera manifestación de la MEN1¹⁶⁵ y tienen una mayor esperanza de vida.^{72,165} Por lo tanto, parece probable que esas personas tengan dos tumores endocrinos esporádicos coincidentes en lugar del síndrome de MEN1 hereditario.¹⁶⁵

Polimorfismos de MEN1

Se observan por lo menos 35 variantes diferentes de la línea germinal común (es decir, polimorfismos con una frecuencia alélica menor [MAF] > 0,5%) en las regiones codificantes y no codificantes del gen *MEN1*, que comprenden 5 en la región codificante (3 sinónimas y 2 no sinónimas [es decir, p.Arg176Gln y p.Ala546Thr en el transcrito convencional]), 20 en las regiones intrónicas y 10 en las regiones no traducidas (<http://phase3browser.1000genomes.org/> y <http://gnomad.broadinstitute.org/>). Es importante reconocer la aparición de estos polimorfismos, y especialmente las variantes de regiones codificadoras no sinónimas, ya que su hallazgo en un caso índice aparentemente afectado no equivale necesariamente a patogenia, y se requiere una evaluación cuidadosa de cualquier posible mutación nueva de *MEN1*. Por ejemplo, se han observado en torno a 200 variantes de sentido erróneo raras (MAF < 0,5%) en la base de datos GnomAD (<http://gnomad.broadinstitute.org/>), y la mayoría de ellas no tendrán trascendencia clínica. El reconocimiento de esas variantes como benignas es cada vez más fácil, debido a la disponibilidad de grandes bases de datos poblacionales.¹⁴⁵

Fenocopias de MEN1 y mutaciones de otros genes

La fenocopia se refiere al desarrollo de manifestaciones de enfermedades que suelen estar asociadas a un gen concreto, pero que, en cambio, han sido causadas por mutaciones en otro gen o por factores ambientales. Se describen fenocopias en el 5 al 10% de los familiares de MEN1, y pueden ocurrir en diferentes situaciones clínicas.^{21,22,159,166} Por ejemplo, se han descrito fenocopias en el contexto de la MEN1 familiar, en la cual los pacientes que manifiestan un tumor asociado

a la MEN1 (p. ej., un tumor hipofisario o paratiroides) no albergan la mutación de *MEN1* familiar.^{21,22} Las fenocopias también pueden ocurrir en el contexto de pacientes o grupos de familiares que se presentan con un diagnóstico clínico evidente de MEN1 (p. ej., ≥ 2 tumores endocrinos asociados a la MEN1) que no albergan una mutación de *MEN1*, sino que tienen mutaciones de otro gen que se asocia normalmente a una enfermedad diferente.^{21,22} Entre esos genes figuran *CDC73*, que codifica el supresor tumoral parafibromina, cuyas mutaciones dan lugar al síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular;¹⁶⁷ *CASR*, que codifica el receptor detector de calcio, cuyas mutaciones dan lugar a la hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar de tipo 1 o al HPTFA,^{168,169} y *AIP*, que codifica la proteína interactiva del receptor del hidrocarburo arilo, cuyas mutaciones se asocian al adenoma hipofisario familiar aislado.¹⁷⁰ Por último, un pequeño porcentaje de pacientes que manifiestan características clínicas de MEN1 en ausencia de mutaciones de *MEN1* pueden tener una mutación de *CDKN1B*, lo que da lugar al trastorno asociado de MEN4^{171,172} (v. tabla 42.1). Así pues, debe considerarse la posibilidad de una fenocopia o un diagnóstico genético alternativo en los casos que presenten manifestaciones típicas o atípicas de MEN1 en los que no se encuentre una mutación de *MEN1*. Además, deben realizarse estudios genéticos en todos los miembros afines en los que esté presente una mutación familiar de *MEN1*, independientemente del estado clínico de la enfermedad del individuo.

Mutaciones somáticas de MEN1

Más del 90% de los tumores de los pacientes con MEN1 tienen LOH que involucra locus en el cromosoma 11q13, y esto se ha tomado como evidencia de que el gen *MEN1* actúa como un supresor tumoral (es decir, como resultado de la inactivación paralela de *MEN1*).^{24,29,173} La identificación del gen *MEN1* y su proteína codificada menina como determinante clave de la neoplasia endocrina ha llevado a investigar su función en el desarrollo de tumores endocrinos esporádicos, que han demostrado tener una inactivación somática de ambos alelos de *MEN1*, lo cual es el resultado más frecuente de una mutación puntual de inactivación o de una pequeña *indel* que afecta a un alelo y una delección a gran escala del otro.¹⁴⁸ En general, se observan mutaciones somáticas de *MEN1* en el 35% de los tumores paratiroides,^{174,175} entre el 40 y el 45% de los TNE pancreáticos NF,^{162,176} en el 40% de los gastrinomas,¹⁴⁸ entre el 0 y el 15% de los insulinomas,¹⁷⁷ entre el 3 y el 5% de los tumores hipofisarios,^{148,178} entre el 15 y el 20% de los carcinoides pulmonares,^{179,180} en menos del 3% de los TNE intestinales pequeños,^{181,182} en menos del 3% de los tumores de la corteza suprarrenal, en el 10% de los angiofibromas y aproximadamente en el 30% de los lipomas.¹⁴⁸ Se ha descrito que las mutaciones somáticas observadas en estos tumores esporádicos se producen en toda la región codificante de *MEN1* y comprenden mutaciones con pérdida de función y de sentido erróneo, similares a las mutaciones de línea germinal.¹⁴⁸ La identificación de mutaciones somáticas de *MEN1* en tumores esporádicos tiene actualmente poca utilidad clínica, aunque es posible que la genotipificación de los tumores contribuya a futuros enfoques de tratamiento personalizado. Además, ese perfil de mutación de los tumores puede proporcionar información sobre el pronóstico, y se ha descrito que la presencia de una mutación somática de *MEN1* en los TNE pancreáticos esporádicos se asocia a una mejor supervivencia en comparación con los que no tienen una mutación de *MEN1*.¹⁷⁶

Funciones de la proteína menina y comprensión de los mecanismos de la oncogenia

La menina es una proteína de expresión ubicua que se encuentra predominantemente en el núcleo, y se ha descrito que tiene por lo menos tres señales de localización nuclear dentro de su terminal C.^{143,144,183} La menina también se encuentra en el citoplasma, donde regula las vías de señalización clave.¹⁸⁴ Además, funciona como proteína de soporte e interactúa con más de 20 proteínas y moléculas que facilitan su función

en la regulación transcripcional y epigenética, la estabilidad del genoma, la reparación del ADN, la división celular, la señalización celular y la motilidad celular^{143,144,183} (v. fig. 42.4). Se revisarán brevemente las funciones de la menina en la transcripción, en la que puede actuar como activadora y represora, y como componente de algunas vías de señalización convencionales, ya que estas ilustran la capacidad de esta proteína de comportarse como supresora de tumores y cofactor oncogénico, según el contexto celular.¹⁸³ Así pues, en la mayoría de los tejidos endocrinos, la menina actúa como supresora tumoral, mientras que, en otras neoplasias, como la leucemia, el glioma pediátrico y el cáncer de próstata, hepatocelular y de mama, actúa como un oncogén.^{143,144,183,185,186}

La menina activa la transcripción al interactuar con los complejos de histona metiltransferasa y proteínas de leucemia de linaje mixto 1 y 2 (MLL1 y MLL2),^{187,188} que son responsables de la trimetilación del residuo de histona H3 lisina 4 (H3K4Me3), que causa la modificación de la cromatina y se asocia a la activación de la transcripción¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ (v. fig. 42.4). Se ha descrito que la ocupación de menina/MLL1 se produce en las regiones promotoras de miles de genes y que, en general, se correlaciona con la transcripción activa, aunque la pérdida de menina se asocia a cambios en la transcripción de solo un pequeño subconjunto de genes.¹⁹⁰ El complejo menina-MLL es un activador clave de la expresión del gen *Hox*¹⁸⁷ y de los inhibidores de la cinasa dependientes de la ciclina p27 y p18,^{191,192} y la menina une físicamente la MLL con el factor de crecimiento derivado del epitelio del cristalino (LEDGF), que es una proteína asociada a la cromatina necesaria para la transcripción dependiente de la MLL que ha sido implicada en la transformación leucémica.¹⁹³ El análisis de la estructura cristalina de la menina en complejo con la MLL1 y el LEDGF ha demostrado los dominios clave de interacción, en los que la menina adopta una estructura de «mano izquierda curva», con el extremo N-terminal parecido al pulgar (una larga horquilla de pelo β), la parte central es la palma y el extremo C representa los dedos curvados.^{144,194} Un bolsillo profundo dentro de la región central de la «palma» forma el sitio de unión con MLL1, mientras que el LEDGF se une simultáneamente a la menina y a la MLL1. Así pues, la menina actúa como un adaptador molecular para unir esas proteínas, y la interrupción de esos dominios de interacción anula la actividad transcripcional distal.^{144,194} Sin embargo, el complejo intacto de menina-MLL mejora la activación transcripcional de los genes (p. ej., los genes *HOX* o *EZH2*) que intervienen en la leucemogénesis,^{187,195,196} y se han desarrollado pequeños inhibidores de moléculas que se dirigen a esta función prooncogénica de la interacción menina-MLL y han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la leucemia dependiente de MLL en modelos preclínicos *in vitro* e *in vivo*.^{197,198} También se ha descrito que el complejo menina-MLL actúa como coactivador oncogénico de la señalización de los receptores de andrógenos (RA) en el cáncer de próstata, que se inhibe eficazmente *in vivo* mediante el uso de inhibidores de menina-MLL de moléculas pequeñas;¹⁸⁵ la señalización ESR1 en el cáncer de mama, en el que recluta los potenciadores transcripcionales FOXA1 y GATA3 para apoyar la expresión de los genes pertinentes al cáncer,¹⁸³ y la señalización del receptor A del factor de crecimiento derivado de las plaquetas en el glioma pediátrico.¹⁸⁶ Se ha descrito que la activación transcripcional, independiente de la actividad del H3K4Me3, se produce por una interacción directa entre la menina y el oncogén MYC en las líneas celulares de fibrosarcoma y carcinoma hepatocelular (CHC).¹⁹⁹

La menina regula la represión transcripcional a través de varios mecanismos directos e indirectos. Así pues, la menina interactúa directamente con la JunD (v. fig. 42.4), un miembro de la familia de los factores de transcripción de la proteína activadora 1 (AP1);^{143,144} la JunD utiliza el mismo bolsillo de unión a la menina empleado por la MLL1, de manera que la JunD y la MLL1 probablemente compitan por la unión a la menina.¹⁹⁴ La unión de la menina a la JunD facilita el reclutamiento del complejo de histona desacetilasa (HDAC) homólogo al regulador de transcripción Sin3 (mSin3A)

para inhibir la transcripción dependiente de la JunD, y el factor de transcripción *forkhead* CHES1 se asocia al complejo represor transcripcional menina-mSin3A para regular una vía de control de la fase S relacionada con el daño del ADN.^{143,144,183} La unión de la menina a JunD bloquea la fosforilación mediada por la cinasa c-jun N-terminal (JNK), inhibiendo así la modificación posttraducción (y la consiguiente activación) de la JunD.¹⁹⁴ Además, la menina reprime la expresión del gen *PTN*, que codifica el receptor proproliferativo de la pleiotrofina, y esto aumenta el potenciador del gen Polycomb de la histona H3 lisina 27 trimetilación mediada por el homólogo zeste 2 (EZH2) (H3K27Me3), que es una marca negativa para la transcripción génica. Los estudios sobre el CHC han revelado que los niveles elevados de menina, EZH2 y H3K27Me3 se asocian a un mal pronóstico, mientras que la inhibición de H3K27Me3 bloqueó eficazmente el fenotipo agresivo de las células de CHC.²⁰⁰ La menina también recluta el factor de transcripción PRMT5 (v. fig. 42.4) al promotor del gen de la proteína 1 específica de la parada del crecimiento (*GAS1*), que es un importante cofactor necesario para la unión del ligando de Sonic Hedgehog (Shh) a su receptor de la superficie celular, y, por lo tanto, actúa como un regulador negativo de la señalización Hedgehog.²⁰¹ La menina también reprime la transcripción mediada por miembros de la familia NF- κ B, y otras funciones reguladoras son la modulación de la expresión génica mediante la regulación de la biosíntesis de micro-ARN,^{147,202} la regulación de la expresión de los genes diana de los receptores nucleares (p. ej., la interacción directa con los RE α) y la participación en la respuesta de daño del ADN en la que la menina sufre fosforilación e influye en la respuesta transcripcional mediante la afinidad alterada por la ARN polimerasa II.²⁰³

La menina modula varias vías de señalización convencionales implicadas en la oncogenia endocrina y no endocrina,^{92,144} que son específicas de las células y los tejidos. Por ejemplo, se ha descrito que la menina actúa como regulador negativo de la vía de señalización de la catenina Wnt/ β (v. fig. 42.4) al regular la fosforilación y la exportación de la β -catenina fuera del núcleo y hacia el citoplasma, disminuyendo así la expresión del gen diana Wnt,¹⁸⁴ y se ha descrito que la pérdida de la expresión de menina en los TNE pancreáticos humanos y murinos da lugar a la activación de la vía de señalización Wnt. Esto justifica el uso de inhibidores de molécula pequeña del Wnt para el tratamiento de los TNE pancreáticos asociados a la MEN1 en ratones mutantes.²⁰⁴ Sin embargo, en otro estudio se ha descrito que la menina actúa como un regulador positivo de la señalización Wnt en las células endocrinas del páncreas, lo que pone de relieve las evidentes actividades paradójicas que dependen del entorno celular.²⁰⁵ Se observa una compleja interacción similar entre la menina y las vías de señalización del RAS, en la que se ha descrito que la menina determina el resultado de la señalización del K-RAS (v. fig. 42.4) de una manera específica del contexto celular dentro del páncreas.²⁰⁶ La activación del K-RAS normalmente aumenta la proliferación celular, pero en las células endocrinas del páncreas suprime la proliferación; esta actividad se debe a la activación preferencial dependiente de la menina del efector RAS antiproliferativo RASSF1A, con la supresión simultánea de la vía proproliferativa RAF/MAPK (v. fig. 42.4). La disminución de la menina en las células endocrinas del páncreas libera esta inhibición y aumenta la señalización de RAF/MAPK y la proliferación de células endocrinas.²⁰⁶ Otras vías de señalización que también se han descrito como moduladas por la expresión de la menina son las vías del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), la proteína morfógena ósea (BMP), Hedgehog, AKT y MYC^{92,144,189,199} (v. fig. 42.4). La mejor comprensión de la complejidad de la función de la menina, junto con la identificación de las principales proteínas que interactúan y las alteraciones en las principales vías de señalización, ha permitido identificar varias posibles dianas terapéuticas nuevas, que se han evaluado en modelos preclínicos tanto para los tumores relacionados con la MEN1 como para los que no lo están, y que incluyen inhibidores de la menina-

MLL, otros agentes modificadores de la epigenética e inhibidores de la Wnt (v. fig. 42.4).

Modelos animales

La menina se conserva muy bien a lo largo de la evolución en especies de mamíferos (es decir, el 90 y el 97% del ADN y la identidad proteínica, respectivamente, entre el hombre y el ratón), mientras que los organismos distantes evolutivamente albergan ortólogos con grados menores de similitud (p. ej., el pez cebra [*Danio rerio*] y la mosca [*Drosophila melanogaster*]). Aunque algunos estudios de la función de la menina han empleado estos modelos de organismos más distantes (p. ej., la delección homocigótica del ortólogo *Mmn1* en *D. melanogaster* da lugar a una descendencia viable, pero con una mayor sensibilidad a los daños del ADN y otros factores de estrés ambiental [p. ej., el golpe de calor o la hipoxia]),²⁰⁷ los principales conocimientos sobre la función *in vivo* de la menina han surgido de estudios de modelos convencionales y condicionales de *Men1* para eliminar ratones.²⁰⁷

Modelos convencionales de genosupresión de Men1 en ratones

Se han establecido varios modelos convencionales de genosupresión de *Men1* mediante la delección selectiva de diferentes regiones exónicas del gen *Men1*, incluida la eliminación de los exones 1-2,²⁰⁸ del exón 2 solamente,²⁰⁹ del exón 3²¹⁰ y de los exones 3-8,²¹¹ lo que da lugar a la ausencia de transcripción de *Men1* (es decir, mediante la pérdida del sitio de inicio de la transcripción) o a la generación de transcripciones de *Men1* gravemente truncadas.²⁰⁷ A pesar de algunas diferencias sutiles en el espectro tumoral, cada uno de estos modelos recoge las principales características del síndrome clínico de MEN1; así, se observa que los ratones heterocigóticos (*Men1*^{+/-}) desarrollan múltiples tumores que afectan a los islotes pancreáticos, la adenohipofisis, la paratiroides y las glándulas suprarrenales.²⁰⁸⁻²¹¹ Los ratones *Men1*^{+/-} también desarrollan tumores gonadales, tiroideos y prostáticos que no suelen estar asociados a la MEN1 en los pacientes.^{207,208,210,211} En varios casos, los análisis bioquímicos y/o inmunohistoquímicos han confirmado características compatibles con los respectivos tumores humanos, incluidos los niveles elevados de insulina en plasma y TNE pancreáticos compatibles con el insulinooma, aumento de la PTH y/o hipercalcemia e hiperplasia de la paratiroides compatible con el HPTP, TNE pancreáticos con expresión plurihormonal, y expresión del receptor de la somatostatina de tipo 2 (SSTR2) y del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) en los TNE pancreáticos y los tumores hipofisarios.^{208,210,211} En cada uno de los modelos *Men1*^{+/-}, los diversos tumores emergieron de manera dependiente del tiempo, comenzando normalmente a los 9 meses, y el análisis molecular de los tumores confirmó la LOH en el locus *Men1* y la pérdida de expresión de menina, compatible con la inactivación paralela de *Men1* para el desarrollo del tumor, y su papel como supresor tumoral.

En cada uno de los modelos convencionales de ratón se describe que la ablación homocigótica de *Men1* (*Men1*^{-/-}) da lugar a una letalidad embrionaria entre los días embrionarios (E) 10,5 y 14,5 con defectos craneofaciales, hemorragias, edemas y defectos del tubo neural, así como anomalías del desarrollo endocrino pancreático temprano.^{212,213} Así pues, en contraste con la situación de *D. melanogaster*, la menina parece esencial para el desarrollo viable de los mamíferos. Sin embargo, el momento de la muerte embrionaria y los fenotipos específicos observados dependen de la cepa de base del ratón, lo que indica un posible papel de los modificadores genéticos.²¹² Además, es posible que las diferencias en el fenotipo del tumor observadas en cada uno de los modelos *Men1*^{+/-} convencionales también reflejen diferencias similares en la base genética y/o en las influencias de los modificadores genéticos. También se ha investigado la sinergia potencial entre la menina y otros genes supresores tumorales clave usando ratones *Men1*^{+/-}. Por ejemplo, no se observó aceleración o aumento del

desarrollo de tumores en los ratones *Men1*^{+/-} que también presentaban supresión de un alelo del gen del retinoblastoma (*Men1*^{+/-} / *Rb*^{+/-}), lo que indica que la menina y la proteína del retinoblastoma (pRB) actúan en vías tumorales comunes.²¹⁴ Esto se apoya en la observación de que la ablación genética de la proteína de unión al retinoblastoma 2 (RBP2; también llamada *JARID1A* o *KDM5A*), que es una histona desmetilasa que contribuye a la actividad supresora de tumores de pRB, disminuye la formación de tumores y prolonga la supervivencia de un modelo de ratón con genosupresión de *Men1* específico de células β .²¹⁵ Por el contrario, no se observó que la mutación combinada de *Men1* y el inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) *Cdkn1b* (*Men1*^{+/-} / *Cdkn1b*^{-/-}) influyera significativamente en la expresión del tumor, mientras que la alteración de *Cdkn2c* (que codifica la proteína p18) aceleró el desarrollo de un tumor endocrino en los ratones *Men1* (*Men1*^{+/-} / *Cdkn2c*^{-/-}).²¹⁶

Modelos condicionales de genosupresión de Men1 en ratones

Los modelos convencionales de ratones *Men1* tienen varias limitaciones potenciales para estudiar la biología de los tumores, entre ellas la penetrancia incompleta de la formación de tumores específicos de órganos y el período de latencia necesario para la oncogenia (es decir, debido a la necesidad de un «segundo golpe» somático), de modo que es difícil estudiar los acontecimientos tempranos en el desarrollo de los tumores. Para subsanar esas deficiencias, se han generado varios modelos de genosupresión condicional específicos para cada tejido, incluidos los que están bajo control temporal, lo que permite evaluar las consecuencias de la inactivación bialélica controlada de *Men1* en los tejidos endocrinos y no endocrinos.²⁰⁷ Por ejemplo, se determinó que un modelo de ratón condicional específico para las paratiroides, que se generó utilizando una recombinasa Cre bajo el control del promotor de la PTH, desarrollaba hiperparatiroidismo a una mayor penetrancia que el respectivo modelo convencional *Men1*^{+/-}.²¹⁷ Se ha descrito que los ratones *Men1*^{-/-} específicos de células β pancreáticas, que se han generado explotando diferentes líneas de ratones Cre promotores de la insulina de rata (RIP), presentan hiperplasia de los islotes de inicio temprano, seguida de la formación de insulinoomas muy penetrantes, aunque algunos modelos también desarrollaron prolactinomas debido a la expresión de Rip-Cre en la hipofisis.²⁰⁷ La eliminación selectiva de *Men1* en las células pancreáticas tanto endocrinas como exocrinas, lograda mediante el uso de un promotor de Pdx1-Cre, dio lugar al aumento de la proliferación de células endocrinas y a la formación de TNE pancreáticos, pero no a manifestaciones tumorales exocrinas.²¹⁸ Sorprendentemente, los modelos de genosupresión de *Men1* específicos de las células α del páncreas no desarrollaron un glucagonoma, sino que, en su lugar, tuvieron insulinoomas, lo que sugiere la posibilidad de transdiferenciación de las células α a las células β o la presencia de efectos moduladores paracrinos.^{219,220} Se ha logrado regular temporalmente la inactivación de *Men1* en las células β mediante el uso de genosupresiones condicionales inducibles (es decir, combinando modelos establecidos de Rip-Cre *Men1* con ratones transgénicos que albergan ER-Cre, facilitando así la ablación de *Men1* al exponerse al tamoxifeno);^{207,221} los estudios de estos ratones han revelado un rápido inicio de la proliferación de células en los islotes tras la inactivación de *Men1*, y este ratón mutante puede proporcionar un modelo para investigar los primeros acontecimientos en la oncogenia y evaluar los efectos de los nuevos tratamientos en el desarrollo de los tumores.²²¹

Fenotipos no endocrinos en modelos de genosupresión de Men1 en ratones

La inactivación específica de *Men1* en las células de la cresta neural que expresan Pax3 o Wnt1 dio lugar a la aparición de ratones mutantes con defectos óseos craneales, paladar hendido y muerte perinatal,²²² y la inactivación de la menina en los osteoblastos maduros (utilizando osteocalcina-cre) redujo la densidad mineral ósea, el volumen óseo

trabecular y el grosor del hueso cortical,²²³ demostrando así el papel fundamental de la menina en el desarrollo óseo. Se ha descrito que la supresión de *Men1* específica de los hepatocitos da lugar a esteatosis hepática inducida por una dieta rica en grasas mediante un mecanismo que implica la desacetilación de las histonas.²²⁴ Además, se ha descrito que la inducción de cánceres hepáticos por un carcinógeno químico se ha reducido en ratones hembras *Men1*^{-/-}, y los estudios de este modelo han indicado que la menina desempeña un importante papel epigenético que implica al H3K4Me3 en la promoción de la oncogénesis hepática.²²⁵

Evaluación preclínica del tratamiento farmacológico en modelos de ratones *Men1*

Se han utilizado modelos de ratones con genosupresión de *Men1* para estudiar varios tratamientos, incluidos la terapia génica, nuevos análogos de la somatostatina, moduladores epigenéticos, antagonistas de la β -catenina e inhibidores de MEK1/2,⁹² que se revisarán brevemente a continuación.

En los tumores asociados a la MEN1, se observa la inactivación paralela del gen *MEN1*, que es compatible con una propuesta de función supresora tumoral de la menina. Por lo tanto, el tratamiento de reemplazo del gen *MEN1* es una posible estrategia terapéutica para restaurar la función de la menina. Para demostrar la eficacia, se inyectó en los tumores hipofisarios de ratones hembras *Men1* convencionales un vector adenoviral incompetente para la replicación que contenía el ADNc del ratón *Men1*^{+/-} hembra bajo un promotor de citomegalovirus, con lo que se restauró la expresión de la menina y disminuyó la proliferación de los tumores, lo que indica la posible utilidad de ese enfoque.²²⁶

La eficacia del tratamiento con los análogos de la somatostatina se ha evaluado en diferentes modelos de ratones. Así, se observó que la pasireotida, un análogo de la somatostatina de múltiples receptores y ligandos que se une al SSTR1, SSTR3 y el SSTR5, reduce la proliferación y aumenta la apoptosis de los TNE pancreáticos y los tumores de la hipófisis en los ratones *Men1*^{+/-} convencionales y de los TNE pancreáticos en ratones genosuprimidos *Pdx1-Cre-Men1* condicionales.^{227,228} También se encontró que el tratamiento sistémico con pasireotida reduce la formación de TNE pancreático en los ratones *Men1*^{+/-},^{92,227} lo que indica que tiene acciones quimiopreventivas. El uso de un virus y un fago híbrido asociado a un adenovirus que muestra una octreotida biológicamente activa para la liberación selectiva de un transgén del factor de necrosis tumoral a los TNE pancreáticos en el modelo *Pdx1-Cre-Men1* ha demostrado que puede reducir el volumen tumoral y mejorar la supervivencia.²²⁹

Se ha descrito que los tumores asociados a la MEN1 presentan alteraciones de los mecanismos epigenéticos, como las modificaciones de las histonas y la metilación del ADN, y que la menina interactúa con varias proteínas modificadoras de las histonas, como MLL1 y PRMT5 (v. fig. 42.4), y los complejos de desacetilasa (p. ej., la subunidad MSin3A del complejo de histona desacetilasa). El uso de moduladores epigenéticos para tratar los TNE pancreáticos en ratones *Men1*^{+/-} se evaluó utilizando JQ1, un inhibidor de la familia de proteínas de bromo y dominio extraterminal (BET) que se unen a los residuos de acetileno para promover la transcripción génica. El JQ1 redujo la proliferación y aumentó la apoptosis de las líneas celulares de TNE pancreáticos y bronquiales *in vitro*, y también en TNE pancreáticos *in vivo*, que se desarrollaron en los ratones con genosupresión de menina específica de las células β (*RIP-Cre-Men1*^{-/-}).²³⁰ Así pues, los inhibidores que se dirigen a los mecanismos epigenéticos representan una nueva clase de fármacos antineoplásicos en la MEN1.

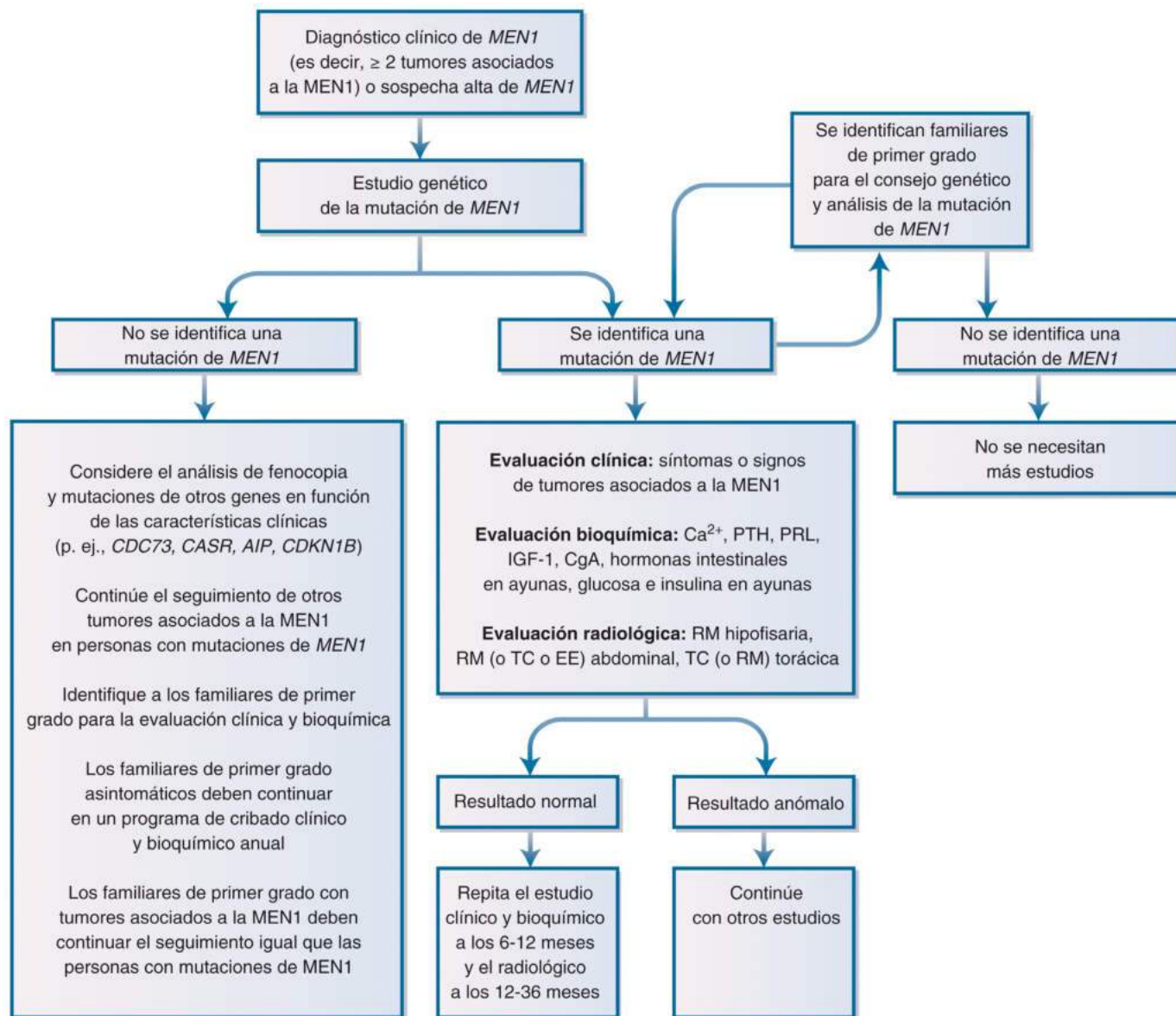
Otros medicamentos que han sido eficaces para tratar los TNE pancreáticos en los ratones con genosupresión de *Men1* son los moduladores de señalización WNT y K-RAS (v. fig. 42.4). Así, un antagonista de pequeña molécula de β -catenina (PKF115-584) redujo la proliferación de los TNE pancreáticos en ratones *RIP-Cre-Men1*^{-/-} y mejoró el exceso de secreción de insulina.²⁰⁴ Además, los estudios de las células de los islotes pancreáticos y los TNE obtenidos de los ratones

Ins2-Cre Men1^{-/-} han demostrado que, en las células β endocrinas pancreáticas, el K-RAS activa vías de crecimiento opuestas, pero las vías antiproliferativas dominan debido a la actividad de la menina, que impide que la vía de la MAPK impulse el crecimiento, mientras que deja intacto la vía RASSF1A (v. fig. 42.4). Así, la pérdida de menina en los TNE pancreáticos aumenta la proliferación debido a la eliminación del bloqueo de la proliferación distal a K-RAS impulsada por MAPK, mientras que la señalización K-RAS aumenta la proliferación al disminuir la actividad del RASSF1A sin oposición.²⁰⁶ La importancia de la vía RAF/MEK/ERK para impulsar el crecimiento y la supervivencia inapropiados de las células β pancreáticas con actividad menina reducida quedó demostrada además por el uso de los inhibidores MEK1/2 (es decir, PD0325901 o GSK1120212) que modulan la vía KRAS, y que revelaron que estos inhibidores tienen acciones antiproliferativas y citotóxicas. Por lo tanto, estos pueden proporcionar nuevos enfoques terapéuticos para los tumores con deficiencia de menina.

Estudio genético, vigilancia tumoral y organización asistencial

Utilidad clínica del análisis de la mutación de MEN1

El análisis de la mutación de *MEN1* es útil en la práctica clínica de varias maneras, como son: 1) la confirmación del diagnóstico clínico; 2) la identificación de los miembros de la familia que albergan la mutación de *MEN1* y que requieren el cribado para la detección de tumores y el tratamiento temprano, y 3) la identificación de los miembros de la familia que no albergan la mutación de línea germinal familiar de *MEN1* y a los que, por lo tanto, se puede tranquilizar.^{1,21} (fig. 42.5). Las directrices actuales recomiendan que se realice un análisis de mutaciones de *MEN1* en: 1) un caso índice con dos o más tumores asociados a la MEN1 (es decir, tumores paratiroides, de los islotes pancreáticos o de la hipófisis); 2) todos los familiares en primer grado de un portador de mutaciones de *MEN1* conocido, independientemente de que sean asintomáticos o de que manifiesten características clínicas asociadas (es decir, que tengan síntomas, signos o evidencias bioquímicas y/o radiológicas de uno o más tumores asociados a la MEN1), y 3) en pacientes con sospecha de MEN1 o manifestaciones atípicas, que incluyen los que tienen un adenoma paratiroideo menores de 30 años y/o enfermedad paratiroidea multiglandular, gastrinoma o múltiples TNE pancreáticos que se presentan a cualquier edad, o individuos que tienen dos o más tumores asociados a la MEN1 que no se limitan exclusivamente a la tríada clásica de tumores paratiroides, de islotes pancreáticos y paratiroides (es decir, tumores paratiroides más suprarrenal).^{1,21} Estas recomendaciones están respaldadas por los resultados de varios estudios. Así, en un estudio de 200 pacientes con tumores endocrinos se describió que se produjeron mutaciones de *MEN1* en más del 70% de las personas con dos o más de los principales tumores endocrinos asociados a la MEN1 (es decir, paratiroides, hipofisarios, pancreáticos) y un historial familiar de estos tumores; aproximadamente el 60% de las personas con al menos uno de los principales tumores endocrinos y un familiar de primer grado con un tumor endocrino importante, y el 6% de los pacientes con tumores esporádicos (es decir, forma no familiar) asociados a tumores endocrinos MEN1 derivados para su análisis, aunque las mutaciones de *MEN1* solo se observaron en pacientes que tenían múltiples tumores endocrinos y/o eran menores de 30 años.²³¹ Además, en otro estudio se ha descrito que la probabilidad de encontrar una mutación de *MEN1* se correlaciona con la presencia de características clínicas, ya que el 80% de los casos índice que se presentan con tres tumores relacionados con la MEN1 tienen una mutación de línea germinal de MEN1, que aumenta a más del 90% si los antecedentes familiares revelan la presencia de familiares afectados, mientras que solo el 15% de los pacientes que se presentan con un solo tumor asociado a la MEN1 tienen una mutación de *MEN1*, y disminuye hasta el 0% cuando los antecedentes familiares revelan la ausencia de familiares afectados.²³² En un estudio de 205 pacientes



• **Figura 42.5** Aproximación al estudio genético y la detección de tumores en la MEN1. A los casos índice o a las personas con alto índice de sospecha clínica de MEN1, se les debe ofrecer asesoramiento genético y el estudio de la mutación de *MEN1*. La identificación de una mutación de línea germinal de *MEN1* debería motivar la entrada en un programa periódico de detección clínica, bioquímica y radiológica. Al mismo tiempo, se debe identificar a todos los familiares de primer grado y ofrecerles asesoramiento genético y análisis de la mutación de *MEN1*, independientemente de que expresen características clínicas de MEN1 o estén asintomáticos. Las personas que han heredado la mutación de *MEN1* deben entrar en un programa de detección periódica. Los familiares de primer grado que no han heredado la mutación de *MEN1* no requieren un seguimiento adicional y no tendrán la ansiedad asociada al desarrollo de los tumores relacionados con la MEN1. En los casos índice en los que no se identifica ninguna mutación de *MEN1* (incluida la exclusión de supresiones génicas parciales o totales [p. ej., mediante un análisis de amplificación con sondas dependientes de ligandos múltiples]), puede estar indicado el estudio genético adicional en función de las características clínicas específicas. Puede incluir el estudio de mutaciones de los genes asociados a los síndromes paratiroides familiares, incluidos los *CDC73* asociados al síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular (HPT-TM) y el receptor detector de calcio (*CASR*) asociado a hipercalcemia hipercalcémica benigna familiar o la cinasa 1B dependiente de la ciclina (*CDKN1B*), así como la proteína interactiva del receptor de hidrocarburos arilo (*AIP*), que rara vez se identifican en casos con MEN1 clínica. Hasta el 10% de los familiares con MEN1 clínica pueden albergar fenocopias, lo que enfatiza la importancia de una evaluación genética precisa. Para los grupos afines a la MEN1 en los que no se ha identificado ninguna mutación de *MEN1*, un enfoque pragmático consiste en ofrecer una exploración clínica, bioquímica y radiológica a los casos con manifestaciones clínicas de la enfermedad, así como una exploración clínica y bioquímica anual a los familiares asintomáticos de primer grado. *Ca²⁺*, calcio; *CgA*, cromogranina A; *EE*, ecografía endoscópica; *IGF-1*, factor de crecimiento similar a la insulina 1; *MEN1*, neoplasia endocrina múltiple tipo 1; *PRL*, prolactina; *PTH*, hormona paratiroidea; *RM*, resonancia magnética; *TC*, tomografía computarizada. (Reproducido a partir de Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97[9]:2990–3011.)

con HPTP e historia familiar de HPTP se demostró que el 45% de los casos tenían una mutación de *MEN1*, y que la enfermedad de varias glándulas, el sexo masculino y la edad menor de 45 años eran factores predictivos independientes de una mutación de línea germinal asociada, con probabilidades de 14, 1,7 y 8, respectivamente.²³³ Por último, un estudio de 39 pacientes con presentación atípica (es decir, adenomas hipofisarios con feocromocitoma/paraganglioma) identificó a dos pacientes con mutaciones de línea germinal de *MEN1*.²³⁴ Todos estos estudios indican que, si no se realiza el estudio genético, puede perderse la oportunidad de un diagnóstico temprano.^{1,235}

Tras el diagnóstico genético de la *MEN1*, deberían ofrecerse el estudio genético predictivo a todos los familiares de primer grado (v. fig. 42.5); las directrices actuales recomiendan realizarlo lo antes posible.¹ De hecho, se ha descrito que los retrasos en el diagnóstico genético de los familiares de primer grado de un caso índice afectado dan lugar a una mayor morbilidad, lo que pone de relieve la necesidad de realizar pruebas proactivas en cascada dentro de los familiares afines a una *MEN1*.²³⁶ Sin embargo, hay varias cuestiones éticas que hay que considerar, y el asesoramiento previo a la prueba y la transparencia son esenciales. Así pues, los pacientes pueden estar preocupados por las consecuencias de encontrar una mutación causal en otros miembros de la familia, la futura toma de decisiones en materia de reproducción y la posibilidad de discriminación financiera o social. De hecho, una preocupación frecuente de los pacientes que se someten a estudio genético son las posibles repercusiones en el empleo futuro o en la capacidad de obtener un seguro, aunque muchos países cuentan con legislación para proteger a las personas frente a esa discriminación genética. Por ejemplo, en EE. UU., la Federal Genetic Information Nondiscrimination Act prohíbe a las compañías de seguros de salud o a los empleadores utilizar información genética para determinar la elegibilidad para la cobertura del seguro de salud o las decisiones en materia de empleo (es decir, contratación y promoción), respectivamente. Con el asesoramiento genético adecuado, en la mayoría de los pacientes se concluye que los beneficios potenciales de los estudios genéticos superan los daños potenciales. Otra consideración se refiere a los estudios genéticos de los niños, que a menudo se realizan con el consentimiento de los padres. De hecho, en vista de la alta penetrancia de los tumores asociados a la *MEN1* de inicio temprano,¹⁹ se recomienda que los niños asintomáticos en situación de riesgo (es decir, los hijos de un progenitor afectado) se sometan a un estudio genético en el primer decenio de vida, e idealmente antes de los 5 años.^{21,174}

Cuando proceda, se debe proporcionar consejo genético antes de la concepción a las personas que corren el riesgo de transmitir el gen *MEN1* a su futura descendencia (es decir, portadores de mutaciones de *MEN1* sintomáticos o asintomáticos), y los avances en los estudios genéticos combinados con la fecundación *in vitro* ofrecen ahora a los posibles padres la oportunidad de obtener un diagnóstico genético previo a la implantación. Esto puede lograrse mediante la secuenciación directa del ADN a partir de un pequeño número de células obtenidas del blastocisto inicial, con la posterior implantación de solo los embriones identificados como no portadores de la mutación, con lo que se reduce notablemente el riesgo de transmitir la enfermedad genética al niño.

Por último, es importante destacar que todas las pruebas genéticas en la *MEN1* deben realizarse en laboratorios de genética acreditados, utilizando estrategias de análisis validadas que secuencien adecuadamente todas las regiones exónicas y de sitio de empalme del gen *MEN1*, facilitando así la detección fiable de todas las variantes de un solo nucleótido o de pequeñas inserciones o supresiones (*indels*). En ausencia de tales mutaciones, debería emplearse la amplificación con sondas dependientes de ligandos múltiples para detectar las deleciones génicas parciales o totales.

Vigilancia de las personas «con riesgo»

Las directrices actuales recomiendan que todas las personas con alto riesgo de *MEN1* (es decir, portadores de genes mutantes) se sometan

a exploraciones clínicas, bioquímicas y radiológicas periódicas para facilitar la detección y el tratamiento tempranos de los tumores, con el fin de reducir su morbimortalidad asociada¹ (tabla 42.2; v. fig. 42.5). Aunque parece lógico que tales programas de detección sean probablemente beneficiosos, no se han establecido evidencias de alta calidad que apoyen su efectividad. Sin embargo, la mayoría de los médicos recomiendan la aplicación de un seguimiento a intervalos, aunque se debate la frecuencia y el alcance de la investigación.^{19,72,85} Dos áreas particularmente controvertidas son la detección de los TNE pancreáticos NF y los tumores carcinoides tímicos, que representan las dos principales causas de muerte prematura relacionadas con la *MEN1*. En particular, la edad para empezar a hacer pruebas de detección, usar marcadores tumorales bioquímicos y comenzar el enfoque radiológico óptimo también son áreas controvertidas y motivo de debate.^{19,85,98,99,237} Por ejemplo, las directrices actuales recomiendan empezar a tomar imágenes del páncreas a partir de los 10 años de edad, una postura respaldada por varios informes que indican una alta penetrancia de TNE NF en la segunda década de la vida.^{19,97,101} Sin embargo, algunos centros recomiendan que las imágenes se retrasen por lo menos hasta los 16 años. De manera similar, en el caso de los tumores carcinoides tímicos, las tasas de crecimiento rápido y el curso agresivo de la enfermedad favorecerían por lo menos la detección anual con una TC torácica, pero la alta dosis acumulada de radiación ionizante asociada a este programa se considera inaceptable, en particular porque dichos tumores ocurren solo en una minoría de pacientes con *MEN1*. Otro tema controvertido es el de la detección del cáncer de mama en mujeres con *MEN1*, y algunos grupos abogan por la detección a partir de los 40 años, debido a que se ha descrito un mayor riesgo relativo de esta enfermedad.^{139,141} Así pues, existen varias incertidumbres, y es importante individualizar estas recomendaciones actuales a cada paciente y adaptarlas a la disponibilidad local de recursos y a los deseos de la paciente, que debería participar en el proceso de toma de decisiones. Por ejemplo, en un estudio reciente se destaca que la mayoría de los pacientes con *MEN1* tienen mucho miedo de que se produzca la enfermedad, tanto por ellos mismos como por sus familiares, lo que puede agravarse con las pruebas de detección periódicas.²³⁸ Además, se describe que esta angustia psicológica está asociada a una menor calidad de vida relacionada con la salud, y estos factores deben tenerse en cuenta.²³⁸

MEN de tipos 2 y 3

La *MEN2*, que se ha denominado *MEN2A* y síndrome de Sipple, es un trastorno autosómico dominante con una incidencia descrita de 1 de cada 80.000 a 200.000 nacidos vivos, que se caracteriza por la aparición de un carcinoma medular de tiroides (CMT) asociado a feocromocitoma y tumores paratiroides.^{3,239,240} La *MEN2* también incluye tres variantes, que son la *MEN2A* con la enfermedad de Hirschsprung (EH), la *MEN2A* con liquen cutáneo amiloide (LCA) y el CMT familiar (CMTF),³ en el que el CMT es la única manifestación del síndrome. La *MEN3*, también denominada *MEN2B*, se caracteriza por la aparición de CMT y feocromocitoma, sin HPTP, pero asociada a hábito marfanoide, neuromas mucosos, fibras corneales meduladas y disfunción de los ganglios autónomos intestinales que da lugar a megacolon³ (fig. 42.6). La *MEN2* es más frecuente que la *MEN3*, y la primera representa más del 90% y la *MEN3* entre el 5 y el 10% de los pacientes, aunque el CMT de la *MEN3* suele surgir en la infancia y tiene una evolución más agresiva.³

Históricamente, la asociación entre el carcinoma tiroideo y el feocromocitoma fue descrita por primera vez por Sipple²⁴¹ en 1961; Cushman y Rochester describieron una familia con herencia autosómica dominante de feocromocitomas, CMT y adenoma paratiroideo,²⁴² y Steiner et al.²⁴³ propusieron en 1968 el término *MEN2* para describir una familia con CMT, feocromocitoma, HPTP y síndrome de Cushing. La asociación de neuromas múltiples, feocromocitoma y CMT fue descrita por Williams y Pollock²⁴⁴ en 1966 y Schimke et al.²⁴⁵

TABLA 42.2 Directrices propuestas para el cribado de personas con riesgo de MEN1

Tumor asociado a la MEN1	Edad hasta el inicio del cribado (años)	Estudio de cribado bioquímico (anualmente)	Estudio de cribado radiológico (intervalo de tiempo)
Paratiroideo	8	Calcio, PTH	Ninguno
Pancreático			
Gastrinoma	20	Gastrina en ayunas	Ninguno
Insulinoma	5	Glucosa en ayunas (\pm insulina)	Ninguno
Otro TNE pancreático (p. ej., no funcionante)	10	Cromogranina A, perfil de hormonas gastrointestinales ^a (p. ej., glucagón, polipéptido pancreático y péptido intestinal vasoactivo)	RM abdominal, EE (anualmente)
Hipofisario			
Prolactinoma	5	Prolactina	Ninguno
Somatotropinoma	5	Factor de crecimiento similar a la insulina 1	Ninguno
Otro adenoma hipofisario (p. ej., un TNE no funcionante)	10 ^b	Ninguno, a menos que haya signos o síntomas de un tumor funcionante (p. ej., adenoma corticotrópo)	RM hipofisario (cada 3 años)
De la corteza suprarrenal	< 10	Ninguno, a menos que haya signos o síntomas del tumor funcionante o tumor > 1 cm en las imágenes	RM abdominal (anualmente)
Carcinoide tímico/bronquial	15	Ninguno	TC o RM de tórax (cada 1-2 años)

^aAunque las concentraciones de cromogranina A, polipéptido pancreático y glucagón pueden elevarse con TNEP no funcionantes, tienen una sensibilidad y especificidad bajas, de modo que su valor es discutible.

^bAunque los tumores hipofisarios se notifican en pacientes con MEN1 de tan solo 5 años, en ausencia de síntomas, signos o pruebas bioquímicas de un adenoma hipofisario, la obtención de imágenes de la hipófisis puede retrasarse hasta después de los 10 años para que coincida con la obtención de imágenes del páncreas.

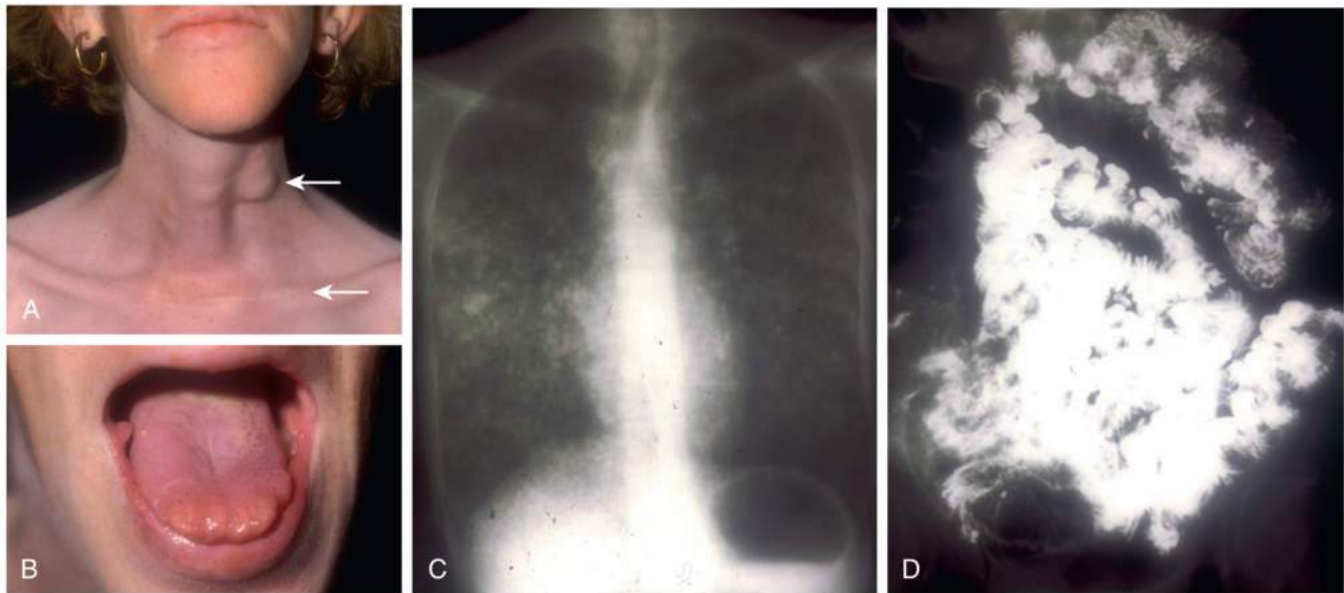
EE, ecografía endoscópica; MEN1, neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; PTH, hormona paratiroidea; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; TNE, tumor neuroendocrino.

Modificado de Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990–3011.

en 1968, y Chong et al.²⁴⁶ usaron el término *MEN2B* en 1975 para describir este trastorno. Curiosamente, las primeras descripciones de *MEN2A* y feocromocitoma, en 1886, fueron en una mujer de 18 años que tenía tumores suprarrenales bilaterales, y cuyos familiares, en la Selva Negra de Alemania, se describieron posteriormente con feocromocitoma y CMT debido a una mutación en *RET* (reordenado durante la transfección), Cys634Trp, lo que indica que esta paciente y su familia tenían *MEN2A*.²⁴⁷ Las primeras descripciones de pacientes con probable *MEN3* fueron en 1922 y 1923 por Wagenmann²⁴⁸ y Froboese,²⁴⁹ respectivamente.

Los estudios genéticos de las familias con *MEN2* y *MEN3* a lo largo de los años ochenta y noventa llevaron a demostrar que las mutaciones del protooncogén *RET*, que se encuentra en el cromosoma 10q11.21 y codifica un RTK, causaban los síndromes de *MEN2* y *MEN3*. Aproximadamente, el 95% de las mutaciones de *RET* en la *MEN2* implican el dominio extracelular rico en cisteína (DEC), con mutaciones de Cys634 que representan el 85% de todas las mutaciones de *MEN2*, mientras que el 95% de las mutaciones de *RET* en la *MEN3* son Met918, que se encuentra en el dominio tirosina cinasa (TK) intracelular (tabla 42.3 y fig. 42.7; v. tabla 42.1). Además, la identificación de esas mutaciones de *RET*, que predicen de manera fiable el riesgo de CMT en lo que respecta a su expresión clínica y la edad de aparición, ha transformado el tratamiento de los pacientes, ya que ha ayudado a determinar el momento de la cirugía profiláctica de la tiroides, que es muy eficaz para evitar la morbimortalidad asociada al CMT. De hecho, la tiroidectomía profiláctica, con reemplazo de tiroxina de por vida, ha mejorado de manera espectacular los resultados en los pacientes con *MEN2* y *MEN3*, de tal manera que el 90% de los pacientes jóvenes con mutaciones de *RET* que se sometieron a una tiroidectomía profiláctica no tenían evidencia de

CMT persistente o recurrente 7 años después de la cirugía.²⁵⁰ Para facilitar el tratamiento del CMT en pacientes con *MEN2* y *MEN3*, la American Thyroid Association (ATA) ha definido tres categorías para las mutaciones de línea germinal en *RET* que se basan en sus correlaciones entre el genotipo y el fenotipo (p. ej., agresividad del CMT), el riesgo más alto (mutación Met918Thr asociada a la *MEN3*), el riesgo alto (mutaciones Cys634 y Ala883Phe asociadas a la *MEN2* y la *MEN3*, respectivamente) y el riesgo moderado (todas las demás mutaciones de *RET* de *MEN2*)³ (tabla 42.4; v. tabla 42.3). En el caso de las personas asintomáticas identificadas como portadoras de mutaciones de *RET*, las recomendaciones actuales para la vigilancia y el tratamiento de los tumores se basan en estas categorías de riesgo, con el objetivo de identificar las mutaciones de *RET* a una edad suficientemente temprana (es decir, a menudo en los primeros meses o años de vida) para ofrecer la oportunidad de realizar una tiroidectomía «profiláctica». Además, la identificación de una mutación de *RET* asociada a la *MEN2* en un paciente afectado debería permitir el examen de todos los familiares de primer grado, y la posibilidad de *MEN2* o *MEN3* debería considerarse en todos los pacientes que se presentan con CMT o feocromocitoma, y se debería realizar el estudio genético del gen *RET* de línea germinal. Sin embargo, es importante señalar que las mutaciones de *RET de novo* se observan en el 5-10% y aproximadamente en el 75% de las personas con *MEN2* y *MEN3*, respectivamente. Estos avances en nuestra comprensión de los *RET* y RTK también han dado lugar al uso de inhibidores de los RTK para el tratamiento del CMT avanzado y metastásico. El tratamiento de los pacientes que presentan una o más de las manifestaciones clínicas de la *MEN2* y la *MEN3* requiere un enfoque multidisciplinario en el que participen cirujanos, oncólogos, endocrinólogos y genetistas para garantizar el enfoque terapéutico óptimo.



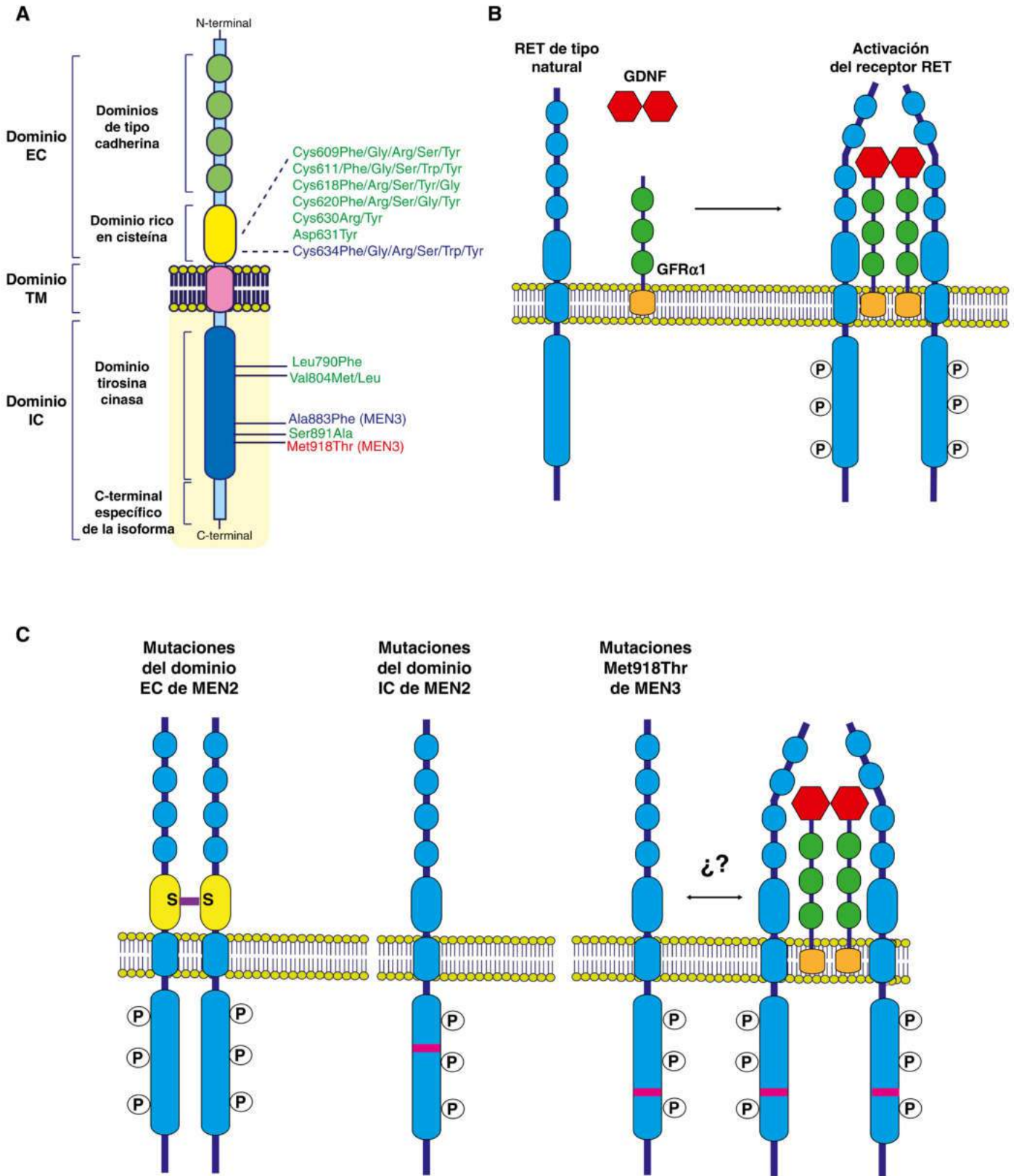
• **Figura 42.6** Características clínicas de un paciente con neoplasia endocrina múltiple de tipo 3. **A.** El paciente tiene signos de un nódulo en el lado izquierdo del cuello que representa metástasis de un carcinoma medular de tiroides (*flecha superior*). Obsérvese la cicatriz de la tiroidectomía (*flecha inferior*). **B.** Los neuromas mucosos son evidentes en la lengua y los labios. **C.** Radiografía de tórax que demuestra metástasis pulmonares bilaterales de un carcinoma medular de tiroides. **D.** Radiografía con bario posprandial y de seguimiento que demuestra varios divertículos intestinales, que son secundarios a la disfunción de los ganglios autónomos. El paciente tenía antecedentes de diarrea y malabsorción. (Modificado de Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia. *Medicine*. 2013;41[10]:562–565.)

TABLA 42.3 Relaciones clínicas y nivel de riesgo de CMT asociados a las mutaciones frecuentes de *RET* en la MEN2 y la MEN3

Exón	Codón afectado/mutación	Nivel de riesgo de CMT de la ATA	Penetrancia del feocromocitoma	Penetrancia del HPTP	Otras asociaciones descritas
8	Gly533Cys	Moderado	c. 10%	c. 10%	—
10	Cys609Phe/Gly/Arg/Ser/Tyr	Moderado	c. 10-20%	c. 10%	EH
10	Cys611Phe/Gly/Ser/Tyr/Trp	Moderado	c. 10-20%	c. 10%	EH
10	Cys618Phe/Arg/Ser	Moderado	c. 10-20%	c. 10%	EH
10	Cys620Phe/Arg/Ser	Moderado	c. 10-20%	c. 10%	EH
11	Asp631Tyr	Moderado	c. 50%	—	—
11	Cys634 Phe/Gly/Arg/Ser/Trp/Tyr	Alto	c. 50%	c. 20-30%	LCA
11	Lys666Glu	Moderado	c. 10%	—	—
13	Glu768Asp	Moderado	—	—	—
13	Leu790Phe	Moderado	c. 10%	—	—
14	Val804Leu	Moderado	c. 10%	c. 10%	—
14	Val804Met	Moderado	c. 10%	c. 10%	LCA
15	Ala883Phe	Alto	c. 50%	—	Características clínicas de MEN3
15	Ser891Ala	Moderado	c. 10%	c. 10%	—
16	Arg912Pro	Moderado	—	—	—
16	Met918Thr	El más alto	c. 50%	—	Características clínicas de MEN3

—, no se observa o asocia habitualmente; ATA, American Thyroid Association; CMT, carcinoma medular de tiroides; EH, enfermedad de Hirschsprung; HPTP, hiperparatiroidismo primario; LCA, liquen cutáneo amiloide; MEN2, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2; MEN3, MEN de tipo 3.

Modificado Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567–610.



• **Figura 42.7 A.** Estructura de los receptores RET, en la que se destacan los principales dominios funcionantes y las ubicaciones de las mutaciones de *RET* asociadas a la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2) común. Las mutaciones asociadas a la MEN2 surgen con mayor frecuencia en la región rica en cisteína del dominio extracelular (EC), o en el dominio intracelular (IC) de la tirosina cinasa, que están unidos por el dominio transmembrana (TM). Las mutaciones mostradas representan las observadas con mayor frecuencia en la MEN2 y la MEN de tipo 3 (MEN3), aunque se han descrito mutaciones de *RET* adicionales en un número pequeño de familiares. También se indica la categoría de riesgo de la American Thyroid Association de la mutación de *RET*: riesgo «más alto» en rojo; riesgo «alto» en azul, y riesgo «moderado» en verde. Las mutaciones asociadas a la

• **Figura 42.7 (Cont.)** MEN3 se indican entre paréntesis. Todas las demás mutaciones están asociadas a la MEN2. La activación de los receptores RET se produce tras la unión de los miembros de la familia de ligandos (GFL) del factor neurótrofo derivado de la línea celular glial (GDNF), que comprende el GDNF (se muestra), la neurturina, la persefina y la artemina (**B**). Sin embargo, la unión está mediada por un correceptor, representado por miembros de la familia de receptores del grupo de proteínas GDNF α (se muestra el GFR α 1). Así pues, una vez formado, el complejo GFL-GFR α se implica con RET, facilitando la dimerización de los receptores y la activación de estos, lo cual da lugar a la autofosforilación de residuos específicos de tirosina dentro del dominio de la tirosina cinasa, y los subsiguientes reclutamiento y activación de los complejos de señalización descendentes. Las mutaciones asociadas a la MEN2 se vinculan a la activación de los receptores independientes de los ligandos, pero lo logran por diferentes mecanismos (**C**). Las mutaciones de la MEN2 en el dominio extracelular (EC) rico en cisteína dan lugar a la dimerización de los receptores independientes de los enlaces, mediada por la formación de enlaces disulfuro (S) entre los residuos de cisteína no apareados, lo que da lugar a la activación de receptores constitutivos. Por el contrario, las mutaciones asociadas a la MEN2 que afectan al dominio tirosina cinasa intracelular (IC) dan lugar a la activación de los receptores en forma monomérica. La mutación de MEN3 Met918Thr también da lugar a la activación de receptores independientes del ligando monomérico, pero puede aumentar aún más por la presencia del ligando RET, facilitando así la dimerización de los receptores y niveles aún más altos de señalización de estos. Sin embargo, el papel *in vivo* de esa actividad potenciada por el ligando, junto con la mutación Met918Thr, sigue siendo incierto (representado por los dobles signos de interrogación [¿?]). (**A**, modificado de Newey PJ. Multiple endocrine neoplasia. *Medicine*. 2017;45[9]:538–542.)

TABLA 42.4 Recomendaciones para el cribado y el tratamiento quirúrgico en la MEN2 y la MEN3

Categoría de riesgo de la ATA ^a	Mutaciones de RET relevantes	EDAD RECOMENDADA (AÑOS) PARA LAS PRUEBAS DE CRIBADO E INTERVENCIÓN				
		Análisis de mutaciones de RET	Primera calcitonina sérica y ECO de cuello	Tiroidectomía profiláctica	Cribado de FEO ^f	Cribado de HPTP
Moderado	Mutaciones patógenas validadas, excluidas las categorías alta y más alta ^b	< 3-5	5	> 5 ^c	16	16
Alto	Cys634Phe/Gly/Arg/Ser/Trp/Tyr Ala883Phe ^d	< 3	3	5 o anterior ^e	11	11
El más alto	Met918Thr ^d	ASAP y < 1	ASAP y < 0,5-1	ASAP y < 1	11	—

^aCategoría de riesgo de la ATA según se define en las directrices revisadas de la American Thyroid Association para el tratamiento del carcinoma medular de tiroides. *Thyroid*. 2015;25(6):567-561.

^bMutaciones de RET descritas en ClinVar, base de datos ARUP (arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_welcome.php).

^cEl momento de la cirugía se basará en la elevación de la calcitonina sérica y/o en la evaluación conjunta del pediatra, el cirujano y los padres o familiares. Por ejemplo, puede ser apropiada una cirugía posterior si la calcitonina sérica y la ecografía del cuello son normales.

^dMutación de RET asociada a la MEN3.

^eAntes de 5 años basado en la elevación de la calcitonina sérica. El cirujano y el pediatra, en consulta con los padres del niño, deben decidir el momento óptimo de la cirugía.

^fSe debe excluir el feocromocitoma en las personas con CMT antes de una intervención quirúrgica, así como en todas las mujeres de riesgo que estén planeando un embarazo o que estén embarazadas. —, no se requiere, ya que no forma parte de la MEN3; ASAP, en cuanto sea posible; ATA, American Thyroid Association; CMT, carcinoma medular de tiroides; ECO, ecografía; FEO, feocromocitoma; HPTP, hiperparatiroidismo primario; MEN2, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2; MEN3, MEN de tipo 3.

Datos tomados de American Thyroid Association Guidelines Taskforce, Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612 y de Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567–610.

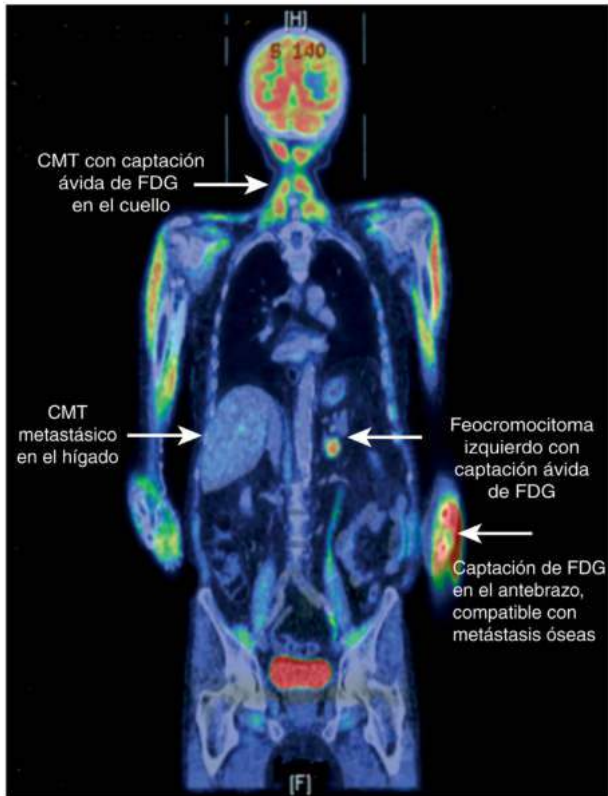
Características clínicas y tratamiento

Carcinoma medular de tiroides

Características clínicas

El CMT es la manifestación más frecuente, y a menudo la primera, de la MEN2 y la MEN3, y ocurre en casi todas las personas afectadas (fig. 42.8; v. fig. 42.6). El CMT, que también representa la principal causa de morbilidad prematura, se presenta con frecuencia en los niños. Así pues, la detección y el tratamiento tempranos del CMT son importantes, y la aplicación generalizada de las pruebas de la mutación de RET ha transformado el tratamiento de los pacientes de las familias con MEN2 y MEN3 en los que se conoce la mutación de RET causante. De hecho, la identificación de RET como el gen causante de la MEN2 y la consiguiente capacidad de realizar un estudio genético de

familiares de primer grado «de riesgo» ha dado lugar a un cambio en la presentación clínica de quienes acuden con una masa en el cuello y enfermedad avanzada en portadores de la mutación de RET, que, por lo demás, son asintomáticos, a los que se les recomienda una tiroidectomía profiláctica que reduce sustancialmente su probabilidad de desarrollar un CMT avanzado.^{250,251} Además, la amplia disponibilidad de un estudio genético de RET que identifica a las personas presintomáticas que luego se someten a una tiroidectomía profiláctica ha dado lugar a una disminución significativa de la proporción de casos de MEN2 que se presentan como casos índice con CMT.²⁵² Sin embargo, en ausencia de una historia familiar pertinente (y/o conocimiento previo del estado genético de RET), el CMT se presenta con una masa palpable en el cuello, que puede ser asintomática o estar asociada a síntomas de presión o disfgia en más del 15% de los pacientes, aunque cabe señalar que



• **Figura 42.8** Exploración con ^{18}F -DG-PET que muestra el CMT con metástasis hepáticas y óseas y captación ávida de FDG del feocromocitoma suprarrenal izquierdo en un paciente con MEN2 debido a una mutación Cys634Arg de *RET*. CMT, carcinoma medular de tiroides; FDG, fluorodesoxiglucosa; MEN2, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2; PET, tomografía por emisión de positrones. (Tomado de Naziat A, Karavitaki N, Thakker R, et al. Confusing genes: a patient with MEN2A and Cushing's disease. *Clin Endocrinol.* 2013;78[6]:966–968.)

solo una pequeña minoría (0,3-1,4%) de la población que se presenta con nódulos tiroideos alberga un CMT subyacente.³ Para esos casos índice que se presentan con CMT (es decir, con un bulto en el cuello), las metástasis regionales y/o a distancia son evidentes a menudo en el momento del diagnóstico, y rara vez se logra la curación quirúrgica. El CMT y el feocromocitoma pueden estar presentes de forma sincronizada, y esta posibilidad debe considerarse antes de cualquier intervención quirúrgica de la tiroides, en particular si no se dispone de los resultados del estudio genético de *RET*. Otros síntomas adicionales asociados al CMT son diarrea, que se describe en el 30% de los pacientes, y/o sofocos, cada uno de los cuales refleja altas concentraciones circulantes de calcitonina u otras hormonas secretadas por el tumor (p. ej., serotonina o prostaglandinas). La diarrea se produce con mayor frecuencia en la enfermedad avanzada y más a menudo en presencia de metástasis en el hígado.³ La producción ectópica de ACTH u hormona liberadora de corticotropina desde el CMT da lugar a un síndrome de Cushing, y entre el 1 y el 3% de todos los casos de síndrome de Cushing ectópico se deben a un CMT.²⁵³ En los que se presentan con una masa en el cuello, los ganglios linfáticos y las metástasis a distancia están presentes a menudo en el momento del diagnóstico, y el grado de afectación de los ganglios linfáticos proporciona información importante para el pronóstico.^{3,254} Los ganglios cervicales y mediastínicos son los sitios más frecuentes de metástasis locales, mientras que la diseminación a distancia suele afectar a los huesos, el hígado, los pulmones o el cerebro.

El CMT se presenta después de la transformación maligna de las células C parafoliculares, que se concentran en las regiones media y superior de la glándula tiroidea. Se considera que el origen embriológico de las células C parafoliculares es neuroectodérmico, aunque

puede haber diferencias específicas de cada especie.²⁵⁵ En las especies de mamíferos, se describe que las células C derivan de una subpoblación de células de la cresta neural derivadas del ectodermo que migran al arco faríngeo más inferior (es decir, el cuarto arco), por lo que se fusionan con un par de cuerpos ultimobranquiales derivados del endodermo y pasan a formar parte de la glándula tiroidea en desarrollo.²⁵⁵ Las células C secretan varias aminas y péptidos biógenos, incluida la calcitonina, una hormona evolutiva conservada que participa en la homeostasis del calcio. Sin embargo, se desconoce la función fisiológica de la calcitonina en las especies de mamíferos, ya que la ausencia de la hormona, ya sea por genosupresión del gen de la calcitonina en los ratones o por disgenesia tiroidea en los seres humanos, no afecta a la viabilidad o al desarrollo óseo y, de hecho, se asocia a un desarrollo y fenotipo normales.²⁵⁵ La transformación de las células C en CMT se produce siguiendo una vía de varios pasos que inicialmente implica la hiperplasia de células C (HCC), seguida del CMT microscópico no invasivo (es decir, < 1 cm), que evoluciona a carcinoma invasivo con metástasis en ganglios linfáticos y a distancia.²³⁹ La base molecular de cada uno de estos estadios sigue mal definida, aunque la señalización aberrante de *RET* representa, casi con toda seguridad, el acontecimiento iniciador clave de la formación de un tumor. En el contexto de la MEN2, el CMT es multifocal y bilateral y se presenta en los dos tercios superiores de la tiroides correspondientes a la mayor concentración de células C, y es probable que la HCC observada al principio del curso de la enfermedad represente una proliferación monoclonal de células progenitoras transformadas y no a una hiperplasia propiamente dicha.³ La capacidad secretora de calcitonina se suele retener en cada etapa del desarrollo del tumor, lo que proporciona un valioso marcador tumoral, con utilidad clínica tanto para el diagnóstico del CMT como para la posterior vigilancia del tumor (es decir, la detección de la enfermedad residual, recurrente o progresiva).³ Así, el diagnóstico del CMT se basa en la demostración de concentraciones altas de calcitonina sérica basal junto con pruebas citológicas/histopatológicas de apoyo.³

La ecografía de cuello con aspiración de aguja fina (PAAF) es la investigación inicial de elección en las personas que presentan un nódulo tiroideo solitario, mientras que las exploraciones de la tiroides con radionúclidos pueden mostrar los tumores de CMT como nódulos «fríos». El CMT puede mostrar apariencias citológicas variables y, en ocasiones, puede ser mal diagnosticado como otro tipo de tumor.³ Las apariencias citológicas típicas incluyen la presencia de células discohesivas o débilmente cohesivas, que pueden tener forma de huso o apariencias plasmocitoide o epitelioide.³ Los criterios citológicos importantes del CMT consisten en un patrón disperso de células poligonales o triangulares, gránulos citoplásmicos azurófilos, núcleos extremadamente excéntricos con cromatina granular gruesa y amiloide.³ Algunos estudios han descrito una alta precisión diagnóstica de la PAAF en el CMT (es decir, > 80%), pero, en un metaanálisis de 15 estudios y 641 casos de CMT, se describió una tasa de detección del 55%, y varias muestras que inicialmente se clasificaron como indeterminadas o benignas se determinaron posteriormente como CMT; sin embargo, muchas que no se identificaron como CMT eran malignas, lo que indica la necesidad de cirugía.^{3,256} Cuando los resultados de aspirados son sospechosos de CMT o indeterminados, la precisión del diagnóstico puede mejorarse midiendo los niveles de calcitonina en el líquido de lavado de la PAAF y/o realizando una evaluación inmunohistoquímica adicional de los marcadores neuroendocrinos, incluidos la calcitonina, la cromogranina y el antígeno carcinoembriionario (CEA).^{3,257}

Una vez que se sospeche el CMT, se debe realizar la medición de los niveles de calcitonina sérica basal. Los ensayos inmunoquímicos comerciales modernos son muy sensibles y específicos para la calcitonina monomérica y no suelen mostrar reactividad cruzada con procalcitonina u otros péptidos relacionados con la calcitonina. Sin embargo, pueden observarse concentraciones elevadas de calcitonina sérica en otras afecciones, como la insuficiencia renal crónica, la enfermedad de las paratiroides, la tiroiditis, los cánceres de pulmón

y próstata, y otros TNE, disminuyendo así la especificidad de los niveles de calcitonina basal para el diagnóstico del CMT.³ Los niveles elevados (o inadecuadamente bajos en ocasiones) de calcitonina también pueden ocurrir en presencia de anticuerpos heterófilos, mientras que ocasionalmente pueden observarse niveles de calcitonina falsos negativos o inadecuadamente bajos debido al «efecto gancho», en el que niveles muy altos de calcitonina sérica saturan la capacidad de unión del anticuerpo en el inmunoanálisis, aunque la probabilidad se reduce con los modernos ensayos inmunoquimioluminométricos. Las concentraciones séricas de calcitonina inadecuadamente bajas (es decir, en relación con el estadio de la enfermedad) también pueden ocurrir raramente en el entorno del CMT avanzado, en la que la desdiferenciación del tumor reduce la secreción de calcitonina.³ Por último, se han descrito casos ocasionales de CMT con calcitonina negativa que se presentan con un nódulo tiroideo solitario.²⁵⁸ Los intervalos de referencia de los niveles de calcitonina sérica basal son específicos de cada ensayo, que también deben tener en cuenta factores relacionados con la edad y dependientes del sexo. Por ejemplo, las concentraciones de calcitonina sérica son normalmente más altas en los hombres que en las mujeres, lo que refleja una mayor masa total de células C. Además, los niveles de calcitonina sérica están elevados en lactantes y niños pequeños, y se requieren intervalos de referencia específicos para cada edad hasta los 2 o 3 años, después de lo cual las concentraciones de calcitonina sérica son indistinguibles de las de los adultos.^{3,259} Establecer una concentración de calcitonina sérica por debajo de la cual se pueda excluir con confianza el diagnóstico de CMT en un paciente que presente un nódulo tiroideo sigue siendo difícil, ya que, con frecuencia, se producen falsos positivos.²⁶⁰ Así pues, la medición rutinaria de las concentraciones séricas de calcitonina basal en todos los pacientes que se presentan con nódulos tiroideos y antes de la PAAF es controvertida. Los defensores de la medición de la calcitonina antes de la PAAF citan la necesidad de un diagnóstico temprano, dadas las bajas tasas de curación que se observan una vez que el CMT se extiende más allá de la tiroides. Sin embargo, la frecuencia global muy baja de CMT en este entorno (es decir, < 1%) plantea dudas sobre la rentabilidad, mientras que no se ha evaluado el potencial de morbilidad iatrogénica en pacientes con calcitonina sérica basal elevada, pero sin CMT, en el futuro.²⁶¹ Por lo tanto, las directrices actuales reconocen las diferencias en la práctica clínica y no hacen ninguna recomendación clara.³ Anteriormente, se utilizaban pruebas de provocación con secretagogos potentes como el calcio y la pentagastrina para mejorar el valor diagnóstico de las mediciones de calcitonina sérica, pero ahora se emplean con menos frecuencia.³ Además de la calcitonina, otros biomarcadores que pueden estar asociados al CMT son el CEA, que, aunque no es específico del CMT y tiene poca función en el establecimiento del diagnóstico, puede ser útil para vigilar la progresión de la enfermedad,³ y otros como el antígeno de carbohidratos séricos 19.9, que puede estar asociado al CMT, pero no se emplea habitualmente para el diagnóstico.²⁶²

Una vez establecido el diagnóstico de CMT mediante PAAF de un nódulo tiroideo y la demostración de una concentración elevada de calcitonina sérica basal, se requieren nuevas investigaciones para determinar la probable extensión de la enfermedad. Así pues, es obligatorio realizar una estadificación preoperatoria con ecografía del cuello, mientras que debe realizarse una TC o una RM en quienes se sospeche una enfermedad metastásica, que suele basarse en una enfermedad extensa del cuello y/o en niveles muy altos de calcitonina sérica (p. ej., > 500 pg/ml). La TC se utiliza mucho para detectar la afectación de los pulmones y los ganglios linfáticos mediastínicos, mientras que las modalidades adicionales complementarias (p. ej., la RM o la gammagrafía ósea) se emplean para detectar metástasis en otros lugares. La FDG-PET/TC o la F-DOPA-PET/TC, que puede ser útil (v. fig. 42.8), no está disponible en muchos centros. Por último, para la investigación del CMT es importante realizar el estudio genético del gen *RET* de la línea germinal en todos los pacientes, y en los que tienen una mutación (o en los que es probable que haya un retraso

significativo en las pruebas), la presencia de feocromocitoma y HPTP debe excluirse antes de la cirugía.³

El CMT es altamente penetrante en la MEN2, y el 70-100% de las personas afectadas desarrollan la enfermedad a los 70 años. Existe una fuerte correlación genotipo-fenotipo, de manera que el momento en que se predice el CMT (al menos en parte) por la mutación de *RET* específica y las actuales clasificaciones de riesgo de la ATA de las mutaciones de línea germinal en *RET* se basan en la potencial «agresividad» del CMT, que a su vez se basa en la edad de inicio más que en el comportamiento del tumor.^{3,263} (v. tabla 42.4). Así pues, la categoría de mayor riesgo de la ATA, representada por la mutación Met918Thr asociada a la MEN3, está invariablemente asociada al inicio del CMT durante los primeros años de vida, y la enfermedad macroscópica puede ocurrir antes del año de edad. De hecho, el primer caso descrito CMT en MEN3 es un paciente de 9 semanas de edad, y se han identificado metástasis en los ganglios linfáticos en el primer año de vida.^{264,265} Sin embargo, la alta frecuencia de mutaciones *de novo* en los pacientes con MEN3 retrasa el diagnóstico del CMT asociado hasta la segunda década de vida (es decir, la edad media de diagnóstico ~14 años), momento en el cual la propagación más allá de la tiroides está invariablemente presente y se pierde la oportunidad de un tratamiento curativo.²⁶⁴⁻²⁶⁶ De hecho, el CMT es la principal causa de muerte en la MEN3 y se asocia a un curso de enfermedad evidentemente agresivo, de tal manera que tiene una supervivencia de 10 años peor que el CMT que ocurre en la MEN2, aunque esto puede, en parte, reflejar la edad más temprana de inicio y la típica etapa posterior del diagnóstico.²⁶⁵

El CMT se produce en pacientes con MEN2 y MEN3 con mutaciones de *RET* de alto riesgo de la ATA (es decir, mutaciones del codón Cys634 y la mutación Ala883Phe, respectivamente), con una edad media en el diagnóstico de 20 a 25 años, aunque se ha descrito en los menores de 5 años.^{263,267} Sin embargo, en estos portadores de mutaciones de *RET* de alto riesgo, las metástasis en los ganglios linfáticos son inusuales en los menores de 10 años,^{3,268} y las diferentes mutaciones del codón 634 pueden estar asociadas a sutiles diferencias en la expresión del CMT. Por ejemplo, se ha descrito que la penetrancia del CMT es mayor en los portadores de la mutación Cys634Arg cuando se compara con otras sustituciones del codón 634.^{269,270} La edad media de inicio del CMT es más tardía en los pacientes con MEN2 con mutaciones de *RET* de riesgo moderado de la ATA (es decir, todas las demás mutaciones de *RET*, excluidas Met918Thr, las de Cys634 y Ala883Phe) que en los portadores de mutaciones de mayor riesgo, pero existe una gran variabilidad. Por ejemplo, en una serie de 127 pacientes con mutaciones de *RET* de riesgo moderado, la edad media en el diagnóstico del CMT fue de 42 años, con un intervalo de 6 a 86 años.²⁶³ Además, a pesar de la edad más tardía del diagnóstico del CMT en portadores de mutaciones de riesgo moderado en comparación con los de alto riesgo, no se observó ninguna diferencia en el curso clínico, lo que sugiere que las mutaciones de *RET* influyen predominantemente en la edad de inicio más que en la agresividad de la enfermedad *per se*.²⁶³ Además, estudios recientes indican que tal vez sea posible subdividir aún más la categoría de riesgo moderado de la ATA para incluir grupos de riesgo moderado-alto, como las mutaciones que afectan a los codones Cys611, Cys618 y Cys620, y grupos de riesgo moderado-bajo, como las mutaciones que afectan a los codones Leu790, Val804 y Ser891, según la progresión del CMT relacionada con la edad.²⁶⁷ También es probable que la penetrancia del CMT asociada a ciertas mutaciones de *RET* de riesgo moderado (p. ej., Val804Met) se reduzca significativamente, como lo indica una frecuencia más alta de lo previsto de individuos que albergan la variante en la población general.^{145,271} Así pues, el riesgo y la penetrancia relacionada con la edad del CMT están fuertemente determinados por las mutaciones de *RET* específicas de los codones, aunque es probable que otros factores modificadores genéticos y/o ambientales influyan en la expresión de la enfermedad. Por ejemplo, el riesgo de CMT (y otras características clínicas de la MEN2) en las personas con una mutación de *RET* específica también

puede verse influido por variantes adicionales de codificación de *RET* y/o el haplotipo *RET* de fondo.^{272,273}

Tratamiento

La cirugía, que comprende la tiroidectomía total con disección de los compartimentos de los ganglios linfáticos cervicales, es el tratamiento recomendado para el CMT esporádico y hereditario, ya que ofrece la mejor oportunidad de lograr la curación. En cuanto al CMT recurrente o metastásico, se dispone de varias estrategias de tratamiento (p. ej., la cirugía citoreductora locorregional, la radioterapia de haz externo, la ablación por radiofrecuencia, la quimioembolización y los tratamientos selectivos sistémicos, como los inhibidores de los RTK).

La mayoría de los pacientes que se presentan con CMT en el contexto de un nódulo tiroideo tendrán evidencias de metástasis en los ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico, y el alcance de la cirugía sigue siendo controvertido. Además, los casos índice con *MEN2* pueden tener una enfermedad multifocal y/o bilateral, y el grado de afectación de los ganglios linfáticos cervicales y/o la presencia de metástasis a distancia influirán en el alcance de la cirugía. Se ha descrito que las concentraciones de calcitonina sérica basal preoperatorias se asocian al grado de afectación de los ganglios linfáticos cervicales y se utilizan en algunos centros para tomar decisiones sobre el alcance de la resección de los ganglios linfáticos. Por ejemplo, en un estudio de 300 pacientes con CMT que no habían recibido tratamiento se describió que la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos en la zona central y lateral del cuello homolateral, zona central contralateral, zona lateral contralateral y mediastino superior se asociaba a concentraciones de calcitonina sérica basal superiores a 20, 50, 200 y 500 pg/ml, respectivamente,²⁷⁴ y que la cirugía bilateral de cuello orientada a los compartimentos podía lograr la curación bioquímica en más del 50% de los pacientes con niveles de calcitonina pretratamiento de 1.000 pg/ml o superiores, mientras que esos resultados no se alcanzaban en los pacientes con niveles de calcitonina preoperatorios de 10.000 pg/ml o superiores.²⁷⁴ La remisión o curación bioquímica postoperatoria es importante, ya que se asocia a tasas bajas de recurrencia y a tasas excelentes de supervivencia a largo plazo del 98% a los 10 años.^{275,276} También se han descrito la información pronóstica sobre la afectación de los ganglios linfáticos y las tasas de curación quirúrgica para el CEA.²⁷⁷ Por ejemplo, se ha descrito que las concentraciones séricas de CEA en el preoperatorio superiores a 30 ng/ml indican metástasis en los ganglios linfáticos laterales centrales y homolaterales, mientras que las concentraciones séricas de CEA superiores a 100 ng/ml indican la afectación de los ganglios linfáticos laterales contralaterales o metástasis a distancia.²⁷⁷ Sin embargo, no se ha llegado a un consenso sobre el enfoque quirúrgico óptimo para el CMT con respecto al alcance de la resección de los ganglios linfáticos, y las directrices actuales sugieren la tiroidectomía total y la eliminación de los ganglios linfáticos del compartimiento central en los pacientes con CMT y sin evidencias de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales en la ecografía, mientras que la eliminación de los ganglios linfáticos de los compartimientos laterales puede valorarse en función de los niveles de calcitonina.³ Si hay afectación de los ganglios linfáticos cervicales, se recomienda la disección de los compartimientos central y lateral afectados, aunque las decisiones sobre la extirpación de los ganglios linfáticos en esta zona pueden basarse en los niveles de calcitonina si se observa que el compartimiento lateral del lado opuesto al del CMT está libre de enfermedad.³

En los pacientes con afectación de los ganglios linfáticos regionales, la tiroidectomía total y la disección bilateral de los ganglios linfáticos a menudo no logran la curación bioquímica. Por ejemplo, en los casos con afectación de 1 a 10 ganglios linfáticos cervicales, la normalización postoperatoria inmediata de la calcitonina sérica se logra solo en el 31 al 57% de los pacientes, mientras que la remisión bioquímica es del 0 al 4% cuando hay afectación de más de 10 ganglios cervicales.^{278,279} Así pues, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos es un factor de pronóstico desfavorable, y también

se ha descrito que el número de ganglios linfáticos afectados proporciona información pronóstica sobre la probabilidad de desarrollar metástasis a distancia.^{254,280} Además, en los pacientes sometidos a tiroidectomía y linfadenectomía por CMT, un mayor número de ganglios linfáticos obtenidos en la cirugía (es decir, el rendimiento de los ganglios linfáticos) —un sustituto para una estadificación adecuada— y la proporción de ganglios linfáticos metastásicos (es decir, el rendimiento entre número de ganglios linfáticos metastásicos/todos los ganglios linfáticos) se correlacionaron con una menor supervivencia.²⁸⁰ El sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis del American Joint Committee for Cancer también proporciona utilidad pronóstica, y se describen tasas de recurrencia mayores del tumor primario que se extiende más allá de la cápsula tiroidea para invadir estructuras locales (es decir, tumores pT4).³ Sin embargo, el sistema del American Joint Committee for Cancer no incorpora la edad, los niveles de calcitonina sérica pre- y postoperatorios ni la cuantificación del número de ganglios linfáticos afectados, que también proporcionan información adicional sobre el pronóstico.

La tiroidectomía, junto con la limpieza de los ganglios linfáticos, se asocia a varias complicaciones postoperatorias, como la fuga linfática, el hipoparatiroidismo transitorio (y, ocasionalmente, permanente) y el daño transitorio o a largo plazo de los nervios laríngeo recurrente y/o accesorio espinal. Después de la cirugía, deben determinarse los niveles de calcitonina basal o estimulada para evaluar el estado de la enfermedad, aunque normalmente se retrasa unos 3 meses para dar tiempo suficiente a que los niveles lleguen a un nadir.^{3,281} Después de la tiroidectomía total, se requiere el reemplazo de la hormona tiroidea de por vida en todos los pacientes, que también requerirán la vigilancia de las concentraciones de calcio en el plasma con el tratamiento adecuado, cuando sea necesario. En los pacientes con enfermedad avanzada conocida (es decir, enfermedad regional extensiva o metastásica), puede ser apropiada una cirugía menos agresiva, porque no se logrará la curación y los objetivos en estos pacientes serán mantener la voz y la deglución, preservar la calidad de vida y evitar las complicaciones locales.³

Tiroidectomía profiláctica en la MEN2

La capacidad de identificar a las personas que corren un alto riesgo de desarrollar una CMT hereditaria mediante pruebas de mutación de línea germinal de *RET* ofrece una oportunidad de realizar una cirugía preventiva o curativa en personas que de otro modo serían asintomáticas.^{3,239,268} De hecho, la tiroidectomía «profiláctica» se ha convertido en el pilar del tratamiento de los niños con riesgo de CMT hereditario y, cuando se realiza en una etapa suficientemente temprana, puede evitar la morbimortalidad asociada al desarrollo de CMT.^{3,239,250-252,268,282,283} Por ejemplo, en 2005, un estudio describió que la tiroidectomía profiláctica en 50 pacientes menores de 19 años con mutaciones de *RET* asociadas a la MEN2 no dio lugar a pruebas de enfermedad residual o recurrente en el 90% de los casos en un período de seguimiento medio de 7 años. Más recientemente, en un estudio en el que se describían los resultados de la tiroidectomía profiláctica en 167 niños con mutaciones de *RET* asociadas a la MEN2 y la MEN3, no se describió ningún caso de enfermedad recurrente o residual después de un promedio de 7 años en ninguno de los 149 pacientes de los que se disponía de datos de seguimiento. Además, se observó la normalización de la calcitonina sérica postoperatoria en el 99% de los pacientes que tenían niveles de calcitonina elevados en el preoperatorio.²⁵¹ Sin embargo, es importante señalar que el objetivo de esa cirugía preventiva no es necesariamente extirpar la tiroides antes de que se desarrolle cualquier anomalía, sino hacerlo antes de que haya un riesgo significativo de enfermedad metastásica. A este respecto, la aparición de métodos de determinación de la calcitonina sérica altamente sensibles proporciona ahora información adicional que puede ayudar a fundamentar las decisiones quirúrgicas, aunque cabe señalar que las concentraciones de calcitonina sérica en los niños pequeños, y especialmente en los primeros meses de vida, suelen estar elevadas y no reflejan con exactitud el estado de

la enfermedad. Así pues, aunque las recomendaciones anteriores sobre el momento de la tiroidectomía profiláctica se basaban en la categoría de riesgo de la mutación de *RET* solamente,² directrices más recientes sugieren que, en algunos casos, es razonable tener en cuenta los niveles de calcitonina sérica basal o estimulada, que proporcionan un indicador fiable del estado del CMT y el riesgo de enfermedad.³ Esto representa un cambio importante y reconoce que sigue habiendo una considerable heterogeneidad en la edad de inicio del CMT en los portadores de la misma mutación de *RET*, que pueden ser incluso del mismo tipo. Además, sugiere que, aunque la categoría de riesgo de la mutación de *RET* es el principal determinante de la edad de inicio de la HCC y la subsiguiente transformación en CMT, hay otros factores genéticos y/o ambientales que influyen en la expresión de la enfermedad.

La tiroidectomía en la primera infancia se asocia a una tasa de complicaciones más alta que la observada en niños mayores o adultos. Dicha cirugía solo debe realizarse en un centro con la experiencia adecuada. Entre las complicaciones asociadas a la cirugía se incluye la mayor probabilidad de desarrollar hipoparatiroidismo, ya que, con frecuencia, las glándulas paratiroides son difíciles de identificar en niños muy pequeños. Las complicaciones en la primera infancia también aumentan si se realiza una disección de los ganglios linfáticos centrales, y esto incluye los mayores riesgos de hipoparatiroidismo transitorio y permanente, así como la probabilidad de parálisis transitoria y recurrente del nervio laríngeo.^{268,284} Por consiguiente, el momento de la cirugía profiláctica tiene por objeto lograr un importante equilibrio entre los riesgos asociados a la cirugía temprana y los asociados a procedimientos quirúrgicos más extensos, que pueden ser necesarios cuando se retrasa la intervención. Las directrices actuales tratan de abordar este equilibrio, ofreciendo cierta flexibilidad en el momento de la tiroidectomía profiláctica en niños con mutaciones de línea germinal en el gen *RET* asociadas a una edad más tardía de aparición del CMT, al tiempo que recomienda la cirugía temprana en los que se considera que tienen un mayor riesgo (v. tabla 42.4). Así pues, se recomienda que los niños identificados como portadores de las mutaciones de *RET* de mayor riesgo de la ATA (es decir, Met918Thr) se sometan a una tiroidectomía total en el primer año de vida, y se considera aceptable la mayor tasa potencial de complicaciones del hipoparatiroidismo en este grupo de edad, dada la posibilidad de que se produzca una enfermedad metastásica al retrasar el tratamiento. En los niños con mutaciones de alto riesgo de la ATA (es decir, mutaciones del codón Cys634 y Ala883Phe), se suele recomendar la tiroidectomía profiláctica antes de los 5 años, y el momento exacto se basa en la exploración clínica anual, la ecografía del cuello y los niveles de calcitonina sérica a partir de los 3 años. En el caso de los niños con mutaciones del gen *RET* de riesgo moderado de la ATA, el momento de la tiroidectomía profiláctica debe basarse en los resultados de la exploración clínica, la ecografía del cuello y las concentraciones de calcitonina sérica a partir de los 5 años.³ La tiroidectomía está indicada una vez que las concentraciones de calcitonina sérica están elevadas, aunque también es apropiada en niños con niveles normales de calcitonina en los que no es posible o deseable esa vigilancia a largo plazo. No se ha definido con precisión el margen de concentraciones séricas de calcitonina «seguras» en el que es factible la cirugía curativa, aunque una vez que los niveles de calcitonina sérica basal superen el límite superior del intervalo normal (p. ej., ~10 pg/ml), puede anunciar las primeras etapas del desarrollo del CMT y el momento adecuado para la intervención quirúrgica. Las concentraciones séricas de calcitonina entre 10 y 30 pg/ml representan una ventana óptima para la intervención, ya que no se observaron metástasis ganglionares en niños con mutaciones de *RET* que tuvieran concentraciones de calcitonina sérica de 30 pg/ml o menos.^{268,283} Una vez que los niveles de calcitonina son superiores a 30 pg/ml, aumenta la probabilidad de que se produzcan metástasis ganglionares, que a menudo requerirán la disección ganglionar central y se asocian a una mayor morbilidad operativa y a una menor duración de la remisión a largo plazo.^{268,285}

Evaluación postoperatoria y tratamiento de pacientes con CMT

Después de la cirugía, la normalización de los niveles de calcitonina sérica se asocia a resultados muy favorables a largo plazo, aunque la enfermedad puede ser recurrente en una pequeña proporción de estos pacientes. Por ejemplo, se ha descrito que los pacientes con concentraciones séricas de calcitonina basal postoperatoria inferiores a 10 pg/ml tienen una supervivencia sin recaídas a 3 y 5 años del 95 y el 90%, respectivamente,²⁷⁶ y que solo el 4% de los pacientes con enfermedad recurrente han tenido niveles normales de calcitonina sérica en el postoperatorio.²⁸⁶ Por lo tanto, la normalización postoperatoria de los niveles de calcitonina sérica no puede considerarse curativa en todos los pacientes y pone de relieve la necesidad de un seguimiento clínico y bioquímico a largo plazo. Los pacientes que tienen niveles de calcitonina sérica basal postoperatoria por encima del intervalo de referencia requerirán un estudio más detallado, que dependerá de la gravedad de la hipercalcitoninemia. Así pues, los niveles de calcitonina sérica superiores a 10 pg/ml, pero inferiores a 150 pg/ml, indican una enfermedad residual localizada dentro del cuello que debe evaluarse por ecografía, mientras que las concentraciones de calcitonina sérica superiores a 150 pg/ml indican la posibilidad de una enfermedad más extensa que requerirá imágenes adicionales (p. ej., TC, RM o gammagrafía ósea). El alcance y la ubicación de la enfermedad residual o recurrente, cuya tasa de progresión tumoral se establece tanto por la imagen como por el tiempo de duplicación de la calcitonina y/o el CEA, determinará cuál de las diferentes opciones de tratamiento local o sistémico (v. más adelante) debe seguirse. El tiempo de duplicación de la calcitonina es una importante guía pronóstica,²⁸¹ y en un estudio se ha descrito que los tiempos de duplicación de la calcitonina de menos de 6 meses y de 6 a 24 meses se asocian a supervivencias a 10 años de aproximadamente el 10 y el 40%, respectivamente, mientras que todos los pacientes con un tiempo de duplicación superior a 24 meses estaban vivos al final del estudio.²⁸⁷ En otro estudio, tanto la calcitonina como el tiempo de duplicación del CEA también estaban fuertemente relacionados con la progresión de la enfermedad, ya que se observó que el 95% de los pacientes con tiempos de duplicación de 2 años o menos tenían una enfermedad progresiva, mientras que el 85% de los que tenían tiempos de duplicación superiores a 2 años tenían enfermedad estable.²⁸⁸

Tratamiento de la enfermedad avanzada

El tratamiento del CMT avanzado en pacientes con MEN2 o MEN3 no difiere del tratamiento de los que tienen un CMT esporádico.³ En los pacientes con MEN2 y MEN3 con elevaciones significativas de la calcitonina sérica preoperatoria (p. ej., > 500 pg/ml), postoperatoria (p. ej., > 150 pg/ml) o durante el seguimiento posterior, se debe investigar la posibilidad de enfermedad localmente avanzada y/o metastásica, ya que esto influirá en la elección del enfoque terapéutico futuro.³

En los pacientes con enfermedad residual o recurrente que se limita al cuello, puede ser apropiado volver a operar con una disección compartimentada de las regiones central y/o lateral basada en la investigación preoperatoria (es decir, en la obtención de imágenes y/o en la biopsia), con el fin de normalizar o reducir los niveles de calcitonina sérica, aunque estos posibles beneficios deben equilibrarse con la mayor morbilidad que se asocia a la nueva cirugía del cuello. No se recomienda utilizar yodo radiactivo en el postoperatorio de pacientes con CMT, a menos que haya evidencia de que el CMT recurrente contiene elementos de cáncer de tiroides papilar o folicular. La radioterapia de haz externo (EBRT) sobre el cuello ha sido muy utilizada para el control de enfermedades locorregionales, aunque hay pocas pruebas de beneficio de supervivencia cuando se tienen en cuenta otros factores de pronóstico.²⁸⁹ Las directrices actuales sugieren que se considere la posibilidad de aplicar la EBRT a pacientes con alto riesgo de recurrencia de la enfermedad local o que corren el riesgo de obstrucción

de las vías respiratorias. Sin embargo, la decisión de utilizar EBRT en estas situaciones debe tener en cuenta las posibles toxicidades agudas y crónicas asociadas al tratamiento.³

Una vez que se han desarrollado metástasis a distancia, los tratamientos tienen como objetivo controlar la enfermedad y/o lograr el beneficio sintomático, ya que no se dispone de tratamientos curativos. La determinación del tratamiento óptimo dependerá de varios factores, entre ellos el lugar o lugares y la extensión de las metástasis, la tasa de progresión tumoral, la situación funcional del paciente, las modalidades de tratamiento disponibles y los deseos del paciente. El CMT metastatiza más comúnmente en el hígado y el esqueleto axial (v. fig. 42.8) y, en menor medida, en los pulmones (v. fig. 42.6), el cerebro y la piel, y en estos entornos pueden emplearse varios enfoques de tratamiento para lograr el control de los síntomas y/o la enfermedad.³ Los tratamientos de la enfermedad metastásica se clasifican en general como tratamientos locales y sistémicos. Los tratamientos locales, que se utilizan normalmente para el control de enfermedades o síntomas en sitios específicos relacionados con la propagación del tumor, son la resección quirúrgica, la reducción tumoral, la quimioembolización, la ablación por radiofrecuencia y la EBRT.³ Los síntomas relacionados con la secreción hormonal aberrante también pueden requerir tratamiento. Por ejemplo, los fármacos antimotilidad (como la loperamida) y/o los análogos de la somatostatina mejoran la diarrea de quienes tienen metástasis hepáticas hormonales activas y pueden utilizarse antes de la citorreducción quirúrgica y/o la quimioembolización arterial selectiva.³ De manera similar, puede ser necesario lograr el control bioquímico del síndrome de Cushing (es decir, debido a la producción ectópica de la hormona liberadora de corticotropina o ACTH) para minimizar la morbilidad asociada (p. ej., hiperglucemia, osteoporosis, hipertensión, hipopotasemia o gastritis), y esto puede lograrse mediante varios enfoques, como tratamientos médicos (p. ej., ketoconazol, metirapona o mitotano), suprarrenalectomía bilateral o citorreducción de las metástasis hepáticas. También se ha observado la remisión del síndrome de Cushing ectópico debido al CMT en informes de casos que reciben el inhibidor de los RTK vandetanib (v. más adelante).²⁹⁰

Los tratamientos antitumorales sistémicos se reservan para pacientes con CMT metastásico en los que hay evidencias de una carga de enfermedad significativa y/o de progresión de la enfermedad. La llegada del tratamiento dirigido con inhibidores de los RTK ha supuesto un avance significativo en este campo, y estos fármacos representan ahora el tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes con enfermedad progresiva avanzada (v. más adelante). En cambio, las pautas de quimioterapia citotóxica convencionales, ya sea con fármacos aislados o en combinación, se han asociado a tasas de respuesta bajas y no se recomiendan habitualmente. En los ensayos clínicos en fases iniciales, también se han empleado otros tratamientos sistémicos, incluidos los radionúclidos (p. ej., [⁹⁰Y-DOTA]-TOC), pero se requiere una evaluación más detallada que apoye su uso clínico más generalizado.³

Tratamientos dirigidos para el CMT asociado a la MEN2

Actualmente, hay dos inhibidores de los RTK aprobados para su uso en el CMT progresivo avanzado: el vandetanib, que se dirige al RET, al receptor del factor de crecimiento endotelial (EGFR) y a las cinasas del EGFR vascular (VEGFR), y el cabozantinib, que se dirige a las cinasas RET, c-Met y VEGFR.^{3,266,291-293} Se considera que la actividad anti-RET de estos fármacos es el factor determinante de su eficacia clínica en el CMT, pero es importante señalar que el objetivo de las TK alternativas, incluido el VEGFR, por estos fármacos también contribuye sustancialmente a su actividad antitumoral.

La seguridad y eficacia del vandetanib en el CMT avanzado se evaluó inicialmente en ensayos clínicos de pacientes con MEN2 y MEN3, que demostraron tasas de respuesta parcial del 15 al 20% y enfermedad estable que persiste durante 24 semanas o más en otro 50% adicional de los pacientes.^{294,295} En un ensayo posterior en fase III de pacientes con CMT avanzado debido a casos esporádicos en el marco de la enfermedad hereditaria, el vandetanib demostró un aumento de

la SSP en comparación con placebo (mediana de la SSP de 30,5 frente a 19,5 meses, respectivamente), mientras que aproximadamente el 45% de los pacientes del grupo de tratamiento demostraron una respuesta parcial del tumor.²⁹¹ El tratamiento con vandetanib en 28 pacientes con mutaciones de línea germinal en *RET* reveló que el 45% tuvieron una respuesta tumoral objetiva,²⁹¹ y los tumores que albergaban una mutación somática Met918Thr de *RET* también tuvieron una respuesta mejorada.²⁹¹ En un estudio posterior de vandetanib en niños y adolescentes con MEN3 y CMT localmente avanzado o metastásico se describió una tasa de respuesta parcial objetiva del 47%, mientras que los 15 pacientes con MEN3 que albergaban la mutación de línea germinal Met918Thr experimentaron alguna reducción en el tamaño del tumor.²⁹⁶

El cabozantinib, en un ensayo clínico en fase III, dio lugar a una respuesta tumoral parcial en el 28% de los pacientes con CMT localmente avanzado o metastásico, en comparación con el 0% en el grupo de placebo, mientras que la SSP se incrementó en los que recibieron el tratamiento en comparación con el placebo (11,2 frente a 4 meses, respectivamente).²⁹⁷ Sin embargo, no se demostró ningún beneficio de supervivencia general entre los grupos de tratamiento y placebo.²⁹⁷ En el análisis posterior de este ensayo se describió un aumento de la mediana de la SSP en los pacientes con una mutación de *RET* o *RAS* que recibieron cabozantinib en comparación con el placebo (13,8 frente a 4,6 meses, y 10,8 frente a 1,8 meses, respectivamente). Por el contrario, no se observó tal beneficio en los pacientes sin mutaciones de *RET* o *RAS* (mediana de SSP en los grupos de tratamiento y placebo de 5,6 frente a 5,3 meses, respectivamente).²⁹⁸ Además, se encontró que los pacientes con tumores que albergaban la mutación Met918Thr de *RET* también obtenían el mayor beneficio en la mediana de la SSP con el tratamiento con cabozantinib (14,1 meses) y, lo que es importante, estos pacientes fueron el único grupo que tuvo una mayor supervivencia global.²⁹⁸⁻³⁰⁰ Además, se observaron tasas de respuesta objetiva del 32 y el 22% en pacientes con y sin mutaciones de *RET*, respectivamente, lo que indica cierta actividad antitumoral en pacientes sin mutaciones en ese gen.^{298,299}

Estos estudios revelan que el tratamiento con inhibidores de los RTK de pacientes con CMT avanzado logró respuestas objetivas del tumor en más del 50% de los pacientes. Además, la mayoría de los pacientes desarrollaron resistencia a los fármacos, lo que dio lugar a mejoras solo a corto y medio plazo en el control de la enfermedad, y no se demostró la remisión de la enfermedad a largo plazo ni grandes beneficios en la supervivencia.^{266,299,300} Además, los efectos adversos asociados a estos fármacos, que incluían diarrea, erupción cutánea, cansancio, hipertensión, dolor abdominal, fotosensibilidad, intervalo QT prolongado y fistulas gastrointestinales, dieron lugar a la interrupción del fármaco o a la necesidad de reducir la dosis en un 12-16% y un 35-79%, respectivamente.³ También hubo una marcada heterogeneidad en la respuesta a los fármacos incluso entre individuos que albergaban mutaciones de *RET* similares, y se requiere una mejor comprensión molecular de estos fármacos para establecer su uso óptimo.^{266,296} Por ejemplo, sería importante determinar las actividades clínicas en presencia de diferentes mutaciones de *RET* y establecer la contribución relativa de sus diferentes actividades anti-TK, como el anti-VEGFR, especialmente porque se demostró que el cabozantinib, mediante el uso de modelos tumorales *in vitro* e *in vivo*, era activo contra varias formas mutadas de *RET*, como Met918Thr y Tyr791Phe, mientras que otras formas mutadas de *RET*, incluidas las que albergaban sustituciones en Val804, parecían ser resistentes a ciertos inhibidores de los RTK, entre ellos el vandetanib.^{301,302}

También se han evaluado otros inhibidores de multi-TK y RET en ensayos clínicos de fase temprana en el CMT avanzado, entre ellos el sorafenib, que demostró respuestas parciales en el 6-25% de los pacientes;^{303,304} el lenvatinib, que demostró respuestas tumorales objetivas en el 35% de los pacientes del CMT;³⁰⁵ y el sunitinib, que demostró una tasa de respuesta objetiva del 38%.³⁰⁶ Sin embargo, el uso de estos y otros inhibidores de la TK no está aprobado actualmente y se requieren

estudios más amplios para determinar la efectividad de estos tratamientos en pacientes con CMT en la MEN2 y la MEN3. En estudios preclínicos se han evaluado otros inhibidores de RTK y RET con actividad contra mutaciones específicas de los receptores TK. Por ejemplo, el alectinib y el ponatinib demostraron una importante actividad anti-RET, incluida la selección eficaz de mutaciones en genes «guardianes de la puerta» del Val804 (p. ej., Val804Met y Val804Leu),^{292,299,307} y se están desarrollando varios inhibidores específicos de RET.²⁹²

Por último, es probable que se requiera un tratamiento sistémico secuencial o en combinación para lograr respuestas al tratamiento a más largo plazo, y se están realizando estudios en la fase inicial.²⁹² Además, se requiere una mejor comprensión de los mecanismos de resistencia adquirida para determinar el uso óptimo de los fármacos que van apareciendo.

Feocromocitoma

Características clínicas

Los feocromocitomas son las segundas neoplasias más frecuentes en la MEN2 y la MEN3, con una penetrancia global del 40 al 50%. El feocromocitoma puede ser la primera manifestación en una minoría (< 10%) de casos y también puede verse al mismo tiempo que el CMT en el 35% de los casos³⁰⁸⁻³¹⁰ (v. fig. 42.8). Las presentaciones infantiles de un feocromocitoma son poco frecuentes en la MEN2, aunque las edades más tempranas de aparición relacionadas con las mutaciones del codón Cys634 y Met918Thr son 8 y 12 años, respectivamente.^{3,311} Una característica fundamental del feocromocitoma asociado a la MEN2 es que en el 50% de los pacientes se presenta como una enfermedad bilateral, que puede ocurrir de forma sincrona o metacrónica.^{308,312-315} La frecuencia de esa enfermedad bilateral es mayor en personas de genotipos específicos, incluida la mutación Cys634Arg de RET.^{269,270,315} La mayoría (> 95%) de los feocromocitomas asociados a la MEN2 y la MEN3 se originan dentro de la glándula suprarrenal y se producen sobre la base de la hiperplasia medular suprarrenal.^{239,316} Sin embargo, estudios más recientes indican que las regiones de hiperplasia medular suprarrenal comparten características moleculares con el feocromocitoma y deberían considerarse más correctamente microfocromocitomas.³¹⁷ La inmensa mayoría (> 95%) de los feocromocitomas asociados a la MEN2 y la MEN3 son benignos, y solo entre el 0 y el 4% progresan hacia la malignidad en grandes series, aunque los informes de casos individuales destacan casos ocasionales de propagación metastásica.^{308,315,318-320} El feocromocitoma/paraganglioma extrasuprarrenal es extremadamente raro en la MEN2 y la MEN3.³²¹

Los signos y síntomas clínicos del feocromocitoma en la MEN2 y la MEN3 no difieren de los que se presentan en pacientes con feocromocitomas no sindrómicos y no familiares. Así, los pacientes con MEN2 y MEN3 con feocromocitoma presentan características asociadas al exceso de secreción de catecolaminas, entre las que se incluyen cefaleas episódicas, sudoración, palpitaciones, ansiedad e hipertensión. Sin embargo, entre el 30 y el 50% de los pacientes con MEN2 y MEN3 son asintomáticos, y el feocromocitoma se diagnostica durante un programa de detección.^{315,322} Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de un feocromocitoma debido a MEN2 en todos los pacientes diagnosticados de CMT antes de la cirugía (independientemente de los signos o síntomas), ya que la falta de diagnóstico y tratamiento de un feocromocitoma concurrente puede tener resultados catastróficos debido a una crisis adrenérgica intraoperatoria.³ Además, es importante excluir el feocromocitoma en todos los pacientes con MEN2 y MEN3 «de riesgo» antes del embarazo.³

El diagnóstico de feocromocitoma se confirma demostrando concentraciones elevadas de metanefrinas fraccionadas libres en el plasma y/o la orina. Los feocromocitomas asociados a la MEN2 son normalmente adrenérgicos y secretan cantidades desproporcionadas de adrenalina.^{239,315} Las concentraciones elevadas de adrenalina (y de la metanefrina asociada) ayudan a distinguir la MEN2 de otros síndromes hereditarios de feocromocitoma/paraganglioma, como la enfermedad de von Hippel-Lindau y los síndromes de paraganglioma familiar, en

los que predominan la noradrenalina u otros metabolitos. Los estudios preoperatorios de localización de tumores son esenciales, porque hay una alta probabilidad de enfermedad bilateral, y las imágenes deben evaluar ambas glándulas suprarrenales. Se recomiendan las imágenes transversales con TC o RM, y algunos centros preferirán la TC, porque proporciona una mayor resolución; el feocromocitoma aparece como una masa densa e hipervascular.^{312,323} Varias modalidades funcionantes de diagnóstico por imágenes (p. ej., ¹²³I-metayodobencilguanidina [¹²³I-MIBG], ¹⁸F-FDOFA PET/TC o ¹⁸F-FDG-PET y ⁶⁸Ga-DOTA) también se asocian a una alta sensibilidad y especificidad para localizar la enfermedad y detectar la enfermedad metastásica y extrasuprarrenal, aunque pueden no ser muy útiles en la MEN2 y la MEN3, considerando que la mayoría de los pacientes tienen enfermedades benignas limitadas a la médula suprarrenal.^{324,325}

La aparición de feocromocitomas en pacientes con MEN2 y MEN3 depende del genotipo.^{239,268,270,312,314,322} Así, la mayor prevalencia de feocromocitoma se observa en quienes tienen mutaciones de RET de riesgo alto (codón Cys634 y Ala883Phe) y la de más alto riesgo (Met918Thr) de la ATA, mientras que se observa una menor frecuencia de enfermedad en quienes tienen mutaciones de RET de riesgo moderado (v. tabla 42.3 y fig. 42.7). Hasta la fecha, la mayoría de las estimaciones de la penetrancia del feocromocitoma están relacionadas con la edad, y se desconoce el riesgo absoluto a lo largo de la vida de varias mutaciones de RET. Por ejemplo, el 30 y el 100% de los pacientes con mutación Met918Thr desarrollaron feocromocitoma a los 27 y 56 años, respectivamente; el 25, el 30-60, el 52 y el 88% de los portadores de la mutación del codón Cys634 de RET desarrollaron la enfermedad a los 30, 35, 50 y 77 años, respectivamente, y menos del 20% de los pacientes portadores de mutaciones del exón 10 de riesgo moderado (p. ej., las que afectan a los codones 609-620) tenían feocromocitomas a los 35 años.^{268,270,309,312,314,322} Se han descrito diferentes mutaciones que afectan al mismo residuo de Cys634 y que dan lugar a diferentes penetrancias tumorales, y la mutación Cys634Arg se asocia a la mayor incidencia de feocromocitoma en pacientes con MEN2.^{269,270,310} Además, estudios recientes también indican la presencia de posibles modificadores de enfermedades genéticas o ambientales, y se describe una historia natural diferente del feocromocitoma en la MEN2 en individuos con las mismas mutaciones de RET de diferentes regiones geográficas. Así, los pacientes con MEN2 de América del Sur con mutaciones del exón 11 (p. ej., que afectan al codón Cys634) parecen tener una menor penetrancia de la enfermedad y/o una edad de aparición más tardía que los de Europa (es decir, Europa Meridional, Central y Occidental).³²⁶ La observación de que la penetrancia y la expresión del feocromocitoma varían incluso dentro de un mismo grupo de familiares corrobora la influencia de los modificadores genéticos. Entre las posibles influencias modificadoras figura la observación de que ciertos haplotipos que contienen mutaciones de RET junto con otras variantes raras de RET (p. ej., Tyr791Phe) o polimorfismos (p. ej., Leu769Leu, Ser836Ser y Gly691Ser/Ser904Ser) dan lugar a un mayor riesgo de feocromocitoma relacionado con la edad.^{273,327}

Tratamiento

La extirpación quirúrgica de los feocromocitomas es el tratamiento de elección. Sin embargo, se debe instituir un bloqueo α y β en el pre- y el perioperatorio, y en los pacientes sometidos a suprarrenalectomía bilateral, que corren el riesgo de sufrir una deficiencia postoperatoria de esteroides y mineralocorticoides, se deben administrar esteroides perioperatorios. En el caso de la suprarrenalectomía uni- o bilateral, los enfoques abiertos (es decir, por vía retroperitoneal) y laparoscópicos son apropiados, y se ha descrito que se asocian a resultados similares.³ Sin embargo, en la planificación de la estrategia quirúrgica deben considerarse varios factores adicionales específicamente en los pacientes con MEN2 y MEN3 en comparación con los pacientes con feocromocitomas no sindrómicos y no familiares. Por ejemplo, en los pacientes con feocromocitomas bilaterales sincrónicos, la extirpación simultánea de ambas glándulas suprarrenales da lugar a una insuficiencia supra-

renal postoperatoria, por lo que todos los pacientes requieren un tratamiento sustitutivo de glucocorticoides y mineralocorticoides de por vida.^{268,322} Por esta razón, no se recomienda la suprarrenalectomía bilateral en caso de enfermedad unilateral a pesar de la posibilidad de que se desarrolle un tumor en la glándula contralateral.³ Para reducir el riesgo de insuficiencia suprarrenal en pacientes que requieren suprarrenalectomía bilateral, algunos centros han recomendado la cirugía conservadora de las suprarrenales (es decir, la suprarrenalectomía subtotal) a pesar del riesgo potencial de recurrencia de tumores en el tejido remanente.^{268,312,322,328} La cirugía conservadora de la glándula suprarrenal consiste en la extirpación del feocromocitoma con objeto de dejar entre el 10 y el 30% de tejido cortical suprarrenal residual para proporcionar una reserva suprarrenal suficiente para la función glucocorticoide y mineralocorticoide. Los partidarios de este enfoque citan el bajo riesgo de malignidad, una tasa relativamente baja de recurrencia del tumor con intervalos sustanciales de ausencia de enfermedad y una baja frecuencia de insuficiencia suprarrenal asociada a la cirugía de preservación de las glándulas suprarrenales. En varias series retrospectivas se han comparado los resultados clínicos entre la suprarrenalectomía convencional y la suprarrenal. Por ejemplo, en una serie de 552 pacientes con MEN2 sometidos a cirugía por feocromocitoma, el 20% recibieron una cirugía conservadora de las glándulas suprarrenales, y se demostró que el 60% de los que se sometieron a resecciones tumorales bilaterales conservaron la producción de glucocorticoides.^{322,328} Además, tras una cirugía conservadora suprarrenal uni- o bilateral, se observó una tasa baja de recurrencia del tumor del 3% en la glándula operada remanente después de 10 años de seguimiento.^{312,322} Aunque en otras series se describen tasas de recidiva más elevadas, y es probable que aumenten con la duración cada vez mayor del seguimiento, las directrices actuales sugieren la cirugía conservadora de la glándula suprarrenal como alternativa a la suprarrenalectomía, aunque este enfoque puede no ser técnicamente factible en los pacientes con MEN2 y MEN3 con enfermedad multifocal.^{3,268,312,314,328-330} Por último, en los pacientes que tienen feocromocitoma concurrente con CMT, la práctica habitual es extirpar el o los tumores suprarrenales antes de la tiroidectomía.³ Las decisiones relativas a la estrategia quirúrgica deben buscar el equilibrio entre los riesgos y beneficios relativos del enfoque programado, además de tener en cuenta los deseos del paciente. Además, es importante señalar que las mejoras en los programas de detección y los enfoques de tratamiento han reducido la morbimortalidad debida al feocromocitoma asociado a la MEN2 y la MEN3, que tienen una frecuencia muy baja de enfermedad maligna; por lo tanto, los resultados actuales suelen ser muy favorables.^{312,322} Después de la cirugía, se requiere un seguimiento de por vida de todos los pacientes para asegurar el cumplimiento y la vigilancia apropiados del tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides en los que tienen insuficiencia suprarrenal, y para vigilar el desarrollo de un feocromocitoma adicional en la glándula suprarrenal contralateral después de resecciones unilaterales, o en el tejido suprarrenal remanente después de una cirugía conservadora de las glándulas suprarrenales, de modo que se pueda planificar y proporcionar la cirugía apropiada (es decir, una suprarrenalectomía).

Hiperparatiroidismo primario

Características clínicas

El HPTP, que se presenta en el 30% de los pacientes con MEN2, aparece en la tercera o la cuarta décadas de vida.^{3,268,270,312,314,331} El riesgo de HPTP está relacionado con el genotipo *RET*, y los pacientes con la mutación de *RET* Met918Thr no desarrollan HPTP, mientras que entre el 10 y el 20% de los pacientes con mutaciones del codón Cys634 desarrollarán HPTP entre los 35 y los 40 años;^{268,269,314} entre ellos, los portadores de la mutación Cys634Arg de *RET* tienen el mayor riesgo de tener HPTP.^{269,270} Los pacientes con otras mutaciones de *RET* (p. ej., del exón 10 que involucra a los codones Cys609, Cys611, Cys618 y Cys620) tienen un riesgo menor del 5% de tener HPTP.^{3,332} Sin embargo, en algunos pacientes con MEN2 con mutaciones del

codón Cys634, se ha descrito que el HPTP se presenta ya a los 2 años.^{3,333,334} En los pacientes con MEN2 con HPTP, pueden verse afectadas varias paratiroides con formación de hiperplasia y/o adenoma, con frecuencia asíncronos, de modo que a menudo se observa un tumor paratiroideo dominante de una sola glándula.³¹²

El diagnóstico de HPTP en la MEN2 no difiere del de los pacientes con presentaciones no sindrómicas y no familiares, y depende de la demostración de hipercalcemia con concentraciones de PTH en plasma elevadas o inadecuadamente normales. Sin embargo, los pacientes con MEN2 con HPTP suelen ser asintomáticos y solo tienen una hipercalcemia leve,^{3,268} de tal manera que el diagnóstico se hace a menudo después de las pruebas bioquímicas de rutina o durante la detección de otras manifestaciones de MEN2. Las imágenes preoperatorias que utilizan gammagrafía con sestamibi, ecografía y TC en cuatro dimensiones para localizar las paratiroides son útiles solo en pacientes que han tenido una cirugía previa del cuello (es decir, tiroidectomía y/o disección de los ganglios centrales del cuello) para el CMT, ya que ayuda a guiar el enfoque quirúrgico. Sin embargo, en los pacientes en los que el diagnóstico de HPTP se hace simultáneamente con el de CMT, la ecografía del cuello o la RM para la estadificación de CMT ayudan a identificar las glándulas paratiroides agrandadas, pero la obtención de más imágenes de las paratiroides ofrece poco valor añadido, porque la exploración quirúrgica permitirá evaluar las cuatro glándulas paratiroides.

Tratamiento

Las recomendaciones actuales de tratamiento del HPTP en la MEN2 favorecen la extirpación solo de las glándulas paratiroides agrandadas o enfermedades en lugar de las operaciones más importantes que se recomiendan para la MEN1.^{3,268} Sin embargo, el enfoque quirúrgico dependerá del momento del diagnóstico en relación con el CMT. Así pues, en los pacientes que tienen CMT y HPTP síncronos y se someten a una tiroidectomía para el CMT, la recomendación es eliminar solo las glándulas paratiroides agrandadas, y el éxito de la paratiroidectomía se supervisa mediante la determinación de PTH intraoperatoria.²⁶⁸ Sin embargo, en los pacientes con afectación de las cuatro glándulas se recomienda una paratiroidectomía subtotal que deje un remanente *in situ* en un pedículo vascular o una paratiroidectomía total con autotrasplante.³ En los pacientes que presenten HPTP después de la tiroidectomía, los objetivos de la cirugía de paratiroides deberán adaptarse a la eliminación solo de las glándulas paratiroides agrandadas, que pueden haber sido identificadas por estudios de imagen preoperatorios,³ y la determinación de PTH intraoperatoria utilizada para supervisar la eliminación satisfactoria de las glándulas agrandadas, dejando las glándulas paratiroides normales *in situ*. Por último, en los pacientes sometidos a una tiroidectomía para CMT con calcio y PTH normales, se recomendó que no se realizara una paratiroidectomía profiláctica, sino que se dejaran *in situ* las glándulas paratiroides de apariencia normal y viable.³³¹

Características clínicas adicionales asociadas a los trastornos variantes de la MEN2A

CMT familiar solo

El CMTF se caracteriza por ser la única manifestación de la MEN2. Sin embargo, la distinción entre el CMTF y la MEN2A es difícil, debido a la baja penetrancia del feocromocitoma en algunos pacientes, y el CMTF debe considerarse solo si hay al menos cuatro miembros de la familia mayores de 50 años que estén afectados por CMT, pero no por feocromocitomas o HPTP.^{3,335,336} Cuando se aplican estrictos criterios de diagnóstico, el CMTF es muy raro.

MEN2 con LCA

Se ha descrito que el LCA se presenta hasta en el 35% de los pacientes con MEN2 que albergan mutaciones del codón Cys634³³⁷ (fig. 42.9), pero se observa muy raramente en los pacientes con MEN2 con otras mutaciones de *RET*. El LCA se presenta con un prurito intenso y

erupción en la zona interescapular de la región de los dermatomas T2-6³ (v. fig. 42.9). Las lesiones mejoran con la luz del sol y empeoran en momentos de estrés. El LCA puede ser anterior a las otras manifestaciones clínicas de la MEN2. El tratamiento incluye el uso de cremas tópicas, como corticosteroides, antihistamínicos sistémicos y/o fototerapia, que proporcionan un alivio parcial de los síntomas.³

MEN2 con EH

Aproximadamente el 7% de los pacientes con MEN2 manifiestan características de EH y suelen presentarse poco después del nacimiento con incapacidad de evacuar las heces y desarrollo de megacolon, como resultado de la ausencia de ganglios entéricos a lo largo de una longitud variable del intestino. El fenotipo solo se observa en pacientes con MEN2 que albergan mutaciones de *RET* activadas en el exón 10 que afectan a los residuos de cisteína en las posiciones 609, 611, 618 y 620. Se observan mutaciones heterocigóticas con pérdida de función de *RET* en el 50% de los pacientes con EH esporádica, por lo que la coexistencia de la MEN2 con la EH parece paradójica (es decir, que la EH se produzca en el contexto de mutaciones de *RET* tanto de activación como de pérdida de función).^{338,339} Conocer la estructura y función de los receptores (v. más adelante) ha permitido comprender la base molecular de estas observaciones paradójicas, con la hipótesis de que estas mutaciones específicas del exón 10 dan lugar a una activación constitutiva de los receptores suficiente para la señalización oncogénica (es decir, que da lugar al fenotipo MEN2), pero que disminuye la expresión de los receptores de la superficie celular (p. ej., mediante la reducción de la estabilidad), lo que da lugar a una señalización de RET dependiente de ligandos que es inadecuada durante el desarrollo del sistema nervioso entérico.³⁴⁰

Muy ocasionalmente, se han descrito características dermatológicas más típicas de la MEN3 en pacientes con MEN2, incluida la hiperneuria dérmica (es decir, fibras nerviosas hipertróficas mielinizadas y no mielinizadas en la piel). Además, se han descrito múltiples fibromas escleróticos, que recuerdan más los cambios observados en el síndrome de tumor hamartomatoso PTEN.³⁴¹



• **Figura 42.9** Liquen cutáneo amiloide en un paciente con neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 que alberga una mutación del codón Cys634. (Tomado de Birla S, Singla R, Sharma A, Tandon N. Rare manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2A & cutaneous lichen amyloidosis in a family with *RET* gene mutation. *Indian J Med Res.* 2014;139[5];779–781.)

Manifestaciones clínicas adicionales asociadas a la MEN3

Las características extraendocrinas se dan en prácticamente todos los pacientes con MEN3, que tienen las manifestaciones endocrinas del CMT agresivo de inicio temprano junto al feocromocitoma.²⁶⁵ Sin embargo, la penetrancia y/o la gravedad de estos rasgos extraendocrinos pueden ser variables, aunque algunos pueden ser evidentes en edades muy tempranas; cuando se reconocen, pueden facilitar el diagnóstico temprano. Sin embargo, con frecuencia se pasan por alto esas características, lo que da lugar a retrasos en el tratamiento.³⁴² Estas características extraendocrinas (o no) incluyen un fenotipo óseo que da lugar a un hábito marfanoide con estatura alta, extremidades largas, cara estrecha y alargada, paladar alto y arqueado, anomalías en la pared torácica (p. ej., tórax *excavatum* o pie cavo), escoliosis, aracnodactilia y un mayor riesgo de deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral;^{3,265} neuromas mucosos múltiples, que suelen presentarse como pápulas blandas en la cavidad oral y alrededor de ella (p. ej., que afectan a la lengua y los labios), así como en la mucosa nasal y laríngea (v. fig. 42.6); manifestaciones oculares, como alacrimia, ptosis leve, neuromas conjuntivos y fibras nerviosas corneales prominentes;²⁶⁵ síntomas digestivos altos, como disfagia y vómitos, probablemente debidos a anomalías esofágicas; síntomas digestivos inferiores, como alteración del hábito intestinal (lo más frecuente es el estreñimiento) e intolerancia alimentaria precoz debida a la ganglioneuromatosis intestinal difusa (v. fig. 42.6), así como alteración de la motilidad colónica que da lugar a megacolon;^{265,343} malposición dental, e hiperneuria dérmica.

Genética molecular

Protooncogén *RET*

El protooncogén *RET* humano, que codifica un receptor transmembrana de paso único de la familia TK, está situado en la región pericentromérica del cromosoma 10q11.2 y comprende 21 exones codificantes que abarcan 55 kb de ADN genómico.^{293,307,344-348} El receptor RET, que es un RTK, consiste en un DEC que contiene cuatro repeticiones similares a la cadherina y una región rica en cisteína, un dominio transmembrana y un dominio intracelular (ICD), que comprende el dominio de TK y un terminal C específico de la isoforma (v. fig. 42.7). La transcripción de *RET* está regulada por varios factores de unión al ADN que actúan sobre los elementos promotores y potenciadores proximales, y los niveles de transcripción están controlados, además, por elementos reguladores dentro de las regiones intrónicas y 3' no traducidas.³⁰⁷ El empalme alternativo de *RET* da lugar a varias isoformas de proteínas muy conservadas, y las dos isoformas predominantes son RET9 («corta») y RET51 («larga»), que difieren solo en los aminoácidos C-terminales 9 y 51, respectivamente, de sus regiones C-terminales extremas³⁰⁷ (v. fig. 42.7).

Mutaciones de línea germinal de *RET*

Se han descrito más de 50 mutaciones de línea germinal de *RET* heterocigóticas diferentes que dan lugar a la activación de los receptores, asociadas a la MEN2 y a la MEN3.^{240,340} La mayoría de las mutaciones de *RET* asociadas a la MEN2 implican sustituciones de aminoácidos heterocigóticos no sinónimos de residuos de cisteína dentro del DEC rica en cisteína del receptor, o de residuos no cisteínicos dentro del dominio TK intracelular (v. fig. 42.7). Sin embargo, se han descrito varias mutaciones de *RET* adicionales asociadas a la MEN2, la mayoría de las cuales afectan a un número relativamente pequeño de codones e incluyen sustituciones de aminoácidos no sinónimos fuera de esas regiones o pequeñas duplicaciones, inserciones y deleciones (v. tabla 42.3). Así pues, la MEN2 se asocia más frecuentemente con sustituciones de aminoácidos del codón Cys634 en el DEC rico en cisteína (v. fig. 42.7), con mutaciones de residuos de cisteína en los codones 609, 611, 618 o 620 en este dominio, que también representan una proporción significativa de las restantes mutaciones de la MEN2.^{240,270,340} Las mutaciones de la MEN2 también se producen en

el dominio intracelular de TK e implican sustituciones de leucina 790 (es decir, Leu790Phe), valina 804 (es decir, Val804Met o Val804Leu) y serina 891 (es decir, Ser891Ala). También se han descrito variantes adicionales en los dominios ricos en cisteína y en los dominios TK en algunos pacientes. Sin embargo, algunas variantes que anteriormente se habían descrito como patógenas (es decir, mutaciones) pueden haberse clasificado erróneamente debido a la comprobación y/o a los sesgos de notificación, y es probable que representen variantes benignas (p. ej., Ser649Leu, Tyr791Phe e Ile852Met).^{267,340,349} Aproximadamente el 95% de las mutaciones de la MEN3 implican una sustitución de metionina por treonina en el codón 918 (Met918Thr) del dominio de TK intracelular, y menos del 5% están representadas por la mutación Ala883Phe, que se asocia normalmente a una evolución menos agresiva de la enfermedad.³⁵⁰

Una característica paradigmática de la MEN2 y la MEN3, que ha transformado el tratamiento clínico de los pacientes, es la importante correlación genotipo-fenotipo que predice el posible espectro de enfermedades y la edad de aparición del CMT asociada a una mutación de *RET* específica. Sin embargo, el fenotipo de la enfermedad y su gravedad varían entre individuos que albergan la misma mutación, e incluso dentro del mismo grupo familiar, lo que implica la participación de modificadores genéticos, como la ocurrencia simultánea de variantes de la región codificadora de *RET* que actúan en *cis* junto a las mutaciones patógenas.^{307,340} Por ejemplo, se han descrito varias variantes de *RET* (p. ej., Glu805Lys, Tyr806Cys y Ser904Phe) en individuos que albergan la mutación Val804Met, que se asocian a una mejor señalización de los receptores, lo que da lugar a un fenotipo de enfermedad más grave que se asemeja a la MEN3.^{351,352} Además, se ha descrito que varios polimorfismos de *RET* no codificantes y sinónimos, identificados por análisis de haplotipos, modifican la expresión de la enfermedad y su curso clínico.²⁷²

Se ha calculado que la prevalencia general de las mutaciones de línea germinal de *RET* asociadas a la MEN2 en las poblaciones europeas es de 1 de cada 80.000-100.000 sujetos,²⁴⁰ aunque una evaluación reciente de la cohorte del Exome Aggregation Consortium reveló una frecuencia mucho más alta, de 1 de cada 2.000.¹⁴⁵ En particular, se observó una frecuencia elevada de la variante de riesgo moderado de la ATA Val804Met de *RET*, lo que indica que es probable que esta mutación se asocie a una penetrancia menor de la enfermedad de la que se había descrito previamente.¹⁴⁵ Esta observación está respaldada por otro estudio bioinformático en el que se estimó que el Val804Met tenía una penetrancia de la enfermedad para el CMT de menos del 5%.²⁷¹ En conjunto, estos estudios destacan la necesidad de realizar más estudios no sesgados basados en la población para refinar las estimaciones actuales de prevalencia de la enfermedad en portadores de variantes de *RET*, como se ha hecho con otros genes de tumores endocrinos hereditarios.³⁵³ Sin embargo, también es importante señalar que la incidencia y el espectro de las mutaciones de *RET* varían según la zona geográfica, lo que refleja factores específicos de la población y la presencia de mutaciones fundadoras. Por ejemplo, en un estudio de 500 familias con MEN2 en Alemania, Italia y Francia se demostró que aproximadamente el 34% de las familias albergaban mutaciones del codón Cys634 de *RET*, y que el 17, el 10 y el 7,6% tenían mutaciones del codón Val804, Met918 y Leu790, respectivamente.²⁴⁰ En contraste, en otro estudio de Dinamarca se describió que las mutaciones del codón Cys611 de *RET* eran las más frecuentes, lo que probablemente reflejaba una mutación fundadora (p. ej., Cys611Tyr) en esta población.³⁵⁴

Más del 50% de los pacientes con CMTF tienen mutaciones de *RET* de Cys618, y Cys618Arg es la más frecuente. Sin embargo, un pequeño número de familias con CMTF no tienen mutaciones de *RET*, y recientemente se describió una mutación de línea germinal de *ESR2* que se cosegregó con el CMTF en una familia,³⁵⁵ lo que indica la heterogeneidad genética y las funciones de otros genes en la etiología del CMTF.

Las mutaciones de línea germinal de *RET* con pérdida de función son la causa más frecuente del EH aislado,³⁵⁶ y se han descrito más de

200 mutaciones de *RET* heterocigóticas diferentes. Se prevé que den lugar a la disminución de la señalización de los receptores RET, y se ha descrito la incapacidad de transmitir las señales clave de desarrollo necesarias para el desarrollo del sistema nervioso entérico en los pacientes con EH.

Mutaciones y reordenamientos somáticos de RET

Las mutaciones somáticas de *RET* son la mutación recurrente más frecuente en el CMT esporádico.³⁵⁷ En general, se informa que entre el 40 y el 50% de los CMT esporádicos albergan mutaciones de *RET* somáticas, aunque esta frecuencia varía según el tamaño del tumor y la etapa de la enfermedad.^{340,357,358} Por lo tanto, la frecuencia de las mutaciones de *RET* aumenta en los tumores de más de 2 cm y puede superar el 80% en los que tienen presentaciones avanzadas o metastásicas.^{358,359} Las mutaciones de *RET* somáticas que se producen en el CMT esporádico afectan normalmente a los mismos residuos que los que se interrumpen en la MEN2 y la MEN3, y entre el 60 y el 80% están representados por la sustitución de Met918Thr asociada a la MEN3.^{358,359} En el CMT sin mutaciones de *RET*, las mutaciones somáticas de *RAS* (predominantemente de *HRAS* y *KRAS*) representan la segunda anomalía genética más frecuente y se presentan en un 10 a un 30% de los CMT esporádicos, apoyando así el papel de la activación de la vía de la cinasa RET-RAS-MAPK como una característica central del desarrollo del CMT.³⁵⁷ El estudio de las mutaciones de *RET* somáticas puede aplicarse al uso clínico en el futuro, ya que en un reciente metaanálisis se ha descrito que los pacientes con mutaciones de *RET* somáticas tienen un mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos, metástasis a distancia, recurrencia de tumores y mayor mortalidad,³⁶⁰ y en otro estudio se ha descrito que los CMT avanzados que albergan mutaciones de *RET* somáticas dobles se asociaban a resultados desfavorables.³⁵⁹

Se han descrito reordenamientos somáticos del locus de *RET* que dan lugar a proteínas de fusión quimérica con actividad de TK constitutiva en el 20-40% de los carcinomas papilares de tiroides (PTC) esporádicos, y estos socios de fusión de RET diferentes se denominan colectivamente reordenamientos RET/PTC. Cada reordenamiento RET/PTC se caracteriza por la colocación del locus genético del dominio TK de *RET* adyacente a un gen donante de expresión ubicua que contiene un dominio de dimerización en espiral que facilita la función de los receptores constitutivos y la activación de las vías de señalización oncogena distales.³⁴⁰ Por ejemplo, los reordenamientos RET/CPT1 y RET/CPT3, que se observan con mayor frecuencia, son el resultado de inversiones intracromosómicas en el brazo largo del cromosoma 10 que hacen que el dominio TK de RET sea adyacente al dominio de bobina en espiral que contiene seis (*CCDC6*) o cuatro genes del coactivador del receptor nuclear (*NCOA4*), respectivamente. Las proteínas quiméricas RET/PTC tienen una mayor prevalencia en el PTC inducido por radiación, lo que indica que la radiación ionizante es, probablemente, un factor de riesgo para su aparición, aunque también pueden aparecer sin exposición a la radiación y se observan a menudo en niños con PTC.³⁴⁵ Además, se han descrito fusiones de RET/PTC en nódulos tiroideos benignos y en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.³⁴⁰ También se han descrito reordenamientos somáticos de RET que dan lugar a proteínas quiméricas en el 1% de los adenocarcinomas de pulmón (p. ej., que implican predominantemente fusiones con *KIF5B*), así como informes de casos de neoplasias hematopoyéticas, incluida la leucemia mielomonocítica crónica.³⁴⁵

Polimorfismos de RET

Es necesario distinguir los polimorfismos frecuentes y las variantes de secuencias raras no patógenas del gen *RET* de las mutaciones patógenas de este gen. Los polimorfismos frecuentes (MAF global > 0,5%) dentro de la región de codificación incluyen dos variantes de sentido erróneo (p.Gly691Ser, p.Arg982Cys) y seis variantes sinónimas. Sin embargo, con una MAF ≥ 0,5% se observan muchas variantes de sentido erróneo adicionales en grupos étnicos específicos (p. ej., p.Leu56Met

en población europea; p.Tyr791Phe en las poblaciones finlandesas europeas y judía askenazí; p.Asp489Asn, p.Thr278Asn, p.Arg67His o p.Arg114His en poblaciones de Asia Oriental, y p.Gly446Arg en poblaciones africanas), aunque muchas de ellas también se observan con menor frecuencia en otros grupos étnicos. Se observan por lo menos 15 variantes no codificantes frecuentes en las regiones no traducidas de *RET*, mientras que las grandes regiones intrónicas de este gen albergan más de 300 polimorfismos frecuentes no codificantes adicionales (<http://phase3browser.1000genomes.org/> y <http://gnomad.broadinstitute.org/>). Así pues, es importante reconocer la aparición de estos polimorfismos, y es preciso actuar con cautela cuando se identifican variantes de secuencias de *RET* durante el estudio genético. Esto es particularmente importante en el caso de las nuevas variantes de sentido erróneo que se producen en la proximidad de dominios de *RET* funcionantes conocidos, en los que la atribución de patogenicidad puede no ser posible hasta que no haya pruebas claras de segregación de variantes con el fenotipo de la enfermedad y/o se hayan establecido anomalías en la función celular. El desafío que plantea la interpretación de estas variantes se pone de relieve al comprobar que se han descrito en torno a 600 variantes raras (MAF < 0,5%) de sentido erróneo de *RET* en la base de datos GnomAD (<http://gnomad.broadinstitute.org/>), mientras que, en un estudio reciente en el que se evaluó la cohorte del Exome Aggregation Consortium, se estimó que 1 de cada 35 personas de la población general será portadora de una variante rara (MAF < 0,5%) de *RET* no análoga.¹⁴⁵ En cada contexto, la mayoría de las variantes de codificación de *RET* individuales no tendrán importancia clínica.

Estructura y función de *RET*

El receptor *RET* comprende varias regiones específicas: un gran DEC, que contiene cuatro repeticiones similares a la cadherina, y una región rica en cisteína, un dominio transmembrana hidrófobo de paso único, un segmento de yuxtamembrana, un dominio TK intracelular y una cola terminal C específica de la isoforma^{2,307,344-346,348} (v. fig. 42.7). La señalización *RET* se activa por la unión de miembros de la familia de ligandos (GFL) del factor neurótrofo derivado de la línea celular glial (GDNF), que comprende el GDNF, la neurturina, la persefina y la artemina³⁴⁴ (v. fig. 42.7). Sin embargo, para la participación de los receptores, cada uno de estos ligandos requiere la presencia de un correceptor de unión a ligandos, que comprende miembros del grupo de proteínas α (GFR α) de la familia de receptores del GDNF.^{307,344,347} Se describen cuatro correceptores diferentes del GDF α (GFR α 1-4), con selectividad preferencial evidente para cada una de las cuatro GFL. Aunque se debate la secuencia precisa de eventos que conducen a la activación de los receptores, la formación del complejo GFL-GFR α permite el reclutamiento de *RET* y la formación de heterodímeros en los que el complejo *RET*-GFL-GFR α tiene una estequiometría 2:2:2.³⁴⁴ La formación de este complejo ternario da lugar a la activación del dominio de TK y a la autofosforilación de múltiples residuos de tirosina intracelular, que, a su vez, forman sitios de acoplamiento para las proteínas de señalización, como las que tienen homología 2 de SRC (SH2) o dominios de unión a la fosfotirosina, que, en última instancia, facilitan la transmisión descendente de señales dentro de la célula a través de un gran número de vías efectoras.^{293,344} Se ha descubierto que varios residuos conservados tienen funciones clave en la activación catalítica y la subsiguiente transducción de señales.^{293,344} Por ejemplo, los residuos de tirosina autofosforilados en Tyr1062 y Tyr1096 en la isoforma *RET*51 parecen formar núcleos de señalización clave que facilitan la activación de múltiples vías de señalización distintas (p. ej., RAS-MAPK y PI3K-AKT),^{307,346} y se ha demostrado que la autofosforilación del residuo de yuxtamembrana Tyr687 aumenta la actividad catalítica de los *RET*. También se describe que la función del receptor depende de un residuo de fosfoserina (Ser909) dentro del bucle de activación, lo que indica que *RET* actúa como una cinasa dual específica.³⁶¹

La activación de múltiples vías descendentes (p. ej., Ras/MAPK, PI3K/Akt, fosfolipasa C- γ , JNK, JAK-STAT, FAK y β -catenina/Wnt)

modula los procesos celulares que incluyen la diferenciación, la proliferación, la migración y la producción de citocinas.³⁴⁸ Es probable que la capacidad de los *RET* de dirigir efectos celulares específicos se logre mediante varios mecanismos. Por ejemplo, la unión de diferentes ligandos de *RET* (es decir, las GFL) da lugar a diferencias en la activación de los receptores,³⁴⁸ mientras que la expresión de diferentes isoformas de *RET* (p. ej., *RET*9 y *RET*51) da lugar a un despliegue diferencial de las distintas vías de señalización intracelular.³⁶² Además, la disponibilidad de cada uno de los diversos complejos de socios de señalización intracelular en diferentes células también contribuye a la especificidad de la señalización *RET*.

En condiciones fisiológicas, la proteína *RET* se expresa en sus niveles más altos durante el desarrollo embrionario, donde desempeña un papel esencial en el desarrollo de muchos tejidos. Por ejemplo, los *RET* son esenciales para el desarrollo normal de los riñones y el tracto urogenital, donde desempeñan un papel fundamental en la modulación del patrón de los conductos de Wolff y la morfogenia ramificada de la yema ureteral.^{307,363,364} Además, los *RET* se expresan predominantemente en linajes celulares derivados de la cresta neural, incluidos los linajes neuroendocrinos y neuronales, por lo que no es sorprendente que varios de ellos se relacionen con las enfermedades observadas en pacientes con mutaciones de *RET*. Así, los *RET* se expresan en las células parafoliculares de la tiroides, las células cromafines suprarrenales y las neuronas, donde desempeñan un papel esencial en la migración y el establecimiento del sistema nervioso entérico.^{293,365} La expresión de *RET* también se observa en poblaciones neuronales periféricas y centrales derivadas de la cresta neural, donde regula el crecimiento axónico y la supervivencia celular.³⁰⁷ Por ejemplo, se expresan en las neuronas motoras de la médula espinal durante el desarrollo temprano, donde median en potentes actividades de supervivencia, y se han descrito efectos protectores similares en las neuronas dopaminérgicas ventrales del mesencéfalo de los adultos.³⁴⁷ Por último, los *RET* se expresan en niveles bajos en los precursores de células hematopoyéticas e inmunitarias, y se ha descrito que son necesarios para la formación del tejido linfoide asociado al intestino y las placas de Peyer.³⁶⁶

Mutaciones y funciones del receptor *RET*

Los estudios de las mutaciones o translocaciones del receptor *RET* asociadas a enfermedades que dan lugar a anomalías en la señalización del receptor han proporcionado conocimientos moleculares mecanicistas sobre la función del receptor *RET*. Así pues, los estudios de las mutaciones heterocigóticas de *RET*, que causan pérdida de función y están asociadas a EH o a ganancia de función (es decir, mejora de la señalización de los receptores y asociación a las MEN2 y MEN3), han aumentado nuestra comprensión de las relaciones estructura-función de este RTK. Por ejemplo, las mutaciones de la MEN2 que implican sustituciones de residuos de cisteína en el DEC (p. ej., Cys609, Cys611, Cys18, Cys620, Cys630 y Cys634) dan lugar a un residuo de cisteína no apareado que puede formar un enlace disulfuro con un residuo no apareado similar en un receptor *RET* mutante vecino, lo que da lugar a una dimerización independiente del ligando y a la activación del receptor constitutivo (v. fig. 42.7). Curiosamente, algunas de estas mutaciones (p. ej., las que afectan a Cys611, Cys18 o Cys620) dan lugar a receptores *RET* con una evidente actividad paradójica de ganancia y pérdida de función. Ello se debe a que la maduración de los receptores *RET* mutantes es deficiente, de manera que, aunque tienen actividad constitutiva, dan lugar a una menor expresión en la superficie celular con efectos perjudiciales en el desarrollo de los tejidos dependientes de las GFL. Así, los receptores *RET* mutantes, aunque estén activados, serán menos numerosos, lo que explica la coexistencia de la MEN2, dada la mejora de la señalización *RET*, con el EH, que se asocia con la haploinsuficiencia de *RET* y con mutaciones con pérdida de función.^{293,307,338} Las mutaciones del receptor *RET* del DEC también pueden alterar la señalización distal de los receptores. Por ejemplo, la dimerización independiente del ligando asociada a las mutaciones del dominio rico en cisteína puede estar asociada a

diferentes localizaciones celulares, altera el acceso a los complejos de señalización distales y activa preferentemente vías individuales, como la vía PI3K/AKT,^{307,348} o altera la función del ICD de otro modo que da lugar a diferentes patrones de autofosforilación de los receptores y de reclutamiento de proteínas adaptadoras. Estos diferentes efectos en la señalización RET pueden, a su vez, contribuir a las diferencias observadas en los fenotipos de los pacientes.

Las mutaciones de *RET* asociadas a la MEN2 del ICD (p. ej., que afectan a Leu790, Tyr791, Val804, Ser891) dan lugar a receptores mutantes que son activos como monómeros en ausencia de ligando, y esta señalización autónoma no se potencia más en presencia del ligando. Esto contrasta con la mutación de *RET* asociada a la MEN3, Met918Thr, que también reside en el dominio TK del ICD, pero que da lugar a un cambio en la conformación del receptor que aumenta la afinidad por el trifosfato de adenosina y la actividad de la cinasa independiente del ligando, tanto en la forma monomérica como en la dimerica, que se ve potenciada aún más por la presencia del ligando.^{293,344} Esta función mejorada es más pronunciada para la isoforma RET9 en comparación con RET51, y esta mayor actividad de señalización contribuye al fenotipo clínico agresivo observado en los pacientes con MEN3. Además, se ha descrito que las mutaciones en el ICD de RET dan lugar a la fosforilación de sustratos asociados en particular a la TK citoplásmica (p. ej., SRC y FAK), lo que también contribuye a una mayor actividad oncogénica y a manifestaciones tumorales más agresivas en los pacientes.³⁴⁴

Modelos animales

El gen *RET* es altamente evolutivo y se conserva en especies de mamíferos y vertebrados, y todos los organismos superiores tienen una única copia de un ortólogo de RET. Además, se ha observado que todos los vertebrados albergan ligandos de la familia GDNF y las respectivas proteínas GFR α . Los ortólogos de RET también se observan en organismos evolutivos más distantes, como *D. melanogaster* y *Amphioxus*.³⁴⁷ Aunque se conoce mejor la función de los RET a partir del estudio de modelos no mamíferos, incluidos el pez cebra (*D. rerio*) y *Drosophila*, el modelo predominante para evaluar las mutaciones de *RET* que son relevantes para la MEN2 y la MEN3 ha sido el ratón. Se han creado varios modelos de ratones mediante la expresión transgénica de las proteínas RET mutantes o por métodos de imitación en los que se han introducido mutaciones específicas en el gen *Ret*.^{367,368} Los ratones que son homocigóticos para una mutación inactivadora de *Ret* mueren poco después de nacer y tienen agenesia renal y falta de neuronas entéricas en el tubo digestivo.^{340,363}

En la MEN2, se han establecido dos modelos transgénicos en los que la mutación humana Cys634Arg se expresa de forma restringida en determinados tejidos. En un modelo, se describió que la expresión de la isoforma humana mutante RET9 bajo el control del péptido relacionado con el gen de la calcitonina/promotor de la calcitonina en la rata daba lugar a una HCC manifiesta seguida de un CMT bilateral con características morfológicas similares a las del CMT humano.³⁶⁹ En el otro modelo, la expresión de la isoforma mutante humana RET51 bajo el control del promotor de la calcitonina humana dio lugar a ratones con HCC de inicio temprano y posterior CMT bilateral, y una línea fundadora también desarrolló tumores parecidos al cáncer papilar de tiroides, cistoadenomas pancreáticos y cistoadenocarcinomas.^{368,370} Además, un ratón transgénico que expresaba el gen *RET* humano con la mutación Cys634Arg en múltiples tejidos (p. ej., tiroides, corazón, hígado, colon o cerebro) desarrolló HCC y/o CMT que se acompañaba de altas concentraciones de calcitonina sérica, y los tumores, pero no los tejidos normales, de estos ratones mostraban dimerización de RET y formación de complejos con proteínas adaptadoras Shc y Grb2.³⁷¹ También se ha establecido un modelo de ratón genomodificado con la mutación Cys620Arg para la MEN2, y se descubrió que los ratones heterocigóticos (*Ret*^{+/-620R}) de edad avanzada desarrollaron HCC e hiperplasia suprarrenal, aunque no desarrollaron ningún

CMT manifiesto ni feocromocitoma. Sin embargo, se observó que los ratones homocigóticos (*Ret*^{620R/620R}) morían el primer día posnatal con agenesia renal y aganglioneosis intestinal, lo que concuerda con el fenotipo observado en los ratones convencionales con genosupresión de *Ret*. Estas observaciones demuestran, además, la evidente actividad paradójica de ciertas mutaciones de *RET* que exhiben una actividad tanto de pérdida como de ganancia de función.³⁷²

En cuanto a la MEN3, se han generado modelos de ratones transgénicos y genosuprimidos. La expresión transgénica de la mutación Met918Thr asociada a la MEN3 con el promotor de calcitonina humana en un modelo de ratón dio como resultado el desarrollo de HCC nodular a partir de los 8 meses de edad y la progresión a CMT en el 13% de los ratones después de 11 meses.³⁷³ La expresión transgénica de la misma mutación en otro modelo de ratón utilizando el promotor de la dopamina β -hidroxilasa, que facilitó la expresión en el sistema nervioso simpático, el sistema nervioso entérico y la médula suprarrenal en desarrollo, dio lugar a tumores neurogliales, que eran histológicamente indistintos de los ganglioneuromas humanos, en las glándulas suprarrenales y el sistema nervioso simpático.³⁷⁴ Se ha generado un modelo de ratón de imitación que alberga el equivalente murino de la mutación Met918Thr (es decir, Met919Thr) en el que los ratones heterocigóticos (*Ret*^{+/-MEN3}) y homocigóticos (*Ret*^{MEN3/MEN3}) desarrollan HCC e hiperplasia de células cromafines suprarrenales.³⁷⁵ La progresión a feocromocitoma y un fenotipo tiroideo más grave se observaron solo en ratones homocigóticos, lo que indica un posible efecto de la dosis de la mutación activadora en la expresión de la enfermedad. Sin embargo, ninguno de los modelos de ratón desarrolló neuromas de mucosa o ganglioneuromas gastrointestinales, que se encuentran en pacientes con MEN3.^{367,368,375}

Estudio genético, vigilancia tumoral y organización asistencial

Utilidad clínica del estudio genético para la MEN2 y la MEN3

La aplicación generalizada del estudio genético de *RET* ha transformado el tratamiento de los pacientes con MEN2 y MEN3, ya que permite identificar a las personas que corren un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, y muy a menudo esto ocurre ahora en la primera infancia y antes de que comiencen las características clínicas (es decir, el diagnóstico presintomático), por lo que se puede aplicar la vigilancia y el tratamiento temprano adecuados. De hecho, la eficacia del estudio genético de *RET* en la MEN2 ha quedado demostrada en estudios de Alemania, que revelan una disminución del porcentaje de casos índice en la población debido a la mayor detección de personas en situación de riesgo mediante el estudio genético en cascada, junto con una marcada disminución de la incidencia de CMT en los portadores de mutaciones de *RET* no índice, debido a la tiroidectomía profiláctica.²⁵² La situación de la MEN3 es más difícil debido al alto porcentaje (~75%) de casos que presentan mutaciones *de novo*, por lo que a menudo se pierden oportunidades de detección temprana y tratamiento profiláctico.³⁴²

El potencial de mejora de los resultados clínicos dentro de los grupos familiares después de un diagnóstico genético de la MEN2 pone de relieve la necesidad de identificar los posibles casos índice que albergan mutaciones de línea germinal de *RET*. Así pues, debe considerarse el estudio genético en varios entornos para maximizar la probabilidad de establecer con éxito el diagnóstico de un caso índice. Por lo tanto, en la actualidad, el estudio genético de *RET* está indicado en todos los pacientes que se presentan con un diagnóstico clínico de MEN2 (p. ej., CMT y feocromocitoma), así como en los que tienen características clínicas de un síndrome de MEN2 asociado (p. ej., CMTF, LCA o EH) o manifestaciones fenotípicas de MEN3. Del mismo modo, es necesario realizar estudios en los que presentan características clínicas asociadas a la MEN2 o historia familiar relevante. Además, todos los pacientes que se presentan con CMT evidentemente esporádico, o

con feocromocitoma suprarrenal uni- o bilateral, deben someterse a un análisis de mutación de *RET*.^{3,340} En el caso de los pacientes en los que se desconoce el estado de la mutación de *RET*, se debe realizar un enfoque de secuenciación del ADN prioritario del gen *RET* que incorpore los exones afectados de forma recurrente (p. ej., los exones 10, 11, 13-16) o la secuenciación de toda la región de codificación de *RET*. En los pacientes cuyo fenotipo clínico es muy sugerente de un genotipo específico (p. ej., las características extraendocrinas típicas de la MEN3 con mutaciones Met918Thr), podría ser apropiado realizar un estudio más limitado de la secuencia del gen *RET*. Sin embargo, si el análisis de *RET* se limita a exones específicos, es posible que se pasen por alto variantes de secuencia adicionales, y esto puede tener implicaciones clínicas para el paciente.³ El equipo de genética clínica debe analizar minuciosamente las variantes de la secuencia de *RET* que no han sido descritas previamente en pacientes con MEN2 y MEN3, para establecer la probable patogénesis de la variante, y las decisiones sobre el papel del estudio genético en cascada de los miembros de la familia tendrán que tomarse basándose en el cuadro clínico.

Una vez que se ha identificado una mutación patógena de *RET* establecida en un caso índice, se debe ofrecer asesoramiento genético y estudio genético apropiados para cada variante de secuencia específica a todos los familiares de primer grado en riesgo. Se requerirá la cooperación del paciente para ponerse en contacto con los familiares, y ocasionalmente pueden surgir cuestiones éticas complejas (p. ej., si el paciente se muestra reacio a revelar su estado de salud a los familiares). En el tratamiento de los niños, pueden surgir problemas éticos similares si un progenitor afectado se niega a permitir la investigación y las pruebas adecuadas de un niño en situación de riesgo. Sin embargo, estas situaciones son poco frecuentes. Las pruebas genéticas de *RET* en las personas de riesgo deben realizarse en un momento temprano, y deben hacerse en los primeros meses o años de vida, respectivamente, en los niños que pueden albergar las categorías de mutaciones de *RET* de riesgo mayor y máximo de la ATA debido a la aparición temprana de la enfermedad en estos grupos. También está indicado el estudio del gen *RET* en los familiares de primer grado de un presunto caso índice afectado cuyo estado de mutación se desconoce o no está disponible. El asesoramiento genético previo a la concepción, cuando esté indicado, debe proporcionarse a todas las personas con riesgo de transmitir mutaciones de *RET* a su futura descendencia. El estudio genético prenatal mediante enfoques invasivos (p. ej., la amniocentesis) o no invasivos (p. ej., evaluando el ADN fetal libre en las células sanguíneas maternas) informa a los futuros padres sobre el estado de la enfermedad del feto en desarrollo. Los recientes avances en el estudio genético, combinados con la fertilización *in vitro*, también ofrecen a los futuros padres la oportunidad de obtener un diagnóstico genético previo a la implantación.

Detección e intervención en portadores de mutaciones de RET

La capacidad de hacer un diagnóstico genético de la MEN2 o la MEN3 en personas de riesgo, a menudo en la primera infancia y antes del inicio de las características clínicas, permite vigilar y tratar adecuadamente a las personas asintomáticas. Las recomendaciones para el respectivo programa de vigilancia de los tumores y el momento de la posible tiroidectomía profiláctica están determinadas por la categoría de riesgo de la mutación de *RET* de la ATA (v. tabla 42.4). Así pues, en las personas con categorías de riesgo más alto y mayor de mutaciones de *RET*, se recomienda la tiroidectomía profiláctica a partir de los 1 y 5 años, respectivamente (y antes en algunos casos, en función de las características clínicas, bioquímicas y/o radiológicas). El momento de la cirugía profiláctica en caso de mutaciones de *RET* de riesgo moderado se basa ahora en la medición seriada de la calcitonina sérica basal en combinación con estudios de imágenes del cuello.³ También se recomienda el cribado anual apropiado para el feocromocitoma y el HPTP, basado en las correlaciones genotipo-fenotipo, que debe comenzar a una edad acorde con el perfil de riesgo de la mutación de *RET*

(v. tabla 42.4). En los pacientes adultos que son portadores conocidos de mutaciones de *RET* asociadas a la MEN2 por un estudio genético en cascada, se deben determinar inmediatamente las concentraciones de calcitonina sérica y las metanefrinas fraccionadas libres en el plasma y la orina. Se comenzará la vigilancia anual de la calcitonina sérica y las metanefrinas plasmáticas/urinarias en las personas con concentraciones normales de calcitonina sérica o metanefrinas normales. Esta situación se observa con mayor frecuencia en el caso de las mutaciones de *RET* de riesgo moderado que dan lugar a una enfermedad de inicio tardío o a una menor penetrancia del tumor. En los casos en que se identifiquen concentraciones elevadas de calcitonina sérica o metanefrinas elevadas en el plasma o en la orina, se deben realizar evaluaciones completas para determinar los estadios del CMT y/o del feocromocitoma antes de definir el tratamiento adecuado. Además, es imperativo excluir las patologías coexistentes como el feocromocitoma antes de cualquier intervención en todos los pacientes con una mutación de *RET* o que tengan CMT, MEN2 o MEN3.

MEN de tipo 4

La MEN4, un trastorno autosómico dominante debido a la mutación del gen *CDKN1B* localizado en el cromosoma 12p13, se ha descrito en menos de 20 casos índice,^{172,376,377} y los pacientes tenían características clínicas similares a las de los pacientes con MEN1. De hecho, de entre el 5 y el 10% de los pacientes con diagnóstico clínico de MEN1 que no tienen mutaciones del gen *MEN1*, el 3% tendrán mutaciones del gen *CDKN1B*.

Características clínicas y tratamiento

Los pacientes con MEN4 tienen predominantemente tumores paratiroides, hipofisarios y pancreáticos asociados a otros tumores, como TNE gastrointestinales, bronquiales y cervicales, tumores suprarrenales NF, PTC, lipoma y cáncer de mama.^{5,172,376-379} Se han descrito tumores paratiroides asociados a HPTP en el 80% de los casos de MEN4, aunque el HPTP se presenta a una edad más tardía que en la MEN1. Los tumores hipofisarios (incluidos el somatotropinoma, el corticotropinoma, el prolactinoma y el adenoma NF) se presentan en el 40% de los casos,¹⁷² y los TNE pancreatoduodenales, en el 35%. La investigación y los tratamientos de estos tumores asociados a la MEN4 son similares a los de los tumores con o sin MEN1.

Genética molecular y modelos animales

El gen responsable de la MEN4 se identificó a partir de las observaciones de un modelo de rata de neoplasia endocrina (denominada *MENX*),³⁸⁰ en el que el locus de la enfermedad se cartografió en la parte distal del cromosoma 4,³⁸¹ una región que contenía el gen *Cdkn1b*. Este gen *Cdkn1b* codifica el CDKI p27^{kip1}, también conocido como p27.^{171,172,377,379} En las ratas *MENX* se identificó una inserción homocigótica de 8 pb en el gen *Cdkn1b* en el codón 179, que dio lugar a la sustitución de un péptido y la terminación en el codón 218, y a una proteína p27^{kip1} mutante altamente inestable.^{171,172} En estudios posteriores de un paciente con fenotipo MEN1 (enfermedad hipofisaria y paratiroides), pero sin la mutación de *MEN1*, se identificó una mutación terminadora de *CDKN1B*.¹⁷¹ Después se identificaron otros pacientes que albergaban mutaciones de *CDKN1B*, y la *MENX* fue renombrada como *MEN4*.^{172,382,383} Hasta la fecha, se han descrito menos de 20 casos índice de MEN4 con mutaciones de *CDKN1B*, y la mayoría de estas mutaciones están asociadas a niveles reducidos de p27^{kip1} o a alteraciones de la proteína, compatibles con un papel supresor tumoral. Las mutaciones descritas incluyen mutaciones sin sentido, con desplazamiento de marco de lectura, del sitio de empalme y de sentido erróneo.^{171,172,376,377,382-385} También se han descrito mutaciones de línea germinal de *CDKN1B* en pacientes con HPTP aparentemente esporádico (es decir, no familiar), aunque se necesitan

más estudios para confirmar la importancia clínica de las variantes y si esos individuos desarrollan otros tumores asociados a la MEN.^{386,387} Es notable que se observan algunas raras variantes de sentido erróneo de *CDKN1B* y otros genes inhibidores de la CDK con una frecuencia relativamente alta en la población general,¹⁴⁵ lo que sugiere que algunas variantes de *CDKN1B* que son polimorfismos benignos pueden haberse clasificado erróneamente como mutaciones.

La p27^{kip1} participa en la regulación del ciclo celular a través de su interacción con varias ciclinas y sus respectivas CDK. Estas incluyen interacciones con la ciclina E/cdk2, ciclina A/cdk2 y ciclina D/cdk4.³⁸⁸⁻³⁹⁰ La función principal de la proteína p27^{kip1} parece ser el control de la fase G1 a la fase S durante la replicación celular, donde la unión de la p27^{kip1} a la ciclina E/cdk2 detiene la progresión del ciclo celular.³⁸⁸ Los niveles celulares de p27^{kip1} están estrechamente regulados a nivel transcripcional, translacional y postranslacional, y la transcripción de *CDKN1B* está regulada por la menina a través de su interacción con el MLL.^{191,192} Sin embargo, la regulación postranslacional facilita los cambios rápidos en la expresión de p27^{kip1}. Por ejemplo, al recibir una señal mitógena, se activan al menos dos vías en el citoplasma y el núcleo, lo que da lugar a la fosforilación de residuos específicos en p27^{kip1}, lo que provoca la degradación mediada por proteosomas y una desrepresión de la progresión del ciclo celular.^{388,391,392} Además, se observa la inhibición de p27^{kip1} en muchos cánceres, como los de colon, mama, estómago y próstata.³⁸⁸ Los mecanismos descritos que explican la reducción de los niveles de proteína p27^{kip1} comprenden la disminución de la transcripción o la traducción, el aumento de la degradación de la proteína, la reducción de la unión a los socios interactivos clave o la localización celular errónea.^{376,382-384,388}

Estudio genético, vigilancia tumoral y organización asistencial

El análisis genético de las mutaciones de *CDKN1B* está indicado en individuos que tienen evidencia clínica de MEN1 típica o atípica, pero sin mutaciones de *MEN1* o en los que son familiares de primer grado de pacientes con una mutación de *CDKN1B* conocida.^{1,172,376} El escaso número de pacientes con MEN4 hace difícil proporcionar directrices específicas para el tratamiento de esta entidad, y actualmente parece razonable seguir un protocolo de vigilancia similar al de la MEN1.^{1,172,376,377}

Orientaciones futuras y conclusiones

Se han hecho progresos significativos en el diagnóstico y el tratamiento de los síndromes de MEN. En particular, la aplicación generalizada

del estudio genético de *MEN1*, *RET* y *CDKN1B* ha facilitado la identificación de personas con riesgo de desarrollar MEN1, MEN2 y MEN3, y MEN4, respectivamente. Este enfoque ha facilitado la selección periódica de portadores de mutaciones, permitiendo así la detección temprana y/o presintomática de los tumores, y ha dado lugar a tratamientos que tienen por objeto reducir la morbimortalidad asociada a la enfermedad. Por ejemplo, la aplicación de la tiroidectomía «profiláctica» en la MEN2 ha dado lugar a mejoras significativas de los resultados clínicos. Además, la mejor comprensión de la historia natural de los síndromes de MEN ha llevado a formular directrices clínicas, que suelen basarse en un consenso entre los expertos más que en las evidencias de los ensayos clínicos, que son necesarias para abordar cuestiones fundamentales, como el tratamiento óptimo de la MEN1 asociada a los TNE pancreáticos y a tumores paratiroideos. También se necesitan biomarcadores fiables y herramientas diagnósticas que predigan con precisión el comportamiento de los TNE pancreáticos asociados a la MEN1 y los carcinoides típicos, así como evaluar los nuevos enfoques terapéuticos derivados del conocimiento de la biología de la menina, que han demostrado ser eficaces en los modelos preclínicos. Además, aún no han sido dilucidados los factores genéticos y ambientales que influyen en la expresión y penetrancia de la enfermedad en la MEN2, y se necesitan mejores programas de detección de mutaciones *de novo* asociadas a la MEN3 para reducir el número de niños que presentan CMT avanzado. También se requieren tratamientos más eficaces y específicos para el CMT avanzado, así como establecer un uso óptimo de los tratamientos existentes, incluidos los inhibidores de los RTK. Es probable que esto se vea favorecido por la mejor comprensión mecanicista de la estructura y la función de los receptores RET y el desarrollo de tratamientos personalizados dirigidos a cada una de las mutaciones de *RET*. Por último, la historia natural de la MEN4 y su expresión clínica debe definirse mediante la identificación continua y la evaluación clínica minuciosa de las personas y grupos de familiares con mutaciones de *CDKN1B*.

Agradecimientos

P. J. N. recibió financiación de la Chief Scientist Office (Beca SCAF/15/01). R.V.T. recibió financiación del Wellcome Trust Investigator Award (106995/2/15/2), del Oxford Biomedical Research Centre Programme National Institute for Health Research (NIHR) y del Senior Investigator Award del NIHR (NF-SI-0514-1091).

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

Síndromes de inmunoendocrinopatía

JENNIFER M. BARKER, PETER A. GOTTLIEB Y MARK S. ANDERSON

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Autoinmunidad como desencadenante, 1659

Evolución natural de los trastornos autoinmunitarios, 1660

Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo I, 1663

Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo II, 1666

Otros síndromes autoinmunitarios de carencia poliendocrina, 1668

Conclusiones, 1671

PUNTOS CLAVE

- Las enfermedades endocrinas pueden aparecer juntas; el conocimiento de estas asociaciones facilita un diagnóstico más precoz de los trastornos concomitantes.
- Muchas enfermedades endocrinas autoinmunitarias comportan un riesgo genético en locus que se solapan, lo cual explica, en parte, su aparición concomitante.
- La aclaración de las causas de estas enfermedades raras ha arrojado una luz fundamental sobre el funcionamiento del sistema inmunitario en la autoinmunidad.
- El estudio de estos trastornos ha desvelado la base genética de estos síndromes raros y ha contribuido a definir vías inmunitarias esenciales.
- La búsqueda de medios para definir la autoinmunidad endocrina y los estados morbosos ha llevado a desarrollar nuevos análisis, que se han erigido en el pilar de los análisis autoinmunitarios en endocrinología.
- En este capítulo se comentan las pruebas recomendadas para detectar estos trastornos relacionados.

Desde que Addison describiera por primera vez la insuficiencia suprarrenal primaria de un paciente con dos trastornos autoinmunitarios (vitiligo e hiperpigmentación de la enfermedad de Addison), los síndromes de inmunoendocrinopatía han contribuido al conocimiento de la endocrinología y de la inmunología (fig. 43.1). El conocimiento sobre la patogenia de los síndromes poliendocrinos continúa expandiéndose. En concreto, se están definiendo los locus genéticos compartidos que subyacen a la vulnerabilidad frente a estas enfermedades, los factores ambientales potenciales y los autoantígenos organoespecíficos atacados selectivamente por el sistema inmunitario. Algunos avances recientes son el desarrollo de análisis más fiables de los linfocitos T y otros, el perfeccionamiento de los modelos predictivos de enfermedad y el descubrimiento continuo de los factores genéticos que explican la diátesis patológica.

La mayoría de las enfermedades endocrinas autoinmunitarias (p. ej., diabetes de tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmunitaria) se manifiestan de forma aislada. Se conocen dos síndromes poliendocrinos autoinmunitarios característicos con grupos de manifestaciones típicas. El *síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo I* (APS-I) es un trastorno raro, de herencia autosómica recesiva, causado por defectos en el gen del *regulador autoinmunitario (AIRE)*. En cambio, el *síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo II* (APS-II) es más frecuente, pero está peor definido y abarca grupos solapados de trastornos. Una característica común al APS-II es su fuerte asociación con los genes polimórficos de la región de los antígenos leucocíticos humanos (HLA), ubicada en el brazo corto del cromosoma 6 (banda 6p21.3). Aparte del HLA, es probable que muchos otros locus genéticos contribuyan a la susceptibilidad frente al APS-II. Para simplificar este capítulo, el APS-II

abarca lo que algunos clínicos dividen como APS-II (enfermedad de Addison más diabetes de tipo 1 o autoinmunidad tiroidea), APS-III (autoinmunidad tiroidea más otras enfermedades autoinmunitarias distintas de la enfermedad de Addison o de la diabetes de tipo 1) y APS-IV (dos o más enfermedades autoinmunitarias organoespecíficas diferentes).

El APS-II también ha recibido otros nombres, como síndrome de Schmidt, enfermedad autoinmunitaria poliglandular, síndrome de fracaso poliglandular y enfermedad autoinmunitaria organoespecífica. Estos nombres diversos reflejan el elevado número de estudios y casos clínicos de este síndrome y su importancia histórica. Cada uno de estos otros nombres tiene ciertos inconvenientes, como la falta de reconocimiento de que puede ocurrir tanto una hiperfunción como una hipofunción de las glándulas endocrinas o de que otros trastornos no endocrinos, como la anemia perniciosa y la celiaquía, formen parte del síndrome. Los estudios sobre pacientes con APS-II resultaron capitales para identificar las bases autoinmunitarias de varias enfermedades y elaborar pruebas de autoanticuerpos, como los de la diabetes de tipo 1 y los anticuerpos contra el citoplasma de las células de los islotes.

Otras enfermedades endocrinas autoinmunitarias raras han ayudado a comprender cómo se desarrolla la autoinmunidad. Así, el trastorno raro denominado *síndrome de disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X (IPEX)* obedece a una mutación del gen *forkhead box P3 (FOXP3)*. *FOXP3* contribuye decisivamente al desarrollo y la función de los linfocitos T CD4⁺ reguladores que mantienen la tolerancia frente a lo propio. Cada vez está más claro que estos linfocitos T intervienen de manera esencial en la patogenia de muchas enfermedades autoinmunitarias, y es muy probable que



• **Figura 43.1** Esta ilustración acompañó a la descripción de Addison de la insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison). (Tomado de Addison T. *On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules*. London, UK: Samuel Highley; 1855.)

se desarrollen y ensayen tratamientos dirigidos selectivamente contra estas células. El conocimiento minucioso de estos trastornos raros y, a menudo, genéticamente simples arroja luz sobre la aparición de síndromes que se caracterizan por una herencia poligénica y que afectan a un grupo más amplio de pacientes.

Autoinmunidad como desencadenante

El conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad autoinmunitaria exige una información básica sobre los mecanismos inmunitarios que subyacen a la tolerancia (capacidad para diferenciar lo propio de lo ajeno). La autoinmunidad surge cuando se desintegran los mecanismos de inmunotolerancia. Puede ocurrir en el centro (en los órganos generadores, p. ej., timo, médula ósea) o en la periferia (en los órganos diana o en los tejidos linfáticos). Los linfocitos T y los autoanticuerpos producidos por los linfocitos B son los dos brazos armados del sistema inmunitario que se diferencian, sobre todo, en el reconocimiento de los antígenos diana. Los autoanticuerpos reaccionan con moléculas intactas (incluyendo tanto las moléculas solubles como las de la superficie celular) y suelen interactuar con determinantes conformacionales del autoantígeno. En cambio, los linfocitos T reconocen fragmentos peptídicos de los autoantígenos, de ordinario de 8 a 12 aminoácidos, que se presentan en la superficie de otra célula por moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC).

Las moléculas de histocompatibilidad interactúan con los receptores de los linfocitos T cuando se unen a un péptido antigénico. Estas moléculas se parecen a un perrito caliente dentro de un panecillo, en el que el péptido antigénico (la salchicha) se introduce en el surco de la molécula de histocompatibilidad (el panecillo). Las moléculas de histocompatibilidad son extraordinariamente polimórficas y el surco de unión del péptido está revestido por aminoácidos diferentes. Estos aminoácidos variados determinan qué péptidos se unen y son presentados a los linfocitos T.

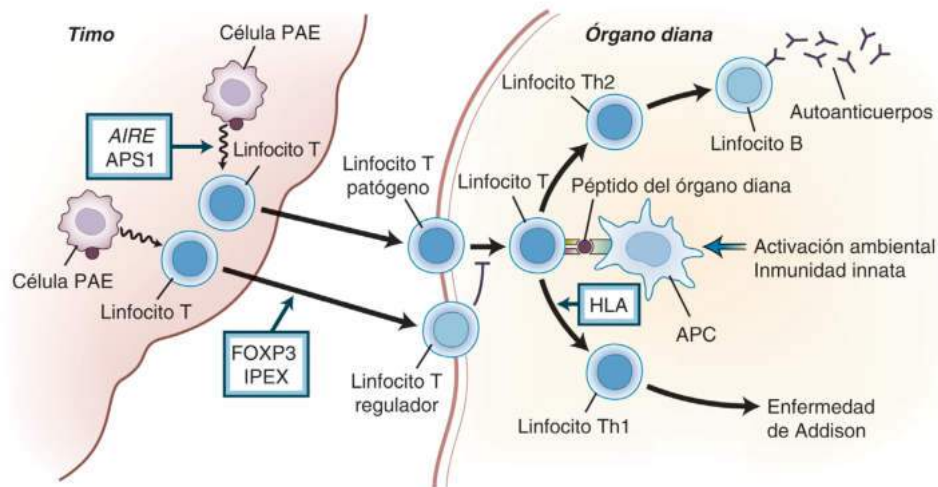
Las células T se diferencian sobre la base de numerosas moléculas de la superficie, y estas moléculas determinan su función en el sistema inmunitario. Estas células interactúan con otras dentro y fuera del sistema inmunitario. Los linfocitos T CD4⁺ reaccionan, de manera característica, con péptidos provenientes de proteínas de los compartimentos extracelulares, unidos y adquiridos por las moléculas de histocompatibilidad de clase II (HLA-DP, HLA-DQ o HLA-DR en la especie humana), que se expresan en células presentadoras de antígenos (APC), como macrófagos, células dendríticas y linfocitos B. Los linfocitos T CD8⁺ reaccionan con péptidos unidos a moléculas de histocompatibilidad de clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C). Las moléculas de clase I están presentes en la superficie de casi todas las células nucleadas. En este caso, el péptido antigénico proviene de

proteínas endógenas y es presentado en forma de complejo por la molécula HLA de clase I de la propia célula diana. El reconocimiento del péptido antigénico por los linfocitos T CD8⁺ determina, de manera característica, la liberación de sustancias citotóxicas que destruyen la célula diana.

La respuesta de los linfocitos T depende del contexto en el que se presente el antígeno. La simple expresión de moléculas de histocompatibilidad y el reconocimiento del antígeno por un linfocito T no bastan para la activación de estos últimos. Este contexto está determinado, al menos en parte, por la interacción de las moléculas superficiales tanto de los linfocitos T como de las células presentadoras de antígeno. La interacción entre el MHC, el péptido y el receptor del linfocito T (*señal uno*) resulta crítica para la activación; luego, otras moléculas coestimuladoras definen con más precisión la naturaleza de la respuesta inmunitaria (*señal dos*). El contexto de presentación de los antígenos es fundamental para establecer esta respuesta. Las moléculas y los receptores de la superficie celular, las citocinas y las quimiocinas constituyen el contexto en el que se presenta el antígeno. A partir de este contexto, la célula se activa, se tolera o se torna anérgica (sin respuesta inmunitaria). Por ejemplo, la molécula CD80 o CD86 de la superficie de una célula presentadora de antígenos se acopla al receptor CD28 del linfocito T y amplifica la señal uno, que determina una activación de este linfocito. Si el linfocito T reconoce un antígeno en el contexto del MHC y no recibe la señal segunda correspondiente, se establece una anergia.

La inducción de tolerancia es un proceso escalonado que comienza en el timo durante la maduración de los linfocitos T y depende, en parte, de la presencia de *antígenos periféricos* en el timo. Estos antígenos periféricos son autoantígenos (p. ej., insulina), expresados de forma normal por tejidos situados fuera del sistema inmunitario, que se expresan en baja cantidad dentro del timo. Los linfocitos T en desarrollo, que reaccionan fuertemente con estas moléculas periféricas en el contexto del MHC, son eliminados en el timo, y desaparecen, de este modo, del repertorio de los linfocitos T en un proceso conocido como selección negativa. El estudio de ratones con eliminación del gen *AIRE* respalda la importancia de estos fenómenos en la génesis de la autoinmunidad. Estos ratones expresan muy pocos antígenos periféricos en el timo y presentan infiltrados linfocíticos en múltiples órganos (v. más adelante).

La tolerancia periférica es un mecanismo fundamental para la inducción de tolerancia una vez que los linfocitos T han madurado dentro del timo. Las células T anérgicas y reguladoras son esenciales para que los linfocitos T vírgenes experimenten tolerancia. Una población importante de linfocitos T reguladores porta los marcadores CD4 y CD25 en su superficie y expresa FOXP3. La función de la población de las células CD4⁺/CD25^{high} consiste en una actividad supresora activa y depende del factor de transcripción FOXP3. La eliminación de este factor de transcripción determina una autoinmunidad fulminante en los recién nacidos (p. ej., diabetes de tipo 1 y enteropatía neonatal), que suele causar la muerte en el primer año de vida (síndrome IPEX; v. más adelante). Otro conjunto de moléculas clave que favorece el control de la tolerancia periférica de los linfocitos T son el antígeno 4 de los linfocitos T (CTLA4) y el de muerte programada 1 (PD1).¹ El CTLA4 se expresa en los linfocitos T y actúa como regulador negativo de la señalización de los linfocitos T al competir por el activador de linfocitos T CD28 (v. anteriormente). El CTLA4 compete con el CD28 para unirse a sus ligandos CD80 y CD86 debido a su mayor afinidad por el ligando. Además, el CTLA4 se expresa ampliamente en la superficie de los linfocitos T reguladores CD4⁺ positivos que expresan FOXP3, donde es probable que participen en el bloqueo de las interacciones de CD28 con CD80 y CD86. El PD1 es una molécula coestimuladora más que se estimula en los linfocitos T que han sido activados crónicamente y aporta señales negativas mediante los dominios de señalización inhibitoria de su cola intracitoplásmica. La importancia de PD1 y CTLA4 en la tolerancia periférica se subraya en modelos de ratón manipulados genéticamente que desarrollan



• **Figura 43.2** Modelo de la patogenia de la autoinmunidad en las enfermedades poliendocrinas. La aparición de una enfermedad autoinmunitaria está determinada por un grupo de linfocitos T que reconoce uno o más epítomos organoespecíficos. Los péptidos son presentados por la molécula del antígeno leucocítico humano (HLA) y reconocidos por el receptor del linfocito T. El reconocimiento de las moléculas propias depende de la maduración del linfocito T, proceso que comienza en el timo y prosigue en la periferia. El factor de transcripción FOXP3 estimula el desarrollo de los linfocitos T CD4⁺/CD25⁺ reguladores. Los linfocitos B producen autoanticuerpos por estimulación de los linfocitos T. *AIRE*, regulador autoinmunitario; *APC*, célula presentadora de antígeno; *APS-1*, síndrome poliendocrino autoinmunitario 1; *IPEX*, síndrome de disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X; *PAE*, célula que expresa un antígeno periférico; *Th1*, linfocito T cooperador de tipo 1; *Th2*, linfocito T cooperador de tipo 2. (Tomado de Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:2068–2079.)

autoinmunidad multiorgánica espontánea y en pacientes con cáncer tratados con anticuerpos que bloquean su actividad, en cuyo caso muchos de esos pacientes desarrollan complicaciones autoinmunitarias (v. más adelante).

La ayuda cognada es el proceso de activación de linfocitos B por linfocitos T CD4⁺ que responden al mismo antígeno. Los linfocitos T CD4⁺ activan los linfocitos B para que produzcan una respuesta inmunitaria humoral. Esto ocurre después de que el linfocito T CD4⁺ se acople a un antígeno del MHC situado en la superficie de un linfocito B. Las citocinas (interleucina [IL] 4, IL-5 y IL-6) producidas por los linfocitos T CD4⁺ inducen la maduración del linfocito B. Dependiendo del entorno citocínico, el linfocito B pasará de producir inmunoglobulina M (IgM) a producir IgG, IgE o IgA. La aparición de tolerancia en el linfocito B depende, en parte, de este reconocimiento ligado: los clones autorreactivos de linfocitos B que no poseen un linfocito T CD4⁺ que pueda unirse al antígeno de su surco MHC no se activan en condiciones normales. Así pues, en la mayoría de los casos, la generación de autoanticuerpos por los linfocitos B está, asimismo, ligada a un linfocito T autorreactivo específico para ese mismo autoantígeno. Cada vez hay más pruebas a favor de la actuación de los linfocitos B autorreactivos como APC críticas para los linfocitos T autorreactivos, lo que genera un circuito de retroalimentación positiva en la expansión y mantenimiento de la autoinmunidad.

Evolución natural de los trastornos autoinmunitarios

La evolución natural de los trastornos autoinmunitarios se puede dividir en una serie de estadios, que empiezan por la susceptibilidad genética y siguen con el inicio de la autoinmunidad (p. ej., exposición a la gliadina de la alimentación en la celiaquía), una autoinmunidad activa que precede a las manifestaciones clínicas (p. ej., destrucción glandular progresiva) y, por último, la enfermedad manifiesta. Esto es un constructo teórico que ayuda a entender los factores involucrados en la génesis de la autoinmunidad y de la enfermedad, pero que, por

necesidad, se ha simplificado y no refleja la posible naturaleza recidivante-remite de la autoinmunidad (fig. 43.2).

Asociaciones genéticas

Pese a la existencia de agregación familiar en el APS-II y sus componentes, el patrón hereditario no es simple (tabla 43.1). Probablemente, la susceptibilidad dependa de varios locus genéticos (el HLA tiene el efecto más poderoso) que interaccionan con factores ambientales. Las enfermedades autoinmunitarias comparten factores de riesgo genéticos, del tipo de HLA, el gen A relacionado con las moléculas MHC de clase I (*MICA*), el gen de la tirosina fosfatasa linfoide (*PTPN22*), el antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (*CTLA4*) y el gen de la proteína 1 de las repeticiones ricas en leucina NACHT (*NLRP1* o *NALP1*).² Además, la susceptibilidad genética frente a ciertas enfermedades autoinmunitarias se ha ligado a polimorfismos organoespecíficos; así, los polimorfismos de número variable de repeticiones en tándem corriente arriba del gen de la insulina se han asociado al riesgo de diabetes de tipo 1.³

Los genes situados en el MHC del cromosoma 6 contribuyen a la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias organoespecíficas y muestran un fuerte desequilibrio de ligamiento entre sí; codifican proteínas esenciales para la función del sistema inmunitario. Los genes más importantes para la genética de las enfermedades autoinmunitarias organoespecíficas son los de las clases I y II de HLA. La genotipificación molecular de la HLA ha revelado muchos subtipos de los alelos más viejos, serológicamente definidos, y hoy se otorga un número de identificación diferente a la secuencia genética singular que codifica cada cadena polimórfica de las moléculas de histocompatibilidad. Merece la pena destacar la molécula DQ, que es la molécula de histocompatibilidad más estrechamente ligada a la autoinmunidad endocrina. Se asigna un número por cada secuencia única de la cadena α o β . Algunos ejemplos son DQA1*0501 para la cadena α y DQB1*0201 para la cadena β de la molécula DQ (también denominada *DQ2*), codificada habitualmente sobre haplotipos DR3 (DRB1*0301). Un haplotipo consta de una serie de alelos de genes diferentes, en una

TABLA 43.1 Asociaciones genéticas con la enfermedad autoinmunitaria

Gen	Mecanismo de acción propuesto	Polimorfismo/mutación	Enfermedad	Herencia
<i>HLA</i>	Presentación antigénica	DR3-DQ2/DR4-DQ8 DR3-DQ2 DR3-DQ2/DRB1*0404-DQ8 DR3-DQ2/DR4-DQ8 DR3, DR5	Diabetes de tipo 1 Celiaquía Enfermedad de Addison Enfermedad de Graves Hipotiroidismo	Multigénica
<i>MICA</i>	Sensibilización de linfocitos T vírgenes	5, 5.1 4, 5.1 5.1	Diabetes de tipo 1 Celiaquía Enfermedad de Addison	Multigénica
<i>PTPN22</i>	Vía de señalización del receptor de linfocito T a través de la interacción con cinasas reguladoras	Sustitución de arginina por triptófano en la posición 620	Diabetes de tipo 1 LES AR Enfermedad de Graves Hipotiroidismo Vitiligo	Multigénica
<i>CTLA4</i>	Receptor de linfocitos CD4 ⁺ y CD8 ⁺ activados; disminuye la activación de linfocitos T	CT60 CT60; +49A/G CT60; +49A/G ++49A/G ++49A/G	Diabetes de tipo 1 Enfermedad de Graves Hipotiroidismo Celiaquía Enfermedad de Addison	Multigénica
<i>AIRE</i>	Presentación de antígeno «periférico» en el timo	Mutaciones múltiples	APS-I	Autosómica recesiva
<i>FOXP3</i>	Factor de transcripción importante para la maduración de los linfocitos T CD4 ⁺ /CD25 ⁺ reguladores	Mutaciones múltiples	IPEX	Ligada al cromosoma X

AIRE, regulador autoinmunitario; *APS-I*, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo I; *AR*, artritis reumatoide; *CTLA4*, antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos; *FOXP3*, proteína de la caja *forkhead* 3; *HLA*, antígeno leucocítico humano; *IPEX*, síndrome de disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X; *LES*, lupus eritematoso sistémico; *MICA*, gen A relacionado con una molécula del complejo principal de histocompatibilidad de clase I; *PTPN22*, gen de la tirosina fosfatasa linfoide.

región contigua de un cromosoma (p. ej., alelos DQA1 y DQB1), que se heredan a la vez. El genotipo es la combinación de los haplotipos de ambos cromosomas. La cartografía fina de la HLA ha revelado una consideración notable del haplotipo HLA-A1/B8/DR3, de manera que resulta constante una región de unas 2,9 megabases. La conservación de regiones extensas hace pensar que estas áreas del genoma se han heredado sin ninguna recombinación y muestran un desequilibrio de ligamiento muy estricto. Esto complica mucho la posibilidad de identificar cuál de entre los diferentes genes de la zona conservada se asocia con la enfermedad y ha de tenerse en consideración para evaluar la susceptibilidad frente a la enfermedad en esta región.

Parte del riesgo solapado de enfermedad autoinmunitaria guarda relación con la susceptibilidad genética compartida, sobre todo dentro del HLA. El genotipo HLA de máximo riesgo para la diabetes de tipo 1 es, por ejemplo, DR3-DQ2, DR4-DQ8 (DQ8 = DQA1*0301-DQB1*0302). La importancia de este genotipo HLA en la génesis de la diabetes de tipo 1 subraya la observación de que los niños que heredan el mismo DR3-DQ2, DR4-DQ8 que un hermano con diabetes de tipo 1 corren un riesgo superior al 75% de experimentar autoinmunidad antes de los 12 años y un riesgo superior al 50% de sufrir una diabetes antes de esa edad.⁴ Un subtipo específico DR4 de este gen, DRB1*0404, posee una estrecha asociación con la enfermedad de Addison.^{5,6} El haplotipo DR3-DQ2 se asocia a la celiaquía, tanto en presencia⁷ como en ausencia⁸ de diabetes de tipo 1. Este haplotipo se ha asociado a enfermedad autoinmunitaria tiroidea,⁹ pero han aparecido informes contradictorios.¹⁰

Así como ciertos alelos HLA incrementan el riesgo de enfermedad, otros conllevan protección. Por ejemplo, los alelos DQ DQA1*0102-DQB1*0602 (habitualmente asociados a DR2) no solo confieren

una robusta protección frente a la diabetes de tipo 1A de un modo dominante,¹¹ sino que también otorgan susceptibilidad frente a otro trastorno autoinmunitario, la esclerosis múltiple. Además, esta no es una protección general frente a la autoinmunidad endocrina, porque DQB1*0602 no protege de la enfermedad de Addison. *DP* es otro gen dentro del MHC y su polimorfismo 0402 se ha asociado a un menor riesgo de diabetes de tipo 1 entre los sujetos con el genotipo HLA de máximo riesgo para la diabetes de tipo 1 (DR3/DR4).¹² Observaciones como estas hacen pensar en que, a medida que se conozcan más datos sobre la influencia genética de la enfermedad, los investigadores podrán combinar los diferentes genotipos y mejorar la predicción de la enfermedad autoinmunitaria.

MICA produce una proteína expresada en el timo y en los linfocitos T CD8⁺ vírgenes. Los polimorfismos de *MICA* se han asociado con la diabetes de tipo 1,¹³ la celiaquía¹⁴ y la enfermedad de Addison.¹⁵ Un polimorfismo especial de *MICA*, denominado 5.1, se debe a la inserción de una sola pareja de bases, que producen un codón de parada prematuro y una proteína truncada. Se ha constatado que este polimorfismo concreto influye en el riesgo de enfermedad de Addison de los sujetos con autoinmunidad asociada a esta enfermedad.

Los genes situados fuera del MHC también contribuyen a la patogenia de la enfermedad autoinmunitaria. Así, el gen *PTPN22* codifica la proteína tirosina fosfatasa linfoide (*LYP*). La *LYP*, por medio de interacciones con cinasas reguladoras como la *CSK*, actúa inhibiendo, al parecer, la cascada de señalización que sigue al receptor del linfocito T. El polimorfismo específico que se asocia a la sustitución de la arginina por triptófano en la posición 620 (R620W) bloquea la interacción de la *LYP* con la *CSK*.¹⁶ Las investigaciones recientes revelan que este alelo aumenta el desarrollo de los linfocitos B autorreactivos^{16,17} y

modifica la vía de señalización intracelular de los linfocitos T y B.¹⁸ Este polimorfismo se ha asociado a la diabetes de tipo 1,¹⁹ la artritis reumatoide,²⁰ el lupus eritematoso sistémico (LES),²¹ la enfermedad de Graves²² y el vitíligo,²³ y se asocia débilmente a la enfermedad de Addison.²⁴ Además, este alelo asociado a enfermedad también se ha vinculado con el LES, la artritis reumatoide, la diabetes de tipo 1 y el hipotiroidismo autoinmunitario de familias con varios miembros afectados por más de una enfermedad autoinmunitaria.²⁴

El CTLA4 se expresa sobre los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ T activados, donde supuestamente actúa como regulador negativo como se ha descrito anteriormente.²⁵ Ciertos polimorfismos dentro del gen del CTLA4 se han asociado con enfermedades autoinmunitarias. Se sabe que un polimorfismo asociado a repeticiones AT reduce la función inhibidora de CTLA4 entre las personas con enfermedad de Graves.²⁶ El polimorfismo de un solo nucleótido en la región 3' no traducida, denominado CT60, se ha ligado a la enfermedad de Graves²⁷ y al hipotiroidismo autoinmunitario.²⁸ Otro polimorfismo, llamado ⁺49A/G, está asociado a la celiaquía en la población holandesa,²⁹ a la enfermedad tiroidea autoinmunitaria³⁰ y a la enfermedad de Addison.³¹

NALP1 regula el sistema inmunitario innato. Tras la observación inicial de la asociación de este gen con el riesgo de vitíligo³² y otras enfermedades autoinmunitarias emparentadas, se lo relacionó con la enfermedad de Addison y la diabetes de tipo 1.³³

Los polimorfismos genéticos organoespecíficos se han asociado a la aparición de enfermedades autoinmunitarias concretas. Así, los polimorfismos de las repeticiones en tándem de número variable corriente arriba del gen de la insulina se han asociado a la aparición de diabetes de tipo 1. Un número mayor de repeticiones en tándem se asocian a una producción mayor de insulina en el timo y a la protección frente a la diabetes mellitus de tipo 1, presumiblemente debido a la mejor selección negativa de los linfocitos T que reaccionan a la insulina.³ De manera análoga, los polimorfismos del gen de la tiroglobulina conllevan enfermedad autoinmunitaria tiroidea.³⁴

Los defectos monogénicos, por ejemplo, de *AIRE* o *FOXP3*, causan una autoinmunidad multiorgánica y se comentan en los apartados dedicados a estos temas. El análisis de las mutaciones del gen *AIRE* indica que, por lo común, no contribuye al APS-II ni a la enfermedad de Addison esporádica: 1 (1,1%) de 90 pacientes con enfermedad de Addison (sin APS-I) y 1 (0,2%) de 576 controles mostraron mutaciones de *AIRE* en un estudio.³¹

Desencadenantes ambientales

Como se sabe, la genética contribuye sin duda a la aparición de autoinmunidad, pero no lo explica todo. Por ejemplo, el genotipo HLA de máximo riesgo para la diabetes de tipo 1 (DR3-DQ2, DR4-DQ8) se asocia a un riesgo de 1 sobre 20 para la aparición de diabetes.³⁵ Pese a que esta cifra excede la tasa de prevalencia en la población general (1 sobre 200) antes de alcanzar los 20 años de vida, desde luego no supone un riesgo del 100%. Así pues, deben existir otros factores (genéticos y ambientales) que inicien la autoinmunidad. Algunos proponen que estos factores son ambientales.

En una de las enfermedades, la celiaquía, se ha identificado el desencadenante ambiental, el gluten. A través de estudios, como el Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY), BabyDiab y Celiac Disease Autoimmunity Research (CEDAR), se ha detectado que la primera exposición al cereal supone un factor de riesgo para la aparición de diabetes y autoinmunidad celíaca. Los lactantes que se exponen a edades muy tempranas al cereal experimentaron diabetes y autoinmunidad asociada a la celiaquía en mayor número que los que introdujeron el cereal más tarde.³⁶⁻³⁸ De acuerdo con estudios epidemiológicos, el consumo de aceite de hígado de bacalao ha comportado menos riesgo de diabetes de tipo 1. El aceite de hígado de bacalao contiene grasas poliinsaturadas ω-3 y vitamina D. Según los estudios prospectivos, parece que el consumo más bajo de grasas poliinsaturadas ω-3 se asocia a un mayor riesgo de autoinmunidad

asociada a la diabetes de tipo 1.³⁹ Es posible que nuevas investigaciones revelen otras asociaciones ambientales. Las modificaciones de la dieta, la composición de los alimentos y el uso de medicamentos, como antibióticos, pueden alterar la flora y el microbioma intestinales. Los estudios con animales indican que los cambios en el microbioma intestinal modifican la enfermedad en estos modelos de autoinmunidad.^{40,41} Se está buscando algún indicio humano para averiguar si la interacción entre el microbioma y la inmunidad innata está incrementando la inflamación y sentando las bases para incrementar la frecuencia de todos los trastornos autoinmunitarios observados de manera reciente.^{42,43}

Los virus y otras infecciones se han considerado una causa de autoinmunidad y se ha comprobado que provocan una diabetes de tipo 1 cuando la infección ocurre dentro del útero, como sucede, por ejemplo, con la rubéola. El examen de páncreas de personas con prediabetes (autoanticuerpos) o con diabetes ha ofrecido pruebas compatibles con la infección viral de este órgano.^{44,45} La asociación no revela causalidad, y se precisan nuevos experimentos para saber si este hallazgo es un elemento importante de cómo se desencadena o propaga la autoinmunidad.

Los tratamientos inmunitarios dirigidos también inducen autoinmunidad. Uno de los ejemplos más conocidos es el tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-CD52 de pacientes con esclerosis múltiple. Un tercio de los 27 pacientes que recibieron el anticuerpo monoclonal citado elaboraron autoanticuerpos contra el receptor de tirotrópina y presentaron hipertiroidismo.⁴⁶ El tratamiento de la hepatitis con interferón α (IFN-α) se ha asociado con autoinmunidad tiroidea⁴⁷ y diabetes de tipo 1.⁴⁸ La hipoglucemia grave, asociada con autoanticuerpos contra la insulina sin que se administre ninguna insulina, lo que se conoce como *enfermedad de Hirata*, se asocia al tratamiento de la enfermedad de Graves con metimazol. La aparición de enfermedad de Hirata en estos casos se asocia a la HLA-Bw62/Cw4/DR4 con un alelo específico de DRB1 (DRB1*0406).⁴⁹ El bloqueo del punto de control inmunitario constituye en la actualidad un abordaje terapéutico aprobado para varios cánceres, y esos anticuerpos que bloquean el CTLA4 o el PD1 en los linfocitos T se han asociado a la inducción de complicaciones autoinmunitarias en un subgrupo de pacientes. Estas complicaciones autoinmunitarias son genéricas, pero incluyen la inducción de autoinmunidad relacionada con el sistema endocrino, incluidas la tiroiditis, la diabetes de tipo 1, la hipofisitis linfocítica y la adrenalitis.⁵⁰

Desarrollo de autoinmunidad organoespecífica

Los autoanticuerpos extraordinariamente específicos para un trastorno determinado están presentes antes de que comience la enfermedad. Cada autoanticuerpo específico reacciona solo con un autoantígeno, pero puede haber autoantígenos en varios tejidos. Las dianas de los autoanticuerpos no parecen guardar relación, sin embargo, en el caso de la autoinmunidad organoespecífica, suelen expresarse en células y sitios celulares concretos. Los anticuerpos antiislotes comprenden los anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), los anticuerpos contra las células de los islotes (ICA) 512 (también denominados *antígeno 2 del insulinoma* [IA-2]), la insulina y el ZnT8, descubierto de manera más reciente.⁵¹ La celiaquía se asocia a autoanticuerpos antitransglutaminasa tisular (tTG). La enfermedad de Addison se asocia a anticuerpos contra la 21-hidroxilasa.

Como los anticuerpos se pueden detectar antes de que aparezca la disfunción orgánica, permiten cribar a los sujetos con alto riesgo de enfermedad autoinmunitaria e identificar el riesgo de otras enfermedades autoinmunitarias. Este enfoque se ha aplicado en estudios como TrialNet para cribar los autoanticuerpos relacionados con la diabetes entre parientes en primer grado de pacientes con diabetes de tipo 1. En esta cohorte y en otras, el riesgo de aparición de diabetes aumenta con el número de autoanticuerpos y con su persistencia.

Los autoanticuerpos organoespecíficos (identificados con los análisis pertinentes) rara vez están presentes (aproximadamente 1 sobre 100)

en la población general y configuran un subgrupo de personas con un mayor riesgo de enfermedad clínica. Estos autoanticuerpos se pueden expresar durante años antes de que surja la enfermedad y, con el paso del tiempo, pueden aparecer otros autoanticuerpos. El ritmo con el que aparece la enfermedad varía mucho. Por ejemplo, la diabetes de tipo 1 la pueden contraer niños a una edad tan temprana como 1 año. En cambio, un subgrupo de sujetos (del 5 al 10%) con diabetes de tipo 2 diagnosticada en la vida adulta muestran una autoinmunidad como causa subyacente. Esto puede deberse, en parte, a la genética, porque los sujetos con una diabetes autoinmunitaria a una edad relativamente avanzada tienen un porcentaje mayor del alelo protector de la diabetes de DQB1*0602, aunque incluso entre adultos este alelo confiere una protección espectacular.⁵²

En cambio, la especificidad de los linfocitos T patógenos no es tan bien conocida. Ante el hallazgo de que el reconocimiento (reacción cruzada) por los clones de los linfocitos T patógenos depende, a veces, de tan solo cuatro aminoácidos debidamente espaciados en un nonapéptido y que cada receptor de un linfocito T puede reaccionar con un millón de péptidos diferentes, los linfocitos T con reactividad cruzada pueden establecer patrones de autoinmunidad muy diversos. Un avance importante es el descubrimiento, dentro del timo y de otros tejidos linfoides, de células que expresan antígenos periféricos, por ejemplo, autoantígenos como la insulina. Las cantidades diminutas de estas moléculas dentro del timo contribuyen a la tolerancia. El ARN mensajero de la insulina en el timo está regulado por polimorfismos genéticos del gen de la insulina asociados a riesgo de diabetes.³ Existen también pruebas de que las células estromales y linfoides (CD11c⁺) del bazo, los ganglios linfáticos y la circulación expresan múltiples antígenos similares.⁵³

Fracaso glandular

La disfunción orgánica se establece con el paso del tiempo y abarca un período de función intermedia que se caracteriza por cifras elevadas de las hormonas estimuladoras (p. ej., hormona estimulante de la tiroides, corticotropina [ACTH]), junto con valores normales de otras (triyodotironina, tiroxina y cortisol). Una vez que se ha destruido una porción significativa de la glándula, aparece la enfermedad manifiesta.

Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo I

Características clínicas

En la **tabla 43.2** se comparan las características del APS-I frente a las del APS-II. La **tabla 43.3** ilustra las características clínicas y el seguimiento recomendado de los pacientes con APS-I. Advierta algunas de las diferencias en el patrón clínico de estos dos síndromes, en concreto, la propensión al hipoparatiroidismo y candidiasis en el APS-I que prácticamente no suceden en el APS-II. De la misma manera, la celiacía se observa con frecuencia en el APS-II, pero no en el APS-I.

El APS-I (Mendelian Inheritance in Man [MIM] 240300), también conocido como *poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y distrofia ectodérmica* (APECED), se caracteriza por la tríada clásica de candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo autoinmunitario y enfermedad de Addison, que constituyen tres de los componentes más habituales del trastorno. Los pacientes con APS-I corren riesgo de presentar enfermedades autoinmunitarias de prácticamente cualquier órgano. Se han publicado varias series de pacientes, incluidos los sujetos de dos grandes series de Finlandia⁵⁴⁻⁵⁶ y EE. UU.^{57,58}

En una serie de 89 pacientes finlandeses, descrita por Perheentupa,⁵⁴ todos habían mostrado candidiasis crónica en algún momento, el 86% sufría hipoparatiroidismo y el 79%, enfermedad de Addison. Otros hallazgos frecuentes fueron la insuficiencia gonadal (el 72% de las mujeres y el 26% de los hombres) y la hipoplasia del esmalte dental (el 77% de los pacientes). Otras manifestaciones menos frecuentes

TABLA 43.2 Características clínicas del síndrome poliendocrino autoinmunitario

Característica	APS-I	APS-II
Patrón hereditario	Autosómico recesivo (solo hermanos afectados)	Poligénico (múltiples generaciones afectadas)
Gen asociado	Mutación del gen <i>AIRE</i>	<i>HLA-DR3</i> y <i>DR-4</i> asociados
Asociación con el sexo	Misma incidencia en ambos sexos	Predominio femenino
Edad de comienzo	Comienzo en la lactancia	Incidencia máxima entre los 20 y 60 años
Características clínicas	Candidiasis mucocutánea	Diabetes de tipo 1
	Hipoparatiroidismo	Enfermedad tiroidea autoinmunitaria
	Enfermedad de Addison	Enfermedad de Addison
Anticuerpos diagnósticos	Antiinterferón	

APS, síndrome poliendocrino autoinmunitario.

comprendieron alopecia (40%), vitiligo (26%), malabsorción intestinal (18%), diabetes de tipo 1 (23%), anemia perniciosa (31%), hepatitis crónica activa (17%) e hipotiroidismo (18%). Las tasas de incidencia de muchos de estos trastornos alcanzaron el máximo en la primera o segunda décadas de la vida, y la enfermedad continúa avanzando con el paso del tiempo (**fig. 43.3**). Así pues, las tasas publicadas de prevalencia de los componentes de la enfermedad dependen mucho de la edad a la que se termine el seguimiento.

El APS-I se reconoce de forma característica en la primera infancia. Los lactantes pueden presentar una candidiasis mucocutánea crónica o recidivante en el primer año de vida, seguida de hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison, pero los nuevos componentes surgen a cualquier edad. Pueden pasar decenios entre el diagnóstico de un trastorno y el inicio del siguiente en un mismo enfermo. Por eso, es fundamental un seguimiento indefinido para detectar de forma precoz los componentes adicionales.

La candidiasis recidivante suele afectar a la boca y a las uñas y, en menos ocasiones, a la piel y al esófago.⁵⁴ La candidiasis bucal crónica produce una atrofia con áreas que parecen de leucoplasia. Si este es el caso, el enfermo corre un importante riesgo de carcinoma de la mucosa bucal (con una tasa elevada de mortalidad).

La distrofia ectodérmica es otro componente del síndrome (manifestado por uñas moteadas, queratopatía e hipoplasia del esmalte) y no se puede atribuir al hipoparatiroidismo. La hipoplasia del esmalte precede, a veces, al hipoparatiroidismo y, pese a un tratamiento adecuado de sustitución, también afecta a los dientes que se forman después de que aparezca el hipoparatiroidismo.⁵⁹

Friedman et al.⁶⁰ describieron la asociación frecuente entre asplenia y coleditiasis como características adicionales del APS-I. La atrofia esplénica también produce una inmunodeficiencia. Se ignora la causa de esta parte del trastorno, pero es bastante común: hasta el 15% de los enfermos sufre asplenia.⁵⁴ La presencia de corpúsculos de Howell-Jolly en frotis de sangre periférica hace pensar en asplenia. Si se detecta asplenia, se procederá a la inmunización con la vacuna antineumocócica polivalente y se solicitarán los títulos de anticuerpos como control. Si no se obtiene una respuesta adecuada, a veces se precisa una profilaxis antibiótica diaria.

TABLA 43.3 Características clínicas y seguimiento recomendado del APS-I y del APS-II

Componente de la enfermedad	Frecuencia a la edad de 40 años (%)	Evaluación recomendada
Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo I		
Anemia perniciosa	31	Hemograma completo, niveles de vitamina B ₁₂
Atrofia esplénica	15	Frotis sanguíneo en busca de corpúsculos de Howell-Jolly; recuento plaquetario; ecografía, si resulta positiva
Candidiasis mucocutánea	100	Exploración física
Diabetes de tipo 1	23	Glucosa, hemoglobina A _{1c} , autoanticuerpos relacionados con la diabetes (insulina, GAD65, IA2)
Diarrea	18	Anamnesis
Displasia ectodérmica	50-75	Exploración física
Enfermedad de Addison	79	Sodio, potasio, ACTH, cortisol, actividad plasmática de renina, autoanticuerpos contra la 21-hidroxilasa
Estreñimiento	21	Anamnesis
Hepatitis	17	Prueba de función hepática
Hipogonadismo masculino	26	FSH/LH
Hipoparatiroidismo	86	Calcio, fosfato, PTH en suero
Hipotiroidismo	18	TSH; autoanticuerpos antiperoxidasa tiroidea y/o antitiroglobulina
Insuficiencia ovárica	72	FSH/LH
Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo II^a		
Alopecia		Exploración física
Anemia perniciosa	0,5-5	Autoanticuerpos anticélulas parietales Hemograma completo, niveles de vitamina B ₁₂ , si resultan positivos
Ataxia cerebelosa	Infrecuente ^b	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Bloqueo cardíaco idiopático	Infrecuente ^b	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Carencia de IgA	0,5	Niveles de IgA
Celiaquía	5-10	Autoanticuerpos antitransglutaminasa; biopsia del intestino delgado, si resultan positivos
Enfermedad de Addison	0,5	Autoanticuerpos contra la 21-hidroxilasa Prueba de estimulación con ACTH, si resultan positivos
Hipofisitis	Infrecuente ^b	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Hipotiroidismo autoinmunitario	15-30	TSH; autoanticuerpos antiperoxidasa tiroidea y/o antitiroglobulina
Miastenia grave	Infrecuente ^b	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Miocarditis	Infrecuente ^b	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	Infrecuente ^b	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Serositis	Infrecuente ^b	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Síndrome del hombre rígido	Infrecuente ^b	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Vitíligo	1-9	Exploración física

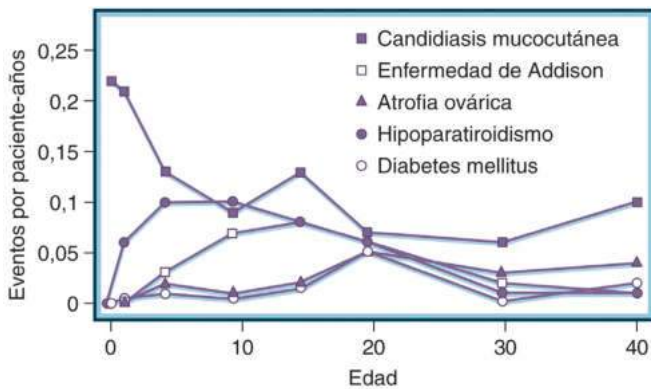
^aEn la población con diabetes de tipo 1.^bTrastornos descritos de forma rara entre sujetos con APS-II.

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; APS, síndrome poliendocrino autoinmunitario; FSH, hormona estimulante del foliculo; GAD, descarboxilasa del ácido glutámico; IA2, antígeno del insulinoma 2; IgA, inmunoglobulina A; LH, hormona luteinizante; PTH, hormona paratiroidea; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

La malabsorción con esteatorrea tiene un origen desconocido, cursa en general de forma intermitente y se exagera por la hipocalcemia. Bereket et al.⁶¹ describieron un caso en el que la linfangiectasia intestinal segmentaria fue descubierta a través de una biopsia endoscópica. La insuficiencia pancreática se ha tratado con ciclosporina.⁶² Se observan autoanticuerpos (p. ej., contra la triptófano hidroxilasa o la histidina descarboxilasa) que reaccionan con las células endocrinas intestinales (enterocromafines, productoras de colecistocinina y análogas a las enterocromafines) y que se asocian con una destrucción de las células endocrinas en la biopsia y disfunción gastrointestinal.^{63,64}

Genética

El APS-I se hereda como un rasgo autosómico recesivo mendeliano clásico y obedece a mutaciones del gen *AIRE*, ubicado en el brazo corto del cromosoma 21 (cerca de los marcadores D21s49 y D21s171 sobre 21p22.3).⁶⁵ El gen codifica una proteína reguladora de la transcripción, expresada en grandes cantidades por las células epiteliales presentadoras de antígeno en el timo y por un pequeño subgrupo de células de los tejidos linfáticos.^{66,67} Se ha localizado en el núcleo y sus

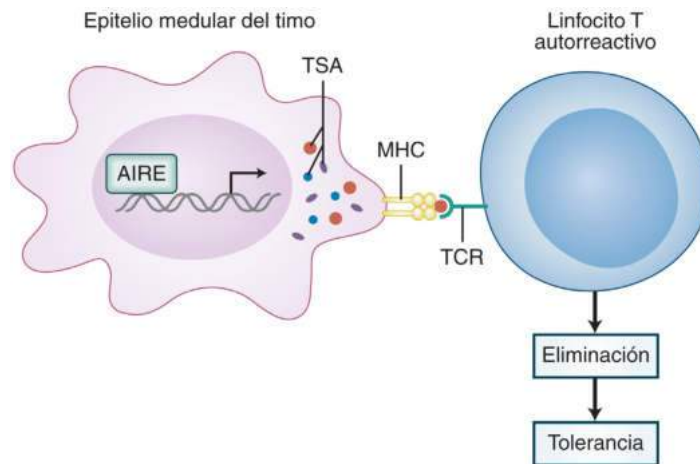


• **Figura 43.3** Incidencia de aparición de la enfermedad, por edades, entre los pacientes con el síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo I (APS-I). (Tomado de Perheentupa J. APS-I/APECED: the clinical disease and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:295–320.)

mutaciones se asocian a una menor transcripción de los productos indicadores.^{68,69} Se ha creado un modelo de APS-I del ratón; los ratones con eliminación selectiva de *Aire* también experimentan características autoinmunitarias de forma espontánea. Los análisis pormenorizados de las células epiteliales presentadoras de antígenos en el timo de estos ratones han revelado una menor expresión de los *autoantígenos histoespecíficos periféricos* (TSA) por estas células y cómo Aire fomenta la expresión de miles de estos autoantígenos con estas células.⁶⁶ Más aún, los linfocitos T autorreactivos con especificidad para estos TSA pueden escapar a la supresión tímica cuando AIRE muestra algún defecto, y fomentan así la autoinmunidad.^{70–72} Así pues, AIRE actúa, al parecer, como un activador transcripcional que fomenta la expresión de una gama muy variada de TSA en el timo, lo que estimula la tolerancia central (fig. 43.4).

Se han identificado múltiples mutaciones de *AIRE* entre sujetos con APS-I. La frecuencia de mutaciones específicas varía en las distintas poblaciones. En Cerdeña, por ejemplo, el 90% de los alelos mutados presentan una delección del aminoácido 257. La supresión de 136 parejas de bases del exón 8 está presente en el 71% de los alelos británicos y en el 56% de los estadounidenses. El análisis de haplotipos revela que esta delección ha ocurrido en múltiples ocasiones.

La mayoría de los casos de APS-I se asocian a patrones de herencia autosómicos recesivos, si bien ahora se han descrito casos de herencia autosómica dominante. Un grupo poco numeroso de pacientes procedentes de Italia tienen una mutación del dominio SAND de la proteína AIRE (G228W), que, cuando está presente en un estado heterocigótico, se asocia a autoinmunidad, con lo que encaja en un patrón de herencia autosómica dominante.⁷³ En un modelo de ratón de esta mutación, la expresión de TSA en el timo estaba disminuida en comparación con la de un modelo de control, lo que hace pensar en un mecanismo que explique el patrón de herencia observado.⁷⁴ Además, las mutaciones puntuales del dominio PHD1 de AIRE se han asociado a un patrón de herencia dominante.⁷⁵ En todos los casos, la explicación molecular podría estar relacionada con la observación de que la proteína AIRE forma multímeros a través de su dominio N-terminal y, por tanto, las mutaciones de los demás dominios podrían seguir permitiendo la multimerización con una copia natural de AIRE y un efecto negativo dominante en la actividad de AIRE. El fenotipo autoinmunitario de este grupo de pacientes parece ser más leve, con el desarrollo de menos características autoinmunitarias o incluso con



• **Figura 43.4** El gen regulador autoinmunitario (AIRE) mantiene la tolerancia fomentando la presentación de autoantígenos en el timo. Se muestra una célula epitelial medular tímica que expresa un gen AIRE (izquierda). AIRE actúa en el núcleo estimulando la expresión de miles de autoantígenos histoespecíficos (TSA) diferentes, entre ellos, muchas proteínas endocrinas organoespecíficas, como la insulina. Los fragmentos peptídicos de estos TSA se muestran sobre las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) para facilitar la eliminación de los linfocitos T autorreactivos (derecha) que se pueden generar dentro del timo a partir de la reordenación aleatoria de genes del receptor de los linfocitos T (TCR). Estos linfocitos T son suprimidos cuando se encuentran con su antígeno MHC en el timo y, de este modo, se mantiene la tolerancia inmunitaria.

una única característica de enfermedad que, probablemente, refleje una actividad parcial de AIRE en estos pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico del APS-I es bastante probable si concurren dos o más componentes primarios (es decir, candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison). Hay que considerar que los hermanos de un paciente afectado también lo están aun cuando solo se detecte uno de estos trastornos. El análisis de la secuencia de *AIRE*, en las mutaciones, ayuda a detectar a los sujetos con APS-I. Todo sujeto con algún componente del trastorno precisa un seguimiento cuidadoso de cualquier posible enfermedad asociada.

Se han identificado autoanticuerpos contra el IFN- α y el IFN- ω en casi la totalidad de los sujetos con APS-I, con independencia de la edad de cribado.⁷⁶ El autoanticuerpo se ha encontrado en sujetos con mutaciones muy diferentes del gen *AIRE*; no está presente en otras enfermedades autoinmunitarias y se ha propuesto su uso para el cribado de sujetos con APS-I y enfermedades autoinmunitarias múltiples. No está claro que los anticuerpos contra estos IFN de tipo 1 posean alguna relevancia clínica, ya que los sujetos con APS-I no muestran una mayor propensión a las infecciones virales.⁵⁴ En cambio, se ha constatado asimismo que muchos sujetos con APS-I presentan autoanticuerpos contra IL-17A, IL-17F e IL-22.^{77,78} Estas son citocinas clave para la función del subgrupo de linfocitos T Th17 y, de acuerdo con investigaciones recientes, la pérdida de la función de estas citocinas, como ocurre entre los pacientes con mutaciones del receptor de IL-17, comporta una mayor susceptibilidad frente a las infecciones por *Candida albicans*.⁷⁹ Así pues, al parecer, la susceptibilidad frente a *Candida* de la APS-I podría obedecer a una respuesta autoinmunitaria contra esta familia de citocinas efectoras.

Tratamiento y seguimiento

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal y del hipotiroidismo es el mismo que se comenta en otros capítulos, con la salvedad de que la malabsorción puede complicar el tratamiento. El tratamiento de la candidiasis mucocutánea ha mejorado gracias a los antifúngicos con la actividad por vía oral, como el fluconazol y el ketoconazol. La infección suele recidivar cuando se suspende la medicación o se reduce la dosis. Hay que vigilar de cerca a los pacientes, porque el ketoconazol puede inhibir la síntesis suprarrenal y gonadal de esteroides y precipitar una insuficiencia suprarrenal. Asimismo, se asocia a una elevación transitoria de las enzimas hepáticas y, en ocasiones, hepatitis. El fluconazol se asocia a una frecuencia más baja de hepatitis y no inhibe la esteroidogénesis si se administra en las dosis recomendadas.

Se han descrito autoanticuerpos asociados con enfermedades autoinmunitarias múltiples. Se han notificado anticuerpos dirigidos contra las glándulas paratiroides y suprarrenales. Así como la 21-hidroxilasa parece el autoantígeno principal en la enfermedad de Addison solitaria y en la enfermedad de Addison asociada al APS-II, también se han notificado autoanticuerpos contra la 17 α -hidroxilasa y la enzima de escisión de la cadena lateral (CYP11A1) del citocromo P450 en la enfermedad de Addison acompañada de APS-I.⁸⁰ Se conocen algunos casos de enfermedad intestinal con anticuerpos frente a la triptófano hidroxilasa, de alopecia *areata* con anticuerpos contra la tirosina hidroxilasa, de hepatitis y vitíligo con anticuerpos contra la L-aminoácidos aromáticos descarboxilasa, de anticuerpos contra la fenilalanina hidroxilasa⁸¹⁻⁸² y de anticuerpos contra los folículos pilosos.⁸³ Tuomi et al.⁸⁴ observaron originalmente que son muchos más los pacientes con APS-I (41%) que expresan autoanticuerpos anti-GAD65 que los que sufren diabetes, así que la reactividad frente a este autoantígeno aislado posee un valor predictivo bajo en esta población. Recientemente se detectaron anticuerpos contra NALP5 en el 49% de los pacientes con APS-I e hipoparatiroidismo, en comparación con ninguno de los que tenían APS-I, pero sin hipoparatiroidismo.⁸⁵ El cribado de

los autoanticuerpos asociados con enfermedades autoinmunitarias adicionales podría ayudar a los pacientes con APS-I.

Se aconseja un cribado para la detección temprana de nuevas enfermedades antes de que aparezcan los síntomas y signos francos, por ejemplo, con estudios de autoanticuerpos, electrólitos, concentración de calcio y fósforo, pruebas de la función tiroidea y hepática, frotis de sangre y concentración plasmática de vitamina B₁₂. La determinación de la ACTH basal y de la actividad plasmática de la renina en decúbito, seguida de las pruebas dinámicas pertinentes, permite cribar a los pacientes con riesgo de insuficiencia suprarrenal. Se precisa una evaluación de la asplenia⁶⁰ con una ecografía del abdomen y un frotis de sangre (en busca de corpúsculos de Howell-Jolly), así como la vacunación frente al neumococo y la cobertura antibiótica pertinente de los pacientes afectados.

Se conocen casos de afectación grave que han mejorado con el tratamiento inmunodepresor. Así, Ward et al.⁶² trataron a un paciente de 13 años que presentaba queratoconjuntivitis, hepatitis e insuficiencia pancreática grave. El tratamiento con ciclosporina se asoció a una normalización de la grasa fecal (desde 31,5 hasta 2,5 g/día).

Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo II

Características clínicas

El APS-II (MIM 269200) se define por la aparición de dos o más de los trastornos siguientes en un mismo enfermo: insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison), enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmunitaria, diabetes de tipo 1A, hipogonadismo primario, miastenia grave y celiacía. El vitíligo, la alopecia, la serositis y la anemia perniciosa también se dan con una mayor frecuencia en los pacientes con este síndrome y en sus familiares (v. tabla 43.3). El APS-II es más frecuente que el APS-I, afecta más a las mujeres que a los hombres, se inicia a menudo en la vida adulta y muestra una agregación familiar (v. tabla 43.2).

Cuando está presente uno de los componentes, el trastorno asociado ocurre más veces que en la población general. Además, a menudo se observan autoanticuerpos organoespecíficos circulantes, incluso sin una enfermedad clínica franca. Así, entre los sujetos con diabetes de tipo 1, el riesgo de hipotiroidismo varía entre el 15 y el 20%, el de autoinmunidad relacionada con la celiacía entre el 5 y el 10%, y el de autoinmunidad suprarrenal se sitúa alrededor del 1,5%. La probabilidad de autoinmunidad en los familiares de los pacientes con APS-II también aumenta. En un estudio nuestro sobre familias con APS-II y enfermedad de Addison, hasta el 15% de los familiares presentaban autoanticuerpos contra la 21-hidroxilasa (autoanticuerpos asociados a enfermedad de Addison), autoanticuerpos antiislotos o autoanticuerpos anti-tTG (autoanticuerpos asociados a celiacía). La lesión inicial y los acontecimientos precipitantes del síndrome se desconocen, pero existen semejanzas inmunogenéticas e inmunitarias en el curso temporal y la patogenia de cada uno de los componentes del síndrome.

Dado el desarrollo crónico de autoinmunidad organoespecífica, los pacientes con este síndrome y sus familiares son sometidos a estudios endocrinológicos de repetición con el paso del tiempo. Cuando se ha documentado el síndrome en una familia, hay que advertir a los familiares de los síntomas y signos precoces de los componentes principales (en el sitio web del Barbara Davis Center for Diabetes se encuentra una lista⁸⁶). Los familiares de los pacientes con trastornos múltiples precisan anamnesis, exploración física y cribado cada 3-5 años, con análisis de los autoanticuerpos antiislotos, una determinación sensible de la tirotrópina y medición de los niveles séricos de vitamina B₁₂. Si hay algún síntoma o signo o si se observan anticuerpos frente a la 21-hidroxilasa, se efectuarán análisis anuales de la ACTH basal y tras la prueba de estimulación con cosintropina.

Entre los 224 pacientes con enfermedad de Addison y APS-II descritos por Neufeld et al.,⁵⁷ los trastornos que más veces coexistieron fueron la diabetes de tipo 1 y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria (el 52 y el 69% de los pacientes, respectivamente). Los demás componentes ocurrieron en menos ocasiones, por ejemplo, el vitíligo (5%) y la insuficiencia gonadal (4%). La mayoría de los pacientes con enfermedad de Addison (86,7%, una vez descartados los sujetos con APS-I) de una cohorte italiana de más de 600 pacientes presentaban enfermedades autoinmunitarias adicionales, en particular enfermedades tiroideas (56%) y diabetes (12%). Un porcentaje significativo de sujetos manifestó autoinmunidad relacionada con la tiroides (16%) y la diabetes (8,8%) sin presentar siquiera enfermedad tras un seguimiento medio de 10 años.⁸⁷ Así pues, debe realizarse un seguimiento cuidadoso de los pacientes con enfermedad de Addison en busca de nuevos trastornos autoinmunitarios, por ejemplo, de la tiroides, diabetes de tipo 1A o insuficiencia ovárica prematura.

Entre los pacientes con diabetes de tipo 1A, la autoinmunidad tiroidea y la celiaquía coexisten con la frecuencia suficiente como para justificar el cribado. Los autoanticuerpos antiperoxidasa tiroidea están presentes del 10 al 20% de los niños con diabetes de tipo 1; esta incidencia aumenta entre las mujeres y, en todos los casos, con la edad y la duración de la diabetes. Una fracción significativa de pacientes con diabetes de tipo 1 y autoanticuerpos antiperoxidasa tiroidea sufren enfermedad tiroidea. Según un estudio, después de un seguimiento superior a 15 años, el 80% de los pacientes con autoanticuerpos antiperoxidasa tiroidea y diabetes de tipo 1 se volvieron hipotiroides.⁸⁸ Sin embargo, en algunos estudios se ha constatado que un subgrupo de pacientes sin autoanticuerpos experimentan enfermedad tiroidea. Así pues, los pacientes con diabetes de tipo 1 precisan un cribado anual de las cifras de tirotopina, puesto que se trata de un método coste-efectivo.

Tras la identificación de la tTG como autoantígeno endomítico principal de la celiaquía se elaboraron radioinmunoanálisis y se comprobó que del 10 al 12% de los pacientes con diabetes de tipo 1 tienen autoanticuerpos anti-tTG.⁷ La prevalencia de estos autoanticuerpos aumentó entre los diabéticos con HLA-DQ2; un tercio de los sujetos homocigóticos para DQ2 expresó anticuerpos anti-tTG, como reflejo de la influencia de HLA-DQ2 en la génesis tanto de la diabetes de tipo 1 como de la celiaquía. El 70% de los que tenían títulos altos de anticuerpos que se sometieron a biopsia experimentaron asimismo la enfermedad.⁸⁹ La celiaquía se puede detectar al comienzo de la diabetes de tipo 1, pero puede aparecer entre pacientes con una diabetes duradera y, al menos, en una cohorte se comprobó que su frecuencia se eleva en la diabetes de tipo 1 de comienzo en el adulto en comparación con la infantil.⁹⁰ Si no se trata, la celiaquía sintomática también comporta un mayor riesgo de neoplasias malignas gastrointestinales, sobre todo linfoma. El análisis de supervivencia de pacientes con diabetes de tipo 1 y celiaquía indica una mayor mortalidad de los que tienen diabetes de tipo 1 y una celiaquía de más de 15 años.⁹¹ Se debaten la frecuencia y el sistema de cribado. Los profesionales deben, como mínimo, conocer esta asociación y establecer un umbral bajo para el cribado de los anticuerpos anti-tTG. Si los resultados son positivos y se confirman en un nuevo análisis, está indicada una biopsia del intestino delgado para documentar la celiaquía e instituir una dieta sin gluten si está presente la enfermedad. Muchos pacientes sufren una celiaquía asintomática que, no obstante, se asocia con osteopenia y alteraciones del crecimiento.

Diagnóstico

El diagnóstico del APS-II exige un conocimiento del riesgo de otras enfermedades autoinmunitarias entre los pacientes con un solo trastorno endocrino autoinmunitario. La anamnesis meticulosa y la exploración física permiten reconocer los síntomas o signos de un trastorno autoinmunitario adicional. El cribado de la enfermedad incluye un análisis de los marcadores de las enfermedades autoinmunitarias (autoanticuerpos organoespecíficos) y pruebas de la función glandular (p. ej., niveles de tirotopina).

Se han mejorado los análisis de algunos autoanticuerpos organoespecíficos desde que se clonaron autoantígenos específicos y se elaboraron pruebas basadas en antígenos recombinantes. Estos radioinmunoanálisis superan los análisis de inmunofluorescencia con cortes tisulares, como las pruebas ICA. El hallazgo más notable es la identificación de múltiples autoantígenos, incluso en trastornos autoinmunitarios solitarios. La mayoría de los autoantígenos endocrinos son hormonas (p. ej., insulina) o enzimas asociadas a una función endocrina diferenciada: peroxidasa tiroidea en la tiroiditis; GAD, carboxipeptidasa H e ICA 512/IA-2 en la diabetes de tipo 1; 17 α -hidroxilasa y 21-hidroxilasa en la enfermedad de Addison, y la enzima H⁺/K⁺-adenosina trifosfatasa de las células parietales en la anemia perniciosa.

Los cuatro análisis más informativos en la diabetes de tipo 1 son los autoanticuerpos que reaccionan con la insulina, GAD65, ICA512/IA-2 y ZnT8.⁵¹ De manera análoga, se ha creado un radioanálisis de los autoanticuerpos contra la enzima 21-hidroxilasa en la enfermedad de Addison, que posee una especificidad y una sensibilidad excelentes para la enfermedad. Los autoanticuerpos suprarrenales que reaccionan con la 21-hidroxilasa recombinante suelen preceder la aparición de la enfermedad de Addison. El cribado con autoanticuerpos contra la 21-hidroxilasa puede reconocer a pacientes con anticuerpos y, sin embargo, una producción normal de cortisol en respuesta a la ACTH. El cribado anual con una medición de la corticotropina basal y tras la estimulación con ACTH sintética es una estrategia eficaz para detectar la insuficiencia suprarrenal de los pacientes con autoanticuerpos contra la 21-hidroxilasa.

En condiciones habituales, los autoanticuerpos marcan la presencia de riesgo de enfermedad autoinmunitaria causada por una destrucción de la glándula mediada por los linfocitos T. Sin embargo, los propios autoanticuerpos también resultan patógenos. El rasgo característico de los autoanticuerpos patógenos es la existencia de una forma neonatal del trastorno secundaria al paso del autoanticuerpo a través de la placenta. Algunos ejemplos son la enfermedad de Graves neonatal (autoanticuerpos contra el receptor de tirotopina) y la miastenia grave neonatal (autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina).

Tratamiento

El tratamiento de cada componente del síndrome autoinmunitario poliendocrino se comenta en los demás capítulos. Aquí se exponen las consideraciones terapéuticas relacionadas específicamente con el APS-II.

Muchos de los componentes del síndrome poseen una fase prodrómica larga y se asocian a la expresión de autoanticuerpos antes de que se manifieste la enfermedad franca. Así pues, se puede reconocer a las personas con riesgo de enfermedades autoinmunitarias antes del inicio clínico de la enfermedad y, si se conoce el tratamiento correcto, puede evitarse la enfermedad. Este enfoque reviste especial importancia en la diabetes de tipo 1A, pero también se puede aplicar a la enfermedad de Addison y al hipogonadismo.

Las estrategias de prevención se han examinado a fondo en los pacientes con diabetes de tipo 1. La prevención de la enfermedad se puede efectuar en varios momentos de la evolución natural de la disfunción progresiva de las células β . Los tratamientos dirigidos a los pacientes con riesgo genético sin signos de autoinmunidad expondrán a algunas personas, que jamás sufrirán la enfermedad, a una intervención (prevención primaria). Por eso, la intervención ha de ser, por necesidad, segura y fácil de administrar. Los estudios de prevención de pacientes con autoanticuerpos asociados a la diabetes antes de que ocurran anomalías en el metabolismo de la glucosa (prevención secundaria) se pueden realizar con sustancias con un riesgo más alto de acontecimientos adversos. La prevención terciaria de la diabetes se sustenta en sustancias inmunomoduladoras que conservan la masa de las células β con la esperanza de inducir una producción prolongada del péptido C.

La prevención primaria de la diabetes de tipo 1 se dirige a los lactantes con el riesgo máximo de esta enfermedad sobre la base de

los antecedentes familiares de genotipos HLA específicos. Es imprescindible que el lactante no muestre autoanticuerpos relacionados con la diabetes. Estas intervenciones se han centrado en manipulaciones de la dieta, por ejemplo, dieta sin gluten, suplementación de ácido docosahexaenoico (DHA) y fórmulas elementales carentes de insulina bovina. Hasta la fecha, estas intervenciones no han evitado la aparición de autoanticuerpos relacionados con la diabetes o de la propia diabetes en estudios clínicos a gran escala.⁹²

La prevención secundaria de la diabetes de tipo 1 ha resultado específica de antígenos (insulina y GAD65) e inespecífica (nicotina-mida). En estos estudios se ha tratado de manera selectiva a sujetos con autoanticuerpos relacionados con la diabetes antes de que esta surgiera. En algunos de ellos se incluyó a pacientes con alteraciones en el metabolismo de la glucosa, por ejemplo, alteración de la primera fase de respuesta insulínica o intolerancia a la glucosa.

En un gran estudio de los National Institutes of Health, el Diabetes Prevention Trial—Type 1 (DPT-1), se examinó directamente la insulina por vía oral y parenteral y para prevenir la diabetes. El DPT-1 contenía dos grupos: insulina intravenosa subcutánea para los que tenían alto riesgo (riesgo de diabetes > 50% al cabo de 5 años) e insulina por vía oral para los que tenían un riesgo moderado (riesgo de diabetes del 25 al 50% en un plazo de 5 años). Ni la insulina parenteral⁹³ ni la oral⁹⁴ retrasaron la progresión a la diabetes. Sin embargo, el análisis de los subgrupos de sujetos del ensayo DPT-1 oral reveló un efecto del tratamiento para los que tenían unos valores más altos de autoanticuerpos antiinsulina en el momento del diagnóstico,⁹⁴ por lo que se están efectuando nuevas investigaciones. El ciclo breve de glucocorticoides pareció suprimir la expresión de los autoanticuerpos antisuiprarrenales y prevenir la destrucción suprarrenal progresiva en la enfermedad preclínica de Addison.⁹⁵ Actualmente se encuentran en marcha estudios con inmunomoduladores (abatacept y teplizumab) de pacientes con autoanticuerpos relacionados con la diabetes y alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

Dada la naturaleza autoinmunitaria de estos trastornos, en varios estudios se ha evaluado el uso de inmunodepresores e inmunomoduladores. Los fármacos, como la ciclosporina, han preservado cierta secreción residual de insulina, pero, como la ciclosporina es nefrotóxica y potencialmente oncogénica, no se puede generalizar más su uso. Se están investigando nuevos inmunodepresores más recientes (p. ej., sirolimús) y se ha comprobado que productos biológicos, como el anticuerpo anti-CD20 (rituximab), abatacept y los anticuerpos anti-CD3 no mitógenos prolongan la producción del péptido C y reducen la dosis de insulina durante el primer año de la diabetes, en comparación con los controles.^{96–100}

El tratamiento con tiroxina puede precipitar una crisis Addisoniana potencialmente mortal entre pacientes con insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo no tratados. Por eso, hay que evaluar la función suprarrenal de todo paciente hipotiroideo, si se sospecha este síndrome, antes de instaurar este tipo de tratamiento. Una de las primeras indicaciones de la insuficiencia suprarrenal, que ocurre antes de que aparezcan la hiperpigmentación o las alteraciones electrolíticas, es el menor requerimiento de insulina por parte de un paciente con diabetes insulínoddependiente.

Otros síndromes autoinmunitarios de carencia poliendocrina

En la [tabla 43.4](#) se enumeran algunos síndromes poliendocrinos raros.

Síndrome de disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X

El IPEX (MIM 340790, MIM 300292), descrito por primera vez en 1982, es un trastorno recesivo raro, ligado al cromosoma X, que se caracteriza por disfunción inmunitaria, y produce enfermedades

autoinmunitarias múltiples y muerte prematura (v. [fig. 43.4](#)). Está causado por mutaciones del gen *FOXP3*. Las características clínicas comprenden una diabetes de tipo 1A de inicio muy temprano, enteropatía grave que provoca fallo de medro, y dermatitis, que suelen causar la muerte en los primeros 2 años de vida salvo que se efectúe un tratamiento definitivo. Otras anomalías descritas son la atopia, la trombocitopenia, la anemia hemolítica, el hipotiroidismo, las adenopatías, la nefropatía y la alopecia (revisión de 2012).¹⁰¹ El estudio inmunológico revela valores elevados de IgE y eosinofilia, además de las alteraciones asociadas a los componentes del síndrome.

La identificación de *FOXP3* como el gen asociado al IPEX se facilitó con el modelo del ratón «escurfi». Este ratón exhibe características similares a las de los niños afectados por el IPEX. El gen asociado a este trastorno en el ratón «escurfi» resultó ser una proteína fijadora del ADN con características de factor de transcripción.¹⁰² Los indicios sobre la función de este gen fueron los hallazgos de que la implantación del timo de un ratón «escurfi» a ratones inmunocompetentes transfería la enfermedad, pero el trasplante del timo a ratones inmunocompetentes no lo hacía; la inyección de linfocitos T normales puede invertir el fenotipo, lo que lleva a pensar en la intervención de alguna célula reguladora en la patogenia del trastorno. El análisis de ligamiento reveló que un fragmento de 17 centimorgan del cromosoma X (Xp11.1-q13.3) se asocia al IPEX, y que la mayoría de las familias estudiadas hasta la fecha presentan mutaciones dentro del gen *FOXP3*.¹⁰³ *FOXP3* codifica una proteína perteneciente a la categoría *forkhead* de los factores de transcripción de la hélice alada (proteína de la caja *forkhead* 3). Se ha comprobado que *FOXP3* se expresa por linfocitos T CD4⁺/CD25⁺ reguladores.¹⁰⁴ Estos linfocitos T pueden suprimir la activación de otros linfocitos T.¹⁰⁴ Así pues, las mutaciones de *FOXP3* impiden la generación de linfocitos T reguladores y facilitan la génesis del IPEX. Se han descrito pacientes con mutaciones a lo largo del gen *FOXP3*. En general, los fenotipos más leves guardan relación con mutaciones puntiformes o pequeñas deleciones que no determinan una carencia total de *FOXP3*. Sin embargo, la variabilidad significativa del fenotipo dentro de una misma mutación revela que otros genes o exposiciones ambientales podrían contribuir a la aparición del trastorno.

Las modalidades de tratamiento se dirigen contra los trastornos de base. En el momento del diagnóstico, los lactantes pueden estar tan afectados por la enteropatía que precisan una dieta absoluta y nutrición parenteral. La diabetes se combate con insulina. Se ha utilizado la inmunodepresión con inhibidores de la calcineurina para la estabilización terapéutica inicial. El tratamiento definitivo se realiza mediante un trasplante de células hematopoyéticas precursoras (TCHP). Este trasplante revierte la enteropatía y otros componentes autoinmunitarios.¹⁰⁵ En general, la diabetes de tipo 1 y la enfermedad tiroidea establecidas no desaparecen. Sin embargo, en algunas publicaciones se señala una reversión de la diabetes de tipo 1 entre pacientes que recibieron inmunoterapia del acondicionamiento y TCHP.¹⁰⁶ En otro caso clínico se apreció que la reconstitución del sistema inmunitario intestinal puede tardar más que la de la médula ósea.¹⁰⁷ Se están ensayando, además, técnicas novedosas para insertar un gen *FOXP3* funcional en los linfocitos, como genoterapia, como medida complementaria o, en última instancia, sustitutiva del TCHP.^{108,109}

En los últimos años se han detectado trastornos con características clínicas similares al IPEX, pero sin mutaciones de *FOXP3*. Las mutaciones de *IL2RA*,^{110,111} *STAT5b*,¹¹² *STAT-1*¹¹³ e *ITCH*¹¹⁴ en estos trastornos causan anomalías en la función de los linfocitos T reguladores, lo que subraya la importancia de estas poblaciones celulares para el mantenimiento de la inmunotolerancia.

Mutaciones de *CTLA4*, *STAT3* y *LRBA*

Tras los recientes avances en la secuenciación pangénica se han producido rápidos avances en las asociaciones de variantes genéticas raras en casos aislados o en grupos familiares con autoinmunidad multiorgánica, que, a menudo, implican una endocrinopatía. Las mutaciones con pérdida de función en la heterocigosidad del gen

TABLA 43.4 Trastornos poliendocrinos raros

Trastorno	Características clínicas	Causa
Enfermedad de Hirata (síndrome de resistencia a la insulina)	Hipoglucemia	Autoanticuerpos antiinsulina Asociada con metimazol
IPEX o deficiencia de CD25	Diabetes de tipo 1 Enteropatía	Mutaciones de FOXP3 para el IPEX Mutaciones de IL2RA para la deficiencia de CD25
Síndromes linfoproliferativos autoinmunitarios de tipo V	Tiroiditis autoinmunitaria Citopenias autoinmunitarias Hipogammaglobulinemia	Mutaciones de CTLA4 que dan lugar a haploinsuficiencia
Enfermedad autoinmunitaria 1 de inicio en la infancia	Citopenias autoinmunitarias Tiroiditis autoinmunitaria Diabetes de tipo 1 Baja estatura	Mutaciones activadoras dominantes de STAT3 en formas heterocigóticas
Síndrome de Kearns-Sayre	Hipoparatiroidismo Insuficiencia gonadal primaria Diabetes no autoinmunitaria Hipopituitarismo	Deleciones del ADN mitocondrial
POEMS	Polineuropatía Organomegalia Diabetes Insuficiencia gonadal primaria	Discrasia de células plasmáticas con producción de proteína M y citocinas
Tumores tímicos	Miastenia grave Hipoglobulinemia eritrocítica Enfermedad tiroidea autoinmunitaria Insuficiencia suprarrenal	Timomas
Resistencia a la insulina de tipo B	Resistencia grave a la insulina	Autoanticuerpos contra el receptor de insulina
Síndrome de Wolfram	Diabetes insípida Diabetes no autoinmunitaria Atrofia óptica bilateral Hipoacusia neurosensorial	Mutaciones de WFS1 que codifica la wolframina

IPEX, síndrome de disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X; *POEMS*, displasia de células plasmáticas con polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y lesiones cutáneas.

CTLA4 se han asociado a autoinmunidad en algunos grupos familiares aislados y parecen asociarse a un defecto de la función reguladora de los linfocitos T.^{115,116} Sin embargo, cabe señalar que la autoinmunidad asociada a estas mutaciones es mucho más leve que la mutación de IPEX. Recientemente, se ha descrito un síndrome similar en pacientes con mutaciones heterocigóticas del gen *LRBA*.¹¹⁷ En este caso, el mecanismo no está tan claro, pero puede implicar el tráfico intracelular apropiado de *CTLA4* en los linfocitos T. Por último, las mutaciones activadoras dominantes del gen *STAT3* se han asociado a un síndrome autoinmunitario en casos aislados y en varias familias.^{118,119} Los pacientes desarrollan a menudo tiroiditis, citopenias y diabetes de tipo 1, junto con otras características inusuales, como la baja estatura. Se desconoce el mecanismo exacto de cómo estas mutaciones llevan a la autoinmunidad en estos casos, pero podría incluir la activación inadecuada de los linfocitos T, dado que *STAT3* es un transductor conocido de citocinas efectoras.

Autoanticuerpos contra el receptor de insulina

La resistencia a la insulina de este trastorno raro (< 100 pacientes), conocida también como *resistencia a la insulina de tipo B* o *acantosis*

nigricans, se debe a la presencia de anticuerpos contra el receptor de insulina y contra la insulina.¹²⁰ Casi un tercio de los pacientes con estos anticuerpos manifiestan una enfermedad autoinmunitaria asociada, del tipo de LES o del síndrome de Sjögren. Se han descrito también artralgias, vitíligo, alopecia, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, amenorrea secundaria y antecedentes familiares de autoinmunidad. La enfermedad tiroidea autoinmunitaria está descrita en dos de estos pacientes, uno con hipotiroidismo y el otro con anticuerpos antitiroideos. Son frecuentes los anticuerpos antinucleares, la elevación de la velocidad de sedimentación, la hiperglobulinemia, la leucopenia y la hipocomplementemia.¹²¹

Las manifestaciones clínicas principales se relacionan con los anticuerpos dirigidos contra el receptor de insulina. La resistencia a la insulina es profunda y la administración de hasta 175.000 U de insulina por vía intravenosa y día no siempre reduce la hiperglucemia. A pesar de la hiperglucemia y de la marcada resistencia a la insulina, rara vez ocurre cetoacidosis. La diabetes evoluciona de manera variable y algunos enfermos han experimentado una remisión espontánea. Otros presentan hipoglucemias graves (quizá por los efectos análogos a la insulina de los receptores dirigidos contra el receptor de insulina, que se han comprobado *in vitro*).¹²² La acantosis *nigricans*, causada por la

hipertrofia y repliegue de la piel, de características histológicas por lo demás normales, guarda relación con el estado de insulinoresistencia. Otras formas de insulinoresistencia marcada, sin anticuerpos contra el receptor de insulina, se asocian también a acantosis *nigricans*. El régimen terapéutico creado en los National Institutes of Health, que incluye rituximab dirigido contra los linfocitos B, ciclofosfamida y corticoides en pulsos, se ha utilizado con éxito para combatir esta enfermedad rara.^{122,123}

Síndrome POEMS

Los componentes del trastorno multisistémico POEMS (discrasia de células plasmáticas con polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, trastorno monoclonal de células plasmáticas y lesiones cutáneas), conocido también como síndrome de Crow-Fukase (MIM 192240), constan de diabetes mellitus (el 3-36% de los pacientes), insuficiencia gonadal primaria (el 55-89% de los pacientes), discrasia de células plasmáticas, lesiones osteoescleróticas y neuropatía.¹²⁴ Los pacientes suelen acudir con una polineuropatía sensitivomotora progresiva grave, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía e hiperpigmentación. En el estudio se aprecia discrasia de células plasmáticas y lesiones osteoescleróticas. Los pacientes se presentan en la quinta a sexta décadas de la vida, y la supervivencia mediana después del diagnóstico llega a 14 años.^{124,125}

La fisiopatología del POEMS es en gran medida desconocida. Hay indicios de que las citocinas, como IL-1A, IL-6 y TNF- α , además de la proteína M, contribuyen a la patogenia del trastorno. En varios estudios, las cifras elevadas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se correlacionaron con el estado de enfermedad, y el tratamiento con inmunodepresores redujo los síntomas de la enfermedad y los valores de VEGF, lo que hace pensar que este factor de crecimiento contribuye a la patogenia.^{126,127} El ensayo terapéutico con un anticuerpo anti-VEGF proporcionaría pruebas más definitivas de esta hipótesis.

Se han propuesto algoritmos para tratar el POEMS.¹²⁵ Las características esenciales del tratamiento comprenden un estudio basal amplio, la vigilancia continuada de los componentes del síndrome, el tratamiento sistémico del trastorno de células plasmáticas y la radioterapia de las lesiones óseas detectadas. La diabetes mellitus responde a dosis pequeñas de insulina por vía subcutánea.

Síndrome de Kearns-Sayre

El síndrome raro de Kearns-Sayre (MIM 530000), también conocido como enfermedad oculocraneosomática o enfermedad neuromuscular oculocraneosomática con fibras rojas rasgadas, se caracteriza por alteraciones miopáticas que determinan oftalmoplejía y debilidad progresiva, junto con diversas alteraciones endocrinas, como hipoparatiroidismo, insuficiencia gonadal primaria, diabetes mellitus e hipopituitarismo.¹²⁸ En las muestras de biopsia muscular se aprecian inclusiones mitocondriales cristalinas, que también se han detectado en el cerebelo. La relación entre los trastornos mitocondriales y las alteraciones endocrinológicas se desconoce. No se han descrito anticuerpos antiparatiroides, pero se han hallado anticuerpos contra la adenohipófisis y el músculo estriado, y la enfermedad podría tener componentes autoinmunitarios. Otras alteraciones son la retinitis pigmentaria y el bloqueo cardíaco. Las delecciones del ADN mitocondrial se han asociado al síndrome de Kearns-Sayre.¹²⁹ Estas mutaciones suelen ser esporádicas y no se asocian a un síndrome familiar.

Tumores tímicos

El timo es un tejido complejo con un epitelio endocrino especializado que sintetiza diversos péptidos con actividad biológica que participan en el control de la maduración de los linfocitos T. Este epitelio deriva de la cresta neural y contiene gangliósidos complejos que reaccionan

con anticuerpos monoclonales (A2B5) y la toxina tetánica de forma similar a la de los islotes pancreáticos.

Las enfermedades asociadas a los timomas se parecen a las del APS-II,¹³⁰ pero la incidencia de trastornos específicos difiere. En una revisión de pacientes con timoma se detectó miastenia grave del 44%, aplasia eritrocítica del 20%, hipoglobulinemia del 6%, enfermedad tiroidea autoinmunitaria del 2% e insuficiencia suprarrenal de 1 sobre 423 pacientes (0,24%). La incidencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria, descrita entre los pacientes con timoma, probablemente se subestima, dada la incidencia de alteración tiroidea no sospechada entre los pacientes con miastenia grave. La candidiasis mucocutánea de los adultos se asocia también a timomas. Curiosamente, estudios recientes indican que la alteración en la expresión correcta de AIRE y los antígenos periféricos explicarían parte de la autoinmunidad surgida en estos casos.¹³¹

Síndrome de Wolfram

El síndrome de Wolfram (MIM 222300, cromosoma 4; MIM 598500, mitocondrial) es una enfermedad autosómica recesiva rara también denominada *DIDMOAD* (*d*iabetes *i*nsípida, *d*iabetes *m*ellitus, *a*trofia *ó*ptica bilateral progresiva y *s*ordera *n*eurosensorial). Además, la mayoría de los pacientes sufren trastornos neurológicos y psiquiátricos que pueden ocasionar una discapacidad grave. En la resonancia magnética se observan lesiones atróficas cerebrales.¹³² El análisis por segregación de las mutaciones halladas en los casos familiares y esporádicos del síndrome de Wolfram llegó a identificar la wolframina, una proteína transmembrana de 100 kDa codificada por *WFS1*, un gen ubicado en 4p16.1.116. Los análisis de genotipo y fenotipo han revelado el fenotipo grave (definido por la aparición de enfermedad neurológica en el primer decenio) entre pacientes con proteínas truncadas y mutaciones del carboxiterminal de la proteína.¹³³

La wolframina se ha localizado en el retículo endoplásmico¹³⁴ y en el tejido neuronal y neuroendocrino.¹³⁵ Su expresión induce una actividad de los canales iónicos con el consiguiente aumento del calcio intracelular y puede contribuir a la homeostasis del calcio intracelular.¹³⁶ Los estudios funcionales han revelado que las mutaciones descritas de *WFS1* disminuyen la estabilidad de la proteína wolframina.¹³⁷ El ligamiento con otros locus, además de *WFS1*, podría explicar la variabilidad fenotípica hallada en este trastorno.

El síndrome de Wolfram parece ser un proceso neurodegenerativo lentamente progresivo y, además, produce una destrucción selectiva (no autoinmunitaria) de las células β del páncreas, asociada hace poco a un modelo de células madre con una sobrecarga del retículo endoplásmico de la célula β pancreática.¹³⁸ Esta asociación probablemente sea consecuencia del patrón de expresión de *WFS1*. La diabetes mellitus de inicio en la infancia suele constituir la primera manifestación. La diabetes mellitus y la atrofia óptica están presentes en todos los casos descritos, pero la expresión de las demás características varía. La duración de la diabetes se relaciona con la aparición de complicaciones microvasculares.¹³⁷ Se han comunicado otras enfermedades endocrinológicas, como la carencia de ACTH y de hormona del crecimiento.¹³⁷ En uno de los casos descritos, dos niños emparentados con síndrome de Wolfram presentaban anemia megaloblástica y sideroblástica que respondió al tratamiento con tiamina. Además, el tratamiento con tiamina se asoció a un descenso considerable en los requerimientos de insulina.¹³⁹

Síndrome de Omenn

El síndrome de Omenn (MIM 603554) es un síndrome de inmunodeficiencia primaria con manifestaciones autoinmunitarias que afectan sobre todo a la piel y al tubo digestivo. Se han descrito mutaciones asociadas con una menor recombinación del receptor de los linfocitos T. En un estudio se comprobó que la cuantía de expresión del gen *AIRE* había disminuido en el timo de dos pacientes afectados y se asociaba a una menor expresión de antígenos periféricos en comparación con los controles.¹²⁵

Trastornos cromosómicos

El síndrome de Down, o trisomía 21 (MIM 190685), se asocia a la aparición de diabetes de tipo 1, tiroiditis y celiaquía. Los pacientes con síndrome de Turner corren más riesgo de enfermedad tiroidea y celiaquía. Se recomienda cribar de manera regular a los pacientes con trisomía 21 y síndrome de Turner en busca de enfermedades autoinmunitarias asociadas.

Conclusiones

A través del estudio de enfermedades raras, como APS-I y el IPEX, se están empezando a definir los procesos de expresión tímica de

los antígenos periféricos y el desarrollo de los linfocitos T reguladores. Este conocimiento aporta una valiosa luz sobre el desarrollo del sistema inmunitario normal y los errores que pueden ocurrir y llevar a la autoinmunidad. Las lecciones aprendidas a partir de estas enfermedades raras ayudarán a definir mejor la fisiopatología de los trastornos endocrinos autoinmunitarios más frecuentes y probablemente a crear métodos inmunológicos para prevenir y tratar estos trastornos.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

Endocrinología de la infección por el VIH/sida

TODD T. BROWN Y STEVEN K. GRINSPOON

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Función suprarrenal, 1673

Función gonadal, 1675

Función tiroidea, 1676

Equilibrio hidroelectrolítico, 1677

Homeostasis del calcio y alteraciones óseas, 1677

Eje hormona del crecimiento/factor de crecimiento similar a la insulina 1, 1680

Homeostasis de la glucosa y función pancreática, 1681

Alteraciones metabólicas y de la composición corporal de los pacientes infectados por el VIH, 1681

Enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el VIH, 1687

PUNTOS CLAVE

- La disfunción suprarrenal es frecuente en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los inhibidores específicos de la proteasa, como el ritonavir, y el inhibidor de CYP3A4 cobicistat reducen el metabolismo de los esteroides inhalados e inyectados, y aumentan la exposición sistémica.
- El hipogonadismo se detecta a menudo entre los pacientes infectados por el VIH, se asocia con frecuencia a valores bajos o normales de gonadotropina y se debe evaluar con un análisis específico de la testosterona libre, dado el aumento de la globulina fijadora de hormonas sexuales en esta población.
- La incidencia de fracturas se eleva entre los pacientes infectados por el VIH y la patogenia es multifactorial, y puede relacionarse con aumentos del recambio óseo, ciertos antirretrovirales, activación inmunitaria, carencia de vitamina D y disfunción gonadal.
- Los pacientes infectados por el VIH sufren más enfermedades cardiovasculares debido al aumento de los factores tradicionales de riesgo y de otros diferentes, como los inmunitarios e inflamatorios.
- El tratamiento endocrino de la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus y la dislipidemia, frecuentes en la infección por el VIH, puede reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares de esta población.
- La emaciación por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, caracterizada por sarcopenia, debe diferenciarse de la lipodistrofia del VIH, caracterizada por una atrofia de la grasa subcutánea.
- Se pueden aplicar estrategias endocrinas para combatir la sarcopenia de la emaciación por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (testosterona y hormona del crecimiento) o reducir la grasa visceral (hormona liberadora de hormona del crecimiento) en la lipodistrofia por el VIH.
- La medicación empleada para tratar la enfermedad por el VIH posee numerosos efectos endocrinos y metabólicos, por ejemplo, sobre el metabolismo de los esteroides, la función gonadal, la síntesis de la vitamina D, la excreción renal de fosfato, la captación de glucosa y el metabolismo de las proteínas de muy baja densidad.

La enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) afecta a 36,7 millones de personas en el mundo y a más de 1,1 millones en EE. UU. En muchas regiones del mundo, como en el África subsahariana, la infección por el VIH sigue resultando epidémica y, según los cálculos, hay 25,6 millones de personas infectadas.¹ Además, el número de pacientes infectados por el VIH está creciendo con rapidez en Asia y otras regiones del mundo. La disfunción endocrina es habitual entre los pacientes infectados por el VIH. Se han descrito alteraciones suprarrenales, gonadales, tiroideas, óseas y metabólicas. El propio VIH, los microorganismos infecciosos relacionados, la activación inmunitaria, las citocinas y la medicación antirretroviral modifican la función endocrina. Los trastornos endocrinos en la enfermedad por el VIH, como el hipogonadismo, la insuficiencia suprarrenal, la

diabetes mellitus (DM) y la destrucción ósea, ocasionan una morbilidad importante y su diagnóstico resulta relevante. Las interacciones entre el tratamiento antirretroviral (TAR) y la medicación concreta también contribuyen a las alteraciones endocrinas. Las estrategias endocrinas pueden mejorar la calidad de vida y la supervivencia a largo plazo a través de efectos sobre parámetros críticos del metabolismo y la composición corporal, como la pérdida de masa muscular (sarcopenia) de la emaciación por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), la redistribución de la grasa con pérdida de la grasa subcutánea periférica y abdominal, y los aumentos, relativos o absolutos, de la adiposidad central (visceral) en algunos casos. Sin embargo, el diagnóstico y el tratamiento se ven dificultados por las condiciones nutricionales variables y los efectos de los distintos medicamentos utilizados para combatir

la enfermedad por el VIH. A medida que los pacientes seropositivos viven más, debido al éxito de la medicación antirretroviral, los efectos adversos de estos mismos medicamentos y la disfunción inmunitaria relacionada con el VIH explican el mayor riesgo cardiovascular y los cambios metabólicos, que exigen intervenciones y tratamiento a largo plazo por parte del especialista en endocrinología. En este capítulo se revisarán la prevalencia, los mecanismos y las estrategias óptimas de tratamiento de las anomalías endocrinas de los pacientes infectados por el VIH.

Función suprarrenal

Se puede sospechar una disfunción suprarrenal ante un paciente con una enfermedad avanzada por el VIH que muestre fatiga, hiponatremia y otras características de la insuficiencia suprarrenal. La disfunción suprarrenal clínica es bastante rara entre los enfermos con sida, pero esta población manifiesta alteraciones sutiles de la reserva suprarrenal. En general, la disfunción suprarrenal se debe a la destrucción de este tejido por citomegalovirus (CMV) en casos de enfermedad avanzada por el VIH, pero también se explica por ciertos medicamentos, enfermedad hipotalámica/hipofisaria por microorganismos oportunistas, inflamación o destrucción tisular idiopáticas y, en casos raros, resistencia al cortisol. Además, ciertas características del síndrome de Cushing se observan entre pacientes infectados por el VIH con redistribución de la grasa, pero la enfermedad de Cushing verdadera es rara.

Insuficiencia suprarrenal

Las pruebas bioquímicas de insuficiencia suprarrenal son relativamente habituales entre los enfermos ingresados con sida; el 17% de 74 pacientes ingresados con sida, sometidos a una prueba con ACTH sintética, mostraron una estimulación suprarrenal insuficiente (cortisol al cabo de 1 h < 18 µg/dl) en un primer estudio. En cambio, fueron menos, el 4%, los pacientes que manifestaron síntomas clínicos de insuficiencia suprarrenal.² Entre los enfermos con síntomas y signos clínicos de insuficiencia suprarrenal, incluida la hiponatremia, hubo un porcentaje más alto, hasta el 30%, con reservas insuficientes, según la prueba de ACTH sintética.³

La insuficiencia suprarrenal, si ocurre en el contexto de una enfermedad avanzada por el VIH, obedece casi siempre a la destrucción de las glándulas suprarrenales por infecciones oportunistas. La causa más asidua es la suprarrenalitis por CMV, que afecta al 40-90% de los pacientes con una infección por CMV en la autopsia. Sin embargo, la destrucción corticosuprarrenal por el CMV suele ser inferior al 50%, por lo que no parece probable como causa de la insuficiencia suprarrenal,⁴ y la enfermedad por CMV es rara si los pacientes, que siguen los TAR más potentes y recientes, preservan la función inmunitaria. Existen otros microorganismos y procesos asociados a la destrucción suprarrenal en la enfermedad por el VIH, por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), *Cryptococcus* y hemorragia. Además, la destrucción hipofisaria/hipotalámica que causa la insuficiencia suprarrenal secundaria rara vez obedece a infecciones oportunistas (p. ej., toxoplasmosis, *Cryptococcus* y CMV). La necrosis adenohipofisaria idiopática también se observa en una minoría de pacientes, aproximadamente el 10% en la autopsia, y podría relacionarse directamente con el VIH.⁵

Exceso de glucocorticoides: derivación suprarrenal y resistencia al cortisol

El aumento de los valores del cortisol también se da entre los pacientes infectados por el VIH. De ordinario, los niveles de cortisol se elevan en respuesta al estrés, al tiempo que disminuye el peso o aumenta el grado de enfermedad. La derivación intraglandular hacia la síntesis de cortisol, posiblemente como consecuencia de una disfunción de la 17,20-liasa,

se ha propuesto en algunos estudios, en los que se redujo el cociente entre deshidroepiandrosterona (DHEA) y cortisol durante la prueba de ACTH sintética.⁶ La modulación citocínica del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) también podría contribuir a la elevación del cortisol. La interleucina 1 (IL-1), producida en la eminencia media, eleva la secreción de hormona liberadora de corticotropina y de hormona adrenocorticotropa (ACTH) *in vitro* y en estudios con animales. Así pues, el incremento en la secreción de IL-1 por parte de los monocitos infectados de la eminencia media representa otra posible causa de hipersecreción de cortisol en la infección por el VIH. A su vez, las cifras más altas de cortisol y su mayor variación circadiana reducen la activación inmunitaria de los linfocitos T.⁷ Se ha detectado resistencia a los glucocorticoides en casos raros de enfermedad avanzada por el VIH que muestran síntomas Addisonianos, incluida la hiperpigmentación, en el contexto de hipercortisolismo y aumento de la ACTH.

Efectos de la medicación

La medicación puede contribuir a la insuficiencia suprarrenal de los enfermos infectados por el VIH (tabla 44.1). El ketoconazol, un antimicótico, inhibe la enzima de escisión de la cadena lateral y la 11β-hidroxilasa. En general, estos efectos no se dan con el fluconazol, el itraconazol y los derivados imidazólicos introducidos hace menos tiempo. La fenitofina, los opiáceos y la rifampicina, entre otros fármacos, alteran el metabolismo del cortisol. El uso de rifampicina para tratar la tuberculosis de los pacientes con reservas suprarrenales reducidas puede precipitar, por ejemplo, una insuficiencia suprarrenal. El acetato de megestrol, un gestágeno sintético potente utilizado como estimulador del apetito, posee propiedades glucocorticoides y disminuye la ACTH. La retirada brusca del acetato de megestrol puede precipitar una insuficiencia suprarrenal; hay que analizar la insuficiencia suprarrenal de estos pacientes y administrarles glucocorticoides en dosis fisiológicas, según la necesidad, una vez retirado el megestrol. Además, el acetato de megestrol puede disminuir la función gonadal, que también ha de vigilarse durante y después del tratamiento. Se han descrito casos de síndrome de Cushing con el uso concomitante de fluticasona y ritonavir, por la inhibición de CYP3A4 con el ritonavir y el descenso consiguiente en el metabolismo de la fluticasona. Esta combinación de medicamentos puede determinar síntomas de exceso intenso de cortisol y posible insuficiencia suprarrenal grave cuando se retira la fluticasona.⁸ Estos enfermos presentan valores muy bajos de cortisol y de ACTH, pese a los síntomas de hipercortisolemia, debido a la supresión del eje HHS endógeno por las concentraciones crecientes de la fluticasona circulante. Cuando se retira la fluticasona, se precisa una sustitución fisiológica duradera de esteroides hasta que se recupera el HHS. Además, se ha descrito insuficiencia suprarrenal del 5% de los pacientes que reciben esteroides por vía intraarticular mientras toman inhibidores de la proteasa (IP), en particular el ritonavir; el riesgo aumenta cuando se administran más de dos inyecciones en 6 meses.⁹ Se han visto interacciones similares entre esteroides intraarticulares y cobicistat, otro inhibidor potente de CYP3A4 usado en combinación con algunos medicamentos antirretrovirales.¹⁰

Valoración clínica

Hay que evaluar a los pacientes infectados por el VIH que acudan con síntomas de insuficiencia suprarrenal y sobre todo a los que tengan hiponatremia y factores de riesgo para la insuficiencia suprarrenal, como enfermedad diseminada conocida por CMV o uso reciente de acetato de megestrol. El examen del eje del cortisol es igual al de otros pacientes con sospecha de disfunción suprarrenal. En general, la prueba de ACTH sintética está indicada como primer paso, salvo que se sospeche una insuficiencia hipotalámica o hipofisaria de comienzo reciente. En tal caso, puede precisarse una determinación del cortisol matutino, una prueba de metirapona o de tolerancia a la insulina si no hay contraindicación. Una vez documentada la insuficiencia supra-

TABLA 44.1 Efectos endocrinos y metabólicos fundamentales de la medicación utilizada para tratar la infección por el VIH

Sistema endocrino/metabólico	Fármaco con interacción	Mecanismo	Efecto
Glándula suprarrenal	Ritonavir Cobicistat	Inhibidor de CYP3A4 que reduce el metabolismo de la fluticasona y posiblemente otros esteroides	Estigmas de Cushing con ACTH/cortisol reducidos
	Ketoconazol	Inhibición de la 11 β -hidroxilasa	Insuficiencia suprarrenal
	Acetato de megestrol	Gestágeno sintético con propiedades glucocorticoides	Insuficiencia suprarrenal
	Rifampicina	Metabolismo acelerado del cortisol	Insuficiencia suprarrenal
Gonadal	Acetato de megestrol	Gonadotropinas disminuidas	Hipogonadismo
	Ketoconazol	Inhibe la enzima que escinde la cadena lateral	Hipogonadismo
	Inhibidores de la proteasa	Efectos variables que causan hiperprolactinemia directa o a través del antagonismo de la dopamina	Hipogonadismo potencial
	Esteroides anabolizantes	Gonadotropinas disminuidas	Hipogonadismo
Tiroides	Rifampicina	Aumento del aclaramiento hepático de las hormonas tiroideas	Cifras de tiroxina reducidas
	Interferón	Tiroiditis autoinmunitaria	Efectos variables sobre la función tiroidea
Líquidos y electrólitos	Trimetoprim	Semejanza estructural con la amilorida, con inhibición de la secreción tubular de potasio	Hiperpotasemia
	Tenofovir disoproxil fumarato	Síndrome de tipo Fanconi, pérdidas de fosfato	Hipopotasemia Hipofosfatemia
Calcio	Inhibidores de la proteasa	Efectos variables para inhibir la 1 α -hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D	Hipocalcemia
	Efavirenz	Mayor catabolismo de la 25-hidroxivitamina D mediante inducción de CYP24A	Carencia de vitamina D
	Rifabutina	Induce el citocromo P450 y altera el metabolismo de la vitamina D	Carencia de vitamina D
	Foscarnet	Forma complejos con el calcio	Disminuye el calcio y magnesio iónicos
	Pentamidina	Pérdidas renales de potasio	Hipocalcemia
	Ketoconazol	Inhibe la síntesis de la 1,25-dihidroxivitamina D	Hipocalcemia
Huesos	Tenofovir	Pérdidas de fosfato y tubulopatía, posible efecto directo sobre la función de los osteoclastos	Pérdida ósea
	Inhibidores de la proteasa	Incierto	Pérdida ósea
Glucosa	Inhibidores de la proteasa	Efectos variables de inhibición del transporte de glucosa mediada por GLUT4	Hiperglucemia
	NRTI	Efectos variables de inhibición de la ADN polimerasa γ mitocondrial	Hiperglucemia
	Pentamidina	Inflamación de las células de los islotes y liberación de insulina	Hipoglucemia e hiperglucemia posterior
Composición corporal	Inhibidores de la proteasa	Efectos variables para inhibir la señalización por SREBP-1 y PPAR γ en la grasa subcutánea	Pérdida de la grasa subcutánea
	NRTI	Efectos variables de inhibición de la ADN polimerasa γ mitocondrial de la grasa subcutánea	Pérdida de la grasa subcutánea
Lípidos	Inhibidores de la proteasa	Efecto variable para reducir el aclaramiento de VLDL y TG mediado por la lipoproteína lipasa	Hipertrigliceridemia
	Esteroides anabolizantes	Posibles efectos sobre la lipasa hepática y LCAT	HDL baja

ACTH, hormona adrenocorticotropa (corticotropina); GLUT4, transportador de glucosa tipo 4; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LCAT, lecitina:colesterol aciltransferasa; NRTI, inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósidos; PPAR, receptor activado por el proliferador del peroxisoma; SREBP-1, proteína de unión al elemento regulador de esteroides 1; TG, triglicérido; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

renal, se aplican una prueba de ACTH y los estudios pertinentes de imagen para localizar el defecto. Los pacientes con síntomas clínicos de insuficiencia suprarrenal y valores elevados de cortisol pueden mostrar resistencia al cortisol, y el diagnóstico se establece mediante estudios de los receptores glucocorticoides en los monocitos de la sangre. A la inversa, si el paciente manifiesta síntomas de exceso suprarrenal y los valores de cortisol y ACTH están bajos, se sospechará el uso exógeno de esteroides o de interacciones con el tratamiento antirretroviral.

Función gonadal

Disfunción gonadal masculina

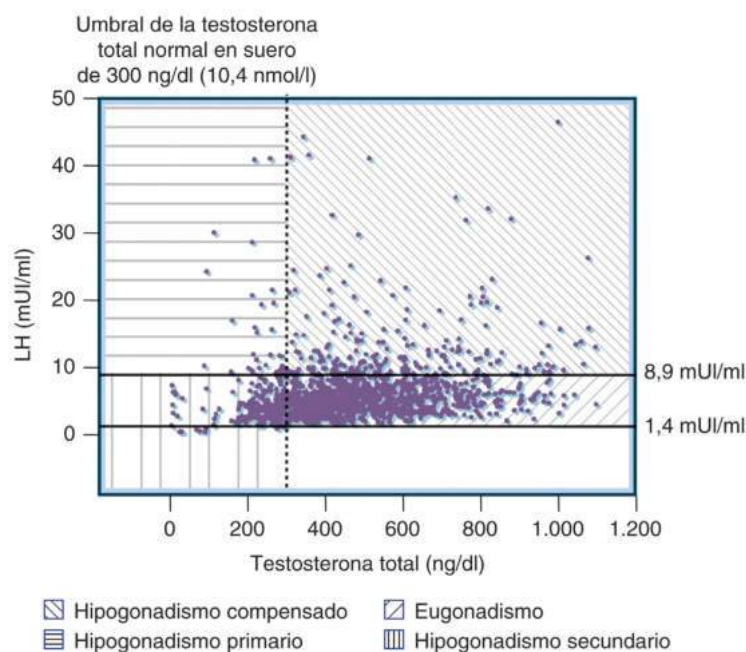
La disfunción gonadal es habitual entre los hombres infectados por el VIH con pérdida de peso y enfermedad avanzada. Los estudios iniciales revelaron un hipogonadismo bioquímico de casi la mitad de los hombres con sida, asociado a una mayor gravedad de la enfermedad. Entre los hombres infectados por el VIH con un peso reducido, el 20% manifiestan hipogonadismo.¹¹ En estudios más recientes se apunta una prevalencia menor de hipogonadismo (aproximadamente el 9-16%).¹²⁻¹⁵ Los mecanismos del hipogonadismo entre los enfermos infectados por el VIH se relacionan con una enfermedad grave o los efectos de la subnutrición sobre la secreción de gonadotropinas, los efectos de la medicación y la destrucción tisular por infecciones oportunistas. En general, el hipogonadismo tiene una naturaleza secundaria y los valores de las gonadotropinas resultan bajos o inapropiadamente normales, como ocurre en el 91% de los pacientes con cifras reducidas de testosterona libre durante el inicio de un tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en la cohorte suiza infectada por el VIH.¹⁶ El hipogonadismo primario se observa con menos frecuencia y puede obedecer a efectos citocínicos sobre los testículos, incluidos los efectos del factor de necrosis tumoral (TNF) para inhibir la esteroidogénesis a través de su acción sobre la enzima que escinde la cadena lateral y de la IL-1 para inhibir la esteroidogénesis en las células de Leydig y la unión de la hormona luteinizante a estas células. De hecho, Rochira et al.¹³ comprobaron que las gonadotropinas se elevaban en el 16% de los pacientes estudiados, varones jóvenes con una edad mediana de 45 años sometidos a un análisis de la testosterona total a primera hora de la mañana, para definir el hipogonadismo en una amplia cohorte italiana

(fig. 44.1). Además, las infecciones oportunistas de los testículos se han descrito de manera poco frecuente y hasta un 25% de los enfermos con sida experimentan una afectación testicular por una infección oportunista generalizada o neoplasias sistémicas, por ejemplo, infección por CMV, toxoplasmosis, sarcoma de Kaposi (SK) y linfoma testicular, por más que escaseen los datos de la presencia de un hipogonadismo primario en todos estos casos.

Por otro lado, varios fármacos pueden modificar el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. El ketoconazol inhibe la enzima que escinde la cadena lateral y otras enzimas críticas para la esteroidogénesis testicular. El acetato de megestrol se emplea para aumentar el apetito, pero, como gestágeno sintético, suprime la secreción de gonadotropinas y causa hipogonadismo. El tratamiento con opiáceos afecta a la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas y puede ocasionar un hipogonadismo hipogonadotrópico.

Recientemente se ha notificado un aumento de la prolactina y ginecomastia entre pacientes infectados por el VIH. Según un estudio de casos y controles, el 1,8% de 2.275 pacientes infectados por el VIH, cribados de manera consecutiva, mostraba ginecomastia, que se asoció a hipogonadismo, hepatitis C y lipoatrofia (pérdida de la grasa subcutánea asociada al TAR potente). La tirotrópina (TSH) se encontraba aumentada, pero el porcentaje con hipotiroidismo no difería.¹⁷ Entre los medicamentos usados para el TAR, el efavirenz es el que más se asocia a ginecomastia,¹⁸ debido a la activación directa del receptor de estrógenos.¹⁹ Se describió hiperprolactinemia del 21% de los hombres seropositivos con una enfermedad estable por el VIH; esta anomalía se asoció de forma significativa al uso de opiáceos y a la elevación de los linfocitos CD4, pero no a los cambios en la composición corporal ni a ginecomastia.²⁰ La elevación de la prolactina, asociada a galactorrea, también se ha notificado entre pacientes tratados con IP. El mecanismo de este efecto no está claro y podría relacionarse con una estimulación directa de la secreción de prolactina por IP específicos o por efectos sobre el sistema P450 para potenciar los efectos antagonistas de la dopamina de otros fármacos.²¹ Los agonistas de la dopamina se administrarán con cautela a los hombres infectados por el VIH que reciban inhibidores de la proteasa debido a la posibilidad de interacción.

Los niveles de la globulina fijadora de hormonas sexuales aumentan en una cifra del 30 al 55% de los pacientes infectados por el VIH. Por eso se recomienda medir la testosterona biodisponible o libre



• **Figura 44.1** Estado gonadal según el umbral de testosterona total en suero de 300 ng/dl e intervalo normal de la hormona luteinizante (LH). (Tomado de Rochira V, Zirilli L, Orlando G, et al. Premature decline of serum total testosterone in HIV-infected men in the HAART-era. *PLoS One*. 2011;6:e28512.)

para diagnosticar el hipogonadismo, porque los análisis de la testosterona total subestiman la prevalencia del hipogonadismo verdadero de esta subpoblación. A modo de cautela, los análisis de testosterona libre podrían no resultar independientes de la globulina fijadora de hormonas sexuales y no deberían usarse. En cambio, la determinación de testosterona libre por diálisis en equilibrio o mediante el cálculo con una ecuación aceptada constituye la estrategia más útil para detectar el hipogonadismo en la población infectada por el VIH. Por ejemplo, Monroe et al.¹² efectuaron un amplio estudio dentro del Multicenter AIDS Cohort Study, comparando pacientes infectados por el VIH de peso normal con pacientes correctamente apareados y no infectados en esta era actual del TAR. En este estudio, las cifras de testosterona total de los pacientes infectados por el VIH y no infectados se asejaron, pero la testosterona libre calculada con la ecuación de Vermeulen resultó significativamente más baja en los primeros. Si solo se hubiera medido la testosterona libre, se habrían omitido el 33% de los casos de hipogonadismo.¹² El análisis de la testosterona total o el radioinmunoanálisis de la testosterona libre para diagnosticar el hipogonadismo de los pacientes infectados por el VIH comporta una sensibilidad baja, del 25 al 33%, respectivamente.¹⁴

Entre los pacientes cuya enfermedad aguda o crónica contribuye al hipogonadismo, la repetición de las pruebas de función gonadal, midiendo la testosterona libre a primera hora de la mañana, se aconseja una vez que remita el trastorno, porque la función endógena puede recuperarse con la mejora de la salud. Entre los que continúan con hipogonadismo está indicada la administración de testosterona en dosis fisiológicas de sustitución tras un estudio diagnóstico adecuado de la causa del hipogonadismo. Contrariamente a la utilidad potencial de los esteroides anabolizantes específicos como tratamiento de la pérdida de peso de la emaciación por sida (v. «Tratamiento de la emaciación por sida y de la pérdida de masa corporal magra»), no se ha observado ninguna utilidad de los esteroides anabolizantes solos o combinados con la testosterona para tratar el hipogonadismo propiamente dicho de los hombres infectados por el VIH.

Disfunción gonadal femenina

La amenorrea se da en un 25% de las mujeres infectadas por el VIH y puede obedecer a un descenso de la producción de gonadotropinas asociado al estrés de la enfermedad. En cambio, la mitad de las mujeres infectadas por el VIH experimentan anovulación asociada a un recuento reducido de CD4. Entre las mujeres seropositivas con anovulación, las alteraciones menstruales ocurren tres veces más que entre las que ovulan con normalidad. Se ha descrito la menopausia temprana hasta del 8% de las mujeres infectadas por el VIH.²²

Las cifras de andrógenos suelen reducirse en las mujeres seropositivas. Según un estudio, los valores de andrógenos, determinados con un análisis de la testosterona libre, habían disminuido por debajo de la concentración de las mujeres sanas de edad similar en más de la mitad de las mujeres infectadas por el VIH con una pérdida significativa de peso y en más de un tercio de las que no tenían pérdida de peso.²³ Los mecanismos de la carencia androgénica en la enfermedad por el VIH se explican, en parte, por la derivación intrasuprarrenal hacia la producción de cortisol, alejándose de la producción de andrógenos, sobre todo entre las mujeres con una pérdida importante de peso⁶ (v. «Función suprarrenal»).

Función tiroidea

Los pacientes infectados por el VIH suelen mostrar unas pruebas de función tiroidea alteradas. Las cifras de la globulina fijadora de hormonas tiroideas (TBG) aumentan entre los pacientes infectados por el VIH y se correlacionan de manera inversa con el recuento CD4.²⁴ Las anomalías de la función tiroidea se deben al estrés de la enfermedad avanzada o a enfermedades asociadas, como ocurre en otros pacientes con el síndrome eutiroideo. Sin embargo, algunos estudios

sobre adultos han revelado que los niveles de triyodotironina inversa (rT_3) no aumentan con el descenso de T_3 , como cabría esperar en una enfermedad no tiroidea.³ Así pues, los pacientes con una enfermedad progresiva por el VIH tienen valores reducidos de T_3 , elevados de TBG y disminuidos de rT_3 conforme avanza el proceso.

Además del síndrome eutiroideo, los estudios amplios de cribado han señalado una mayor prevalencia de hipotiroidismo primario entre los pacientes infectados por el VIH. En estudios recientes se ha investigado la prevalencia de la disfunción tiroidea en esta época de TARGA. En un estudio de 1.565 infectados por el VIH, la prevalencia de hipotiroidismo franco alcanzó el 2,5%, y la del hipertiroidismo franco, el 1%. Un porcentaje mayor de pacientes exhibió un hipotiroidismo subclínico (4%) y anomalías tiroideas asociadas a enfermedad no tiroidea (17%). Por el contrario, el 76% de los pacientes mostraron pruebas normales de la función tiroidea. El tratamiento contra la infección por el VIH y la medicación antirretroviral específica no se asociaron a disfunción tiroidea.²⁵ Nelson et al.²⁶ comunicaron una tasa de hipertiroidismo y de hipotiroidismo del 1%, respectivamente, entre 2.437 pacientes infectados por el VIH. El uso de antirretrovirales específicos, como inhibidores de la proteasa o efavirenz, conllevó una disfunción tiroidea, que no resultó uniforme en los diferentes estudios.

Se ha detectado una elevación de la TSH entre niños pequeños con una edad de 1,5 años, por término medio, y fallo de crecimiento. Las cifras de tiroxina (T_4) eran normales, pero los análisis de la hormona liberadora de tirotrópina indicaron una respuesta exagerada de la TSH; la velocidad de crecimiento aumentó en respuesta a las hormonas tiroideas.²⁷ Fundaro et al.²⁸ detectaron un aumento de los anticuerpos antitiroglobulina en un 34% de niños sintomáticos infectados por el VIH. Se encontraron valores elevados de TSH en un 28% de niños infectados por el VIH, sobre todo entre los que tenían inmunodepresión grave. En cambio, en un estudio más amplio sobre niños con infección perinatal, se apreciaron un descenso de la T_3 total, T_4 total y T_4 libre y un aumento de rT_3 , TBG y TSH, en ausencia de autoanticuerpos, lo que revela un patrón eutiroideo, sobre todo de los que tenían inmunodepresión grave. Los niños infectados por el VIH con fallo de medro precisan un cribado del hipotiroidismo verdadero; no obstante, en general, las pruebas de función tiroidea reflejarán una enfermedad no tiroidea y la gravedad de la alteración inmunitaria.²⁹

Hace poco se ha descrito disfunción tiroidea con un síndrome de reconstitución inmunitaria, en el que la enfermedad tiroidea autoinmunitaria se asocia al uso de un TAR potente y a la mejora de la función inmunitaria, de ordinario, de 12 a 36 meses después de iniciar el tratamiento.³⁰ En este sentido, la enfermedad de Graves es la más habitual. La prevalencia estimada de enfermedad tiroidea por reconstitución inmunitaria, al inicio del TARGA, alcanzó un 3% en las mujeres y un 0,2% en los hombres.³¹ Se ha descrito asimismo enfermedad de Graves tras el tratamiento con IL-2 de pacientes infectados por el VIH.³²

Además de las causas autoinmunitarias, se ha notificado enfermedad tiroidea relacionada con la sustitución anatómica e infección de la tiroides de pacientes infectados por el VIH. Se ha descrito que la tiroiditis por *Pneumocystis* produce un cuadro doloroso de tiroiditis, con hipertiroidismo seguido de hipotiroidismo, disminución de la captación en la gammagrafía y una glándula dura, pero dolorosa. La tiroiditis por *Pneumocystis* puede obedecer al uso de pentamidina en inhalación, que se asocia a infecciones extrapulmonares por *Pneumocystis*.

Se ha detectado la presencia de CMV, MAI, *Cryptococcus* y sarcoma de Kaposi en la glándula tiroidea durante la autopsia, pero no se ha relacionado con enfermedad tiroidea clínica entre los pacientes con sida. También se conocen abscesos tiroideos por *Aspergillus* y *Rhodococcus equi* con manifestación clínica. Se ha señalado, por último, que la infiltración hipotalámica/hipofisaria por gérmenes oportunistas, como toxoplasmas o CMV, causa un hipotiroidismo secundario.

La medicación puede modificar la función tiroidea. La rifampicina influye en la depuración hepática de T_4 , y el interferón comporta una mayor incidencia de hipotiroidismo autoinmunitario.

Equilibrio hidroelectrolítico

Las alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico son habituales en el sida. Hasta la mitad de los pacientes sufren hiponatremia que, de ordinario, se relaciona con un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). La hiperpotasemia ocurre también con frecuencia y puede asociarse a diversos fármacos, como el trimetoprim. En menos ocasiones, la hiperpotasemia se asocia a insuficiencia suprarrenal.

Sodio

Del 40 al 60% de los pacientes ingresados con sida y el 20% de los ambulatorios manifiestan hiponatremia (sodio < 130 mmol/l). Del 23 al 47% de los pacientes hiponatremicos presentan SIADH (pacientes con volemia normal y cifras bajas de sodio en suero y una elevación inadecuada de la osmolalidad urinaria). El SIADH también puede obedecer a diversas infecciones y tumores y se trata mediante la restricción hídrica y la administración del suero salino hipertónico, si el síndrome es intenso. El antagonista del receptor 2 de la vasopresina tolvaptán también se ha usado para el tratamiento de la hiponatremia en pacientes con enfermedad por el VIH avanzada.³³

La insuficiencia suprarrenal se documenta en el 30% de los pacientes infectados por el VIH que muestran hipovolemia e hiponatremia.³⁴ La hipovolemia (diarrea, vómitos) con un exceso de agua libre y un aclaramiento anómalo del agua (nefropatía por el VIH) puede ocasionar hiponatremia entre los pacientes infectados por el VIH que presentan postración, sobre todo los ingresados en un hospital. El tratamiento consiste en la sustitución de la volemia. Otra causa de hiponatremia, que se corrige con mineralocorticoides, es el hipoaldosteronismo hiporreninémico,³⁵ que suele asociarse más a la hiperpotasemia. El uso de fármacos como la vidarabina, el miconazol o la pentamidina se asocia a hiponatremia de causa desconocida. La hiponatremia puede ser secundaria a una diabetes insípida nefrógena inducida por el foscarnet.

Potasio

La hiperpotasemia aparece de un 20 a un 53% de los casos de sida, tratados con trimetoprim, dada la semejanza estructural con la amilorida y la inhibición de la excreción tubular de potasio.³⁶ Otras posibles causas son la nefropatía tubular asociada a la pentamidina, la nefropatía por el VIH (esclerosis glomerular), la insuficiencia suprarrenal primaria y, rara vez, el hipoaldosteronismo hiporreninémico. Los estudios fisiológicos sobre el equilibrio de potasio de los pacientes infectados por el VIH revelan asimismo una respuesta inadecuada de la aldosterona a la hiperpotasemia. Se ha descrito un síndrome de Fanconi con disfunción tubular, pérdida de fosfato e hipopotasemia tras el uso de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y, más raramente, adefovir, cidofovir y didanosina.³⁷

Homeostasis del calcio y alteraciones óseas

Homeostasis del calcio

La hipocalcemia es habitual en la enfermedad avanzada por el VIH. La hipocalcemia, basada en los niveles de calcio total ajustados según la albúmina, afectó al 6,5% de una cohorte amplia de pacientes infectados por el VIH que sufrían sida. Los valores de calcio descendieron paulatinamente con los estadios de la enfermedad. Entre los que tenían hipocalcemia, el 48% presentaban carencia de vitamina D y la mayoría carecían del incremento previsible de la hormona paratiroidea (PTH).³⁸ Jaeger et al.³⁹ también observaron un descenso de la secreción de PTH entre pacientes con inmunodepresión grave y sida, pero se desconoce el mecanismo. Además, las cifras de PTH pueden disminuir en el seno de una hipomagnesemia de una enfermedad grave o de pérdidas renales de magnesio. La deficiencia de vitamina D puede

deberse a la malabsorción causada por la enteropatía del sida o por los efectos específicos de los antirretrovirales (como la inhibición de la 1 α -hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D por los IP o el aumento de la conversión de la 25-hidroxivitamina D a 24,25-dihidroxivitamina D por el efavirenz).⁴⁰⁻⁴²

La carencia grave de vitamina D de origen nutricional está también descrita entre niños infectados por el VIH. La osteomalacia se ha asociado al uso de rifabutin para combatir infecciones por micobacterias atípicas de un paciente seropositivo. La rifabutin induce el citocromo P450, lo cual podría modificar el metabolismo de la vitamina D. Otros fármacos que inducen este citocromo quizá surtan un efecto parecido. Algunos afectan a la homeostasis del calcio (v. tabla 44.1). El foscarnet forma complejos con el calcio, reduciendo el calcio iónico, y puede también ocasionar una hipomagnesemia intensa. El tratamiento con pentamidina se ha asociado a pérdidas renales de magnesio e hipomagnesemia intensa, lo que, a su vez, provoca hipocalcemia a través de una menor liberación de PTH y de la resistencia a la PTH circulante. El ketoconazol inhibe la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D.

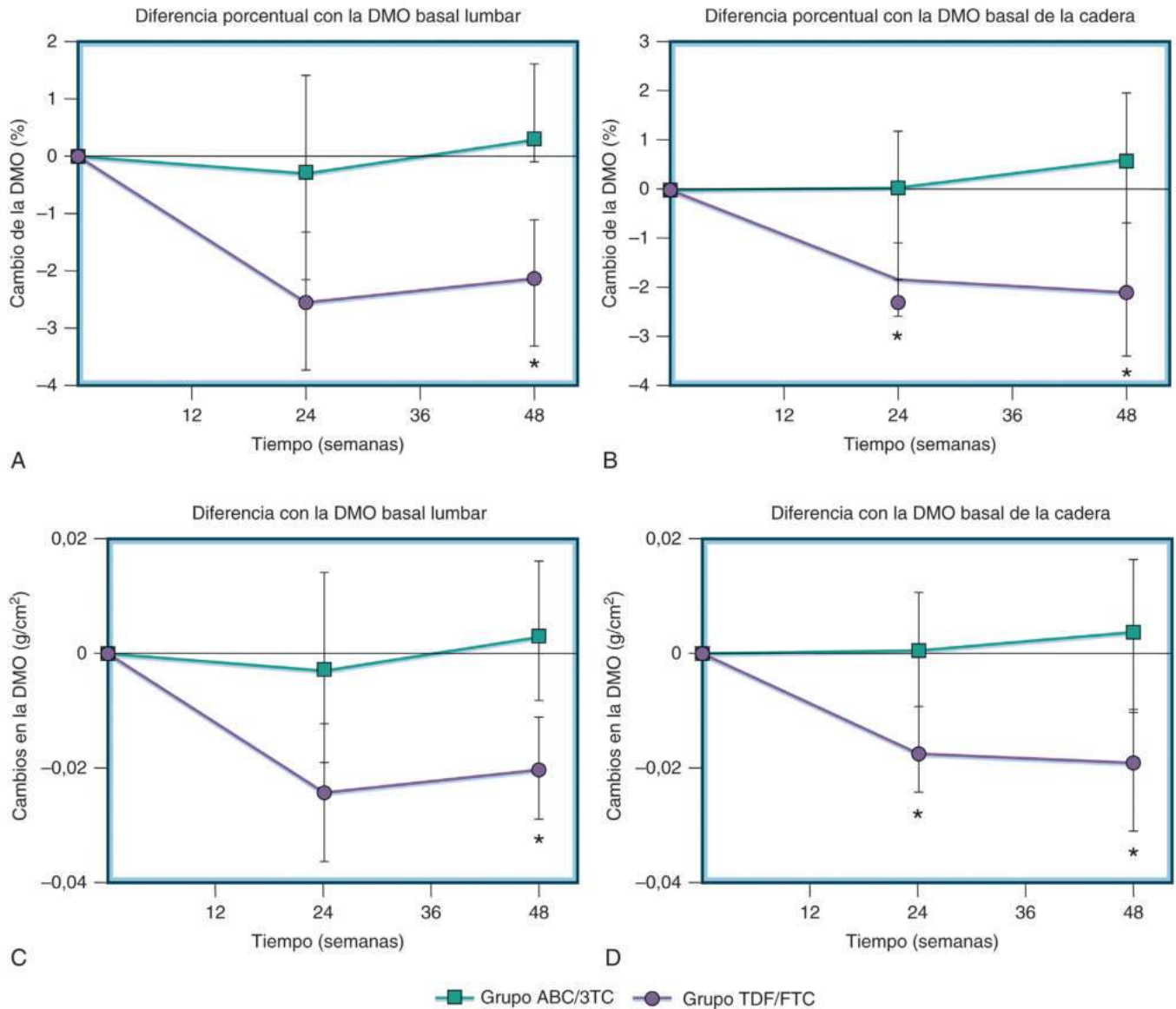
Entre los pacientes con enfermedad por el VIH, la hipercalcemia puede deberse a una producción excesiva de 1,25-dihidroxivitamina D en el seno de una enfermedad granulomatosa (tuberculosis) o de un linfoma; la resorción osteoclástica local por una infección diseminada por CMV, o la activación de la proteína relacionada con la PTH relacionada con el virus linfótropo de linfocitos T humano 1. Se ha descrito una hipercalcemia asociada a la reconstitución inmunitaria en el contexto del inicio de un TAR de pacientes con tuberculosis conocida, en los cuales la reconstitución inmunitaria aumentó la actividad granulomatosa y la producción de 1,25-dihidroxivitamina D.⁴³

Pérdida ósea: prevalencia, factores etiológicos y estrategias de tratamiento

Los estudios recientes en esta era del TAR ofrecen una estimación sobre la prevalencia y los factores de riesgo para la pérdida ósea progresiva en la infección por el VIH. Bonjoch et al.⁴⁴ examinaron a 671 pacientes infectados por el VIH y observaron osteopenia en el 47,5% y osteoporosis en el 23%. Las tasas de progresión hacia la osteopenia y la osteoporosis representaron, respectivamente, el 12,5 y el 15,6% a los 2,5 años de seguimiento, y el 18 y el 29% a los 5 años de seguimiento. Los factores asociados a la progresión de la pérdida ósea en esta cohorte amplia comprendieron la edad, el sexo masculino, un índice de masa corporal (IMC) más bajo, el uso de IP y el uso de TDF.⁴⁴ También se advirtió una pérdida ósea significativa entre las mujeres posmenopáusicas seropositivas; el tiempo transcurrido desde la menopausia y los factores tradicionales de riesgo se asociaron de manera más significativa con la pérdida ósea. En su análisis longitudinal de mujeres posmenopáusicas infectadas por el VIH, Yin et al.⁴⁵ señalaron un aumento de los marcadores de resorción ósea y una mayor pérdida ósea anualizada entre las mujeres infectadas por el VIH con respecto a las mujeres control no infectadas.

Las estrategias antirretrovirales específicas pueden alterar los huesos de la población seropositiva. Los estudios revelan que el cambio a un régimen basado en TDF comporta una pérdida ósea y un aumento del recambio óseo^{46,47} (fig. 44.2). Los estudios, en los que los pacientes con riesgo de infección por el VIH reciben TDF en monoterapia como profilaxis previa a la exposición, muestran pruebas claras del efecto del tenofovir. En estos casos, la pérdida ósea promedió un 1% tras un seguimiento de 2 años, en comparación con los controles. Podrían darse efectos mayores entre los pacientes seropositivos menos sanos que mostraran otros factores asociados.⁴⁸

Según las recomendaciones actuales, el TDF debe evitarse como tratamiento inicial o continuado en personas infectadas por el VIH con riesgo de fracturas.⁴⁹ El cambio en el TAR de TDF a abacavir, raltegravir o a tenofovir alafenamida (profármaco de tenofovir) se asocia a mejoras de la densidad mineral ósea (DMO) en personas infectadas por el VIH que reciben un TAR efectivo.⁵⁰⁻⁵² Además, los IP deben



• **Figura 44.2** Cambios en la DMO basal de la cadera y de la columna lumbar. Porcentaje y diferencias medias absolutas con el valor basal de la densidad ósea lumbar (A, C) y de la cadera (B, D), determinada por absorciometría por rayos X de energía doble. ABC/3TC, abacavir/lamivudina; DMO, densidad mineral ósea; TDF/FTC, tenofovir/emtricitabina. Las barras de error muestran los intervalos de confianza del 95%. (Tomado de Rasmussen TA, Jensen D, Tolstrup M, et al. Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial. *PLoS One*. 2012;7:e32445.)

evitarse en las personas infectadas por el VIH con riesgo de fractura debido a sus efectos negativos sobre la DMO.

Los datos recientes revelan que los factores inmunitarios, entre otros la activación de los linfocitos T,⁵³ el bajo número de linfocitos CD4,⁵⁴ y la coinfección por los virus B y C de la hepatitis, se asocian poderosamente a una densidad ósea baja, sobre todo en el sexo femenino.⁵⁵ Estos datos revelan la necesidad de evaluar y vigilar la densidad ósea de los pacientes infectados por el VIH que presentan factores concretos de riesgo, como una edad más avanzada, un uso prolongado de antirretrovirales, un IMC bajo, hipogonadismo, hepatitis, un recuento bajo de células CD4 o que reciben TDF.

Los factores endocrinos parecen propiciar un descenso de la densidad ósea entre los pacientes afectados por el VIH, por ejemplo, el hipogonadismo, la carencia relativa de hormona del crecimiento (GH) y la carencia de vitamina D. En un estudio, el área de los pulsos de GH determinados a través de un muestreo nocturno frecuente estaba

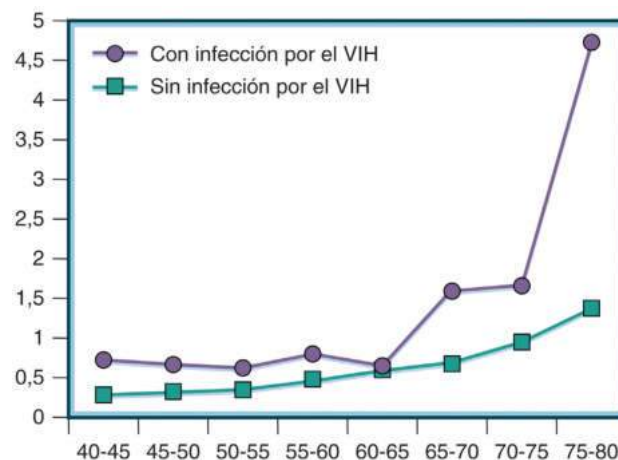
reducida en los pacientes con una acumulación central de la grasa y se correlacionó de manera significativa con la densidad ósea vertebral.⁵⁶ Esta relación explicaría, en parte, la asociación inversa entre la mayor grasa visceral y la menor densidad ósea de los pacientes infectados por el VIH.⁵⁷ Estos enfermos sufren una carencia habitual de vitamina D. De acuerdo con un estudio de pacientes londinenses ambulatorios, la prevalencia de la carencia de 25-hidroxivitamina D (< 20 ng/ml) y la carencia intensa de 25-hidroxivitamina D (< 10 ng/ml) llegaron al 58,5 y el 12,6%, respectivamente.⁵⁸ En una amplia cohorte de 2.044 pacientes seropositivos revisados de manera consecutiva en Bruselas, la prevalencia de la carencia intensa de vitamina D, aplicando un valor discriminatorio de 10 ng/ml, resultó del 32,4%.⁵⁹ La carencia intensa de vitamina D se asoció de manera significativa a la enfermedad avanzada (CD4 < 200 células/mm³) y al uso momentáneo de efavirenz por los pacientes infectados por el VIH de un estudio.⁵⁹ En estudios de emparejamiento cuidadoso de casos, la razón de posibilidades de

la carencia de vitamina D entre pacientes sin infección por el VIH y pacientes con infección tendió a elevarse (1,46), pero sin alcanzar significación estadística.⁶⁰ El TDF eleva la PTH y el recambio óseo, probablemente por sus efectos sobre la reabsorción de fosfato en los túbulos proximales o por otros. Los IP también inhiben la 1α -hidroxilasa y determinan una carencia de vitamina D.⁴⁰

Los estudios sobre pacientes infectados por el VIH que reciben TARGA revelan pruebas de un mayor recambio óseo a juzgar por los marcadores de resorción y formación de hueso.⁶¹ Tebas et al.⁶² examinaron los marcadores óseos en el suero y en la orina de 73 pacientes seropositivos tratados con IP. Comprobaron que la elevación de la fosfatasa alcalina ósea en el suero y de los *N*-telopéptidos en la orina se correlacionaba de forma inversa con los índices T y Z de DMO, determinados mediante absorciometría por rayos X de energía doble, lo que hace pensar en un mayor recambio óseo de los pacientes infectados por el VIH que recibieron tratamiento con inhibidores de la proteasa.⁶² Los datos recientes sobre el sistema del ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL) revelan un descenso del RANKL soluble entre los pacientes infectados por el VIH,^{63,64} lo que contradice la activación de este sistema como mecanismo del mayor recambio óseo en la infección por el VIH. En cambio, se ha detectado un aumento de la osteoprotegerina entre mujeres seropositivas con una densidad ósea baja, lo que hace pensar en un incremento compensatorio en el contexto de una densidad ósea baja y una tasa elevada de resorción ósea.⁶⁵

Varios estudios recientes han examinado las tasas de fractura de pacientes infectados por el VIH. En un estudio de registro estadounidense, la prevalencia total de fracturas resultó de 2,87 por 100 personas entre los pacientes seropositivos frente a 1,77 entre los no infectados por el VIH.⁶⁶ En un amplio estudio de cohortes, realizado en Europa, se obtuvieron razones de riesgo (HR) ajustadas y significativamente elevadas para la cadera y las fracturas principales (4,7 y 1,8, respectivamente), así como un mayor riesgo relativo (RR) de fracturas entre los pacientes de más edad infectados por el VIH⁶⁷ (fig. 44.3). En una cohorte masculina de la Veterans Affairs, Womack et al.⁶⁸ indicaron que el mayor número de fracturas por debilidad se asociaba de forma muy estrecha a un índice más alto de fragilidad, un valor bajo de IMC, diagnósticos relacionados con el alcohol, la raza blanca, el uso de inhibidores de la bomba de protones y el uso de IP. En un estudio confinado a mujeres, la frecuencia de fracturas por fragilidad a lo largo de la vida aumentó de manera significativa entre las mujeres infectadas por el VIH con respecto a las no infectadas (razón de probabilidades, 1,7; intervalo de confianza del 95%, 1,1-2,6).⁶⁹ El uso de la puntuación Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) para predecir las fracturas por fragilidad ha ofrecido una sensibilidad relativamente escasa, pero buena especificidad, entre los pacientes infectados por el VIH.⁷⁰ En contraste parcial con los datos sobre densidad ósea, los datos de las cohortes longitudinales no aleatorizadas revelan que el uso global de IP, inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos (NRTI) y fármacos no NRTI (NNRTI) comporta tasas reducidas de fracturas, mientras que los efectos de cada fármaco varían. El recuento bajo de CD4, la hepatitis y la DM se relacionan de forma independiente con un riesgo más alto de fracturas.⁷¹ Estos datos señalan que los efectos globales del tratamiento antirretroviral pueden consistir en una mejora ósea a través de una mejoría de la función inmunitaria y de factores virológicos, pero los efectos adversos de los antirretrovirales concretos sobre los huesos también revisten importancia.⁷²

Existe poca información acerca de las estrategias de tratamiento de la pérdida ósea de los pacientes infectados por el VIH. Entre los que tienen una pérdida ósea idiopática y un recambio óseo elevado, el alendronato aumenta eficazmente, según algunos estudios, la densidad ósea de los pacientes seropositivos; según los estudios, la densidad lumbar se eleva del 3,4 al 5,2% en un plazo de 42 semanas, con una seguridad y tolerabilidad buenas, si bien el número evaluado de pacientes es relativamente pequeño.^{73,74} El uso de bisfosfonatos de acción más larga (p. ej., zoledronato) indujo cambios aún mayores en la densidad de la columna vertebral (el 8,9% a lo largo de 2 años) en un estudio



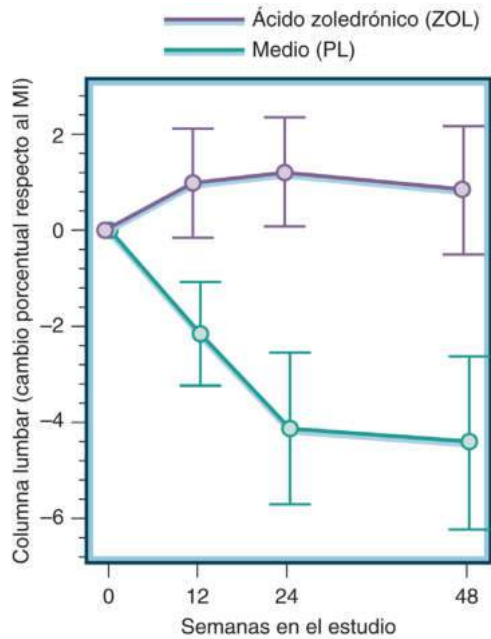
• **Figura 44.3** Tasa de incidencia de fracturas, específicas por edades (por 100 persona-años) entre pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y no infectados. (Tomado de Guerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, et al. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2013;28:1259-1263, utilizado con autorización.)

aleatorizado y controlado con placebo.⁷⁵ Aún más importante, las diferencias significativas entre los grupos persistieron para la densidad ósea y el recambio óseo a los 5 años de la aplicación de la última dosis, lo que revela que el tratamiento a corto plazo posee efectos potentes y persistentes.⁷⁶ Hasta la fecha, no se han realizado estudios que revisen el efecto de la teriparatida, la abaloparatida o el denosumab en la población infectada por el VIH. Se ha comprobado que la testosterona, en dosis altas (200 mg/semana), aumenta la densidad ósea de hombres con emaciación por sida.⁷⁷

En los primeros 2 años de tratamiento con TAR, se observa un descenso de la DMO del 2 al 6%, que es mayor en los pacientes que reciben TDF o IP.⁷⁸⁻⁸¹ La enfermedad avanzada por el VIH en el momento de iniciar el TAR también se ha asociado a una pérdida mayor de DMO en este período.⁸² Además de evitar el TDF y los IP, y de comenzar el TAR con un recuento mayor de células CD4, se han estudiado diversas estrategias para mitigar la pérdida ósea cuando comienza el TAR. En un estudio controlado y aleatorizado se demostró que administrar vitamina D₃ en dosis altas (4.000 UI/día) y calcio (1.000 mg/día) en el momento de iniciar el TAR con TDF/emtricitabina/efavirenz atenúa la pérdida ósea asociada al inicio del TAR en un 50%.⁸³ En otro estudio aleatorizado, una dosis única de ácido zoledrónico (5 mg) antes de comenzar el TAR previno la pérdida ósea durante 96 semanas;⁸⁴ esta puede ser una estrategia terapéutica importante para mantener la salud ósea en los pacientes infectados por el VIH que comienzan a recibir TAR que tienen riesgo de fractura por la edad avanzada, una DMO menor o la presencia de otros factores de riesgo de fractura (fig. 44.4).

Metabolismo óseo de los niños infectados por el VIH

La densidad ósea reducida se ha descrito también entre niños infectados por el VIH. O'Brien et al.⁸⁵ describieron que la densidad ósea total de niñas con infección perinatal se encontraba reducida a la edad de 9 años, junto con una elevación de los niveles de *N*-telopéptido y de PTH. En un estudio de 2013, se observó una mayor prevalencia de densidad ósea baja entre niños de 12 a 13 años infectados por el VIH, en comparación con niños expuestos al VIH, pero no infectados, aunque estas diferencias se atenuaron tras los ajustes de la talla y del peso, lo que hace pensar que el retraso del crecimiento podría explicar



26	TAR + ZOL (n)	32	27	25	24
23	TAR + PL (n)	29	24	23	23

• **Figura 44.4** Cambio porcentual longitudinal a lo largo de 48 semanas en la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar al iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR) con la administración simultánea de ácido zoledrónico (5 mg por vía intravenosa; ZOL) o placebo (PL). *MI*, momento inicial. (Reproducido a partir de Ofookun I, Titanji K, Lahiri CD, et al. A single dose zoledronic acid infusion prevents antiretroviral therapy-induced bone loss in treatment-naïve HIV-infected patients: a phase IIb trial. *Clin Infect Dis*. 2016;63[5]:663–671.)

las diferencias en la densidad ósea.⁸⁶ Entre adultos jóvenes, de 20 a 25 años, infectados por el VIH, con un estadio de Tanner de 5, cuya infección tuvo lugar en vida perinatal o durante la adolescencia, la densidad ósea volumétrica y el grosor cortical y trabecular en una tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución se encontraban reducidos, es decir, la masa ósea máxima de los pacientes infectados por el VIH parece más baja.⁸⁷ En contraste con el aumento de los marcadores de resorción, se ha notificado una disminución de las cifras de osteocalcina de los niños infectados por el VIH, lo que revela una menor formación de hueso y una discrepancia relativa entre la mayor resorción y la menor formación de hueso en este grupo.⁸⁸ Como sucedió con los datos de los adultos, la densidad ósea se relacionaba con el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) de los niños infectados por el VIH, lo que denota un posible efecto de la GH baja sobre el hueso.⁸⁹ Mora et al.⁹⁰ vigilaron de manera longitudinal la densidad ósea a lo largo de 1 año para comparar los cambios entre los niños infectados por el VIH y los controles, y observaron descenso relativos de la densidad ósea corporal total, pero no vertebral, e incrementos relativos del recambio óseo. Comenzar el TAR con TDF se ha asociado a pequeños descensos de la DMO en niños, pero no parece afectar a la obtención de hueso durante 10 años en estudios de pequeño tamaño.^{91,92} Hay datos contradictorios sobre si la exposición al TDF afecta a la salud ósea o al crecimiento lineal en lactantes no infectados expuestos al VIH.^{93,94}

Se ha estudiado el suplemento de vitamina D como estrategia para mejorar la DMO en niños y adolescentes infectados por el VIH. En los niños, el suplemento de vitamina D (100.000 UI de colecalciferol cada 2 meses y calcio [1 g/día]) no aumentó la densidad ósea a lo largo de 2 años.⁹⁵ En otro estudio de adolescentes que tenían un TAR que contenía TDF, la administración de vitamina D₃ (50.000 UI mensualmente) se asoció a pequeños incrementos de la DMO de

la columna lumbar, que no se observó en el grupo de comparación de placebo.⁹⁶ En otro estudio aleatorizado y controlado con placebo durante 24 meses no se demostraron diferencias en las variaciones de la DMO entre la administración de vitamina D₃ en dosis de 18.000, 60.000 y 120.000 UI/mes.⁹⁷ En conjunto, esos hallazgos indican que el efecto del suplemento de vitamina D en la DMO en niños y adolescentes puede ser mínimo.

Necrosis ósea avascular

Miller et al.⁹⁸ refirieron una prevalencia de necrosis avascular (NAV) del 4,4% entre 339 sujetos asintomáticos infectados por el VIH. Se halló una relación significativa entre la NAV y el uso previo de corticoides por vía sistémica. Otros factores potenciales que se asociaban significativamente a un mayor riesgo de NAV comprendieron la presencia de anticuerpos anticardiolipina y el culturismo sistemático, con el estrés mecánico consiguiente. El consumo de alcohol también constituye un factor asociado a la NAV entre los pacientes infectados por el VIH.⁹⁹ En un análisis sobre pacientes infectados por el VIH, la osteonecrosis se asoció a la exposición a uno o más antirretrovirales y a valores altos de triglicéridos y colesterol, así como de inmunoglobulina E en el suero.¹⁰⁰ Asimismo, se sugirió el papel de las alteraciones de la coagulación y la inflamación, al observarse el aumento del dímero D en pacientes con osteonecrosis¹⁰¹ y que los antecedentes de inmunodepresión fueron un factor de riesgo importante para la incidencia de NAV.¹⁰²

Eje hormona del crecimiento/ factor de crecimiento similar a la insulina 1

Los pacientes infectados por el VIH sufren alteraciones significativas del eje GH/IGF-1. Los valores de GH de los pacientes con emaciación por sida y una pérdida significativa de peso se elevan al mismo tiempo que disminuyen los de IGF-1, patrón característico de la resistencia a la GH detectada en la malnutrición. En cambio, cuando se acumula grasa dentro de las vísceras, se aprecia un patrón diferente cuando se procede a un muestreo intermitente de la GH durante 24 h.¹⁰³ En este caso, la media de la GH nocturna y de la amplitud de sus pulsos disminuye, mientras que la frecuencia de los pulsos no difiere, si se compara a pacientes infectados por el VIH y no infectados de edad e IMC similares sin lipodistrofia. Los valores reducidos de GH fueron predichos de forma robusta por el incremento de la grasa visceral de los pacientes. Los experimentos, en los que se administró acipimox, un derivado del ácido nicotínico que bloquea la lipólisis en los tejidos periféricos y reduce las cifras de ácidos grasos libres (AGL), apuntan a una supresión de la liberación de GH por los ácidos grasos libres. El pico de respuesta de GH a la hormona liberadora de GH (GHRH) se elevó en respuesta al acipimox, como reflejo de la asociación inversa con la variación de los ácidos grasos libres.¹⁰⁴ Los estudios fisiológicos sobre la GH entre pacientes infectados por el VIH desvelan un esquema, por el cual el tono somatostatínico elevado, la grelina reducida y la mayor lipólisis contribuyen a reducir la secreción de GH de los pacientes infectados por el VIH con obesidad visceral y alteraciones lipodísticas en la distribución de la grasa.¹⁰⁴

La carencia de GH es una causa potencial de retraso del crecimiento entre los niños infectados por el VIH; el tratamiento con GH mejora los parámetros auxológicos de estos niños.¹⁰⁵ Los niños infectados por el VIH con fallo de medro muestran una mayor proteólisis de la proteína 3 de unión al IGF (IGFBP3) y un descenso del IGF-1, la IGFBP3 y la subunidad ácido-lábil del complejo ternario de la IGFBP3.¹⁰⁶ Las respuestas del IGF-1 y de la IGFBP3 a la GH se alteran en la infección por el VIH, lo que hace pensar en cierta insensibilidad de esta población a la GH. Estas respuestas mejoran con el aumento de peso y de la función inmunitaria en respuesta al TARGA.¹⁰⁷ La carencia de GH también puede alterar el desarrollo normal del timo de los niños infectados por el VIH. Se ha empleado la GH para incrementar la talla

de estos niños si la respuesta de la GH a las pruebas de estimulación es normal.¹⁰⁵ Entre estos niños seropositivos, la secreción reducida de GH comporta una adiposidad visceral excesiva. Entre los adultos, la GH ha recibido la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para el tratamiento de la emaciación por sida. Además, un análogo de la GHRH, la tesamorelina, está aprobado por la FDA para reducir el exceso de acumulación de grasa visceral en la lipodistrofia por el VIH (v. «Tratamiento de las alteraciones metabólicas y de la composición corporal de los pacientes infectados por el VIH»).

Homeostasis de la glucosa y función pancreática

Los trastornos en la homeostasis de la glucosa eran bastante raros antes de que se instituyera el TAR potente, pero pueden obedecer al uso de antirretrovirales concretos y se asocian con frecuencia a dislipidemia y redistribución de la grasa en esta era de TARGA (v. «Alteraciones metabólicas y de la composición corporal de los pacientes infectados por el VIH»). El páncreas es una diana habitual de las infecciones oportunistas y neoplasias malignas de la enfermedad avanzada por el VIH. Sin embargo, casi nunca aparece una disfunción endocrina clínica, salvo en casos de infiltración pancreática masiva por linfoma o sarcoma de Kaposi. Las infecciones oportunistas del páncreas se detectan, por ejemplo, en la autopsia, pero rara vez en clínica. En general, la pancreatitis y la hipoglucemia siguen al uso de ciertos fármacos, como la pentamidina, la didanosina o la zalcitabina. La hipoglucemia ocurre tras la administración de pentamidina, como consecuencia de la inflamación de las células de los islotes y la liberación de insulina, sobre todo en el contexto del tratamiento con dosis altas y azoemia. Luego, puede aparecer una hiperglucemia crónica por destrucción de las células β del páncreas por la pentamidina. El acetato de megestrol se ha asociado a DM de reciente comienzo debido a su potente acción glucocorticoide. La pancreatitis es habitual entre los pacientes infectados por el VIH y casi siempre se debe a un efecto farmacológico, por ejemplo de la pentamidina, trimetoprima-sulfametoxazol, didanosina y zalcitabina. En un amplio estudio sobre cerca de 6.000 pacientes, vigilados durante 23.460 persona-años en la Johns Hopkins HIV Clinic, la incidencia de pancreatitis aguda alcanzó 5,1/1.000 persona-años entre 2001 y 2006. El recuento CD4 bajo, la pentamidina en aerosol y el sexo femenino se asociaron a la pancreatitis. En cambio, la medicación antirretroviral específica no lo hizo.¹⁰⁸ En el estudio EuroSIDA se ha advertido a partir de 2001 una incidencia más baja de pancreatitis, 1,27/1.000 persona-años y, de nuevo, el recuento CD4 bajo resultó predictivo. Como los datos de la cohorte de Hopkins, no se halló ninguna asociación entre la exposición acumulativa al tratamiento antirretroviral y la exposición a la didanosina y la estavudina, NRTI que se han asociado a pancreatitis.¹⁰⁹ Los niveles de amilasa también se elevan entre los pacientes infectados por el VIH debido a la macroamilasemia y la amilasa salival.

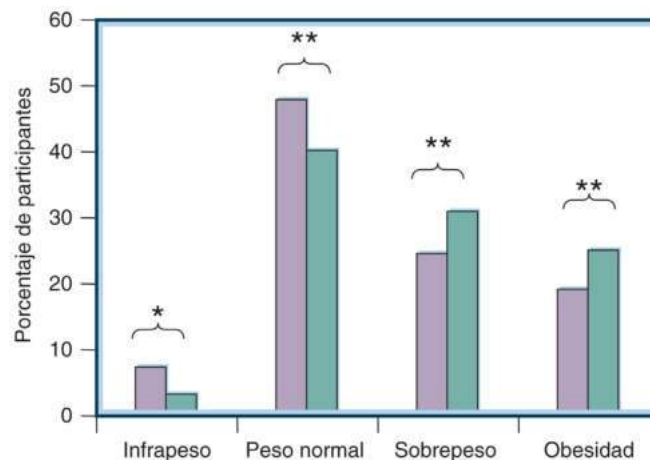
Alteraciones metabólicas y de la composición corporal de los pacientes infectados por el VIH

Los pacientes infectados por el VIH muestran varios cambios en la composición corporal y en el metabolismo. Estos cambios están presentes en grado variable y su naturaleza es multifactorial. En parte, se relacionan con el propio virus, pero también con la inflamación, antirretrovirales concretos y la interacción de estos factores.^{110,111} Cabe destacar que alguno de estos cambios contribuye al aumento de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y responde a las modificaciones del tratamiento antirretroviral, a los hábitos de vida y a estrategias farmacológicas específicas (p. ej., para mejorar los lípidos o la sensibilidad a la insulina).

Síndrome de emaciación por sida y pérdida de masa corporal magra

Al principio, la emaciación era una característica frecuente de la enfermedad progresiva por el VIH y, en un origen, se denominó «enfermedad adelgazante». El síndrome de emaciación por sida se define, en la actualidad, por un peso inferior al 90% del peso ideal o una pérdida de peso superior al 10% en 3 meses. Se caracteriza por una pérdida desproporcionada de masa corporal magra, con conservación relativa de la grasa corporal, sobre todo en los hombres. La masa adiposa de las mujeres puede desaparecer de manera desproporcionada a la progresión de la enfermedad. La pérdida de masa corporal magra sucede pronto y puede adelantarse a la pérdida de peso. La atrofia y la debilidad muscular y el incremento del consumo de energía en reposo, de entre un 8 y un 9%, son otras características de esta enfermedad. Macallan et al.¹¹² comprobaron que el consumo de energía disminuía durante los períodos de pérdida rápida de peso, pero menos que el descenso en el aporte calórico. Las citocinas asociadas a una enfermedad grave acentúan el gasto energético y reducen el apetito. Además, la pérdida crónica de peso se acompaña de enfermedad gastrointestinal, incluida la malabsorción. La pérdida de peso predice de manera significativa la tasa de mortalidad de la infección por el VIH; un IMC inferior a 18,4 kg/m² aumenta 2,2 veces la tasa de mortalidad, y un IMC inferior a 16 kg/m² la multiplica 4,4 veces.¹¹³ Del 30 al 50% de los hombres con emaciación por sida presentan hipogonadismo, que contribuye a la pérdida de masa corporal magra¹¹⁴ (v. «Función gonadal»).

Contrariamente al paradigma tradicional de la emaciación, la enfermedad por el VIH podría asociarse a sobrepeso y obesidad, sobre todo en los países desarrollados con una epidemia emergente de obesidad. Según un estudio, efectuado en un gran hospital urbano sobre pacientes infectados por el VIH que residían en el sur de EE. UU., la prevalencia de infrapeso resultó menor del 10%, mientras que la del sobrepeso y la obesidad alcanzó el 44%, a pesar de una alta carga viral cuando se inició el tratamiento antirretroviral.¹¹⁵ Con este tratamiento, el 20% de los pacientes pasaron de un peso normal a sufrir sobrepeso o del sobrepeso a la obesidad¹¹⁵ (fig. 44.5). Los sujetos con una disfunción inmunitaria más intensa y los que utilizaron inhibidores de la proteasa como refuerzo tendieron a ganar aún más peso con el TAR.



• **Figura 44.5** Proporción de la muestra de estudios según la categoría del índice de masa corporal al iniciar el tratamiento antirretroviral y a los 2 años entre pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que no habían recibido nunca tratamiento. Datos de la Universidad de Alabama, Birmingham 1917 HIV/AIDS Clinic, 2000-2008. Barras moradas = inicio del tratamiento; barras verdes = 24 meses. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$. (Tomado de Tate T, Willig AL, Willig JH, et al. HIV infection and obesity: where did all the wasting go? *Antivir Ther*. 2012;17:1281-1289, utilizado con autorización.)

Cambios en la masa adiposa y distribución de la grasa

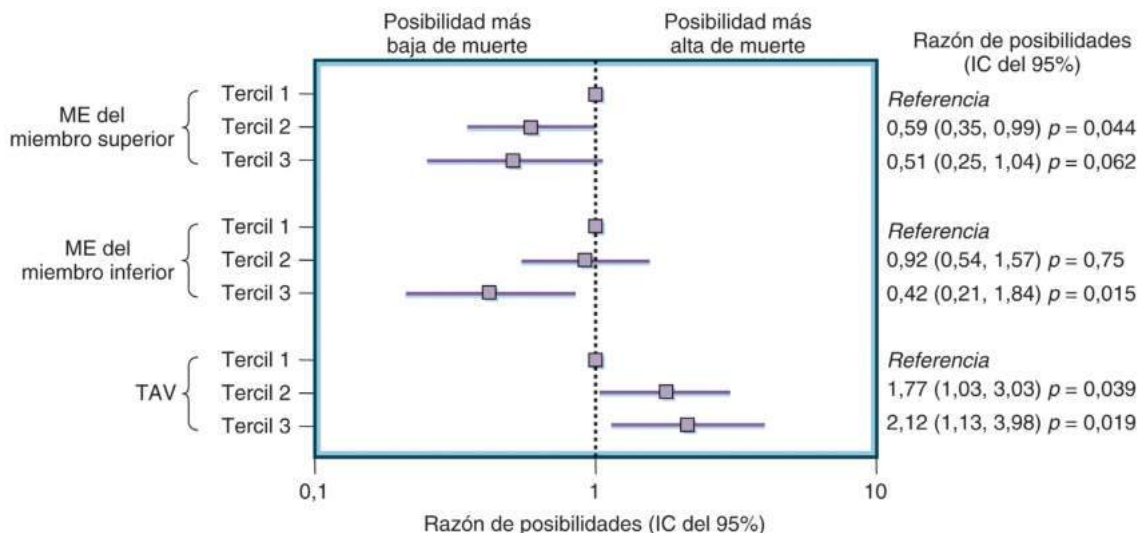
El cambio más habitual en la composición corporal de los pacientes infectados por el VIH es la desaparición de la grasa subcutánea abdominal y periférica, incluida la grasa subcutánea de la cara.¹¹⁶ Pueden verse otras modificaciones, como la conservación relativa de la grasa central y la acumulación relativa y absoluta de un exceso de grasa visceral y de grasa en la parte superior del tronco.^{116,117} Además, se pueden apreciar colecciones ectópicas de grasa, incluso en la región dorsocervical. La grasa se deposita más en el hígado y en los músculos, lo que se acompaña de resistencia a la insulina. En estudios prospectivos sobre pacientes que no habían recibido nunca antirretrovirales y que empezaron tratamiento a principios de la primera década del siglo XXI, entre otros con una NRTI y un IP, se apreciaron incrementos de los depósitos subcutáneos periféricos y centrales con reversión del estado de emaciación catabólica, junto con el control de la infección viral. Estas modificaciones se siguieron de descensos de la grasa periférica y conservación relativa o incluso aumento absoluto de la grasa central. Los datos más recientes obtenidos en personas que no han recibido TAR que comienzan el tratamiento con otras pautas más modernas hacen pensar en el aumento de la grasa tanto subcutánea como visceral a lo largo de 96 semanas.¹¹⁸ Los datos del Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM) señalan que el aumento de la grasa visceral y la disminución de la grasa de los miembros se asocian de manera independiente a una mayor tasa de mortalidad entre los pacientes infectados por el VIH¹¹⁹ (fig. 44.6).

La causa de la acumulación relativa de grasa central se sigue desconociendo. Por ejemplo, se ignora si este es un efecto directo de antirretrovirales específicos y si podría contribuir el reparto anómalo de nutrientes entre las reservas adiposas centrales relativamente conservadas y menos afectadas por la administración de NRTI y la toxicidad mitocondrial. Por el contrario, se han expuesto varios mecanismos que contribuyen a la pérdida periférica de la grasa. Los NRTI inhiben la ADN polimerasa γ mitocondrial y contribuyen a la disfunción mito-

condrial. El uso de NRTI específicos, incluidos algunos más antiguos como la estavudina, se ha asociado a una apoptosis de la grasa y a una disminución del ADN mitocondrial *in vitro* e *in vivo*, así como a una menor expresión de los genes del metabolismo lipídico; en clínica se refleja por un descenso de la grasa subcutánea y lipoatrofia.^{120,121} Los inhibidores de la proteasa surten efectos directos sobre la adipogénesis (a través de la inhibición de la localización nuclear de la proteína 1 de unión al elemento regulador de los esteroides [SREBP1] y una disminución de la expresión del receptor γ activado por el proliferador del peroxisoma [PPAR γ]).¹²² Los NRTI y los inhibidores de la proteasa se han asociado a una mayor lipólisis *in vivo* e *in vitro*.

Los polimorfismos genéticos predisponen a los cambios en la composición corporal y las alteraciones metabólicas de los pacientes infectados por el VIH que reciben antirretrovirales. Este dato parece indicar una interacción entre genes y ambiente que contribuye a estas modificaciones. Así, los polimorfismos de un solo nucleótido del gen de la resistina predijeron la aparición de dislipidemia, resistencia a la insulina y pérdida de la grasa en los miembros en respuesta a un régimen antirretroviral específico.¹²³ En ese mismo estudio, los polimorfismos del gen de la hemocromatosis y los haplotipos específicos de los genes mitocondriales también se asociaron a una mayor pérdida de la grasa en los miembros.¹²⁴ Por último, ciertos haplotipos específicos del gen Fas (*APOC3*), el gen PPAR y los receptores adrenérgicos se han asociado a la aparición de lipoatrofia.¹²⁵

En otros estudios se proponen cambios moleculares tempranos en la grasa de los pacientes que experimentan luego una pérdida adiposa periférica. Kratz et al.¹²⁶ comprobaron que la expresión reducida del ARN mensajero (ARNm) que cifra la lipoproteína lipasa y los factores de transcripción SREBP1, PPAR γ e ICCAAT/proteína C de unión al potenciador/EBP α en la grasa subcutánea del muslo se asociaban a una pérdida de la grasa antes de que se manifestara en clínica, mientras que se descubrieron niveles elevados del ARNm que codifica la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 y el factor de transcripción C/EBP β en el tejido adiposo de pacientes con una masa adiposa subcutánea conservada. Se determinó que la expresión de la endorribonucleasa



• **Figura 44.6** Asociaciones entre el tejido muscular y adiposo, determinado a través de la resonancia magnética con un ajuste multivariable, y la tasa de mortalidad a los 5 años de los participantes en el estudio FRAM infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. El eje de abscisas tiene una escala logarítmica decimal. Estimaciones a partir de modelos con ajuste multivariable que controlan la edad, el sexo, la raza, los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, los factores relacionados con el VIH, la proteína C reactiva, el fibrinógeno, la tasa de filtración glomerular estimada con cistatina C, la albuminuria, la musculatura esquelética del miembro superior, la musculatura esquelética del miembro inferior y el TAV. La categoría de referencia es el tercil 1, aquellos con la cantidad más baja de tejido muscular o adiposo. IC, intervalo de confianza; ME, musculatura esquelética; TAV, tejido adiposo visceral. (Tomado de Scherzer R, Heymsfield SB, Lee D, et al. Decreased limb muscle and increased central adiposity are associated with 5-year all-cause mortality in HIV infection. *AIDS*. 2011;25[11]:1405-1414, utilizado con autorización.)

Dicer, que modula la diferenciación de los adipocitos marrones y blancos, estaba reducida en la grasa subcutánea de personas infectadas por el VIH con lipodistrofia, lo que constituye un mecanismo novedoso para la disfunción del tejido adiposo en el VIH.¹²⁷ Además, en algunos estudios se indica el aumento de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona asociado a la acumulación de tejido adiposo visceral en el VIH. Los datos más recientes hacen pensar que el antagonista del receptor mineralocorticoide eplerenona en los pacientes infectados por el VIH reducirá la activación inmunitaria y mejorará algunos índices metabólicos.¹²⁸

Desde que se introdujo el TARGA se han comunicado, en múltiples lugares, cambios en la destrucción de la grasa; no obstante, la distribución anómala de la grasa se da también entre pacientes que no se han expuesto nunca a antirretrovirales, lo que indica la posible participación de factores virales. En este sentido, algunos datos recientes señalan que la disfunción del tejido adiposo se podría relacionar con una proteína accesoria del virus, Vpr, que coactiva de manera simultánea el receptor glucocorticoide y reprime el PPAR γ .¹²⁹

Los cambios en la distribución de la grasa que se advierten entre los pacientes infectados por el VIH guardan cierta similitud con los del síndrome de Cushing: acumulación adiposa dorsocervical y distribución centrípeta de la grasa. Sin embargo, faltan los estigmas más específicos del síndrome de Cushing verdadero, como la debilidad de la musculatura proximal, la plétora facial, la piel fina, las equimosis y las estrías violáceas, de manera que estos cambios constituyen un síndrome de pseudo-Cushing.¹³⁰ Miller et al.¹³⁰ detectaron valores normales de cortisol y una supresión adecuada en respuesta a la dexametasona por parte de enfermos infectados por el VIH con rasgos cushingoides. Yanovski et al.¹³¹ compararon a pacientes infectados por el VIH que mostraban alteraciones lipodistróficas asociadas a los inhibidores de la proteasa frente a controles y a pacientes con un síndrome de Cushing verdadero. A diferencia de los pacientes con síndrome de Cushing verdadero, los que tenían una lipodistrofia asociada a los IP presentaban una variación circadiana normal del cortisol. La cortisoluria libre de 24 h estaba reducida y las cifras de 17-hidroxiesteroides aumentadas, en comparación con las de los controles. Entre los pacientes infectados por el VIH que mostraban alteraciones en la distribución de la grasa se advirtió una elevación de la expresión de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa en el tejido adiposo subcutáneo (TAS), junto con una mayor relación entre el cortisol y los metabolitos de la cortisona en la orina, lo que podría contribuir a la mayor producción de cortisol.¹³² Además, como ya se ha señalado, las proteínas virales pueden activar el receptor de glucocorticoides en los depósitos específicos de grasa.¹²⁹

Se han notificado otras alteraciones en el metabolismo de los esteroides asociadas a los cambios en la distribución de la grasa. Según una evaluación longitudinal, la aparición de lipodistrofia se asoció a un descenso de DHEA, aumento del cociente cortisol/DHEA y aumento del interferón α .¹³³ La mayor regeneración de cortisol a partir de los depósitos de grasa afectados podría contribuir a la resistencia a la insulina y a una mayor redistribución de la grasa.

Anomalías lipídicas

Las anomalías lipídicas son muy prevalentes entre los pacientes infectados por el VIH, sobre todo entre los que tienen cambios en la distribución de la grasa y un aumento de la grasa visceral y de la parte superior del tronco. La hipertrigliceridemia se ha asociado durante mucho tiempo a la infección por el VIH, se observó antes de que se introdujeran los antirretrovirales potentes y se relaciona, en parte, con una mayor secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y una menor depuración de estas.¹³⁴ Se desconoce la causa de estas alteraciones, pero quizá obedezca a la propia infección viral, la translocación microbiana a través de lipopolisacáridos,¹³⁵ alteraciones citocínicas incluso del interferón α ¹³⁶ o un aumento de la apolipoproteína E.¹³⁷ En estudios longitudinales se han apreciado descensos del colesterol total ligado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), y

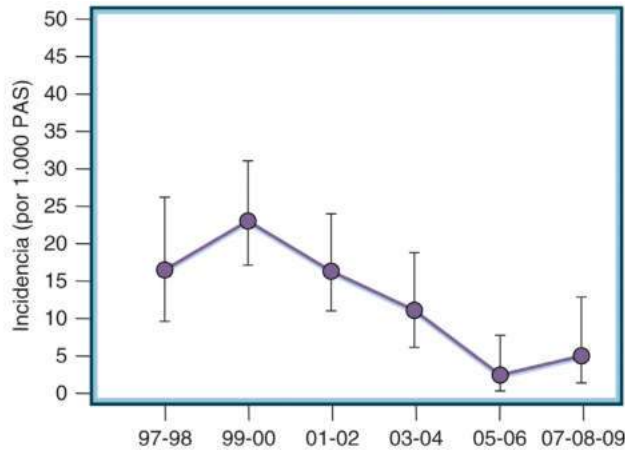
del colesterol total y LDL con la seroconversión. El colesterol y las LDL aumentan hasta los valores previos a la infección con el tratamiento antirretroviral, pero las cifras bajas de HDL persisten.¹³⁸

Entre los pacientes infectados por el VIH que reciben una combinación de antirretrovirales, que incluya un IP, la hipercolesterolemia (> 240 mg/dl), la hipertrigliceridemia (> 200 mg/dl) y las cifras bajas de HDL (< 35 mg/dl) ocurren en el 27, el 40 y el 27% de los casos, respectivamente, frente al 8, el 15 y el 26%, respectivamente, de los pacientes no tratados con anterioridad.¹³⁹ Entre los casos con un cambio en la distribución de la grasa, el 57% mostraban hipertrigliceridemia y el 46%, una HDL baja, en comparación con una cohorte de edad e IMC similares del Framingham Offspring Study.¹⁴⁰ Se ha descrito un fenotipo de partículas de LDL aterogénas pequeñas y densas en pacientes infectados por el VIH con lipodistrofia.¹⁴¹ Además, los investigadores han detectado un mayor enriquecimiento de las LDL con triglicéridos y una alteración de la lipasa hepática, lo que denota un procesamiento anómalo de las lipoproteínas que podría contribuir a la dislipidemia aterogénica.¹⁴²

La dislipidemia de los enfermos infectados por el VIH se debe a los efectos de los antirretrovirales, incluidos los IP específicos, que incrementan, como se sabe, los triglicéridos. El uso de estos inhibidores también conlleva una dislipidemia heterogénea y aumenta las LDL pequeñas y densas,¹⁴³ la apolipoproteína C-III y la apolipoproteína E, y reduce la degradación proteosómica de la apolipoproteína B.^{144,145} Mulligan et al.¹⁴⁶ comprobaron que las variaciones en los niveles de lípidos ocurren durante los 3 meses iniciales del tratamiento con el IP. La hipertrigliceridemia resulta más grave para los pacientes tratados con ritonavir o la combinación ritonavir/saquinavir. Entre los inhibidores de la proteasa aprobados en la actualidad, el atazanavir es el que menos se asocia a hiperlipidemia.¹⁴⁷ Los cambios lipídicos parecen menores y mejoran con el uso de atazanavir, a diferencia de otros IP.¹⁴⁸ Algunos NNRTI, como el efavirenz, aumentan a veces el colesterol total y el colesterol diferente a HDL, pero también el colesterol unido a HDL.¹⁴⁹ Los NNRTI más modernos, como la rilpivirina y la etravirina, poseen efectos menos pronunciados en el perfil lipídico que el efavirenz.¹⁵⁰⁻¹⁵² Los inhibidores de la transferencia de las cadenas de integrasa, como el raltegravir, el dolutegravir, el elvitegravir y el bictegravir, tienen un perfil lipídico más favorable que los IP.¹⁵³⁻¹⁵⁵ Estos fármacos se prefieren como tratamiento inicial de la infección por el VIH en combinación con los NNRTI.¹⁵⁶

Hiper glucemia y resistencia a la insulina

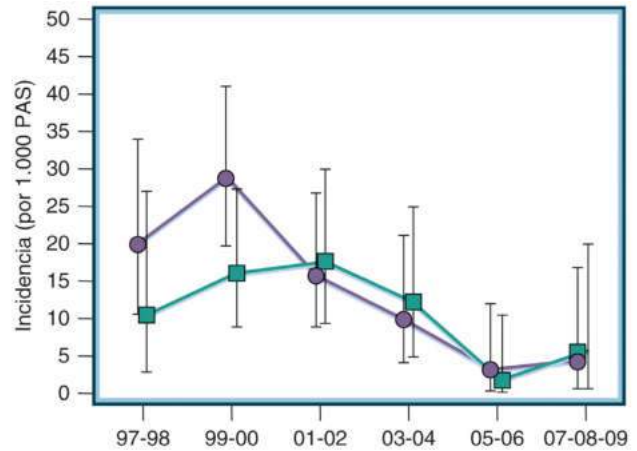
La resistencia a la insulina y la diabetes mellitus son relativamente frecuentes entre los pacientes infectados por el VIH. En un estudio longitudinal inicial, la diabetes resultó 3,1 veces más probable entre los pacientes infectados por el VIH que recibieron una combinación de antirretrovirales que entre los controles.¹⁵⁷ Los estudios más recientes confirman un mayor riesgo de diabetes antes de 2000 y tasas equivalentes para los pacientes infectados por el VIH y no infectados, en esta era de antirretrovirales modernos, con una probabilidad menor que provoca menos alteraciones de la glucosa.¹⁵⁸ Estas estimaciones revelan una incidencia máxima de 23,2/1.000 paciente-años inmediatamente antes de 2000, que ha disminuido hasta menos de 10/1.000 paciente-años, sin que existan diferencias entre los sujetos no expuestos con anterioridad a los TAR y los expuestos¹⁵⁹ (fig. 44.7). Sin embargo, en un metaanálisis reciente en el que se comparó una extensa población representativa de personas infectadas por el VIH en todo el país, se confirmó que su prevalencia ajustada de DM era del 11,8%, significativamente mayor que la prevalencia del 8% encontrada en la National Health and Nutrition Examination Survey.¹⁶⁰ El IMC, la lipodistrofia, los recuentos CD4 bajos y la exposición a los antirretrovirales específicos más antiguos, como estavudina e indinavir, predijeron la diabetes mellitus de la población infectada por el VIH.¹⁵⁸ Los pacientes seropositivos con intolerancia a la glucosa manifiestan hiperinsulinemia, lo que hace pensar que la resistencia a la insulina contribuye a las alteraciones en la homeostasis de la glucosa de esta población.



Régimen TAR (%)

IP	100	89	59	50	53	55
IP/r	9	21	27	30	41	47
NNRTI	10	43	49	47	47	45
Estavudina	69	66	46	25	13	7
Indinavir	47	35	19	12	5	3
Didanosina	31	36	35	31	24	15

A



100	100	88	91	61	57	55	43	62	43	63	45
11	7	23	19	31	22	35	25	49	31	55	37
13	6	47	39	50	48	45	50	43	51	41	49
77	59	73	57	53	37	30	19	16	11	8	6
49	43	37	34	20	18	14	9	6	5	3	3
32	30	41	31	40	29	35	26	26	21	17	13

B

• **Figura 44.7** Incidencia anual de la diabetes de reciente comienzo y exposición a los antirretrovirales de la cohorte ANRS CO8 APROCO-COPILOTE. La incidencia de diabetes por 1.000 PAS a lo largo del período de 1997 a 2009 se indica para dos grupos: **A**, todos los pacientes incluidos, y **B**, los pacientes que jamás habían recibido tratamiento con un antirretroviral antes de empezar con el inhibidor de la proteasa (sin TAR, línea verde) o los pacientes que habían recibido tratamiento previo con antirretrovirales (con TAR, línea morada). Los porcentajes de pacientes que recibieron los distintos fármacos durante el seguimiento se presentan bajo las gráficas (en la gráfica B, los números grises corresponden a los pacientes que no habían recibido antes antirretrovirales). Las líneas verticales denotan los intervalos de confianza del 95%. IP, inhibidor de la proteasa; IP/r, reforzado con ritonavir; NNRTI, análogos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; PAS, persona-años de seguimiento; TAR, tratamiento antirretroviral. (Tomado de Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS*. 2012;26:303-314, utilizado con autorización.)

Se ha comprobado que la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) subestima la glucemia de los pacientes infectados por el VIH, sobre todo de los que tienen un volumen corpuscular medio elevado como consecuencia del uso de antirretrovirales específicos. En un estudio, el empleo de un valor discriminatorio de la HbA_{1c} del 5,8% optimizó el área bajo la curva para el diagnóstico de la diabetes mellitus e incrementó la sensibilidad desde el 40,9 hasta el 88,8%, al tiempo que redujo la especificidad desde el 97,5 hasta el 77,5%, si se compara con el uso de un valor discriminatorio del 6,5%.¹⁶¹

La resistencia a la insulina de los pacientes infectados por el VIH podría deberse a la propia distribución anómala de la grasa (p. ej., incremento de la adiposidad central, pérdida de la grasa subcutánea periférica y cambios moleculares asociados). Estos cambios comprenden una alteración de las citocinas (p. ej., adiponectina baja, resistina elevada o TNF elevada) o cambios en otros procesos, como disfunción mitocondrial, aumento de la lipólisis, aumento de la proteólisis, aumento en la expresión del supresor de la señalización citocínica 1 (SOCS1),¹⁶² y mayor acumulación de grasa en el músculo y en el hígado. La mayor inflamación que aparece cuando se inicia el tratamiento antirretroviral se asocia al desarrollo de diabetes mellitus entre los pacientes infectados por el VIH,¹⁶³ y los cambios metabólicos pueden obedecer a una translocación microbiana persistente a través de la barrera gastrointestinal, que determina un aumento de los lipopolisacáridos en la sangre, a pesar de la supresión viral.¹⁶⁴ Se sabe que las alteraciones metabólicas de la enfermedad por el VIH se asocian a una elevación de la proteína 4 de unión al retinol (RB4), que quizá contribuya a la resistencia a la insulina.¹⁶⁵ Rara vez aparecen autoanticuerpos contra el receptor de

insulina entre pacientes infectados por el VIH que experimentan un síndrome de reconstitución inmunitaria al comienzo del tratamiento antirretroviral.¹⁶⁶ Además, hay pruebas firmes sobre los efectos reductores directos de la sensibilidad a la insulina por parte de antirretrovirales específicos. Se ha comprobado que los inhibidores de la proteasa disminuyen la captación de glucosa, al inhibir la función de transporte de transportador de glucosa de tipo 4 (GLUT4) *in vitro*,¹⁶⁷ y también disminuyen la sensibilidad a la insulina *in vivo*.¹⁶⁸ Se han propuesto, igualmente, efectos reductores de la apoptosis de células β y sobre la secreción de insulina.¹⁶⁹ Los NRTI se asocian a resistencia a la insulina, quizá como un efecto directo potencialmente relacionado con la toxicidad mitocondrial¹⁷⁰ o a través de efectos sobre la grasa subcutánea.¹²¹ Para más detalles sobre los efectos metabólicos de los antirretrovirales específicos, véase la tabla 44.1. Las manifestaciones específicas y la evolución de la diabetes mellitus de los pacientes infectados por el VIH no se han estudiado bien, pero los primeros estudios desvelan un mayor riesgo de albuminuria para los pacientes infectados por el VIH, sobre todo los que tienen una mayor carga viral, con independencia de la presión arterial.¹⁷¹

Tratamiento de las alteraciones metabólicas y de la composición corporal de los pacientes infectados por el VIH

El tratamiento de las alteraciones de la composición corporal y metabólica de los pacientes infectados por el VIH abarca diversas opciones.

Tratamiento de la emaciación por sida y de la pérdida de masa corporal magra

Se ha utilizado con éxito la testosterona para incrementar la masa corporal magra de los hombres con emaciación por sida. Los estudios aleatorizados de la testosterona, administrada por vía intramuscular a hombres hipogonadales con emaciación por sida, revelan un efecto beneficioso de aquella para la masa corporal magra (2 kg a lo largo de 6 meses), así como una mejor calidad de vida.¹⁷² Pese al reducido número de estudios con un efecto beneficioso de los esteroides anabolizantes para los pacientes con infección por el VIH y emaciación, estos fármacos suprimen de manera potente la función gonadal endógena y, en consecuencia, pueden ocasionar hipogonadismo. La metiltestosterona y los esteroides anabolizantes ocasionan problemas en el hígado, del tipo de peliosis hepática, alteran la función hepática y pueden causar neoplasias malignas. Además, la oxandrolona en dosis altas suprime la testosterona endógena, aumenta significativamente las transaminasas y aumenta las LDL.¹⁷³ Se comprobó que la nandrolona (100 mg por vía intramuscular cada 2 semanas) incrementaba el peso y la masa corporal magra de mujeres infectadas por el VIH que habían perdido peso.¹⁷⁴ Los esteroides anabolizantes se asocian a un descenso de HDL y a otros efectos secundarios, entre ellos efectos sobre el hígado, y no ofrecen ninguna ventaja sobre la testosterona natural para tratar el hipogonadismo asociado a la pérdida de peso relacionada con el sida. El uso durante un corto período de tiempo de esteroides anabolizantes se puede plantear a un paciente eugonadal con una emaciación intensa, pero puede acompañarse de efectos adversos y, por regla general, se evitará. Se puede usar DHEA para mejorar el estado de ánimo y la depresión de pacientes infectados por el VIH y con una depresión subsindrómica y distimia,¹⁷⁵ pero su uso no se ha estandarizado, sobre todo en lo que respecta al uso, la duración del tratamiento y las variables clínicas, por lo que sigue considerándose empírico.

Varios estudios han investigado la administración de andrógenos a mujeres infectadas por el VIH con un peso bajo. En estos estudios se utilizó un parche transdérmico de testosterona que liberaba dosis fisiológicas bajas de 150 a 300 µg/día. La capacidad funcional y la fuerza mejoraron de manera significativa en los estudios con la dosis de 150 µg/día, y la masa corporal magra tendió a aumentar a lo largo de 6 meses. No se advirtió hirsutismo ni virilización. En un estudio aleatorizado y controlado con placebo, de 18 meses de duración, entre mujeres infectadas por el VIH con una carencia androgénica relativa, la administración de 300 µg/día aumentó la masa corporal magra y la densidad ósea de la cadera, y mejoró los índices de depresión, sin agravar los parámetros lipídicos ni glucosados.¹⁷⁶ En estudios preliminares se han investigado los efectos de la DHEA sobre los niveles de andrógenos de mujeres premenopáusicas infectadas por el VIH, pero se sigue desconociendo la utilidad clínica de esta estrategia para las mujeres seropositivas.

El acetato de megestrol es un gestágeno sintético con propiedades glucocorticoides. Los estudios aleatorizados revelan que aumenta el peso de 3 a 4 kg a lo largo de 12 semanas si se eleva el aporte calórico.^{177,178} No obstante, la variación de peso se debe casi exclusivamente a la masa adiposa, sin que aumente la masa corporal magra. Además, dadas las propiedades glucocorticoides del acetato de megestrol, se asocia a varios efectos secundarios, como hipogonadismo e hiperglucemia, y su retirada brusca puede precipitar una insuficiencia suprarrenal aguda. El acetato de megestrol fomenta el incremento de peso en la infancia sin mejorar el crecimiento lineal.¹⁷⁹

Se han utilizado otros preparados frente a la emaciación por sida. La talidomida bloquea la acción del TNF- α y reduce las úlceras esofágicas de los pacientes con sida. Los estudios clínicos muestran un beneficio moderado a corto plazo de la talidomida sobre los índices ponderales y también efectos adversos significativos, del tipo de erupción y fiebre. La gonadotropina coriónica humana aumenta las cifras de testosterona y puede surtir efectos independientes que inhiben el sarcoma de Kaposi. No hay datos de ningún estudio controlado y aleatorizado sobre sus efectos en la emaciación humana.

Además, los pacientes emaciados con sida presentan, en ocasiones, un patrón característico de resistencia a la GH relacionada con la nutri-

ción (v. «Eje hormona del crecimiento/factor de crecimiento similar a la insulina 1»). Los valores de GH de estos pacientes se elevan, pero los de IGF-1, la principal hormona mediadora de la acción de la GH en el músculo, disminuyen, lo que indica una resistencia a la GH.^{180,181} La GH se ha usado para incrementar la masa corporal magra de pacientes sarcopénicos con emaciación por sida. Entre los pacientes con emaciación por sida se han investigado dosis suprafsiológicas elevadas de GH (0,1 mg/kg/día). En un estudio controlado con placebo, de 3 meses, se advirtió un efecto relativamente pequeño, pero significativo sobre el peso (1,6 kg).¹⁸² La administración de 0,1 mg/kg de GH también ha incrementado el rendimiento durante el ejercicio con cinta ergométrica¹⁸² y la calidad de vida, así como la extracción y utilización de oxígeno en la musculatura periférica entre los pacientes emaciados con sida.¹⁸³ Estos estudios hacen pensar que se necesitan dosis altas de GH para aumentar de manera significativa la masa magra de los pacientes emaciados con sida que sufren una resistencia a la GH mediada a través de la nutrición. Sin embargo, las dosis altas de GH comportan efectos secundarios, como hiperglucemia y retención de líquidos,¹⁸⁴ y no se toleran bien a largo plazo. Por estos motivos, se recomienda prudencia antes de administrar dosis altas de GH de forma prolongada para tratar la emaciación por sida, puesto que este tratamiento puede ocasionar efectos secundarios agudos y crónicos por el exceso de GH. En dosis altas, la GH aumentó la masa tímica y las células CD4 circulantes en un estudio¹⁸⁵ y, en dosis bajas (0,7 mg/día), indujo respuestas específicas de linfocitos T frente al VIH-1 entre pacientes sometidos a un TAR eficaz,¹⁸⁶ pero se precisan más estudios para investigar los efectos de la GH sobre el eje inmunitario.

Para combatir el síndrome de emaciación por sida lo mejor es un enfoque multidisciplinario. La optimización del TAR es fundamental, así como el aporte de una nutrición y de proteínas adecuadas. No obstante, incluso en este contexto puede aparecer una pérdida de peso y de musculatura debido a la naturaleza tan catabólica del proceso. En estos casos, el estudio endocrino ha de incluir un examen de la función gonadal, a menudo reducida. Las cifras de GH aumentan en la emaciación por sida, pero su administración suprafsiológica, según está aprobada por la FDA, puede incrementar aún más la masa corporal magra. Esta estrategia debería reservarse para la emaciación grave refractaria a otros tratamientos. Las demás estrategias terapéuticas para incrementar el peso a través de una estimulación del apetito, incluido el acetato de megestrol, no se asocian a un aumento de la masa corporal magra y pueden comportar efectos secundarios. En esta era de TARGA, la lipoatrofia, habitualmente asociada al uso de antirretrovirales, debe separarse de la emaciación tradicional. Mientras que la emaciación verdadera por sida supone la existencia de sarcopenia y exige estrategias anabólicas para aumentar la masa muscular, la presencia de lipoatrofia intensa resalta la necesidad de conservar la grasa.

Estrategias de tratamiento de la lipoatrofia y de la pérdida de grasa subcutánea

El cambio del régimen antirretroviral por NRTI o inhibidores de la proteasa menos tóxicos ayuda a mejorar los cambios en la distribución de la grasa y la hiperlipidemia.¹⁸⁷ En un estudio se comprobó, por ejemplo, que la sustitución de lopinavir/ritonavir por atazanavir/ritonavir mejoraba el tráfico de glucosa hacia el músculo, reducía los triglicéridos (en 182 mg/dl, por término medio) y disminuía la grasa visceral en un 25%.¹⁴⁸ En otros estudios se han obtenido incrementos significativos de TAS y descensos del tejido adiposo visceral (TAV) tras cambiar a una estrategia antirretroviral basada en análogos no timidínicos.¹⁸⁸ Los cambios de los hábitos de vida y el entrenamiento de resistencia probablemente no revertan la pérdida de grasa subcutánea que acompaña a menudo a los pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral.

Tratamientos para la acumulación visceral de la grasa

Los cambios de los hábitos de vida, combinados con el ejercicio, mejoran a veces las cifras de lípidos y la adiposidad visceral de los pacientes

infectados por el VIH.¹⁸⁹ El entrenamiento progresivo de la resistencia (EPR) mejora asimismo de forma significativa la homeostasis de la glucosa de los pacientes infectados por el VIH a través de una reducción de la adiposidad muscular.¹⁹⁰ Los estudios sobre los cambios de los hábitos de vida de pacientes infectados por el VIH, adaptados al Diabetes Prevention Program, revelaron que estos cambios de los hábitos mejoran la función cardiopulmonar y elevan los índices de HDL y la proteína C reactiva (CRP),¹⁹¹ pero carecen de efectos sobre la composición corporal.

Existen datos limitados sobre el uso de la testosterona por hombres infectados por el VIH con una carencia androgénica relativa y acumulación abdominal de la grasa (índice cintura:cadera > 0,95 o perímetro de la cintura > 100 cm).¹⁹² La administración de 10 g de testosterona por vía tópica cada día no mejoró la masa adiposa visceral, pero redujo la grasa total del tronco en un 15%, con relación al placebo, a lo largo de 24 semanas. No se apreciaron efectos significativos sobre la glucosa o la insulina. Los efectos de las dosis altas de testosterona y de los esteroides anabolizantes sobre los parámetros lipídicos podrían limitar la utilidad de este grupo de medicamentos para reducir la grasa visceral de los pacientes infectados por el VIH. Más aún, los estudios de pacientes masculinos de mayor edad, no infectados por el VIH, indican que el uso de testosterona puede conllevar un aumento de episodios cardiovasculares.^{193,194} El uso de testosterona por hombres infectados por el VIH debería reducirse a los que tienen hipogonadismo confirmado, pues en estos casos mejoran la masa corporal magra y el hueso.

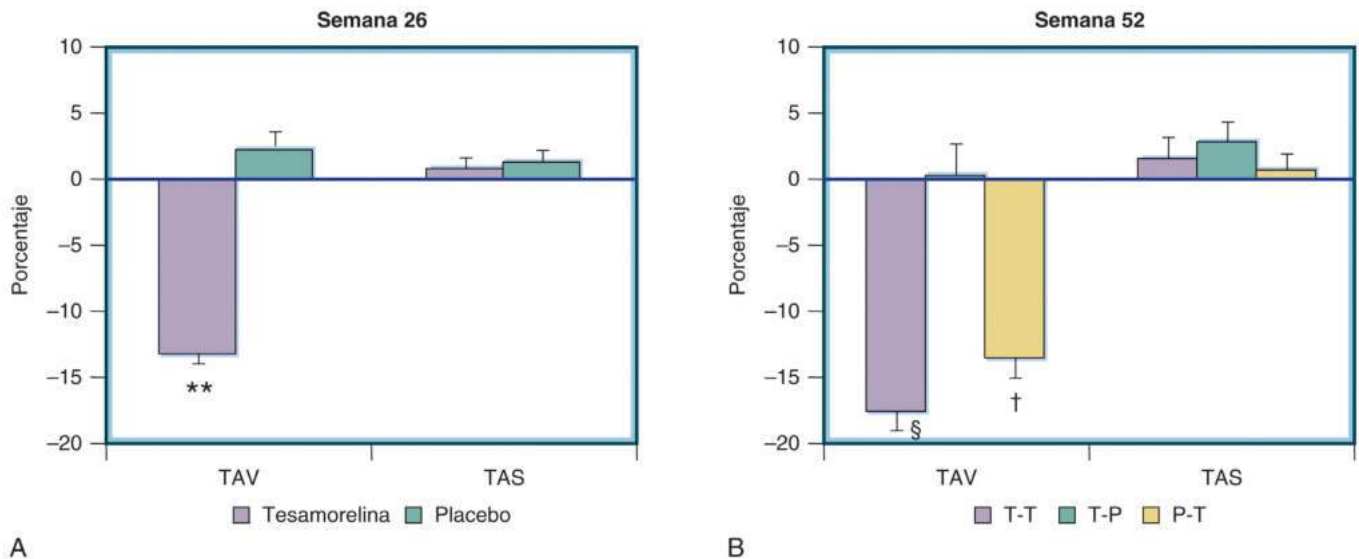
La GH se ha usado también para reducir la grasa visceral de pacientes infectados por el VIH con una acumulación adiposa central. Lo et al.¹⁹⁵ investigaron las dosis bajas y prolongadas (18 meses) de GH entre pacientes infectados por el VIH con una acumulación adiposa central y una respuesta deficitaria a la prueba con GHRH-arginina. Se comprobó que la GH en dosis bajas reduce el TAV en un 9% a lo largo de 18 meses, disminuyendo al mismo tiempo la presión arterial y los triglicéridos. No obstante, incluso con estas dosis bajas de GH, la glucosa a las 2 h se elevó, lo que indica que la GH puede ayudar a reducir la acumulación adiposa central, pero resulta difícil de ajustar en una población con una resistencia importante a la insulina. La FDA

no aprobó el uso de GH para combatir la lipodistrofia causada por el VIH, en gran parte por su capacidad para alterar la glucosa.

En cambio, los secretagogos de GH se han empleado de manera satisfactoria para aumentar la masa corporal magra y reducir la grasa visceral y troncal, sin observar ningún efecto significativo sobre la glucosa. Durante el análisis combinado de dos grandes estudios aleatorizados, controlados con placebo, de fase III sobre más de 800 pacientes, la GHRH (1-44) (tesamorelina) redujo el TAV en un 15,4%, frente al placebo, entre pacientes infectados por el VIH con una acumulación central de la grasa. Se observaron mejoras de los triglicéridos, equivalentes a 43 mg/dl, del colesterol y del cociente entre colesterol y HDL. A lo largo de 12 meses,¹⁹⁶ la composición corporal continuó mejorando (fig. 44.8). Curiosamente no se advirtió ningún efecto clínico significativo de reducción del TAS y, en consecuencia, la GHRH (1-44) muestra selectividad para el TAV. El uso de GHRH (1-44) se asoció a incrementos fisiológicos del IGF-1, pero no de la glucosa ni de la insulina, a diferencia de la GH en dosis bajas. Los descensos mayores de la grasa visceral comportaron mejoras de los lípidos y de la glucosa, así como de la adiponectina, lo que denota una mejoría metabólica cuando se reduce el TAV.¹⁹⁷ Hace poco se ha comprobado, además, que la GHRH (1-44) mejora la grasa hepática asociada a la grasa visceral, lo que refleja sus efectos beneficiosos sobre otros depósitos grasos ectópicos.¹⁹⁸ La retirada de la GH y de la GHRH se siguió de una reacumulación de la grasa visceral hasta los valores basales, de modo que los efectos de estos preparados no excedieron el período de tratamiento.¹⁹⁹⁻²⁰¹ La FDA aprobó en 2010 el uso de GHRH (1-44) para tratar la acumulación central de grasa de los pacientes infectados por el VIH.

Estrategias sensibilizadoras de la insulina

Los pacientes infectados por el VIH experimentan una resistencia significativa a la insulina, asociada al uso de antirretrovirales específicos, los cambios en la distribución de la grasa y otros factores. La metformina resulta especialmente útil para los pacientes con una adiposidad troncal significativa y elevación en las concentraciones de los ácidos grasos libres, cuya resistencia a la insulina se debe, en parte, a la mayor



• **Figura 44.8** Cambio porcentual de TAV y TAS basales al cabo de 26 (A) y 52 (B) semanas. Los datos se muestran como media \pm EEM. **, $p < 0,001$ frente al placebo; §, $p < 0,001$ frente al valor basal y frente a T-P; †, $p < 0,001$ frente al valor basal; P-T, placebo durante las primeras 26 semanas y tesamorelina durante las 26 siguientes; T-P, tesamorelina durante las 26 primeras semanas y placebo durante las 26 semanas siguientes; T-T, tesamorelina durante las 26 primeras semanas y las 26 posteriores; TAS, tejido adiposo subcutáneo; TAV, tejido adiposo visceral. (Tomado de Falutz J, Mamputu JC, Potvin D, et al. Effects of tesamorelin (TH9507), a growth hormone-releasing factor analog, in human immunodeficiency virus-infected patients with excess abdominal fat: a pooled analysis of two multicenter, double-blind placebo-controlled phase 3 trials with safety extension data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4291-4304, utilizado con autorización.)

producción hepática de glucosa. Además, la metformina surte un efecto discretamente favorable sobre los lípidos. Entre los pacientes con hiperlipidemia, se ha comprobado que la metformina reduce los valores de triglicéridos y de LDL sin alterar otros parámetros. El descenso discreto de los triglicéridos plasmáticos, de entre el 10 y el 20%, supuestamente obedece a una mejor producción hepática de VLDL.

Los efectos de la metformina se han investigado entre pacientes infectados por el VIH con una acumulación central de la grasa y resistencia a la insulina. Aplicando una dosis de 500 mg de metformina por vía oral, dos veces al día, en un estudio aleatorizado y controlado con placebo de 12 semanas de duración,²⁰² Hadigan et al.^{202,203} observaron que estas dosis bajas reducían significativamente la resistencia a la insulina, la presión diastólica, el activador del plasminógeno tisular y el inhibidor de la actividad del plasminógeno, y tendían a reducir la grasa visceral del abdomen, mejorando de este modo el perfil del riesgo cardiovascular de estos pacientes. Los efectos de la metformina se mantuvieron a lo largo de 9 meses.²⁰⁴ En otros estudios de la metformina entre pacientes infectados por el VIH también se apreciaron mejoras generales de los marcadores de sensibilidad insulínica, pero los efectos sobre la grasa abdominal resultaron menos uniformes.²⁰⁵ En un estudio aleatorizado, los efectos de la metformina y del EPR se compararon con los de la metformina sola; la adición del EPR a la metformina mejoró todavía más la adiposidad central, la presión arterial y la resistencia a la insulina.²⁰⁶ Si se compara con los cambios con los hábitos de vida, la metformina reduce significativamente el calcio arterial coronario de los pacientes infectados por el VIH.¹⁹¹

La pérdida de grasa subcutánea de los pacientes infectados por el VIH podría contribuir a la resistencia a la insulina, al limitar la captación periférica de glucosa y triglicéridos. Así pues, se prestó atención a las estrategias sensibilizadoras de la insulina que pudieran aumentar la adipogenia subcutánea. Se sabe que las tiazolidinedionas (TZD) fomentan la adipogenia, probablemente por la activación de PPAR γ . Pese a que las TZD surtan efecto sobre la resistencia a la insulina hepática y periférica, el efecto dominante consiste en una mejoría de la captación periférica de glucosa. Se ha cuestionado la eficacia terapéutica de las TZD para los pacientes no infectados por el VIH, pues la rosiglitazona, no la pioglitazona, se asoció a una mayor tasa de mortalidad.²⁰⁷ Se ha señalado que el peso aumenta en respuesta a las TZD, al contrario que con la metformina, que conlleva una pérdida de peso. De cualquier modo, sobre la base de los efectos conocidos de las TZD para estimular la sensibilidad a la insulina a través de los PPAR γ e inducir la adipogenia, se ha estudiado esta estrategia entre pacientes infectados por el VIH con pérdida de la grasa subcutánea e insulinoresistencia.

En un estudio aleatorizado y controlado con placebo, de 3 meses de duración, sobre 28 pacientes seleccionados por su resistencia a la insulina, se comprobó que la rosiglitazona mejoraba la sensibilidad a la insulina, la adiponectina, los ácidos grasos libres y la masa adiposa subcutánea.²⁰⁸ En cambio, no se apreció ningún efecto de la rosiglitazona sobre la grasa subcutánea a lo largo de 48 semanas entre pacientes con lipoatrofia que habían sido seleccionados por la pérdida de grasa, pero no por la resistencia a la insulina.²⁰⁹ Las cifras de adiponectina aumentaron de manera significativa y la resistencia se redujo en respuesta a la rosiglitazona entre los pacientes infectados por el VIH. Es posible que la rosiglitazona incremente la grasa subcutánea de subpoblaciones selectas de pacientes infectados por el VIH, sobre todo de los que tienen resistencia a la insulina,²¹⁰ pero los efectos adversos significativos sobre los lípidos, en particular las LDL, indican que la pioglitazona podría resultar preferible en este sentido. Slama et al.²¹¹ investigaron la pioglitazona entre pacientes infectados por el VIH con una lipoatrofia confirmada a través de un gran estudio aleatorizado y controlado con placebo. La pioglitazona aumentó la grasa periférica y mejoró las cifras de HDL, lo que denota su posible utilidad para pacientes infectados por el VIH con resistencia a la insulina y lipoatrofia. En conjunto, las TZD contrastan con la metformina en sus efectos sobre la composición lipídica y corporal, pero manifiestan efectos similares a la hora de mejorar la glucosa de los pacientes infectados por el VIH.²¹²

La función mitocondrial se altera de manera significativa durante el tratamiento de la infección por el VIH con NRTI. Mallon et al.²¹³ han demostrado que el uso simultáneo de NRTI reduce los efectos adipógenos subcutáneos estimulantes de las TZD entre pacientes infectados por el VIH que presentan lipodistrofia, porque limita los efectos de la rosiglitazona para aumentar la expresión adiposa de PPAR γ . Además, los tratamientos de la disfunción mitocondrial, incluido el aumento de glutatión a través de la suplementación de cisteína y glicina, han mejorado la grasa mitocondrial y la oxidación de los hidratos de carbono y la sensibilidad a la insulina en pequeños estudios de pacientes infectados por el VIH.²¹⁴ Se ha demostrado que la L-acetilcarnitina reduce la acumulación intramiocelular de lípidos y aumenta el porcentaje de la grasa de los miembros inferiores, al tiempo que reduce los ácidos grasos libres en un estudio abierto;²¹⁵ luego, se ha sabido, en un segundo estudio aleatorizado, que aumenta el ADN mitocondrial de los linfocitos T y que, sin embargo, carece de efectos sobre la composición corporal y los índices metabólicos.²¹⁶ Los estudios realizados hasta la fecha basados en estrategias para mejorar la función mitocondrial son pequeños, de modo que se necesitan nuevas investigaciones en este campo.

Tratamiento con leptina de la desregulación metabólica de los pacientes infectados por el VIH con lipoatrofia

Las cifras de leptina disminuyen cuando un paciente infectado por el VIH sufre una pérdida de grasa y lipoatrofia. Los pequeños estudios iniciales de administración de leptina a pacientes infectados por el VIH con lipoatrofia y valores reducidos de leptina indicaron una mejora significativa de la sensibilidad a la insulina, las HDL y los triglicéridos y una reducción de la grasa troncal y visceral.^{217,218} Entre los pacientes con lipoatrofia y lipohipertrofia combinadas, pero cifras bajas de leptina, la administración de leptina mejoró el colesterol total y el colesterol no ligado a HDL, así como los parámetros glucémicos, pero no la cinética de HDL, los triglicéridos o los lípidos.²¹⁹ La leptina reduce el apetito, de modo que su administración puede conllevar pérdida de peso. La metreleptina es un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de las complicaciones relacionadas con la lipodistrofia congénita o adquirida, no relacionada con la infección por el VIH o su tratamiento. Se precisan más estudios para entender el potencial clínico de la leptina en la mejora de los parámetros metabólicos y de la redistribución de la grasa de los pacientes infectados por el VIH.

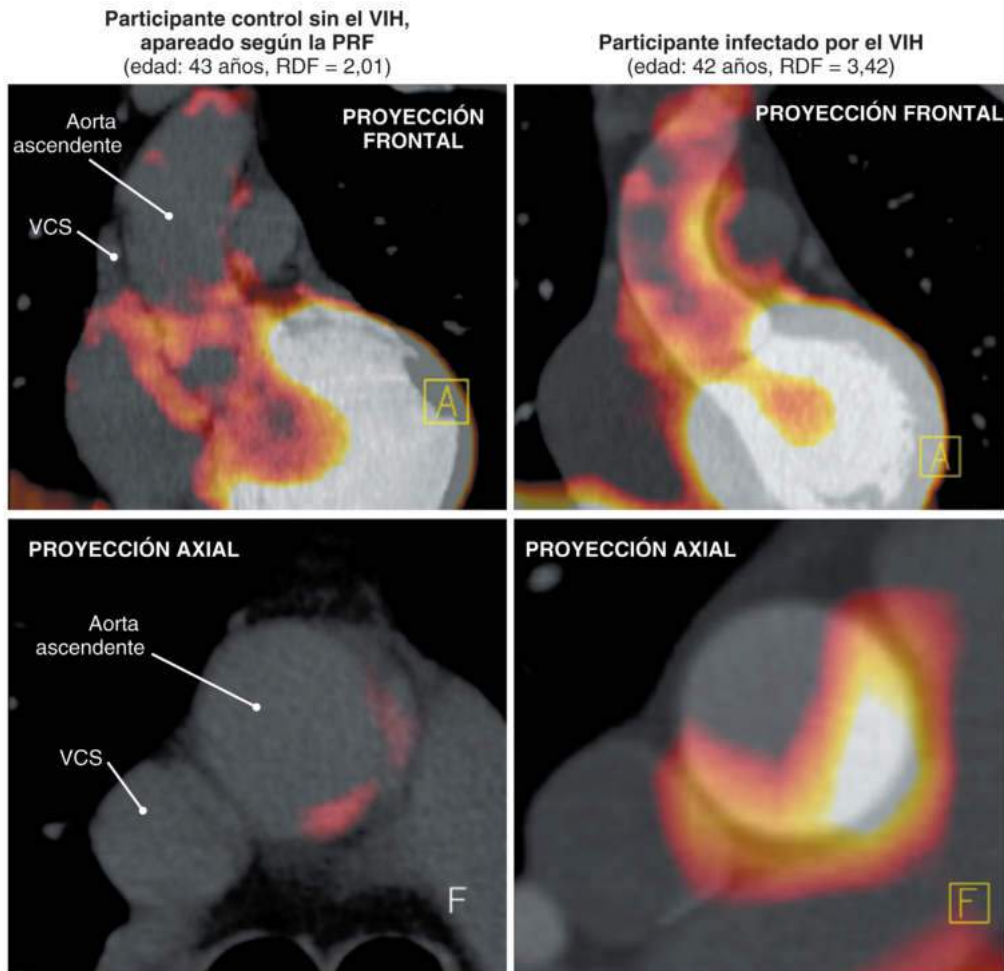
Corrección de los lípidos

Véase «Estrategias frente a la hiperlipidemia de los pacientes infectados por el VIH».

Enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el VIH

Las ECV están aumentando entre los pacientes infectados por el VIH. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales de los pacientes infectados por el VIH comprenden el mayor índice de tabaquismo, la resistencia a la insulina, la dislipidemia aterógena, la obesidad troncal, la hipertensión (HTA), la fibrinólisis anómala y el aumento del inhibidor I del activador del plasminógeno y de los niveles del activador tisular del plasminógeno, y el descenso de la adiponectina con aumento de CRP. La diabetes mellitus es un equivalente de riesgo para los pacientes infectados por el VIH que confiere un RR de cardiopatía coronaria de 2,41.²²⁰ Más del 40% de los pacientes infectados por el VIH cumplen la definición de síndrome metabólico, y las tasas predichas de infarto de miocardio (IM) aumentan dentro de este subgrupo.²²¹

Las anomalías de los marcadores sucedáneos, incluyendo el grosor de la íntima y la media carotídeas, y de la función endotelial revelan un aumento de las ECV entre los pacientes infectados por el VIH. La disfunción endotelial se correlaciona con la dislipidemia, incluidos los quilomicrones de mayor tamaño, las VLDL y las lipoproteínas de

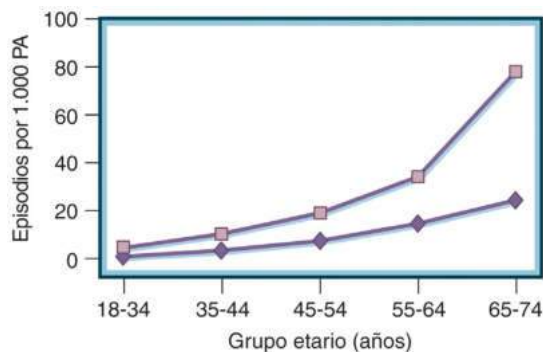


• **Figura 44.9** ^{18}F -FDG-PET/TC representativa de la aorta. Se observa una mayor captación aórtica en la FDG-PET (coloración rojiza) de un participante infectado por el VIH, en comparación con un participante control sin VIH apareado por la PRF. Ningún participante sufría una cardiopatía conocida. La PRF de cada participante era baja, con un índice de 2 y no había calcio en la TC cardíaca. Ningún participante estaba recibiendo estatinas. La letra A denota una orientación anteroposterior y la letra F indica una orientación de los pies a la cabeza. ^{18}F -FDG-PET, tomografía por emisión de positrones con [^{18}F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa; PRF, puntuación de riesgo de Framingham; RDF, relación entre diana y fondo; TC, tomografía computarizada; VCS, vena cava superior; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Tomado de Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA*. 2012;308:379–386, utilizado con autorización.)

densidad intermedia y las HDL reducidas. Se han aportado pruebas de la aterosclerosis subclínica basadas en la tomografía computarizada coronaria de pacientes infectados por el VIH. Lo et al.²²² observaron una mayor prevalencia de placas coronarias entre pacientes asintomáticos infectados por el VIH, en comparación con pacientes bien emparejados, pero no infectados (59 frente a 34%). Los estudios de seguimiento confirmaron que la placa de los pacientes infectados por el VIH no estaba calcificada en un número más alto de casos,²²³ presentaba características de placa vulnerable, incluidas lesiones adiposas de baja atenuación y una remodelación excéntrica positiva.²²⁴ Por medio de la tomografía por emisión de positrones asociada a la fluorodesoxiglucosa se ha examinado el grado de inflamación en la superficie. Subramanian et al.²²⁵ examinaron el grado de inflamación en la superficie vascular y observaron una mayor inflamación arterial (fig. 44.9), incluso entre los que tenían índices tradicionales de riesgo cardiovascular mínimos. El aumento de los índices de activación inmunitaria se correlacionó con la inflamación arterial, con independencia de los factores tradicionales de riesgo, lo que indica una misión importante de los factores no tradicionales de riesgo, entre ellos la activación inmunitaria, en la aterosclerosis acelerada de la infección por el VIH. En concreto, los marcadores de activación monocítica, como CD163 y CD14 solubles,^{226,227} y la trans-

locación bacteriana²²⁸ se han asociado a los índices ateroscleróticos, entre ellos el espesor de la íntima y la media y la placa coronaria no calcificada, de pacientes infectados por el VIH. En cambio, los factores tradicionales de riesgo se aglomeran con el calcio coronario²²⁶ en estos casos y pueden subestimar la carga aterosclerótica.²²⁹ Los polimorfismos genéticos y la expresión del ARNm de receptor de quimiocinas de tipo 5 (CCR5) más los marcadores del estrés oxidativo pueden asociarse también a una aterosclerosis acelerada en la infección por el VIH.^{230,231} La activación inmunitaria parece contribuir a la mayor prevalencia de la placa vulnerable inflamada que se corresponde con los datos morfológicos de alto riesgo, lo que a su vez explica el mayor riesgo de muerte cardíaca súbita entre los pacientes infectados por el VIH.²³²

En varios estudios se señaló que la tasa de IM aumentaba entre los pacientes infectados por el VIH. Los primeros estudios revelaban que la dislipidemia por los antirretrovirales constituía un factor importante que elevaba el riesgo de enfermedad cardiovascular de los pacientes infectados por el VIH. En un amplio estudio prospectivo de 23.468 pacientes, el riesgo ajustado según las covariables resultó de 1,26 por cada año adicional de exposición a los antirretrovirales. Los otros factores de riesgo comprendieron: sexo masculino, DM, edad avanzada, antecedentes de IM, HTA y dislipidemia.²³³ El control de



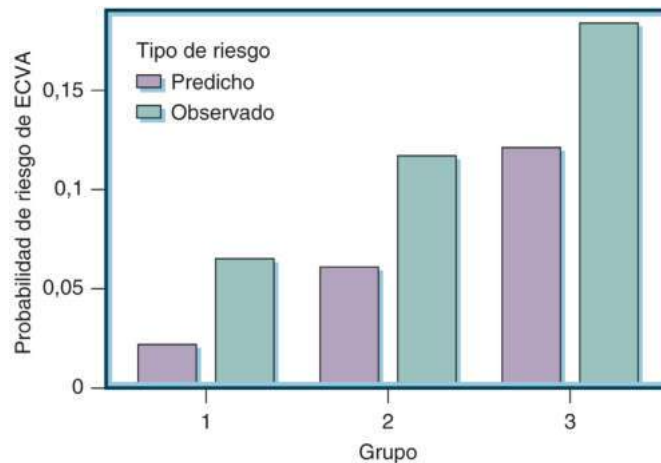
• **Figura 44.10** Tasas de infarto de miocardio por grupos etarios. La línea superior (cuadrados) indica los pacientes diagnosticados de enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana. La línea inferior (rombos) indica los pacientes no diagnosticados de enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana. Los datos mostrados pertenecen a ambos sexos. Las tasas representan el número de episodios por 1.000 persona-años (PA) establecidos con los códigos de la Clasificación internacional de enfermedades. (Tomado de Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2506–2512, utilizado con autorización.)

la dislipidemia redujo significativamente los efectos de la exposición a TARGA, es decir, la dislipidemia puede contribuir al aumento de la incidencia de ECV de los pacientes infectados por el VIH.

En cambio, los estudios más contemporáneos revelan otros factores, más allá de los tradicionales, que explican la mayor tasa de ECV. En un amplio estudio sobre pacientes de un centro importante de atención sanitaria en EE. UU., Triant et al.²³⁴ observaron un RR de 1,75 (intervalo de confianza del 95%: 1,51-2,02; $p < 0,0001$) para el aumento de IM entre los pacientes infectados por el VIH con respecto a los no infectados; el modelo tenía en cuenta la edad, el sexo y la raza (fig. 44.10). Se observó una tasa mayor de los factores tradicionales de riesgo, del tipo de diabetes mellitus (11,5% entre los infectados por el VIH frente a 6,6% entre los no infectados), HTA (21,2% frente a 15,9%) y dislipidemia (23,3% frente a 17,6%); cada uno de estos contribuyó a aumentar las tasas de IM (RR de 1,62, 1,98 y 3,03, respectivamente, para cada factor de riesgo). Sin embargo, el análisis de regresión, tomando en cuenta la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipidemia, reveló que estos factores de riesgo aportaban tan solo un 25% al exceso de riesgo de los pacientes infectados por el VIH, en comparación con los no infectados, es decir, podrían intervenir otros factores adicionales. Freiberg et al.²³⁵ hallaron una razón de riesgo elevada de 1,48 para el IM dentro de una amplia cohorte de hombres infectados por el VIH del sistema Veterans Administration tras controlar los factores de riesgo de Framingham. Las tasas de tabaquismo están aumentadas y contribuyen al mayor riesgo cardiovascular de los pacientes infectados por el VIH.

La inflamación desempeña un importante papel, al aumentar el riesgo cardiovascular de los pacientes seropositivos. Se han observado cifras elevadas de CRP entre pacientes infectados por el VIH, que predicen una tasa más alta de IM.²³⁶ El grupo de estudios Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) destacó la mayor frecuencia de episodios cardiovasculares entre los pacientes, aleatorizados al tratamiento interrumpido, cuyos objetivos de control de la función inmunitaria eran menos rigurosos.²³⁷ De hecho, en un estudio de 2014 se apunta que un recuento CD4 bajo y el nadir de CD4 constituyen factores contribuyentes esenciales de las enfermedades cardiovasculares de los pacientes infectados por el VIH, lo que lleva a pensar en una misión importante para la disfunción inmunitaria.²³⁸

Las mujeres infectadas por el VIH también corren riesgo de padecer más ECV. En estudios amplios de cohortes, el RR de IM y de ictus de las mujeres infectadas por el VIH es mayor que el de las mujeres



• **Figura 44.11** Riesgo observado y predicho a 5 años de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) según el grupo de riesgo predicho en personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (grupo 1: $< 5\%$; grupo 2: 5-7,5%; grupo 3: $> 7,5\%$). (Reproducido a partir de Triant VA, Perez J, Regan S, et al. Cardiovascular risk prediction functions underestimate risk in HIV infection. *Circulation.* 2018;137[21]:2203–2214.)

control no infectadas (RR de 2,98 para el IM agudo), al igual que entre los hombres seropositivos en comparación con los no infectados (RR de 1,4 para el IM agudo).²³⁴ Entre las mujeres infectadas por el VIH, en comparación con las mujeres control emparejadas por edad y por IMC, se ha observado un aumento del índice cintura-cadera, adiposidad visceral, CRP, IL-6, triglicéridos y LDL, y un descenso de HDL y adiponectina. La adiposidad central predijo de manera significativa los índices anómalos de riesgo cardiovascular, incluidos los índices inflamatorios más modernos.²³⁹ Además, los estudios revelan un aumento llamativo de los índices de activación inmunitaria entre las mujeres infectadas por el VIH, incluidos los marcadores de la activación monocítica, junto con placas no calcificadas.²⁴⁰

Estrategias frente a la hiperlipidemia de los pacientes infectados por el VIH

El tratamiento de la hiperlipidemia de los pacientes infectados por el VIH está indicado para reducir el riesgo cardiovascular y debe ajustarse a las directrices actuales. Cabe resaltar que las ecuaciones de predicción del riesgo de ECV establecidas en la población general, como en las puntuaciones de cardiopatía coronaria de Framingham o del American College of Cardiology/American Heart Association, funcionan mal en las personas infectadas por el VIH y tienden a infraestimar el riesgo real²⁴¹ (fig. 44.11). La ecuación de predicción del riesgo específica del VIH establecida en el Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study, que incluye variables específicas del VIH, puede mejorar la predicción del riesgo en comparación con la puntuación de CC de Framingham,²⁴² aunque no se ha podido confirmar en todas las poblaciones.²⁴³

La hipertrigliceridemia grave requiere tratamiento para reducir el riesgo de pancreatitis. Una de las primeras opciones en caso de elevación intensa de los triglicéridos es cambiar la medicación y pasar a un IP con menos probabilidades de inducir dislipidemia. Las cifras de triglicéridos disminuyen en un 20% con la dieta²⁴⁴ y en un 30% con el ejercicio²⁴⁵ entre los pacientes infectados por el VIH. Ni la dieta ni el ejercicio probablemente normalicen los triglicéridos de la población con el VIH con dislipidemia intensa. El fenofibrato redujo en un 40% los triglicéridos y en un 14% el colesterol total a lo largo de 3 meses entre pacientes seropositivos con hipertrigliceridemia.²⁴⁶ El gemfibrocilo y otros derivados de los fibratos surten efectos menores, pero, no obstante, beneficiosos. El ácido nicotínico también reduce

significativamente las cifras de triglicéridos, pero puede empeorar la tolerancia a la glucosa de los pacientes infectados por el VIH, si bien estos cambios de la glucosa resultan tan solo pasajeros.²⁴⁷ Además, el ácido nicotínico resulta difícil de administrar por la rubefacción asociada y las posibles alteraciones hepáticas. En un amplio estudio aleatorizado y controlado, de 24 semanas de duración, basado en dieta, ejercicio y administración de fenofibrato, ácido nicotínico o ambos, se obtuvo una reducción máxima de los triglicéridos (−52%) con la combinación farmacológica más la dieta y el ejercicio, mientras que las HDL aumentaron más con el ácido nicotínico asociado a la dieta y al ejercicio. Del 35 al 40% de los pacientes tratados con ácido nicotínico refirieron rubefacción.²⁴⁸ Los estudios recientes revelan también la eficacia de los ácidos grasos poliinsaturados ω-3, que disminuyen las cifras de triglicéridos en un 25,5% y se toleran bien, de acuerdo con un estudio aleatorizado y controlado con placebo.²⁴⁹ En un estudio sobre el tratamiento combinado, los valores de triglicéridos se redujeron un 65,5% entre los pacientes con hipertrigliceridemia infectados por el VIH que habían recibido fenofibrato junto con aceite de pescado.²⁵⁰ Al comparar el aceite de pescado con el gemfibrocilo, los fibratos y la atorvastatina entre pacientes con hipertrigliceridemia infectados por el VIH, se observó que el aceite de pescado reducía los triglicéridos en 45 mg/dl, mientras que los fibratos (−66 mg/dl), pero no la atorvastatina (−39 mg/dl), se mostraron más eficaces en este campo.²⁵¹

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa ayudan sobre todo a reducir las cifras de colesterol de los pacientes infectados por el VIH, pero no tanto las de los triglicéridos. Así, la pravastatina combinada con un asesoramiento dietético redujo las cifras de colesterol total en un 17% a lo largo de 24 semanas, sin modificar las de los triglicéridos.²⁵² La combinación de gemfibrocilo más atorvastatina redujo en un 30% el colesterol y en un 60% los triglicéridos de los pacientes infectados por el VIH,²⁴⁴ y puede ayudar a los pacientes seropositivos con una hiperlipidemia combinada. Cuando se usa la combinación de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y derivados del ácido fibríco, aumenta el riesgo de rabdomiólisis. Además, los IP pueden, por sí solos, alterar el metabolismo de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En este sentido, el ritonavir aumenta las cifras de simvastatina en un 30,59% y las de atorvastatina en un 79%.²⁵³ Los pacientes que reciban tratamiento con IP deben evitar la simvastatina. Tras un análisis de cerca de 900 pacientes del sistema Kaiser Permanente infectados por el VIH, el uso de estatinas redujo las LDL de los pacientes infectados por el VIH en un 25,6 frente al 28,3% de los no infectados, mientras que el uso de gemfibrocilo disminuyó los triglicéridos en un 44,2% entre los pacientes infectados y en un 59,3% entre los no infectados. Los efectos de las estatinas sobre las LDL no variaron con el grupo terapéutico antirretroviral, mientras que los del gemfibrocilo se amortiguaron entre los pacientes infectados por el VIH que recibían IP y resultaron mayores entre los tratados con NNRTI. La seguridad de las estatinas, incluida la atorvastatina, la pravastatina

y la lovastatina, resultó buena, y fueron pocos los casos de miositis. La potencia relativa de cada estatina sobre las LDL se asemejó, por regla general; los descensos variaron entre cerca del 26,4% con la atorvastatina y casi el 23,6% con la pravastatina.²⁵⁴ La rosuvastatina debe administrarse en dosis más bajas, debido a su posible interacción con el darunavir, pero se ha comprobado que reduce las LDL en un 28% en dosis de 10 mg/día en estudios controlados con placebo.²⁵⁵ Los nuevos fármacos, por ejemplo la pitavastatina, probablemente tengan poquísimas interacciones con los antirretrovirales, porque están glucuronados y no modifican el metabolismo de CYP3A. La ezetimiba se tolera bien, en combinación con las estatinas, por los pacientes infectados por el VIH, y reduce todavía más las LDL (reducción adicional del 14%).²⁵⁶ Los efectos de las estatinas sobre los episodios clínicos no se han comunicado aún en grandes estudios controlados y aleatorizados, pero los estudios de cohortes indican un beneficio potencial sobre la tasa total de mortalidad de los pacientes infectados por el VIH que reciben antirretrovirales y muestran una supresión virológica;²⁵⁷ los estudios preliminares reflejan efectos de mejora de los índices ateroscleróticos, como el espesor de la íntima y la media carotídea y la placa coronaria.^{258,259} Está en marcha un estudio aleatorizado y controlado con placebo de gran tamaño en el que se revisaba el efecto de la pitavastatina en los episodios clínicos, el estudio *REPRIEVE*, en personas infectadas por el VIH en las que no está indicado el tratamiento con estatinas.²⁶⁰ La inhibición de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) ofrece otra estrategia de tratamiento en las personas infectadas por el VIH con riesgo alto de ECV.²⁶¹ Los niveles de PCSK9 fueron mayores en las personas infectadas por el VIH que en los controles equiparables no infectados por el VIH, y estaban relacionados con los marcadores de activación de los monocitos.²⁶²

Estrategias antiinflamatorias frente a la enfermedad cardiovascular en la infección por el VIH

En estos momentos se realizan los primeros estudios para investigar los efectos de las estrategias inflamatorias a fin de mejorar la función endotelial y reducir la inflamación arterial. Estas estrategias pasan por el uso de pentoxifilina, canakinumab y metotrexato, por más que la seguridad y la eficacia de estos preparados no estén todavía claras en la población infectada por el VIH. El uso de estatinas también podría resultar beneficioso como estrategia antiinflamatoria, porque reducen la proteína C reactiva y surten efectos múltiples sobre la activación monocítica.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

45

Tumores neuroendocrinos y trastornos relacionados

KJELL ÖBERG

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Filogenia y embriología, 1692

Genética molecular, 1692

Clasificación, 1692

Bioquímica, 1693

Presentación clínica, 1696

Diagnóstico, 1700

Tratamiento, 1703

Pronóstico, 1707

Otros trastornos por rubefacción, 1708

PUNTOS CLAVE

- El sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2017) que separa los tumores neuroendocrinos (TNE-G1, TNE-G2, TNE-G3) del carcinoma neuroendocrino (CNE-G3) resulta útil para el tratamiento clínico de los tumores neuroendocrinos intestinales y pulmonares (carcinoides).
- Los biomarcadores circulantes más importantes son la cromogranina A (general), el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en la orina y la enolasa neuronal específica (NSE) para los tumores de pulmón.
- El síndrome carcinoide abarca lo siguiente: rubefacción, diarrea, fibrosis de cavidades cardíacas derechas y sibilancias bronquiales.
- Los procedimientos fundamentales para estadificar la enfermedad y establecer el posible tratamiento mediante terapia péptido-receptor (TPR) se basan en la imagen molecular con ^{111}In -DTPA-Phe octreotida (Octreoscan) y, más recientemente, con tomografía por emisión de positrones (PET) ^{68}Ga -DOTA-octreotato.
- El tratamiento de primera línea de los tumores neuroendocrinos del intestino delgado con escasa proliferación (TNE-G1) son los análogos de la somatostatina.
- La quimioterapia se reserva para los TNE-G2, sobre todo, pulmonares (carcinoides atípicos).
- La terapia péptido-receptor se puede plantear para los TNE-G1 y TNE-G2.

La primera descripción clínica e histopatológica del tumor carcinoide la efectuó Otto Lubarsch en 1888,¹ a quien le impresionó el origen multicéntrico de los tumores carcinoides del tubo digestivo, la ausencia de formación de glándulas y la falta de similitud con los adenocarcinomas habituales del sistema alimentario.

El término *carcinoide* lo introdujo en 1907 el anatomopatólogo Siegfried Oberndorfer² como una denominación descriptiva de lo que consideraba una neoplasia benigna del íleon, que, no obstante, se comportaba como un carcinoma. Este mito de benignidad ha sobrevivido hasta la actualidad, a pesar de que, en 1949, Pearson y Fitzgerald³ describieron una amplia serie de tumores carcinoides metastásicos. El término *carcinoide*

no se utiliza tanto ahora, y el término recomendado preferido es *tumor neuroendocrino*. El carcinoide típico del intestino medio se denomina *tumor neuroendocrino del intestino delgado* (TNE-ID). Los tumores neuroendocrinos de pulmón aún suelen denominarse carcinoides. En este capítulo, el término *carcinoide* se usará también para los TNE digestivos.

Después, los tumores neuroendocrinos se han detectado en multitud de órganos, pero, de ordinario, afectan a los pulmones y el tubo digestivo. Están también descritos tumores carcinoides del timo, ovarios, testículos, corazón y oído medio. El *síndrome carcinoide*, bien conocido en clínica, lo describieron Thorson et al.⁴ en 1954; un año antes, Lembeck⁵ había extraído serotonina de un tumor carcinoide.

Filogenia y embriología

Los tumores carcinoides derivan de las células neuroendocrinas, y Gosset y Masson⁶ fueron los primeros, en 1914, en señalar las propiedades neuroendocrinas de los tumores carcinoides. Después, Masson⁷ describió la afinidad llamativa por las sales de plata, desplegada por los gránulos intracitoplásmicos de las células tumorales, y advirtió que los tumores carcinoides se originaban en las células enterocromafines, las células de Kulchitski en las criptas de Lieberkühn del epitelio intestinal. Más aún, propuso que estos tumores tenían un origen endocrino (fig. 45.1).

El tubo digestivo y el páncreas de los mamíferos contienen 14 tipos de células endocrinas que, en un principio, se consideraban provenientes del neuroectodermo. Esta observación dio lugar al concepto APUD (captación y descarboxilación de precursores amínicos), debido a la capacidad de estas células para captar y descarboxilar aminoácidos precursores de las aminas biogénicas, del tipo de la serotonina y las catecolaminas.⁸ El concepto APUD lo revisaron después otros autores, quienes propusieron que estas células endocrinas podrían también derivar del mesodermo y del endodermo.⁹ El fenotipo neuronal se advierte claramente cuando se cultivan células tumorales carcinoides *in vitro*. Las células enterocromafines, de las que derivan muchos tumores carcinoides, tienen la propiedad de producir y secretar aminas (como la serotonina) y polipéptidos (como la neurocinina A y la sustancia P; fig. 45.2).

Los tumores carcinoides podrían también originarse en otras células neuroendocrinas como las células de tipo enterocromafín (ECL) del intestino y las células endocrinas de los bronquios. Los tumores originados en estas células producen multitud de hormonas, como gastrina, péptido liberador de gastrina (GRP), grelina, calcitonina, polipéptido pancreático, hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona liberadora de corticotropina (CRH) y hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), así como somatostatina, glucagón y péptido

relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).¹⁰ El producto secretor común a todos estos tipos de tumores carcinoides es la glucoproteína cromogranina A (CgA), el marcador tumoral general más importante de estos pacientes (v. más adelante).

Genética molecular

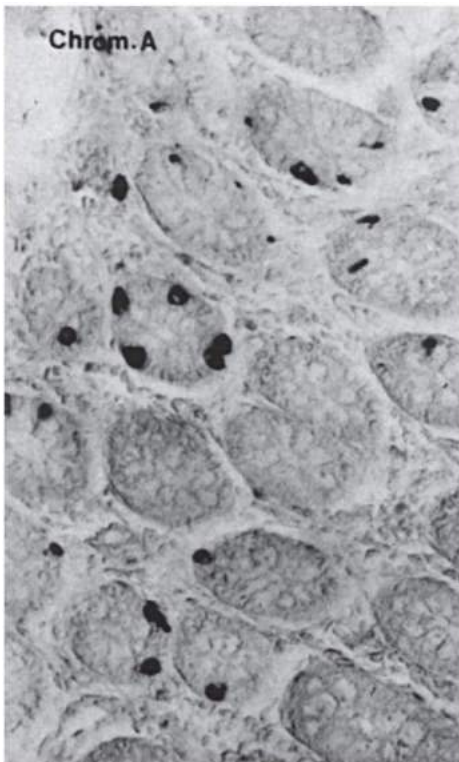
A pesar de los avances en el diagnóstico, la localización y el tratamiento de los tumores carcinoides, no se ha identificado ningún factor asociado con la aparición de estos tumores. Se conocen pocos datos sobre los cambios genéticos moleculares que subyacen a la oncogenia. Los carcinoides esporádicos del intestino anterior y la neoplasia endocrina múltiple familiar de tipo 1 (MEN1) suelen mostrar pérdidas alélicas en el cromosoma 11q13, y se han descrito mutaciones somáticas del gen *MEN1* en un tercio de los tumores esporádicos del intestino anterior.¹¹ En contraste con los carcinoides del intestino anterior, los datos moleculares y citogenéticos de los carcinoides del intestino medio son bastante limitados, y estos tumores no se incluyen dentro del síndrome de MEN1. Se han descrito deleciones del cromosoma 18q y 18p del 38 y 33%, respectivamente, de los carcinoides gastrointestinales.¹²

En una publicación se hallaron deleciones del cromosoma 18 en el 88% de los tumores carcinoides del intestino medio, pero ninguna deleción del locus *SMAD4/DPC4*.¹³ Aparte del hallazgo sistemático de las deleciones del cromosoma 18, en los tumores aislados se han detectado varias deleciones de otros cromosomas (4, 5, 7, 9, 14, 20). La región telomérica de los loci *SMAD4/DPC4/DCC* debe explorarse con más profundidad, en busca de posibles pérdidas de un gen supresor de tumores en esta área. El conjunto de la expresión génica de los tumores carcinoides revela una suprarregulación del protooncogén *RET*, pero hasta la fecha no se ha apreciado ninguna mutación. Las publicaciones señalan que la vía de señalización Notch regula de manera significativa la diferenciación neuroendocrina y la producción de serotonina por los tumores carcinoides gastrointestinales.^{14,15} La vía de señalización Wnt y la señalización por el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) se encuentran suprarreguladas en los tumores carcinoides.¹⁶ *CDKN1B*, un supresor tumoral de los TNE del intestino delgado, codifica el inhibidor de la cinasa dependiente de la ciclina p27Kip1.¹⁷ Recientemente se han descrito mutaciones del gen *MUTYH* implicadas en la reparación del ADN.¹⁸

Clasificación

En 1963, Williams y Sandler señalaron la relación entre el origen embrionario de los tumores carcinoides y las características histológicas, bioquímicas y, hasta cierto punto, clínicas de estos tumores.¹⁹ Se establecieron tres grupos diferentes (tabla 45.1): carcinoides del intestino anterior (p. ej., intratorácicos, gástricos y duodenales), del intestino medio (carcinoides del intestino delgado, apéndice y porción proximal del colon) y del intestino posterior (tumores carcinoides de la porción distal del colon y del recto).

Pese a la utilidad de esta clasificación original para el estudio clínico de los pacientes con tumores carcinoides, se han observado ciertos inconvenientes serios. El resultado es un nuevo sistema de clasificación (clasificación de la Organización Mundial de la Salud [OMS] de 2010), que toma en cuenta no solo el lugar de origen, sino también las variaciones en las características histopatológicas de los tumores carcinoides.²⁰ En este sistema revisado, los tumores característicos se clasifican como tumores TNE-G1 y muestran un patrón de crecimiento típico. Más recientemente, se ha actualizado el sistema de clasificación de la OMS (2017). En esta actualización se incluye un nuevo grupo, TNE-G3, que incluye tumores bien diferenciados con una proliferación mayor (Ki67 > 20%), pero no tan agresivos como los CNE-G3.²¹ En general, los tumores carcinoides típicos crecen lentamente y poseen una capacidad reducida de proliferación (índice de proliferación < 2%). De ordinario, se confinan a la mucosa



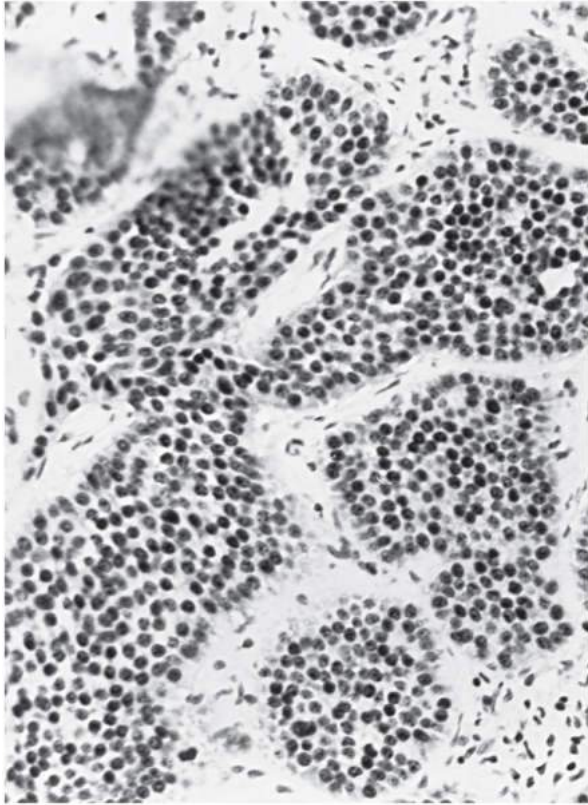
• **Figura 45.1** Intestino humano normal teñido con cromogranina A (Chrom. A) para delimitar las células neuroendocrinas. Estas células están dispersas en la mucosa intestinal.

y submucosa y su diámetro es inferior a 1-2 cm (carcinoide clásico del intestino medio). Los tumores TNE-G2 crecen e invaden ampliamente y cuentan con un alto índice de proliferación (IP del 2 al 20%). Los carcinomas mal diferenciados (CNE-G3) son tumores grandes que producen metástasis, con un índice de proliferación superior al 20% (fig. 45.3). La European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) ha propuesto un nuevo sistema de clasificación y graduación, basado

en el tumor, los ganglios linfáticos y las metástasis (TNM), que se usa mucho en clínica.²²

Los tumores pulmonares neuroendocrinos se dividen como carcinoides típicos, carcinoides atípicos, carcinomas neuroendocrinos de células grandes y carcinomas pulmonares de células pequeñas. La diferencia entre los carcinoides típicos y atípicos se basa en las características histopatológicas; en el atípico se aprecian una mayor proliferación y necrosis²³ (fig. 45.4). La incidencia de los tumores carcinoides se asemeja en los países occidentales y asciende a 2,8 a 4,5 por 100.000 habitantes (base de datos Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER]).²⁴ Como muchos tumores carcinoides siguen un curso larvado, la incidencia verdadera podría resultar mayor. En concreto, en muchos estudios no se han incluido los carcinoides apendiculares, por más que en un estudio de autopsia, cuando se incluyeron estos carcinoides apendiculares, la incidencia aumentó hasta 8,2 por 100.000.²⁵ La incidencia de pacientes con un síndrome carcinoide se aproxima a 0,5 por 100.000.²⁶ Los datos de EE. UU., basados en los resultados del End Results Group y de la Third National Cancer Survey, entre 1950 y 1969 y entre 1969 y 1971, respectivamente, revelaron que el estómago constituye el asiento más habitual de los tumores carcinoides, seguido por el recto, el íleon, los pulmones y los bronquios.²⁷

El análisis del programa SEER del National Cancer Institute, efectuado entre 1973 y 2000, desveló un aumento en el porcentaje de carcinoides pulmonares y gástricos y un descenso en el de los apendiculares.²⁴ Las tasas etarias específicas denotaron un pico de incidencia entre los 65 y 75 años (7,5-9,5/100.000), con un predominio masculino. Entre los menores de 50 años se ha detectado un predominio femenino de los carcinoides apendiculares y pulmonares.²⁸ Los análisis de la base de datos SEER (SEER 18) indican una incidencia de 6,98/100.000 en 2012 y una prevalencia de 48/100.000, lo cual supone un incremento significativo desde 1993^{24,27,29} (fig. 45.5).



• **Figura 45.2** Histopatología de un tumor carcinoide clásico del intestino medio bien diferenciado.

Bioquímica

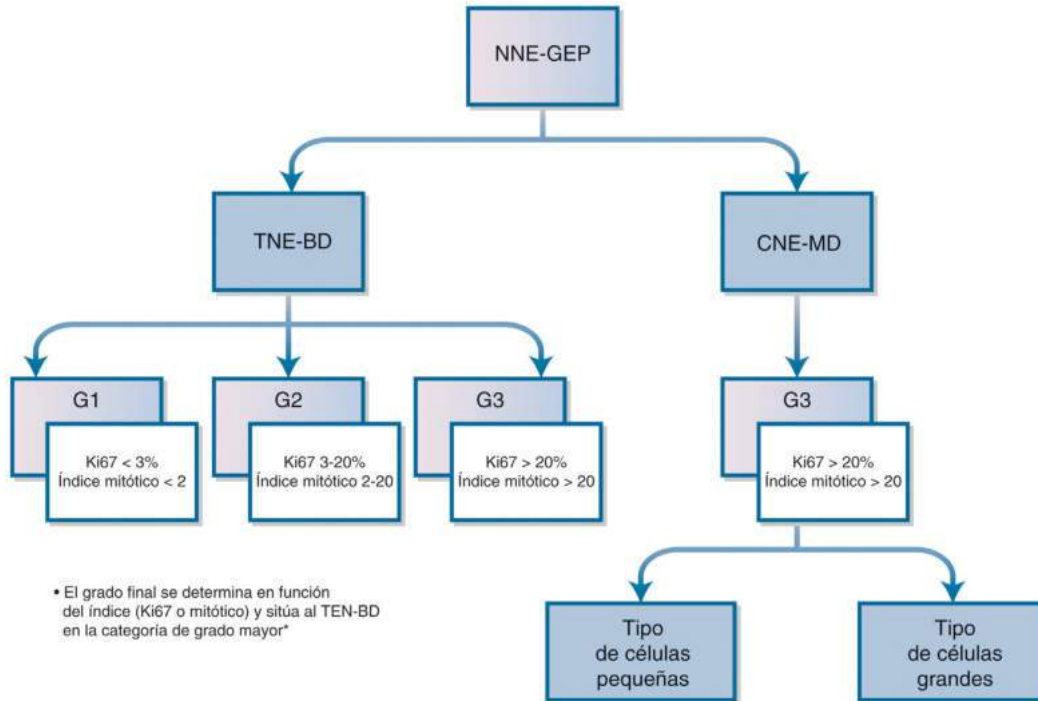
La producción de hormonas es una función extraordinariamente organizada de las células carcinoides. En 1953, Lembeck aisló la serotonina de un tumor carcinoide y, desde entonces, el síndrome carcinoide se ha relacionado con la hiperproducción de serotonina.⁵ En la figura 45.6 se esboza la biosíntesis de la serotonina y su degradación metabólica.

Los tumores neuroendocrinos del intestino medio y anterior, con metástasis, secretan serotonina y muestran una excreción urinaria de

TABLA 45.1 Clasificación de los tumores carcinoides

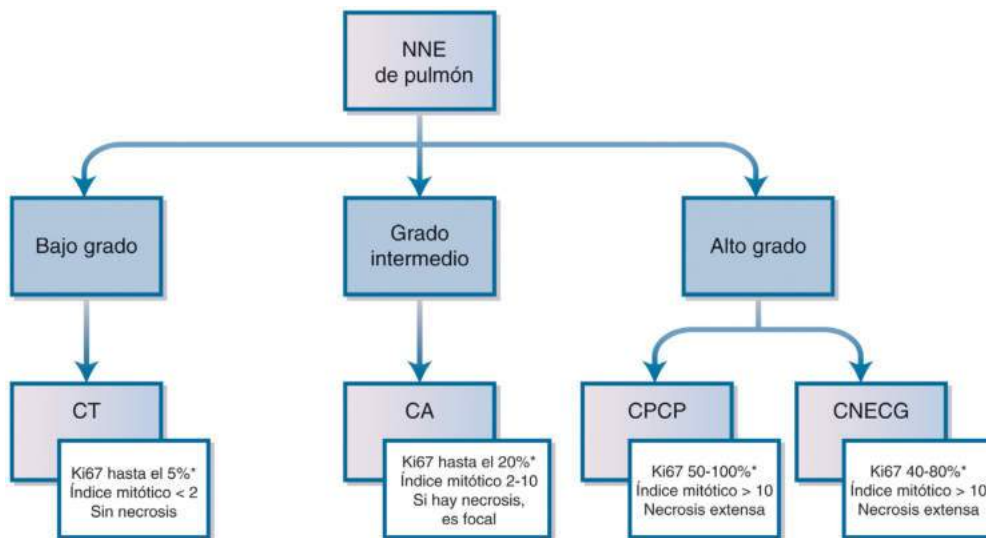
Intestino anterior	Intestino medio	Intestino posterior
Histopatología		
Argirófilos	Positividad argentafín	Argirófilos
Positividad para CgA	Positividad para CgA	Positividad para SVP2
Positividad para NSE	Positividad para NSE	Positividad para CgA, positividad para NSE
Genética molecular		
Delección del cromosoma 11q13	Delección del cromosoma 18q, 18p	Desconocido
Productos secretados		
CgA, 5-HT, 5-HTP, histamina, ACTH, GHRH, CGRP, somatostatina, AVP, glucagón, gastrina, NKA, sustancia P, neurotensina, GRP	CgA, 5-HT, NKA, sustancia P, prostaglandina E ₁ y F ₂ , bradiginina	PP, YY, somatostatina
Síndrome carcinoide		
Presente (30%)	Presente (70%)	Ausente

ACTH, hormona adrenocorticotropa; AVP, arginina vasopresina; CgA, cromogranina A; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; GRP, péptido liberador de gastrina; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; 5-HTP, 5-hidroxitriptófano; NKA, neurocinina; NSE, enolasa neuronal específica; PP, péptido pancreático; SVP2, proteína 2 de las vesículas sinápticas; YY, péptido YY.



*Klöppel G, Couvelard A, Hruban RH et al. Neoplasms of the neuroendocrine pancreas. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G et al, eds. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2017:209-239.

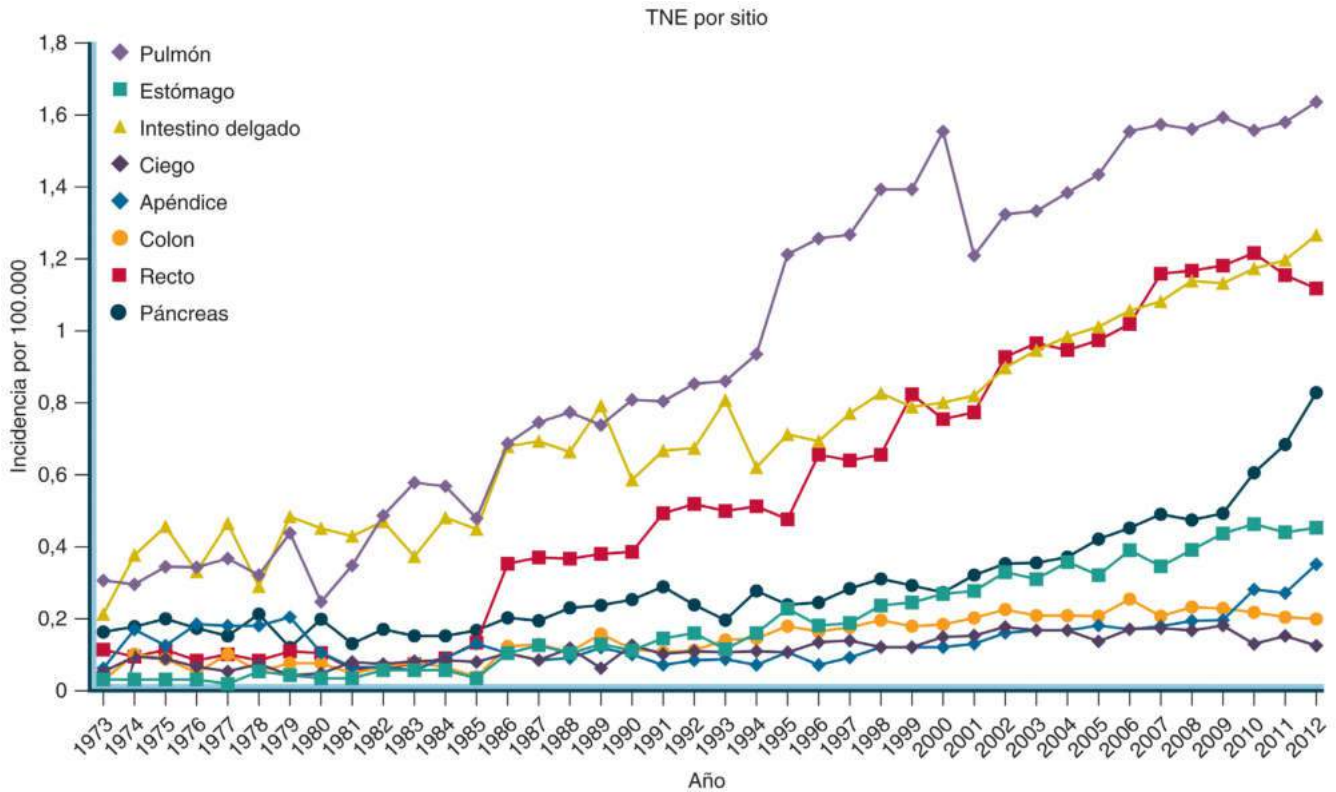
• **Figura 45.3** Clasificación anatomopatológica de las neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas, NNE-GEP (OMS, 2017). El índice mitótico se expresa por 10 campos de gran aumento. *BD*, bien diferenciado; *CGA*, campos de gran aumento; *CNE*, carcinoma neuroendocrino; *G*, grado; *GEP*, gastroenteropancreático; *MD*, mal diferenciado. (Datos tomados de Mestier L, Cros J, Neuzillet C, et al. Digestive system mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2017;105:412-425.)



• Es probable que un tumor con morfología de tipo carcinoma y una tasa mitótica > 10 sea agresivo, y se clasifica como CNECG*

*Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al, eds. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2015.

• **Figura 45.4** Clasificación anatomopatológica de las neoplasias neuroendocrinas de pulmón, NNE-pulmón (OMS, 2015). El índice mitótico se expresa por 2 mm². *CA*, carcinoma atípico; *CNECG*, carcinoma neuroendocrino de células grandes; *CPCP*, carcinoma de pulmón de células pequeñas; *CT*, carcinoma típico. (Modificado de Travis WD. Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine. *Thorac Surg Clin*. 2014;24:257-266.)



• **Figura 45.5** Incidencia de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos ajustada por edades y del foco primario (SEER 18). Obsérvese el incremento significativo durante los últimos decenios. SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results; TNE, tumor neuroendocrino. (Tomado de Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3:1335–1342.)

ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el 76 y el 30% de los casos, respectivamente.³⁰ Los tumores carcinoides del intestino anterior, sin embargo, se caracterizan, por lo general, por cifras bajas de la descarboxilasa de los L-aminoácidos, que transforma el 5-hidroxitriptófano (5-HTP) en serotonina. Por eso, estos tumores secretan sobre todo 5-HTP.^{31,32}

Durante muchos años se ha creído que todo el síndrome carcinóide se explicaría por la secreción de estas aminas con actividad biológica. Sin embargo, en los estudios posteriores se ha descrito que la serotonina contribuye, sobre todo, a la patogenia de la diarrea, y que otras sustancias con actividad biológica desempeñan una misión más importante en la rubefacción y broncoconstricción carcinoides.

Oates et al.³³ propusieron que la calicreína, una enzima hallada en los tumores carcinoides, se liberaba en el momento de la rubefacción y estimulaba el fibrinógeno plasmático al liberar lisilo bradicinina y bradicinina. Estas sustancias con actividad biológica producen vasodilatación, hipotensión, taquicardia y edema.^{33–35} Es más, las prostaglandinas (E₁, E₂, F₁, F₂) también podrían contribuir al síndrome carcinóide.³⁶ Los carcinoides gástricos y pulmonares, según se ha podido comprobar, contienen y secretan histamina, que podría producir la rubefacción roja brillante característica de estos pacientes.^{37–39} Los metabolitos de la histamina están presentes en alta concentración en la orina de bastantes pacientes. Se han descubierto también dopamina y noradrenalina en los tumores carcinoides.⁴⁰

La presencia de sustancia P en los tumores carcinoides la observaron, por primera vez, Håkansson et al. en 1977.⁴¹ La sustancia P pertenece a una familia de polipéptidos con un mismo carboxiterminal que se conoce como *taquicininas* (fig. 45.7). Se han aislado una serie de péptidos relacionados con las taquicininas de los tumores carcinoides, como la neurocinina A, el neuropéptido K y la eleoioisina. Cuando se estimula la rubefacción de los pacientes con carcinoides del intestino

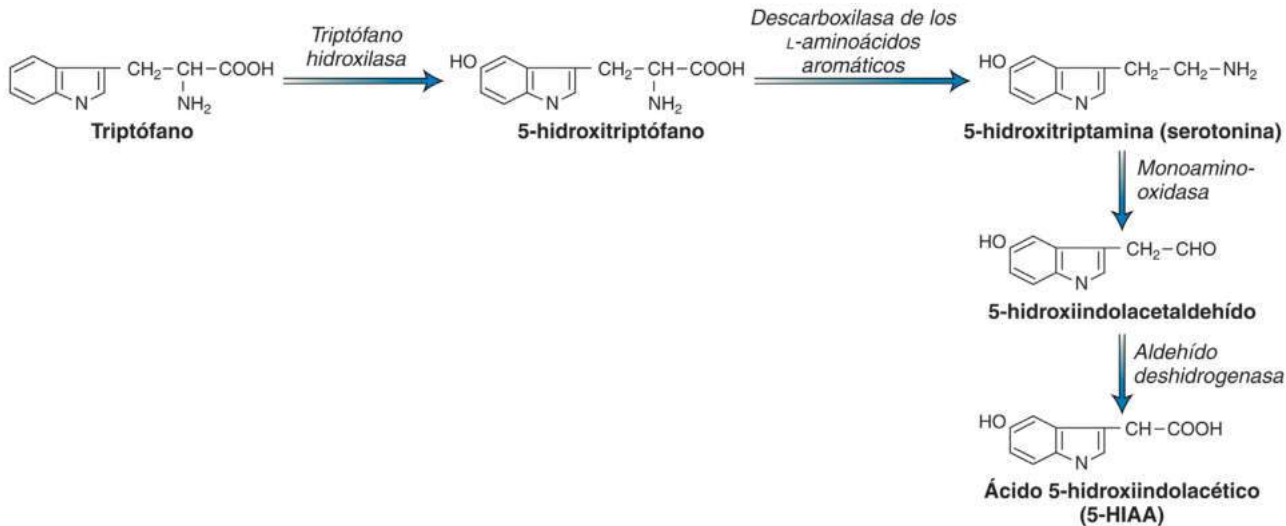
medio, se liberan múltiples formas de taquicininas a la circulación (fig. 45.8).^{42–44}

En los tumores carcinoides se han observado muchos polipéptidos diferentes (p. ej., insulina, gastrina, somatostatina, proteína S100, polipéptido YY, polipéptido pancreático, subunidad α de la gonadotropina coriónica humana [hCG- α], motilina, calcitonina, polipéptido intestinal vasoactivo [VIP] y endorfinas) mediante tinción inmunohistoquímica y, a veces, en extractos tumorales.¹⁰ En los carcinoides de intestino anterior se aprecia producción ectópica de ACTH o CRH; en concreto, los pacientes con carcinoides bronquiales o tímicos parecen vulnerables frente al síndrome de Cushing.⁴⁵ Los que tienen un tumor carcinóide del intestino anterior también pueden presentar acromegalia debido a la secreción ectópica de GHRH por el tumor.⁴⁶ Los carcinoides duodenales que forman parte de la enfermedad de von Recklinghausen secretan a veces somatostatina.⁴⁷

La familia de cromogranina/secretogranina se compone de CgA, CgB (a veces denominada *secretogranina I*), secretogranina II (a veces denominada *CgC*) y algunos otros miembros. La CgA se aisló por primera vez en 1965 como una proteína hidrosoluble, presente en las células cromafines de la médula suprarrenal bovina.⁴⁸ Su inmunoreactividad se ha constatado en todas las porciones del tubo digestivo y en el páncreas, y también en todas las glándulas endocrinas.⁴⁹

La CgA es una glucoproteína ácida de 439 aminoácidos, con un peso molecular de 48 kDa. Se puede cortar y empalmar en fragmentos más pequeños por sitios de escisión dibásicos, lo que genera varios fragmentos bioactivos, como vasostatinas, cromostatinas y pancreas-tatinas^{49–53} (fig. 45.9).

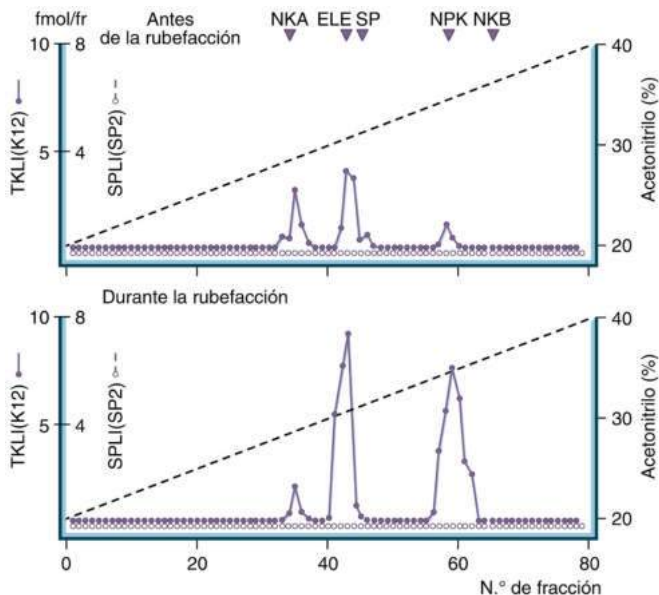
Las aminas y las hormonas se conservan dentro de la célula en dos tipos de vesículas: vesículas grandes con un centro denso y vesículas pequeñas de tipo sináptico. Estas vesículas liberan aminas y hormonas tras su estimulación. Las grandes vesículas de centro denso contienen



• **Figura 45.6** Biosíntesis y metabolismo de la 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

Substancia P	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂
Neurocinina A	His-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂
Neurocinina B	Asp-Met-His-Asp-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂
Eledoisina	Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂
Kasinina	Asp-Val-Pro-Lys-Ser-Asp-Glu-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂
Fisalemina	Pyr-Ala-Asp-Pro-Asn-Lys-Phe-Tyr-Gly-Leu-Met-NH ₂
Neuropéptido K	Arg-His-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂
	¹ -Lys-His-Ser-Ile-Gln-Gly-His-Gly-Tyr-Leu-Ala-Lys
	Asp-Ala-Asp-Ser-Ser-Ile-Glu-Lys-Gln-Val-Ala-Leu-Leu ¹

• **Figura 45.7** La familia de taquicinas de péptidos comparte el mismo carboxiterminal. El neuropéptido K es una prohormona que contiene la neurocinina A, que puede escindirse de ella.



• **Figura 45.8** Muestras cromatográficas del plasma de un paciente con un carcinoma antes de la rubefacción (*panel superior*) y durante esta (*panel inferior*). Obsérvese el incremento significativo del péptido afín a la eledoisina y del neuropéptido K. *ELE*, eledoisina; *NKA*, neurocinina A; *NKB*, neurocinina B; *NPK*, neuropéptido K; *SP*, sustancia P; *SPLI(SP2)*, inmunorreactividad de tipo de sustancia P; *TKLI(K12)*, inmunorreactividad de tipo taquicinas.

las hormonas y uno o más miembros de la familia de proteínas cromogranina/secretogranina.^{50,54} Las aminas y los péptidos se liberan a la vez (*fig. 45.10*).

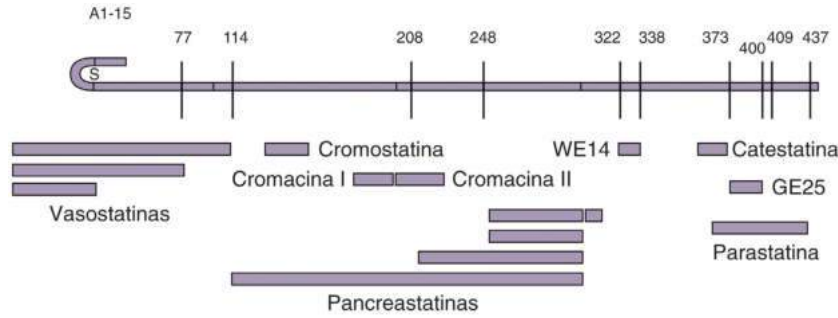
La función fisiológica de la CgA no se ha aclarado del todo. Su presencia ubicua en los tejidos neuroendocrinos y su cosecreción con

hormonas peptídicas y aminas hace pensar que este péptido facilita el almacenamiento dentro del gránulo secretor.^{49,50,54} Asimismo, actúa como prohormona que genera fragmentos bioactivos más pequeños. La CgA es un marcador tisular y sérico importante de los diferentes tipos de tumor de neuroendocrino, entre otros los del intestino anterior, medio y posterior (v. *tabla 45.1* y exposición posterior).

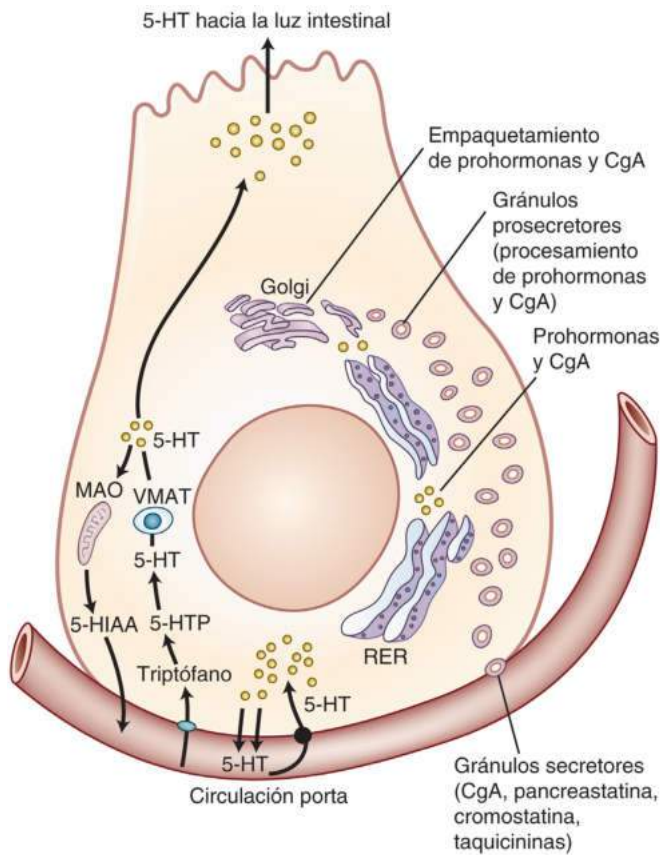
Presentación clínica

La presentación clínica de los tumores neuroendocrinos depende de la localización, la producción hormonal y la extensión de la enfermedad. En general, el carcinoma pulmonar se diagnostica de manera casual en una radiografía sistemática de tórax, mientras que el del intestino medio se identifica por la obstrucción intestinal o las molestias o el dolor abdominales. Los carcinoides rectales suelen causar sangrado u obstrucción. El carcinoma pulmonar, no obstante, también se puede manifestar en clínica como un síndrome de Cushing, por la secreción de CRH o de ACTH, o como un síndrome carcinoide, debido a la producción de serotonina, 5-HTP, o histamina.⁵⁵ A menudo, el carcinoma de intestino medio se manifiesta por un síndrome carcinoide debido a la producción de serotonina y taquicinas.

Las manifestaciones clínicas en el momento de la derivación dependen del centro asistencial. En nuestra institución, que atiende a pacientes con tumores malignos, el 74% de ellos acuden con un síndrome carcinoide; el 13%, con un dolor abdominal; el 12%, con una cardiopatía carcinoide, y el 2%, con broncoconstricción.²⁷ Cuando se analiza material no sesgado, se detecta que la obstrucción intestinal es el problema que más veces lleva al diagnóstico de un tumor carcinoide ileal; el segundo lugar lo ocupa el dolor abdominal. La rubefacción y la diarrea, componentes del síndrome carcinoide, representan solo la tercera presentación más habitual.⁵⁶⁻⁵⁸ Muchos pacientes refieren síntomas vagos, pero el diagnóstico del tumor puede aplazarse hasta 2 o 3 años.²⁶



• **Figura 45.9** Glucoproteína cromogranina A y péptidos relacionados, incluidos GE25 y WE14.



• **Figura 45.10** Esquema de la célula enterocromafín. La etapa inicial en la síntesis de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) es el paso, por medio de un transportador, del aminoácido triptófano desde la sangre hasta la célula, a través de la membrana celular. El triptófano intracelular se transforma primero en 5-hidroxitriptófano (5-HTP), que, a su vez, se convierte en 5-HT y se almacena en gránulos secretores. El transporte de la 5-HT a los gránulos requiere transportadores monoamínicos vesiculares (VMAT). La 5-HT se puede liberar a la circulación a través de la membrana basolateral. Existe también un mecanismo de bombeo en la membrana celular responsable de la recaptación amínica. Una parte pequeña de la 5-HT también se libera a la luz intestinal. La monoaminooxidasa (MAO) degrada la 5-HT hacia ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). En el retículo endoplásmico rugoso (RER), junto con la cromogranina A (CgA) y otras proteínas granulares, se sintetizan prohormonas peptídicas. Estos productos son transportados hasta el aparato de Golgi para su empaquetamiento dentro de gránulos prosecretorios. Con la estimulación, se liberan los productos secretores de los gránulos mediante exocitosis.

Síndrome carcinoide

En 1954, Thorson et al. describieron por vez primera el síndrome carcinoide con estas características: carcinoide maligno del intestino delgado con metástasis hepáticas, valvulopatía de la cavidades cardíacas derecha (estenosis pulmonar e insuficiencia tricuspídea sin defectos del tabique), síntomas vasomotores periféricos, broncoconstricción y un tipo inusitado de cianosis.⁴ Un año después, el Dr. William Bean⁵⁹ hizo una descripción colorida del síndrome carcinoide: «Este brebaje de signos y síntomas improbables, que intriga al conocedor más exigente de la clínica esotérica –la piel sufrió lesiones rápidas y extremas–, remeda, cual miniatura clínica, la fantasmagoría fecal de la aurora boreal».

Así pues, el síndrome está perfectamente caracterizado y abarca rubefacción, diarrea, insuficiencia cardíaca de cavidades derechas y, a veces, broncoconstricción, junto con una elevación del 5-HIAA.^{60,61} Este es el síndrome carcinoide clásico, aunque algunos pacientes solo presentan una o dos de estas características. Otros síntomas relacionados con el síndrome son la pérdida de peso, el sudor y las lesiones cutáneas de tipo pelagra.

La aparición del síndrome carcinoide depende de la masa tumoral, la extensión y localización de las metástasis y la localización del tumor primario. El síndrome es más común en los tumores que se originan en el intestino delgado y en el colon proximal; del 40 al 60% de estos enfermos sufren el síndrome.^{27,57,60,61} El trastorno ocurre menos en los carcinoides bronquiales y no sucede en los rectales.^{55,62,63} El síndrome rara vez tiene lugar entre pacientes con carcinoides de intestino medio y una pequeña carga tumoral, por ejemplo, únicamente metástasis en los ganglios regionales.⁵⁸ Los enfermos con el síndrome florido suelen sufrir metástasis hepáticas múltiples. La asociación con las metástasis hepáticas se explica por la inactivación eficiente, en el hígado, de las aminas y péptidos liberados a la circulación porta. El drenaje venoso de las metástasis hepáticas llega directamente a la circulación general y elude la inactivación hepática.⁶⁴

Otros tumores carcinoides que se pueden asociar a un síndrome carcinoide sin metástasis hepáticas son los carcinoides ováricos y bronquiales, que liberan directamente los mediadores a la circulación general, en lugar de a la porta. Las metástasis retroperitoneales de los carcinoides clásicos de intestino medio también liberan directamente mediadores a la circulación y pueden ocasionar un síndrome carcinoide sin metástasis hepáticas.^{60,61}

Rubefacción

Se han descrito cuatro tipos de rubefacción en la bibliografía: eritematosa, violácea, prolongada y rojo brillante.^{60,61}

El tipo inicial y mejor conocido es una rubefacción repentina, difusa, eritematosa, que suele afectar a la cara, cuello y parte superior del tronco (es decir, área de rubefacción normal) (fig. 45.11). Este tipo de rubefacción dura, en general, poco tiempo, entre 1 y 5 min, y se observa en las etapas iniciales de los carcinoides del intestino medio. El enfermo experimenta, de ordinario, una sensación de calor durante



• **Figura 45.11** Síndrome carcinoide antes y después de la provocación. **A.** Antes de provocar la rubefacción. **B.** El mismo paciente tras la rubefacción estimulada con pentagastrina.

la rubefacción y, a veces, palpitaciones. Está descrito al comienzo de la enfermedad en una cifra del 20 al 70% de los carcinoides de intestino.^{26,60,62}

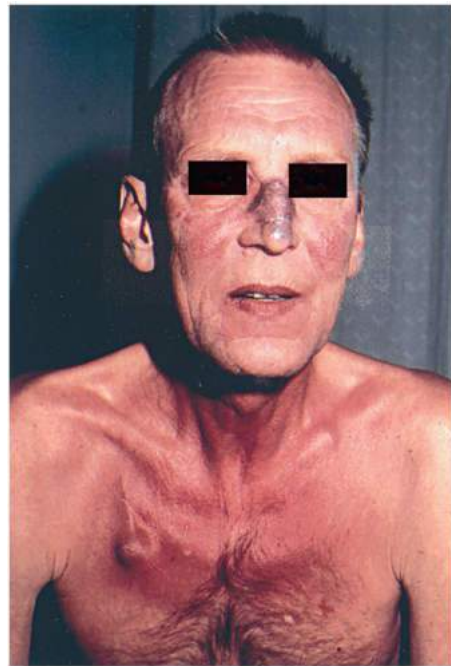
El segundo tipo es la rubefacción violácea, en la misma zona corporal. El curso temporal es parecido o quizá algo más largo. Algunos enfermos también muestran telangiectasias faciales. Este tipo de refracción sucede en las etapas más avanzadas del carcinoide de intestino medio (fig. 45.12), y los pacientes normalmente no lo sienten, porque se han acostumbrado a este tipo de reacción.

El tercer tipo es la rubefacción prolongada, que suele durar un par de horas y que a veces se extiende varios días. En ocasiones, afecta a todo el cuerpo y comporta un lagrimeo profuso, tumefacción de las glándulas salivales, hipotensión y edema facial (fig. 45.13). Estos síntomas suelen asociarse a carcinoides bronquiales malignos.

El cuarto tipo de rubefacción es una reacción segmentaria, rojo brillante, de pacientes con gastritis crónica atrófica e hiperplasia de las células ECL o ECLoma (derivado de las células ECL). Este tipo de rubefacción obedece a la mayor liberación de histamina y metabolitos de la histamina.

La rubefacción es espontánea o la precipitan el estrés (físico y mental); las infecciones; el alcohol; ciertos alimentos (con especias), o fármacos, como las catecolaminas en inyección, el calcio o la pentagastrina (v. más adelante). Todavía no se ha aclarado la fisiopatología de la rubefacción en el síndrome carcinoide.⁶⁵⁻⁶⁷ Anteriormente se creía que el síndrome se relacionaba solo con una producción excesiva de serotonina o de metabolitos de serotonina.⁶⁶ Sin embargo, algunos pacientes con altos niveles de serotonina en plasma no presentan ninguna rubefacción y tampoco los antagonistas de la serotonina (p. ej., metisergida, ciproheptadina o ketanserina) surten efecto alguno sobre la rubefacción.^{65,68}

En un estudio de nuestro grupo, en el que determinamos la liberación de taquicinas, neuropéptido K y sustancia P durante la rubefacción provocada por la pentagastrina o el alcohol, se detectó una clara correlación entre el comienzo y la intensidad de la rubefacción y la liberación de las taquicinas (v. fig. 45.6). Más aún, cuando bloqueamos la liberación de taquicinas mediante la administración de análogos de somatostatina de la estimulación, se observó muy poca o ninguna rubefacción (fig. 45.14).⁴²⁻⁴⁴ Otros mediadores de la rubefacción pueden ser la calicreína y las bradicininas, que se liberan durante la rubefacción prolongada.³³⁻³⁵



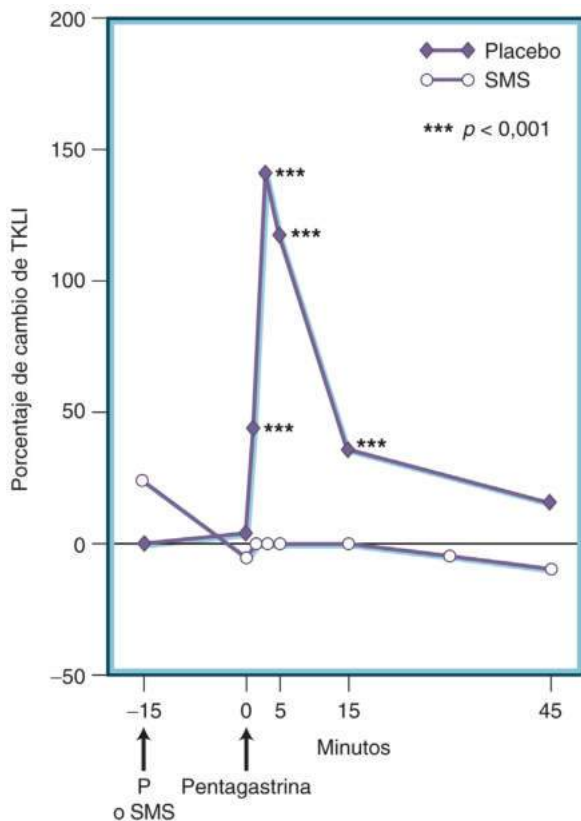
• **Figura 45.12** Rubefacción crónica de larga duración de un paciente con una enfermedad carcinoide prolongada. Obsérvense las telangiectasias.

La histamina parece ser un mediador de la rubefacción en los carcinoides pulmonares y gástricos (ECLomas).³⁷⁻³⁹ Las taquicinas, bradicininas o histaminas son vasodilatadores bien conocidos, y los análogos de la somatostatina podrían aliviar la rubefacción al reducir los niveles circulantes de estas sustancias (v. más adelante).^{42-44,67-72} Furschgott y Zawadski han propuesto que la rubefacción se produce por una vasodilatación indirecta mediada por el factor de relajación derivado del endotelio (EDRF) o por el óxido nítrico liberado por el 5-HTP durante la activación plaquetaria.⁷³

La rubefacción facial asociada a los tumores carcinoides debe separarse de la rubefacción idiopática y de los sofocos de calor de la menopausia. Los pacientes con rubefacción idiopática suelen referir



• **Figura 45.13** Esta paciente sufre un carcinoide pulmonar y un síndrome carcinoide con rubefacción intensa y prolongada, lagrimeo y edema facial.



• **Figura 45.14** Niveles de taquicinas (TKLI) tras la estimulación con pentagastrina de pacientes con carcinoides clásicos del intestino medio. El pretratamiento durante 15 min con la somatostatina (SMS) inhibe la liberación de taquicinas y la reacción de rubefacción (círculos blancos). P, placebo.

antecedentes prolongados de rubefacción, que comienza en las primeras etapas de la vida, y a veces antecedentes familiares, sin que ocurra ningún tumor. Los sofocos de calor de la menopausia suelen afectar a todo el cuerpo y se acompañan de una sudoración intensa. Las mujeres

posmenopáusicas que muestran un síndrome carcinoide verdadero pueden diferenciar estos dos tipos de rubefacción.

Diarrea

La diarrea afecta a entre el 30 y el 80% de los enfermos con síndrome carcinoide.^{26,27,60,61} La fisiopatología no se comprende bien y probablemente resulte multifactorial. La diarrea suele acompañarse de retortijones y a ella contribuyen factores endocrinos, paracrinos y mecánicos. Diversos productos tumorales, como serotonina, taquicinas, histaminas, calcitrina y prostaglandinas, estimulan el peristaltismo, la actividad electromecánica y el tono intestinal.^{67,74-76} La diarrea secretora puede ocasionar un desequilibrio hidroelectrolítico. Puede aparecer malabsorción por resecciones intestinales, linfangiectasia, fibrosis mesentérica, sobrecrecimiento bacteriano, obstrucción parcial del intestino delgado por el tumor o tránsito intestinal rápido. El aumento de las secreciones por el intestino delgado, la malabsorción o la aceleración del tránsito desbordan la capacidad normal de almacenamiento y absorción del colon proximal, y causan una diarrea que se puede agravar si se altera la función reabsorptiva del colon.

En un estudio sobre pacientes con niveles elevados de serotonina y síndrome carcinoide, el tiempo de tránsito por el intestino delgado y el colon descendió de manera significativa, en comparación con el de los sujetos sanos.⁷⁷ El volumen del colon ascendente era significativamente menor que el de los sujetos sanos, y el tono posprandial del colon estaba muy acentuado. Esto significa que, entre los pacientes cuyo síndrome carcinoide se acompaña de diarrea, ocurren alteraciones importantes de la función motora intestinal que afectan al intestino delgado y al colon. Muchos pacientes con tumores carcinoides son sometidos a resecciones extensas del intestino delgado y pueden verse afectados por los síntomas del síndrome de intestino corto.

Se cree que la serotonina causa la diarrea del síndrome carcinoide, debido a sus efectos sobre la motilidad intestinal y la secreción intestinal de líquidos y electrolitos.^{61,74-76} Los antagonistas de los receptores de serotonina, como el ondansetrón y la ketanserina, alivian hasta cierto punto la diarrea.^{74,78-80} Recientemente, se ha demostrado que un inhibidor de la enzima triptófano hidrolasa, telotristat etiprato, reduce los niveles de serotonina y, simultáneamente, el número de movimientos intestinales.⁸¹

Cardiopatía carcinoide

La aparición de engrosamientos o placas en el endocardio, valvas, aurículas y ventrículos en el 10-20% de los pacientes constituye un efecto endocrino singular de los tumores carcinoides.^{82,83} Esta fibrosis causa estenosis y regurgitación del flujo sanguíneo. El hallazgo de un nuevo colágeno bajo el endotelio endocárdico resulta casi patognomónico de la cardiopatía carcinoide.⁸²⁻⁸⁴ La incidencia de estas lesiones depende del método diagnóstico. La ecocardiografía permite visualizar las lesiones incipientes de un 70% de los enfermos con síndrome carcinoide, mientras que la exploración física habitual solo las detecta en una cifra del 30 al 40%.^{82,83,85} Estas cifras han caído de forma significativa hasta el 5-10%, probablemente por el adelanto diagnóstico y el uso de tratamientos antitumorales biológicos, como análogos de la somatostatina e interferones α . Estas dos sustancias controlan la liberación y el exceso hormonales que supuestamente contribuyen al proceso fibrótico.

En un estudio de 1987,²⁶ el 40% de los enfermos con tumores carcinoides fallecieron por complicaciones cardíacas relacionadas con la enfermedad carcinoide. Los datos de 2008 revelan que esta complicación es un acontecimiento raro y que los enfermos suelen fallecer por los efectos de la progresión tumoral.²⁷

El mecanismo preciso de la fibrosis en las cavidades cardíacas derechas todavía no se conoce, por más que ocurra, sobre todo, en presencia de metástasis hepáticas de enfermos que, además, presentan un síndrome carcinoide.^{82,83} Las sustancias inductoras de fibrosis se liberan, supuestamente, de manera directa sobre las cavidades cardíacas del corazón y son neutralizadas o degradadas a su paso por la

circulación pulmonar, ya que muy pocos pacientes muestran lesiones similares en las cavidades izquierdas.^{82,83} No obstante, los que tienen carcinoides pulmonares pueden presentar esta misma fibrosis en las cavidades izquierdas. Desde el punto de vista histológico, estas placas engrosadas de endocardio se componen de miofibroblastos y fibroblastos alojados en un estroma con abundantes mucopolisacáridos y colágeno.⁸²

Nuestro equipo ha demostrado ya que la familia TGF- β de factores de crecimiento se encuentra suprarregulada en las placas fibrosas carcinoides de las cavidades cardíacas derechas.⁸⁶ La familia TGF- β de factores de crecimiento estimula, como se sabe, la formación de matriz y el depósito de colágeno. Las sustancias que inducen TGF- β de manera local en el corazón se desconocen, pero la serotonina, las taquicinas y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) podrían actuar como mediadores.^{82,87}

Se ha hallado una correlación entre los niveles circulantes de serotonina y taquicinas y la magnitud y frecuencia de las lesiones cardíacas carcinoides. Los fármacos adelgazantes fenfluramina y dexfenfluramina parecen interferir en el metabolismo normal de la serotonina y se han asociado a lesiones valvulares idénticas a las de la cardiopatía carcinoides.^{88,89} No obstante, el tratamiento que reduce la excreción urinaria de 5-HIAA no revierte las lesiones cardíacas.⁹⁰ En dos estudios con animales se señala que la serotonina podría contribuir decisivamente a la cardiopatía carcinoides. La serotonina también induce, como se sabe, el TGF- β_1 en experimentos *in vitro*.⁹¹⁻⁹³ El factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF) es producido por las células tumorales carcinoides y los pacientes con fibrosis avanzada muestran una expresión mayor. El CTGF estimula el TGF- β .⁹⁴ Para la detección precoz de la cardiopatía carcinoides, el mejor marcador diagnóstico y pronóstico es la medición del NT-pro-BNP.⁹⁵

Broncoconstricción

Los pacientes con un síndrome carcinoides rara vez presentan un episodio asmático verdadero.^{26,60,61} Los agentes causales de la broncoconstricción se desconocen, pero entre los mediadores propuestos se encuentran las taquicinas y las bradicininas.^{96,97} Estas sustancias pueden constreñir el músculo liso de la vía respiratoria y producir, además, edema local en esta vía.

Otras manifestaciones del síndrome carcinoides

Los enfermos con tumores carcinoides pueden presentar complicaciones fibróticas distintas a las cardíacas, por ejemplo, fibrosis intraabdominal y retroperitoneal, oclusión de las arterias y venas mesentéricas, enfermedad de Peyronie y artropatía carcinoides.^{60,61}

La fibrosis intraabdominal es causa de bridas y obstrucción intestinales y produce más obstrucciones intestinales que el propio tumor carcinoides primario.^{58,98,99} La fibrosis retroperitoneal puede obstruir los uréteres y alterar la función renal; en ocasiones, se precisa tratamiento con endoprótesis ureterales.

El estrechamiento y la oclusión de arterias venas por la fibrosis ponen a veces en peligro la vida. Las asas intestinales isquémicas deben extirparse y esta operación ocasiona, en última instancia, un síndrome de intestino corto.^{58,99}

Otras características raras del síndrome son las lesiones cutáneas de tipo pelagra, con hiperqueratosis y pigmentación, la miopatía y la disfunción sexual.⁶¹

Crisis carcinoides

La crisis carcinoides se ha tornado rara desde que se introdujera el tratamiento con análogos de la somatostatina.¹⁰⁰ Puede ocurrir de forma espontánea durante la inducción de la anestesia, los procedimientos de embolización, la quimioterapia o infecciones. La crisis carcinoides es un estado clínico caracterizado por una rubefacción intensa, diarrea, hipotensión, hipertermia y taquicardia. Si no se aplica tratamiento, el paciente puede fallecer durante la crisis.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Antes, durante y después de la cirugía se administran análogos de la somatostatina por vía intravenosa (i.v.) o subcutánea (o ambas) para prevenir las crisis carcinoides.^{100,102-104} Los pacientes con metástasis de un carcinoides pulmonar se muestran especialmente refractarios al tratamiento durante las crisis. Se aconseja la infusión i.v. de octreotida en dosis de 50 a 100 $\mu\text{g/h}$, suplementada con antagonistas de los receptores histamínicos H₁ y H₂ y cloruro sódico por vía i.v.¹⁰⁵

Otras manifestaciones clínicas de los tumores carcinoides

La secreción ectópica de CRH y de ACTH por los tumores carcinoides pulmonares y los carcinoides tímicos da cuenta del 1% de todos los casos de síndrome de Cushing.^{45,106} Se ha descrito acromegalia por secreción ectópica y GHRH en carcinoides del intestino anterior.^{46,107} Los tumores carcinoides gástricos representan menos del 1% de las neoplasias gástricas y se pueden separar en tres grupos o tipos diferentes según sus características clínicas e histológicas; se originan en las células gástricas ECL.¹⁰⁸ El tipo 1 se asocia a una gastritis crónica atrófica de tipo A (80%). El tipo 2 se asocia al síndrome de Zollinger-Ellison como parte del síndrome de MEN1 (6%). El tipo 3 representa carcinoides gástricos esporádicos que ocurren sin hipergastrinemia y siguen una evolución más maligna, pues del 50 al 60% metastatizan.^{108,109}

Cerca del 80% de los carcinoides gástricos se asocian a una gastritis crónica atrófica de tipo A y más de la mitad de los pacientes con estos tumores sufren, además, anemia perniciosa. Estos tumores afectan más a las mujeres y se suelen detectar en la endoscopia durante el estudio diagnóstico de una anemia o de un dolor abdominal.^{108,110} A menudo, son multifocales y se localizan en el fondo gástrico; derivan de las células ECL. Los pacientes presentan hipoclorhidria e hipergastrinemia. Se ha propuesto que la hipersecreción de gastrina determina una hiperplasia de las células ECL que da, posteriormente, lugar a tumores carcinoides.^{111,112} Se ha advertido una hiperplasia de las células ECL entre pacientes que reciben tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba.^{113,114}

Diagnóstico

El diagnóstico de un posible tumor carcinoides debe basarse en la genética molecular, la biología tumoral, las características histopatológicas, la bioquímica y la localización. El diagnóstico del tumor carcinoides se sospecha por los síntomas clínicos compatibles con el síndrome carcinoides o por la presencia de otros síntomas clínicos, o se establece ante un paciente relativamente asintomático a partir de los datos histopatológicos observados en la cirugía o en la biopsia hepática de una lesión hepática desconocida.

En un estudio de 154 pacientes con carcinoides gastrointestinales detectados de manera consecutiva en el quirófano, el 60% se hallaban asintomáticos.¹¹⁵ Entre los pacientes con tumores sintomáticos, el tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico se retrasó, a menudo, de 1 a 2 años.²⁶ El programa actual de biología tumoral comprende los factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, IGF-1, TGF)¹¹⁶ y los factores de proliferación (mediciones del antígeno nuclear Ki67) como indicadores (índice) de la proliferación. Este índice se correlaciona con la agresividad tumoral y con la supervivencia.^{117,118} Las moléculas de adhesión, del tipo de CD-44, en particular el exón V6 y el exón V9, se han relacionado con una mayor supervivencia.¹¹⁹ La determinación de la expresión de los factores angiogénicos factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) también debe incluirse en el programa de biología tumoral. Los análogos de la somatostatina constituyen la base del tratamiento del síndrome carcinoides; por eso, hay que determinar los distintos subtipos de receptores de somatostatina (SSTR1 a SSTR5) con anticuerpos específicos.^{120,121} En los casos raros de carcinoides familiar se analizará la pérdida de heterocigosidad en los cromosomas 11q13 y 18.

El análisis pangenómico integrado, que incluye la secuenciación de exomas y pangenómica, la expresión génica, la metilación del ADN y el análisis del número de copias, ha identificado tres nuevos subtipos moleculares de TNE del intestino delgado (carcinoides) con evolución clínica diferente. La disregulación epigenética es frecuente en los TNE del intestino delgado.¹⁷ Nuestro grupo ha identificado recientemente mutaciones del gen *MUTYH* en proteínas del ADN procedentes del estrés oxidativo.¹⁸

Diagnóstico histopatológico

El diagnóstico histopatológico de los carcinoides se basa en el análisis inmunohistoquímico con anticuerpos dirigidos contra la CgA, la sinaptofisina y la enolasa neuronal específica. Estas tinciones inmunohistoquímicas han reemplazado a las viejas tinciones argénticas, las tinciones argirófilas de Grimelius y Sevier-Munger. La tinción argentafín de Masson, para visualizar el contenido de serotonina, ha sido asimismo reemplazada por el método inmunocitoquímico con anticuerpos frente a la serotonina.¹⁰ Estos marcadores neuroendocrinos se pueden completar con una tinción inmunocitoquímica específica de diferentes hormonas, como sustancia P, gastrina y ACTH. La clasificación de la OMS representa la base para la toma de decisiones terapéuticas (v. anteriormente) y, en consecuencia, para analizar la proliferación celular, resulta obligado determinar Ki67 (MIB-1). Los anticuerpos contra TTF1 y CDX2 ofrecen una buena información sobre la localización del tumor primario entre pacientes con un tumor primario desconocido.¹²²

Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico ante un paciente con rubefacción y otras manifestaciones del síndrome carcinoide se puede establecer midiendo la excreción urinaria de 5-HIAA, porque los niveles se encuentran siempre elevados en estas circunstancias.¹²³ Los pacientes con tumores carcinoides suelen presentar cifras urinarias de 5-HIAA de 100 a 3.000 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ (15-60 $\text{mg}/24\text{ h}$) (intervalo de referencia: < 50 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ [10 $\text{mg}/24\text{ h}$]). Los análisis del 5-HIAA en orina se basan en una cromatografía de líquidos de alta precisión (HPLC) con detección electroquímica y en métodos colorimétricos y de fluorescencia.¹²⁴ Algunos alimentos y fármacos interfieren en el análisis del 5-HIAA en orina y los pacientes deberán evitar estas sustancias durante el muestreo de 24 h (tabla 45.2).¹²⁵ En condiciones normales, se recomiendan dos recogidas de orina de 24 h. En un estudio de pacientes con tumores carcinoides malignos del intestino medio, del 60 al 73% presentaban valores elevados de 5-HIAA en orina,^{27,60,61} con una especificidad próxima al 100%.

Hoy, la determinación del 5-HIAA en orina para diagnosticar el tumor carcinoide es la técnica analítica bioquímica predominante. Sin embargo, los análisis de la serotonina en orina y en las plaquetas proporcionan, de hecho, más información. En algunos estudios, las cifras plaquetarias de serotonina mostraron más sensibilidad que las cifras urinarias de 5-HIAA o de serotonina y no se vieron afectadas por la dieta del paciente, como la concentración de 5-HIAA.

En un estudio comparativo de 44 pacientes consecutivos con tumor carcinoide se midieron la serotonina plaquetaria, el 5-HIAA urinario y la serotonina urinaria. La sensibilidad para los carcinoides de intestino anterior alcanzó el 50, el 29 y el 55%, respectivamente. Para los carcinoides de intestino medio se obtuvieron valores de sensibilidad del 100, el 92 y el 82%, respectivamente, y para los del intestino anterior, del 20, el 0 y el 60%, respectivamente.¹²⁶

Se ha desarrollado un método para determinar el 5-HIAA en suero que reemplazará el 5-HIAA en la orina.¹²⁷ El 5-HIAA se puede elevar en estados de malabsorción y en algunos otros trastornos. Los carcinoides de intestino anterior tienden a producir un síndrome carcinoide atípico, con aumento del 5-HTP en plasma, pero no de

TABLA 45.2 Factores que interfieren en la determinación del 5-HIAA en orina

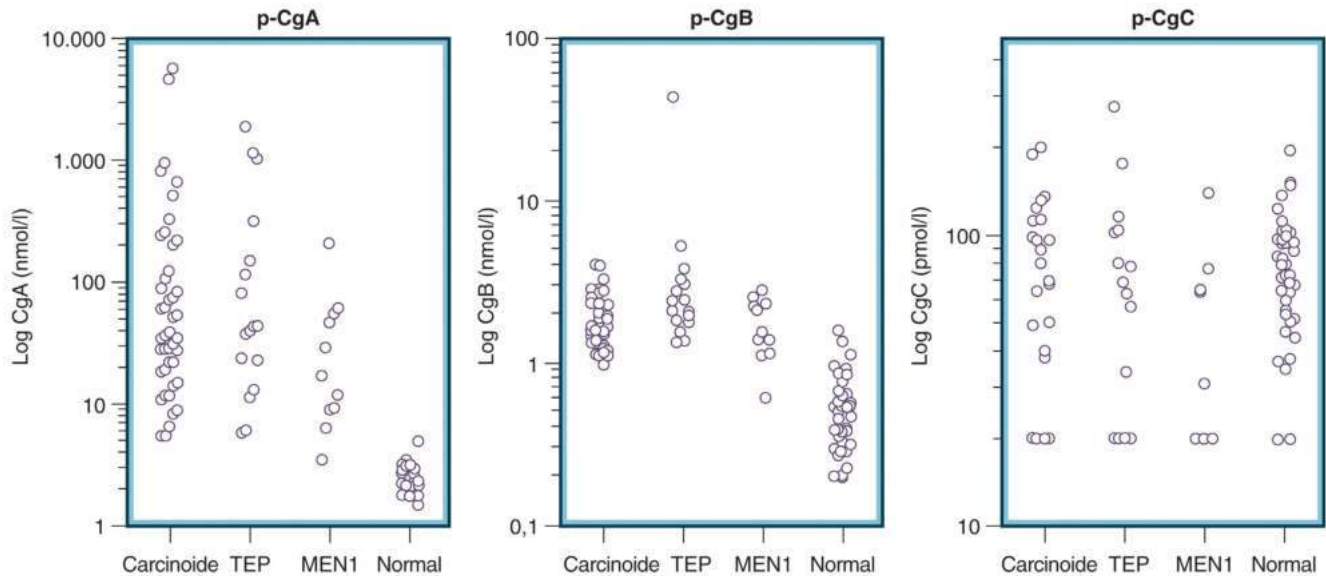
Alimentos	Fármacos
Factores que producen resultados falsos positivos	
Aguacate	Acetaniilida
Avellanas	Cafeína
Berenjena	Fenmetracina
Café	Fluorouracilo
Chocolate	Guaifenesina
Ciruella	Levodopa
Pecana	Maleato de metisergida
Piña	Mefenesina
Plátano	Melfalán
Té	Metanfetamina
	Metocarbamol
	Paracetamol
	Reserpina
	Salicilatos
Factores que producen resultados falsos negativos	
Ninguno	<i>p</i> -clorofenilalanina
	Clorpromacina
	Corticotropina
	Fenotiacina
	Heparina
	Imipramina
	Inhibidores de la monoaminoxidasa
	Isoniacida
	Mandelato de metenamina
	Metildopa
	Prometacina

5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético.

la serotonina, porque carecen de la descarboxilasa adecuada que da lugar a una cifra normal de 5-HIAA en orina.^{31,40} Sin embargo, parte del 5-HTP se descarboxila en el intestino y otros tejidos, y muchos de estos enfermos presentan niveles ligeramente elevados de 5-HT o de 5-HIAA en orina.

Se han intentado descubrir marcadores séricos más específicos y sensibles de los tumores carcinoides que pudieran adelantar el diagnóstico. Uno de estos marcadores es la CgA. Se ha comprobado que la CgA y la CgB abundan más que la CgC en los tejidos neuroendocrinos humanos.^{49,50,128} La CgA aumentó en el 99% de 44 pacientes con tumores carcinoides, la CgB lo hizo en el 88% y la CgC solo en el 6% (fig. 45.15).¹²⁹ Se ha propuesto que los valores plasmáticos de CgA reflejarían el tamaño tumoral. Según un estudio de 75 pacientes con carcinoides de intestino medio y síndrome carcinoide, la CgA se encontraba elevada en el 87% de los pacientes con un tumor carcinoide. Además, se detectó una correlación entre las cifras plasmáticas de cromogranina y la extensión de la enfermedad ($p < 0,0001$).²⁷ En este mismo estudio, el 5-HIAA en orina se encontraba elevado en el 76% de los carcinoides del intestino medio y no se detectó ninguna correlación con el tamaño tumoral o la extensión de la enfermedad.

La CgA es un marcador más sensible que el 5-HIAA en orina para detectar los tumores carcinoides, pero, como se libera y secreta por distintos tipos de tumores neuroendocrinos, su especificidad resulta menor.¹²⁹⁻¹³² Por eso, para estudiar a un paciente con el síndrome carcinoide, hay que determinar la CgA plasmática y también el 5-HIAA o la serotonina en orina. Es importante señalar que la CgA plasmática podría estar elevada en otras afecciones, como la gastritis crónica atrófica, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o el deterioro de la función renal.¹³³ La sensibilidad y la especificidad de



• **Figura 45.15** Niveles plasmáticos (p) de cromogranina A (CgA), CgB y CgC de pacientes con diversos tumores neuroendocrinos. *MEN1*, neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; *TEP*, tumores endocrinos pancreáticos.

la enolasa neuronal específica (NSE) son menores que las de la CgA plasmática.¹²⁹ La NSE plasmática es particularmente útil en pacientes con TNE de pulmón y otros TNE de una proliferación mayor.¹³⁴ La hCG- α sérica está elevada en un 60% de los tumores carcinoides del intestino anterior y en la mitad de los del intestino posterior, pero solo en un 11% de los carcinoides de intestino medio que producen síndrome carcinoide. Los niveles plasmáticos del neuropéptido K se elevan, supuestamente, en un 46% de los carcinoides de intestino medio y solo en un 9% de los del intestino anterior.^{130,135} La sustancia P plasmática tiene una sensibilidad del 32% y una especificidad del 85%.^{27,42-44} Se ha descrito que la neurocinina A es un marcador sensible de los carcinoides del intestino delgado, en relación tanto con su diagnóstico como con su pronóstico.¹³⁶ El polipéptido pancreático también se eleva en un tercio de los carcinoides del intestino medio y en otro tanto de los del intestino anterior.¹³⁷ Un análisis reciente de un transcrito génico (51 genes) que incluye el ARNm circulante tuvo una sensibilidad y una especificidad del 98 y el 97%, respectivamente, para detectar tumores neuroendocrinos y predecir el resultado del tratamiento.^{137,138}

Durante el tratamiento con los análogos de la somatostatina, ni la CgA plasmática ni el 5-HIAA urinario representan marcadores fiables del tamaño tumoral, porque la somatostatina inhibe la síntesis y liberación de las hormonas sin modificar el tamaño del tumor.

Métodos de localización

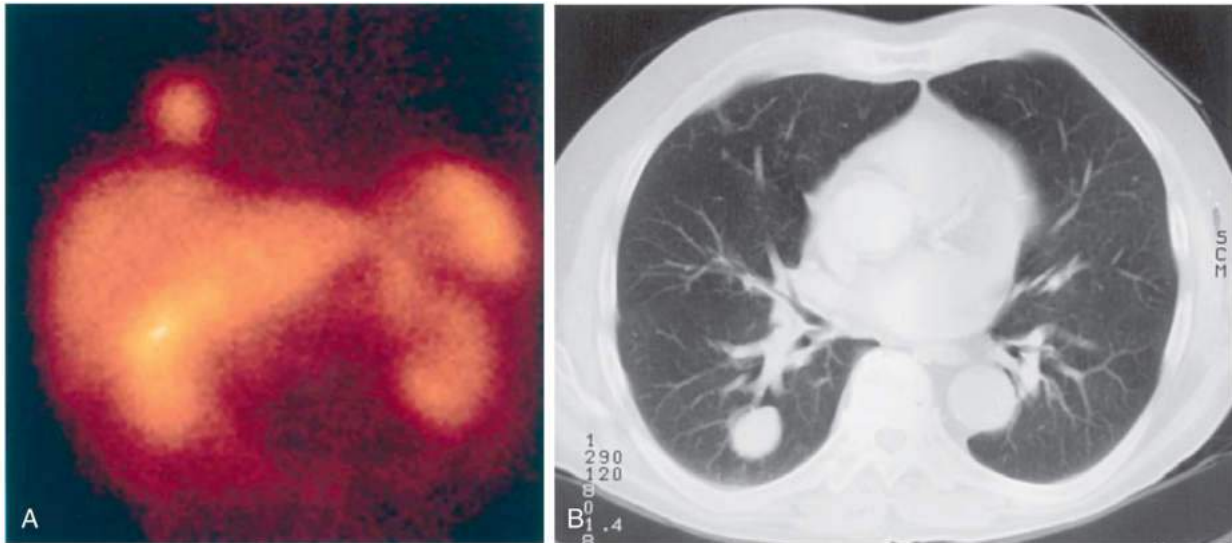
Para conocer la localización del tumor primario y de las metástasis de los pacientes con tumores carcinoides se dispone de numerosas técnicas de imagen, como la endoscopia, el enema opaco, la radiografía de tórax, la ecografía, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la angiografía. En los últimos años, para localizar y estadificar la enfermedad, se han utilizado la gammagrafía de receptores de somatostatina (GRS) y la gammagrafía con yodo-meta-yodobencilguanidina (¹³¹I-MIBG).¹³⁹⁻¹⁴² Los carcinoides bronquiales se suelen detectar con la radiografía de tórax, la TC o, en ocasiones, la broncoscopia.¹⁴³ Los tumores primarios del intestino medio son, de ordinario, pequeños y cuesta localizarlos con los métodos diagnósticos tradicionales, como el enema opaco, la TC o la RM. Alguno de estos tumores se puede localizar por angiografía, endoscopia con cápsula o GRS. Las metástasis hepáticas se suelen detectar por TC o RM. En la actualidad, la TC o la RM y la GRS constituyen las modalidades diag-

nósticas primarias para estadificar el tumor (fig. 45.16). Actualmente, la GRS ha sido reemplazada por la tomografía con emisión de positrones (PET) con ⁶⁸Ga-DOTATATE/TOC, que muestra una sensibilidad y una especificidad significativamente mayores.^{144,145}

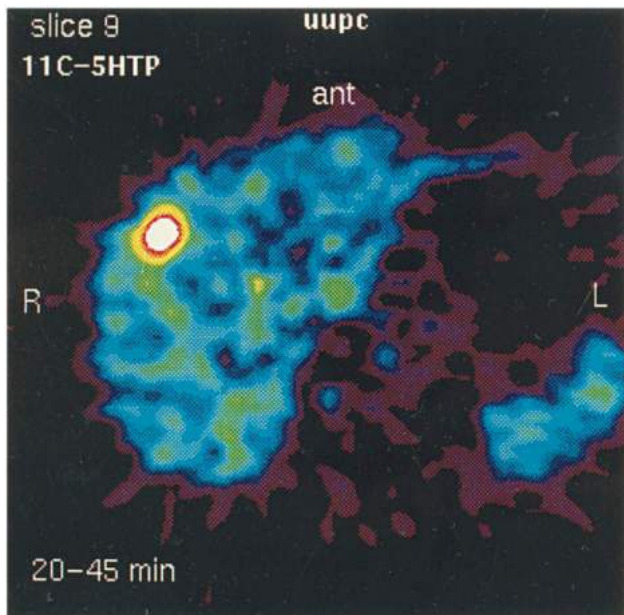
Otros métodos sensibles son la PET o la gammagrafía con ¹⁸F-DOPA-PET¹⁴⁶ usando ¹¹C-5-HTP, el precursor de la síntesis de la serotonina (fig. 45.17).^{147,148} Esos isótopos se acumulan en los tumores carcinoides (mecanismo APUD); con el desarrollo de las cámaras de PET se pueden detectar tumores de tan solo 0,5 cm de diámetro.¹⁴⁷ Durante el tratamiento, se ha encontrado una estrecha relación entre los cambios de la PET, la constante de la velocidad de transporte y el 5-HIAA en orina, lo que indica que la PET puede ser útil para vigilar el resultado del tratamiento. Se ha considerado que la PET con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) no es útil para detectar tumores neuroendocrinos de proliferación baja, pero datos recientes indican que es útil para identificar tumores anaplásicos mal diferenciados, pero también tumores bien diferenciados.¹⁴⁹

Los tumores carcinoides contienen receptores de gran afinidad para la somatostatina en un 80 al 100% de los casos.^{120,121,150} Los receptores están presentes en el tumor primario y en las metástasis. Se han clonado cinco subtipos de receptores de somatostatina (SSTR1 a SSTR5), y el receptor de tipo 2 es el subtipo predominante expresado por los tumores carcinoides.

El análogo de somatostatina más extendido, la octreotida, se une con gran afinidad a SSTR2 y con menor afinidad a SSTR3 y SSTR5.¹⁵¹⁻¹⁵³ La GRS con ¹¹¹In-DTPA-Phe-octreotida (Octreoscan) detecta los carcinoides con una sensibilidad del 80 al 90%.^{153,154} En muchos estudios se ha comprobado que la GRS localiza con más sensibilidad los carcinoides que las técnicas convencionales de imagen.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ La gammagrafía puede resultar falsamente positiva en casos de granuloma (p. ej., sarcoidosis, tuberculosis), linfocitos activados (linfomas, infecciones crónicas), enfermedades tiroideas (bocio, tiroiditis), tumores pancreáticos endocrinos y otros tumores endocrinos. Dada la alta sensibilidad y capacidad de visualización, la GRS corporal total debería ser la primera técnica de imagen para localizar y estadificar el trastorno. Las metástasis óseas, frecuentes en los tumores carcinoides, se detectan de manera eficiente con GRS, que se muestra tan sensible como la gammagrafía ósea tradicional con tecnecio.^{144,158-161} Se ha desarrollado la exploración con ⁶⁸Ga-DOTATATE/TOC-PET, cuya sensibilidad es mayor que la del Octreoscan y al que está reemplazado en todo el mundo (fig. 45.18).



• **Figura 45.16** Carcinoide bronquial. **A.** Gammagrafía de los receptores somatostatínicos de un paciente con carcinoide bronquial. **B.** Tomografía computarizada del mismo paciente.



• **Figura 45.17** Tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{11}C -5-hidroxitriptófano. Obsérvese la metástasis hepática.



• **Figura 45.18** Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) con ^{68}Ga -DOTA-octreotato de un paciente con tumores carcinoides. Obsérvese las metástasis hepáticas y ganglionares. *TNE*, tumor neuroendocrino.

La gammagrafía con ^{123}I -MIBG se ha aplicado a pacientes con carcinoides de intestino medio con una sensibilidad aproximada del 50%, menor que la de la GRS (80-90%). No obstante, detecta los carcinoides de los pacientes sensibles al tratamiento con ^{123}I -MIBG.¹⁶² El estudio de imagen actual lo han resumido Van Essen et al.¹⁶³

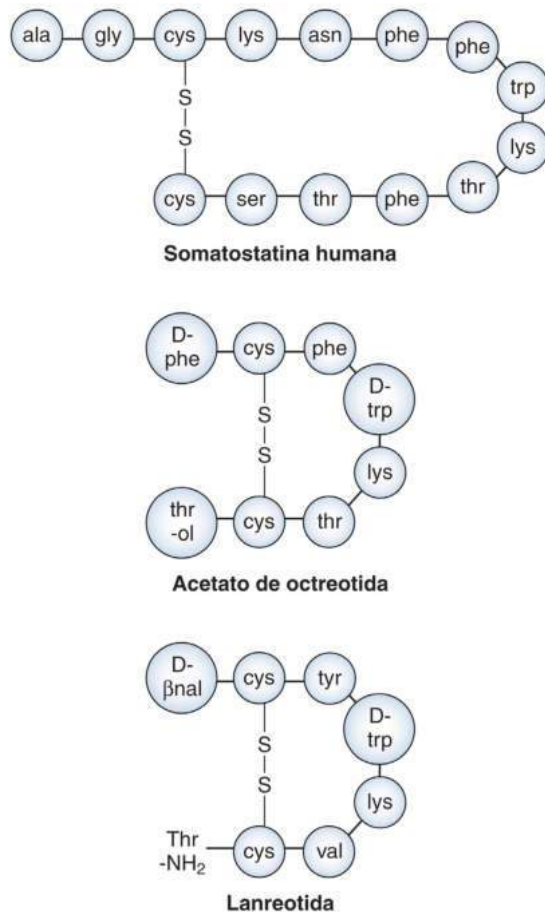
En la [figura 45.19](#) se ofrece un algoritmo diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento de los tumores carcinoides con síndrome carcinoide exige un enfoque multimodal, que incluye el control sintomático y una reducción del tumor. La mayoría de los pacientes con síndrome carcinoide sufren una enfermedad metastásica. Los objetivos terapéuticos consisten en mejorar los síntomas clínicos, suprimir el crecimiento tumoral, mejorar la calidad de vida y, si es posible, prolongar la supervivencia global.

El control sintomático del síndrome carcinoide pasa por cambios generales, suplementos dietéticos y un tratamiento farmacológico específico para reducir los síntomas clínicos asociados a los diferentes componentes del síndrome. Evitar el estrés, tanto psíquico como físico, y sustancias como el alcohol, alimentos especiados o medicamentos que precipitan una reacción de rubefacción puede resultar suficiente en los casos tempranos.⁶¹

La producción de serotonina por el tumor consume triptófano. En condiciones normales, cerca del 1% del triptófano orgánico se usa en la producción de serotonina; sin embargo, los tumores carcinoides consumen hasta el 60% del triptófano disponible para la síntesis de serotonina, lo que determina carencias de triptófano y de ácido nicotí-



• **Figura 45.19** Estructura molecular de la somatostatina humana 14, del acetato de octreotida y de la lanreotida.

nico. Por eso, los suplementos de ácido nicotínico evitan la aparición de pelagra y se llevan recomendando muchos años. Muchos pacientes son sometidos a resección del íleon terminal, que ocasiona una carencia de vitamina B₁₂ y de ácido fólico. Estos enfermos necesitan suplementos.

La insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía carcinoide puede referir diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Algunos enfermos precisan broncodilatadores, como el salbutamol, que interaccionan con los receptores adrenérgicos α y no inducen rubefacción. La diarrea del síndrome carcinoide se puede controlar con loperamida o difenoxilato.¹⁶⁴ Si el enfermo sigue manifestando el síndrome carcinoide, se aplicará tratamiento con análogos de la somatostatina que han reemplazado a la mayoría de los primeros inhibidores de la serotonina y de los receptores de serotonina. Los inhibidores de la serotonina (p. ej., paraclorofenilalanina y α -metildopa), que inhiben la síntesis de serotonina, y los antagonistas de los receptores de serotonina (p. ej., ciproheptadina, metisergida y ketanserina) no se utilizan por sistema en clínica.¹⁶⁴

Estos tratamientos más tempranos surtieron una eficacia limitada para inhibir la rubefacción y la diarrea y se acompañaron de efectos secundarios importantes. El telotristat etiprato, un inhibidor de la enzima triptófano hidroxilasa, reduce las cifras de serotonina. En un estudio, este compuesto redujo el peristaltismo intestinal en un 44% y los valores urinarios de 5-HIAA en un 75%. Los pacientes experimentaron una mejoría significativa.¹⁶⁵ La combinación de antagonistas de los receptores H₁ y H₂ de histamina surte efecto frente al síndrome carcinoide causado por un carcinoide del intestino anterior, debido a la secreción concomitante de histamina y serotonina. La prednisona, en dosis de 15 a 30 mg/día, proporciona alivio ocasional a algunos enfermos con rubefacción intensa y diarrea.¹⁶⁴

Análogos de la somatostatina

Aunque la somatostatina 14 natural reduce los síntomas de los pacientes con un síndrome carcinoide,¹⁶⁶ su uso se ve limitado por su corta semivida (~2,5 min). En los últimos 30 años se han desarrollado análogos sintéticos de la somatostatina (octapéptidos) para su uso clínico. El más utilizado es la octreotida; otros análogos son la lanreotida y la vapreotida.¹⁶⁷⁻¹⁷²

Los análogos de la somatostatina empleados en la práctica clínica (octreotida, lanreotida) (fig. 45.20) se unen a los receptores SSTR1 y SSTR5 y, con menor afinidad, a SSTR3. Ejercen su acción celular a través de la interacción con células específicas y receptores transmembrana pertenecientes a la superfamilia de receptores de membrana acoplados a la proteína G. Inhiben la actividad adenilato ciclasa, activan la fosfotirosina fosfatasa (PTP) y modulan las proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK).^{153,155,173-175} Los receptores del subtipo 2 y 5 modulan los flujos de K⁺ y Ca²⁺ por la célula.¹⁷³ La activación de todas estas vías inhibe la producción y liberación de los factores de crecimiento conocidos y surte efectos antiproliferativos.^{154,155,168-171,173,174}

Se sabe que el SSTR3 media en la apoptosis dependiente de PTP, acompañada de una activación de TP53 y BAX.¹⁷⁵ Cuatro de los cinco subtipos de receptores de somatostatina (SSTR2 a SSTR5) experimentan, tras su unión con el ligando, un internamiento rápido, que se ha explorado a través del tratamiento con análogos radiactivos de la somatostatina dirigidos contra el tumor.¹⁷⁶⁻¹⁷⁹

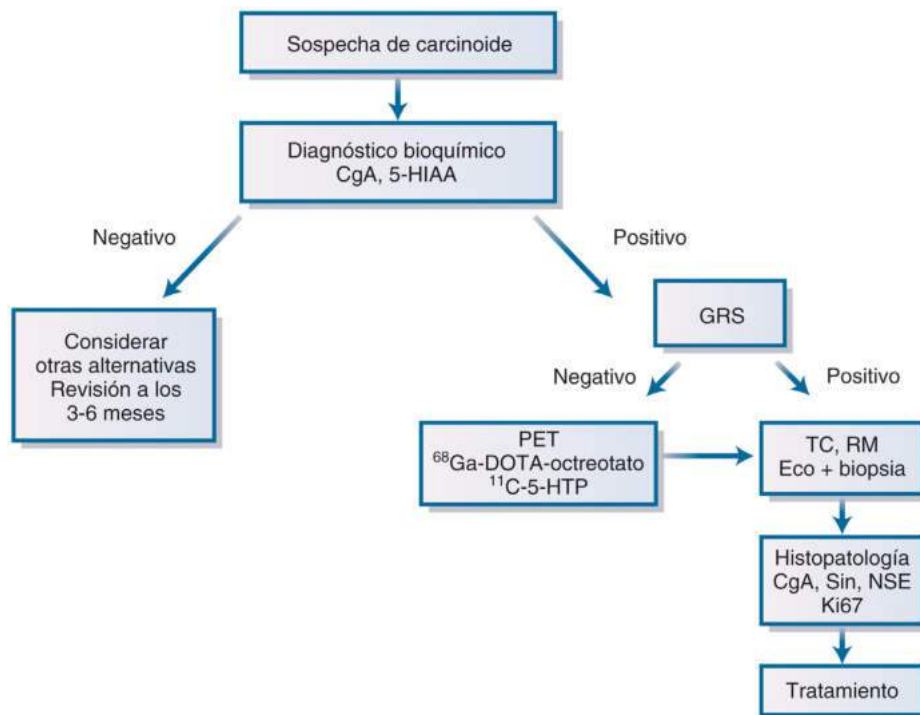
Se ha señalado un efecto antiproliferativo, probablemente por una combinación de actividades SSTR2 y SSTR5, que inhiben la MAPK y los flujos de K⁺ y Ca²⁺, determinando una parada del ciclo celular;¹⁷³⁻¹⁷⁵ el mecanismo antitumoral preciso, sin embargo, no se conoce.

Hoy se sabe que algunos subtipos de receptores de somatostatina (SSTR1 y SSTR5) forman heterodímeros con el receptor de dopamina D₂. Esta combinación modula la señal intracelular y regula de manera fina los efectos mediados.¹⁷⁷

Los cinco subtipos de receptores de somatostatina se expresan en los tumores carcinoide en combinación variable, aunque ciertos tumores expresan los cinco subtipos.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ Los receptores no solo se expresan sobre las células tumorales, sino también en las venas peritumorales.¹⁸⁰ Otro mecanismo antitumoral de los análogos de la somatostatina podría residir en la angiogénesis.¹⁸¹

La administración subcutánea de octreotida y lanreotida cada 8-12 h permite controlar los síntomas clínicos del 60 al 70% de los pacientes con un síndrome carcinoide; estos preparados son los considerados de elección.¹⁸²⁻¹⁸⁷ La octreotida y la lanreotida reducen los niveles de serotonina y de 5-HIAA en orina y los valores plasmáticos de taquicina y CgA. La dosis recomendada de octreotida es de 100 a 150 μ g, dos o tres veces al día, el tratamiento de referencia para controlar los síntomas clínicos.¹⁸⁶ No obstante, algunos pacientes precisan dosis más altas, hasta de 3.000 μ g/día, para controlar los síntomas clínicos y el crecimiento tumoral, sobre todo durante los tratamientos prolongados.¹⁸⁸

La taquifilaxia (sensibilidad reducida) a los análogos de la somatostatina puede aparecer durante el tratamiento prolongado.¹⁸⁹ Las formulaciones de acetato de octreotida y de lanreotida de larga acción y liberación lenta permiten administrar dosis de octreotida LAR de 20 a 30 mg, una vez al mes, o de acetato de lanreotida de 90 a 120 mg, una vez al mes, y controlan los síntomas clínicos y los valores hormonales del 50 al 60% de los pacientes con síndrome carcinoide.^{189,190} Las formulaciones de los análogos de la somatostatina de larga acción han mejorado mucho la calidad de vida de los enfermos, al reducir el número de inyecciones y proporcionar un control más estable de la sintomatología clínica.¹⁸⁹ Se ha introducido en algunos estudios clínicos sobre tumores carcinoide un nuevo análogo de la somatostatina, la pasireotida, que se une a SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5. En un estudio de fase II sobre enfermos con tumores carcinoide refractarios a la octreotida, el número de deposiciones y los episodios de rubefacción



• **Figura 45.20** Algoritmo diagnóstico para los tumores neuroendocrinos (carcinoides) del intestino delgado. ¹¹C-5-HTP, ¹¹C-5-hidroxitriptófano; CgA, cromogranina A; Eco, ecografía; GRS, gammagrafía de receptores de somatostatina; 5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético; NSE, enolasa neuronal específica; PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética; Sin, sinaptofisina; TC, tomografía computarizada.

disminuyeron en un tercio de los casos.^{190,191} Sin embargo, el fármaco no fue mejor que la octreotida estándar en un estudio aleatorizado sobre TNE del intestino delgado.¹⁸⁹

El tratamiento con dosis altas de lanreotida (12 mg/día) o de octreotida (3 mg/día) ha elevado el porcentaje de pacientes con un descenso significativo del tamaño tumoral (el 12 frente al 5% con la dosis estándar).^{192–195} Se ha descrito la inducción de apoptosis durante el tratamiento con dosis altas,¹⁹⁶ posiblemente mediado por una activación de SSTR3. Las dosis ultraaltas de octreotida han generado respuestas antitumorales significativas entre pacientes con resistencia a la dosis habitual.^{195,196} En un estudio aleatorizado y prospectivo sobre carcinoides del intestino medio (PROMID) se observó un tiempo significativamente más largo hasta la progresión con la octreotida LAR, en comparación con un placebo.¹⁹⁷ Estos datos han modificado las directrices para el tratamiento de los tumores carcinoides de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de EE. UU. Hoy, todos los tipos de tumores carcinoides, sean funcionantes o no, se pueden tratar con octreotida. Los resultados preliminares que denotan el efecto antitumoral de los análogos de la somatostatina se han visto respaldados por un estudio de 2014 (CLARINET).¹⁹⁸ La lanreotida prolonga significativamente la supervivencia sin progresión en los tumores neuroendocrinos no funcionantes.¹⁹⁸

Si el paciente corre riesgo de crisis carcinoide, el tratamiento preferido son los análogos de la somatostatina. Las crisis carcinoides representan una complicación potencialmente mortal del síndrome carcinoide y surgen de forma espontánea o se asocian al estrés y la anestesia, la quimioterapia y ciertas infecciones (v. anteriormente). Los pacientes suelen manifestar rubefacción intensa, diarrea, dolor abdominal e hipotensión. Se recomienda la infusión continua de 50 a 100 µg/h de un análogo de la somatostatina, que suele modificar este trastorno potencialmente mortal. Asimismo, se aconseja administrar a los pacientes análogos de la somatostatina por vía subcutánea antes de la cirugía o de otras situaciones de estrés.

Los efectos secundarios de los análogos de la somatostatina no han resultado, por lo común, graves, y se dan del 20 al 40% de los casos: dolor en el lugar de inyección, flatulencia, diarrea y retortijones. Los efectos secundarios considerables a largo plazo son la colestiasis, el barro biliar, la esteatorrea, el deterioro de la tolerancia a la glucosa y la hipocalcemia.^{103,184,185,188,189,195} La incidencia de cálculos biliares entre los pacientes tratados durante largo tiempo varía entre el 5 y el 70%, y la incidencia de colestiasis sintomática, con necesidad de tratamiento quirúrgico, es menor del 10%.¹⁸⁹

Interferones

El interferón α (IFN- α) –solo o combinado con un análogo de la somatostatina– supone un tratamiento eficaz del síndrome carcinoide. Del 40 al 50% de los pacientes que reciben la dosis recomendada de 3-5 millones de unidades de interferón $\alpha 2a$ o de interferón $\alpha 2b$ recombinantes, 3-5 veces por semana por vía subcutánea, experimentan un control sintomático y bioquímico.^{184,199,200–204} Del 10 al 20% de los enfermos muestran un descenso significativo del tumor.^{204–206}

El IFN- α surte un efecto directo sobre las células tumorales, ya que bloquea la división en la fase celular G₁/S, inhibe la síntesis de proteínas y hormonas, y reduce la angiogenia por medio de una inhibición de los factores angiogénicos bFGF y VEGF. Asimismo, posee un efecto indirecto por estimulación del sistema inmunitario, en particular, los linfocitos T y las células citolíticas.^{207,208} La respuesta al IFN- α se predice analizando la inducción de la 2',5'-oligoadenilato sintetasa o de la proteína cinasa p68 (PKR), enzimas que intervienen en la regulación del ciclo celular y en la síntesis de proteínas.^{208–212} Hoy se dispone de formulaciones de larga acción de IFN- α (interferones pegilados), que se pueden administrar en dosis de 80 a 150 µg/semana por vía subcutánea.

El tratamiento con IFN- α induce una fibrosis intratumoral, que no se detecta con una TC o una ecografía periódicas; por eso, es

posible que el tamaño tumoral no cambie.²¹³ Los efectos secundarios de los interferones α son más acusados que los de los análogos de la somatostatina, y comprenden síndrome de fatiga crónica, anemia, leucopenia y trombocitopenia, así como la aparición de reacciones autoinmunitarias en el 10-15% de los casos.^{208,214} La mayoría de estos efectos secundarios dependen de la dosis y se pueden controlar ajustando individualmente la dosis.

Los pacientes con el síndrome carcinoide, que no han respondido a la octreotida ni al IFN- α por separado, pueden recibir una combinación de ambos. Estas combinaciones suelen ejercer un control de los síntomas del 70% de los pacientes y estabilizar el crecimiento del tumor del 40 al 50% de las ocasiones.²¹⁵⁻²¹⁷ La combinación también proporciona una mejor tolerancia a los interferones α , si se añaden análogos de la somatostatina. Más aún, el tratamiento con análogos de la somatostatina se ve dificultado por la aparición de taquifilaxia con el paso del tiempo, es decir, una menor sensibilidad al análogo, que obliga a incrementar la dosis y, por último, a retirar el compuesto durante varios meses, período en el que se puede continuar el tratamiento con IFN- α . A su vez, se puede retirar el IFN- α y continuar con un análogo de la somatostatina si aparecen efectos secundarios graves del IFN- α (en particular, síndrome de fatiga crónica o depresión).²¹⁵⁻²¹⁷ Recientemente, se ha demostrado una actividad antitumoral similar entre el IFN- α 2b y el bevacizumab en un estudio en fase III aleatorizado y prospectivo.²¹⁸

Quimioterapia

Existe un acuerdo mayoritario de que los carcinoides clásicos del intestino medio y el síndrome carcinoide, si el tumor posee una escasa capacidad de proliferación, no se deben tratar con quimioterapia. Los resultados de algunos estudios han sido frustrantes y las tasas de respuesta no exceden del 5 al 10%, duran poco y se acompañan de efectos secundarios importantes.^{219,220} La combinación de estreptozotocina y 5-fluorouracilo, que posee efectos antitumorales frente a tumores del páncreas endocrino, no muestra los mismos efectos frente a los carcinoides clásicos del intestino medio.²²⁰ En los del intestino anterior, que suelen desplegar un comportamiento más maligno, se puede, no obstante, ensayar el tratamiento citotóxico. Las combinaciones abarcan estreptozotocina más 5-fluorouracilo, doxorubicina, cisplatino más etopósido y dacarbacina más 5-fluorouracilo.²²¹⁻²²³ La temozolomida ha resultado significativamente eficaz frente a los carcinoides del intestino anterior.²²⁴ Todos estos tratamientos citotóxicos se pueden combinar con un análogo de la somatostatina.

Otros preparados

Las células tumorales carcinoides y las células del estroma expresan receptores tirosina cinasa (receptor α/β del factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGFR], receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR], VEGFR). Por eso, se ha ensayado el tratamiento con inhibidores de los receptores tirosina cinasa, y la tasa de respuesta objetiva se aproxima al 10-15%.²²⁵ Los inhibidores de la diana de la rapamicina de los mamíferos (mTOR) son fármacos nuevos que bloquean la vía de señalización mTOR, que se activa en muchos tumores. El everolimús, solo o combinado con la octreotida, ha arrojado respuestas objetivas del 15 al 20%.²²⁶⁻²²⁸ El everolimús se evaluó en un estudio aleatorizado y controlado con placebo en TNE no funcionantes de pulmón o digestivo (RADIANT4). El tratamiento se asoció a una mejoría significativa de la supervivencia sin progresión,²²⁵ si bien en otro estudio de pacientes con síndrome carcinoide no se encontraron diferencias en la supervivencia global en los pacientes que recibieron everolimús frente a los tratados con placebo (RADIANT2).²²⁸

Cirugía

Como, en el momento de la presentación clínica, la mayoría de los tumores de los pacientes con un síndrome carcinoide tienen carácter

maligno, rara vez se obtiene la curación quirúrgica. La resección de la enfermedad local o de las metástasis ganglionares regionales permite curar a ciertos pacientes, pero, incluso si se realiza una cirugía radical, hay que plantear siempre técnicas citorreductoras y de derivación que se pueden efectuar en cualquier momento del tratamiento.^{58,99,229}

Entre los cirujanos ha surgido una actitud más proactiva; en la actualidad se realizan resecciones más amplias y operaciones de citorreducción.^{229,230} La resección del tumor primario y de las metástasis locorregionales ha sido motivo de debate recientemente. Para la decisión final se necesita un estudio aleatorizado prospectivo.²³¹ A diferencia de otras metástasis hepáticas, en las que el trasplante de hígado ha aportado, en general, malos resultados, ha crecido el interés por el trasplante de hígado de los pacientes con un carcinoide metastásico.²³²⁻²³⁴ Según una revisión de 103 pacientes con tumores endocrinos malignos, incluidos los carcinoides y los tumores del páncreas endocrino, las tasas de supervivencia a los 5 y a los 2 años alcanzaron el 16 y el 47%, respectivamente; sin embargo, la tasa de supervivencia sin recidivas fue inferior al 24%.²³⁴ El trasplante de hígado podría plantearse a los pacientes más jóvenes (< 50 años de edad), con un síndrome carcinoide descontrolado y potencialmente normal, durante el tratamiento farmacológico o el tratamiento radiactivo dirigido contra las metástasis hepáticas en ausencia de diseminación extrahepática (criterio de Milán). No obstante, según una investigación de nuestro grupo, hay que cuestionar los resultados del trasplante hepático: la supervivencia a los 5 años de pacientes menores de 55 años que no fueron operados es de 92 ± 9 meses, mientras que la de los pacientes trasplantados que satisfacen los criterios de Milán alcanza 97 ± 6 meses.²³²

Otra manera de reducir el tumor es la embolización de la arteria hepática, que no solo mejora el síndrome carcinoide en la mitad de los casos, sino que, además, reduce el tamaño del tumor en muchos de ellos. El efecto terapéutico puede durar de 9 a 12 meses y es posible repetir la intervención.^{235,236} La quimioembolización, la embolización simultánea con gel quirúrgico (Gelfoam) y la quimioterapia (doxorubicina, mitomicina C, cisplatino, 5-fluorouracilo) o el IFN- α han proporcionado una mejora sintomática de un número significativo de pacientes con el síndrome carcinoide.^{237,238} Sin embargo, la oclusión o la embolización de la arteria hepática pueden ocasionar efectos secundarios graves (náuseas, vómitos, dolor hepático, fiebre) y complicaciones importantes (síndrome hepatorenal, sepsis, perforación de la vesícula y necrosis intestinal). Del 5 al 7% de los enfermos muestran complicaciones.²³⁶⁻²³⁸

Otros tratamientos citorreductivos son la crioterapia y la ablación por radiofrecuencia,²³⁹ pero están confinados a pacientes con una carga tumoral más baja, tumores con un diámetro menor que 5 cm o un número limitado de metástasis.

Radiación

La radiación externa ha mostrado poca eficacia y se usa, sobre todo, para paliar los síntomas de las metástasis óseas y cerebrales.^{240,241} El MIBG es captado por los carcinoides y se concentra. La posibilidad de tratamiento con MIBG radiactivo se ha evaluado en un número limitado de casos. La tasa de respuesta notificada roza el 30% con ¹²⁵I-MIBG o ¹³¹I-MIBG.^{242,243}

El tratamiento radiactivo dirigido al tumor y basado en análogos de la somatostatina se ha aplicado con ¹¹¹In-DTPA-octreotida. Se han descrito mejorías sintomáticas del 40% de los pacientes y estabilización tumoral del 30%.²⁴⁴ El indio 111 (¹¹¹In) es una sustancia con radiación débil (electrones de Auger) y ha sido sustituido por el itrio 90 (⁹⁰Y) y el lutecio 177 (¹⁷⁷Lu) (emisores de radiación β).^{245,247}

Se han notificado estudios con ⁹⁰Y-DOTA-octreotida con resultados alentadores.²⁴⁵ Se ha empezado a usar en clínica el isótopo relativamente nuevo, ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotato, que mejora todavía más los resultados. Del 30 al 40% de los enfermos con un proceso avanzado

manifiestan un descenso significativo del tumor. Sin embargo, el tratamiento resulta más eficaz frente a tumores pequeños. Se trata de una modalidad atractiva de tratamiento, porque el ligando radiactivo, después de unirse al receptor, se interna y es transportado hasta el núcleo celular, dañando el ADN.²⁴⁵ Como las células tumorales suelen tener una mayor densidad de receptores de somatostatina (SSTR2 y SSTR5) que los tejidos circundantes, el tratamiento podría tolerarse mejor. Recientemente se ha publicado un estudio esencial en el que TNE pequeños del intestino delgado recibieron tratamiento con cuatro ciclos de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE o con 60 mg de octreotida LAR cada 4 semanas (NETTER1). Los pacientes que recibieron el tratamiento con radionúclidos alcanzaron una supervivencia sin progresión significativamente mayor.²⁴⁸ Este estudio ha sido la base para el registro ante la EMA y la FDA del tratamiento de pacientes con TNE digestivos metastásicos no susceptibles de tratamiento quirúrgico. Más recientemente, se demostró que una firma genómica en la sangre predecía la respuesta de TPR con ¹⁷⁷Lu-octreotida.²⁴⁹

En la enfermedad de predominio hepático, la radioembolización con microesferas de ⁹⁰Y (cuentas de vidrio o de resina inyectadas en la arteria hepática) podría resultar una alternativa válida.²⁵⁰ El tratamiento actual del tumor carcinoide o metastásico se resume en un algoritmo (fig. 45.21).

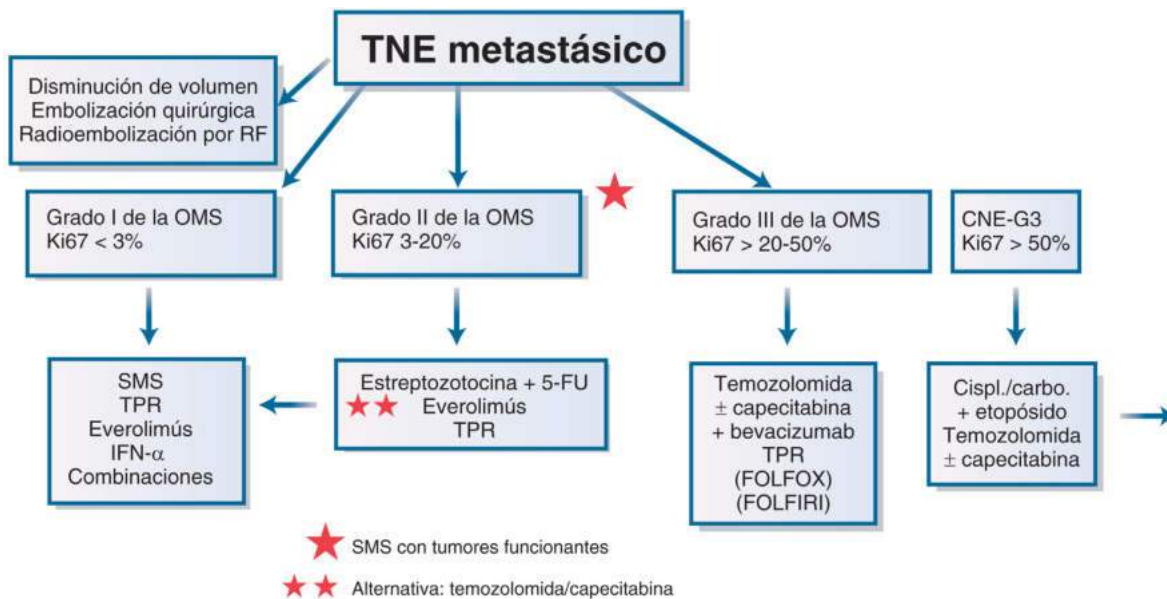
Pronóstico

En clínica, el síndrome carcinoide suele constituir una manifestación de la enfermedad avanzada. Los carcinoides de los distintos lugares se diferencian no solo por el porcentaje y evolución hacia el síndrome carcinoide, sino también por su agresividad. Las tasas de supervivencia de los pacientes con diversos tipos de carcinoide dependen del asiento, la extensión del tumor y la biología tumoral. Entre pacientes con una enfermedad exclusivamente localizada, la supervivencia a los 5 años de los carcinoides de intestino medio roza el 65%, cifra que, en esencia, no sobrepasa la de los que tienen metástasis regionales. La tasa de supervivencia a los 5 años de los enfermos con metástasis a distancia se reduce al 39%.^{26-28,251,252} La supervivencia relativa de los

carcinoides de intestino medio a los 5, 10 y 15 años alcanza el 67, el 54 y el 44%, respectivamente.²⁵¹ La supervivencia a los 5 y a los 10 años del carcinoide bronquial típico llega al 95 y el 80%. La supervivencia en los carcinoides pulmonares atípicos es significativamente más corta: solo del 50% a los 5 años.²³

Uno de los principales determinantes de la supervivencia en los tumores carcinoides son las metástasis. El sexo femenino y la edad más joven conllevan mejor pronóstico. Otros factores que se correlacionan con una supervivencia más larga son un valor elevado de CgA en el momento del diagnóstico y un índice de proliferación alto (Ki67).^{38,117} Durante la década de los noventa se redujo la incidencia de muerte por cardiopatía carcinoide, probablemente como consecuencia del diagnóstico más temprano, la intervención quirúrgica activa y la interrupción de análogos de la somatostatina e interferones α . En un estudio preliminar, realizado por nuestro grupo, el 30% de los pacientes murieron por complicaciones de la cardiopatía carcinoide.²⁵ En un estudio más reciente de 2008, la cifra bajó hasta menos del 10%.²⁷ Hoy, la cardiopatía carcinoide con repercusión clínica es rara. Del 5 al 10% de los pacientes con carcinoides corren más riesgo de sufrir un adenocarcinoma simultáneo del intestino grueso. La frecuencia de un segundo tumor maligno comporta un pronóstico menos favorable.^{23,26} En dos estudios (de 2011 y 2014), en los que se comparó a cerca de 900 pacientes con tumores del intestino medio o anterior, la supervivencia se correlacionó con el sistema de gradación de la OMS y la estadificación TNM. La tasa de supervivencia a los 10 años para el grado 1 (G1) llegó al 80%; para el G2, al 50-66%, y para el G3, al 35%; para los tumores en un estadio I y II, la tasa de supervivencia alcanzó el 100%; para los tumores con un estadio III, el 85%, y para los tumores en estadio IV, el 35%.²⁵¹

Los factores pronósticos significativamente negativos para la supervivencia global fueron una edad avanzada en el momento del diagnóstico, la cardiopatía carcinoide, la carga tumoral hepática, un grado alto de la OMS y la carcinomatosis peritoneal.^{250,252} La cirugía locorregional ha influido de manera positiva en la supervivencia.²⁵²



• **Figura 45.21** Algoritmo para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos (TNE) metastásicos. *Cispl./carbo.*, cisplatino/carboplatino; *CNE*, carcinoma neuroendocrino; *5-FU*, 5-fluorouracilo; *FN*, fibronectina; *IFN*, interferón; *OMS*, Organización Mundial de la Salud; *RF*, radiofrecuencia; *SMS*, somatostatina; *TNEP*, tumor neuroectodérmico primitivo; *TPR*, terapia péptido-receptor.



• **Figura 45.22** Evaluación de los trastornos por rubefacción. (Tomado de Yale SH, Vasudeva S, Mazza JJ, et al. Disorders of flushing. *Compr Ther*. 2005;31:59–71.)

Otros trastornos por rubefacción

Carcinoma medular de tiroides y VIPoma

Otros tumores neuroendocrinos, como el carcinoma medular de tiroides (CMT) y los tumores productores de VIP (ganglioneuroma, tumores del páncreas endocrino), se pueden manifestar por síndromes de rubefacción (fig. 45.22).^{253,254} Algunos pacientes muestran, además, diarrea, sobre todo, si sufren un tumor productor de VIP, que se acompaña de una diarrea secretora intensa. Entre los pacientes con CMT, la rubefacción y la diarrea representan síntomas poco habituales y se dan, en particular, cuando se observan altos niveles circulantes de calcitonina y CGRP.

El mecanismo de la rubefacción y la diarrea se desconoce y se ha propuesto que está mediado a través de prostaglandinas estimuladas por la calcitonina. La frecuencia de tumefacción y diarrea suele resultar menor del 5% entre los pacientes con un CMT metastásico avanzado.^{253,255} El tratamiento consiste en controlar el crecimiento tumoral y se basa en la resección quirúrgica, la embolización de las metástasis hepáticas y el tratamiento citotóxico (tratamiento de combinación basado en la doxorubicina). Los análogos de la somatostatina pueden aliviar la diarrea. El tratamiento con el inhibidor de tirosina cinasa vandetanib reduce estos síntomas y posee un efecto antitumoral.²⁵⁵

El síndrome de VIPoma o WDHA (diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria) (síndrome de Verner-Morrison) se acompaña de una diarrea secretora intensa (hasta 15 l/día), y algunos enfermos experimentan una rubefacción violácea continua de todo el cuerpo e hipotensión.^{254,256,257} El síndrome se caracteriza, además, por aclorhidria, hipopotasemia y acidosis metabólica, y se relaciona con la sobreproducción de VIP y de un dipéptido, histidina metionina, emparentado. Estos pacientes muestran tumores en el páncreas, el pulmón o los ganglios linfáticos.^{256,257}

El diagnóstico lo confirma el análisis del VIP plasmático, que suele exceder de 70 pmol/l.²⁵⁷

El tratamiento se dirige contra el tumor y el exceso hormonal. La administración de análogos de la somatostatina en infusión subcutánea o i.v. permite controlar, en los peores casos, los síntomas clínicos.²⁵⁸ El tratamiento citotóxico con combinaciones basadas en estreptozotocina, 5-fluorouracilo o doxorubicina se recomienda para los casos malignos.²⁵⁶ Los inhibidores, como mTOR (everolímús), despliegan

un efecto antitumoral sobre los VIPomas, con disminución de los síntomas clínicos.²²⁵

Mastocitosis y trastornos relacionados

La mastocitosis y otras activaciones generalizadas de los mastocitos se relacionan en clínica con los trastornos por rubefacción. Casi todos los pacientes con mastocitosis siguen una evolución larvada, aunque algunos tipos de mastocitosis se comportan de forma agresiva. Los síntomas se atribuyen, sobre todo, a la activación paroxística de los mastocitos.^{259,260}

La mayoría de los enfermos con mastocitosis manifiestan signos de afectación cutánea; el más frecuente son las pequeñas lesiones pigmentadas múltiples que producen urticaria cuando se golpea con un objeto romo (signo de Darier); este estado se denominó *urticaria pigmentaria*.^{261,262} Otra forma de mastocitosis cutánea, con más telangiectasias, se denomina *telangiectasia macular eruptiva persistente*. La hepatomegalia y la esplenomegalia pueden obedecer a la infiltración de los mastocitos, y es también frecuente la fibrosis hepática.^{262,263}

La afectación ósea se manifiesta como osteoporosis u osteoesclerosis.²⁶⁴ La mastocitosis sistémica también puede afectar al tubo digestivo, y ocasionar nódulos en la mucosa ileal, gástrica y del colon.²⁶⁵

Las alteraciones hematológicas son inespecíficas: infiltración mastocítica llamativa de los huesos, anemia, leucocitosis, adenopatías ocasionales y eosinofilia.²⁶⁶ La mastocitosis de un subgrupo de pacientes es secundaria a enfermedades hematológicas primarias, de ordinario trastornos mieloproliferativo o mielodisplásico.^{266–268} La leucemia mastocítica está descrita de forma rara.²⁶⁹ Ciertos casos con un ordenamiento del gen de tipo FIP1 1/PDGFR- α (*FIP11-PDGFR*) se solapan con la leucemia eosinófila crónica. Además, se aprecian valores séricos elevados de triptasa.²⁷⁰ La mayoría (> 80%) de los pacientes con mastocitosis sistémica muestran una mutación c-kit activadora en el codón 816 en los mastocitos.²⁷⁰

Los signos clínicos de la mastocitosis sistémica consisten en rubefacción, taquicardia, hipotensión y, a veces, náuseas, vómitos y diarrea. Este síndrome se parece al carcinoide. La histamina es un vasodilatador potente, que liberan los mastocitos. Otros mediadores del síndrome son la prostaglandina D₂, la triptasa y la heparina.^{270–273} La prostaglandina D₂ es un mediador más potente que la histamina.

El diagnóstico se establece determinando la histamina y sus metabolitos en la orina.²⁷² La cuantificación de los metabolitos de la histamina (*N*-metilhistamina y ácido metilimidazolacético) parece detectar la hiperproducción de histamina de los pacientes con mastocitosis con más sensibilidad.²⁷³ La determinación de la producción endógena de prostaglandinas D₂ se puede llevar a cabo cuantificando el principal metabolito urinario (ácido 9 α -hidroxi-11,15-dioxo-2,3,18,19-tet-ranorprost-5-ene-1,20-dioico).²⁷³ Sin embargo, estas mediciones solo se pueden efectuar en laboratorios especializados. Es más fácil determinar la liberación de triptasa y las técnicas de inmunoanálisis revelan una cantidad mayor de la enzima triptasa (> 20 ng/ml), asociada a los gránulos.²⁷⁴ El análisis de las células CD25 de la médula ósea respalda, en ocasiones, el diagnóstico de una enfermedad de los mastocitos.²⁷⁵

El tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad. Como sucede con la anafilaxia alérgica, la adrenalina revierte con eficacia la hipotensión asociada a la liberación de los mediadores mastocíticos;²⁷⁵ por eso, estos pacientes necesitan tener acceso continuo a la adrenalina en forma de inyección subcutánea o inhalación. El tratamiento crónico para prevenir los ataques agudos se basa en antihistamínicos combinados más una inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas. Se precisa un bloqueo de los receptores de histamina H₁ y H₂ para evitar el efecto vasodilatador de la histamina.^{246,275,276}

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la enzima ciclooxigenasa, que cataliza la formación de las prostaglandinas. Se ha empleado ácido acetilsalicílico, pero algunos pacientes no lo toleran por

sus efectos secundarios sobre el intestino y las reacciones alérgicas.²⁷⁷ Entre los pacientes refractarios a los antihistamínicos y AINE se ha ensayado el IFN- α para reducir el número de mastocitos y excretar los mediadores mastocíticos. El tratamiento con IFN- α se sigue considerando empírico.²⁷⁸ Un subgrupo de los pacientes portadores del oncogén *FIP1L1-PDGFR α* alcanzará una remisión clínica, histológica

y molecular completa con el mesilato de imatinib, a diferencia de los que tienen una mutación de D816V de c-kit.²⁷⁷

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.

46

Abordaje de los trastornos de la reproducción en pacientes con cáncer

MAHMOUD SALAMA, VICTORIA SANDLER Y TERESA K. WOODRUFF

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

¿Qué es la oncofertilidad y por qué es importante?, 1710
Logística de la preservación de la fertilidad, 1713

Desafíos a los que se enfrenta la preservación de la fertilidad, 1720
Resumen y pasos futuros, 1724

PUNTOS CLAVE

- El aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer es el motivo por el que cada vez se dan con más frecuencia alteraciones de distintos sistemas orgánicos, debido a la presencia del tumor y al tratamiento correspondiente. El sistema endocrino es uno de los sistemas orgánicos que se ve más afectado, y se detectan anomalías en este sentido en más de un 40% de los supervivientes a cánceres infantiles.
- La oncofertilidad constituye un campo multidisciplinario relativamente nuevo en el que confluyen la oncología y la medicina reproductiva, y que tiene por objeto proporcionar opciones de fertilidad a pacientes jóvenes con cáncer.
- Los tratamientos anticancerosos agresivos con toxicidad gonadal, como la quimioterapia con agentes alquilantes y la radiación corporal total, se usan en muchas ocasiones para el tratamiento del cáncer en pacientes jóvenes. El riesgo de toxicidad gonadal y, en consecuencia, de infertilidad yatrógena depende principalmente del tipo y estadio de la enfermedad, de las dosis y las pautas de administración del tratamiento anticanceroso, y de la edad del paciente en el inicio del tratamiento.
- Si el riesgo de toxicidad gonadal y de consiguiente infertilidad yatrógena excede el 50% y el paciente desea tener niños en el futuro, se debe adoptar antes, durante y después de la quimioterapia y la radioterapia una estrategia de preservación y restauración de la fertilidad.
- Las estrategias de preservación y restauración de la fertilidad deben ser individualizadas y se deben diseñar según las circunstancias de cada paciente, una vez que este o sus tutores legales si se trata de un niño hayan dado su consentimiento informado.
- Entre las opciones disponibles para preservar y restaurar la fertilidad se encuentran la congelación de gametos y tejido gonadal y su posterior autotrasplante, la protección de las gónadas, la obtención de tejido gonadal mediante técnicas de bioingeniería, la tecnología de reproducción de células madre y la farmacoterapia citoprotectora neoadyuvante.
- Para la obtención de resultados óptimos, la oncofertilidad requiere un abordaje multidisciplinario en el que han de colaborar estrechamente oncólogos, ginecólogos, endocrinólogos, cirujanos, biólogos especialistas en reproducción, investigadores científicos y personas que encaminen al paciente a lo largo de todo el proceso médico.

¿Qué es la oncofertilidad y por qué es importante?

Alcance del problema

El cáncer afecta anualmente a más de 14 millones de personas en todo el mundo, un 10% de ellas en edad fértil.¹ La supervivencia de niños y adolescentes con cáncer oscila entre el 71 y el 86%, debido, en gran medida, a la detección precoz y a la disponibilidad de tratamientos anticancerosos eficaces. Sin embargo, hasta un 80% de los niños, adolescentes y adultos con cáncer son sometidos a tratamientos que pueden afectar de manera temporal o definitiva a su salud reproductiva, afectando a la fertilidad, al funcionamiento gonadal o al bienestar psicosexual.² La razón de ser de la oncofertilidad es la toma en consideración de la salud reproductiva del individuo a la hora de adoptar

decisiones terapéuticas que, si bien pueden ser necesarias para preservar la vida del paciente, pueden poner en peligro su fertilidad. Por tanto, para que la calidad de vida (CV) futura de los supervivientes al cáncer sea óptima, es preciso conocer con detalle las consecuencias de los tratamientos anticancerosos sobre el sistema endocrino, como la infertilidad, las disfunciones de los tejidos dependientes de hormonas esteroideas (p. ej., hueso y corazón) y las anomalías de la salud psicosexual, así como las opciones disponibles para preservar la fertilidad y para el tratamiento anticonceptivo.³

Las directrices sobre práctica clínica oncológica que hay publicadas en la actualidad recomiendan que el personal sanitario mantenga informado permanentemente al paciente acerca de los posibles efectos sobre la salud reproductiva del tratamiento anticanceroso antes, durante y después de este.⁴ Aunque los médicos son cada vez más conscientes de los efectos de los tratamientos anticancerosos sobre la salud reproductiva, hasta un 50% de los pacientes no son informados

convenientemente sobre esta cuestión antes del inicio del tratamiento.^{2,5,6} Los pacientes con cáncer están vivamente interesados en tratar con los profesionales sanitarios que los atienden las cuestiones relacionadas con la salud reproductiva desde el momento del diagnóstico del cáncer y a lo largo del tratamiento y seguimiento de este. Entre las mujeres jóvenes con cáncer, un 62% afirman haber planificado tener hijos antes de ser diagnosticadas.^{4,7} De hecho, la fertilidad futura es una de las cuestiones que más preocupan a las mujeres en edad fértil que se ven sometidas a tratamiento anticanceroso; un tercio de ellas afirman padecer síntomas de depresión y/o ansiedad que afectan a sus actividades diarias, y un 16% requieren tratamiento con fármacos psicótrópicos.⁸ Incluso los pacientes con cáncer que han sido asesorados antes del tratamiento anticanceroso en lo relativo a la salud reproductiva manifiestan sentirse insatisfechos con la cantidad y con la calidad de la información recibida.⁴ Por ejemplo, las mujeres adultas con cáncer de mama se muestran, en general, satisfechas con el hecho de que se haya abordado el tema de la preservación de la fertilidad antes del inicio del tratamiento, pero muchas se sienten frustradas al considerar que se hace especial hincapié en lo que respecta a la infertilidad, sin que se hayan explicado adecuadamente las diferentes opciones para la preservación de la fertilidad y sus tasas de éxito, el coste de los procedimientos de preservación de la fertilidad y los protocolos experimentales. Es destacable el hecho de que la probabilidad de que las mujeres adultas que creen haber recibido información adecuada y de alta calidad acerca de la preservación de la fertilidad antes del inicio del tratamiento anticanceroso soliciten integrarse en programas de preservación de la fertilidad es cinco veces mayor en este grupo que entre las mujeres que no han sido debidamente asesoradas. Estas mujeres expresan también menos quejas y manifiestan mejor CV incluso aunque no soliciten medidas para la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.^{4,7} Entre los hombres adultos con cáncer, parece que el asesoramiento relativo a la preservación de la fertilidad antes del tratamiento anticanceroso es especialmente importante, ya que tienden a relacionar su fertilidad con su masculinidad y sus relaciones íntimas.⁹ Los hombres que solicitan ser tratados mediante métodos que preservan la fertilidad afirman que la esperanza de poder ser padres biológicos incrementa su autoestima mediante la reafirmación de su identidad masculina.⁹ No obstante, los hombres que padecen cáncer tienen menos probabilidades de recibir información acerca de los problemas relacionados con la fertilidad que las mujeres que se encuentran en las mismas circunstancias.⁵

Por otra parte, los adolescentes que padecen cáncer plantean retos específicos adicionales relacionados con su imagen corporal, su intimidad y relaciones, y su sexualidad durante y después del tratamiento anticanceroso. Tanto los adolescentes con cáncer como sus progenitores, que muchas veces son los responsables de la toma de decisiones, expresan preocupación con respecto a la fertilidad futura. No obstante, los padres de adolescentes con cáncer priorizan el inicio del tratamiento sobre la preservación de la fertilidad y tienden a subestimar las preocupaciones del hijo con respecto a la fertilidad futura.¹⁰ Algunas veces, los padres de pacientes pediátricos con cáncer manipulan la información transmitida a los pacientes más jóvenes (de 12 a 15 años) para reducir su angustia durante estas fases emocionalmente complejas. En consecuencia, algunos pacientes adultos que padecieron cáncer durante su infancia o adolescencia se muestran contrariados por haber sido excluidos parcial o totalmente de las conversaciones relativas al impacto del tratamiento anticanceroso sobre su fertilidad por parte de sus padres y de los médicos que los trataron.¹¹ Además, muchos de estos adultos manifiestan haber recibido insuficiente información acerca de temas relacionados con la fertilidad después del tratamiento anticanceroso, como los relativos a prácticas sexuales seguras y anticoncepción, la planificación familiar y las diferentes opciones para convertirse en padres no biológicos.¹¹ De hecho, tanto los supervivientes al cáncer pediátrico como sus padres expresan retrospectivamente rechazo hacia la distribución del tiempo y la atención dedicada a aspectos relacionados con la fertilidad antes del inicio del tratamiento anticanceroso, y culpan a los médicos de esta falta de información.¹² Los padres de supervivientes

adultos al cáncer pediátrico también afirman retrospectivamente que sus hijos deberían haberse visto involucrados en las conversaciones en que se abordó su futura fertilidad, independientemente de su edad en el momento del diagnóstico del cáncer. Para muchos pacientes adultos supervivientes y para sus padres, abordar el tema de la fertilidad antes del tratamiento anticanceroso es signo de esperanza en el futuro.¹²

En el asesoramiento sobre salud reproductiva se deben mencionar también las comorbilidades crónicas y las disfunciones endocrínicas a que puede dar lugar el tratamiento anticanceroso, como osteoporosis, enfermedad cardiovascular, disfunción cognitiva y otras cuestiones relativas a la salud mental.¹³ Además de la asociación existente entre determinados tratamientos anticancerosos (antraciclina, trastuzumab, radioterapia torácica) y toxicidad cardíaca,^{14,15} hay ciertos agentes quimioterapéuticos e inmunológicos, técnicas de radioterapia craneal y de extirpación quirúrgica de tumores, y tratamientos antihormonales que se asocian también a parámetros metabólicos adversos que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular, como obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, aterosclerosis y dislipidemia.^{16,17} Además, muchos tratamientos anticancerosos dan lugar a insuficiencia de estrógenos y testosterona, al dañar los órganos productores de estas hormonas, lo que da lugar a la inhibición de la señalización a través de receptores de estrógenos y de la aromatización de la testosterona para dar lugar a estrógenos, así como a la regulación negativa del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. Como estas hormonas esteroideas son esenciales para la salud ósea, los tratamientos anticancerosos que dan lugar a la carencia de estrógenos y testosterona van asociados a alteraciones de la fisiología ósea, a una rápida disminución de la densidad mineral ósea y a la duplicación del riesgo de fracturas tanto en hombres como en mujeres con cáncer. De hecho, más del 80% de los pacientes con cáncer de próstata experimentan una disminución de la densidad mineral ósea después de la castración médica o quirúrgica, y la reducción de la densidad ósea de las mujeres con cáncer de mama se acelera una vez que se instaura cualquier tratamiento inductor de insuficiencia ovárica. Los tratamientos anticancerosos también van asociados a carencias nutricionales crónicas que impiden la construcción normal del hueso, y a neuropatías hipofuncionales y yatrógenas crónicas que incrementan el riesgo de caídas y, en consecuencia, de fracturas.¹⁸ Finalmente, los supervivientes al cáncer presentan también una mayor incidencia de enfermedades mentales que la población general,¹⁹ y las alteraciones emocionales y sociales son especialmente prevalentes entre las mujeres mayores, sin pareja y desempleadas que han sobrevivido a tumores óseos y del sistema nervioso central (SNC).²⁰ La sexualidad, la fertilidad y la posibilidad de ser padres son factores particularmente importantes para el bienestar psicosocial de los adultos que sobreviven al cáncer, e influyen decisivamente en las secuelas psicológicas a largo plazo debidas al diagnóstico y al tratamiento de estas enfermedades.²¹

Cuestiones de salud reproductiva durante el tratamiento del cáncer

Fertilidad

La fertilidad es un componente esencial de la salud reproductiva e influye decisivamente en la CV de los pacientes con cáncer, especialmente en el caso de las mujeres. En concreto, el 60% de las mujeres y más del 50% de los hombres expresan su deseo de ser padres.²² La infertilidad transitoria o permanente tras un tratamiento anticanceroso puede afectar hasta a un 60% de los supervivientes al cáncer. Las consecuencias del tratamiento anticanceroso sobre la fertilidad suelen ser impredecibles y dependen del tipo de agente quimioterapéutico utilizado, la dosis de radiación, la edad del paciente y las reservas gonadales antes del tratamiento. En el caso de las mujeres con cáncer, los agentes alquilantes y la radioterapia pélvica resultan especialmente tóxicos para los folículos primordiales, y estos tratamientos merman las reservas ováricas y acortan el período de fertilidad de la mujer.²³ En

los hombres con cáncer, la quimioterapia y la radioterapia pélvica van asociadas a azoospermia en los 3 meses siguientes al tratamiento, y casi una cuarta parte de los supervivientes al cáncer presentan azoospermia u oligospermia persistente. La quimioterapia y la radioterapia también pueden impedir la reparación del ADN dañado en las espermatogonias, lo que puede reducir la fertilidad y/o dar lugar a un mayor riesgo de anomalías congénitas en la progeñe.²⁴

La descendencia biológica es esencial para la reafirmación de la adultez y la identidad sexual, la perspectiva existencial y la percepción de aceptación social por parte de los pacientes con cáncer. Las mujeres supervivientes al cáncer contemplan la gestación como un marcador de feminidad, mientras que los pacientes varones supervivientes al cáncer se centran más en la paternidad biológica como símbolo de masculinidad. La incertidumbre acerca de su estado de fertilidad incrementa la ansiedad relacionada con la salud reproductiva en los pacientes supervivientes al cáncer, especialmente en los jóvenes y solteros que pueden temer que su potencial infertilidad les impida encontrar pareja. Por ello, la constatación de la salud reproductiva tras la conclusión del tratamiento anticanceroso constituye un aspecto importante del cuidado integral de estos pacientes. Es interesante el hecho de que los supervivientes al cáncer que han conservado la fertilidad pueden optar por eludir la concepción debido al miedo a que el tumor recidive, a la posible transmisión de la enfermedad a los hijos o a los efectos perjudiciales que pueden afectarlos como consecuencia de su propia morbilidad y mortalidad.²² Por todo ello, el personal sanitario que atiende a pacientes con cáncer debe acometer no solamente la logística de la preservación de la fertilidad y el inicio del tratamiento anticanceroso, sino también proporcionar apoyo emocional en lo relativo a distintos aspectos de la oncofertilidad que pueden ser decisivos para el bienestar general y a largo plazo de los pacientes.

Anticoncepción durante el tratamiento anticanceroso

Pese a los efectos tóxicos para las gónadas de los tratamientos anticancerosos, muchos pacientes con cáncer se mantienen fértiles durante el tratamiento. Hasta un 10% de las mujeres sometidas a tratamiento anticanceroso no utilizan de forma regular un método anticonceptivo,²⁵ y un 3% de las mujeres con cáncer quedan embarazadas sin desearlo.²⁶ La elección de un método anticonceptivo femenino adecuado depende del tipo de cáncer (p. ej., dispositivos intrauterinos de cobre no hormonales en mujeres con cáncer de mama frente a implantes anticonceptivos en mujeres con cáncer cervical), del estado funcional y de las comorbilidades (p. ej., inmunocompetencia, riesgo tromboembólico, disfunción hepática), y de las preferencias personales.²⁷ Los anticonceptivos de barrera proporcionan protección frente a las enfermedades de transmisión sexual,²² pero no son tan eficaces como los dispositivos intrauterinos o los implantes anticonceptivos a la hora de prevenir el embarazo, debido a los frecuentes errores de utilización por parte del usuario. Los anticonceptivos de urgencia, incluidos los que implican un breve tratamiento por vía oral, se consideran seguros para las pacientes con cáncer. Las opciones de anticoncepción masculina van aumentando con rapidez y muchas gozan de buena aceptación entre los hombres. Entre los métodos inductores de azoospermia se encuentran los andrógenos, solos o asociados a progestágenos, los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), los antagonistas de la GnRH y la vasectomía. La inhibición guiada y reversible del semen mediante un gel polimérico causa daños reversibles al semen, mientras que los dispositivos oclusores de los conductos deferentes impiden que el semen discorra a través de ellos.²⁸ No obstante, la utilización de estos métodos de anticoncepción masculina se ve limitada por su incomodidad, coste, prejuicios en contra de la anticoncepción masculina, temor a su influencia sobre la libido y función sexual, y fácil reversibilidad.²⁹ Los moduladores selectivos de los receptores de andrógenos y los agentes no hormonales son alternativas para la anticoncepción masculina que se encuentran actualmente en fase de investigación.²⁹ Entre las mujeres con cáncer, la utilización de anticonceptivos entra en colisión con el deseo de embarazo. Muchas mujeres con cáncer afirman que, en caso

de quedar embarazadas durante el tratamiento anticanceroso, optarían por abortar, aunque no se conoce bien la incidencia de abortos en la población de mujeres embarazadas con cáncer. Los pacientes con cáncer consideran la anticoncepción un aspecto prioritario de su tratamiento, pero solamente existen unos pocos estudios en los que se ha documentado adecuadamente la cantidad y la calidad del asesoramiento anticonceptivo a pacientes con cáncer. Cabe destacar que el 65% de las mujeres a las que se había asesorado sobre anticoncepción afirman haber utilizado un método anticonceptivo eficaz.²⁵

El momento adecuado para la concepción después de la finalización del tratamiento anticanceroso también es un aspecto importante de la salud reproductiva de los supervivientes al cáncer. Las mujeres con cáncer no deben intentar concebir hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la finalización de la quimioterapia o 12 meses desde la de la radioterapia,²³ y los hombres no antes de 12 a 24 meses tras la finalización del tratamiento, dado el peligro de que los espermatozoides eyaculados contengan ADN dañado y no reparado.²⁴ Además, se debe considerar el riesgo de recurrencia del cáncer antes de intentar la concepción. Una anticoncepción bien planificada permite a los pacientes con cáncer diferir el embarazo hasta el momento en que la salud materna sea mejor, lo que optimiza la fecundación, el desarrollo embrionario y un desenlace adecuado en las fases iniciales del embarazo.^{24,30}

Disfunción gonadal

Mujeres con cáncer

Las mujeres sometidas a cirugía, quimioterapia o radioterapia para el tratamiento del cáncer presentan mayor riesgo de insuficiencia ovárica prematura (IOP). La IOP se caracteriza por amenorrea y carencia de hormonas esteroideas gonadales, junto con la elevación de la concentración sérica de hormona estimulante de los folículos al menos en dos ocasiones separadas por un mínimo de 1 mes en mujeres de menos de 40 años. La prevalencia de IOP entre mujeres jóvenes supervivientes al cáncer oscila ampliamente, desde un 2 a un 82%. Entre los factores de riesgo de IOP se encuentran la edad en el momento del diagnóstico, el tipo de quimioterapia (p. ej., agentes alquilantes o similares), las dosis de radiación y la zona radiada, y el diagnóstico de linfoma de Hodgkin. Además, la ovariectomía se asocia a una rápida disminución de la producción de estrógenos y andrógenos, lo que desencadena los síntomas de IOP, entre los que se cuentan sofocos, sudoración nocturna, sequedad vaginal y disminución de la libido. La vulvectomy y la histerectomía radical son origen de cicatrices y dolor en el perineo, lo que agrava la disfunción sexual. Es importante destacar que la carencia de hormonas ováricas se asocia a una mayor morbilidad (p. ej., osteoporosis y riesgo de fracturas, enfermedad cardiovascular, enfermedad mental y menoscabo cognitivo) y mortalidad. La restauración de la función ovárica es variable, algo impredecible y depende de la reserva ovárica basal. Se sigue trabajando en la optimización de métodos para predecir mejor la reserva ovárica de las mujeres supervivientes al cáncer, entre ellos la determinación de hormona antimülleriana en el suero, el recuento de folículos antrales, y el volumen y el área superficial ovárica. El desarrollo de métodos estandarizados para determinar la reserva ovárica (en lugar de la presencia de síntomas de IOP o junto con esta) de las mujeres supervivientes al cáncer serviría para encauzar el asesoramiento sobre la anticoncepción y para orientar el cribado de complicaciones a largo plazo del IOP.^{31,32}

Se han desarrollado diferentes estrategias para tratar los síntomas de la IOP. Los sofocos se pueden evitar mediante cambios del estilo de vida, como el control del peso corporal, y eludiendo los factores desencadenantes; terapia cognitivo-conductual e hipnosis, y fármacos específicos no hormonales.¹⁴ La incontinencia, la sequedad vaginal y la dispareunia asociadas a la carencia de estrógenos pueden mejorar mediante fisioterapia del suelo pélvico, dispositivos terapéuticos clitoridianos, evitación de agentes irritantes, lubricantes y/o humectantes, anestésicos tópicos, estrógenos tópicos e intravaginales, testosterona o deshidroepiandrosterona, y psicoterapia.¹⁴ Aunque el tratamiento de reemplazo hormonal puede ser perjudicial en mujeres con cánceres sensibles a hormonas, como los de mama, endometrio y cuello uterino, y en algunos tipos de

cáncer ovárico, hay algunos estudios en que se ha demostrado que el tratamiento de reemplazo hormonal en mujeres supervivientes a tumores ginecológicos de aparición temprana no va asociado a un incremento del riesgo de recidiva del cáncer.^{14,33} No obstante, el alivio de los síntomas de la menopausia en mujeres supervivientes al cáncer no siempre va asociado a una mejor CV; por ello, es necesario abordar también los aspectos psicosociales de estas pacientes.³²

Hombres con cáncer

El hipogonadismo de los hombres con cáncer puede deberse a daño directo sobre los testículos, como el debido a la resección quirúrgica de tumores gonadales o a la exposición a radioterapia pélvica o a quimioterapia sistémica. La disfunción testicular también puede ser secundaria a lesiones hipofisarias o hipotalámicas, como las que pueden aparecer en pacientes tratados mediante radioterapia craneal o resección de tumores del SNC. Los hombres con hipogonadismo debido al tratamiento anticanceroso pueden presentar síntomas inespecíficos, como disminución del deseo o de la función sexual, sofocos, fatiga, bradipsiquia y distimia (trastorno depresivo persistente), que pueden ser difícilmente diferenciables de los efectos adversos del propio tratamiento anticanceroso. También pueden mostrar alteraciones objetivas del biotipo corporal (p. ej., disminución del tono muscular, ginecomastia, aumento de peso, redistribución de la grasa, alopecia), reducción del tamaño testicular, y anemia normocítica y normocrómica. Los hombres sometidos a orquiectomía bilateral, hipofisectomía o radioterapia pélvica o craneal pueden desarrollar síntomas de hipogonadismo poco tiempo después del tratamiento, mientras que en los que son sometidos a quimioterapia sistémica la aparición de los síntomas de hipogonadismo puede ser más lenta. Muchos hombres tratados mediante quimioterapia sistémica o radioterapia retroperitoneal presentarán manifestaciones de carencia de testosterona a largo plazo, y el riesgo es mayor en los hombres que superan los 45 años.³⁴ Los efectos de la quimioterapia sobre la función testicular son específicos de cada agente, incluso entre los pertenecientes a un mismo tipo de agente quimioterapéutico.³¹ El volumen testicular basal presenta una correlación inversa con el riesgo de hipogonadismo tras el tratamiento anticanceroso.³⁴

El déficit de testosterona va asociado a disminución del deseo sexual, disfunción eréctil y trastornos del orgasmo que aparecen a lo largo de todo el espectro de concentraciones de testosterona bajas o por debajo del límite inferior de normalidad. Los síntomas de hipogonadismo van asociados a una peor CV relacionada con la salud. Las bajas concentraciones de testosterona también van ligadas a osteoporosis, depresión, disfunción metabólica, enfermedad cardiovascular y mortalidad. Por ello, es importante verificar si los hombres sometidos a tratamiento anticanceroso padecen hipogonadismo.³⁴ El tratamiento sustitutivo con testosterona es fácil de llevar a cabo, pero puede no estar indicado en pacientes con cánceres avanzados de próstata o mama.³⁴

Cambios físicos inducidos por el tratamiento anticanceroso

Los cambios anatómicos tras una mastectomía para el tratamiento del cáncer de mama o una histerectomía para el del cáncer cervical o endometrial afectan de forma negativa a la autoestima, reducen el deseo sexual y dañan el sentido de sexualidad e intimidad de las mujeres.^{22,35,36} La mastectomía con conservación del pezón se ha convertido en una alternativa quirúrgica que va asociada a un mejor desenlace estético, a más satisfacción por parte de las pacientes, a un mayor bienestar psicosocial y sexual, y a una mejor CV relacionada con la salud.^{37,38} Teniendo en cuenta que las mujeres con cáncer ginecológico disponen de pocas alternativas a la cirugía, en esta cohorte de pacientes con cáncer es muy importante analizar y abordar el impacto de la cirugía ginecológica sobre el bienestar psicosocial de la paciente. Los hombres con cáncer de próstata o testicular también sufren tras la intervención quirúrgica alteraciones de la imagen corporal, la autopercepción de su masculinidad y la CV.³⁹ Entre los supervivientes al cáncer testicular sometidos a tratamiento anticanceroso mediante extirpación del testículo (orquiectomía), un 7% desarrollan problemas relacionados con la eyaculación y la erec-

ción, un 17% se quejan de su imagen corporal, un 25% afirman haber perdido interés por el sexo y un 40% ven reducida su actividad sexual 3 años después de la finalización del tratamiento. La disfunción sexual es especialmente prevalente entre los hombres sometidos a disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales. Los hombres que experimentan estos desenlaces adversos tras la cirugía anticancerosa también refieren menor satisfacción conyugal y problemas en las relaciones personales a largo plazo.⁴⁰ Más de una cuarta parte de los hombres sometidos a orquiectomía debido a cáncer de testículo unilateral optan por la colocación de una prótesis testicular, alegando razones relacionadas con la recuperación de una imagen viril aceptable, y más de un 80% se encuentran satisfechos a largo plazo con la prótesis.⁴¹ Es evidente que los cambios anatómicos relacionados con el tratamiento anticanceroso afectan de forma importante a la autoimagen, a la salud sexual y a la CV de los hombres y mujeres con cáncer, y que deben tenerse en cuenta dentro del cuidado integral de los supervivientes al cáncer.

Logística de la preservación de la fertilidad

Importancia de la preservación y restauración de la fertilidad

Cuando se utilizan tratamientos agresivos de quimioterapia o radioterapia, un posible efecto adverso es la toxicidad gonadal, que conduce a trastornos de la función reproductiva, a alteraciones en los tejidos dependientes de hormonas esteroideas de origen gonadal (p. ej., hueso y corazón) y a infertilidad. Para evitar o al menos mitigar estas graves complicaciones, se deben poner a disposición de los pacientes jóvenes con cáncer antes, durante y después de los tratamientos de quimioterapia o radioterapia estrategias eficaces para preservar y restaurar su fertilidad.⁴²⁻⁴⁶

Dado que el número de pacientes jóvenes con cáncer que sobreviven hasta la edad adulta ha ido en aumento debido a los avances en el diagnóstico precoz y los tratamientos, los problemas sanitarios a largo plazo, como la fertilidad, han ido despertando cada vez más interés. Hasta la fecha, se han empleado técnicas de reproducción asistida (TRA), de criobiología y protocolos experimentales de medicina traslacional para prevenir o corregir la toxicidad gonadal inducida por quimioterapia o radioterapia en pacientes con cáncer, con el fin de preservar o restaurar así la fertilidad. Cada una de estas opciones para la preservación de la fertilidad presenta sus ventajas e inconvenientes, y puede no ser adecuada para todos los pacientes. El creciente interés por la preservación de la fertilidad de los pacientes con cáncer ha llevado a la publicación en estos últimos años de numerosas directrices internacionales para la preservación y restauración de la fertilidad, como las de la American Society of Clinical Oncology (ASCO),⁴⁷⁻⁴⁹ la American Society for Reproductive Medicine (ASRM),^{50,51} la European Society for Medical Oncology (ESMO),^{52,53} el American Oncofertility Consortium,^{54,55} la International Society for Fertility Preservation,⁵⁶⁻⁵⁹ la National Comprehensive Cancer Network,⁶⁰ la American Academy of Pediatrics,⁶¹ la Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses,⁶² y la Ferti-PROTEKT (red alemana para la preservación de la fertilidad).⁶³⁻⁶⁵

Pérdida, preservación y restauración de la fertilidad en mujeres con cáncer

Epidemiología del cáncer en mujeres jóvenes

Según estadísticas elaboradas en el Reino Unido (2013-2015), los cánceres más frecuentes en mujeres en la etapa prepuberal (0-14 años) son las leucemias (29%), los tumores del SNC (28%), los linfomas (7%) y los cánceres renales (6%). Los tipos de cáncer más comunes en mujeres adolescentes y adultas jóvenes (15-24 años) son los linfomas (20%), los melanomas (16%), los del SNC (14%) y las leucemias (7%). En las mujeres adultas (25-49 años), los cánceres más frecuentes son el de mama (44%), los melanomas (9%), el cervical (8%), los del SNC (6%) y los de ovario (5%). Los cánceres que afectan con más frecuencia

TABLA 46.1 Cánceres más frecuentes a lo largo de la vida según la edad reproductiva en el Reino Unido (2013-2015)

	Mujeres	Hombres
Etapa prepuberal (0-14 años)	Leucemias (29%), sistema nervioso central (28%), linfomas (7%) y renales (6%)	Leucemias (31%), sistema nervioso central (26%) y linfomas (13%)
Adolescentes y adultos jóvenes (15-24 años)	Linfomas (20%), melanomas (16%), sistema nervioso central (14%) y leucemias (7%)	Tumores de células germinales (27%), linfomas (22%), sistema nervioso central (13%) y leucemias (10%)
Adultos (25-49 años)	Mama (44%), melanomas (9%), cervical (8%), sistema nervioso central (6%) y ovario (5%)	Testículo (14%), melanomas (11%), sistema nervioso central (10%), intestino (10%), y cabeza y cuello (8%)
Tipos de cáncer más frecuentes que pueden requerir quimioterapia o radioterapia anticancerosa agresiva (con toxicidad gonadal) que hacen necesaria la adopción de medidas previas para preservar la fertilidad	Mama, cervical, leucemias, linfomas y sistema nervioso central	Testículo, tumores de células germinales, leucemias, linfomas y sistema nervioso central

Datos tomados de Cancer Research UK. Incidencia de cáncer según la edad. Disponible en <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/age>. Acceso el 8 de febrero de 2019.

a las mujeres en edad fértil y que pueden requerir tratamientos quimioterapéuticos o radioterapéuticos agresivos y con toxicidad gonadal son los de mama, los cervicales, las leucemias, los linfomas, los del SNC, los renales y los óseos⁶⁴ (tabla 46.1).

Riesgo de toxicidad gonadal y de pérdida de la fertilidad en mujeres jóvenes

La toxicidad gonadal, la IOP, el fallo ovárico prematuro (FOP) y la pérdida de la fertilidad son más probables en las mujeres jóvenes tras la administración de tratamientos anticancerosos en los que los ovarios se ven expuestos a agentes quimioterapéuticos alquilantes, como la ciclofosfamida, la ifosfamida y el busulfano; tras someter la región pélvica o abdominal a radiaciones ionizantes, o tras la radiación craneal o corporal total. El grado de toxicidad gonadal depende fundamentalmente del tipo, la dosis y la duración del tratamiento anticanceroso, así como de la edad del paciente, y del tipo y estadio del cáncer. Se han elaborado algunas directrices con la intención de clasificar los tratamientos anticancerosos según su toxicidad gonadal y el riesgo de FOP y de pérdida de la fertilidad en mujeres^{47-49,66,67} (tabla 46.2).

Opciones para la preservación y restauración de la fertilidad en mujeres jóvenes

Cuando el riesgo de toxicidad gonadal derivado de un tratamiento anticanceroso supera el 50%, se debe informar a las pacientes jóvenes (< 40 años) antes del inicio del tratamiento acerca de las posibles estrategias de preservación de la fertilidad. Existen varias opciones contrastadas, cuestionables y en fase de experimentación para preservar la fertilidad de las mujeres jóvenes y de las niñas con cáncer. Entre las contrastadas se encuentran la congelación de embriones o la de óvulos. Son cuestionables las opciones que tienen por objeto proteger los ovarios, como el tratamiento con análogos de GnRH y la supresión hormonal, la transposición quirúrgica de ovarios (ovariopexia), el blindaje gonadal, y la utilización de modalidades fraccionadas de quimioterapia y radioterapia. Las opciones experimentales comprenden la congelación de tejido ovárico para un futuro autotrasplante, la maduración *in vitro* (MIV) de ovocitos, los sistemas ováricos artificiales, los trasplantes de células madre y la farmacoterapia neoadyuvante citoprotectora, entre otras⁶⁸⁻⁷⁴ (tabla 46.3 y fig. 46.1).

Opciones contrastadas para la preservación de la fertilidad en mujeres y niñas

Congelación de embriones

La congelación de embriones fue el primer método contrastado para preservar la fertilidad femenina y hoy en día sigue siendo considerado el método de referencia. Consiste en la crioconservación de óvulos maduros fecundados *in vitro* mediante congelación lenta o vitrificación; este último sistema es el preferido en la actualidad, ya que proporcio-

na una mayor tasa de supervivencia tras la descongelación.⁷⁵⁻⁷⁷ La congelación de embriones requiere una estimulación ovárica previa, la obtención de óvulos maduros y el semen necesario para la fecundación *in vitro* (FIV).⁷⁸⁻⁸³ Por tanto, no es adecuado para niñas en etapas prepuberales cuyo eje hipotálamico-hipofisario-ovárico se encuentra todavía inactivo, ni para mujeres sin pareja que por motivos personales, éticos o religiosos rechacen el uso de semen de donantes. Tampoco es aplicable a mujeres con cánceres sensibles a los estrógenos, como los de mama o endometrio, ya que la estimulación ovárica convencional puede dar lugar a altas concentraciones séricas de estrógenos. Otros protocolos alternativos de estimulación ovárica que se pueden utilizar para mitigar los efectos de las altas concentraciones de estrógenos son los que emplean tamoxifeno (un modulador selectivo de los receptores de estrógenos)^{84,85} o letrozol (un inhibidor de la aromataasa).⁸⁶⁻⁹¹ Además, la estimulación ovárica convencional puede requerir varias semanas y conlleva el riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica; por ello, puede no ser una buena opción para mujeres con tumores muy agresivos (p. ej., hematológicos) que requieren tratamiento anticanceroso inmediato. En estos casos, una opción para la preservación urgente de la fertilidad puede ser la estimulación ovárica de inicio aleatorio.⁹²⁻⁹⁹ El tiempo de almacenamiento estándar de embriones, óvulos y semen congelado es de 10 años, aunque son posibles períodos de almacenamiento más prolongados. En mujeres sanas, la proporción de nacidos vivos con respecto al número de transferencias de embriones congelados es de casi el 30%.¹⁰⁰⁻¹⁰² Sin embargo, en las mujeres con cáncer, esta proporción se reduce hasta alrededor de un 15%, sin que exista un mayor riesgo de anomalías congénitas.¹⁰³

Congelación de óvulos

En 2012, la ASRM autorizó la congelación de óvulos como método contrastado para la preservación de la fertilidad femenina.¹⁰⁴ La congelación de óvulos consiste en la crioconservación de ovocitos maduros mediante congelación lenta o vitrificación.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ Al igual que cuando se congelan embriones, la congelación de óvulos requiere estimulación ovárica previa para la obtención de ovocitos maduros, pero no así FIV. Por ello, la congelación de óvulos no es adecuada para niñas en etapa prepuberal; sin embargo, sí que constituye una opción para mujeres que no quieren utilizar semen procedente de un donante. La congelación de óvulos conlleva las mismas desventajas que la congelación de embriones en lo que respecta a la necesidad de estimulación ovárica. La proporción de nacidos vivos por óvulo congelado en mujeres sanas es de aproximadamente el 6%, pero va en continuo aumento debido a los avances en los protocolos de vitrificación y en los programas de donación de óvulos.¹⁰⁹⁻¹¹³ No obstante, en el caso de mujeres con cáncer, no se dispone de datos suficientes como para estimar la proporción de nacidos vivos por óvulo congelado. Hasta la fecha, solamente se han descrito unos pocos casos de niños nacidos vivos mediante vitrificación

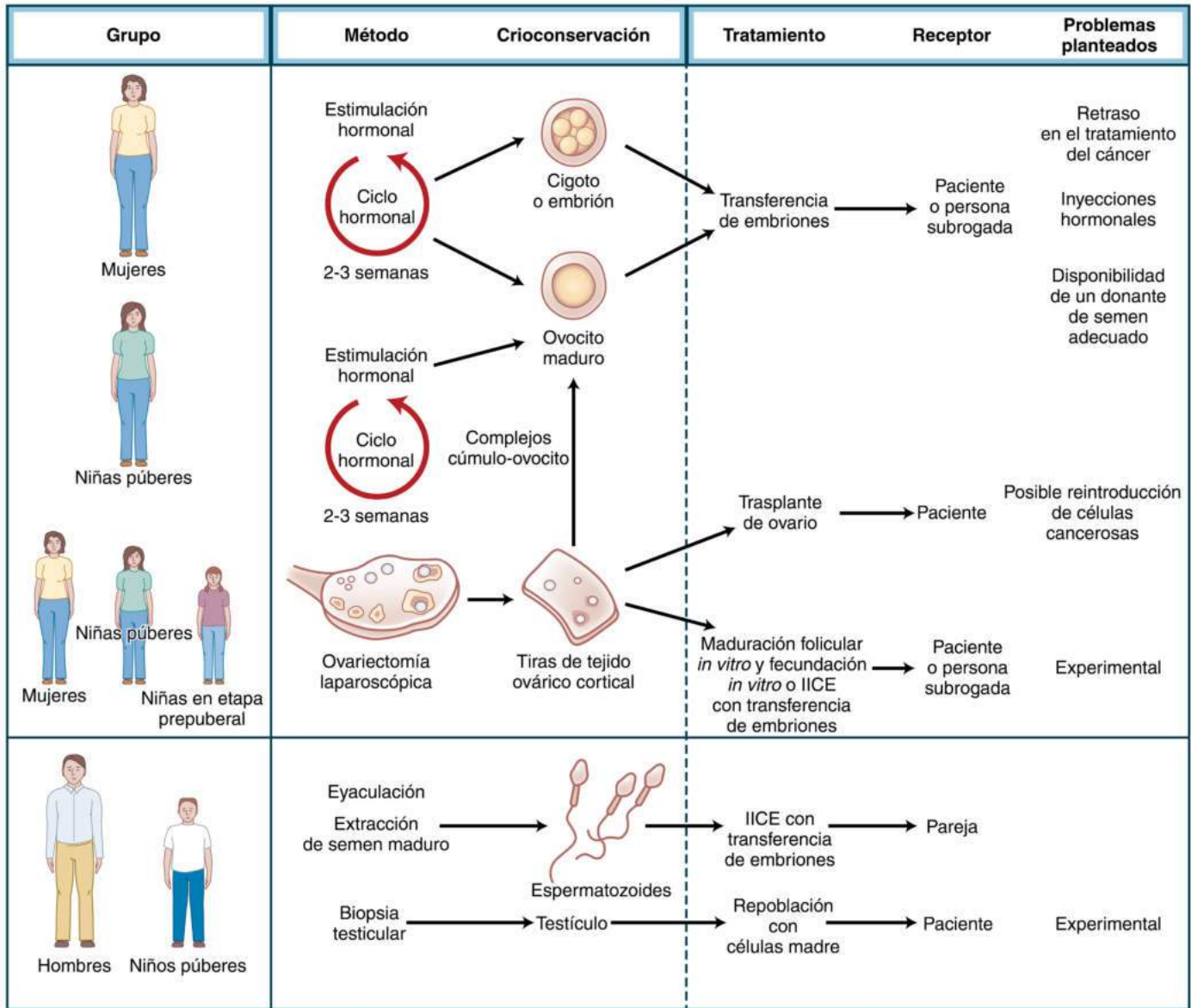
TABLA 46.2 Tratamiento anticanceroso y riesgo asociado de toxicidad gonadal y pérdida de la fertilidad

Grado de riesgo	Riesgo en mujeres	Riesgo en hombres
Alto	<ul style="list-style-type: none"> Trasplante de células madre hematopoyéticas con ciclofosfamida/radiación corporal total (RCT) o ciclofosfamida/busulfano Haz de radiación externa a una región que incluya los ovarios CMF, CEF, CAF × 6 ciclos en mujeres de 40 años o más (tratamiento adyuvante para el cáncer de mama) Extirpación quirúrgica de uno o ambos ovarios o de la hipófisis 	<ul style="list-style-type: none"> RCT Radiación testicular con dosis > 2,5 Gy en hombres adultos Radiación testicular con dosis > 6 Gy en niños Radiación craneal > 40 Gy Protocolos que contengan procarbina: COPP, MOPP, MVPP, ChIVPP, ChIVPP/EVA, MOPP/ABVD, COPP/ABVD Quimioterapia con agentes alquilantes como preparación para el trasplante (ciclofosfamida, busulfano, melfalán) Cualquier agente alquilante (p. ej., procarbina, mostazas nitrogenadas, ciclofosfamida) + RCT, radiación pélvica o radiación testicular Dosis totales de ciclofosfamida > 7,5 g/m² Extirpación quirúrgica de uno o ambos testículos o de la hipófisis
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> CMF, CEF, CAF × 6 ciclos en mujeres de 30-39 años (tratamiento adyuvante para el cáncer de mama) AC × 4 ciclos en mujeres de 40 años o más (tratamiento adyuvante para el cáncer de mama) 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis de radiación testicular 1-6 Gy (debido a dispersión en procedimientos de radiación abdominal/pélvica) BEP × 2-4 ciclos Dosis acumulada de cisplatino > 400 mg/m² Dosis acumulada de carboplatino ≥ 2 g/m² Tratamientos hormonales (cáncer de próstata) Procedimientos quirúrgicos intrapélvicos (próstata, vejiga, intestino grueso distal, recto) CHOP/COP
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> ABVD CHOP × 4-6 ciclos CVP Tratamiento de la leucemia mieloide aguda (antraciclina/citarabina) Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (con agentes múltiples) CMF, CEF, CAF × 6 ciclos en mujeres de menos de 30 años (tratamiento adyuvante para el cáncer de mama) AC × 4 ciclos en mujeres de menos de 40 años (tratamiento adyuvante para el cáncer de mama) 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis de radiación testicular 0,2-0,7 Gy Agentes no alquilantes: ABVD, tratamientos para la leucemia con múltiples agentes Antraciclina + citarabina Bevacizumab
Muy bajo o nulo	<ul style="list-style-type: none"> Metotrexato, fluorouracilo, vincristina, bleomicina, dactinomicina 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis de radiación testicular < 0,2 Gy Yodo radiactivo Tratamientos con múltiples agentes que incluyan vincristina
Desconocido	<ul style="list-style-type: none"> Taxanos, oxaliplatino, irinotecán, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la tirosina cinasa 	<ul style="list-style-type: none"> Irinotecán Anticuerpos monoclonales, como cetuximab Inhibidores de la tirosina cinasa, como erlotinib, imatinib

ABVD, doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbina; AC, doxorubicina, ciclofosfamida; BEP, bleomicina, etopósido, cisplatino; CAF, ciclofosfamida, doxorubicina, fluorouracilo; CEF, ciclofosfamida, epirubicina, fluorouracilo; ChIVPP, cloramubucilo, vinblastina, procarbina, prednisona; CHOP, ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, vincristina, prednisona; CMF, ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo; COP, ciclofosfamida, vincristina, prednisona; COPP, ciclofosfamida, vincristina, procarbina, prednisona; CVP, ciclofosfamida, vincristina, prednisona; EVA, etopósido, vinblastina, doxorubicina; MOPP, mecloretamina, vincristina, procarbina, prednisona; MVPP, mecloretamina, vinblastina, procarbina, prednisona; NOVP, mitoxantrona, vincristina, vinblastina, prednisona.

TABLA 46.3 Opciones para la preservación de la fertilidad de pacientes sometidos a tratamientos anticancerosos con toxicidad gonadal

Opción	Mujeres	Hombres
Contrastados	<ul style="list-style-type: none"> Congelación de embriones Congelación de óvulos 	<ul style="list-style-type: none"> Congelación de semen
Cuestionables	<ul style="list-style-type: none"> Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y supresión hormonal Ovariopexia Blindaje gonadal Quimioterapia y radioterapia fraccionadas 	<ul style="list-style-type: none"> Análogos de la GnRH y supresión hormonal Blindaje gonadal Quimioterapia y radioterapia fraccionadas
Experimentales	<ul style="list-style-type: none"> Congelación de tejido ovárico y autotrasplante Maduración <i>in vitro</i> de ovocitos y vitrificación Ovarios artificiales Células madre Farmacoterapia neoadyuvante citoprotectora Otras 	<ul style="list-style-type: none"> Congelación de tejido testicular Células madre Farmacoterapia neoadyuvante citoprotectora Otras



• **Figura 46.1** Opciones para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer. IICE, inyección intracitoplásmica de espermatozoides. (Reproducido a partir de Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2009;360[9]:902-911.)

de óvulos de mujeres con cáncer.¹¹³⁻¹¹⁵ Hasta que se disponga de más datos, durante la fase de asesoramiento sobre oncofertilidad se debe ser cauto a la hora de extrapolar los resultados de la congelación de óvulos a las mujeres que padecen cáncer.

Opciones cuestionables para la preservación de la fertilidad en mujeres y niñas

Análogos de la GnRH y supresión hormonal

Los análogos de la GnRH se prescriben con frecuencia en los ámbitos de la endocrinología ginecológica y de la medicina reproductiva; sin embargo, existe un acalorado debate sobre la utilización de estos análogos de la GnRH con objeto de proteger los ovarios antes y durante los tratamientos de quimioterapia.¹¹⁶⁻¹²⁰ En algunos estudios aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis, se ha observado una correlación entre la administración de análogos de la GnRH antes y durante la quimioterapia y tasas menores de FOP en mujeres supervivientes al cáncer.^{119,121-126} El mecanismo de acción de los análogos de la GnRH y sus efectos directos e indirectos sobre los ovarios no se comprenden totalmente. Se sabe que los análogos de la GnRH inhiben la secreción hipofisaria de gonadotropinas y, por tanto, suprimen la función ovárica

de forma indirecta.^{127,128} Algunas teorías proponen que la administración de GnRH antes y durante la quimioterapia suprime la función ovárica, reduciendo el número de folículos primordiales, que pasan a formar parte de las reservas foliculares; se cree que estos folículos latentes son menos sensibles a los efectos tóxicos gonadales de los agentes quimioterapéuticos. Otras teorías sugieren que los análogos de la GnRH ejercen un efecto protector directo sobre los ovarios, mediante la regulación positiva de moléculas antiapoptóticas en el seno del ovario y la protección de las células madre ováricas.^{129,130} En la mayoría de las pacientes no se ha observado un efecto protector de los análogos de la GnRH sobre la toxicidad gonadal de los tratamientos de radioterapia. Por ello, los análogos de la GnRH no son recomendables para la preservación de la fertilidad de mujeres con cáncer tratadas mediante radiación pélvica. Según las directrices de la ASCO, la European Society for Medical Oncology y la ASRM,⁴⁷⁻⁵³ no se debe confiar en los análogos de la GnRH y otros sistemas de supresión hormonal (p. ej., anticonceptivos orales) como métodos para la preservación de la fertilidad femenina. No obstante, algunas publicaciones recientes promueven la utilización de análogos de la GnRH para preservar la fertilidad de mujeres sometidas a tratamientos de quimioterapia.^{128,131-139}

Ovariopexia

La ovariopexia consiste en la transposición quirúrgica de los ovarios para alejarlos del campo de radiación pélvica, una técnica radioterapéutica que se emplea para tratar tumores pélvicos, como el linfoma de Hodgkin, el carcinoma cervical, el carcinoma vaginal y el sarcoma pélvico. En la ovariopexia, los ovarios pueden ser desplazados lateralmente, hacia la pared pélvica, o medialmente a la parte trasera del útero. Aunque no se utiliza mucho, la ovariopexia se puede llevar a cabo mediante minilaparotomía, laparoscopia o incluso cirugía robótica. La técnica más sencilla y con la que se obtiene una mayor proporción de éxitos es la ovariopexia lateral laparoscópica. Algunas veces, la ovariopexia se practica en un solo ovario, mientras que el otro se extrae para obtener tejido ovárico para su congelación.¹⁴⁰⁻¹⁴⁶ Según las directrices de la ASCO, la eficacia de la ovariopexia para proteger los ovarios y preservar la fertilidad es cuestionable, y depende de la dosis, de la localización y del tipo de radiación pélvica; de la edad de la paciente, y de si la radioterapia va asociada o no a quimioterapia. También es posible que los ovarios traspuestos se desplacen de nuevo a su localización original durante el curso de la radioterapia. Tras una ovariopexia exitosa, puede producirse un embarazo espontáneo sin necesidad de recurrir a TRA. La ovariopexia no protege a los ovarios de la toxicidad gonadal inducida por quimioterapia. Por ello, no es recomendable para mujeres con cáncer a las que se vaya a administrar concomitantemente un tratamiento quimioterapéutico.^{47,48}

Blindaje gonadal

El blindaje gonadal se debe utilizar de forma rutinaria durante los procedimientos de radiación pélvica para proteger en alguna medida los ovarios, especialmente cuando la paciente es joven. De forma parecida a lo que ocurre con la ovariopexia, el blindaje gonadal no protege a los ovarios de la toxicidad gonadal inducida por agentes quimioterapéuticos, por lo que no es utilizable cuando se emplean protocolos que combinan quimioterapia y radioterapia.⁴⁷⁻⁶³

Quimioterapia y radioterapia fraccionadas

El fraccionamiento de las dosis de quimioterapia y radioterapia puede reducir la toxicidad y los daños gonadales, por lo que debe utilizarse siempre que sea posible.^{47-63,65}

Opciones experimentales para la preservación de la fertilidad en mujeres y niñas

Congelación y autotrasplante de tejido ovárico

La congelación de tejido ovárico se considera aún un método experimental para la preservación de la fertilidad femenina. Consiste en la crioconservación de tejido ovárico cortical obtenido quirúrgicamente para su posterior autotrasplante o para la maduración *in vitro* de ovocitos.¹⁴⁷⁻¹⁵¹ Además, a partir del tejido ovárico extraído se pueden obtener directamente ovocitos inmaduros para su MIV o vitrificación.¹⁵²⁻¹⁵⁷ Antes del inicio del tratamiento anticanceroso, se extrae por vía laparoscópica o mediante laparotomía al menos la mitad de uno de los ovarios. El tejido ovárico extraído se transporta en condiciones especiales y en el plazo máximo de 24 h a un banco de almacenaje criógeno en donde es procesado por equipos de expertos en oncofertilidad.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ La crioconservación del tejido ovárico se lleva a cabo mediante congelación lenta;¹⁶¹⁻¹⁶³ no obstante, en numerosos estudios experimentales se han llevado a cabo intentos de vitrificación, con resultados prometedores.¹⁶⁴⁻¹⁶⁸

Tras la recuperación del cáncer, y cuando la paciente desee quedar embarazada, se puede descongelar el tejido ovárico congelado y trasplantarlo a la paciente (autotrasplante), habitualmente sobre el ovario remanente o en la fosa ovárica. En caso de que debido a la radiación existan adherencias pélvicas importantes o deficiencias en los lechos vasculares pélvicos, el tejido ovárico congelado-descongelado se puede reinsertar mediante trasplante heterotópico en otras localizaciones, como el espacio subcutáneo de la pared abdominal o del antebrazo. Tras la congelación y autotrasplante exitoso del tejido ovárico, la función ovárica puede restablecerse entre 2 y 9 meses después de la intervención,

y puede perdurar durante varios años. Tras el trasplante ortotópico, cabe esperar el embarazo espontáneo, o las pacientes con trasplantes ortotópicos o heterotópicos pueden ser sometidas a estimulación ovárica, obtención de ovocitos y FIV. Aunque aún no existe un registro internacional, han nacido al menos 120 niños sanos en todo el mundo tras congelación lenta de tejido ovárico y autotrasplante ortotópico, sin aumento del riesgo de interrupción prematura del embarazo ni de anomalías congénitas. En estos casos, se ha estimado una proporción de nacidos vivos por autotrasplante de alrededor del 25%. Se han descrito pocos nacimientos de niños vivos al emplear la vitrificación de tejido ovárico o el trasplante heterotópico.¹⁶⁹⁻¹⁷³

La congelación de tejido ovárico seguida de autotrasplante puede ser el único método adecuado de preservación de la fertilidad para niñas en la etapa prepuberal, aunque han sido muy pocos los niños nacidos de mujeres cuyos ovarios habían sido congelados en la etapa prepuberal.^{174,175} En comparación con las opciones bien contrastadas de preservación de la fertilidad femenina (congelación de embriones y de óvulos), la congelación y el autotrasplante de tejido ovárico no requieren estimulación ovárica previa, por lo que no retrasan el tratamiento del cáncer. Además, este método puede restaurar las funciones endocrina y reproductiva del ovario durante varios años.¹⁴⁷⁻¹⁵¹

Se han conseguido éxitos con el trasplante de tejido ovárico fresco y congelado-descongelado entre hermanas gemelas homocigóticas, que han dado lugar al nacimiento de niños sanos.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ La crioconservación de ovarios completos mediante congelación lenta o vitrificación se ha estudiado en seres humanos y en determinadas especies de animales.¹⁷⁹⁻¹⁸² No obstante, el principal problema que presenta la crioconservación y el autotrasplante de ovarios completos es la destrucción masiva de folículos debido al proceso de congelación y, después del autotrasplante, a complicaciones vasculares y a isquemia.¹⁸³⁻¹⁸⁷

Aunque se trata de un método prometedor, el autotrasplante de tejido ovárico congelado para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer tiene el peligro de que el tejido ovárico se encuentre contaminado con células malignas, así como de la existencia de una mínima cantidad de enfermedad residual en caso de carcinomas ováricos o tumores que puedan generar metástasis ováricas. Según diversos estudios, revisiones sistemáticas y metaanálisis en los que se ha examinado el riesgo de reintroducción de células malignas, el autotrasplante de tejido ovárico congelado-descongelado está absolutamente contraindicado en mujeres con cualquier tipo de carcinoma ovárico o leucemia (alto riesgo). Puede constituir una posibilidad en mujeres con linfoma de Hodgkin y tumores de mama, hueso o tejido conjuntivo (riesgo leve), o con linfoma no hodgkiniano y cánceres gastrointestinales (riesgo moderado).^{150,188-191} Para constatar el riesgo de reintroducción de células malignas, se pueden llevar a cabo ciertas determinaciones en el tejido extraído antes de su reinsertión, como exámenes histológicos, cultivos *in vitro*, inmunohistoquímica, reacción en cadena de la polimerasa, citometría de flujo policromática y xenoinjertos a largo plazo del tejido ovárico en ratones inmunodeficientes.^{159,192-200} Se ha descrito recientemente un primer parto en una superviviente de leucemia sometida a autotrasplante de tejido ovárico crioconservado y sometido a detección de células leucémicas antes del reimplante.²⁰¹ Pese a lo destacable de este hecho, no está claro si el riesgo de contaminación es el mismo en todas las pacientes con leucemia; por el contrario, parece que es distinto en cada caso, por lo que se debe ser cauto al extrapolar estos resultados a la práctica de la oncofertilidad.

MIV de ovocitos

Teniendo en cuenta que el autotrasplante de tejido ovárico congelado-descongelado está absolutamente contraindicado en algunas pacientes debido al alto riesgo de contaminación del tejido ovárico con células malignas o a la presencia de enfermedad residual mínima, la manera más segura de restaurar la fertilidad podría ser la MIV de ovocitos o la tecnología del ovario artificial.

Los ovocitos inmaduros pueden ser obtenidos *in vitro* a partir de tejido ovárico extraído previamente o de ovarios no estimulados



• **Figura 46.2** Ovario humano artificial: concepto (*cuadros azules*) y aplicaciones (*cuadros blancos*). (Reproducido a partir de Salama M, Isachenko V, Isachenko E, Rahimi G, Mallmann P. Advances in fertility preservation of female patients with hematological malignancies. *Expert Rev Hematol.* 2017;10[11]:951–960.)

mediante un método transvaginal rutinario dirigido por ecografía. Los ovocitos inmaduros obtenidos se cultivan *in vitro* entre 24 y 48 h, con lo que maduran a ovocitos en metafase II listos ya para FIV o vitrificación.^{202–205} Aunque la MIV es técnicamente compleja, puede llevarse a cabo con cualquier paciente, niñas en etapa prepuberal incluidas. Recientemente, las tasas de éxito de la MIV de ovocitos han mejorado,^{206–209} y en algunos nuevos estudios se han obtenido resultados comparables a los de la FIV tradicional.^{210,211}

Ovario artificial

La bioprótesis ovárica, u ovario artificial, es una novedosa tecnología, todavía en fase experimental, que tiene por objeto la obtención de ovocitos maduros listos para la FIV mediante una estrategia *ex vivo* en varios pasos, consistentes en el cultivo secuencial *in vitro* de tejido ovárico, folículos y ovocitos.^{212–214} Aunque solo se han cosechado éxitos en ratones,^{215,216} se está investigando la manera de mejorar la metodología y los resultados de esta técnica del ovario artificial para tratar de aplicarla a la práctica clínica²¹⁷ (fig. 46.2).

El cultivo de tejido ovárico (crecimiento *in vitro* de folículos encapsulados) consiste en el cultivo *in vitro* durante 6-10 días de fragmentos de tejido ovárico cortical fresco o congelado-descongelado para activar el crecimiento de folículos primordiales en el seno del tejido hasta alcanzar las fases preantrales.^{218,219} A continuación, se separan enzimática y/o mecánicamente los folículos preantrales del tejido ovárico cultivado y se cultivan por separado hasta durante 4 semanas en un microentorno tridimensional (3D) biodegradable formado de alginato, hidrogel, fibrina y otros materiales biológicos.²²⁰ El cultivo 3D de folículos *in vitro* permite el crecimiento de los folículos preantrales hasta la fase antral temprana.^{221–225} Estos folículos en fase antral temprana obtenidos *in vitro* son desprendidos entonces enzimática y/o mecánicamente de su microentorno 3D y puncionados para liberar los ovocitos que albergan.²²⁶ Finalmente, los ovocitos inmaduros liberados se cultivan *in vitro* entre 24 y 48 h para que maduren y den lugar a ovocitos en metafase II listos para la FIV o la vitrificación.^{152–157}

Otras aplicaciones del ovario artificial han sido: 1) FIV y/o vitrificación de ovocitos madurados *in vitro*;^{152–157} 2) trasplante de folículos ováricos cultivados *in vitro* en un microentorno 3D biodegradable con éxito potencial en un modelo de xenotrasplante en ratones,^{227–231} y 3) trasplante de tejido ovárico activado *in vitro* con el que se han conseguido nacimientos de niños vivos en pacientes con FOP^{232–234} (v. fig. 46.2). Otras tecnologías en fase de desarrollo que pudieran ser aplicables en el campo de la preservación y la restauración de la fertilidad femenina son la ingeniería tisular²³⁵ y los órganos fabricados mediante impresoras 3D.²³⁶ Las bioprótesis ováricas fabricadas mediante impresión 3D constituyen una novedosa tecnología experimental en la que se embuten folículos ováricos aislados en el seno de unos armazones

de hidrogel microporosos obtenidos mediante impresión 3D, y que constituye un soporte que permite el crecimiento *in vivo* de los folículos una vez trasplantados. Se ha conseguido restaurar completamente la función ovárica de hembras esterilizadas quirúrgicamente mediante el trasplante de bioprótesis ováricas. Estos ratones hembra con ovarios impresos tridimensionalmente engendraron crías sanas tras apareamientos naturales.²³⁶ Estos hallazgos abren nuevos horizontes para crear ovarios humanos artificiales mediante impresión 3D para la restauración de la fertilidad en pacientes con cáncer.

Células madre

A la luz de los recientes avances en las investigaciones sobre células madre a lo largo de las últimas décadas, se han realizado muchos estudios acerca de sus posibles aplicaciones en los campos de la endocrinología reproductiva y la infertilidad femenina. El reciente descubrimiento de las células madre ováricas (ovogonias) y la creación de células madre pluripotenciales inducidas ha abierto nuevas vías para que se mantenga la producción de folículos ováricos y ovocitos, que normalmente se interrumpe justo después del nacimiento. Los tratamientos basados en células madre se podrían utilizar en diversos trastornos que conducen a infertilidad, entre los que se encuentra el FOP como consecuencia de tratamientos agresivos de quimioterapia y radioterapia con toxicidad gonadal.^{237–245} Aunque se trata de una alternativa prometedora, queda todavía un largo camino que recorrer hasta que las tecnologías basadas en células madre se puedan introducir en la práctica clínica.

Farmacoterapia neoadyuvante citoprotectora

El desarrollo de estrategias de mitigación con objeto de reducir la toxicidad gonadal de los tratamientos de quimioterapia y radioterapia es otra de las posibilidades que se están investigando para la preservación de la fertilidad. Recientemente, se han probado en modelos animales varias estrategias para reducir los efectos tóxicos sobre las gónadas de determinados agentes quimioterapéuticos, con resultados prometedores. Entre estas estrategias se encuentran el uso de trióxido de arsénico nanoencapsulado,²⁴⁶ la inactivación de la vía c-Abl-TAp63 mediante imatinib^{247,248} y la utilización de triptorelina, un análogo de la GnRH.^{123,249,250} Otros tratamientos que se han investigado para paliar la toxicidad gonadal inducida por radioterapia han sido S1R²⁵¹ AS101²⁵² y FTY720.²⁵³

Pérdida, preservación y restauración de la fertilidad en hombres con cáncer

Epidemiología del cáncer en hombres jóvenes

Según estadísticas elaboradas en el Reino Unido (2013-2015), los tipos de cáncer más frecuentes en niños en etapa prepuberal (0-14 años) son las leucemias (31%), los del SNC (26%) y los linfomas (13%).

Los cánceres más comunes entre los adolescentes y adultos jóvenes varones (15-24 años) son los tumores de células germinales (27%), los linfomas (22%), los del SNC (13%) y las leucemias (10%). Los cánceres más frecuentes entre hombres adultos (25-49 años) son los de testículo (14%), los melanomas (11%), los del SNC (10%), los intestinales (10%) y los de cabeza y cuello (8%). Los cánceres que afectan con más frecuencia a los hombres en edad fértil y que pueden requerir quimioterapia y radioterapia agresiva con efectos tóxicos para las gónadas son el cáncer de testículo, los tumores de células germinales, las leucemias, los linfomas y los tumores del SNC⁶⁴ (v. tabla 46.1).

Riesgo de toxicidad gonadal y de pérdida de la fertilidad en hombres jóvenes

Los hombres jóvenes cuyos testículos se ven expuestos a agentes quimioterapéuticos alquilantes, como el clorambucilo, las mostazas nitrogenadas o la ciclofosfamida, o que son tratados con radiaciones ionizantes en la región pélvica o abdominal o sometidos a radiación craneal o corporal total, suelen desarrollar toxicidad gonadal, azoospermia y la consiguiente pérdida de la fertilidad. El grado de toxicidad gonadal depende fundamentalmente del tipo, la dosis y la pauta de dosificación del tratamiento anticanceroso, así como de la edad del paciente, y del tipo y el estadio del cáncer. Los tratamientos anticancerosos en los hombres se han clasificado según el riesgo de toxicidad gonadal, azoospermia y la consiguiente pérdida de fertilidad^{24,254-259} (v. tabla 46.2).

Opciones para la preservación y restauración de la fertilidad en hombres jóvenes

Al igual que en el caso de las mujeres con cáncer, cuando el riesgo de toxicidad gonadal excede el 50%, antes del tratamiento anticanceroso se deben ofertar a los hombres jóvenes (< 40 años) con cáncer estrategias para la preservación de la fertilidad. Existen opciones contrastadas, cuestionables y en fase de experimentación para la preservación de la fertilidad en hombres jóvenes y niños con cáncer. La opción contrastada es la congelación de semen. Entre las opciones cuestionables se encuentran la utilización de análogos de GnRH y la supresión hormonal, el blindaje gonadal, y el fraccionamiento de la quimioterapia y la radioterapia. Las opciones experimentales incluyen la congelación de tejido testicular, las técnicas con células madre, la farmacoterapia neoadyuvante citoprotectora y otras²⁶⁰⁻²⁶³ (v. tabla 46.3 y fig. 46.1).

Opciones contrastadas para la preservación de la fertilidad en hombres y niños

Congelación de semen

La congelación de semen es el primer y único método contrastado para la crioconservación de la fertilidad masculina; desde la década de los cincuenta, la congelación de semen se ha considerado el método de referencia.^{264,265} Comprende la obtención del semen y la crioconservación de los espermatozoides mediante congelación lenta o vitrificación; en la actualidad se prefiere esta última técnica, ya que la supervivencia tras la descongelación es más alta.^{266,267} Recientemente se ha intentado vitrificar espermatozoides humanos sin utilizar agentes crioprotectores, y se han conseguido algunos nacimientos de niños vivos.²⁶⁸⁻²⁷⁰ En condiciones normales, las muestras de semen se obtienen a partir de varones adultos y adolescentes mediante masturbación. No obstante, en caso de que exista algún trastorno que impida la eyaculación, también se puede utilizar la estimulación vibratoria o eléctrica para obtener el semen. En los pacientes con eyaculación retrógrada, los espermatozoides se pueden obtener a partir de la orina. Cuando exista un diagnóstico de azoospermia obstructiva o no obstructiva, se puede obtener semen mediante aspiración o extracción testicular.²⁷¹⁻²⁷³ En la práctica clínica, el semen fresco y el congelado presentan tasas de nacimientos parecidas, y, según algunos estudios, el semen se puede conservar congelado durante más de 20 años sin que se vea afectado negativamente. Se han descrito nacimientos de niños vivos sanos en FIV llevadas a cabo con semen almacenado durante 21 años,²⁷⁴ en

inseminaciones intrauterinas con semen de 28 años²⁷⁵ y en inyecciones intracitoplásmicas de espermatozoides almacenados durante 40 años.²⁷⁶

Opciones cuestionables para la preservación de la fertilidad en hombres y niños

Análogos de la GnRH y supresión hormonal

Se ha comprobado que la utilización de análogos de la GnRH en ratones y ratas macho antes y durante la quimioterapia ejerce un efecto protector sobre las gónadas, aunque parece que esto no es cierto en los seres humanos y otros primates.^{277,278} En la mayoría de los casos, los análogos de la GnRH no protegen los testículos frente a la toxicidad gonadal inducida por radioterapia. Los resultados obtenidos en hombres adultos utilizando otros métodos hormonales a base de andrógenos y antiandrógenos para la supresión de la actividad testicular no han sido prometedores. Por ello, la ASCO no recomienda la utilización de análogos de la GnRH ni otros métodos de supresión hormonal para la preservación de la fertilidad masculina.⁴⁷⁻⁴⁹

Blindaje gonadal

El blindaje gonadal se debe utilizar de forma rutinaria durante los procedimientos de radiación pélvica para proteger hasta donde sea posible los testículos, especialmente en los pacientes más jóvenes. No obstante, el blindaje gonadal no protege los testículos frente a la toxicidad gonadal inducida por quimioterapia, por lo que presenta poca utilidad cuando se combinan quimioterapia y radioterapia.^{47-63,65}

Fraccionamiento de la quimioterapia y la radioterapia

Al igual que en el caso de las mujeres y las niñas con cáncer, el fraccionamiento de las dosis de quimioterapia y radioterapia puede reducir la toxicidad y el daño gonadal, por lo que se debe procurar aplicar siempre que sea posible.^{47-63,65}

Opciones experimentales para la preservación de la fertilidad en hombres y niños

Congelación de tejido testicular

La congelación de tejido testicular es una opción experimental a la que se puede recurrir cuando no sea posible la producción de semen, como es el caso de niños en etapa prepuberal o de adultos con azoospermia. Esta técnica consiste en la crioconservación mediante congelación lenta o vitrificación de células madre de espermatogonias, ya sea en forma de tejido testicular o de suspensión celular, que más tarde servirán para autotrasplante, cultivo *in vitro* o espermatogonia *in vitro*.²⁷⁹ Al igual que ocurre con el tejido ovárico, el autotrasplante de tejido testicular congelado-descongelado conlleva el riesgo de reintroducir en el paciente células malignas, especialmente en pacientes con cáncer de testículo o tumores que originen metástasis testiculares, como las leucemias. Hasta la fecha, los resultados obtenidos mediante congelación de tejido testicular y autotrasplante de células madre de espermatogonias, xenoinjertos, cultivo *in vitro* y espermatogonia *in vitro* han sido más prometedores en ratones que en otras especies de animales y en los seres humanos.^{271,279-285}

Células madre

El reciente descubrimiento de las células madre de espermatogonias y la creación de células madre pluripotenciales inducidas han abierto nuevos caminos para la restauración y el mantenimiento de la espermatogonia tras procedimientos agresivos de quimioterapia y radioterapia con toxicidad gonadal.²⁸⁶⁻²⁹² Aunque los resultados son prometedores, se debe trabajar mucho todavía para que las investigaciones acerca de las células madre sean aplicables a la práctica clínica de la preservación de la fertilidad.

Farmacoterapia neoadyuvante citoprotectora

Aunque el desarrollo de estrategias de farmacoterapia neoadyuvante citoprotectora encaminadas a reducir la toxicidad gonadal de la quimioterapia y la radioterapia constituye un objetivo importante en la investigación sobre la preservación de la fertilidad, existen pocos estudios en los que se haya abordado esta posibilidad en hombres. Se

TABLA 46.4 Estrategias plausibles para la preservación y la restauración de la fertilidad de mujeres con cáncer

Edad	Antes del tratamiento anticanceroso (preservación de la fertilidad)	Durante el tratamiento anticanceroso (preservación de la fertilidad)	Después del tratamiento anticanceroso (restauración de la fertilidad)
Prepuberal (0-14 años)	<ul style="list-style-type: none"> • Congelación de tejido ovárico • MIV de ovocitos y vitrificación • Ovariopexia 	<ul style="list-style-type: none"> • Blindaje gonadal • Fraccionamiento de la quimioterapia y la radioterapia • Farmacoterapia neoadyuvante citoprotectora 	<ul style="list-style-type: none"> • FIV/IICE de ovocitos congelados • Autotrasplante de tejido ovárico congelado • Ovario artificial • Células madre
Adolescentes y adultos jóvenes (15-24 años)	<ul style="list-style-type: none"> • Congelación de óvulos • Congelación de embriones • Congelación de tejido ovárico • MIV de ovocitos y vitrificación • Ovariopexia 	<ul style="list-style-type: none"> • Análogos de la GnRH y supresión hormonal • Blindaje gonadal • Fraccionamiento de la quimioterapia y la radioterapia • Farmacoterapia neoadyuvante citoprotectora 	<ul style="list-style-type: none"> • FIV/IICE de ovocitos congelados • Implantación intrauterina de embrión congelado • Autotrasplante de tejido ovárico congelado • Ovario artificial • Células madre
Adultos (25-40 años)	<ul style="list-style-type: none"> • Congelación de óvulos • Congelación de embriones • Congelación de tejido ovárico • MIV de ovocitos y vitrificación • Ovariopexia 	<ul style="list-style-type: none"> • Análogos de la GnRH y supresión hormonal • Blindaje gonadal • Fraccionamiento de la quimioterapia y la radioterapia • Farmacoterapia neoadyuvante citoprotectora 	<ul style="list-style-type: none"> • Implantación intrauterina de embrión congelado • FIV/IICE de ovocitos congelados • Autotrasplante de tejido ovárico congelado • Ovario artificial • Células madre

FIV, fecundación in vitro; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; IICE, inyección intracitoplásmica de espermatozoides; MIV, maduración in vitro.

han obtenido resultados parcialmente exitosos utilizando el inmunomodulador AS101 y la carnitina en roedores.^{293,294}

Otras opciones experimentales

Recientemente, se han producido avances en ciertas tecnologías en fase de investigación que podrían ser aplicables en el campo de la preservación y la restauración de la fertilidad masculina. Son ejemplos de estas tecnologías el cultivo de tejido testicular, la espermatogonia *in vitro* y la terapia génica.²⁹⁵⁻³⁰²

Estrategias para la toma de decisiones en mujeres y hombres jóvenes con cáncer

Para adoptar las estrategias adecuadas para la preservación y la restauración de la fertilidad en pacientes jóvenes con cáncer, los centros en los que se atiende a estos pacientes han de estar convenientemente dotados de un equipo experto de oncólogos, ginecólogos, andrólogos, biólogos de la reproducción, cirujanos especializados en trasplantes e investigadores científicos. Para que los cuidados prestados sean de la máxima calidad, se recomienda fehacientemente que los pacientes procedentes de clínicas oncológicas, pequeños centros médicos u hospitales generales sean derivados a centros altamente especializados en oncofertilidad.^{1,303,304}

En el caso de pacientes jóvenes con cáncer, se recomienda que el asesoramiento sobre oncofertilidad se inicie inmediatamente después del diagnóstico. Si el paciente tiene menos de 40 años y tiene unas posibilidades razonables de supervivencia, buen estado de salud y una función reproductora correcta, el plan para el tratamiento del cáncer debe ser revisado por el equipo de oncofertilidad, que evaluará el riesgo de toxicidad gonadal y, en consecuencia, de pérdida de la fertilidad. Si el riesgo es superior al 50% y el paciente desea tener descendencia en el futuro, se debe adoptar una estrategia de preservación de la fertilidad antes y durante los procedimientos de quimioterapia y radioterapia. Una vez que el paciente haya superado el tratamiento anticanceroso y se convierta en superviviente al cáncer, se debe llevar a cabo una nueva evaluación de su función endocrina y reproductiva. Si se llega a la conclusión de que el paciente padece infertilidad inducida por el tratamiento anticanceroso, se pueden utilizar los gametos, el tejido gonadal o las células madre previamente congelados para restaurar su fertilidad. Desde un punto de vista clínico, las estrategias de preservación y restauración de la fertilidad deben ser adecuadas a las circunstancias y deseos de cada paciente, y pueden consistir en una combinación de

opciones contrastadas, cuestionables y experimentales (tras obtener el consentimiento informado del paciente o de los representantes legales si se trata de un niño).^{1,305-309} Como se muestra en las tablas 46.4 y 46.5, antes, durante y después del tratamiento anticanceroso se pueden utilizar diversas estrategias según el sexo y la edad del paciente, siempre que estas sean viables y no estén contraindicadas.

Si las opciones para la preservación de la fertilidad son rechazadas, están contraindicadas o no están disponibles, siempre que sea posible se deben ofertar otras alternativas, como la adopción o la reproducción con intervención de terceras personas (donación de gametos y embarazo subrogado).^{310,311} Si no existen servicios de reproducción con la intervención de terceras personas o si estos son ilegales, los pacientes pueden plantearse viajar al extranjero para acceder a ellos. Este fenómeno se ha denominado *atención reproductiva transfronteriza* o *turismo de fertilidad* en los medios de comunicación.³¹²⁻³¹⁹

Desafíos a los que se enfrenta la preservación de la fertilidad

Factores que impiden el apoyo en oncofertilidad

Aproximadamente, solo una tercera parte de las personas adolescentes y adultas jóvenes supervivientes al cáncer optan por la preservación de la fertilidad.²¹ Los obstáculos con que se encuentra el apoyo en oncofertilidad derivan de factores relacionados con el paciente y con los servicios médicos.²⁵ Algunos factores de los que depende en buena medida la provisión y el asesoramiento en materias relativas a la salud reproductiva son la pertenencia al sexo femenino, la edad, la etnia, el tipo de relaciones de pareja, el número de hijos, las creencias religiosas, la situación económica, la autopercepción de falta de tiempo y las alteraciones emocionales, así como el estado funcional, el tipo de cáncer y el pronóstico en el momento del diagnóstico.^{25,26,320} Algunos pacientes con cáncer son reacios a abordar el tema de la salud reproductiva con su equipo de atención sanitaria, al pensar que la iniciativa debería partir de los propios profesionales sanitarios.³²¹ Además, muchos de los pacientes que han de tomar decisiones sobre preservación de la fertilidad se encuentran en las primeras fases de afrontamiento del diagnóstico de cáncer, y están abrumados por cuestiones relativas a la mortalidad personal, a la recurrencia del cáncer y a las comorbilidades derivadas del tratamiento anticanceroso, y tienen, además, que evaluar los aspectos económicos y éticos de la preservación de la fertilidad.²⁹

TABLA 46.5 Estrategias plausibles para la preservación y la restauración de la fertilidad de hombres con cáncer

Edad	Antes del tratamiento anticanceroso (preservación de la fertilidad)	Durante el tratamiento anticanceroso (preservación de la fertilidad)	Después del tratamiento anticanceroso (restauración de la fertilidad)
Prepuberal (0-14 años)	<ul style="list-style-type: none"> • Congelación de tejido testicular 	<ul style="list-style-type: none"> • Blindaje gonadal • Fraccionamiento de la quimioterapia y la radioterapia • Farmacoterapia neoadyuvante citoprotectora 	<ul style="list-style-type: none"> • Autotrasplante de tejido testicular congelado • Células madre
Adolescentes y adultos jóvenes (15-24 años)	<ul style="list-style-type: none"> • Congelación de semen • Congelación de tejido testicular 	<ul style="list-style-type: none"> • Análogos de la GnRH y supresión hormonal • Blindaje gonadal • Fraccionamiento de la quimioterapia y la radioterapia • Farmacoterapia neoadyuvante citoprotectora 	<ul style="list-style-type: none"> • IUI/FIV/IICE utilizando semen congelado • Autotrasplante de tejido testicular congelado • Células madre
Adultos (25-40 años)	<ul style="list-style-type: none"> • Congelación de semen • Congelación de tejido testicular 	<ul style="list-style-type: none"> • Análogos de la GnRH y supresión hormonal • Blindaje gonadal • Fraccionamiento de la quimioterapia y la radioterapia • Farmacoterapia neoadyuvante citoprotectora 	<ul style="list-style-type: none"> • IUI/FIV/IICE utilizando semen congelado • Autotrasplante de tejido testicular congelado • Células madre

FIV, fecundación *in vitro*; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; IICE, inyección intracitoplásmica de espermatozoides; IUI, inseminación intrauterina.

Aunque más del 80% de los oncólogos creen que la salud reproductiva es un aspecto importante de la asistencia a los pacientes con cáncer, más del 70% no se sienten bien preparados para evaluar y abordar convenientemente estas cuestiones.³²¹ La edad del médico, el entorno asistencial, la percepción de una formación inadecuada, el tiempo y los recursos disponibles, y la visión personal de los deseos y la disposición del paciente en lo referente a cuestiones relacionadas con la salud reproductiva influyen también en que la oncofertilidad se incluya o no en el conjunto de los cuidados oncológicos.^{25,321} En el caso de médicos que tratan a pacientes pediátricos o adolescentes con cáncer, el reparo a plantear temas relacionados con la salud reproductiva a pacientes sexualmente inmaduros y a sus progenitores es también un obstáculo que influye en la extensión con que se abordan estas cuestiones. En concreto, los médicos expresan dudas en cuanto a la capacidad de toma de decisiones de los pacientes sobre cuestiones que puedan afectar a su futura fertilidad.³²²

Tanto los hombres como las mujeres contemplan la fertilidad como una cuestión prioritaria para su bienestar psicológico y social. Aunque hay cada vez más pacientes con cáncer a los que se proporciona información sobre la preservación de la fertilidad antes del tratamiento, las opciones disponibles para la preservación de la fertilidad están muy infrautilizadas,²¹ debido, en parte, a una insuficiente derivación de los pacientes a especialistas en reproducción después del asesoramiento inicial.³²³ Los pacientes que son evaluados por un especialista en reproducción tienden a expresar una mejor comprensión de las opciones disponibles para la preservación de la fertilidad antes del inicio del tratamiento, independientemente de que luego decidan adoptarlas o no.³²³ Por tanto, un asesoramiento eficaz sobre preservación de la fertilidad requiere un alto nivel de comunicación y coordinación, así como un sentimiento de responsabilidad compartida por parte del personal sanitario que trate el cáncer (oncólogos, cirujanos, radioterapeutas) y los especialistas en fertilidad e investigadores científicos.³²⁴

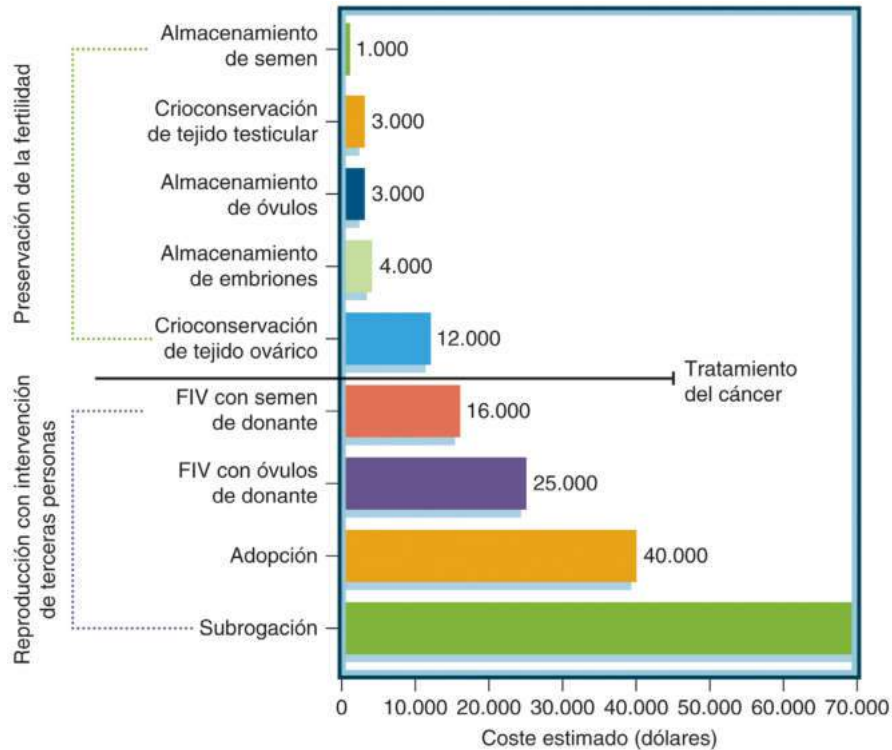
Poblaciones especiales de pacientes

La relación entre la salud reproductiva y el diagnóstico y el tratamiento del cáncer es especialmente compleja en el caso de las minorías étnicas, culturales y sexuales. La provisión de asesoramiento sobre oncofertilidad depende de la etnia del paciente.³²⁰ La perspectiva de los pacientes con cáncer sobre el papel que desempeña en su bienestar global la salud reproductiva se ve influida por sus creencias específicas sobre las enfermedades, la espiritualidad y la mortalidad,³²⁵ su confianza en el sistema médico³²⁶ y la toma de decisiones médicas,³²⁷ su sexualidad,^{328,329} su identidad y autonomía personal,³³⁰ y su CV.³³¹ Además, la selección de una u otra opción de preservación de la fertilidad depende también de las creencias religiosas y culturales de los pacientes, concretamente en lo que se refiere a

la obtención y almacenaje de gametos, a la fecundación, a la procreación y a la subrogación.³³² Por tanto, los especialistas en oncofertilidad han de tener en cuenta estos aspectos culturales, ya que pueden mejorar la comunicación entre médico y paciente, reducir los remordimientos por la decisión tomada y mejorar la CV en lo referente a la salud.³²⁶

Las minorías sexuales se enfrentan a diversos retos relacionados con la intimidad, la fertilidad y la paternidad antes, durante y después del tratamiento anticanceroso. Por una parte, los miembros de la comunidad de personas lesbianas, gais, bisexuales, transgénero y *queer* (LGBTQ) con cáncer experimentan preocupaciones parecidas a las de las personas heterosexuales en lo relativo a sus relaciones, fertilidad e imagen corporal. Por otra parte, los pacientes LGBTQ con cáncer presentan la particularidad de su creencia en la «familia escogida», una familia basada en el amor y la afinidad sin que exista necesariamente relación de consanguinidad o biológica alguna; están más abiertos a formas alternativas de maternidad y paternidad, como la adopción, la donación de gametos y la subrogación, y afirman que la fertilidad influye menos en sus relaciones que en las de los pacientes heterosexuales con cáncer. Como hay muchos médicos que no abordan adecuadamente estas particularidades de la intimidad, las relaciones y la organización de una familia, casi una tercera parte de los pacientes LGBTQ afirman no haber recibido un asesoramiento adecuado sobre salud reproductiva antes del tratamiento anticanceroso.³³³

Las decisiones relacionadas con la fertilidad y la organización familiar son también complejas en el caso de las mujeres embarazadas con cáncer, que constituyen alrededor del 0,1% de la población de mujeres embarazadas.³³⁴ Aunque son poco frecuentes, entre los cánceres diagnosticados más frecuentemente durante el embarazo se encuentran los de mama (el más común) y los cervicales, los linfomas de Hodgkin, los linfomas no hodgkinianos, los de ovario, los melanomas malignos, las leucemias, y los tumores tiroideos y colorrectales.^{335,336} Las mujeres embarazadas con cáncer pueden tener dificultades para diferenciar los síntomas relacionados con el cáncer de los propios del embarazo, se muestran reacias a someterse a determinadas pruebas de imagen u otros procedimientos diagnósticos y temen que cánceres difíciles de detectar clínicamente queden enmascarados por los cambios corporales que conlleva el embarazo. Por todo ello, presentan un riesgo más elevado de interrupción del embarazo.³³⁷ Debido a la complejidad del cáncer durante el embarazo, se han publicado directrices para la asistencia prenatal a estas mujeres embarazadas y con cáncer.³³⁸ Los tratamientos que requieran cirugía, radioterapia o quimioterapia hacen precisa la participación de un equipo multidisciplinario de oncólogos, obstetras, neonatólogos, cardiólogos, farmacólogos, cirujanos, radioterapeutas, y expertos en ética médica y salud mental. Se han descrito tasas hasta del 86% de nacidos vivos en mujeres embarazadas con cáncer, mien-



• **Figura 46.3** Coste de la preservación de la fertilidad frente a la reproducción con la intervención de terceras personas. Los costes dependen del estado, la institución sanitaria y las coberturas de las compañías de seguros. En los costes de la preservación de la fertilidad no se incluyen las cuotas anuales que se deben satisfacer por el almacenamiento de tejidos reproductivos (alrededor de 250 dólares/año) ni el coste de la fecundación *in vitro* (FIV; aproximadamente 12.000 dólares). (Por cortesía de Oncofertility Consortium y Teresa K. Woodruff.)

tras que las proporciones de partos prematuros, bajo peso al nacer y necesidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos neonatales son del 48, el 21 y el 41%, respectivamente. La edad de la madre, el tipo de cáncer, la extensión de la enfermedad (sistémica o localizada) y el tipo de agente quimioterapéutico (p. ej., a base de platino, taxanos) son factores de riesgo en relación con determinados desenlaces adversos obstétricos y neonatales en mujeres embarazadas con cáncer. Por ello, se han utilizado modificaciones de las formas estándar de administración de la quimioterapia (p. ej., después de primer trimestre y no más tarde de la trigésima quinta semana de gestación) para reducir el riesgo de malformaciones congénitas y la mielosupresión, respectivamente.³³⁹ La elección del momento apropiado y los cuidados perioperatorios previos a la intervención quirúrgica han permitido reducir el riesgo de parto prematuro en mujeres con cáncer.³⁴⁰ No obstante, las mujeres sometidas a radioterapia para el tratamiento del cáncer experimentan un incremento de riesgo de aborto dependiente de la dosis, parto prematuro, placentación anómala, posición fetal anormal y bajo peso al nacer en embarazos subsiguientes.^{31,341} No se conocen todavía las consecuencias finales a largo plazo del tratamiento anticanceroso durante el embarazo sobre posibles recidivas del cáncer ni sobre la salud general de la mujer.³⁴² Cabe destacar que el crecimiento, la función cardíaca, la capacidad neuropsicológica y la salud general de los niños nacidos de madres que han padecido cáncer durante el embarazo son comparables a los de los controles.³⁴³

Consideraciones económicas y éticas

Alrededor del 50% de los supervivientes al cáncer se enfrentan a dificultades económicas 1 año después del diagnóstico.³⁴⁴ De hecho, al compararlas con controles apareados, las personas que padecen cáncer tienen una probabilidad 2,6 mayor de quiebra a los 5 años del diagnóstico, y el riesgo es especialmente alto entre los que tienen edades comprendidas entre los 21 y los 44 años.³⁴⁵ Esta «toxicidad económica»

comprende todos los aspectos financieros que afectan a los pacientes con cáncer durante el curso del diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento. La toxicidad económica es especialmente gravosa para los pacientes con cáncer más jóvenes e influye de forma importante en las decisiones relativas a la preservación de la fertilidad.³⁴⁵ Los gastos diversos que conlleva la preservación de la fertilidad se muestran en la figura 46.3. Muchos planes de seguros no cubren los costes asociados a la preservación de la fertilidad, y la cobertura de los costes asociados a la infertilidad yatrogena solo es obligatoria en dos estados. Además, algunos seguros cubren exclusivamente el coste de la estimulación ovárica, pero no el precio del almacenamiento de óvulos o embriones. Por ello, la preservación de la fertilidad puede resultar inasequible para muchos pacientes con cáncer en edad fértil.³⁴⁶ De hecho, más del 20% de los pacientes con cáncer consideran el precio el factor principal que les lleva a no adoptar medidas para la preservación de la fertilidad.³²⁰ Las disparidades en la capacidad financiera dan origen a una menor CV relacionada con la asistencia sanitaria, especialmente entre determinadas minorías étnicas.^{344,347} Por ello, se está intentando desarrollar programas de información y orientación financiera que hagan más llevadera la carga económica que supone la preservación de la fertilidad.³⁴⁸

La provisión de un asesoramiento adecuado sobre salud reproductiva antes del tratamiento anticanceroso y el inicio a su debido tiempo de este último suelen entrar en colisión en el momento del diagnóstico del cáncer, lo que plantea complejos problemas éticos. Entre ellos se encuentran el planteamiento de las diferentes opciones para la preservación de la fertilidad, aunque ello pueda suponer un retraso del inicio del tratamiento; el continuo respeto a la confidencialidad y privacidad del paciente; la aprobación y el consentimiento para la preservación de la fertilidad en niños y adolescentes; la asignación de derechos para la utilización, la destrucción o la donación en el futuro de los tejidos conservados (incluida la reproducción póstuma); la utilización de técnicas de diagnóstico genético antes de la futura reimplantación con fines reproductivos; el reparto de los costes generados por la pre-

servación de la fertilidad entre el paciente y sus parejas implicadas; el posible impacto sobre la CV de la progenie de los supervivientes al cáncer, y la evitación de crear falsas esperanzas acerca de la fertilidad futura en pacientes con mal pronóstico.³⁴⁹ En el caso de pacientes con cáncer en edad prepuberal, las conversaciones sobre salud reproductiva relativas a anticoncepción, sexualidad y futura fertilidad, así como sobre los procedimientos de obtención de semen en los niños y de tejido ovárico en las niñas, se diseñan según la percepción por parte de padres y médicos de la madurez sexual del niño.³⁵² Los supervivientes adultos al cáncer que recibieron asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad en edades tempranas pueden estar en desacuerdo con las decisiones tomadas por sus progenitores en el momento en que se diagnosticó el cáncer.³⁵⁰ Muchos supervivientes al cáncer se ven sometidos a presión social y emocional, en el sentido de utilizar el tejido gonadal o los gametos almacenados como vía para lograr la maternidad o la paternidad genéticas, especialmente en el contexto de los constructos sociales idealizados de feminidad, masculinidad y progenitura.³⁵¹ Además, la consideración de los aspectos bioéticos, legales y regulatorios es especialmente importante en el caso de los pacientes jóvenes con cáncer que se estén planteando optar por técnicas experimentales para la preservación de la fertilidad, así como para supervivientes al cáncer que deseen utilizar técnicas de aloinjerto o isoinjerto de tejidos reproductivos o la gestación subrogada como medio para ser padres.³⁵² Por ello, muchas instituciones han formado grupos de trabajo para guiar a cada paciente con cáncer concreto a lo largo de esta maraña de consideraciones éticas a las que habrá de enfrentarse durante los procesos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de su enfermedad.

Métodos para enfrentarse a los desafíos

Provisión de asesoramiento personalizado del riesgo

La disponibilidad de información sobre el riesgo de infertilidad debida al cáncer o a un determinado tratamiento anticanceroso es de vital importancia para la toma informada de decisiones acerca de los procedimientos de preservación de la fertilidad. Esto es especialmente cierto en el caso de las mujeres, ya que las técnicas de preservación de la fertilidad femenina de que se dispone son caras y requieren días o semanas para llevarlas a cabo. Varios estudios de cohortes han puesto de manifiesto la disminución de la fertilidad femenina y masculina después de los tratamientos anticancerosos; la probabilidad de tener hijos se redujo a la mitad en el Scandinavian Cohort Study y en el Childhood Cancer Survivor Study.³⁵³⁻³⁵⁵ No obstante, aún no se han llevado a cabo estudios prospectivos de un tamaño suficiente, y la realización de estudios controlados y aleatorizados en esta población de pacientes es difícil debido al tiempo que se necesita para evaluar la fertilidad después del tratamiento. Un obstáculo concreto es el tamaño de la muestra, debido a la heterogeneidad de edades de los pacientes, estadios de los tumores y tratamientos aplicados. Los estudios prospectivos u observacionales se han de prolongar durante años a décadas para poder constatar si un determinado tipo de tumor o tratamiento anticanceroso reduce prematuramente la reserva ovárica y la fertilidad. La selección de pacientes también se presta a sesgos, ya que los pacientes que deciden participar en estos estudios están especialmente preocupados por su fertilidad. Pese a todos estos obstáculos, se han llevado a cabo esfuerzos para tratar de comprobar cuáles son los factores predictivos de infertilidad entre los pacientes con cáncer, y se ha llegado a la conclusión de que los más importantes son la edad en las mujeres y el tipo de tratamiento anticanceroso tanto en los hombres como en las mujeres. La evaluación previa al tratamiento de la reserva ovárica o de la producción de semen es un primer paso importante para estimar el riesgo de infertilidad, ya que la función reproductiva puede estar ya afectada en los pacientes con cáncer. Después del tratamiento anticanceroso con quimioterapia o radioterapia, la función ovárica o testicular puede tardar meses o años en recuperarse. En los hombres, se deben llevar a cabo repetidamente análisis de semen para comprobar la recuperación de su producción, que puede demorarse años desde la finalización del tratamiento hasta que las células

madre del testículo reinicien la espermatogénesis. Aunque en la mayoría de los estudios se ha utilizado la amenorrea como marcador indirecto de la pérdida de la fertilidad femenina, no se trata de un marcador exacto; de hecho, la reaparición de menstruaciones regulares no siempre implica la recuperación de la fertilidad. Se necesitan más y mejores marcadores de la función ovárica para poder asesorar adecuadamente a las pacientes sobre el riesgo de infertilidad y el estado de fertilidad antes y después de los tratamientos anticancerosos.

Práctica y conocimientos médicos, y barreras de acceso a la asistencia clínica

La oncofertilidad es una disciplina puente entre las ciencias de la reproducción y la oncología, y que tiene por objeto preservar la fertilidad de los pacientes a los que se ha diagnosticado cáncer. La consecución de este objetivo requiere una estrecha colaboración entre especialistas en el tratamiento del cáncer y de la infertilidad, cuyas prioridades frecuentemente chocan entre sí. Las conversaciones mantenidas con los pacientes acerca del riesgo que suponen el cáncer y su tratamiento para la fertilidad y sobre las opciones que existen para preservarla son inevitablemente complejas, no solo porque hay que enfocarla desde distintas perspectivas, sino también porque el tiempo es un elemento crucial, especialmente en los pacientes con los tipos más agresivos de cáncer. Esta cuestión puede ser especialmente compleja en el caso de niños con cáncer, obligando a los médicos a evaluar el riesgo de infertilidad a largo plazo y a ofertar técnicas adecuadas para la preservación de la fertilidad desde el mismo momento en que se plantea la necesidad urgente de un tratamiento con toxicidad gonadal. Las opciones para la preservación de la fertilidad para los pacientes más jóvenes (obtención y crioconservación de gametos inmaduros) siguen siendo experimentales en gran medida, y estos procedimientos solamente están disponibles en unos pocos centros sanitarios. De hecho, uno de los retos más importantes en este terreno es la necesidad de que sociedades profesionales de disciplinas muy diversas aborden la infertilidad en su campo clínico concreto; oncólogos, urólogos, otros profesionales sanitarios afines y endocrinólogos especialistas en reproducción (de adultos y pediátricos) han de formar parte de los equipos.

Aunque cada vez se asume más la necesidad de la existencia de la disciplina de la oncofertilidad y de la colaboración entre la oncología y la endocrinología reproductiva, y se han creado en diferentes partes del mundo sociedades científicas que han publicado directrices para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer,^{50,356} todavía existen fisuras a la hora de acceder a los conocimientos, a los propios procedimientos y al apoyo en este sentido. Para acometer más exhaustivamente la cuestión de la infertilidad iatrogénica tras los tratamientos anticancerosos, es esencial que los centros oncológicos, los especialistas en endocrinología reproductiva e infertilidad, y las clínicas de infertilidad compartan información sobre oncofertilidad. Se deben remitir regularmente actualizaciones sobre estas cuestiones a todas las personas interesadas. Se debe involucrar a los medios de comunicación sociales y tradicionales. Se deben distribuir ampliamente recursos multiplataforma y hacer que se encuentren disponibles en Internet. También se debe promover la utilización de aplicaciones móviles que enlacen a médicos y pacientes con el universo de la atención en oncofertilidad.

La inclusión de apoyo psicológico en los modelos de atención clínica en oncofertilidad es esencial

El apoyo psicológico durante el proceso de toma de decisiones en cuestiones relativas a la oncofertilidad es esencial, especialmente para los pacientes oncológicos pediátricos, que se enfrentan a retos muy específicos.³⁵⁷ Estos pacientes (o sus progenitores) se pueden ver abrumados por el diagnóstico de cáncer, y tienden a centrarse en lo que es necesario para sobrevivir al cáncer y no en cuestiones relativas a una posible infertilidad en el futuro. Incluso en los casos en que el paciente decide adoptar una estrategia de preservación de la fertilidad, la opción elegida suele ser una que sea rápida y «en un solo paso», como la crioconservación de tejido ovárico, que no retrase el inicio del tratamiento del cáncer ni requiera que el paciente participe

activamente en el tratamiento de preservación de la fertilidad, como sería el caso en la crioconservación de embriones u ovocitos. Esto es algo preocupante, ya que, en muchos casos, los pacientes pueden escoger procedimientos experimentales por ser más rápidos, cuando existen opciones contrastadas, aunque más lentas, que podrían ser como mínimo igualmente eficaces y, sin duda, menos invasivas. Es importante que en la práctica se reconozca la importancia del papel que desempeña el personal de apoyo especializado en oncofertilidad y de los modelos en que se prepara a psicólogos para asesorar y guiar a los pacientes; estos psicólogos pueden después ofrecer apoyo a los pacientes y ayudarlos a la hora de tomar decisiones, ya sea en el ámbito de un único centro sanitario o en su itinerario a lo largo de varios centros. La integración de estas funciones en los cuidados relacionados con la oncofertilidad es una estrategia importante que podría aplicarse a gran escala (estados, regiones o países).

Acceso y asequibilidad

El coste de la preservación de la fertilidad no está al alcance de cualquiera; en EE. UU., el coste inicial de las TRA para la crioconservación de ovocitos es de 9.200 dólares, más una cuota anual por almacenamiento de unos 300 dólares, y a los que habría que añadir 4.400 dólares más para los procesos de descongelación, fecundación e implantación de los óvulos congelados.³⁵⁸ Aunque los seguros, los reembolsos y los costes concretos de cada procedimiento son diferentes en Europa, Asia y Norteamérica, la causa principal de la infrutilización de las TRA, que se encuentran disponibles en todo el mundo desde hace ya 35 años, es el coste de los procedimientos y los fármacos, tanto en el campo oncológico como fuera de él. En muchas partes del mundo, incluidos los países ricos del norte (como EE. UU.), los tratamientos para la infertilidad no suelen estar cubiertos por los seguros médicos.³⁵⁹ En los países del sur, los tratamientos para la infertilidad se consideran artículos de lujo, dada la escasez de recursos y la necesidad de dar prioridad a la atención sanitaria básica, encaminada a salvar vidas.³⁶⁰ En Portugal se han llevado a cabo importantes esfuerzos para mejorar el apoyo financiero a programas de TRA, y, hoy en día, existen centros públicos de TRA que ofertan preservación de la fertilidad para hombres y mujeres, y el 69% del coste de la medicación necesaria está cubierto por la seguridad social.³⁶¹ Muchos países están evaluando el coste de la oncofertilidad, lo que permitirá diseñar estrategias encaminadas a eliminar las barreras debidas a los costes para los pacientes con cáncer. Muchas mujeres y hombres de todo el mundo consideran importante poder tener hijos genéticamente propios,³⁶⁰ y la Organización Mundial de la Salud considera la infertilidad un problema sanitario global.³⁶² La importancia de la progenitura genética y la visión de la infertilidad como un problema de salud pública proporcionan argumentos para intentar introducir más ampliamente la preservación de la fertilidad, especialmente en ámbitos en los que los recursos disponibles son escasos. En último término, los costes y las prioridades se entrelazan, y deben considerarse conjuntamente.

Concienciación pública

Aunque la concienciación pública sobre las cuestiones relativas a la oncofertilidad ha crecido espectacularmente a lo largo de la última década, sigue existiendo un gran desconocimiento e incompreensión sobre la importancia de la preservación de la fertilidad en entornos oncológicos. Los medios de comunicación son una herramienta poderosa para difundir noticias relacionadas con la salud pública y han desempeñado un papel importante a la hora de instruir a la opinión pública en cuestiones relativas a la oncofertilidad. No obstante, esta información no ha llegado suficientemente a personas que no suelen consultar los medios de comunicación, a las de menor preparación intelectual, a las que ignoran las noticias relacionadas con la salud y a las que proceden de entornos con pocos recursos socioeconómicos. La concienciación de la sociedad es el primer paso necesario para conseguir el apoyo popular a cualquier causa. Sin este apoyo, no es fácil que un movimiento se acelere y genere cambios reales. Una de las barreras que impide que la oncofertilidad consiga mayor apoyo popular es la percepción de que las

TRA son procedimientos electivos que no son clínicamente necesarios. Sin embargo, varias organizaciones profesionales médicas consideran la infertilidad una enfermedad, y hay abundantes datos que demuestran el impacto físico, psicológico, social y económico de la infertilidad y de su tratamiento. Uno de los principales objetivos que debe perseguir la oncofertilidad es corregir esta percepción errónea, explicando sus múltiples efectos beneficiosos para los pacientes con cáncer, más allá de la simple preservación de la fertilidad.

Diferenciación entre oncofertilidad, infertilidad y congelación de óvulos por razones sociales

Aunque en la oncofertilidad se emplean los mismos procedimientos de TRA que en el tratamiento de la infertilidad, la oncofertilidad se centra en las necesidades de pacientes jóvenes con cáncer cuya fertilidad futura se puede ver amenazada por el cáncer o por su tratamiento. Es importante diferenciar a los pacientes que requieren tratamientos de oncofertilidad de los que padecen infertilidad tradicional. Al contrario de los pacientes que solicitan asistencia médica por infertilidad, la infertilidad de los pacientes que requieren tratamientos de oncofertilidad es *yatrógena y prevista*, y está directamente relacionada con el tratamiento anticanceroso con el que se intenta salvar sus vidas. Desgraciadamente, estos dos tipos de pacientes se suelen agrupar bajo un mismo paraguas, lo que conduce a que la cobertura de los procedimientos de oncofertilidad quede excluida de los seguros médicos al igual que cualquier otra forma de tratamiento de la infertilidad.³⁶³ Es evidente que considerar los tratamientos de oncofertilidad parte del plan de tratamiento oncológico permitiría diferenciar claramente los tratamientos de oncofertilidad de los de infertilidad, y mejoraría el acceso y la cobertura por parte de los seguros a las TRA específicas de los tratamientos de oncofertilidad.³⁶⁴

Muchas personas tampoco comprenden bien las diferencias entre la utilización de las TRA para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer y el uso de estas mismas TRA para la preservación de la fertilidad para prevenir la infertilidad debida al envejecimiento, lo que se ha denominado *congelación de óvulos por razones sociales*.³⁶⁵ En los últimos años, la congelación de óvulos por razones sociales por parte de mujeres que desean retrasar su maternidad ha recibido gran atención en los medios de comunicación.³⁶⁶ Dado el bajo nivel de conocimientos sanitarios y científicos de gran parte de la población, puede ser difícil para muchas personas comprender las diferencias entre las razones que mueven a preservar su fertilidad a los pacientes con cáncer y a las mujeres sanas a las que preocupa la infertilidad por envejecimiento, especialmente debido a que en ambos casos se utilizan las mismas tecnologías. Preocupa la posibilidad de que el aumento de la demanda de la congelación de óvulos por razones sociales incremente los costes de estos procedimientos para todos los pacientes, incluidos los que requieren tratamientos de oncofertilidad. Se debe trabajar todavía mucho para intentar explicar de manera clara y en un lenguaje que cualquiera pueda comprender las diferencias entre la utilización de las TRA en el campo de la oncofertilidad (p. ej., para tratar la infertilidad) y el uso de estas mismas tecnologías con fines sociales.

Resumen y pasos futuros

En la oncofertilidad confluyen muchas disciplinas, lo que hace precisa la integración de distintas especialidades médicas (oncología, urología, endocrinología reproductiva) entre sí y con las nuevas tecnologías llamadas a abrir nuevos caminos en el futuro. La pérdida de la función reproductiva debido al cáncer ejerce una profunda influencia sobre la salud endocrinológica, la fertilidad y el bienestar psicosocial, por lo que mantenerse atento a la rápida evolución de esta disciplina científica es esencial para garantizar una buena CV a los supervivientes al cáncer.

Bibliografía

La bibliografía completa está disponible *online* en ExpertConsult.com.